

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Труфанова Геннадия Евгеньевича на диссертацию Ходжибековой Малики Маратовны **«Значение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами»**, представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность темы диссертации

На современном этапе развития, по данным большинства ученых, отмечается мировая тенденция к увеличению распространенности различных лимфопролиферативных заболеваний, при этом чуть более 5% всех новообразований составляют лимфомы; смертность от данного вида злокачественных опухолей достигает 3%.

В Российской Федерации также отмечается увеличение заболеваемости злокачественными опухолями лимфатической и кроветворной тканей. Так, за 10 летний период (2005-2015) она увеличилась на 17%. Увеличился и показатель смертности на 2%.

По данным современных классификаций выделяют несколько форм лимфом, которые характеризуются различными клиническими проявлениями и степенями агрессивности. Поэтому важной составляющей успешного лечения является своевременная и точная диагностика характера поражения, определение стадии, степени злокачественности и прогноза заболевания.

В настоящее время с этой целью используется комплекс диагностических методов, включающий клинические и лабораторные исследования, биопсию лимфатического узла, трепанобиопсию подвздошной кости, а также применение различных лучевых методов исследования. Из лучевых методов исследования обычно применяют обзорную

рентгенографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографии, ультразвуковое исследование и радионуклидные методы исследования. Информативность вышеперечисленных методов и методик исследования различная.

Следует отметить, что дифференциальная диагностика злокачественного поражения лимфатической системы и изменений доброкачественного характера, определение активности патологического процесса, оценка эффективности проводимого лечения, выявление рецидивов на фоне постлучевых реакций, а также поражений внутренних органов и костного мозга с помощью традиционных методов лучевой диагностики нередко вызывает существенные трудности. Данные трудности отрицательно сказываются на результатах лечения и обуславливают необходимость дальнейшего изучения путей повышения эффективности диагностики злокачественных лимфом. Поэтому в последние годы особая роль отводится применению гибридных технологий, в первую очередь совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии, выполнение которой позволяет одновременную информацию о функциональных и структурных изменениях.

По данным имеющихся публикаций, как отечественных, так и иностранных ученых, применение данного метода в комплексной диагностике онкологических заболеваний различного генеза, в том числе и лимфом, становится неотъемлемой частью протоколов ведения больных со злокачественными опухолями. Наиболее часто используемым радиофармацевтическим препаратом является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), применение которого основано на высоком уровне гликолитической активности опухолевых клеток.

В настоящее время имеется ряд нерешенных вопросов, касающихся различных аспектов диагностики, стадирования и оценки эффективности лечения лимфом, а также раннего выявления рецидива и рецидивов

заболевания. Так, не изучена роль совмещенной ПЭТ-КТ в стадировании вялотекущих лимфом с низкоагрессивным проявлением заболевания. Не обоснована тактика ПЭТ-мониторинга терапии лимфом, не установлены оптимальные сроки обследования больных для объективной оценки ответа опухоли на проводимое лечение, в том числе химиотерапию. Относительно небольшое количество исследований посвящено выявлению рецидивов заболевания. Крайне мало публикаций по сравнению информативности ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионином в диагностике и стадировании лимфом.

Таким образом, все вышеперечисленное свидетельствует о высокой актуальности изучения роли совмещенной ПЭТ-КТ в диагностике и дифференциальной диагностике лимфом, определении степени их злокачественности, стадировании заболевания, своевременной объективной оценке ответа опухоли на проводимое лечение и выявления рецидивов заболевания. Решению указанных проблем и посвящено диссертационное исследование Ходжибековой Малики Маратовны.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений диссертационной работы Ходжибековой М.М. подтверждена достаточным числом обследованных больных (358 пациентов) с различными гистологическими типами лимфом (178 пациентов с лимфомами Ходжкина, 106 больных с агрессивной неходжкинской лимфомой и 74 пациента с индолентной неходжкинской лимфомой).

Всего лично диссертантом было проведено более 1200 совмещенных ПЭТ-КТ исследований с ^{18}F -ФДГ и 24 ПЭТ-КТ исследования с ^{11}C -метионином.

В работе корректно используются научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций.

Обоснованность и достоверность сделанных выводов и рекомендаций не вызывают сомнений, так как они базируются на результатах исследований, выполненных с использованием современных методов исследования и применением современного сертифицированного диагностического оборудования. Методический комплекс адекватен поставленным задачам.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Диссертантом впервые в Российской Федерации изучена корреляция между метаболической и пролиферативной активностью опухолевых клеток у больных неходжкинскими лимфомами. Впервые обоснованы и доказаны преимущества применения совмещенной ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в комплексной диагностике больных индолентными неходжкинскими лимфомами.

Автором впервые проведено сравнительное изучение диагностических возможностей совмещенной ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионином при обследовании больных лимфомами различной степени агрессивности, установлены преимущества и ограничения применения ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином.

Выполнена оценка прогностического значения метаболической активности опухолевых очагов по данным базисной и промежуточной ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Впервые изучена прогностическая роль данных ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в сочетании с показателями апоптоза bcl-2 и пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 у пациентов с неходжкинскими лимфомами.

