

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением радионуклидной диагностики Научного исследовательского института онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Чернова Владимира Ивановича

на диссертационную работу Бисярина Михаила Ивановича на тему: «Возможности использования радионуклидной визуализации лимфотока для создания оптимальных радиационных полей при лучевом лечении больных раком шейки матки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Бисярина Михаила Ивановича посвящена актуальной проблеме современной онкологии.

Рак шейки матки является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью женской половой системы в репродуктивном периоде. По данным международного агентства по изучению рака доля РШМ составляет 9% от всех злокачественных новообразований у женщин. В России РШМ занимает 5,3% в структуре онкологической заболеваемости у женщин и занимает пятое место. Причем в последние годы, к сожалению, в России отмечается рост заболеваемости РШМ на 29,7%.

Точная диагностика поражения регионарных лимфоузлов является ключевым фактором при определении прогноза заболевания и выборе оптимальной лечебной тактики. Принимая во внимание невысокую точность современных инструментальных методов диагностики поражения лимфоузлов (УЗИ, КТ, МРТ) у больных РШМ, радикальная лимфодиссекция рассматривается в качестве неотъемлемого компонента хирургического лечения этой категории больных. Вместе с тем, известно, что у пациенток I-IIА стадиями РШМ частота поражения регионарных лимфоузлов не превышает 5-25%. Таким образом, у большинства этих больных выполнение лимфодиссекции не увеличивает показатели выживаемости, но увеличивает травматичность хирургического лечения и ухудшает функциональные результаты терапии за счет увеличения риска повреждения мочеточников, нервных и сосудистых структур, возникновения лимфокист, формирования отеков нижних конечностей.

Проведение биопсии сигнальных лимфоузлов у больных ранним РШМ может быть важным компонентом на пути сохранения высокой эффективности хирургического лечения при значительном снижении риска возникновения осложнений. Однако до настоящего времени диагностические возможности биопсии сигнальных лимфоузлов при ранних стадиях РШМ остаются мало изученными.

У больных IIВ-IIIАВ стадиями РШМ химиолучевое лечение рассматривается в качестве основного и обеспечивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость на уровне 60-75%. Вместе с тем, высокая частота осложнений химиолучевого лечения со стороны костного мозга, прямой кишки, органов мочеполовой системы диктует необходимость тщательного подхода к определению оптимального объема облучения регионарных лимфоузлов. Как показывает клиническая практика, расширение границ стандартных радиационных полей с целью облучения парааортальных лимфатических узлов у ряда больных может привести к увеличению показателей безрецидивной выживаемости, с

другой стороны, в ряде случаев, эта лечебная тактика сопровождается усилением гематологической токсичности лечения без существенного увеличения эффективности лечения. Использование индивидуальных подходов для выбора оптимального объема облучения регионарных лимфоузлов может обеспечить более высокую эффективность противоопухолевой терапии при сохранении ее безопасности.

Все вышесказанное подтверждает актуальность исследования М.И. Бисярина, посвященного изучению возможностей использования радионуклидной визуализации путей лимфотока для создания оптимальных радиационных полей у больных раком шейки матки, а также вопросам клинического использования биопсии сигнальных лимфоузлов у пациенток с ранним раком шейки матки.

Научная новизна

Научная новизна исследования М.И. Бисярина не вызывает сомнений. Автором впервые установлена возможность использования ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфоузлов для персонификации лучевой терапии (облучения регионарных лимфоузлов) у больных раком шейки матки. Научная новизна полученных данных подтверждена патентом РФ.

