

ОТЗЫВ

И.О. генерального директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», доктора медицинских наук, профессора Ратникова Вячеслава Альбертовича
на диссертационную работу Смирновой Александры Дмитриевны «Радиомика и радиогеномика внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки).

Актуальность темы

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) считается второй по частоте злокачественной опухолью печени (после гепатоцеллюлярного рака) и составляет примерно 2% от всех злокачественных заболеваний. Основой успешного лечения данного заболевания является своевременное выявление опухоли, что обеспечивает наиболее благоприятный прогноз. Для этих целей применяются различные медицинские методы визуализации, такие как УЗИ, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография. Правильность оценки и интерпретации данных изменений напрямую зависит от опыта врача-рентгенолога в оценке данной патологии.

В последнее время все большее количество публикаций посвящается применению текстурного анализа. Данный метод позволяет вычислить из изображения множество количественных признаков, отражающих форму, размеры образования, а также распределение значений пикселей или вокселей в выделенной области интереса. В диагностике внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака текстурный анализ применяется для определения степени гистологической дифференцировки опухоли, оценки микроваскулярной инвазии, дифференциальной диагностики с другими новообразованиями печени, а также оценки мутационного статуса образования. Сложности дифференциальной диагностики внутрипеченочной холангиокарциномы могут быть обусловлены нетипичными параметрами контрастирования и отсутствием характерных дифференциально-диагностических признаков при небольших размерах опухоли, которые, в конечном итоге, могут потребовать проведения дополнительных инвазивных методов диагностики. Предоперационное неинвазивное определение степени гистологической дифференцировки внутрипеченочной холангиокарциномы также является актуальной задачей, поскольку низкая степень дифференцировки считается фактором неблагоприятного прогноза для пациента. Однако рутинное применение текстурного анализа в широкой клинической практике осложняется отсутствием в

настоящий момент обоснованной методики его выполнения. В различных исследованиях авторы демонстрируют применение текстурного анализа различных, одной или нескольких фаз контрастирования. До сих пор не было произведено оценки эффективности применения текстурного анализа всех четырех фаз контрастирования для определения степени дифференцировки внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака.

Радиогеномика может позволить 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, а стандартизация будет необходима для подтверждения потенциала радиогеномики и определения соответствующих биомаркеров визуализации до их внедрения в клинический рабочий процесс

Таким образом, решение различных задач в применении математических алгоритмов обработки предоперационных данных компьютерных томограмм пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой определяет своевременность и актуальность работы Смирновой А.Д. «Радиомика и радиогеномика внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака».

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертации, подтверждается достаточным количеством клинического материала. Настоящая работа основана на анализе результатов обследования 131 пациента с новообразованиями печени, которым была выполнена морфологическая верификация новообразований в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, а также в ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логина» ДЗМ.

Представленное диссертационное исследование имеет четкую и логичную структуру. Изложены как литературные данные по исследуемой проблеме, так и результаты собственного исследования.

В работе автор оценивает предиктивную способность диагностических моделей, разработанных на основе результатов текстурного анализа, в предоперационном прогнозировании степени дифференцировки внутрипеченочной холангиокарциномы, в дифференциальной диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы с гепатоцеллюлярной карциномой и метастазами колоректального рака, а также в определении мутационного статуса у пациентов с наличием внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака.

Анализ результатов работы автора показал, что использование разработанных диагностических моделей позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью проводить предоперационную дифференциальную диагностику гепатоцеллюлярного рака.

В заключении автор формирует выводы, вытекающие из научных положений работы и соответствующие задачам исследования, а также дает практические рекомендации по применению вышеуказанных диагностических моделей.

Диссертация выверена, все положения ее обоснованы, работа в целом выполнена на высоком научно-методическом уровне.

Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов

Достоверность работы обусловлена правильно разработанным дизайном исследования и достаточной выборкой клинических данных, включающих 131 пациента с проведенными КТ-исследованиями и выполненными морфологическими исследованиями для верификации образований печени.

Концепция решения поставленных задач и достижения цели работы верная, характеризуется научной новизной. Впервые выполнено сравнение результатов применения моделей, основанных на традиционных КТ-признаках и на текстурных показателях. На основании полученных данных были разработаны диагностические модели для предоперационного прогнозирования низкой степени дифференцировки внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака, дифференциальной диагностики образований печени.

Апробация работы состоялась на Заседании Государственной экзаменационной комиссии в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Работа рекомендована к защите по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, полностью соответствует паспорту указанной специальности. Материал диссертации прошел многократную и детальную апробацию путем представления основных положений диссертации на всероссийских и международных конференциях в виде устных и постерных докладов. Результаты научной работы широко и полно представлены в статьях, опубликованных в ведущих отечественных журналах, соответствующих специальности диссертационного исследования.

Практическая значимость

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили Смирновой А.Д. сформулировать практические рекомендации по клиническому применению текстурного анализа в определении степени гистологической дифференцировки,

дифференциальной диагностике, а также в определении мутационного статуса у пациентов с наличием внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака.