На основании сопоставления информативности визуального и количественного критериев оценки данных промежуточной ПЭТ-КТ Ходжибекова М.М. доказала преимущество их комплексного применения и

обосновала обязательное использование количественного анализа у больных с частичным метаболическим ответом.

Автор впервые рассчитала и установила пороговое значение показателя стандартизованного уровня захвата, позволяющее на ранних этапах терапии классифицировать пациентов с положительным и отрицательным ответом на лечение.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм выполнения совмещенной ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ на разных этапах диагностики и лечения больных лимфомами.

Полученные данные позволили сформулировать 8 выводов и 5 практических рекомендаций. Все выводы и практические рекомендации обоснованы, в полной мере отражают результаты проведенного исследования и логично вытекают из материала исследования, соответствуют поставленной цели и задачам, для них характерна несомненная научная новизна.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации.

Диссертационная работа изложена на 200 страницах, построена по традиционному плану и оформлена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, трех глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (264 источника, из них 78 – отечественных и 186 – зарубежных авторов).

Диссертация представляет собой завершенное исследование, изложена доступным языком, содержит достаточное количество иллюстративного материала (26 таблиц и 34 рисунка), наглядно демонстрирующего суть и детали исследования.

По теме диссертационного исследования опубликовано 43 печатных работ, из них – 18 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Получено 3 свидетельства о регистрации электронных ресурсов в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Институт управления образованием Российской академии образования», объединенный фонд электронных ресурсов «Наука и образование» (ОФЭРНиО): «Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в сочетании с данными иммуногистохимического исследования в оценке эффективности лечения больных неходжкинскими лимфомами» (№ 23212 от 02.11.2017 г.), «Критерии оценки данных промежуточной совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в мониторинге лечения больных лимфомами» (№ 23213 от 02.11.2017 г.), «Алгоритм применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности лечения больных лимфомами» (№ 23316 от 14.12.2017 г.).

Основные положения и результаты диссертации легли в основу учебно-методического пособия «Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности лечения лимфом» (2018 г.).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: научно-практической конференции с международным участием «Non-Hodgkin's lymphoma. Modern approaches to the pathogenesis, diagnosis and treatment» (Киев, 2010); V Межнародном конгрессе «Невский радиологический форум-2011» (СПб., 2011); научно-практической конференции «Актуальные проблемы ядерной медицины» (СПб., 2011); VI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2012» (М., 2012); Международной конференции и школе для врачей «Торакальная радиология» (СПб., 2012); IX научно-практической

конференции радиологов Узбекистана «Современные методы медицинской визуализации и интервенционной радиологии» (Ташкент, 2012); VI Международном конгрессе «Невский радиологический форум-2013» (СПб., 2013); VII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2013» (М., 2013); VIII Всероссийском съезде онкологов «Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику» (СПб., 2013); научно-практической конференции «Инновации в современном федеральном мультидисциплинарном медицинском научном центре» (СПб., 2013); XII Европейском конгрессе радиологов (ECR) (Вена, 2014); VII Международном юбилейном конгрессе «Невский радиологический форум-2014» (СПб., 2014); 27-м конгрессе Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) (Гётеборг, 2014), 35-м Турецком конгрессе радиологов (TurkRad) (Анталия, 2014), 3-й Международной конференции «Радиация и ее применение в различных областях науки» (RAD 2015) (Будва, 2015), III конгрессе онкологов Узбекистана с международным участием (Ташкент, 2015); VIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум-2015» (СПб., 2015); XIX Российском онкологическом конгрессе (М., 2015); IV Международном конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» (СПб., 2016); X Юбилейном Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов (М., 2016); 29-м конгрессе Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) (Барселона, 2016); научно-практической конференции «Место и современные технологии лучевой терапии в лечении больных злокачественными лимфомами» (СПб., 2017); конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) (М., 2017); научно-практической конференции «Лучевая терапия лимфом» (СПб., 2018); X Международном конгрессе «Невский радиологический форум-2018» (СПб., 2018).

В целом благоприятное впечатление производят профессиональный стиль изложения материала, четкость повествования, глубина и последовательность выполненного анализа литературных данных.

Объем исследований и качественная обработка материала дают основание считать полученные результаты достоверными. Научные положения и выводы диссертации вытекают из результатов проведенных исследований.

Содержание автореферата полностью соответствует положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе рецензирования диссертации возникло три вопроса, на которые хотелось бы получить ответ:

1. В каких случаях Вы получали ложноотрицательные результаты ПЭТ-КТ при исследовании больных лимфомами?

2. Как Вы объясните ситуацию, когда по данным КТ отмечается уменьшение размеров опухоли, тогда как при ПЭТ, наблюдалось повышение уровня накопления РФП в ней и/или появление новых очагов повышенного накопления РФП другой локализации?

3. Согласно результатам Вашего исследования, какие критерии однозначно свидетельствовали о вовлечении селезенки в патологический процесс?

Заключение

Диссертация Ходжибековой Малики Маратовны **«Значение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами»**, представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки) является самостоятельной законченной научной