Кроме того, М.И. Бисярин провел большую работу, направленную на изучение диагностических возможностей биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком шейки матки IAB-IIA. В частности, автор провел сравнительный анализ результатов биопсии сигнальных лимфоузлов с данными морфологического исследования лимфоузлов, удаленных при последующей радикальной лимфодиссекции. Проведенный анализ позволил установить высокую информативность биопсии сигнальных лимфоузлов у женщин с билатеральной (в обеих половинах таза) локализацией сигнальных лимфоузлов и низкие диагностические возможности метода в тех случаях, когда сигнальные лимфоузлы были расположены в одной половине таза. Кроме того, диссертант показал, что различные варианты топографии сигнальных лимфоузлов ассоциируются с различной вероятностью опухолевого поражения регионарных лимфоузлов у больных раком шейки матки IAB-IIA стадии. Установлено, что при молатеральной локализации сигнальных лимфоузлов, особенно при их расположении по типу «хоккейной клюшки», частота обнаружения метастазов в регионарных лимфоузлах составила 20%, в то время как у женщин с билатеральным расположением сигнальных лимфоузлов она снижалась до 6,4%.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Практическая значимость диссертационной работы М.И. Бисярина определяется тем, что он, с одной стороны, показал, что информативность биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком шейки матки IAB-IIA стадии определяется рядом клинических и инструментальных факторов. В частности, автором установлено, что проведение ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфоузлов позволяет определить группу больных с высокой информативностью биопсии сигнальных лимфоузлов. С другой стороны, автор обнаружил, что у женщин с молатеральным расположением сигнальных лимфоузлов их биопсия может быть сопряжена с высоким риском получения ложноотрицательных заключений и не может быть рекомендована к использованию в широкой клинической практике.

Диссертант установил, что визуализация сигнальных лимфоузлов в обеих половинах таза, которая наблюдалась более чем у половины обследованных женщин

(60,7%) указывала на высокую вероятность совпадения между топографией пораженных регионарных лимфоузлов с топографией сигнальных лимфоузлов. Таким образом, у этой категории больных результаты ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфоузлов могут быть использованы для формирования индивидуальных полей облучения у женщин, страдающих раком шейки матки I-IIA стадии.

Интересной находкой проведенного исследования явились данные о небольшой частоте обнаружения сигнальных лимфоузлов в пресакральной области, что ставит вопрос о целесообразности включения этой группы лимфоузлов в объем стандартной лучевой терапии. В свою очередь, исключение пресакральных лимфоузлов из стандартного объема облучения может существенно снизить радиационную нагрузку на прямую кишку и уменьшить риск возникновения осложнений лучевого лечения.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Автором проведен широкий спектр исследований по изучаемой проблеме. Методы исследования информативны, цели и задачи адекватны. Полученные результаты и выводы, представленные в работе, обоснованы и достоверны. Статистический анализ выполнен с помощью пакета прикладных современных программ для количественного и качественного анализа.

Диссертационная работа М.И.Бисярина основана на анализе достаточного клинического материала, включающего результаты обследования 56 пациенток раком шейки матки, находившихся на обследовании и лечении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2017 по 2019 года. Автором установлено, что при использовании отечественного РФП ^{99m}Tc -технефит после его интра-, перитуморального введения ОФЭКТ-КТ исследование позволило выявить и установить топографию сигнальных лимфатических узлов у 51 (92,7%) из 55 больных, вошедших в исследование. Полученные данные убедительно показывают высокую эффективность метода маркировки сигнальных лимфоузлов у больных раком шейки матки с помощью отечественного РФП «Технефит». Проведенное диссертантом исследование позволило определить разнообразие путей лимфотока от опухоли шейки матки. Интересной и важной находкой исследования оказалось наличие взаимосвязи между характером лимфотока и частотой поражения регионарных лимфоузлов у больных IAB-IIA стадиями рака шейки матки. Обнаружено, что наиболее высока вероятность поражения тазовых лимфоузлов при моностеральном варианте лимфотока, особенно при лимфотоке по типу «хоккейной клюшки». Напротив, при визуализации сигнальных лимфоузлов в обеих половинах таза метастазы в регионарных лимфоузлах выявлялись в 6,4% случаев и во всех случаях корректно определялись при биопсии сигнальных лимфоузлов. Более того, М.И. Бисярин показал, что у женщин с билатеральным типом лимфотока топография метастатически измененных и сигнальных лимфоузлов совпадала, что дало возможность автору сделать вывод о целесообразности использования данных ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфоузлов для индивидуального планирования лучевой терапии. Необходимо отметить, что тщательное изучение ОФЭКТ-КТ топографии сигнальных лимфоузлов дало возможность сформулировать диссертанту ряд важных заключений. В частности, было установлено, что у трети женщин (35%) в парааортальной области визуализировались лимфоузлы, накапливающие радиоколлоиды, что позволило высказать предположение о

