

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, члена-корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук Кармазановского Григория Григорьевича на диссертационную работу Лаптевой Марии Георгиевны «Магнитно-резонансная томография в диагностике метастатического поражения печени и оценке эффективности лечения больных нейроэндокринными опухолями», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.**

**Актуальность темы исследования.** Нейроэндокринные опухоли могут возникать в любом органе, в котором представлена диффузная нейроэндокринная система. Наиболее частой локализацией является поджелудочная железа и кишечник. Однако, вне зависимости от первичного очага, печень является наиболее частым, и в большинстве случаев единственным органом, подвергающимся вторичному поражению. Наличие метастазов значительно ухудшает прогноз заболевания и во многом определяет клинические проявления. В последние годы в связи с ростом заболеваемости нейроэндокринными опухолями, резко возрос интерес как российских, так и зарубежных исследователей к проблемам диагностики и лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями.

Нейроэндокринные опухоли отличаются клинико-морфологическим разнообразием. Выбор оптимальной тактики лечения больных нейроэндокринными опухолями и прогноз заболевания существенно зависят от степени злокачественности опухолевой ткани. Высокая гетерогенность структуры опухолевой ткани, характерная как для первичных нейроэндокринных опухолей, так и для метастазов в печени, в некоторых случаях может быть причиной диагностических ошибок при определении степени злокачественности с помощью пункционной биопсии ввиду недостаточного количества исследуемого диагностического материала.

У значимой части пациентов найти первичный очаг при наличии массивного вторичного поражения печени не удаётся, что наиболее вероятно, связано с небольшими размерами первичной опухоли и трудностями диагностики.

Ввиду множественного, часто мелкоочагового характера вторичного поражения печени при нейроэндокринных опухолях, не позволяющего провести радикальную операцию, всё чаще для лечения пациентов используются малоинвазивные вмешательства, такие как трансартериальная химиоэмболизация печени. Относительной редкостью заболевания (составляет 5,25 случаев на 100000 населения в год) привела к отсутствию чётких алгоритмов оценки эффективности лечения, поэтому рентгенологам приходится использовать общие рекомендации, созданные для опухолей другого гистологического строения, такие как RECIST или mRECIST. Однако ряд работ показал низкую прогностическую значимость размерные критерии в оценке эффективности трансартериальной эмболизации печени при метастазах нейроэндокринных опухолей, что диктует необходимость поиска дополнительных характеристик, таких как показатели структурных изменений опухолевой ткани. Кроме того, изменения структуры опухоли зачастую является более ранним показателем эффекта лечебного воздействия, чем размеры очага, что может быть связано с необходимым временем на удаление частей опухолевых клеток, подвергшихся некрозу из межклеточного пространства и отёку тканей. В связи с этим в мире в настоящее время ведётся поиск новых критериев оценки эффективности.

Учитывая вышеприведенные данные, актуальность темы диссертационного исследования Лаптевой Марии Георгиевны на тему: «Магнитно-резонансная томография в диагностике метастатического поражения печени и оценке эффективности лечения больных нейроэндокринными опухолями печени», как в научном, так и в практическом плане не вызывает сомнений.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.** Диссертационная работа является первым отечественным исследованием, в котором представлены результаты определения МРТ-признаков метастазов нейроэндокринных опухолей различной степени злокачественности. Полученные результаты работы, сформулированные выводы и практические рекомендации являются научно-обоснованными положениями, достоверность которых достигается за счёт соответствия сформированной выборки пациентов поставленным цели и задачам исследования, правильным математическим и статистическим подходам к обработке полученных данных исследования. Дополнены научные взгляды на семиотические и дифференциальные признаки вторичных опухолевых поражений печени.

В результате исследований впервые оценены возможности МРТ в определении локализации первичной нейроэндокринной опухоли по МРТ-характеристикам вторичного поражения печени. В доступной литературе этим вопросам посвящены лишь единичные работы с неоднозначными результатами, основанные на небольшой выборке пациентов, что определяет научную новизну данного исследования. Впервые оценены возможности МР-последовательности SWI у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей.

По данным литературы существуют различия в структуре опухолевой ткани первичных нейроэндокринных опухолей в зависимости от степени злокачественности, выражающееся в снижении степени накопления контрастного препарата по данным МРТ или КТ при увеличении индекса Ki67, что может быть обусловлено уменьшением плотности мелких сосудов на единицу объёма опухоли. Однако подробных исследований о дифференциальной диагностике метастатических нейроэндокринных опухолей по степени злокачественности в отечественной и в зарубежной литературе не обнаружено. Также большой научный и практический интерес вызывает изучение других параметров МР-изображений, которые потенциально могли бы увеличить точность определения степени злокачественности, например, значения ИКД,

сигнала на T2-взвешенных изображениях, характеристика контуров и поверхности очагов и другие.

Использованные в работе методы и модели адекватны поставленным задачам. Впервые методом регрессионно-факторного анализа созданы модели определения степени злокачественности опухолевой ткани и локализации первичного очага. Интеграция научных знаний с практическим применением научно-исследовательских данных является актуальным аспектом представленной работы.

**Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.** Ценность и значимость исследования не вызывает сомнений. Наиболее интересной с практической точки зрения является определение степени злокачественности метастазов нейроэндокринных по данным МРТ, что позволит своевременно выявить феномен «миграции» степени злокачественности опухолевой ткани для коррекции плана лечения и повысить точность определения степени злокачественности опухолевой ткани, ввиду возможности выбрать потенциально наиболее агрессивный участок метастаза для биопсии. Возможность неинвазивного предположения степени злокачественности с помощью методов лучевой диагностики поможет выбрать наиболее подходящие метастазы для пункции, что минимизирует вероятность неинформативности полученного биологического материала. Внимание диагностов к изменениям структуры метастазов в процессе лечения позволит своевременно заподозрить феномен «миграции» степени злокачественности, требующего изменение тактики лечения.

Ранние критерии оценки эффективности трансартериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей могут быть использованы для своевременного изменения тактики ведения пациентов, что приведёт к повышению качества жизни данной категории больных. Полученные автором данные имеют большую научную и практическую ценность для онкологов и специалистов лучевой диагностики.



**Структура и содержание работы.** Диссертационная работа изложена на 121 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 60 таблицами и 53 рисунками. Список литературы включает 120 источников: 10 отечественных и 110 зарубежных.

Во введении обоснованы актуальность исследования, сформулированы цель исследования и задачи, направленные для ее достижения.

Глава «Обзор литературы», содержит подразделы, в которых диссертант, ссылаясь на научные публикации отечественных и зарубежных исследователей, предоставляет современные данные о эпидемиологии, классификации и диагностике нейроэндокринных опухолей, значении трансартериальной химиоэмболизации в алгоритме лечения пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени и возможностях лучевой диагностики. Подробно описаны доступные в литературе данные, касающиеся семиотики и дифференциальной диагностики метастатического поражения печени при нейроэндокринных опухолях. Автором подведено теоретическое основание избрания цели, задач исследования и использованных необходимых для их решения методов исследования. Все описанные данные основаны на национальных руководствах и публикациях. Проведенный анализ в подавляющей большинстве случаев опирается на данные зарубежных авторов, что указывает на недостаточную освещённость данной проблемы отечественными исследователями. Несмотря на значительный объем, литературный обзор хорошо структурирован и легко читается.

Во второй главе приводится общая характеристика клинического материала и методов исследования. Данная научная работа построена на анализе данных МРТ 103 больных нейроэндокринными опухолями с морфологически подтвержденным метастатическим поражением печени, проходившие обследование в период с 2004 г. по 2019 г. Определялись качественные и количественные характеристики вторичного поражения печени и МР-сигнала от

солидного компонента 241 метастаза. Пациенты были разделены на группы, в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани и локализации первичного очага. Дополнительно сравнивались характеристики очагов до и после трансартериальной эмболизации печени, выявленные изменения структуры метастазов сопоставлялись с временем до прогрессирования заболевания. В общей сложности поведена оценка эффективности 61 сеанса интервенционного вмешательства. В разделе дается подробное описание методики проведения МР-исследования, а также методов статистической обработки данных, что обеспечивает воспроизводимость результатов работы.

В основной части диссертационной работы представлены результаты собственного исследования. Согласно поставленным задачам автором описана семиотика метастазов нейроэндокринных опухолей печени, определены статистические различия в характеристиках метастазов нейроэндокринных опухолей в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани и локализации первичного очага, проведена оценка изменения МР-характеристик очагов после трансартериальной эмболизации в сопоставлении с временем до прогрессирования. Анализ с помощью построения кривых по методике Каплана – Мейера показал, что из всех оцениваемых критериев факторами благоприятного прогноза выживаемости до прогрессирования являются снижение накопления контрастного препарата в венозную фазу контрастного усиления, повышение измеряемого коэффициента диффузии и степени его неоднородности.

В главе «Обсуждение полученных результатов» диссертант предоставила собственный детальный сравнительный анализ и обобщение результатов проведенных исследований, привела основные положения работы, дала им теоретическое обоснование и надлежащую оценку. Также в этом разделе поведено сопоставление результатов диссертационной работы с данными международных и отечественных исследований по теме диссертации

В заключении автором обобщены результаты исследования, информативно представлена аннотация диссертационной работы. Выводы диссертационного

исследования логически вытекают из изложенного материала и поставленных задач и полностью соответствуют цели исследования. Практические рекомендации позволяют правильно ориентироваться в данной онкологической проблеме онкологам и врачам лучевой диагностики.

Все разделы исследований изложены диссертантом грамотно, в логической последовательности. Диссертационная работа написана хорошим литературным языком.

Основные положения работы представлены в рамках 34th Annual Scientific Meeting of European Society for Magnetic Resonance in Medicine & Biology; Конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов 2017; European Congress of Radiology 2018; Congress of European Society of Gastrointestinal and Abdominal, Radiology 2018; конференции «Актуальные вопросы диагностической и интервенционной радиологии и хирургических технологий»; III Всероссийского научно-образовательного конгресса «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», а также The 7th Asian Congress of Abdominal, на котором доклад, основанный на данных диссертации, был удостоен наград «20 лучших научных работ» и «10 лучших презентаций». По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат полностью отражает суть и содержание диссертационной работы, иллюстрации достаточны и информативны. Принципиальных замечаний по работе нет.

**Заключение.** Диссертационная работа Лаптевой М.Г. «Магнитно-резонансная томография в диагностике метастатического поражения печени и оценке эффективности лечения больных нейроэндокринными опухолями», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача клинической онкологии и лучевой диагностики.

По своей актуальности, научной и практической значимости, новизне полученных результатов работа соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.


**Официальный оппонент:**

Заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук (14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, 14.01.17 – хирургия)



**Г.Г. Кармазановский**

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



**Г.Г. Кармазановский**

Подпись чл-корр. РАН, проф., д.м.н. Кармазановского Г.Г. «заверяю»  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского»  
Минздрава России, доктор медицинских наук



**Ю.А. Степанова**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации,  
17997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, дом 27  
Тел: +7 (499) 236-90-80  
E-mail: vishnevskogo@ixv.ru