

ОТЗЫВ

Профессора кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доктора медицинских наук, профессора Бахтиозина Рустама Фаридовича на диссертационную работу Смирновой Александры Дмитриевны «Радиомика и радиогеномика внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки).

Актуальность темы

Внутрипеченочная холангиокарцинома (ВПХК) – агрессивная злокачественная опухоль с высокой летальностью и высоким риском рецидива заболевания после радикального хирургического лечения. ВПХК представляет собой злокачественное новообразование, исходящее из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, является второй по распространенности первичной опухолью печени (3% от всех опухолей ЖКТ). Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) считается второй по частоте развития после гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) первичной злокачественной опухолью печени, составляет 5–30% от их числа и менее 2% от всех злокачественных заболеваний. В настоящее время одной из наиболее распространенных методик, применяющихся в диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы, является компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием. Однако несмотря на эффективное применение современных методик лучевой диагностики, в ряде случаев дифференциальная диагностика внутрипеченочной холангиокарциномы с такими новообразованиями печени, как гепатоцеллюлярная карцинома и метастазы колоректального рака может быть затруднена. Сложности диагностики могут быть связаны с небольшим размером новообразований, а также с нетипичным характером контрастирования. Помимо правильной и своевременной постановки диагноза не менее важна точная оценка прогноза пациента. По данным многочисленных публикаций низкая степень гистологической дифференцировки внутрипеченочной холангиокарциномы является предиктором неблагоприятного прогноза, однако на сегодняшний день предоперационная оценка степени дифференцировки требует инвазивных методов диагностики, в частности, биопсии. Возможности КТ в определении степени дифференцировки внутрипеченочной холангиокарциномы остаются ограниченными. Также

представляет интерес проблема определения мутаций генов у пациентов с наличием внутрипеченочной холангиокарциномы. Радиогеномика позволяет быстро и неинвазивно определять молекулярно-генетический статус у пациентов с наличием внутрипеченочной холангиокарциномы. Исследования в области радиогеномики должны проводиться с целью получения больших наборов данных с более точной информацией для стандартизации, чтобы обеспечить значимые и клинически применимые результаты.

Текстурный анализ – активно развивающаяся методика постобработки диагностических изображений, позволяющая получать новые данные из радиологических изображений, выполненных по стандартной методике. Его преимуществом является отсутствие необходимости дополнительного облучения пациента, выполнения дополнительных методов исследования или дополнительного введения контрастных препаратов. Учитывая хорошие результаты использования текстурного анализа при новообразованиях других локализаций, небольшое количество публикаций, посвященных текстурному анализу внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака и отсутствие единой методики выполнения текстурного анализа, диссертационная работа Смирновой А.Д. представляет научный интерес и посвящена актуальной проблеме.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа основана на достаточном объеме клинического материала, методически выполнена согласно требованиям современной доказательной медицины и с применением сложных, адекватных поставленной цели и задачам методов статистической обработки. В ходе работы проведен анализ КТ-изображений 131 пациента с новообразованиями печени, обратившихся в НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского и ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова» ДЗМ.

Был выполнен текстурный анализ данных КТ-исследований. Все полученные данные сопоставлены с результатами патологоанатомического исследования. Сформированный дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Полученные результаты собственного исследования, сделанные выводы и практические рекомендации соответствуют основным принципам современной науки.

Материалы и методы, результаты исследований изложены в представленной диссертационной работе подробно, с использованием актуальной терминологии, проиллюстрированы достаточным количеством графических изображений и таблиц. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, сформулированы на основании полученных результатов исследования и

полностью соответствуют поставленным задачам.

Достоверность полученных результатов

Достоверность работы обосновывается корректно разработанным дизайном исследования в соответствии с принципами доказательной медицины, а также достаточной выборкой клинических данных, которая включила КТ-исследования и данные морфологической верификации для 131 пациента. Выбор методологии и материала исследования основан на данных мировой и отечественной научной литературы, соответствует цели и поставленным задачам. Полученные КТ-характеристики, текстурные показатели проанализированы с использованием современных методов статистической обработки данных. Концепция формулировки, решения поставленных задач и достижения цели исследования верная, характеризуется научной новизной. В ходе выполненной работы доказана высокая воспроизводимость текстурных показателей внутриспеченочной холангиокарциномы, разработаны диагностические модели: для определения степени дифференцировки образования, мутаций генов у пациентов с наличием внутриспеченочного холангиоцеллюлярного рака, а также для дифференциальной диагностики ВПХК с очагами ГЦР и метастазами колоректального рака.

Данные, полученные в ходе диссертационной работы, прошли неоднократную апробацию при предоставлении основных положений диссертации на всероссийских и международных конгрессах. По материалам диссертации автором опубликовано 3 печатные работы в отечественных журналах. Опубликованные статьи отражают результаты и основные положения диссертации.