том, что именно у этих больных может обсуждаться вопрос о целесообразности «профилактического» облучения не только тазовых, но и забрюшинных лимфоузлов.

Автор показал, что у больных раком шейки матки IAB-IIA стадии отмечается низкая частота визуализации сигнальных лимфоузлов в пресакральной области – в 1,9% случаев. Полученные данные позволили поставить под сомнение целесообразность включения пресакральных лимфоузлов в стандартный клинический объем, предназначенный для облучения тазовых лимфоузлов у больных РШМ. С другой стороны, в тех случаях, когда при ОФЭКТ-КТ исследовании сигнальные лимфоузлы определялись в пресакральной области необходимость их включения в объем облучения не вызывает сомнения.

Полученные результаты, содержащиеся в диссертации, научно обоснованы и достоверны. Обоснованность научных результатов подтверждается корректной статистической обработкой с использованием пакета прикладных современных программ для количественного и качественного анализа. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатом анализа полученных данных, они вытекают из содержания работы и содержат решение поставленных перед исследователем задач.

Основные положения диссертации и результаты диссертационной работы представлены в печати, обсуждены на международных, Российских и регионарных конференциях. Результаты исследования опубликованы в 5 научных работах, в том числе имеются 2 статьи в журналах рекомендованных ВАК и 2 публикации в ведущих иностранных журналах, цитируемых в базах данных Web of Science и Scopus.

Структура работы

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 127 страницах, иллюстрирована 17 таблицами и 48 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, содержащей 201 источник.

Во **введении** диссертант раскрывает актуальность проблемы, обосновывает необходимость проведения данного исследования, подчеркивает цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую ценность работы, а также положения, выносимые на защиту. Интересным представляется и описание методологии исследования, где автор раскрывает концепцию и методические подходы к вопросам визуализации, биопсии сигнальных лимфоузлов и использовании этой информации для планирования лучевой терапии.

Первая глава посвящена обзору литературы, включающего эпидемиологические данные о распространенности рака шейки матки, основных методах лечения этого заболевания. Представлена детальная информация об основных методах диагностики распространенности рака шейки матки. Даны обоснования актуальности метода биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком шейки матки, представлены результаты основных клинических исследований, посвященных этой теме.

Кроме того, представлены данные о современных принципах сочетанной лучевой терапии рака шейки матки. Подробно обсуждены подходы к определению оптимального объема облучения регионарных лимфоузлов, указаны существующие противоречия во взглядах на необходимый и достаточный объем облучения тазовых и парааортальных лимфоузлов. На основании представленных данных обоснована актуальность изучения

индивидуальной особенностей лимфооттока от новообразований шейки матки для установления топографии радиационных полей.

Обзор написан обстоятельно, хорошим литературным языком, глава читается легко, снабжена необходимыми ссылками на наиболее важные работы в изучаемой области.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В начале главы дана подробная характеристика 55 больных, вошедших в анализ. Представлены методы диагностики распространенности опухолевого процесса, принципы стадирования заболевания. Особое внимание уделено изложению использованной методики биопсии сигнальных лимфоузлов, способу перитумарального введения радиоколлоидов, последующей ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфоузлов, технологии их интраоперационной детекции, забора материала и последующего гистологического исследования.

