

## ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Моисеенко Фёдора Владимировича на диссертационную работу Каспшика Степана Максимовича «Комплексная лучевая диагностика в оценке рецепторного статуса у пациентов с нейроэндокринными опухолями», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.25 – Лучевая диагностика, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

### **Актуальность избранной темы**

В представленной работе рассматривается важная клиническая проблема — совершенствование диагностики нейроэндокринных неоплазий. В настоящее время лидером в диагностике НЭО считается позитронно-эмиссионная томография с DOTA конъюгатами рецепторов соматостатина. Но высокая стоимость и низкая доступность ПЭТ-исследования в нашей стране не позволяет использовать его в качестве рутинного или поискового метода. Таким образом, существует необходимость в разработке и внедрении в широкую клиническую практику высокоточных, доступных и минимально инвазивных методов диагностики, которые позволили бы выявлять нейроэндокринные опухоли на ранних стадиях заболевания, а также оценить степень распространенности процесса и рецепторный статус и дискордантность между отдельными опухолевыми очагами.

Автором обозначены ключевые нерешённые вопросы в области диагностики нейроэндокринных опухолей: недостаточная изученность сравнительной эффективности существующих методов визуализации и отсутствие системных данных о корреляции между радиологическими и молекулярно-биологическими параметрами нейроэндокринных неоплазий.

Научная гипотеза и цели работы сфокусированы именно на устранении этих пробелов. Предлагаемый комплексный подход, направленный не только на топическую диагностику, но и на оценку пролиферативной активности и рецепторного статуса опухоли с последующим прогнозированием ответа на таргетную терапию, представляется обоснованным, логичным и перспективным. Таким образом, исследование соответствует современным запросам, обладает обоснованной научной новизной и высоким потенциалом практической реализации для персонализированной диагностики и лечения пациентов с нейроэндокринными неоплазиями. В связи с вышеизложенным, данная работа представляется крайне актуальной.

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

Представленное исследование отвечает стандартам доказательной медицины. Обоснованность полученных результатов обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, адекватным клиническим материалом и использованием современных программ статистического анализа.

На основании полученных результатов исследования автор обосновал необходимость повышения эффективности комплексной лучевой диагностики нейроэндокринных опухолей. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы. Результаты, полученные в ходе исследования, могут быть использованы в клинической практике.

### **Достоверность полученных результатов и новизна исследования**

Достоверность научных результатов и выводов, представленных в диссертации, подкрепляется следующими факторами: логически выверенной организацией исследования, значительным массивом полученных клинико-инструментальных данных, а также применением статистических методов анализа.

Выводы и практические рекомендации работы полностью соответствуют ее целевым установкам, составляя ее логическое и содержательное завершение. Следует также отметить, что основные результаты исследования были представлены на международных, национальных и региональных научных форумах и получили положительную оценку в ходе обсуждений.

В рамках исследования впервые в отечественной практике была установлена диагностическая ценность и эффективность сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом для выявления нейроэндокринных опухолей различных локализаций (включая ЖКТ, легкие, щитовидную железу, почки, яичники, молочные железы и органы средостения). Обследовано 150 пациентов, выполнено 420 исследований (из них 150 – сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом).

Апробированный метод успешно внедрен в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Продемонстрирована высокая диагностическая значимость разработанных автором оригинальных математических моделей, которые открывают перспективу для создания экспертных систем. Получено патентное свидетельство на программу для ЭВМ.

Кроме того, работа вносит существенный вклад в оптимизацию существующих алгоритмов диагностики и лечения данной категории больных.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Работа вносит существенный вклад в науку за счет:

- Разработки и валидации высокоэффективного трехэтапного протокола сцинтиграфии.
- Создания оригинальных критериев дифференциальной диагностики и математических моделей для неинвазивной оценки рецепторного статуса и степени дифференцировки нейроэндокринных опухолей.
- Систематизации и расширения клинико-радиологических данных, а также обоснования связи между результатами визуализации и клиническими проявлениями болезни.

Практическая значимость исследования заключается в успешном решении актуальной задачи по повышению эффективности лучевой диагностики нейроэндокринных опухолей на основе принципов доказательной медицины.

Разработанные алгоритмы и рекомендации:

- Внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
- Могут использоваться врачами-онкологами, радиологами и другими специалистами смежных дисциплин в учреждениях любого уровня для улучшения интерпретации исследований, планирования тактики лечения и наблюдения пациентов с нейроэндокринными опухолями.
- Применяются в учебном процессе и могут быть использованы в образовательных программах для студентов, ординаторов и врачей.

Результаты работы имеют солидное научное обоснование, подкрепленное 11 публикациями, включая статьи в рецензируемых журналах (ВАК, Scopus), монографии и свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Каспшика Степана Максимовича представляет собой завершённое исследование, изложенное на 122 страницах и включающее 60 таблиц, 67 рисунков и список из 58 литературных источников (47 — на иностранных языках). Структура работы чёткая, а изложение материала выдержано в строгом научном стиле.