Автором доказана необходимость внедрения в клиническую практику математических алгоритмов обработки предоперационных данных компьютерных томограмм пациентов с новообразованиями печени, что позволило бы снизить субъективизм полученных результатов, а также уже на этапе предоперационной подготовки более тщательно формировать объемы лечения и прогнозировать его результаты.

Результаты диссертационной работы Смирновой А.Д. внедрены в диагностическую практику отдела лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле 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 посвящена анализу литературных данных, касающихся диагностики внутрипеченочной холангиокарциномы, роли современных методов диагностики, таких как УЗИ, КТ, МРТ, биопсии в выявлении и стадировании данного заболевания. Рассмотрены характерные дифференциально-диагностические признаки новообразований печени, с которыми чаще всего приходится дифференцировать внутрипеченочную холангиокарциному.

Четко и детально изложены основы текстурного анализа, описаны разные виды текстурных показателей. Отдельные разделы посвящены применению текстурного анализа при дифференциальной диагностике и определении степени дифференцировки внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака.

Глава 2. Материал и методы посвящена характеристике методов исследования и данным отобранных пациентов. Всего в исследование был включен 131 пациент с новообразованиями печени, среди которых 76 пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой, которым была выполнена хирургическая резекция в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и

ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова» ДЗМ, а также 30 пациентов с морфологически верифицированным гепатоцеллюлярным раком и 25 пациентов с наличием метастазов колоректального рака.

В Главе 3 «Радиомика и радиогеномика в диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы. Результаты исследований» представлены результаты анализа 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 0-300 HU, а также применение вейвлет-фильтров позволяет повысить воспроизводимость результатов и выявить текстурные показатели-предикторы низкой степени гистологической дифференцировки внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака. На основании выявленных текстурных признаков была разработана диагностическая модель, обладающая чувствительностью 84,7% и специфичностью 87,5% в выявлении низкой степени дифференцировки внутрипеченочной холангиокарциномы.

Кроме того, разработаны две диагностические модели для дифференциальной 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 дифференциальной диагностики очаговых поражений печени.

Разработаны две диагностические модели вероятности наличия мутаций у пациентов с ВПХК. Модель, основанная на традиционных КТ-признаках, не показала значимых предикторов ($p > 0,05$). Диагностическая модель с включением текстурных показателей характеризовалась 93,3% чувствительностью и 88,5% специфичностью. Полученные результаты демонстрируют потенциал радиомического анализа для неинвазивного определения мутационного статуса внутрипеченочного ХЦР.

Иллюстративный материал представлен на доступном уровне и хорошо отражает изложенные данные. Оценивая главу в целом, следует отметить некоторую перегруженность ее фактическим материалом. Вместе с тем, автор на должном уровне описал полученные результаты, доказал их новизну и практическую значимость.

В Заключение автор структурировано раскрывает ключевые моменты каждого из разделов диссертационной работы и в сопоставлении с данными других

авторов подводит итоги своему научному исследованию, сравнивая полученные результаты с ранее опубликованными работами. Заключение построено логично, четко и верно в соответствии с результатами исследования.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач исследования.

Список сокращений охватывает все основные терминологические сокращения, используемые в работе, позволяет проще воспринимать содержание диссертации.

В диссертационном исследовании имеются единичные орфографические и оформительские погрешности, не снижающие ценности работы.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В порядке научной дискуссии хотел бы получить ответы на два вопроса:

1. Являются ли предложенные Вами технические приемы анализа результатов КТ-исследования универсальными для компьютерных томографов с различным количеством срезов?
2. Несмотря на то, что включение в алгоритм диагностики ХЦР методики МРТ не входило в цель и задачи настоящего исследования, как бы Вы могли оценить ее потенциал в дифференциальной диагностике ХЦР?

Заключение

Диссертация Смирновой Александры Дмитриевны «Радиомика и радиогеномика внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной задачи – внедрение новых технологий обработки уже существующих лучевых методов исследования с целью повышения точности неинвазивной предоперационной дифференциальной диагностики и повышения персонализированного подхода в лечебно-диагностическом алгоритме у пациентов с внутрипеченочным холангиоцеллюлярным раком.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а

ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Официальный оппонент:

Исполняющий обязанности генерального директора
ФГБУ «Федеральный научно-клинический
центр инфекционных болезней»
ФМБА России,
Профессор кафедры лучевой диагностики СПбГУ

доктор медицинских наук, профессор
Заслуженный деятель науки СПб



Ратников Вячеслав Альбертович

Подпись д.м.н. Ратникова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Федеральный научно-клинический
центр инфекционных болезней»
ФМБА России,
к.м.н., доцент



Волжанин Валерий Михайлович

«26» сентября 2025 г.

**ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства»**

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9.

Телефон: 8(812) 234-96-91

Сайт: <http://niidi.ru>

Эл. почта: niidi@niidi.ru