

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

главного научного сотрудника лаборатории противоопухолевой
лекарственной терапии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова
доктора медицинских наук, профессора Н.Е.Конопки
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

Диссертационное исследование Хоружика Сергея Анатольевича «Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела при лимфоме: стадирование, прогнозирование, оценка эффективности лечения» посвящено разработке новых методов лучевой диагностики лимфомы на основе использования диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ-ДВИ) всего тела. Диссертация соответствует специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, отрасли науки – медицинские науки.

Актуальность темы диссертации

В настоящее время достигнуты определенные успехи в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) – 5-летняя выживаемость составляет более 80%, однако за последние 10 лет она не повысилась. Выживаемость пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) более низкая – около 50%. Следовательно, имеются резервы для повышения эффективности лечения и выживаемости пациентов. Для назначения правильного лечения первостепенное значение имеет правильная оценка исходной распространенности опухолевого процесса, для чего при ФДГ-авидных лимфомах используют ПЭТ/КТ, неавидных – КТ. Диссертационное исследование посвящено разработке новых методов диагностики лимфомы на основе использования магнитно-резонансной томографии всего тела с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ). Недостатками КТ являются низкая контрастная разрешающая способность и рентгеновское

облучение. Метод ПЭТ/КТ достаточно дорогостоящий и также подвергает пациента облучению. В Республике Беларусь имеется только четыре ПЭТ/КТ сканера, обследование пациентов с лимфомой нередко по-прежнему проводят на КТ. В этой связи изучение возможностей нерадиационного метода МРТ-ДВИ является актуальным.

Достаточно часто при лимфоме поражается костный мозг, для его подтверждения используют биопсию крыла подвздошной кости. Данная инвазивная процедура является болезненной для пациента, а в случаях очагового поражения биопсия косного мозга малоинформативна. КТ не способна выявить случаи диффузного поражения костного мозга. ПЭТ/КТ при диффузном поражении недостаточно эффективна. Поэтому разработка новых неинвазивных методов диагностики поражения костного мозга на основе МРТ-ДВИ является важной научно-практической задачей.

После завершения химиотерапии (ХТ) проводят оценку степени регрессии лимфомы, результат которой влияет на назначение дополнительного лечения и прогноз заболевания. КТ малоэффективна при дифференциации остаточных опухолей и посттерапевтических образований, которые особенно часто встречаются при ЛХ. ПЭТ характеризуется высокой частотой ложноположительных результатов, также возможны ложноотрицательные результаты, поскольку метод не способен выявить очаги поражения менее 5–8 мм. Необходимо оценить возможности метода МРТ-ДВИ при оценке степени регрессии лимфомы после лечения.

Большой научный и практический интерес представляет изучение прогностической роли МРТ-ДВИ. Если бы оказалось, что метод способен прогнозировать степень регрессии лимфомы в самом начале лечения, это открыло бы возможности для ранней адаптации тактики лечения у каждого конкретного пациента с потенциалом повышения эффективности лечения, снижения частоты рецидивов и побочных эффектов терапии.

Важно подчеркнуть, что МРТ-ДВИ является нерадиационным методом диагностики – не подвергает пациентов рентгеновскому (как КТ) и радиоизотопному (как ПЭТ/КТ) облучению. Это имеет особое значение, поскольку лимфомы являются частой злокачественной опухолью у детей, для которых характерна повышенная радиочувствительность. Также необходимо учитывать, что в процессе многомесячного лечения и последующего наблюдения есть необходимость неоднократного обследования всего тела, для чего нерадиационный метод МРТ-ДВИ является весьма подходящим.

В этой связи исследование диагностических возможностей МРТ-ДВИ всего тела на этапах стадирования, прогнозирования и оценки эффективности лечения лимфомы по сравнению с КТ, ПЭТ/КТ, УЗИ и биопсией косного мозга является важной научно-практической задачей онкологии и лучевой диагностики.

Работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках тем научно-исследовательских работ:

– «Разработать и внедрить комплексный метод стадирования, раннего прогнозирования и оценки эффективности лечения лимфом на основе дифференцированного использования позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией, и магнитно-резонансной томографии с диффузионно-взвешенным исследованием всего тела», номер государственной регистрации 20164263 от 22.11.2016 г., 2016–2022 гг. (Государственная научно-техническая программа «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Онкологические заболевания»);

– «Разработать и внедрить метод определения распространённости опухолевого процесса, прогнозирования и контроля эффективности лечения злокачественных лимфом на основе использования диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии», номер государственной регистрации 20132063 от 02.10.2013 г., 2013–2019 гг. (Государственная научно-техническая программа «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Онкологические заболевания»);

– «Разработать и внедрить метод стадирования и оценки эффективности лечения лимфом», распоряжение Президента Республики Беларусь №32рп от 19.01.2018 г. (грант Президента Республики Беларусь в области здравоохранения в 2018 году);

– «Создание системы гарантии качества и контроля качества процедур и приборов для получения медицинских изображений», номер государственной регистрации 2/05/000181 от 28.02.2005 г., 2005–2006 гг. (проект технического сотрудничества с Международным агентством по атомной энергии ВУЕ6007).

Цель и задачи исследования соответствуют приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 г. № 166 «О приоритетных направлениях научно-технической

деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы» (пункт 4. Медицина, фармация, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. №156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы» (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

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

В результате проведенного исследования были разработаны новые алгоритмы диагностики лимфомы, а именно: полностью нерадиационный алгоритм стадирования на основе МРТ-ДВИ всего тела, который может быть применен при любых морфологических вариантах лимфомы, наиболее актуально – у молодых пациентов, беременных женщин и в других случаях, когда облучение пациента нежелательно; алгоритм на основе избирательного использования МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ, который может быть применен при любых морфологических вариантах лимфомы, наиболее актуально – при ФДГ-неавидных лимфомах. Оба алгоритма повышают эффективность стадирования лимфомы (точность 98,1% и 94,6%), являются экономически менее затратными, чем известные алгоритмы на основе КТ и ПЭТ/КТ.

Предложен новый эффективный (точность 100%) алгоритм диагностики поражения костного мозга, который значительно (на 73%) снижает потребность в биопсии. Разработаны показания для биопсии костного мозга после выполнения МРТ-ДВИ всего тела: пациенты с диффузной В-крупноклеточной НХЛ с диффузно повышенной интенсивностью сигнала позвоночника на ДВИ-изображениях с высоким фактором диффузии выше паренхимы почек; другие морфологические варианты НХЛ, кроме очагового поражения костного мозга.

Разработана Минская шкала для визуальной интерпретации МРТ-ДВИ после химиотерапии, не уступающая по эффективности шкале Довиль, используемой при ПЭТ/КТ: точность 91,4% и 93,3% ($p=0,10$). Минская шкала не только позволяет оценить степень регрессии лимфомы, но и

прогнозировать выживаемость пациентов: 3-летняя выживаемость без прогрессирования при категориях оценки 1–3 (соответствует полной регрессии) составляет $84,0 \pm 5,2\%$, категориях 4–5 (неполная регрессия) – $25,0 \pm 10,8\%$ ($p < 0,001$), 3-летняя общая выживаемость – $92,4 \pm 3,8\%$ и $70,3 \pm 1,3\%$ ($p < 0,001$).

Доказана прогностическая роль МРТ-ДВИ, которая при агрессивных НХЛ еще до начала лечения, при ЛХ – после первого курса ХТ прогнозирует степень регрессии опухолей после завершения ХТ. Сочетание показателей размера опухолей и значения измеряемого коэффициента диффузии разделяет пациентов на три группы: у пациентов с агрессивными НХЛ 5-летняя общая выживаемость в группе хорошего прогноза составила $94,1 \pm 5,7\%$, промежуточного – $73,0 \pm 7,1\%$, плохого – $42,9 \pm 13,2\%$ ($p = 0,004$); у пациентов с ЛХ 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила в группе хорошего прогноза $92,6 \pm 3,2\%$, промежуточного – $61,4 \pm 11,8\%$, плохого – 0% ($p < 0,001$).

