



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«22» 01 2019 г. № 4/10/48  
На № \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
имени С.М. Кирова  
по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук, профессор  
Б.Н. Котив

«22» января 2019 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Ходжибековой Малики Маратовны «Значение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

Диссертационное исследование Ходжибековой Малики Маратовны «Значение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами» посвящено актуальной проблеме современной медицины – оптимизации эффективности диагностики и мониторинга лечения больных злокачественными лимфомами путем совершенствования и рационализации применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии, а также критериев оценки полученных результатов.

Лимфопролиферативные заболевания представляют собой одну из наиболее часто встречающихся групп злокачественных патологий, а

основными особенностями их являются многообразие форм и, зачастую, изначально системный характер поражения вследствие того, что процесс происходит из гемопозитических элементов и лимфоидной ткани. В лимфопролиферативный процесс одновременно могут вовлекаться все те органы, где присутствуют элементы лимфоидной ткани, что, в свою очередь, означает вероятность поражения любых зон организма в разнообразных сочетаниях и количествах. Также для злокачественных лимфом, в зависимости от клеточного происхождения, характерны разнообразные формы, определяющие тип течения и клиническую картину заболевания: от индолентных, характеризующихся медленным ростом и длительным бессимптомным течением, до высокоагрессивных, в течение короткого срока приводящих к смерти пациента.

Определение адекватной тактики лечения во многом зависит от результатов и своевременности комплексных клинико-лучевых подходов к диагностике и дифференциальной диагностике. В литературе достаточно хорошо освещены показания, основные особенности и диагностические возможности различных методов лучевой диагностики, применяемых при злокачественных лимфомах, в том числе, «золотого стандарта» – совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой, однако, несмотря на значительное количество публикаций, многие вопросы, имеющие первостепенное клиническое значение, остаются нерешенными. Недостаточное внимание уделено вопросам применения и особенностям интерпретации результатов ПЭТ/КТ при индолентных лимфомах. Малоизучены, не систематизированы и не обоснованы подходы к назначению контрольных ПЭТ/КТ-исследований для оценки результатов химиотерапевтического лечения на ранних этапах и не определены их сроки; таким образом, зачастую вопрос назначения контрольного исследования остается на усмотрение лечащего врача-гематолога. В связи с новыми возможностями современной аппаратуры требуют совершенствования и уточнения, существующие в настоящее время

критерии оценки результатов лечения, как на ранних этапах, так и в отдалённом периоде. Абсолютное большинство литературных источников посвящают внимание вопросам применения для ПЭТ/КТ-диагностики злокачественных лимфом радиофармпрепарата  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), однако следует учитывать, что данный препарат является неспецифичным к различным типам злокачественных опухолей, а результаты обследования у пациентов с нарушениями обмена глюкозы могут быть интерпретированы неоднозначно. При этом аспекты выполнения ПЭТ/КТ с вероятной альтернативой –  $^{11}\text{C}$ -метионином, направленным на оценку изменений синтеза аминокислот в клетках злокачественных опухолей – при лимфопролиферативных заболеваниях рассматриваются лишь в единичных публикациях.

Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности диссертационной работы.

Исследование представляет интерес не только для лучевой диагностики, но и онкогематологии, так как на основании изучения взаимосвязей между ПЭТ/КТ-проявлениями и современными клиническими подходами к ведению пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями определяется тактика лечения при различных формах лимфом, что имеет важное значение для практического здравоохранения.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Диссертационная работа Ходжибековой М.М. представляет собой целенаправленное научное исследование, посвященное изучению повышения эффективности диагностики и мониторинга лечения больных лимфопролиферативными заболеваниями путем рационального применения и совершенствования критериев оценки совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии. Научные положения, выводы и рекомендации базируются на достаточно большом клиническом материале: проведен анализ результатов первичных ПЭТ/КТ-обследований с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у 358

пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями с целью установления стадии и степени агрессивности лимфомы, из них 178 – с лимфомой Ходжкина, 106 – с агрессивными и 74 – с индолентными неходжкинскими лимфомами; анализ 640 контрольных ПЭТ/КТ-исследований с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у 89 больных лимфомой Ходжкина и 71 – неходжкинскими лимфомами на различных этапах лечения для оценки его эффективности; анализ 520 ПЭТ/КТ-исследований с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у 83 больных лимфомой Ходжкина и 47 – с агрессивными неходжкинскими лимфомами для определения информативности критериев оценки результатов обследования; 24 ПЭТ/КТ-исследования с  $^{11}\text{C}$ -метионином для изучения возможностей его применения в обследовании больных лимфомами.