Представлены основные принципы планирования лучевой терапии у больных раком шейки матки, стандарты облучения регионарных лимфоузлов. Особое внимание уделено описанию основных принципов анализа полученных данных для установления роли радионуклидной визуализации путей лимфотока от первичной опухоли (топография лимфоузлов, накапливающих радиоколлоиды) в определении индивидуальной топографии радиационных полей.

В заключительном разделе главы детально описаны статистические методы обработки полученных данных, алгоритмы расчета диагностических возможностей биопсии сигнальных лимфоузлов. Представлены критерии интерпретации полученных заключений как истинно положительных, ложно положительных, истинно отрицательных и ложноотрицательных.

Третья глава содержит результаты собственных исследований и посвящена изучению информативности ОФЭКТ-КТ визуализации и биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных ранними стадиями рака шейки матки. Автор указывает на высокую эффективность маркировки сигнальных лимфоузлов с отечественным препаратом «Технефит» - с помощью ОФЭКТ-КТ исследования сигнальные лимфатические узлы были визуализированы у 92,7% больных, включенных в исследование. Во всех этих случаях маркированные лимфоузлы были успешно детектированы при хирургическом лечении.

Чрезвычайно важной представляется информация о разнообразии путей лимфотока от опухолей шейки матки. Диссертант показал, что в 60,7% случаев лимфотока имел билатеральный, а в оставшихся 39,3% наблюдениях – моностеральный характер. Кроме того, М.И.Бисярин описал дополнительный вариант моностерального лимфотока – лимфоток по типу «хоккейной клюшки», который характеризуется накоплением РФП в наружных, внутренних подвздошных и/или obturatorных лимфоузлов, расположенных в одной половине таза, при этом, общие подвздошные лимфоузлы визуализируются либо контралатерально, либо с обеих сторон. Несомненно, чрезвычайно важным, как с практической, так и с научной точки зрения, является обнаруженная достоверная корреляция между, установленной при ОФЭКТ-КТ исследовании, топографией сигнальных лимфоузлов и вероятностью метастатического поражения тазовых лимфоузлов. Так, по данным М.И.Бисярина, наиболее высокий риск поражения регионарных лимфоузлов отмечался у больных с лимфотоком по типу «хоккейной клюшки» и у других больных с моностеральной локализацией сигнальных лимфоузлов.

Анализ результатов биопсии сигнальных лимфоузлов позволил автору сделать ряд принципиальных выводов, которые позволят конкретизировать показания и противопоказания к использованию данного метода диагностики. В частности, диссертантом установлено, что у больных с моностеральной локализацией сигнальных лимфоузлов при ОФЭКТ-КТ исследовании, биопсия сигнальных лимфоузлов характеризуется высокой частотой ложноотрицательных заключений. Напротив, у женщин с билатеральным лимфотокотом от опухоли шейки матки биопсия сигнальных лимфоузлов точно предсказывала статус регионарных лимфоузлов во всех случаях.

Чрезвычайно интересным представляется раздел диссертационной работы, в котором анализируется, каким образом данные ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфоузлов могут повлиять на выбор тактики лучевого лечения больных раком шейки матки. Автор провел сопоставление полученных данных о локализации сигнальных лимфатических узлов с топографией стандартных радиационных полей. С одной стороны, низкая частота визуализации сигнальных лимфоузлов в пресакральной области позволила диссертанту высказать предположение о том, что указанная группа тазовых лимфоузлов не нуждается в рутинном включении в стандартный объем облучения тазовых лимфоузлов у больных раком шейки матки. Напротив, автор отметил достаточно высокий процент (30,7%) ОФЭКТ-КТ визуализации парааортальных лимфоузлов. Несмотря на то, что в большинстве случаев эти узлы являются лимфоузлами второго порядка, М.И. Бисярин высказывает справедливое предположение о том, что именно у этих больных раком шейки матки может обсуждаться вопрос о целесообразности проведения облучения парааортальных лимфоузлов.

Заключение представляет основные этапы и результаты исследования, полученные в диссертационной работе.

Выводы логично вытекают из данных проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации конкретные, понятные и могут иметь важное значение для практикующих онкологов и радиотерапевтов.

Содержание автореферата соответствует существующим требованиям, включает все основные положения и выводы диссертационной работы, изложен кратко, ясно, в классическом стиле.

Принципиальных замечаний нет, но есть некоторые замечания к характеру изложения работы, которые не снижают ее научной и практической значимости:

В основном тексте встречаются неточные формулировки, грамматические ошибки и стилистические неточности. Кроме того, хотелось бы, чтобы в обзоре литературы более полно были представлены данные о результатах использования биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком шейки матки. В разделе материалы и методы было бы уместно дать более подробное обоснование положения о том, что у больных раком шейки матки после около-, внутри- опухолевого введения радиоколлоидов все лимфоузлы, накапливающие радиоколлоиды, рассматриваются в качестве сигнальных лимфоузлов. Тем более, что данный подход был использован практически во всех крупных проспективных исследованиях и существующих методических рекомендациях.

Кроме того в процессе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Что принималось за истинно положительные, ложноположительные, истинно отрицательные и ложноотрицательные значения при расчете чувствительности и специфичности метода визуализации сигнальных лимфатических узлов?

2. Выполнялась ли в процессе хирургического лечения экстренное патоморфологическое исследование сигнальных лимфатических узлов или анализ их состояния осуществлялся в плановом порядке?

3. Проводилось ли коррекция полей облучения при выполнении лучевой терапии у Ваших пациентов с учетом топография сигнальных лимфатических узлов? Как вы считаете, в каком проценте случаев потребуются такая коррекция при внедрении визуализации лимфотока в клиническую практику?

4. Учитывая молодой возраст и ранние стадии заболевания, применяли ли Вы технологии органосохраняющего хирургического лечения Ваших пациенток?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Задачи исследования успешно решены по всем пунктам. Особого внимания заслуживают данные, посвященные использованию данных ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфоузлов для оптимизации и индивидуализации топографии радиационных полей у больных раком шейки матки. Представляют несомненный интерес данные о различной информативности биопсии сигнальных лимфоузлов у больных с моно- и билатеральной локализацией сигнальных лимфоузлов, что может рассматриваться в качестве важного признака при отборе больных раком шейки матки для проведения биопсии сигнальных лимфоузлов.

Результаты представленного исследования могут быть рекомендованы к клиническому использованию в специализированных учреждениях онкологического профиля, а также применимы в учебном процессе на кафедрах онкологии медицинских ВУЗов.

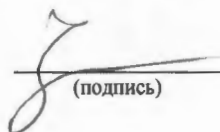
Заключение

Диссертационная работа Бисярина Михаила Ивановича «Возможности использования радионуклидной визуализации лимфотока для создания оптимальных радиационных полей при лучевом лечении больных раком шейки матки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. В ней решены актуальные задачи, касающиеся вопросов определения локализации сигнальных лимфоузлов и путей лимфотока от злокачественных новообразований шейки матки и использования этих данных для определения топографии радиационных полей, а также, установлены диагностические возможности биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком шейки матки I-IIa стадии. По объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, количеству публикаций работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления правительства РФ от 21.04.16 №335 и от 02.08.2016

№748) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением радионуклидной диагностики Научного исследовательского института онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Чернов Владимир Иванович

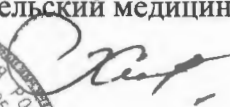


(подпись)

«18» ноября 2020 г

Подпись В.И.Чернова заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», кандидат биологических наук



И.Ю.Хитринская

Чернов Владимир Иванович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ),

634009, г.Томск, пер. Кооперативный, 5

Телефон: +7 (3822) 42-62-84 Факс: +7 (3822) 51-40-97

E-mail: chernov@tnimc.ru