Таким образом, основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Смирновой А.Д. основаны на тщательном анализе данных, полученных автором, и их научное обоснование сомнений не вызывает.

Научная новизна

У 131 пациента оценены КТ-характеристики образований печени, выполнено выделение образования, вычислены текстурные показатели для каждого новообразования. В ходе работы предложен оптимальный алгоритм для вычисления и применения текстурных показателей с целью определения низкой степени дифференцировки ВПХК, определения мутаций генов у пациентов с наличием ВПХК и дифференциальной диагностики очагов ВПХК с другими новообразованиями печени.

Впервые в мире разработаны диагностические модели, учитывающая традиционные КТ-признаки и текстурные показатели для дифференциальной диагностики новообразований печени. В ходе работы разработана

диагностическая модель, позволяющая на предоперационном этапе определять низкую степень дифференцировки ВПХК. Также была разработана диагностическая модель для определения мутаций генов у пациентов с наличием внутриспеченочной холангиокарциномы на основе текстурных показателей.

Практическая значимость

На основании полученных данных, с учетом воспроизводимости текстурных показателей, разработаны диагностические модели, позволяющие решать актуальные диагностические задачи. Неинвазивное определение степени дифференцировки ВПХК и наличие мутаций ВПХК позволяет оценить прогноз пациента и, при необходимости, скорректировать тактику ведения пациента. Применение текстурного анализа для дифференциальной диагностики ВПХК с другими новообразованиями печени позволяет врачу-рентгенологу правильно поставить диагноз пациенту в сложных дифференциально-диагностических случаях.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 130 машинописных листах, состоит из введения, трех глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственного исследования), заключения и выводов. Литературный указатель включает 100 источников, из них 16 отечественных, иностранных – 84. Текст иллюстрирован 18 таблицами и 26 рисунками.

Во **введении** автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своих исследований.

Глава 1. Обзор литературы. Автор излагает актуальность дифференциальной диагностики внутриспеченочного холангиоцеллюлярного рака и основные проблемы в диагностике внутриспеченочной холангиокарциномы, такие как определение степени дифференцировки образования и наличие мутаций у пациентов с холангиокарциномой. Также автор проводит сравнительную характеристику традиционных методов диагностики образований печени, таких как ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Отдельный раздел в обзоре литературы посвящен современным методам лечения, а также молекулярно-генетическому профилированию, лежащему в основе применения таргетной терапии у пациентов с наличием злокачественных образований. Определено понятие «текстурный анализ», изложены методики получения текстурных показателей и их основные виды.

На основании литературного анализа автор приводит сравнение различных

методик выполнения текстурного анализа, а также делает вывод о целесообразности применения радиогеномики в определении мутаций у пациентов с наличием злокачественных образований.

В ходе анализа литературных данных автором изучен ряд других исследований по применению текстурного анализа для прогнозирования степени дифференцировки ВПХК, дифференциальной диагностики с другими образованиями, обсуждены их преимущества и недостатки. Отдельным разделом описаны сложности применения текстурного анализа.

Глава 2. Материал и методы

Клинический материал основан на изучении результатов КТ-исследования и морфологической верификации 131 пациента, обратившихся в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского и ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логанова» ДЗМ.

Для определения степени дифференцировки ВПХК были отобраны 76 пациентов, среди которых низкодифференцированный ВПХК отмечался у 30 пациентов, умеренно дифференцированный - 45 пациентов, высокодифференцированный - 1 пациент с последующей сегментацией КТ-изображений и получением текстурных показателей. Проводилась оценка возможностей применения радиогеномики в диагностике мутаций генов при внутриспеченочной холангиокарциноме. Для этого в исследование включили 22 пациента, которым было выполнено молекулярно-генетическое исследование блоков гистологического материала ВПХК.

Для разработки диагностической модели для дифференциальной диагностики ВПХК с образованиями печени автором были отобраны текстурные показатели и традиционные КТ признаки у 55 пациентов с наличием метастазов колоректального рака и гепатоцеллюлярной карциномой. После пошагового отбора наиболее значимые текстурные показатели и КТ-характеристики были включены в регрессионный анализ с последующим построением номограммы для оценки значений линейного предиктора и диаграммы для вычисления вероятности наличия того или иного типа образования. Аналогичным образом решалась задача разработки модели для определения степени гистологической дифференцировки ВПХК и мутаций генов при ВПХК.