Научную новизну представляют данные о корреляции между метаболической и пролиферативной активностью опухолевых клеток у больных неходжкинскими лимфомами, дающие возможность дифференцировать лимфомы различной степени злокачественности, прогнозировать течение заболевания и выявлять трансформацию индолентных форм в агрессивные. Также научно обоснованы и подтверждены преимущества совмещённой ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в комплексной диагностике индолентных форм неходжкинских лимфом, имеющие значение для повышения информативности оценки распространённости патологического процесса.

Важным аспектом является оценка прогностического значения метаболической активности опухолевых очагов по данным базисной и промежуточной ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у больных как лимфомой Ходжкина, так и неходжкинскими лимфомами, а также по их сочетанию с показателями апоптоза bcl-2 и пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 у пациентов с неходжкинскими лимфомами. При этом доказано, что наиболее важное значение для прогнозирования течения заболевания имело сочетание данных ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и показателя апоптоза bcl-2.

Одним из наиболее важных аспектов научной новизны диссертации является определение порогового значения показателя  $\Delta SUV$  (стандартизованного уровня захвата радиофармпрепарата), позволяющее на ранних этапах терапии классифицировать пациентов с положительным и отрицательным ответом на лечение. Наибольшую достоверную информативность показало значение показателя  $\Delta SUV$ , равное 64,9%, что убедительно подтверждено данными статистической обработки.

Также несомненную научную новизну представляет выполненный автором анализ возможностей применения ПЭТ/КТ с  $^{11}C$ -метионином, а также, его целесообразности. Было установлено, что данный радиофармпрепарат обладает высокой чувствительностью в визуализации злокачественных лимфом и возможностью дифференциальной диагностики степени злокачественности заболевания, однако вследствие ряда имеющихся недостатков и ограничений в возможности его применения, требуется избирательный подход в выборе пациентов для назначения исследований с его использованием. Наиболее рациональным, согласно полученным автором данным, является проведение ПЭТ/КТ с  $^{11}C$ -метионином у больных лимфомами при поражении центральной нервной системы, либо при наличии у них сахарного диабета.

Автором на основании сопоставления информативности визуального и количественного критериев оценки данных промежуточной ПЭТ/КТ доказано преимущество их комплексного применения и дано обоснование обязательного использования количественного анализа у больных с частичным метаболическим ответом.

#### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформированных в диссертации, обусловлена тем, что работа выполнена на достаточно высоком методическом уровне, с четкими критериями включения и исключения, продуманным дизайном исследования. В работе использованы современные методы лучевой диагностики, большой

фактический материал и современные адекватные методы статистической обработки результатов, которые наглядно представлены в табличном и графическом форматах.

Название работы соответствует цели исследования, задачи грамотно и четко сформулированы, выводы логично вытекают из представленного материала и отвечают поставленным задачам. Научные положения, выносимые на защиту, адекватно отражают содержание работы и логично следуют из представленных данных. Достоверность полученных результатов подтверждается публикациями в рецензируемых журналах.

Автор принимала непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от разработки идеи исследования, проектирования дизайна работы до статистического анализа, обсуждения и публикации результатов исследования. Она самостоятельно сформулировала цель и задачи работы, обосновала актуальность темы диссертационного исследования, собрала и проанализировала данные отечественной и зарубежной литературы. Автор лично разработала первичные учетные документы, выполнила ПЭТ/КТ-исследования всем обследованным пациентам, проанализировала результаты других методов лабораторной и лучевой диагностики и применявшихся методов лечения, самостоятельно провела обработку, сопоставление и статистический анализ полученных данных, написала текст диссертации и автореферата.

#### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Представленные автором подходы к алгоритмам проведения совмещенной ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, равно как и с  $^{11}\text{C}$ -метионином, систематизируют понятия о применении метода в первичном обследовании и мониторинге больных злокачественными лимфомами. Большое практическое значение имеют предложенные новые способы интерпретации результатов ПЭТ/КТ. Проведение анализа критериев оценки данных совмещенной ПЭТ/КТ, а также их совместного применения позволяет в значительной

степени усовершенствовать и рационализировать процесс обследования пациентов и повысить эффективность метода с практической точки зрения.

Значительную важность для прогнозирования течения заболевания представляет сопоставление результатов ПЭТ/КТ и иммуногистохимического исследования, которое в повседневной практике лучевых диагностов и врачей-онкогематологов перспективно с точки зрения выбора оптимальной тактики лечения, схем химиотерапевтического воздействия и решения вопроса о назначении комбинированного химиолучевого лечения.

Разработанный автором алгоритм использования ПЭТ/КТ в оценке эффективности лечения больных лимфомами представляется максимально удовлетворяющим практические потребности врачей-онкогематологов.

Практические рекомендации, предложенные автором, целесообразны к применению в отделениях лучевой диагностики, специализированных центрах ПЭТ/КТ, а также лечебных учреждениях различного уровня, оказывающих медицинскую помощь больным лимфопролиферативными заболеваниями.

Основное содержание диссертации представлено в 43 научных работах, из них 18 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. По результатам исследования получено 3 свидетельства о регистрации электронных ресурсов, опубликовано учебно-методическое пособие.

#### **Структура и содержание работы.**

Диссертация написана и оформлена в традиционном стиле в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 (Москва, Стандартинформ, 2012) и содержит все необходимые разделы (введение, обзор литературы, главу, представляющую материалы и методы исследования, основную часть, включающую результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, списки литературы и сокращений, приложение). Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц, иллюстрирована

34 рисунками. Библиографический указатель включает 264 наименования работ, из них отечественных – 78, иностранных – 186.

В литературном обзоре автор приводит обоснование выполнения представленного диссертационного исследования и характеризует современное состояние проблемы. Рассматриваются типы и особенности течения лимфопролиферативных заболеваний, их классификация, клинические проявления заболеваний, подходы к тактике лечения, а также современные методы лучевой диагностики, их достоинства и недостатки в аспекте изучаемой проблемы. Особое внимание автор уделяет вопросам применения совмещённой позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии, анализирует существующие в настоящее время представления и тенденции, сопоставляет современные взгляды на проблему, вычленяет и подчеркивает неоднозначность имеющихся научных результатов, указывающую на необходимость и целесообразность настоящего исследования.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» содержит описание терминологии, понятийного аппарата и моделей пациентов; приводится общая характеристика обследованных пациентов, информация о методах исследования, используемых автором для достижения поставленной цели. Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. Были применены современные методы диагностики и статистической обработки материала с помощью пакета программ MedCalc – Version 12.3.0. for Windows, Excel из пакета Microsoft Office 2007.

В третьей главе выполнено изучение роли совмещенной ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике лимфом различной степени злокачественности, а также оценены возможности ПЭТ/КТ с  $^{11}\text{C}$ -метионином в данном аспекте. Проведено сопоставление результатов ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и пролиферативной активности опухолевых клеток по данным иммуногистохимического исследования.



В четвертой главе рассмотрены и проанализированы результаты изучения информативности ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в оценке распространенности лимфопролиферативного процесса. Автор подтверждает существующие взгляды на основополагающую роль ПЭТ/КТ в обследовании больных лимфомами, вместе с тем, убедительно доказывая, что данное утверждение справедливо и для индолентных форм неходжкинских лимфом, что являлось одним из спорных вопросов по данным литературных источников.

