

ОТЗЫВ

Профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Араблинского Андрея Владимировича на диссертационную работу Сташкив Владиславы Ивановны «Предикция степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки).

Актуальность темы

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является доминирующей формой первичного рака печени, составляя порядка 85% всех случаев. Современные методы лучевой диагностики играют ключевую роль на каждом этапе клинического ведения больных: от мониторинга пациентов из групп риска до планирования терапии, оценки её эффективности и динамического наблюдения за возможными рецидивами. Среди современных диагностических подходов особое место занимает магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным введением гепатотропных контрастных препаратов. Однако, помимо точной и своевременной диагностики, критически важным аспектом остается прогнозирование исхода заболевания. Согласно данным исследований, низкодифференцированные формы ГЦР ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Однако существующие методы оценки степени дифференцировки опухоли до операции требуют инвазивных вмешательств, таких как биопсия. Возможности МРТ в неинвазивном определении гистологической степени дифференцировки ГЦР остаются недостаточно изученными. В настоящее время в научной литературе основное внимание уделяется анализу диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) как

потенциальному маркеру степени дифференцировки опухоли.

Текстурный анализ представляет собой перспективное направление в обработке медицинских изображений, которое расширяет диагностические возможности стандартных рентгенологических исследований. Данный метод не требует дополнительного облучения пациента, проведения дополнительных диагностических процедур или введения контрастных веществ, что делает его безопасным и экономически выгодным.

Несмотря на успешное применение текстурного анализа при опухолях головного мозга и молочной железы, его использование в диагностике гепатоцеллюлярного рака изучено недостаточно. Отсутствие единого стандартизированного подхода к проведению текстурного анализа при ГЦР подчеркивает актуальность исследования, представленного в диссертационной работе Сташкив В.И.

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 МРТ-изображений 42 пациента с верифицированным гепатоцеллюлярным раком, обращавшихся в НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского, выполнен текстурный анализ данных МРТ-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 МРТ-исследования и данные морфологической верификации для 42 пациентов. Выбор методологии и материала исследования основан на данных мировой и отечественной научной литературы, соответствует цели и поставленным задачам. Полученные МРТ-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 гепатоцеллюлярного рака, разработана диагностическая модель для предикции степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.

Данные, полученные в ходе диссертационной работы, прошли неоднократную апробацию при предоставлении основных положений диссертации на всероссийских конгрессах. По материалам диссертации автором опубликовано 4 печатные работы в отечественных журналах. Опубликованные статьи отражают результаты и основные положения диссертации. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

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

Научная новизна

У 42 пациентов выполнено выделение опухоли, вычислены текстурные

показатели. Впервые в мире проведено сравнение различных сценариев предварительной обработки МРТ-изображений на 5 МРТ-последовательностях, полученных с различными параметрами сканирования, и предложен оптимальный алгоритм для вычисления и применения текстурных показателей с целью предикции степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.

Практическая значимость

На основании полученных данных, с учетом воспроизводимости текстурных показателей, разработана диагностическая модель, позволяющая решать актуальные диагностические задачи. Неинвазивное определение степени дифференцировки ГЦР позволяет оценить прогноз пациента и, при необходимости, скорректировать тактику ведения пациента.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 162 машинописных листах, состоит из введения, трех глав, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, который включает 154 источника. Текст иллюстрирован 13 таблицами и 35 рисунками. Во **введении** автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своих исследований. Цель работы можно было сформулировать попроще «Изучить возможности комплексной магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм не в **неинвазивной предикции**, а в **определении** степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака».

Глава 1. Обзор литературы. Автор излагает актуальность диагностики гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и основные диагностические проблемы, стоящие перед врачом-рентгенологом.

Определено понятие «текстурный анализ», оценена роль текстурного анализа в оценке агрессивности гепатоцеллюлярного рака, в выборе метода

лечения, прогнозе эффективности терапии ГЦР, в прогнозе выживаемости пациентов с ГЦР.

Дана оценка применению гепатоспецифического контрастного препарата для определения степени дифференцировки ГЦР, а также диффузионно-взвешенных изображений и карт измеряемого коэффициента диффузии.

Глава 2. Материал и методы

Клинический материал основан на изучении результатов МРТ-исследования и морфологической верификации 42 пациента, обратившихся в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского.

Для сравнения различных методик предварительной обработки МРТ-изображений гепатоцеллюлярного рака были использованы 42 пациента с ГЦР, среди которых низкодифференцированный ГЦР отмечался у 11 пациентов, умеренно дифференцированный - 21 пациентов, высокодифференцированный - 10 пациентов.

