

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Рубцовой Натальи Алефтиновны, на диссертационную работу Тихоновой Валерии Сергеевны «Протоковаяadenокарцинома поджелудочной железы: дифференциальная диагностика с помощью текстурного анализа компьютерных томограмм», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика

Актуальность темы

Своевременная и адекватная диагностика злокачественных новообразований (ЗНО) обеспечивает возможность проведения радикального лечения, способствуя повышению показателей безрецидивной выживаемости. В рамках алгоритма обследования пациентов с подозрением на ЗНО и с верифицированными неопластическими процессами, для выявления и оценки распространенности опухолей применяются такие методы инструментальной диагностики, как УЗИ, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, а также гибридные методы – ПЭТ-КТ, ПЭТ-ОФКТ, ПЭТ-МРТ. Полученные при этом изображения отражают анатомические и функциональные особенности опухоли. Однако, визуальный анализ изображений методов лучевой диагностики не позволяет оценить опухоль на микроструктурном уровне, получив информацию о гистологической структуре и генотипе ЗНО, имеющей важное прогностическое значение. Развивающееся современное направление – радиогеномика – определяющая связи между генотипом пациента и фенотипом опухоли по данным визуализации, направлена на повышение диагностической информации. Важной составляющей радиогеномики является текстурный анализ, осуществляющий комплексную количественную оценку опухолевых фенотипов путем извлечения большого числа количественных признаков из медицинских изображений. В перспективе, биомаркеры визуализации могут использоваться для выявления ЗНО, уточняющей диагностики, выбора терапевтической стратегии, прогнозирования

ответа опухоли на лечение и определении прогноза течения заболевания при динамическом наблюдении.

Наиболее распространенным первичным новообразованием поджелудочной железы среди ЗНО является протоковая аденокарцинома (ПАПЖ). Опухоль характеризуется агрессивным течением, выявляется на поздних стадиях, а 5-летняя выживаемость не превышает 5-7%. Сложности дифференциальной диагностики ПАПЖ обусловлены разнообразием типов хронического панкреатита (алкогольный, наследственный, аутоиммунный и пародуodenальный панкреатит), имитирующих ПАПЖ. Важнейшим вопросом при ЗНО поджелудочной железы является оценка резектабельности опухолевого процесса. По данным компьютерной томографии в оценке резектабельности опухолей поджелудочной железы часто встречается гиподиагностика. Описанные резектабельные и условно резектабельные опухоли по результатам хирургической ревизии и послеоперационного гистологического заключения зачастую имеют большую распространенность, что приводит к нерадикальному хирургическому лечению, с положительными краями резекции R1 или R2. Не менее важен вопрос оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии и химиолучевого лечения, при решении выбора оптимальных сроков операции. Учитывая перечисленные сложности дифференциальной диагностики, оценки распространенности и оценки эффективности неоадьювантного лечения, в настоящее время предпринимаются попытки найти новые, более совершенные неинвазивные методы определения морфологической структуры измененных тканей. Количество опубликованных исследований, посвященных изучению радиомики и текстурного анализа при ПАПЖ весьма ограничено, однако представленные результаты позволяют отнести данное направление к весьма перспективным. В связи с этим диссертационная работа В.С. Тихоновой на тему «Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы: дифференциальная диагностика с помощью текстурного анализа компьютерных томограмм» является своевременной и актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации, подтверждается достаточным количеством клинического материала. Настоящая работа основана на анализе результатов обследования 139 пациентов, перенесших хирургическое лечение с последующей гистологической верификацией в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». Представленное диссертационное исследование имеет четкую и логичную структуру. Изложены как литературные данные по исследуемой проблеме, так и результаты собственного исследования.

В работе автор оценивает предиктивную способность диагностических моделей, разработанных на основе результатов текстурного анализа, в оценке предоперационного прогнозирования степени дифференцировки ПАПЖ, дифференциальной диагностики с псевдотуморозным хроническим панкреатитом, а также в оценке результатов НХТ.

Анализ результатов работы автора показал, что использование разработанных диагностических моделей позволяет с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью проводить предоперационную дифференциальную диагностику ПАПЖ.

В заключении автор формирует выводы, вытекающие из научных положений работы и соответствующие задачам исследования, представляет практические рекомендации по применению вышеуказанных диагностических моделей.

Достоверность полученных результатов

Представленная диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне с современным статистическим анализом полученных результатов. Анализ данных проводился с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Исследование основано на анализе достаточного количества клинического материала, включающего 174 КТ-исследований пациентов,

прошедших обследование и хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского».

В работе использованы современные методы исследования, обеспеченные надлежащий контроль и обладающие высокой степенью достоверности. Выбор методов обследования и обработки данных, использованных в диссертационной работе адекватен цели и поставленным задачам. Концепция решения поставленных задач и достижения цели работы верная, характеризуется научной новизной.

Результаты научной работы широко и полно представлены в статьях, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных журналах. Материал диссертации прошел многократную и детальную апробацию путем представления основных положений диссертации на всероссийских и международных конференциях в виде устных докладов.

Научная новизна

Разработана и применена на большом клиническом материале, во все фазы КТ-сканирования, методика полуавтоматической сегментации гиповаскулярных образований поджелудочной железы, включающих ПАПЖ и псевдотуморозный хронический панкреатит (ПХП). Автором предложен оптимальный алгоритм для вычисления текстурных показателей протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

По результатам выполненного текстурного анализа КТ-исследований, вошедших в диссертационную работу, впервые разработаны диагностические модели для предоперационного прогнозирования степени агрессивности ПАПЖ, дифференциальной диагностики с ПХП, а также оценки результатов НХТ.

Выявлено, что применение низкодозовых протоколов КТ-сканирования не влияет на параметры текстурного анализа для вероятностного предоперационного стадирования протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Проведено сравнение текстурного анализа ПАПЖ и субъективной оценки врачей-рентгенологов в предоперационной оценке результатов неоадьювантной

химиотерапии.

Практическая значимость

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили автору сформулировать практические рекомендации по клиническому применению текстурного анализа в дифференциальной диагностике ПАПЖ.

Для удобства использования диагностических моделей автором были разработаны онлайн калькуляторы, доступные в открытом доступе в сети Интернет.

Автором доказана необходимость внедрения в клиническую практику математических алгоритмов обработки предоперационных данных компьютерных томограмм пациентов с ПАПЖ, что позволило бы снизить субъективизм полученных результатов, а также уже на предоперационной подготовке более тщательно формировать объемы лечения и прогнозировать его результаты.

На основании полученных данных разработаны диагностические модели для вероятностного предоперационного определения степени дифференцировки ПАПЖ, дифференциальной диагностики с псевдотуморозным хроническим панкреатитом, а также для предоперационной оценки результатов неоадьювантного лечения пациентов.

Результаты диссертационной работы Тихоновой В.С. внедрены в диагностическую практику отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, отделении лучевой диагностики ООО «Клинический Госпиталь на Язее».

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 158 машинописных листах, состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, глава результатов собственного исследования, их обсуждения, практическое руководство для применения разработанных диагностических моделей с использованием данных текстурного

анализа), выводов и практических рекомендаций. Литературный указатель включает 136 источников, из них 10 отечественных, иностранных – 126. Текст иллюстрирован 20 таблицами и 41 рисунками.

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

Первая глава – «Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы: методы обследования» - посвящена обзору литературы и изложена на 22 страницах. В представленном разделе выполнен анализ современных публикаций по изучаемой теме, что позволяет получить достаточно полное представление об основных методах обследования пациентов с ПАПЖ, о проблемах дифференциальной диагностики, а также основных положениях и области применения радиомикки (текстурного анализа) в диагностике различных образований поджелудочной железы.

На основании проведенного анализа литературных источников автором был сделан вывод, что несмотря на высокое качество научных публикаций и многообещающие результаты, текущие исследования ограничены, а выводы противоречивы, воспроизводимость результатов остается большой проблемой. Но несмотря на все ограничения опубликованных работ использование текстурного анализа открывает новые возможности уже доступных методов диагностики, что в дальнейшем, возможно, позволит отказаться на предоперационном этапе от инвазивных методов морфологической диагностики.

Во второй главе, изложенной на 11 страницах машинописного текста, представлены общая характеристика обследованных пациентов (всего 139), методика морфологического исследования операционного материала, методика проведения КТ-исследования, принципы количественного и качественного анализа полученных изображений, отражена методика проведения текстурного анализа КТ-изображений, разработанная в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского, описаны методы статистической обработки полученных данных.

Выполненная на современном уровне статистическая обработка результатов исследования разных групп больных позволяет высказаться о достоверности полученных результатов.

Третья глава изложена на 57 листах машинописного текста.

В главе представлены результаты собственного исследования и их обсуждение по оценке возможностей текстурного анализа КТ с внутривенным контрастированием в дифференциальной диагностике протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

По результатам диссертационной работы автором был сделан вывод, что определение степени дифференцировки ПАПЖ на основании данных характеристик контрастирования (СЕ и RTE) не представляется возможным.

В работе было доказано отсутствие влияния напряжении на трубке в протоколах сканирования пациентов на данные текстурного анализа. Гипотеза автора о возможном использовании всех фаз КТ-исследования в текстурном анализе подтвердилась результатами работы. Наиболее точными предикторами для предоперационного прогнозирования степени дифференцировки ПАПЖ среди текстурных признаков были параметры венозной и отсроченной фаз контрастирования КТ. Полученная модель характеризовалась достаточными объяснительными и дискриминативными характеристиками (AUC для Grade ≥ 2 – 0,75, AUC для Grade 3 – 0,66).

Напротив, в вопросе дифференциальной диагностики ПАПЖ с ПХП автором было доказано, что комбинации текстурных характеристик и параметров контрастирования увеличивают дифференцирующую способность модели для вероятного предоперационного прогнозирования псевдотуморозного хронического панкреатита у пациентов. Наиболее точными предикторами среди текстурных показателей оказались параметры нативной, артериальной и венозной фаз КТ-исследования. Разработанная предиктивная модель характеризуется значительной точностью (81%), чувствительностью (92.3%) и специфичностью (77.8%) в предоперационном прогнозировании ПХП.

При анализе результатов, полученных в ходе диссертационной работы, была выявлена низкая прогностическая точность, чувствительность и специфичность субъективной оценки рентгенологами в предоперационной оценке результатов неоадьювантного лечения. Также автором было доказано, что оценка регрессии опухоли на фоне НХТ на основании показателей контрастирования не дает статистически значимых результатов.

Для предоперационной оценки результатов НХТ в ходе работы были разработаны диагностические модели, обладающие высокой точностью (80% и 82.9%), чувствительностью (74.1% и 84.2%) и специфичностью (100% и 81.2%) в сравнении с данными субъективной оценки рентгенологами.

Собственные результаты проделанной работы, автор в данной главе обсуждает с результатами других опубликованных материалов, что, безусловно, подтверждает достоверность полученных данных и делает работу еще более интересной и научной обоснованной.

Четвертая глава является практическим руководством для применения разработанных диагностических моделей с использованием данных текстурного анализа.

Хорошо иллюстративное пошаговое руководство представлено на доступном уровне и позволяет воспроизвести необходимые шаги для выполнения сегментации гиповаскулярного образования поджелудочной железы и извлечения необходимых текстурных параметров для использования разработанных в диссертационной работе предиктивных моделей.

В «Заключении» автор структурировано раскрывает ключевые моменты каждого из разделов диссертационной работы и подводит итоги своему научному исследованию. Заключение построено логично, четко и верно в соответствии с результатами исследования.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы, логично вытекают из результатов собственных исследований и полностью отвечают на поставленные в работе задачи.

Список сокращений охватывает все основные терминологические

сокращения, используемые в работе и позволяют проще воспринимать содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

Заключение

Диссертация Тихоновой В.С. «Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы: дифференциальная диагностика с помощью текстурного анализа компьютерных томограмм» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной задачи в лучевой диагностике – внедрение новых технологий обработки уже существующих лучевых методов исследования с целью повышения точности неинвазивной предоперационной дифференциальной диагностики и повышения персонифицированного подхода в лечебно-диагностическом алгоритме у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы.

Диссертационная работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), 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 Натальи Алефтиновны «заверяю»

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена
- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Е.П. Жарова

«14» марта 2023 г.

МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ
Почтовый адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3
Рабочий телефон: +7(495)150-11-22; E-mail: mnioi@mail.ru



В диссертационный совет 21.1.056.01 на базе
ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации В.С.Тихоновой «Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы:
дифференциальная диагностика с помощью текстурного анализа компьютерных томограмм»
по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

| | |
|--|--|
| Фамилия, имя, отчество | Рубцова Наталья Алефтиновна |
| Полное наименование места работы, должность | Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделом лучевой диагностики |
| Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон E-mail | МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3 +7(495)150-11-22 mnioi@mail.ru |
| Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация | Доктор медицинских наук 14.01.13 14.01.12 |
| Ученое звание | - |
| Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет | 1.Мнацаканян М.К., Рубцова Н.А., Хамидов Д.Х., Петров Л.О., Сидоров Д.В., Каприн А.Д. Методы предоперационного прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2022. Т. 11. № 5. С. 70-77. 2.Гулин Г.А., Зырянов А.В., Рубцова Н.А., Артемов В.М., Замятин А.В., Гребенев Е.А. Мультипараметрическая МРТ и комбинированная биопсия предстательной железы: возможности, преимущества и недостатки. Медицинская визуализация. 2021. Т. 25. № 2. С. 138-152. 3.Рубцова Н.А., Федулеев М.Н., Нерестюк Я.И., Хамидов Д.Х., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Каприн А.Д. Артериальное кровоснабжение печени, целиако-мезентериальный бассейн (обзор литературы). Медицинская визуализация. 2021. Т. 25. |

№ 2. С. 74-83.

4. Леонтьев А.В., Рубцова Н.А., Халимон А.И., Антоневская Т.Л., Кулиев М.Т., Левшакова А.В., Пылова И.В., Лазутина Т.Н., Каприн А.Д. Комбинированная гибридная радионуклидная визуализация метастатической нейроэндохринной опухоли желудочно-кишечного тракта без выявленного первичного очага с использованием пэт/кт с 18р-фдг и оффект/кт с 99mtc-hynic-toc (клиническое наблюдение и обзор литературы). Медицинская визуализация. 2021. Т. 25. № 2. С. 90-97.

5. Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Рубцова Н.А., Волченко Н.Н., Троицкий А.А., Степанюк И.В., Быкасов С.А., Пешков А.О., Мошурев Р.И. Повторные операции у больных с псевдомиксомой брюшины. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021. Т. 10. № 6. С. 14-18.

6. Каприн А.Д., Сидоров Д.В., Загайнов В.Е., Ложкин М.В., Рерберг А.Г., Бельский В.А., Хороненко В.Э., Шеметова М.М., Рубцова Н.А., Хамидов Д.Х., Черниченко М.А., Полянский М.В., Быкасов С.А., Гамеева Е.В., Гришин Н.А. Комбинированное лечение больной холангiocеллюлярной карциномой с экстракорпоральной резекцией и аутотрансплантацией печени. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021. Т. 10. № 2. С. 34-38.

Согласна на обработку персональных данных.

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

 Рубцова Наталья Алефтиновна

Подпись д.м.н. Рубцовой Натальи Алефтиновны «заверяю»

Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Харова Елена Петровна

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Лукьянченко Александра Борисовича на диссертационную работу Тихоновой Валерии Сергеевны «Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы: дифференциальная диагностика с помощью текстурного анализа компьютерных томограмм», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Актуальность темы

Как известно, протоковая аденокарцинома (ПАК) - наиболее распространенная злокачественная опухоль поджелудочной железы (ПЖ), которая составляет около 80-85% злокачественных ее поражений. Данная опухоль характеризуется агрессивным ростом и часто выявляется уже в распространенных стадиях. Однако соответствующий скрининг у пациентов высокого риска не разработан (в частности, при наличии хронического панкреатита или семейного анамнеза рака ПЖ).

Одной из основных проблем в дифференциальной диагностике ПАК следует считать сходные проявления различных типов хронического панкреатита, например, алкоголь-индуцированного, наследственного, аутоиммунного и пародуodenального, которые могут напоминать ПАК.

Как известно, радикальное интраоперационное удаление опухоли повышает продолжительность жизни соответствующих пациентов. Наиболее широко используются критерии резекции ПАК на основе методов лучевой диагностики, предложенные National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Согласно данным критериям, ПАК классифицируют как резекцию, погранично резекцию, местно распространенную и метастатическую. При планировании оперативного лечения важное значение может иметь также и предоперационное определение степени злокачественности опухоли. При этом, общеизвестно, что «золотым стандартом» в определении характера опухолевого поражения ПЖ является гистологическое исследование.

Определение степени дифференцировки ПАК осуществляется согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения (WHO Classification of Tumours, Digestive Tumours, 4th ed, 2010, 5th ed, 2019). Выделяют три степени дифференцировки данной опухоли: высоко-, умеренно- и низкодифференцированную. Разумеется, что для уточненного и объективного определения характера опухоли необходимо исследовать адекватное количество ее тканей, что не всегда удается.

По данным ряда авторов, применение математических алгоритмов

обработки предоперационных результатов КТ у соответствующих пациентов позволило бы снизить субъективизм при определении характера опухоли и уже на предоперационном этапе более корректно планировать объем оперативного вмешательства и прогнозировать его результаты.

Все вышеизложенное позволяет считать тему научного исследования, избранную Тихоновой В.С., актуальной и представляющей научный интерес.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, включает достаточный клинический материал с использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. У включенных в работу 139 пациентов проведены комплексный анализ результатов КТ-исследований с их текстурным анализом по разработанной в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» методике. В соответствии с поставленными задачами дизайн исследования сформулирован корректно. Применялись современные статистические методы обработки полученных результатов.

Результаты проведенных автором исследований изложены в диссертационной работе детально и обстоятельно, документированы большим количеством таблиц. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Достоверность полученных результатов

Достоверность работы основана на правильно сформированным дизайне исследования, а также достаточным количеством клинического материала, включившим результаты КТ-исследований у 126 пациентов с ПАК и 13 – с псевдотуморозным панкреатитом, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». Научно-технический уровень работы основан на современных отечественных и зарубежных достижениях в области лучевой диагностики. Выбор методов исследования и обработки данных, использованных в диссертационной работе адекватен цели и поставленным задачам. Результаты КТ-исследований и текстурного анализа подвергнуты детальному анализу с использованием современных статистических методов. Анализ всех данных проводился с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Концепция решения поставленных задач и достижения цели работы характеризуются научной новизной. На основании текстурного анализа дооперационных КТ-исследований брюшной полости с внутривенным контрастированием были разработаны диагностические модели для вероятностного определения степени дифференцировки ПАК, дифференциальной диагностики с псевдотуморозным панкреатитом, а также для оценки результатов неоадъювантного лечения пациентов.

Материал диссертации прошел многократную и детальную апробацию путем представления основных положений диссертации на всероссийских и международных конференциях в виде устных докладов, вызывавших большой интерес медицинской общественности. По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ в журналах, входящих в перечень Scopus, из них 3 статьи - в отечественных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ. Опубликованные статьи полностью отражают результаты и основные положения диссертации.

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

Научная новизна

На большом клиническом материале в полуавтоматическом режиме проведена сегментация отображений ПАК и псевдотуморозного панкреатита по собственной методике и рассчитаны соответствующие им текстурные показатели.

Проведено сравнение текстурных показателей ПАК различной степени злокачественности, на основании которых впервые в мире разработана диагностическая модель для прогнозирования упомянутой степени. При этом показано, что применение низкодозовых протоколов КТ-сканирования не влияет на параметры текстурного анализа.

Проведено сравнение текстурных показателей ПАК и псевдотуморозного панкреатита.

Сравнение текстурных показателей ПАК до и после проведенной неоадъювантной химиотерапии позволило разработать диагностические модели для прогнозирования результатов неоадъювантного лечения.

Практическая значимость

На основании полученных данных разработаны диагностические модели

для вероятностного определения степени дифференцировки ПАК, дифференциальной диагностики этой опухоли с псевдотуморозным панкреатитом, а также для оценки результатов неоадьювантного лечения соответствующих пациентов.

Текстурный анализ результатов КТ позволит проводить корректную дифференциальную диагностику отдельных поражений ПЖ и индивидуализировать выбор тактики лечения пациентов.

Структура диссертационной работы

Работа изложена на 158 машинописных листах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, полученных результатов, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, содержит 41 рисунок и 20 таблиц.

Во введении обозначена актуальность темы исследования, научная новизна, практическая значимость. Сформулированы цель, задачи и основные положения работы. Целью исследования была оценка возможностей метода текстурного анализа компьютерных томограмм в дифференциальной диагностике ПАК. Задачи соответствуют цели исследования. Изложены научная новизна и практическая значимость диссертационной работы, а также положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Протоковая аденоинома поджелудочной железы: методы обследования изложена на 22 страницах. В данной главе автором подробно рассмотрены основные методы обследования пациентов с ПАК, проблемы дифференциальной диагностики, а также основные принципы применения текстурного анализа в диагностике отдельных поражений поджелудочной железы.

На основании проведенного анализа литературных источников по оценке структуры ПЖ при помощи КТ, автором был сделан вывод, что использование радиомики открыывает новые диагностические возможности, которые в дальнейшем, возможно, позволят отказаться от инвазивных методов морфологической диагностики. Однако несмотря на высокое качество научных публикаций и многообещающие результаты, полученные данные текущих исследований ограничены, а выводы противоречивы, воспроизводимость их результатов остается большой проблемой.

В то же время, недостаточно изучены возможности текстурного анализа всех временных фаз в контрастирования при определения степени

злокачественности ПАК и дифференциальной диагностики с псевдотуморозным панкреатитом. Не изучено влияние параметров протоколов сканирования на получаемые результаты. Основываясь на опыте ряда авторов, видны определенные перспективы использования радиомики в оценке результатов предоперационного химиотерапевтического лечения пациентов с ПАК. Все это явилось побудительным моментом в выборе темы исследовательской работы.

Глава 2. Материал и методы изложена на 11 страницах машинописного текста.

Клинический материал основан на изучении результатов обследования и лечения 139 пациентов с ПАК и псевдотуморозным панкреатитом.

Были проанализированы результаты 174 КТ-исследований брюшной полости с внутривенным контрастированием. В исследование ретроспективно было отобрано 46 пациентов с предоперационным КТ-исследованием брюшной полости с использованием низкодозового протокола сканирования (напряжение на трубке 100 кВ) и 45 пациентов с предоперационным КТ-исследованием брюшной полости с использованием стандартного протокола сканирования (напряжение на трубке 120 кВ). Все пациенты были подразделены на 3 группы в соответствии со степенью злокачественности опухоли: 1-я группа (grade 1) – 12 пациентов; 2-я группа (grade 2) – 51 пациент и 3-я группа (grade 3) - 28 пациентов.

Для оценки возможностей текстурного анализа в дифференциальной диагностике ПАК с псевдотуморозным панкреатитом (ПП) было отобрано 13 соответствующих пациентов с морфологически подтверждённым диагнозом ПП. Для соблюдения однородности выборки пациентов, включенных в исследование, сравнивали КТ-данные этих 13 пациентов с ПП с КТ-данными 45 пациентов с ПАК при стандартном протоколе сканирования (120 кВ).

При помощи текстурного анализа были изучены все фазы динамического КТ-исследования с в\в контрастированием. Были рассчитаны необходимые показатели контрастирования: 1) показатель накопления контрастного препарата участком поражения ПЖ в каждую фазу сканирования относительно ее интактной паренхимы (СЕ); 2) относительный коэффициент контрастного усиления пораженного участка паренхимы для каждой фазы динамического сканирования (RTE).

Для оценки возможностей текстурного анализа результатов неoadъюватной химиотерапии (НХТ) пациентов в исследование ретроспективно было отобрано 35 больных. Всем этим пациентам выполнялись КТ исследования брюшной полости с внутривенным контрастированием до начала химиотерапии и после нее. Был выполнен текстурный анализ венозной фазы КТ-сканирования, рассчитаны показатели контрастирования до и после НХТ для всех фаз динамического КТ-сканирования (СЕ и RTE). Дополнительно

было рассчитано изменение (Δ радиомика) пок азателей контрастирования и текстурных параметров во времени (т.е. до и после НХТ).

Автором была организована сравнительная оценка результатов проведенной НХТ (использовались субъективные параметры), двумя независимыми, о пытными рентгенологами, которые не были осведомлены о результатах операции и данных гистологического заключения. Ими оценивались динамика опухолевого процесса - регрессия, прогрессия или стабилизация (TRS – tumor regression score), а также наличие факта врастания опухоли в магистральные сосуды или отсутствие такового. В дальнейшем проводилось сравнение результатов субъективной оценки рентгенологов с данными патоморфологического заключения.

По результатам патоморфологических исследований все соответствующие пациенты были подразделены на 2 группы. В зависимости от степени регрессии опухоли (которая оценивалась по шкале Ryan), в 1 группу вошли 8 пациентов с выраженным ответом (0 + 1 по шкале Ryan), во 2-ю группу вошли 27 пациентов с частичным ответом (2 + 3 по шкале Ryan).

Кроме того, были выделены 2 группы сравнения в зависимости от наличия (или отсутствия) факта врастания опухоли в магистральные сосуды по данным патоморфологического исследования: в 1-ую группа вошли 19 пациентов с врастанием опухоли в магистральные сосуды, во 2-ую группа вошли 16 пациентов без таковых признаков.

КТ-текстурный анализ проводился с помощью программного обеспечения LIFEEx (version 5.10, 6.39, 7.1.0, 7.1.2; www.lifexsoft.org). Сегментация образований проводилась по собственной методике, разработанной в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского.

Глава 3. Оценка возможностей текстурного анализа компьютерных томограмм в дифференциальной диагностике протоковой аденокарциномы поджелудочной железы изложена на 57 листах машинописного текста.

Данная глава является основной, в ней представлены результаты собственного исследования оценки возможностей текстурного анализа данных КТ с внутривенным контрастированием в дифференциальной диагностике ПАК.

При однофакторном отборе предикторов среди показателей контрастирования не было выявлено ($p>0.1$) их ассоциации со степенью злокачественности ПАК и сделан вывод, что определение степени дифференцировки ПАК на основании данных характеристик контрастирования (СЕ и RTE) не представляется возможным.

В результате статистической обработки данных текстурного анализа всех фаз в\в исследования наиболее точными предикторами для прогнозирования

степени дифференцировки ПАК были DISCRETIZED HU Standard, DISCRETIZED HUQ3, GLCM Correlation, GLZLM LZLGE для венозной фазы КТ-исследования, CONVENTIONAL_HUQ3 для отсроченной фазы КТ-исследования. Таким образом, гипотеза о возможном использовании всех фаз всех фаз КТ-исследования подтвердилась. Полученная модель характеризовалась достаточными объясняющими характеристиками (R^2 Найджелкерке = 0,19, С-индекс составил 0,68 (корректированный С-индекс = 0,63)) и дискриминативными характеристиками (AUC для Grade ≥ 2 – 0,75 [95% ДИ: 0,6; 0,89], AUC для Grade 3 – 0,66 [95% ДИ: 0,53; 0,79]). Автором было доказано отсутствие влияния значений напряжения на трубке компьютерного томографа в протоколах сканирования на данные текстурного анализа.

Было выявлено, что комбинации текстурных характеристик и характеристик контрастирования повышают возможность дифференцирования ПП. Наиболее точными предикторами среди текстурных показателей оказались: для нативной фазы КТ-исследования - CONVENTIONAL HUQ2, DISCRETIZED HUQ1; для артериальной фазы - DISCRETIZED HUQ1 и GLRLM RLNU; для венозной фазы - DISCRETIZED Skewness. Среди параметров контрастирования наиболее точным показателем оказалось RTE для отсроченной фазы КТ-исследования. Полученная диагностическая модель характеризовалась значительными объясняющими (R^2 Найджелкерке = 0.52) и дискриминативными (AUC = 0.90 [95% ДИ: 0.81; 0.99] [95% ДИ: 79.8-96.3], точностью (81%), чувствительностью (92.3%) и специфичностью (77.8%)) характеристиками.

При сравнении результатов субъективной оценки двумя рентгенологами с данными патоморфологического исследования были выявлены низкая прогностическая точность, чувствительность и специфичность субъективной оценки рентгенологами результатов неoadьювантного лечения пациентов. Автором было доказано, что оценка регрессии опухоли на фоне НХТ на основании показателей контрастирования не дает статистически значимых результатов. По результатам исследования в диагностическую модель для оценки регрессии опухоли на фоне НХТ вошли текстурные показатели: Δ CONVENTIONAL_HUKurtosis, Δ DISCRETIZED_HUmean, Δ DISCRETIZED_HUQ2, Δ DISCRETIZED_HUSkewness, Δ GLZLM_ZLNU. Полученная предиктивная модель в сравнении с данными субъективной оценки рентгенологами обладает высокой точностью (80% в сравнении с 57.1% и 54.3%), чувствительностью (74.1% в сравнении с 20% и 6.7%) и специфичностью (100% в сравнении с 85% и 90%) при оценке степени регрессии опухоли на фоне НХТ.

В диагностическую модель оценки возможного врастания опухоли в магистральные сосуды вошли текстурные параметры: CONVENTIONAL_HUQ1, DISCRETIZED_HUQ2, GLCM_Dissimilarity, NGLDM_Coarseness. Полученная модель в сравнении с данными субъективной оценки рентгенологами обладает более высокой точностью (82.9% в сравнении с 42.9% и 51.4%), чувствительностью (84.2% в сравнении с 52.6% и 73.7%) и специфичностью (81.2% в сравнении с 31.2% и 25%) в прогнозировании вероятности врастания ПАК в магистральные сосуды.

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

Глава 4. Практическое руководство для применения разработанных диагностических моделей с использованием данных текстурного анализа изложена на 8 листах машинописного текста.

Данная глава является практическим руководством, позволяющим воспроизвести необходимые шаги для выполнения сегментации гиповаскулярного образования в ПЖ и извлечения необходимых текстурных данных для использования разработанных в диссертационной работе предиктивных моделей.

Заключение написано на 13 страницах машинописного листа. В данном разделе диссертационной работы кратко изложены основные результаты работы, дающие представление о проведенном исследовании.

Выводы. Приводимые выводы носят несколько расплывчатый характер, но вытекают из 4 поставленных задач и полученных результатах,

Практические рекомендации включают основные положения диссертационной работы и являются краткой инструкцией для выполнения текстурного анализа результатов КТ-исследований с внутренним контрастированием у пациентов с ПАК в целях дифференциальной диагностики с ПП и оценки результатов НХТ.

Список сокращений охватывает все основные терминологические сокращения, используемые в работе и позволяют проще воспринимать содержание диссертации.

Список литературы содержит 136 источников, из них 10 отечественных, иностранных – 126.

Из недостатков работы следует отметить целый ряд стилистических

погрешностей, недостаточное количество приемлемых диагностических иллюстраций и отсутствие выводов из многочисленных таблиц и графиков. Принципиальных замечаний работа не содержит.

Заключение.

Диссертация Тихоновой В.С. является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной задачи в лучевой диагностике – повышение точности неинвазивной дифференциальной диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы с псевдотуморозным панкреатитом.

Диссертационная работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), 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:

Ведущий научный сотрудник
отделения рентгенодиагностики
НИИ клинической и экспериментальной радиологии,
врач-рентгенолог, д.м.н., профессор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Лукьянченко А.Б.

Подпись Лукьянченко Александра Борисовича «заверяю»:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

К.М.Н.

«17» марта 2023г



Басова И.Ю.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Почтовый адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе 24

Рабочий телефон: 8 (499) 324-24-24

E-mail: info@ronc.ru

В диссертационный совет 21.1.056.01 на базе
ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ
по диссертации В.С.Тихоновой «Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы:
дифференциальная диагностика с помощью текстурного анализа компьютерных томограмм»
по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

| | |
|--|--|
| Фамилия, имя, отчество | Лукьянченко Александр Борисович |
| Полное наименование места работы, должность | Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии, врач-рентгенолог |
| Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон E-mail | ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Почтовый адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе 24 Телефон: 8 (499) 324-24-24. E-mail: info@ronc.ru |
| Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация | Доктор медицинских наук 14.00.14 - онкология |
| Ученое звание | Профессор |
| Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет | 1. Лучевая диагностика аутоиммунного панкреатита Лукьянченко А.Б., Lauenstein T.C., Романова К.А. Вестник рентгенологии и радиологии. 2018. Т. 99. № 6. С. 331-338. 2. Сложности лучевой диагностики эктопированной ткани селезенки Антиохова И.А., Медведева Б.М., Лукьянченко А.Б. Фарматека. 2018. № 12 (365). С. 85-89. |

Гепатоцеллюлярные аденоны: современное состояние вопроса

Медведева Б.М., Хайцман Д.М., Лукьянченко А.Б.

Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019. Т. 2. № 3. С. 63-72.

Лукьянченко, А. Б., Медведева, Б. М., Карселадзе, А. И., & Романова, К. А.. Морфологическая классификация опухолей печени (сравнительные особенности классификаций ВОЗ 2010 и 2019 гг.). Медицинская визуализация. 2020. Т. 24. № 2. С. 138-143.

Первичный изолированный эхинококкоз поджелудочной железы, имитирующий злокачественную опухоль.

Лукьянченко А.Б., Валиев Р.К., Романова К.А., Медведева Б.М., Нурбердыев М.Б., Сташкив В.И., Кармазановский Г.Г.

Медицинская визуализация. 2020. Т. 24. № 4. С. 51-63.

Синхронное опухолевое поражение поджелудочной железы. Романова, К. А., Лукьянченко, А. Б., Медведева, Б. М., & Поляков, А. Н.. Медицинская визуализация. 2021. Т. 25. №. 3. С. 43-49.

Согласен на обработку персональных данных.

Ведущий научный сотрудник
отделения рентгенодиагностики
НИИ клинической и экспериментальной радиологии,
врач-рентгенолог, д.м.н., профессор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Лукьянченко Александр Борисович

Подпись Лукьянченко Александра Борисовича «заверяю»:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
к.м.н.
«__» марта 2023г



Кубасова И.Ю.