Пятая глава посвящена наиболее значимому и неоднозначному вопросу применения ПЭТ/КТ у больных лимфомами – контролю эффективности лечения. Проведенный научный анализ материала, итоги сопоставления результатов ПЭТ/КТ с иммуногистохимическими исследованиями, а также, выполненная стандартизация существующих ПЭТ/КТ-критериев оценки лечения на высоком доказательном уровне свидетельствуют об успешном решении поставленных задач по определению информативности и значимости результатов ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в ранней оценке эффективности противоопухолевой терапии и определении прогноза заболевания.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, соответствуют поставленной цели и задачам, свидетельствуя о научно-обоснованных и доказанных положениях, выносимых на защиту. Совокупность полученных сведений можно квалифицировать, как решение важной научной проблемы, имеющей существенное значение для лучевой диагностики и онкогематологии.

Автореферат диссертации полностью отражает основные наиболее важные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, положения и выводы. Основные положения диссертации представлены на ведущих зарубежных, отечественных научно-практических конференциях и съездах по актуальным вопросам лучевой диагностики и онкогематологии. Опубликованные работы отражают основное содержание диссертации.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основные положения диссертационной работы рекомендуется широко использовать в практической деятельности онкогематологических стационаров и иных лечебных учреждений, оказывающих медицинскую помощь пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями, центрах ПЭТ/КТ-диагностики, а также в учебно-педагогической деятельности кафедр лучевой диагностики медицинских высших учебных заведений и научно-исследовательских центров.

По результатам диссертации Ходжибековой М.М. получены 3 свидетельства о регистрации электронных ресурсов.

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделений отделения радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии и отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; тел. 8 (812) 596-85-43; e-mail: info@rncrst.ru); отделений онкологии и лучевой диагностики ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА (194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4; тел. 8 (812) 363-11-22; e-mail: infomed@med122.com).

Основные научно-практические положения диссертации используются в учебном процессе кафедр радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; тел. 8 (812) 596-85-43; e-mail: info@rncrst.ru); кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1; тел 8 (495) 684-49-86, e-mail: mail@msmsu.ru); на этапе дополнительного профессионального образования по специальности «Радиология и рентгенология» на базе ООО «Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики» (127473, г. Москва, улица Авиаконструктора Миля, дом 15, кор.1; тел 8 (906) 041-11-77; e-mail: cniild@mail.ru).

Отдельные результаты и выводы диссертационной работы рекомендованы для внедрения в ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, тел. (812)292-32-73, официальный сайт: <http://vmeda.mil.ru>, адрес электронной почты: [vmeda-na@mil.ru](mailto:vmeda-na@mil.ru).

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Ходжибековой М.М. нет. Имеющиеся недостатки в оформлении, отдельные орфографические ошибки и стилистические неточности не влияют на качество работы и выводы, вытекающие из нее. Имеется дискуссионный вопрос, на который хотелось бы получить от соискателя ответ:

1. Каковы Ваши взгляды на целесообразность назначения контрольных ПЭТ/КТ-исследований при различных формах лимфопролиферативных заболеваний в отдаленные сроки после лечения?

### **Заключение.**

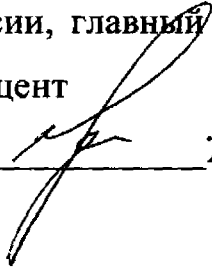
Диссертационная работа Ходжибековой Малики Маратовны на тему «Значение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено новое решение актуальной для лучевой диагностики и онкогематологии научно-практической проблемы по оптимизации диагностических мероприятий при лимфопролиферативных заболеваниях, имеющей важное медико-экономическое значение.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в

редакции постановления Правительства Российской Федерации «О внесении изменений в Положение о порядке присуждения ученых степеней» № 335 от 21 апреля 2016 года), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика и лучевая терапия.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», протокол № 13 от 18 января 2019 года.

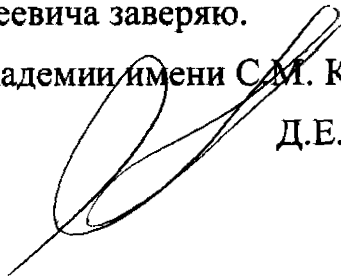
Начальник кафедры (рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, главный рентгенолог Минобороны России, доктор медицинских наук, доцент

  
Железняк Игорь Сергеевич

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6  
тел. (812)2923347  
e-mail: rentgenvma@mail.ru

Подпись Железняка Игоря Сергеевича заверяю.

Начальник отдела кадров Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

  
Д.Е. Гусев