Впервые в Республике Беларусь определены дозы облучения пациентов при основных КТ исследованиях, установлена накапливаемая пациентами с лимфомой доза при выполнении повторных КТ и ПЭТ/КТ. Определено, что при ПЭТ/КТ наибольшую дозу облучения пациент получает за счет диагностической КТ: эффективная доза от ПЭТ-компонента составила $5,7 \pm 1,0$ мЗв, КТ для коррекции аттенюации – $5,3 \pm 2,6$ мЗв, диагностической КТ – $15,4 \pm 4,7$ мЗв.

Полученные новые научные результаты должным образом отражены в положениях, выносимых на защиту. Полученные результаты отличаются высокой степенью новизны и могут быть использованы в онкологических клиниках, имеющей соответствующее оборудование и специалистов.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждаются достаточным клиническим материалом (обследованы 461 пациент, которым выполнено 572 МРТ-ДВИ исследования всего тела) и современностью примененных методов статистической обработки данных.

Пациенты с лимфомой проходили обследование и лечение в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в

рамках тем научных исследований государственных научно-технических программ.

Методы исследования, использованные в диссертации, адекватны поставленной цели и задачам. Каждая из глав диссертации завершается выводами. Положения, выносимые на защиту, основные научные результаты исследования и рекомендации, содержащиеся в диссертации, достаточно обоснованы.

Анализ данных соответствует современным подходам к оценке результатов медико-биологических исследований. Автором применены современные методы статистического анализа. Для статистической обработки использовали программные пакеты IBM SPSS Statistics Version 20 и MedCalc Version 20.104.

Все положения, выводы, рекомендации подтверждены результатами собственных исследований, вытекают из содержания работы, являются обоснованными и доказанными.

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

Научно-практическая, экономическая и социальная значимость исследования заключается в обосновании, разработке и внедрении в лечебно-диагностический и учебный процесс новых методов диагностики лимфомы, повышающих эффективность стадирования, прогнозирования и оценки эффективности лечения, при этом снижая дозу облучения пациентов и экономические затраты.

Подтверждением научной значимости являются получение автором двух патентов на изобретения: «Способ раннего прогнозирования полной регрессии опухолевых очагов после химиотерапии по поводу неходжкинской лимфомы» № 21301 от 30.08.2017; «Способ магнитно-резонансной томографической диагностики поражения костного мозга у пациента с лимфомой» № 22486 от 30.04.2019.

Практическая значимость подтверждается утверждением 7 инструкций по применению, в которых изложены разработанные методы стадирования, прогнозирования и оценки эффективности лечения лимфом, которые внедрены в практику онкологических учреждений и учебный процесс, вошли в клинический протокол «Алгоритмы диагностики и лечения

злокачественных новообразований», утвержденный Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018.

Предложенные методы позволяют обследовать пациентов с меньшими экономическими затратами, в чем заключается их экономическая эффективность. Для проведения МРТ-ДВИ не требуется специальная подготовка пациента к исследованию, что означает более простое и быстрое проведение исследования.

Социальная значимость диссертации заключается в повышении доступности метода МРТ-ДВИ для пациентов, создании условий для назначения правильного лечения в нужное время, что повысит его эффективность.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Требования по полноте изложения в опубликованных работах положений и результатов, выносимых на защиту, выполнены: опубликовано 76 научных работ, в том числе 26 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень изданий, утвержденных ВАК Республики Беларусь, 40 материалов конференций и тезисов докладов, 7 инструкций по применению, 2 патента.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация Хоружика С.А. оформлена в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь. Диссертация изложена на 290 страницах компьютерного текста и состоит из титульного листа, содержания, перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материал и методы исследования, 6 глав собственных исследований, заключения, включающего основные научные результаты и рекомендации по практическому использованию результатов, списка использованных источников, включающего 410 литературных источников, 76 публикаций соискателя, трех приложений. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации соответствуют цели и задачам исследования.