Для оценки степени корреляции показателей диффузионно-взвешенных изображений, карт измеряемого коэффициента диффузии и степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака проводилось измерение интенсивности сигнала опухоли и сигнала неизменной паренхимы печени на картах измеряемого коэффициента диффузии при $b=800\text{с/мм}^2$.

Для оценки зависимости накопления контрастного препарата печенью и очагом ГЦР в гепатоспецифическую фазу сканирования и степенью дифференцировки ГЦР проводилось измерение интенсивности сигнала опухоли в нативную фазу, артериальную фазу, венозную фазу и гепатоспецифическую фазу на T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, также проводилось измерение сигнала неизменной паренхимы печени в нативную фазу, артериальную фазу, венозную фазу и гепатоспецифическую фазу на T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Также производился расчет коэффициента накопления гепатоспецифического контрастного препарата опухолью и неизменной паренхимой печени путем оценки разницы сигнальных характеристик.

Очаги ГЦР выделялись с последующим получением текстурных показателей двумя врачами-рентгенологами. Согласованность сегментации оценивалась с помощью коэффициента внутриклассовой корреляции 2 типа.

После пошагового отбора наиболее значимые текстурные показатели были включены в регрессионный анализ с последующим построением номограммы для оценки значений линейного предиктора и разработки модели для определения степени гистологической дифференцировки ГЦР. Выбранные статистические методы обработки являются соответствующими поставленным задачам и принципам доказательной медицины. Текстуальный анализ проводился с помощью бесплатного общедоступного программного обеспечения LIFEx.

Глава 3 «Предикция степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм». Результаты исследования.

В ходе сравнения различных сценариев предварительной обработки МРТ-изображений ГЦР автором продемонстрированы преимущества приведения изображений к заданному размеру вокселя 1 мм³. Данный вариант предварительной обработки изображений позволяет выявить текстурные показатели-предикторы низкой степени гистологической дифференцировки и демонстрирует высокую воспроизводимость результатов, полученных при сегментации двумя рентгенологами ($ICC > 0,90$). Все отобранные в качестве предикторов текстурные показатели получены с предварительным приведением изображения к изотропному вокселю на T2-взвешенных изображениях.

Предсказания модели обладали следующими характеристиками при дискриминации низкодифференцированных и умеренно- или высокодифференцированных опухолей: AUC – 0,7, чувствительность – 72,7%, специфичность – 61,3%. Характеристики модели при дискриминации низко- или умеренно дифференцированных и высокодифференцированных опухолей: AUC – 0,76, чувствительность – 62,5%, специфичность – 90%.

Предикция степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным измерения сигнала карт измеряемого коэффициента диффузии характеризовалась низкой чувствительностью и высокой специфичностью при дискриминации низкодифференцированных и умеренно- или высокодифференцированных опухолей: AUC 0,6, чувствительность 33,3% и специфичность 93,3%.

Статистически значимой ассоциации сигнальных характеристик опухоли в нативную, артериальную, венозную и гепатоспецифическую фазы контрастного усиления со степенью дифференцировки опухоли выявлено не было.

Из недостатков главы - все рисунки посвящены текстурному анализу – кружочки, графики, таблицы. Нет ни одной МР-томограммы, в том числе ДВИ и гепатоспецифических фаз контрастного исследования.

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

В заключении 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 4 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 гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии с целью предоперационного прогнозирования степени дифференцировки ГЦР.

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

В списке литературы из 154 источников всего 4 работы отечественных

авторов, из них только 1 посвящена лучевой диагностике.

Приложение к диссертации имеет объем 45 страниц, частично изложено на английском языке и представляет собой смесь результатов исследования и инструкции по эксплуатации текстурного анализа.

Из других недостатков.

В автореферате есть некорректные фразы типа:

«В связи с развитием лучевых и магнитно-резонансных методов...», «Рентгенологические или магнитно-резонансные признаки...», «можно предположить, что оценить степень дифференцировки опухоли можно при оценке диффузионно-взвешенных изображений, поэтому, оценивая сигнал опухоли в гепатоспецифическую фазу сканирования, может быть получена корреляция между степенью дифференцировки опухоли и интенсивностью ее сигнала в гепатоспецифическую фазу...»

Тем не менее, каких-либо принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение: Диссертация Сташкив В.И. на тему: «Предикция степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм», 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 МРТ в вопросе предикции степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного 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 № 650, от 28.08.2017

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 Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
д.м.н., профессор



А. В. Араблинский

Подпись д.м.н., профессора А. В. Араблинского «ЗАВЕРЯЮ».



«10» апреля 2025г

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Телефон: +7 (495) 609-14-00.
E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru