

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры онкологии с курсом повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Пархоменко Ларисы Борисовны на диссертационную работу Хоружика Сергея Анатольевича **«Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела при лимфоме: стадирование, прогнозирование, оценка эффективности лечения»**, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Хоружика Сергея Анатольевича «Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела при лимфоме: стадирование, прогнозирование, оценка эффективности лечения» посвящена решению важной научной и практической проблемы лучевой диагностики – повышению эффективности стадирования, прогнозирования и оценки эффективности лечения лимфомы. При выполнении работы соискателем разработаны новые лучевые симптомы и эффективные методы диагностики лимфомы. По цели, задачам, полученным результатам, сформулированным выводам и практическим рекомендациям диссертационная работа соответствует специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, отрасли науки – медицинские.

Актуальность темы диссертации

Лимфома является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, характеризующихся поражением лимфатической

системы – лимфоузлов и других органов. Ввиду системного характера этого заболевания, требующего обследования всего тела, лучевая диагностика занимает ведущее место в оценке распространенности опухолевого процесса. Кроме того, эти же методы лучевой диагностики повторяют в процессе специального лечения и после его завершения. В случае использования компьютерной томографии (КТ) как наиболее доступного томографического метода пациент имеет значительную лучевую нагрузку. При использовании ПЭТ/КТ доза облучения увеличивается, однако различия в полученных дозах облучения при диагностических исследованиях у пациентов с лимфомой в нашей стране не изучался. Поэтому связанная с этим одна из задач диссертационного исследования является весьма актуальной.

В диссертационной работе изучались результаты применения магнитно-резонансной томографии (МРТ), включая ее разновидность диффузионно-взвешенное исследование (ДВИ). Метод МРТ, в отличие от КТ и ПЭТ/КТ не связан с ионизирующим излучением, что дает важное преимущество – отсутствие облучения пациента. Это особенно важно при исследовании детей и пациентов молодого возраста, у которых лимфома является одной из наиболее частых злокачественных опухолей.

Метод МРТ на современном этапе стал доступным – такие сканеры есть во всех онкологических учреждениях нашей страны, в то время как возможность проводить ПЭТ/КТ имеется только в двух учреждениях. Следовательно, существует необходимость разработки эффективных методов диагностики лимфомы на основе МРТ-ДВИ и сравнить их возможности с КТ и ПЭТ/КТ, чему и посвящена диссертационная работа.

В работе Хоружика С.А. представлена программа МРТ-сканирования всего тела (все исследование занимает около 1 часа), которая может быть использована на современных МРТ-сканерах. Разработаны новые методы стадирования, прогнозирования и оценки эффективности лечения лимфомы на основе МРТ-ДВИ всего тела, доказана высокая эффективность разработанных

методов по сравнению с существующими программами обследования пациентов на основе КТ и ПЭТ/КТ.

Учитывая вышеизложенное, можно утверждать, что цель исследования – повысить эффективность диагностики, прогнозирования и оценки эффективности лечения лимфомы на основе использования нового, не использующего ионизирующего излучения, метода лучевой диагностики МРТ-ДВИ всего тела – является актуальной, и представляет как научный, так и практический интерес. Поставленные задачи согласуются с названием диссертации и целью исследования.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

На основании выполненных исследований автором были сформулированы научные положения, новизна которых состоит в следующем:

- впервые в Республике Беларусь разработана методика МРТ сканирования всего тела и проведено первое МРТ-ДВИ всего тела пациента;

- впервые изучены ДВИ-характеристики нормальных и пораженных при лимфоме лимфатических узлов, включая морфологические варианты лимфомы Ходжкина (ЛХ) и неходжкинских лимфом (НХЛ): характеристики интенсивности сигнала, значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в норме и при патологии;

- доказана зависимость значений ИКД пораженных лимфатических узлов от анатомической локализации, морфологического варианта лимфомы и технических параметров сканирования;

- впервые предложены новые МРТ-симптомы диагностики поражения костного мозга при лимфоме: симптом очагового поражения проксимальных эпифизов и ДВИ-симптом диффузного поражения костного мозга при НХЛ;

- впервые разработаны показания к биопсии костного мозга после МРТ-ДВИ всего тела;

- впервые разработан алгоритм диагностики поражения костного мозга на основе МРТ-ДВИ всего тела, позволяющий достичь высокой, не имеющей аналогов в мире эффективности диагностики;

- впервые разработаны эффективные методы стадирования лимфомы на основе МРТ-ДВИ всего тела: первый метод – полностью без лучевой нагрузки, второй – на основе сочетанного использования МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ. Оба метода позволяют значительно снизить потребность в биопсии костного мозга;

- впервые предложена 5-уровневая шкала визуальной интерпретации МРТ-ДВИ всего тела после лечения лимфомы – так называемая Минская шкала, не уступающая по эффективности исследованию ПЭТ/КТ и имеющая прогностическое значение в отношении выживаемости пациентов;

- установлены количественные показатели МРТ-ДВИ и их сочетание, позволяющие в раннем периоде химиотерапии прогнозировать степень регрессии лимфомы и выживаемость пациентов;

- впервые в Республике Беларусь определены эффективные дозы облучения при основных видах КТ исследований и дозы облучения пациентов с лимфомой, накапливаемые в результате проведения повторных КТ и ПЭТ/КТ исследований.

Таким образом, выполненная диссертационная работа характеризуется высокой степенью новизны, по ряду положений имеющей приоритет в мировой науке. Степень новизны подтверждается двумя патентами на изобретение.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные результаты диссертации по оценке доз облучения пациентов с лимфомой при КТ получены в ретроспективном исследовании, остальные результаты – в проспективном исследовании. Всего в диссертационное исследование включены данные обследования 461 пациента, из них 92 – относительно здоровые лица и 369 – пациенты, страдающие лимфомой.

Обследование проводилось в ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» в 2010–2020 гг. Всего выполнено и проанализировано 572 МРТ-ДВИ исследования всего тела, что является более чем достаточным для получения достоверных результатов.

Методология проведенного исследования адекватна поставленным задачам и цели. Статистический анализ проведен современными методами обработки медико-биологической информации. Получены статистически значимые различия диагностической эффективности МРТ-ДВИ и других методов лучевой диагностики при изучении поражения лимфоузлов и экстралимфатических органов на этапе стадирования; доказано преимущество МРТ-ДВИ при исследовании поражения костного мозга. При оценке исходного поражения лимфатических узлов, других экстралимфатических органов (кроме костного мозга и селезенки), степени регрессии лимфомы после лечения МРТ-ДВИ не уступает ПЭТ/КТ.

Полученные результаты достоверны и убедительны. Сформулированные выводы обоснованы, логично вытекают из содержания работы и полностью отражены в научных положениях, выносимых на защиту.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость работы состоит в том, что разработаны новые симптомы и методы лучевой диагностики на основе МРТ-ДВИ всего тела. Получены два патента на изобретение: «Способ раннего прогнозирования полной регрессии опухолевых очагов после химиотерапии по поводу неходжкинской лимфомы» ВУ 21301 от 30.08.2017, «Способ магнитно-резонансной томографической диагностики поражения костного мозга у пациента с лимфомой» ВУ 22486 от 30.04.2019.

Практическая значимость работы состоит в том, что разработаны новые методы диагностики, позволяющие с большей эффективностью устанавливать

стадию, прогнозировать развитие процесса и оценивать эффективность лечения лимфомы, что подтверждается утвержденными инструкциями по применению, а именно: «Метод определения стадии лимфомы на основе использования магнитно-резонансной томографии с диффузионно-взвешенным исследованием всего тела» № 074-1017 от 01.11.2017, «Метод прогнозирования эффективности химиотерапии неходжкинской лимфомы на основе использования магнитно-резонансной томографии с диффузионно-взвешенным исследованием всего тела» № 075-1017 от 01.11.2017, «Метод оценки распространенности опухолевого процесса и эффективности лечения пациентов с лимфомами» № 200-1218 от 14.12.2018, «Метод определения стадии опухолевого процесса у пациентов с лимфомой на основе использования МРТ-ДВИ всего тела и ФДГ-ПЭТ/КТ» № 089-1-0619 от 28.06.2019, «Метод прогнозирования и оценки эффективности лечения пациентов с лимфомой» № 089-2-0619 от 28.06.2019. Утверждены две инструкции по применению по оценке доз облучения пациентов при КТ: «Протокол контроля качества работы рентгеновских компьютерных томографов» № 192-1205 от 26.06.2006, «Измерение, контроль, снижение доз облучения пациентов при компьютерно-томографических исследованиях» № 055-0609 от 11.06.2009.

Экономическая значимость работы состоит в следующем:

- показано, что стоимость обследования пациента при использовании алгоритма на основе МРТ-ДВИ всего тела ниже, чем при использовании алгоритма на основе КТ. Это происходит за счет отсутствия необходимости выполнять КТ, в том числе с внутривенным контрастным усилением; значительного сокращения объема УЗИ до выполнения УЗИ только селезенки; снижения потребности в биопсии костного мозга на 73%;

- при использовании алгоритма на основе сочетанного применения МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ значительно снижается потребность в проведении дорогостоящего метода диагностики – ПЭТ/КТ;

- при использовании разработанных методов стадирования лимфомы повышается точность установления распространенности опухолевого процесса,

что позволяет назначить необходимое для конкретного пациента лечение с учетом стадии, чтобы повысить эффективность лечения, а также снизить вероятность побочных терапевтических эффектов от более агрессивного воздействия из-за неправильно установленной завышенной стадии.

- при использовании разработанного метода оценки степени регрессии лимфомы после химиотерапии повышается точность оценки степени регрессии, что позволяет определить дальнейшую тактику лечения пациентов.

Социальная значимость диссертационного исследования заключается в улучшении диагностики пациентов с лимфомой, что создает условия для полного излечения пациентов детского, трудоспособного и пожилого возраста, повышении качества их жизни.

Результаты диссертационного исследования могут быть применены в онкологических учреждениях, занимающихся диагностикой и лечением пациентов с лимфомой, а также в учебном материале учреждений, занимающихся дополнительным образованием взрослых для обучения врачей специалистов – лучевых диагностов, онкологов, и врачей другого профиля.

Таким образом, диссертационная работа Хоружика Сергея Анатольевича решает научную и практическую задачу повышения эффективности диагностики лимфомы с научной, практической, социальной и экономической значимостью.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 76 научных работ, в том числе 26 статей в рецензируемых научных журналах, 40 материалов конференций и тезисов докладов, 7 инструкций по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 2 патента на изобретение. Без соавторов опубликованы 10 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах.

Результаты исследований представлены на научных съездах, конгрессах, конференциях в Республике Беларусь, ближнем и дальнем зарубежье.

Требования по полноте опубликования научных результатов и положений, выносимых на защиту, выполнены.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Рукопись диссертации оформлена в соответствии с пунктами 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190) и «Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации» (постановление Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28.02.2024 № 3 в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.08.2022 г. № 5).

Диссертация изложена на 290 страницах, включает введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, изложенных в шести главах, заключения, а также списка использованных источников, содержащего 410 литературных источников, 76 публикаций соискателя. Заключение состоит из основных научных результатов и рекомендаций по их практическому использованию. Выводы и рекомендации соответствуют цели и задачам исследования. Имеется три приложения – акты внедрения, инструкции по применению и патенты на изобретения.

Автореферат полностью отражает содержание работы, его разделы «Общая характеристика» и «Заключение» полностью соответствуют одноименным разделам диссертации. Принципиальных замечаний по представленной диссертации нет. Имеются единичные опечатки (на страницах

40 и 47 диссертации), которые не влияют на общее положительное восприятие работы.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Представленная диссертационная работа С.А. Хоружика является самостоятельно выполненным научным трудом, что подтверждается весомым личным вкладом соискателя. Автор принимал участие в обосновании темы исследования, определении цели и задач, разработке методов и способов их решения, организации исследования, изучил и проанализировал отечественную и зарубежную литературу по теме диссертации, провел патентный поиск, написал обзор литературы, самостоятельно выполнил все МРТ-ДВИ исследования всего тела пациентам, вел медицинскую документацию, создал электронные базы данных, выполнил статистическую обработку результатов, подготовил научные статьи. На основании полученных результатов сформулировал выводы диссертационного исследования и практические рекомендации. Является автором 7 инструкции по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь, которые внедрены в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, онкологических диспансерах страны. Является автором 2 патентов на изобретения. Всесторонний и глубокий анализ выполненного исследования, грамотная статистическая обработка, логичность полученных в диссертации выводов свидетельствуют о достаточной научной квалификации автора диссертационной работы. Таким образом, научная квалификация соискателя соответствует степени доктора медицинских наук, на которую он претендует, что подтверждается достаточным количеством научных публикаций и выступлений с докладами по теме диссертации на научных форумах, использованием современных методов исследования и высоким качеством проведенной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Сергея Анатольевича Хоружика «Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела при лимфоме: стадирование, прогнозирование, оценка эффективности лечения» является завершенной, самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой, посвященной актуальной проблеме современной лучевой диагностики, а именно повышению эффективности определения распространенности опухолевого процесса, прогнозирования и оценки эффективности лечения лимфомы, и содержит принципиально новые научные результаты, полезные в клинической практике. По актуальности, новизне и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», предъявляемых к докторским диссертациям. Ученая степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия может быть присуждена Хоружику С.А. за:

- установление критерия поражения лимфатических узлов при лимфоме на основе обоснования параметра размера лимфоузла по короткой оси;
- доказательство роли измеряемого коэффициента диффузии как прогностического биомаркера при лимфоме;
- разработку и внедрение в практическое здравоохранение новых методов стадирования лимфомы на основе МРТ-ДВИ всего тела, повышающих эффективность оценки распространенности опухолевого процесса с 94,3% до 98,1%, снижающих эффективные дозы облучения пациентов и стоимость обследования по сравнению с методами на основе КТ;
- разработку нового эффективного метода оценки степени регрессии лимфомы на основе МРТ-ДВИ с интерпретацией по предложенной 5-уровневой Минской шкале, не уступающего ПЭТ/КТ со шкалой Довиля по специфичности ($p=0,41$) и точности ($p=0,1$), и имеющего прогностическое значение;
- разработку новых методов диагностики поражения костного мозга при лимфоме, снижающих потребность в биопсии на 73%;

- разработку показаний к биопсии костного мозга после проведение МРТ-ДВИ всего тела у пациентов с лимфомой;

- разработку новых методов прогнозирования в раннем периоде химиотерапии степени регрессии лимфомы, имеющих прогностическое значение после завершения лечения;

- установление эффективных доз облучения пациентов при КТ и ПЭТ/КТ, обоснование необходимости использования эффективного и с отсутствием лучевой нагрузки метода МРТ-ДВИ всего тела как альтернативы диагностическим методам с использованием ионизирующего излучения.

Профессор кафедры онкологии
с курсом повышения квалификации
и переподготовки учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
доктор медицинских наук, доцент

Л.Б. Пархоменко

Подпись Л.Б. Пархоменко

