

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук (14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия) Кротенковой Марины Викторовны на диссертацию Чехонина Ивана Владимировича «Магнитно-резонансная релаксометрия в оценке глиом головного мозга» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

### **Актуальность темы выполненной работы**

Глиальные опухоли являются наиболее частыми первичными опухолями центральной нервной системы. Существенной проблемой для современной нейроонкологии остаются невысокие показатели выживаемости пациентов с глиомами высокой степени злокачественности даже при применении всего арсенала диагностических и терапевтических методов.

За последнее время достигнут существенный прогресс в нейропатоморфологии. Если еще 15 лет назад основными критериями для вынесения патологоанатомического заключения являлись визуальные морфологические особенности, например число митозов, плотность расположения клеток, полиморфизм ядер и клеток, то в настоящее время данные характеристики дополняются определением молекулярно-генетического статуса и оценкой пролиферативной и антиапоптотической активности при помощи иммуногистохимии. Подобное расширение диагностического арсенала имеет прикладное значение. Например, наличие в опухолевых клетках мутации в гене изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) ассоциировано с более благоприятным исходом.

Критическую важность для планирования хирургического вмешательства имеет предоперационная нейровизуализационная

диагностика, в частности магнитно-резонансная томография. Среди задач её развития следует отметить поиск морфологических коррелятов данных МРТ для предсказания свойств опухоли на предоперационном этапе. Методы, имеющие количественное выражение, представляются приоритетными, поскольку позволяют унифицировать процесс обработки данных. Возможно количественное представление и физических основ стандартных МРТ-изображений – продольной и поперечной релаксации тканевых протонов, а также протонной плотности. Картирование данных величин составляет методику МР-релаксометрии. МР-релаксометрия, появившаяся на заре эры магнитного резонанса, в последнее время получает все больший интерес исследователей. К ключевым направлениям работ относят исследование степеней злокачественности глиом головного мозга и оценку молекулярно-генетического статуса с целью поиска количественных основ типичного для IDH1-мутантных глиом симптома T2-FLAIR несоответствия, имеющего высокую специфичность, но низкую чувствительность. Кроме того, интересной для нейрохирургии является задача поиска оптимальных и репрезентативных фокусов для стереотаксической биопсии. Таким образом, актуальность темы диссертации Чехонина Ивана Владимировича не вызывает сомнений.

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

Выводы, представленные в диссертационной работе Чехонина И.В., сформулированы на основании поставленных автором задач, логично исходят из задач и по количеству соответствуют им. Для решения каждой из задач была выполнена отдельная часть исследования, результаты которых представлены в соответствующих разделах работы. По мере представления результатов работы автор проводит сопоставление собственных данных с данными ранее опубликованных работ. Принципиальных смысловых

разногласий результатов автора и данных мировой литературы нет, за исключением абсолютных значений релаксометрических показателей, которые могли отличаться в зависимости от технологии и аппарата. Помимо вышеописанного сопоставления результатов, автор обосновывает физический и физиологический смысл обнаруженных в ходе работы закономерностей. Подобный подход позволяет рассматривать выявленные факты без отрыва от иллюстрируемых ими патофизиологии и патологической анатомии развития глиом. Научные положения, выносимые на защиту, и рекомендации имеют обозначенную практическую направленность и подкреплены проанализированными количественными результатами. Таким образом, выводы, научные положения, выносимые на защиту и практические рекомендации являются обоснованными.

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

Результаты работы Чехонина И.В. получены на репрезентативной выборке, включающей 72 пациента с глиальными опухолями головного мозга и 40 здоровых добровольцев. Необходимые измерения были проведены в нескольких областях интереса (21 область для вещества мозга, 3 области интереса в глиомах с сегментацией интактного вещества мозга по контуру опухоли и на контралатеральной стороне). В исследовании с применением нейронавигационных систем для каждой из зон интереса получено несколько тканевых образцов. Таким образом, автором была повышена статистическая репрезентативность проведенных измерений. Использованный статистический аппарат соответствует задачам исследования и объемам выборок. Выводы, положения и практические рекомендации логично основаны на выявленных статистических закономерностях.

Диссертационная работа Чехонина И.В. является новаторским исследованием, суммировавшим представления о МР-релаксометрии в

оценке глиом головного мозга. Впервые проведена релаксометрическая оценка вещества головного мозга в сравнении со здоровыми добровольцами. Новым является изучение релаксометрических показателей в нескольких регионах опухолей и сравнение значений каждого из показателей между опухолями разных степеней злокачественности и молекулярно-генетического статуса. В целом, выявление релаксометрических предикторов IDH1-статуса является предметом активного изучения современных исследовательских групп. Кроме того, к научной новизне исследования относится и поиск релаксометрических коррелятов наибольшей пролиферативной активности в опухолевой ткани, а также изучение взаимосвязи релаксометрических, диффузионных и перфузионных карт.

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

Фундаментальная и теоретическая значимость работы Чехонина И.В. заключается в выделении основных направлений исследования МР-релаксометрии в диагностике глиом головного мозга, релаксометрической оценке вещества головного мозга у пациентов с глиомами и здоровых добровольцев, регионов глиом головного мозга, в сопоставлении данных МР-релаксометрии с классическими количественными методами нейровизуализации.

