

«УТВЕРЖДАЮ»

Врио директора Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор,



В.А. Степанов

2019 года.

г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертационной работы Мкртчяна Гайка Багратовича «Оценка эффективности детекции сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции у больных раком шейки матки», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — онкология

Актуальность темы диссертации.

Рак шейки матки является одной из наиболее распространенных опухолей у женщин. В настоящее время, это заболевание занимает пятое место в структуре онкологической патологии и встречается в 5,3 % случаев. При этом, удельный вес I этого заболевания стадии составляет 35,0%, II – 30,6%, III – 23,5%, IV – 9,3%.

Доказано, что одним из наиболее важных параметров, влияющих на тактику лечения рака шейки матки, является оценка степени вовлечения в опухолевый процесс региональных лимфатических узлов. Метастатическое поражение лимфатических узлов важный неблагоприятный фактор прогноза

у больных РШМ, влияющим на частоту рецидивов и тем самым на общую и безрецидивную выживаемость. Диагностика поражения лимфатических узлов при РШМ в основном базируется на данных лучевых методов диагностики: компьютерной томографии (КТ) и магниторезонансной томографии (МРТ). В то же время мультицентровыми исследованиями доказано, что чувствительность этих методов недостаточно высока в оценке лимфатического статуса и составляет 40-80%.

В связи с этим, выявление и интраоперационное гистологическое исследование сигнальных лимфатических узлов является актуальным направлением в лечении больных раком шейки матки и позволяет планировать дальнейший объем оперативного вмешательства, а именно, объем лимфаденэктомии и/или радикальной операции.

Следует отметить, выявление и патоморфологическое исследование сигнальных лимфоузлов включены в стандарты и рекомендуются NCCN, ESGO, ESMO в качестве стандартного метода при определении степени распространенности процесса у больных РШМ ранних стадий.

В то же время применение методики определения сигнальных лимфатических узлов в лечении больных раком шейки матки остается дискуссионным. Во-первых это связано с отсутствием рандомизированных и многоцентровых исследований. Во-вторых, в настоящее время отсутствуют отечественные клинические рекомендации по использованию этой методики. В третьих, продолжают обсуждаться вопросы онкологической безопасности и эффективности данного метода у больных раком шейки матки, не систематизированы показания к его применению.

Все вышесказанное обуславливает актуальность проведения исследований по оценке эффективности определения сигнальных лимфатических узлов, методом флуоресценции у больных раком шейки матки.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования, выполненного Мкртчяна Г. Б. не вызывает сомнений. Автором на достаточно большом клиническом материале (160 больных) впервые в РФ доказана непосредственная эффективность флуоресцентного метода в определении сигнальных лимфатических узлов. Высокая эффективность флуоресцентного метода определения сигнальных лимфатических узлов (чувствительность, специфичность и точность метода) доказана автором не только в сравнении с результатами патоморфологического исследования удаленных лимфатических узлов, но и проведенным сравнительным анализе эффективности дооперационной диагностики состояния регионарных лимфатических узлов с использованием методов лучевой диагностики УЗИ и МРТ. Показано, что флуоресцентный метод с использованием индоцианина зеленого позволяет провести топическую диагностику сигнальных лимфатических узлов. Определено оптимальное время для визуализации сигнальных лимфоузлов после введения индоцианина зеленого в строму шейки матки. Автором убедительно показано, что методика определения и биопсии СЛУ является новым, эффективным и безопасным методом не только в хирургическом стадировании рака шейки матки, но и новым подходом к индивидуализации объема хирургического и последующего адъювантного лечения.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Проведенное исследование Мкртчяна Г.Б. имеет большое не только научное, но и практическое значение. Автор показал высокую эффективность флуоресцентного метода с использованием индоцианина зеленого для определения и биопсии сигнального лимфатического узла с последующим интраоперационным патоморфологическим исследованием у больных раком шейки матки. Это дает возможность оценить статус лимфатических узлов, более корректно провести клиническое стадирование в оценки распространенности опухолевого процесса и интраоперационно

индивидуализировать объем оперативного вмешательства, что является важным фактором радикальности проведения оперативного вмешательства. Автором по существу обоснован алгоритм не только адекватного стадирования РШМ начальных стадий, но и предложен новый подход в индивидуализации лечения этой категории, что позволяет рекомендовать эти подходы для широкого внедрения в практическое здравоохранение при лечении больных раком шейки матки.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Автором проведен широкий спектр исследований по изучаемой проблеме. Достоверность основных положений и выводов диссертационной работы не вызывают сомнений. Дизайн исследования понятен, логичен и позволяет произвести правильную оценку эффективности флуоресцентного метода в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки. Работа основана на анализе репрезентативного материала: в исследование включено 160 больных раком шейки матки, проходивших лечение в хирургическом онкогинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» МЗ с 2012-2018гг.

В основную группу вошли 80 больных, которые в период с 2016-2018 г. получили специализированное хирургическое лечение с использованием флуоресцентного метода для детекции и биопсии СЛУ, целью которых являлась оценка статуса лимфатических узлов.

Группу сравнения составили 80 пациенток, которые в период с 2012-2015 г. оперировались в объеме лапароскопической радикальной нервосберегающей гистерэктомии, без применения методов по картированию СЛУ.

Все лечебные и диагностические процедуры выполнены на современном высокотехнологическом уровне.

