

ОТЗЫВ

заведующей отделом лучевой диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, Рубцовой Натальи Алефтиновны 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

На сегодняшний день, обязательной составляющей клинических рекомендаций (КР) по лечению злокачественных новообразований (ЗНО) является раздел по инструментальной диагностике, объединяющей все методы медицинской визуализации, позволяющие определить локализацию опухоли, оценить ее распространенность и эффективность проводимого лечения.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – единственная нозология среди ЗНО печени, которая, согласно КР, может быть установлена у пациентов с циррозом печени без проведения биопсии, только на основании данных КТ и МРТ (EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, 2018; American Association for the Study of the Liver Diseases, 2018; Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак печени (гепатоцеллюлярный). 2023г.). Чувствительность пункционной биопсии в диагностике ГЦР варьирует от 74% до 93%. Недостаточная эффективность биопсии печени определяет научный интерес к поиску новых неинвазивных подходов в диагностике ГЦР.

В настоящее время МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством (КС) обладает наивысшей чувствительностью в диагностике ГЦР, чем КТ или МРТ с неспецифическими КС. МРТ с гепатоспецифическим КС демонстрирует самые высокие показатели чувствительности и положительной предсказательной ценности (85,6% и 94,2%, соответственно) и является наиболее оптимальным методом диагностики ГЦР. Обоснованность применения гепатоспецифического КС основывается на том, что процессе малигнизации в гепатоцитах сначала происходят клеточные изменения,

связанные со снижением активности рецепторов OATP1 (полипептид, транспортирующий органические анионы), приводящие к уменьшению поглощения внутриклеточного КС в гепатоспецифической фазе, и лишь позже появляются изменения васкуляризации внутри узлов. Благодаря информации, получаемой в гепатоспецифическую фазу, МРТ позволяет проводить дифференциальную диагностику регенераторных узлов, диспластических узлов, раннего и типичного ГЦР.

Среди основных факторов прогноза течения и эффективности лечения ГЦР выделяют степень дифференцировки новообразования и наличие/отсутствие микроваскулярной инвазии опухоли и ее дифференцировка, которые устанавливаются исключительно на основании паталогоморфологического исследования либо биопсийного, либо послеоперационного гистологического материала. Однако в последние годы, все большее внимание уделяется изучению новых неинвазивных методик, используемых в своей основе радиомические признаки, извлеченные по данным текстурного анализа (ТА) изображений, полученных при проведении методов лучевой диагностики. В электронных базах данных, за последнее десятилетие, опубликовано достаточное количество исследований, посвященных ТА и радиомике в диагностике ГЦР. Текстурный анализ становится все более востребованным инструментом в диагностике ГЦР, позволяя проводить не только качественную оценку медицинских изображений, но и количественно оценить такие параметры как форма и размеры опухоли, анализировать распределение пикселей или вокселей в области интереса. С помощью ТА прогнозируют степень гистологической дифференцировки опухоли и микроваскулярную инвазию, проводят дифференциальную диагностику с новообразованиями печени другой этиологии (такими как гемангиомы, фокальная нодулярная гиперплазия, аденомы и гиперваскулярные метастазы), прогнозируют оценку эффективности и исход лечения.

Однако для широкого внедрения в рутинную практику прогностических моделей, позволяющих определять гистологическую структуру опухоли на основании ТА, требуется унификация протокола его проведения, разработка четких алгоритмов сегментации опухоли и обработки изображений, что обеспечит воспроизводимость получаемых радиомических признаков. До настоящего времени нерешенной проблемой при выполнении ТА МР-изображений является выбор наиболее информативных МР-последовательностей, обладающих наиболее высокой информативностью в оценке опухолевого процесса. В связи с чем, требуется разработка стандартизированного протокола МРТ, позволяющего проводить исследование с воспроизводимыми техническими параметрами, что в последующем обеспечит

сопоставимость качества получаемой информации, вне зависимости от индукции магнитного поля и производителя МР-систем.

Таким образом, диссертационная работа Сташкив В.И. на тему: «Предикция степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм» посвящена решению актуальной проблемы по применению математических алгоритмов обработки медицинских изображений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе Сташкив В.И., обоснованы. Результаты исследования получены на достаточном клиническом материале, основаны на анализе МРТ органов брюшной полости 42 пациентов с гистологически верифицированным гепатоцеллюлярным раком, проходившими обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Результаты диссертации сопоставлены с данными исследований, опубликованных в литературе по изучаемой проблеме.

В работе автор оценивает предиктивную способность диагностической модели, разработанной на основе результатов текстурного анализа, в предоперационном прогнозировании степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака, а также сравнивает ее результаты с моделями, разработанными без применения текстурного анализа.

