

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Панышина Георгия Александровича на диссертационную работу Ходжибековой Малики Маратовны на тему «Значение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами» представленной на соискание ученой степени доктора наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

В настоящее время лечение злокачественных лимфом является актуальной проблемой современной клинической онкологии в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности от этого вида злокачественных опухолей. При этом, не вызывает сомнения тот факт, что, несмотря на значительный прогресс методов лучевой визуализации и онкологии в целом, на сегодняшний день современные методы диагностики злокачественных лимфом и определения степени их распространенности, а также оценки эффективности проводимого специального лечения, занимают одну из ведущих позиций в решении данной проблемы.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время в диагностическом комплексе лимфопролиферативных заболеваний в алгоритм включены сразу несколько методов исследования: пункция и последующая биопсия лимфатического узла, общий анализ крови, биохимический анализ крови, рентгенографию легких, ультразвуковое исследование всех групп лимфатических узлов, печени, селезенки, и щитовидной железы, трепанбиопсию подвздошной кости и компьютерная томография. В план обследования, как правило, также входит магнитно-резонансная томография и остеосцинтиграфия.

Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) в последние несколько лет активно применяется только при лимфомах, имеющих высокое накопление ¹⁸F-ФДГ, таких как лимфома Ходжкина и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. Многообразие гистологических вариантов лимфом требует точной диагностики степени их злокачественности, распространённости патологического процесса и своевременной оценки эффективности лечения. Необходимо отметить, что традиционное комплексное обследование больных лимфомами не всегда может ответить

на все вышеперечисленные вопросы, особенно это касается определения активности опухолевого поражения и клинической стадии болезни, выявления поражений паренхиматозных органов, костного мозга; контроля результатов лечения, установления признаков активности заболевания в резидуальных образованиях, своевременного выявления рецидива на фоне постлучевых изменений и оценки эффективности терапии.

При этом, совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография позволяет за одно исследование получить функциональную и структурную информацию в режиме обследования всего тела. Данные преимущества метода разрешают оценить изменения в опухолевой ткани на первичных этапах диагностики, а также при оценке эффективности лечения. В настоящее время требования, предъявляемые к методам лучевой визуализации злокачественных лимфом, заключаются в определении степени их агрессивности, распространенности заболевания и своевременном точном мониторинге проводимого лечения. Выявление совокупного опухолевого объема поражения важно для выбора правильной схемы химиотерапевтического лечения. При планировании радиотерапии, которая также является важным этапом в терапевтической тактике лимфопролиферативного заболевания, чрезвычайно важной задачей является установление всех очагов поражения, определения активности заболевания в пределах остаточной опухолевой ткани. Следует отметить, что сохранение объемного образования после противоопухолевой терапии требует уточнения природы структурных изменений и выявления активной опухолевой ткани неинвазивным способом.

Согласно литературным данным, именно совмещенная ПЭТ/КТ с высокой степенью диагностической точности может разграничить жизнеспособную опухолевую ткань и посттерапевтические склеротические изменения. Но, также, следует подчеркнуть, что окончательные данные по эффективности использования результатов ПЭТ/КТ еще не получены и требуют дальнейших разработок.

Таким образом, решение этих проблем в плане повышения диагностики и, в целом, эффективности лечения больных лимфомами, полностью раскрыто в диссертационной работе Ходжибековой М.М. Учитывая ряд нерешенных вопросов в комплексной диагностике и мониторинге терапии злокачественных лимфом, цель и задачи диссертационного исследования представляются весьма актуальными.

Несомненно, что диссертационная работа Ходжибековой М.М., представляемая на соискание ученой степени доктора медицинских наук, имеет большое научно-практическое значение и является актуальной, своевременной и востребованной при комплексном ведении больных злокачественными лимфомами.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Структура и содержание диссертационной работы полностью отражают цель исследования и поставленные задачи. Детальный анализ результатов ПЭТ/КТ, выполненной на исходном этапе (до лечения), а также в процессе противоопухолевой терапии и после ее окончания, детальный анализ результатов лечения и анализ выживаемости в период наблюдения за больными в сочетании с применением методов статистической обработки данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Основные положения и выводы диссертационной работы четко сформулированы и аргументировано отражают ее цели и задачи. Практические рекомендации по применению ПЭТ/КТ в диагностике и мониторинге лечения больных с различными гистологическими типами злокачественных лимфом имеют большую диагностическую и клиническую значимость.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Научная новизна диссертационной работы Ходжибековой М.М. определяется конкретизирующим значением метода совмещенной ПЭТ/КТ у больных лимфомами различных гистологических типов, степени злокачественности и объемом поражения, в том числе и экстранодальном, включая костный мозг. Неоспоримым научным достоинством диссертационной работы является тот факт, что автор, на основании детального анализа убедительно показала эффективность применения совмещенной ПЭТ/КТ в качестве исходного исследования как у больных лимфомой Ходжкина и агрессивными неходжкинскими лимфомами (НХЛ), так и у больных индолентными НХЛ.