Во введении автором раскрыта актуальность темы, обоснована научная новизна и практическая значимость избранной темы. Цель и задачи исследования сформулированы четко.

Первая глава представлена обзором актуальной отечественной и зарубежной литературы. Раздел достаточно информативен и в меру детализирован. В данной

разделе диссертант поднимает вопросы лечения и диагностики НЭО, а также последовательно описывает имеющиеся данные об их достоинствах и недостатках. Глава написана доступным языком и, что немаловажно, отражает умение автора анализировать имеющийся материал, формулировать вопросы и определять направление для исследований. Автором содержательно и подробно описано современное состояние проблемы, определены предпосылки к диссертационному исследованию.

В главе «Материалы и методы» автор подробно описывает методику проведенного исследования. В первом разделе данной главы представлено крайне детальное описание достаточной по объему ( $n = 150$ ) для проведения исследования группы пациентов с таким редким видом ЗНО, как нейроэндокринные опухоли. К позитивным особенностям данного раздела работы можно отнести то, что материал собран на базе одного крупного учреждения - НМИЦО им. Н.Н. Блохина, наличие гистологического подтверждения заболевания у всех включенных в исследование больных, а также широкий спектр локализаций НЭО, отражающих все возможные особенности данной болезни. Нельзя не обратить внимание на то, что гистологическая характеристика опухолей включенных пациентов имеет градацию по показателю G, а также ИГХ оценка уровня ki67 и подтипа рецептора соматостатина, что на текущий момент является неотъемлемым этапом постановки диагноза. Далее приведена количественная оценка проведенных пациентам при диагностике радионуклидных исследований. Обращает на себя внимание широкий спектр использованных методов диагностики, включающий как простые и общедоступные методы, такие как УЗИ и КТ, так и современные ресурсоемкие методики, среди которых ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE. Среди прочих разделов в главе представлена детальная методика проведения сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротидом, а также методы, использованные для расчета эффективности диагностического метода.

В третьей главе диссертации проведено детальное описание статистического анализа полученных в результате исследований данных. Так, на основании оценки влияния клинических и клинико-лабораторных маркеров автором сформирована прогностическая модель, а также проведены корреляционные исследования различных характеристик опухолевого процесса, среди которых Grade, Ki67, клинических характеристик пациентов и особенностей семиотики образований. В рамках раздела представлены интересные наблюдения о связи агрессивности опухолевого процесса и вероятности выявления опухолевых очагов планарными методами. Кроме того, детальный анализ взаимосвязей различных клинических характеристик позволил автору сделать наблюдение о более высокой вероятности выявления субстрата опухоли в образованиях с высоким уровнем активности (G3)

при планарном исследовании, которое, однако, не имело статистической достоверности.

Во втором разделе третьей главы автор ставит непростую задачу, определить семиотические особенности поражения, характерные для нейроэндокринных опухолей, что представляется крайне интересным с точки зрения вероятной сложности с гистологической верификацией небольших очагов во внутренних органах. Многочисленные исследования позволили сформулировать характеристики регистрации сигнала специфичные для патологического процесса. Отдельный раздел результатов был посвящен исследованию сравнительных характеристик интенсивности накопления радиофармпрепарата между нормальными тканями и патологическими очагами. Выявленные закономерности позволили автору говорить о меньшей вероятности экспрессии рецепторов соматостатина с ростом злокачественности и пролиферативной активности. вероятности «вспышки» опухоли на фоне динамических исследований. Проведенные исследования и статистический анализ результатов позволил диссертанту обоснованно оценить эффективность диагностического метода сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Текротидом. Результаты проиллюстрированы клиническими примерами.

Заключительная часть работы содержит сбалансированное резюме, в котором выводы структурированы как в обобщённом виде, так и по отдельным аспектам исследования.

К бесспорным достоинствам работы относятся:

- Методичная последовательность и логичность изложения.
- Высокое качество статистической обработки данных.
- Богатый и наглядный иллюстративный материал.

Практические рекомендации являются научно обоснованными и логично подкреплены проведённым анализом. Принципиальных замечаний к работе нет. Отдельные стилистические погрешности, отмеченные в тексте, не влияют на общее положительное восприятие и оценку диссертации.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям**

Таким образом, диссертация Каспшика Степана Максимовича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – повышение эффективности комплексной лучевой диагностики нейроэндокринных опухолей за

счет неинвазивных методов оценки рецепторного статуса, а также оценки комплекса рентген-радиологических признаков, характерных для нейроэндокринных опухолей, имеющей существенное значение для онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора № 0692 /Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям - 3.1.25. Лучевая диагностика и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

#### **Официальный оппонент**

Доктор медицинских наук (03.02.07. – Генетика; 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия), доцент, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1 (химиотерапевтическое) Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Моисеенко Федор Владимирович



«28» ноября 2025 г.

Подпись д.м.н. Моисеенко Ф.В. заверяю.

Начальник отдела кадров Васильева С.Р.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный,

Ленинградская ул., д. 68А, лит. А

Телефон +7 (911)919-2688

e-mail: moiseenkofv@gmail.com