Анализ результатов работы показал, что использование разработанной диагностической модели на основании данных, полученных с помощью текстурного анализа, позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью оценивать степень гистологической дифференцировки 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 выполнена на высоком научно-методическом уровне.

Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов

В диссертационной работе Сташкив В.И. разработана прогностическая диагностическая модель для предоперационной оценки степени

дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.

Впервые выполнено сравнение результатов сегментации очагов гепатоцеллюлярного рака на пяти импульсных МР-последовательностях, включая применение фильтра Лапласа Гаусса для вычисления текстурных показателей более высокого порядка.

Автором получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (электронной вычислительной машины) – «Калькулятор для дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований печени и предикции степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака»

Представленная диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне с современным статистическим анализом полученных результатов. Концепция решения поставленных задач и достижения цели работы верная, характеризуется научной новизной.

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. Материал диссертации прошел многократную и детальную апробацию путем представления основных положений диссертации на всероссийских и международных конференциях в виде устных 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 Сашкив В.И. сформулировать практические рекомендации по клиническому применению текстурного анализа в определении степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.

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

На основании полученных данных разработана диагностическая модель для вероятностного предоперационного определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака. Продемонстрированы преимущества применения определенного сценария предварительной обработки изображений, полученных

с различными параметрами сканирования.

Результаты диссертационной работы Сташкив В.И. внедрены в практику отдела лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, отделения лучевой диагностики Многопрофильного медицинского центра Банка России.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле на 162 машинописных листах, состоит из введения, трех глав, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы. Литературный указатель включает 154 источников, из них 4 отечественных, иностранных – 150. Текст иллюстрирован 13 таблицами и 35 рисунками.

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

Глава 1. Обзор литературы посвящен анализу литературных данных, касающихся комплексного анализ современных методов диагностики гепатоцеллюлярного рака и роли текстурного анализа в дифференциальной диагностике и определении степени дифференцировки опухоли. Особое внимание уделено современным методам визуализации, включая ультразвуковое исследование, мультиспиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию с диффузионно-взвешенными изображениями и использованием гепатоспецифических контрастных препаратов.

Отдельный раздел посвящен текстурному анализу, включая его основные принципы, математические основы и классификацию текстурных параметров. Подробно рассмотрено применение текстурного анализа в диагностике ГЦР, включая определение степени дифференцировки опухоли, в прогнозе выживаемости пациентов, в выборе метода лечения.

При анализе литературных данных автором выявлено, что несмотря на наличие работ, посвященных текстурному анализу гепатоцеллюлярного рака, нет единого мнения о том, какую импульсную последовательность стоит использовать для выполнения текстурного анализа, какой вариант предварительной обработки изображений стоит использовать для выполнения текстурного анализа с целью предикции степени гистологической дифференцировки опухоли. Кроме того, нет единого алгоритма предварительной обработки изображений, полученных с различными параметрами сканирования.

Глава 2. Материал и методы.

Исследование основано на анализе МРТ 42 пациентов с гистологически установленным ГЦР, проходившими хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

В данной главе «Дизайн исследования» в виде схемы представлен в разделе - 2.1 «Общая характеристика пациентов» (рис. 2.1), однако этапы проведения исследования описаны в разделе - 2.3 «Дизайн исследования». Следует отметить, что такое разделение затрудняет восприятие информации и делает схему малоинформативной, т.к. она в большей степени демонстрирует распределение пациентов в группы, согласно степени дифференцировки опухолевого процесса, и не отражает алгоритм проведения исследования.

На рисунке 2.2. этапы выполнения текстурного анализа представлены на КТ-изображениях, хотя работа посвящена ТА МРТ. В целом, отсутствуют данные о времени обработки изображений и выполнения текстурного анализа. Обращает внимание не полное описание алгоритма начальной обработки изображений, не указаны параметры дискретизации, какой тип дискретизации использовался (относительный, абсолютный) и сколько уровней серого использовалось.

В работе не представлено количественное распределение анализируемых МРТ, в соответствии с МР-системой, на которой проводилось исследование (1,5 и 3Т), а также не указано, сколько исследований, признанных удовлетворяющими критериям включения, были выполнены в других медицинских учреждениях.

В Главе 3 «Предикция степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм. Результаты исследования» представлены результаты анализа воспроизводимости текстурных показателей гепатоцеллюлярного рака при сегментации двумя рентгенологами изображений, полученных с различными параметрами сканирования. Было продемонстрировано, что приведение изображений к заданному размеру вокселя 1 мм^3 позволяет повысить воспроизводимость результатов, полученных при сегментации двумя рентгенологами ($\text{ICC} > 0,90$), и выявить текстурные показатели-предикторы низкой степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака. Разработанная модель продемонстрировала различные показатели эффективности. При выявлении низкодифференцированных форм гепатоцеллюлярного рака в сравнении с умеренно- и высокодифференцированными опухолями модель показала AUC 0,7 с чувствительностью 72,7% и специфичностью 61,3%. В случае дифференциации между группой низко- и умеренно дифференцированных опухолей и высокодифференцированными новообразованиями диагностическая точность составляла AUC 0,76 при чувствительности 62,5% и специфичности 90%.