Важный научно-практический интерес представляет получение новых данных сравнительного анализа метаболической и пролиферативной активности опухоли у больных НХЛ, как при исходном исследовании, так и при выполнении его на этапах терапии. Особенностью работы является то, что сравнение уровня накопления РФП и данных иммуногистохимического исследования было проведено у больных, как с агрессивными, так и с индолентными НХЛ. Также была доказана необходимость выполнения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии у больных индолентными НХЛ.

Значимым направлением диссертации является изучение и сравнение автором данных иммуногистохимических маркеров (показателя апоптоза bcl-2 и пролиферативной активности Ki-67) и результатов совмещенной ПЭТ/КТ на ранних этапах химиотерапевтического лечения как факторов прогноза у больных НХЛ. Проведенный

статистический анализ позволили убедительно показать, что прогнозирование течения заболевания, возможно, дополнить, учитывая сочетанное применение данных вышеуказанных факторов, что существенно повышает достоверность прогноза течения НХЛ. Важным выводом работы является доказательство того, что одновременное применение результатов промежуточной ПЭТ/КТ ($p = 0,007$) и маркера апоптоза bcl-2 ($p = 0,01$) имеет важное прогностическое значение у больных НХЛ, тогда как уровень экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 не имел статистически достоверного прогностического влияния ($p = 0,8$) на показатель беспрогрессивной выживаемости больных НХЛ.

Следует особо подчеркнуть, что проведенная автором сравнительная оценка различных (визуального и количественного) критериев интерпретации результатов совмещенной ПЭТ/КТ на этапах мониторинга противоопухолевой терапии у больных злокачественными лимфомами позволила показать целесообразность их применения отдельного и сочетанного применения в зависимости от уровня накопления РФП. При этом сочетанное применение двух критериев у больных с результатами в 4 балла по шкале Deauville повышает информативность метода ($p = 0,0005$).

Несомненный практический интерес представляет впервые разработанный алгоритм выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на этапах лечения больных лимфомами. На основании данного алгоритма, при помощи результатов промежуточного ПЭТ/КТ-исследования возможно раннее выявление группы больных с благоприятным прогнозом заболевания, с высокой вероятностью последующего редуцирования противоопухолевого лечения, и группы больных с неблагоприятным прогнозом для своевременной интенсификации терапии

Практическая значимость работы очевидна, так как злокачественные лимфомы являются одной из распространенных групп онкологических заболеваний. Последовательная и детальная диагностика изменений опухолевой ткани значительно улучшает качество терапии, и соответственно, безрецидивную выживаемость.

Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику отделений радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии и отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, отделений онкологии и лучевой диагностики ФГБУ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА, а также в учебном процессе кафедры радиологии,

хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, на этапе дополнительного профессионального образования по специальности «радиология и рентгенология» на базе ООО «Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики»

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): № 23212 от 02.11.2017 г. «Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в сочетании с данными иммуногистохимического исследования в оценке эффективности лечения больных неходжкинскими лимфомами»; № 23213 от 02.11.2017 г. «Критерии оценки данных промежуточной совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в мониторинге лечения больных лимфомами»; № 23316 от 14.12.2017 г. «Алгоритм применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности лечения больных лимфомами».

Полученные результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в работе диагностических и онкологических отделений медицинских клиник, занимающихся лечением пациентов лимфопролиферативными заболеваниями. Также, данные диссертационного исследования могут быть включены в учебные программы кафедр лучевой диагностики и онкологии, курсов повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей-радиологов, рентгенологов и онкологов в профильных медицинских учреждениях.

Разработанный диссертантом алгоритм обследования больных лимфомами позволит врачам-радиологам и онкологам в выработке точной и правильной терапевтической тактики, а также достоверной ее оценки с целью получения оптимальных результатов лечения.

Сведения о полноте публикаций

Основные положения и результаты работы доложены на 25 конференциях и форумах. Кроме того по теме диссертационного следования опубликовано 43 печатных работ, из них 18 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и

науки РФ. Результаты диссертации легли в основу учебно-методического пособия «Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности лечения лимфом».

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Ходжибековой М.М. написана по традиционному плану, изложена на 200 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 26 таблицами и 34 рисунками. В списке литературы всего 264 источников, из них 78 отечественных и 186 зарубежных авторов. Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Основные положения последовательно раскрыты и обоснованы хорошо документированным материалом.

Во введении убедительно представлена актуальность, четко обозначены цель и задачи, научная новизна и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту.

Первая глава (обзор литературы) изложен на 40 страницах, подробно рассматривает вопросы о современном состоянии проблемы. Подробно изложены литературные сведения о традиционных методах лучевой диагностики, применяемых в обследовании больных лимфомами. Также проанализированы данные по применению совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике лимфом. Уделено внимание сравнению различных позиций по этой проблеме, выделены нерешенные вопросы, из числа которых сформированы задачи настоящего исследования. В целом обзор литературы написан достаточно полно и доступным языком.