Автором проанализирована эффективность флуоресцентного метода в

детекции сигнальных лимфатических узлов. При изучении результатов детекции СЛУ препаратом индоцианином зеленым у 78/80 больных (97,5%) произошло окрашивание. Частота одностороннего и двустороннего выявления СЛУ составила 14/78 (18%) и 64/78 (82%) соответственно. Только у 2 пациенток из 80 (2,5%) СЛУ не были обнаружены.

Изучена топография выявления сигнальных лимфатических узлов, где автор показывает, что наиболее частая локализация СЛУ определялась в области бифуркации общей подвздошной артерии – 46%, у 28% больных СЛУ выявлялись в области внутренних подвздошных сосудов, у 13% СЛУ были выявлены в области наружных подвздошных сосудов и в 5% случаях определялись в запирательном пространстве.

Также в работе проанализирована диагностическая информативность биопсии сигнального лимфатического узла: чувствительность – 91%, специфичность – 87%, точность метода – 86%, частота ложноотрицательных результатов – 1,25%.

Данные результаты важны прежде всего с практической точки зрения, так позволяют определить группу пациентов, которым картирование и биопсия СЛУ позволили интраоперационно корректно стадировать заболевание и изменить объём запланированной операции у 10 из 80 больных РШМ основной группы.

На основании полученных данных автор исследования совершенно справедливо делает вывод о целесообразности и непосредственной эффективности выполнения детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки начальных стадий.

В ходе выполнения научного исследования автором были использованы высокоинформативные современные и информативные методы клинической, лучевой визуализации, морфологической и статистической оценки полученных результатов, что определяет высокий методологический уровень и достоверность полученных результатов. Полученные результаты, содержащиеся в диссертации, научно обоснованы и

достоверны. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатом анализа полученных данных, они вытекают из содержания работы и содержат решение поставленных перед исследователем задач.

Результаты диссертационной работы широко представлены в печати, обсуждались на международных, Российских и регионарных конференциях. Результаты исследования опубликованы в 4 печатных работ в научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 135 источника, из коих 25 отечественных и 110 зарубежных. Диссертация содержит 27 таблиц и иллюстрирована 26 рисунками.

Введение традиционно включает в себя краткое обоснование актуальности исследования, научную и практическую значимость работы. На основании сформулированных данных построены цель и задачи работы.

В главе I, посвященной обзору литературы, освещены эпидемиология, факторы риска, лечение рака шейки матки, хирургическое и инструментальное стадирования, а также концепция изучения сигнальных лимфатических узлов.

Глава II – материалы и методы исследования. Глава написана в классическом стиле. Дана достаточно полная характеристика обследованных пациентов. Подробно описаны все методы диагностики и хирургического лечения больных раком шейки матки, включенных в данную научную работу, а также особенности выполнения детекции сигнальных лимфатических узлов.

В главе III представлены результаты сравнительного анализа результатов инструментального и хирургического стадирования. Оценены диагностические возможности детекции сигнальных лимфатических узлов лучевыми и флуоресцентным методами.

В заключении собственные данные сопоставлены с зарубежными аналогами и сделаны заключения по эффективности выполнения детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями. Все выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам исследования.

Автореферат отражает основные положения диссертации, содержит список основных публикаций автора по теме диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Задачи исследования успешно решены по всем пунктам. Особого внимания заслуживает доказанная автором высокая эффективность применения флуоресцентного метода с использованием индоцианина зеленого для определения и биопсии сигнального лимфатического узла с последующим интраоперационным патоморфологическим исследованием у больных раком шейки матки как для адекватного интраоперационного стадирования процесса у этих больных, так и индивидуализации объема оперативного вмешательства и последующей терапии. Данная методика внедрена и используется в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к клиническому использованию в специализированных учреждениях онкологического профиля при выполнении хирургического лечения больных

раком шейки матки, а также использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии медицинских вузов.

В работе не оценены отдаленные результаты лечения, они не были обозначены автором ни в цели, исследования, ни в задачах, однако полученные данные являются перспективными для анализа отдаленных результатов исследования.

Замечания

Принципиальных замечаний нет. Обнаруженные погрешности оформительского характера не влияют на положительную оценку в целом, но возник вопрос, на который хотелось знать мнение соискателя:

-- Каковы перспективы дальнейшего использования определения сигнальных лимфатических узлов при лечении больных раком шейки матки?

Заключение

Диссертация Мкртчяна Гайка Багратовича «Оценка эффективности детекции сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции у больных раком шейки матки», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Берлева Игоря Викторовича, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи – определение эффективности детекции сигнальных лимфатических узлов препаратом индоцианином зеленым для объективизации интраоперационного стадирования и индивидуализации объема лечения больных раком шейки матки.

По своей актуальности, научной новизне, объему и диапазону выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г., №

842 (с изменениями от 01.10.2018 г., №1168), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Мкртчян Г. Б. , заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12. – онкология.

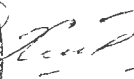
Отзыв обсужден и утвержден на заседании отделения гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол №14 от «30» сентября 2019 года).

Заведующая гинекологическим отделением
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ



Коломиец Л.А.

Подпись Коломиец Л.А. *заверяю*
Ученый секретарь Томского НИМЦ
канд.биол. наук

Хитринская И.Ю.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный , 5.

Телефон 8 (3822) 51 10 29,

факс: 8 (3822) 28-26-76

e-mail: center@tnimc.ru

сайт: www.tnimc.ru