Анализ диагностической ценности диффузионно-взвешенной МРТ выявил ограниченные возможности метода в определении степени дифференцировки ГЦР. Использование карт измеряемого коэффициента диффузии характеризовалось низкой чувствительностью (33,3%) при высокой специфичности (93,3%) и AUC 0,6 для выявления низкодифференцированных форм.

Анализ сигнальных характеристик опухоли в различных фазах контрастного усиления (нативная, артериальная, венозная и гепатобилиарная фазы) не выявил статистически значимых различий, ассоциированных со степенью гистологической дифференцировки опухоли ($p > 0,05$). Эти результаты свидетельствуют об ограниченной диагностической ценности оценки паттернов контрастного усиления для предоперационного определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.

Иллюстративный материал представлен на доступном уровне и хорошо отражает изложенные данные. Оценивая главу в целом, можно сказать, что автор на должном уровне описал полученные результаты, доказал их новизну и практическую значимость.

Заключение описано на 12 страницах машинописного листа. В «Заключении» автор структурировано раскрывает ключевые моменты каждого из разделов диссертационной работы и 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, и позволяют проще воспринимать содержание диссертации.

В дискуссионном плане хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В работе неоднократно упоминается, что предоперационное определение степени дифференцировки опухоли играет ключевую роль в персонализированном выборе тактики лечения. Каким образом определение степени дифференцировки ГЦР в клинической практике влияет на выбор стратегии лечения пациентов? Существуют ли клинические рекомендации, в которых указывается выбор метода лечения в зависимости от дифференцировки опухоли?

2. Имели ли место различия по результатам ТА МР-изображений, полученных на томографах Philips Achieva с индукцией магнитного поля 3Т и Philips Prodiva CX с индукцией магнитного поля 1,5Т? Как оценивается воспроизводимость полученных результатов на МР-томографах других производителей? В исследовании проведена кросс-валидация с помощью критерия Акаике, однако это не может полноценно заменить наличие полноценной независимой валидационной выборки. Возможно ли при таких условиях провести интеграцию модели в клиническую практику?
3. По результатам исследования, статистически значимой ассоциации сигнальных характеристик опухоли или паренхимы печени со степенью дифференцировки опухоли выявлено не было ($p > 0,05$). Также не было получено статистически достоверных результатов в оценке коэффициентов относительного усиления опухоли и неизменной паренхимы печени (определяемые как контрастное/предконтрастное соотношение) со степенью дифференцировки опухоли ($p > 0,05$). Существуют ли ограничения/недостатки применения модели ТА без контрастного усиления?
4. При анализе большого количества признаков (в работе анализируется 1208 текстурных признаков) возрастает вероятность ложноположительных результатов. Отсутствие обоснования методов коррекции при множественной проверке гипотез, таких как поправка Бонферрони или контроль FDR (False Discovery Rate - доля ложных отклонений от всех отклонений нулевых гипотез) различными методами, может поставить под сомнение статистическую значимость отобранных предикторов. В работе отсутствует обоснование выбора фильтра Лапласиана-Гаусса для предобработки изображений. Фильтр Лапласиана-Гаусса применяется эмпирически, без объяснения его преимуществ в решении конкретных задач анализа ГЦР. Не раскрыто, как именно данный фильтр улучшает выделение текстурных паттернов, связанных с гистологической дифференцировкой. Не считаете ли Вы, что альтернативные методы (например, вейвлет-преобразование), могли бы оказаться более эффективными?

Несмотря на наличие замечаний и ряда методологических недочетов, представленное диссертационное исследование демонстрирует потенциал применения ТА для прогнозирования степени дифференцировки ГЦР, обладая

научной и практической значимостью. Представленные замечания не носят принципиальный характер.

Заключение

Диссертация Сташкив Владиславы Ивановны «Предикция степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм» является законченной научно - квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной проблемы в лучевой диагностике – внедрение новых технологий обработки уже существующих лучевых методов исследования с целью повышения персонафицированного подхода в лечебно-диагностическом алгоритме у пациентов с гепатоцеллюлярным раком.

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:

Заведующая отделом лучевой диагностики
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, д.м.н.

 Н.А. Рубцова

Подпись д.м.н. Рубцовой Н.А. заверяю:

Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена –
Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, к.б.н.



 Жарова Е.П.

«9» апреля 2025г

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.
Телефон: +7 (495) 150-11-22
E-mail: mnioi@mail.ru