Во второй главе достаточно подробно и четко представлен методологический подход, дана подробная клиническая характеристика больных. Методом совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографией с ^{18}F -ФДГ в несколько этапов, обследовано 358 больных лимфомами – 178 больных с лимфомой Ходжкина, 106 больных с агрессивными неходжкинскими лимфомами и 74 пациента с индолентными неходжкинскими лимфомами. Описана методика выполнения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии, критерии оценки ее результатов с детальным объяснением их интерпретации. Кроме того, 24 пациентам было выполнено исследование с другим радиофармпрепаратом – ^{11}C -метионином. Оценка результатов приведена с помощью международных рекомендаций, использованы корректные статистические методы.

Собственные данные представлены в главах 3, 4 и 5.

В третьей главе показан сравнительный анализ уровня накопления ^{18}F -ФДГ в группах больных с агрессивными и индолентными неходжкинскими лимфомами, лимфомой Ходжкина. Доказано, что уровень накопления радиофармпрепарата был достоверно выше у больных с агрессивными неходжкинскими лимфомами, в сравнении с пациентами с индолентным типом заболевания. Проведено сравнение метаболической активности опухолевых очагов с индексом пролиферативной активности опухолевых клеток. Корреляционный анализ выявил значимую взаимосвязь между индексом пролиферативной активности и агрессивными неходжкинскими лимфомами. У пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами значимая корреляция отмечалась у больных MALT-лимфомами. Также показана диагностическая информативность совмещенной позитронно-эмиссионной томографии с ^{11}C -метионином у больных лимфомами различных гистологических типов.

В четвертой главе отдельно проанализирована информативность совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике больных лимфомой Ходжкина и агрессивными неходжкинскими лимфомами. В другом разделе описаны данные исследования на этапе стадирования у 74 больных индолентными неходжкинскими лимфомами. Результаты исследования показали преимущество метода в выявлении поражения, локализующегося ниже уровня диафрагмы, также высокую его чувствительность в оценке распространенности заболевания у больных с индолентным типом неходжкинской лимфомы.

В пятой главе проведен анализ промежуточной совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии, выполненной на ранних и отдаленных этапах терапии. Результаты промежуточного исследования сравнивались с данными маркера апоптоза bcl-2 и индекса пролиферативной активности Ki-67. Кроме того, сопоставлены и проанализированы визуальная шкала (Deauville criteria) и количественная оценка (SUV-метод) интерпретации результатов совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии. Показано, что сочетанное применение данных совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии и иммуногистохимического исследования, а также комплексное применение визуального анализа с помощью шкалы Deauville и количественного анализа с использованием показателя $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ существенно повышает достоверность прогноза течения заболевания

В заключении автор обсуждает основные результаты и сопоставляет их с литературными данными, а также излагает свой собственный взгляд на перспективы дальнейшего изучения данной проблемы.

Выводы сформулированы четко, отражают сущность диссертационной работы, логично вытекают из ее результатов и соответствуют поставленной цели и задачам. Достоверность выводов подтверждена показательностью представленного материала и его корректной статистической обработкой.

Практические рекомендации по применению совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в комплексной диагностике больных злокачественными лимфомами могут служить руководством в работе диагностических и онкологических отделений учреждений практического здравоохранения.

Автореферат построен в соответствии со структурой диссертации и вместе с публикациями полностью отражает ее основное содержание, выводы и практические рекомендации.

Соответствие содержания диссертации специальности работы, указанной на титульном листе

Содержание диссертационной работы Ходжибековой М.М. на тему: «Значение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами», полностью соответствует указанной на титульном листе специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Общие замечания

Принципиальных замечаний по научному содержанию и оформлению работы не имеется. В целом, диссертационная работа Ходжибековой М.М. представлена в виде законченной научной работы, выполненной на высоком научно-методическом уровне, написана хорошим литературным языком, читается с интересом, хорошо иллюстрирована, представляет большую практическую значимость для работы диагностических и онкологических отделений и заслуживает положительной оценки.

Заключение

Диссертационная работа Ходжибековой М.М. «Значение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами», является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором на основании выполненных автором исследований решена научная проблема, имеющая существенное значение – повышение эффективности диагностики и лечения больных лимфомами путем рационального применения

совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии. По совокупности критериев работа полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в новой редакции постановления правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент:
Заведующий научно-исследовательским
отделом инновационных технологий
радиотерапии и химиолучевого лечения
злокачественных новообразований
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Г.А. Паньшин

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Паньшина
«удостоверяю»
Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



З.С. Цаллагова

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86
Телефон: +7 (495) 333-41-80
e-mail: mailbox@ncrr.rssi.ru

21.01.2019г.