Выбранные статические методы обработки являются соответствующими поставленным задачам и принципам доказательной медицины. Текстуальный анализ проводился с помощью бесплатного общедоступного программного обеспечения

В Главе 3 «Радиомика и радиогеномика в диагностике внутриспеченочной

холангиокарциномы. Результаты исследований» представлены результаты сравнительного анализа моделей, основанных на традиционных КТ-признаках и текстурных показателях, воспроизводимости текстурных показателей внутрипеченочной холангиокарциномы при сегментации изображений, полученных с различными параметрами сканирования. Было продемонстрировано, что приведение изображений к заданному размеру вокселя 1 мм^3 , ограничение по плотности для выделенной области интереса, а также применение вейвлет-фильтров позволяет повысить воспроизводимость результатов и выявить текстурные показатели-предикторы низкой степени гистологической дифференцировки внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака. Также автором проводилось сравнение модели, основанной исключительно на текстурных показателях при сегментации образования в венозную фазу сканирования с комбинированной моделью на основе и клинических, и текстурных показателей. Комбинированная модель характеризовалась высокими 71,1% точностью, 84,7 % чувствительностью и 87,5% специфичностью, превосходя стандартный подход. Полученные результаты обосновывают внедрение текстурного анализа в диагностику внутрипеченочной холангиокарциномы.

Кроме того, автором были разработаны две диагностические модели для диагностики внутрипеченочной холангиокарциномы с гепатоцеллюлярной карциномой и внутрипеченочными метастазами колоректального рака. В отношении модели, основанной на КТ-признаках, чувствительность составила 89,5%, специфичность – 78,2%. Вторая диагностическая модель, основанная на текстурных показателях, продемонстрировала чувствительность – 85,5%, специфичность – 71,7%. Статистически значимых различий между моделями не выявлено, что обосновывает применение многоступенчатого подхода для неинвазивной

Также была проведена сравнительная характеристика двух диагностических моделей вероятности наличия мутаций у пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой. Был сделан вывод, что модель, основанная на традиционных КТ-признаках, не показала значимых предикторов в определении мутационного статуса генов опухоли, напротив диагностическая модель с включением текстурных показателей при сегментации перитуморальной области образования в артериальную фазу сканирования характеризовалась высокими значениями чувствительности и специфичности, что обуславливает применение радиогеномики для неинвазивного определения мутационного статуса ВПХК.

Оценивая главу в целом, можно сказать, что автор на высоком уровне изложил полученные результаты, доказал их новизну и практическую значимость.

В Заключение автор приводит сравнение собственных результатов с результатами других опубликованных научных работ, что подтверждает

достоверность полученных результатов. В данном разделе автором кратко изложены основные результаты работы, дающие представление о проведенном научном исследовании.

Выводы. Приводимые выводы вытекают из цели и 3 поставленных задач и полученных результатах работы, носят конкретный характер и включают основные итоги работы.

Практические рекомендации включают основные положения диссертационной работы и являются изложением последовательности действий по проведению текстурного анализа образований печени с целью предоперационного прогнозирования степени дифференцировки ВПХК, мутаций генов при ВПХК и их дифференциального диагноза с метастазами и очагами ГЦР.

Список сокращений охватывает все термины, используемые в работе, и позволяют проще воспринимать содержание диссертации, не перегружая ее.

Список литературы. Автором проанализировано 100 источников литературы, в том числе 16 отечественных и 84 зарубежных публикации. В них отражены современные подходы к текстурному анализу, результаты исследований специалистов, а также возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике внутриспечёночной холангиокарциномы, что подчёркивает актуальность и научную обоснованность выбранной темы.

Автореферат структурирован, полностью отражает этапы научного исследования, в должной мере содержит результаты исследования, иллюстрирован, полностью соответствует диссертации и отражает основные положения диссертационного исследования.

При рецензировании диссертационной работы Смирновой А.Д. возникло несколько вопросов:

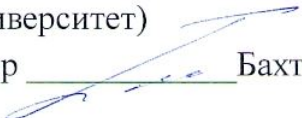
1. Сравнивали результаты КТ с данными МРТ?
2. Применяли ли Вы МРХПГ для оценки уровня и степени билиарной обструкции?

Имеются несколько стилистических и терминологических замечаний, которые не носят принципиальный характер и не умаляют значение работы и общего благоприятного впечатления от диссертации.

Заключение: Диссертация Смирновой А.Д. на тему: «Радиомика и радиогеномика внутриспечёночного холангиоцеллюлярного рака», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки) является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи – повышение эффективности КТ с внутривенным контрастированием в

предоперационном прогнозировании низкой степени дифференцировки ВПХК, определении наличия мутаций генов у пациентов с наличием ВПХК и в дифференциальной диагностике ВПХК с ГЦР и метастазами колоректального рака, имеющей существенное значение для лучевой диагностики. Диссертационная работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 11.09.2021 № 1539, от 30.09.2022 № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры лучевой диагностики
и лучевой терапии Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор  Бахтиозин Рустам Фаридович

Подпись д.м.н. Бахтиозина Р.Ф. заверяю:



ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Телефон +7 (495) 622-98-20, e-mail rectorat@staff.sechenov.ru