Рукопись автореферата соответствует содержанию диссертации, отражает основные положения, выносимые на защиту и полученные результаты.

Диссертация изложена грамотным литературным языком, хорошо иллюстрирована: изображения КТ, МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ показывают

типичные и более редкие варианты диагностики лимфомы, сравнивая возможности диагностических методов. Таблицы содержат цифровой материал, который не дублируется в тексте диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации не имеется.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертационная работа Хоружика С.А. «Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела при лимфоме: стадирование, прогнозирование, оценка эффективности лечения» представляет собой законченное научное исследование, самостоятельно выполнена автором и имеет непосредственное прикладное значение.

Анализ работы указывает на то, что автор является высококвалифицированным специалистом, изучил большой объем международных публикаций по теме диссертации, самостоятельно обследовал пациентов с помощью МРТ-ДВИ всего тела и интерпретировал исследования, провел статистическую обработку данных, опубликовал результаты в научной печати, доложил на конференциях, подготовил рукопись диссертации и автореферата, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Результаты исследования широко доложены на 36 национальных и международных медицинских симпозиумах. Имеются публикации в дальнем зарубежье, в том числе в журналах *European Radiology*, *Radiation Protection Dosimetry*, что показывает признание результатов исследования на международном уровне.

Таким образом, научная квалификация С.А. Хоружика соответствует искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, что подтверждается достаточным количеством научных публикаций по теме диссертации, выступлений на научных симпозиумах, внедрением результатов в практическое здравоохранение и учебный процесс учреждений образования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Хоружика Сергея Анатольевича «Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела при лимфоме: стадирование, прогнозирование, оценка эффективности лечения»

представляет собой завершённое научное исследование, самостоятельно выполнена автором и имеет непосредственное прикладное значение. Диссертационная работа содержит принципиально новые результаты, по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов соответствует требованиям пунктов 20 и 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий.

Ученая степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия может быть присуждена Хоружуку С.А. за:

- разработку и научное обоснование нового алгоритма диагностики поражения костного мозга у пациентов с лимфомой на основе МРТ-ДВИ всего тела, имеющего высокую диагностическую эффективность (точность 100%) и снижающего потребность в биопсии костного мозга на 73%;

- установление показаний для биопсии костного мозга после проведения МРТ-ДВИ всего тела;

- разработку и научное обоснование нового высокоэффективного нерадиационного алгоритма стадирования лимфомы, заключающегося в проведении МРТ-ДВИ всего тела, УЗИ селезенки, биопсии костного мозга по установленным показаниям, который позволяет определить верную стадию лимфомы у 98,1% пациентов, что на 22,2% выше, чем при использовании КТ, и при этом не подвергает пациентов облучению;

- разработку и научное обоснование нового высокоэффективного алгоритма стадирования лимфомы, заключающегося в проведении МРТ-ДВИ всего тела, ПЭТ/КТ пациентам с ФДГ-авидными лимфомами по установленным показаниям, биопсии костного мозга по установленным показаниям, который позволяет определить верную стадию лимфомы у 94,6% пациентов, что на 2,2% выше, чем при использовании алгоритма на основе ПЭТ/КТ, и при этом снижает облучение пациентов и потребность в биопсии костного мозга;

- разработку и научное обоснование не имеющей аналогов в мире 5-уровневой шкалы интерпретации МРТ-ДВИ всего тела после лечения лимфомы для определения при степени регрессии (Минская шкала), не уступающей ПЭТ/КТ с использованием шкалы Довиль ($p=0,10$), и позволяющей прогнозировать выживаемость пациентов;

- научное доказательство прогностической роли измеряемого коэффициента диффузии, который позволяет при агрессивных лимфомах –

диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме и лимфоме Ходжкина – разделить пациентов на три группы прогноза (хорошего, промежуточного и плохого) со статистически значимым отличием выживаемости ($p < 0,01$).

Официальный оппонент
главный научный сотрудник
лаборатории противоопухолевой
лекарственной терапии
ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова»
доктор медицинских наук, профессор

09.06.2025

Н.Е. Конопля