Практическая значимость диссертации заключается в определении количественных значений релаксометрических показателей, которые могут использоваться для дифференцирования глиом головного мозга по степеням злокачественности и IDH1-статусу, дифференцирования регионов глиом головного мозга, выявления участков с высокой пролиферативной активностью (Ki-67 10% и более). Все пороговые значения (с показателями чувствительности и специфичности), полученные в ходе диссертационного

исследования, могут быть использованы для предоперационной диагностики глиом головного мозга.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (формула специальности – область медицинской науки о диагностике и лечении заболеваний органов и систем с помощью физических воздействий (электромагнитных и корпускулярных излучений и ультразвука), пункту 1 области исследований: диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.); пункту 3 – область применения: диагностика любых заболеваний.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По материалам диссертации опубликовано 5 работ, из них – 1 статья в рецензируемом научном журнале, входящем в перечень ВАК Минобрнауки РФ / перечень Сеченовского Университета, 2 статьи – в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах данных (Scopus, PubMed), 2 – в виде тезисов докладов в сборниках международных конференций.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста, построена по классическому принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственного исследования, заключения, выводов,

практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Иллюстрации включают 34 рисунка, 18 таблиц. Список литературы насчитывает 157 источников, из них 15 отечественных, 142 зарубежных.

Во **введении** автор дает общую характеристику работы, в том числе актуальности проблемы, знакомит с методикой МР-релаксометрии, обозначает степень разработанности темы. Согласно общепринятой структуре, представлены цель работы и задачи исследования, которые сформулированы четко, ясно и логично.

В **обзоре литературы** обобщены направления исследований по теме диагностики опухолей головного мозга, в частности глиом, при помощи МР-релаксометрии. В силу длительного пути развития метода автор начинает анализ литературы с публикаций 1980-х годов, постепенно переходя к наиболее современным работам (вплоть до 2021 года). Приведены физические основы метода. Проанализированы результаты исследований по МР-релаксометрии в диагностике степеней злокачественности и дифференциальной диагностике глиом головного мозга. Суммированы данные по морфологическим коррелятам метода, в том числе в оценке зоны инфильтрации. Отдельный раздел посвящен изучению метода в оценке ответа глиом на терапию. Обзор литературы является важным шагом на пути к исследованию, поскольку ранее попытки систематизации литературы по тематике работы не предпринимались.

**Вторая глава** содержит описание материала и методов. Приводится характеристика пациентов и добровольцев, включенных в исследование, в том числе морфологическая характеристика опухолей. В протоколе МР-сканирования указаны параметры для каждого режима, что позволяет при необходимости воспроизвести исследование. Описаны методы, применяемые для обработки данных МРТ, с выделением необходимых областей интереса.

Описано предоперационное планирование с использованием нейронавигационных систем.

**Третья глава** посвящена анализу вещества мозга здоровых добровольцев и пациентов с глиомами. В контрольной группе проведен анализ регионарных, возрастных релаксометрических особенностей вещества мозга, проанализирована межполушарная асимметрия значений. Выявлен ряд различий вещества мозга пациентов с глиомами и здоровых добровольцев. Вместе с тем, значимых отличий показателей релаксометрии в белом веществе по периферии опухоли и в симметричной области контралатерального полушария не получено.

**В четвертой главе** проводится анализ релаксометрических характеристик глиом головного мозга в каждом из регионов: контрастируемая зона; кистозно-некротический компонент; зона, не накапливающая контрастный препарат. Выявлены различия показателей неконтрастируемой части между глиомами grade III и grade IV, grade II и grade IV, между IDH1-мутантными глиомами и глиомами дикого типа. Для иллюстрации роли МР-релаксометрии в диагностике молекулярно-генетического статуса глиом приведены клинические случаи. Выполнено сравнение релаксометрических показателей регионов глиом и вещества головного мозга. Установлена взаимосвязь данных МР-релаксометрии и морфологических индексов – пролиферативной и антиапоптотической активности. Выделены пороговые значения для поиска фокусов с наибольшей пролиферативной активностью (Ki-67 10% и более). Выявлены взаимосвязи между релаксометрическими показателями, данными диффузионно-взвешенной МРТ и кровотока. Проведено обсуждение результатов работы.

Значения средних показателей рентгенологических и морфологических данных по всем изученным областям интереса в силу большого размера таблиц перенесены в **приложение**.

**Заключение** содержит основные положения диссертационной работы, в том числе результатов и их практической ориентированности, краткое объяснение связи выявленных закономерностей с патофизиологическими процессами.

**Выводы и практические рекомендации**, как было изложено выше, логично проистекают из поставленных целей и задач, являются обоснованными.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертации полностью отражает основные разделы и положения диссертационной работы, на его основании возможно получить полноценное представление о результатах диссертационной работы в целом, а также о выводах, положениях и рекомендациях.

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

Достоинствами работы является её новаторский характер, высокий уровень использованных технологий, практическая направленность результатов на решение проблем визуализации в нейрохирургической клинике. Принципиальные замечания по диссертации отсутствуют. Имеющиеся единичные стилистические погрешности и опечатки не снижают значимость работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Чехонина Ивана Владимировича на тему: «Магнитно-резонансная релаксометрия в оценке глиом головного мозга» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи совершенствования диагностики глиом



головного мозга при помощи МР-релаксометрии, имеющей существенное значение для 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 от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Чехонин Иван Владимирович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

#### **Официальный оппонент**

Заведующая отделом лучевой диагностики ФГБНУ НЦН

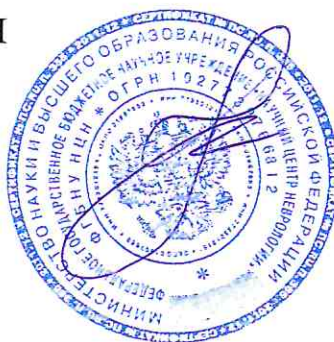
Доктор медицинских наук

М.В. Кротенкова

Подпись д.м.н. М.В. Кротенковой заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН

Кандидат медицинских наук



Сергеев Д.В.

*10.05.2022 г.*

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80

Тел. +7 (916) 381-64-77

e-mail: krotenkova\_mrt@mail.ru