

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук Сергеева Николая Ивановича на диссертационную работу Терновой Екатерины Сергеевны на тему: «Роль компьютерной томографии в определении тактики лечения у пациентов с нейробластомой», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.**

### **Актуальность выбранной темы**

Тема диссертации Терновой Е.С. «Роль компьютерной томографии в определении тактики лечения у пациентов с нейробластомой» является чрезвычайно актуальной. Это обусловлено двумя причинами. Во-первых, изучение патологии детского возраста, имеет большое социальное значение, в том числе, потому что вместе с несовершеннолетними затрагивает и изменяет общественную жизнь и взрослых. А во-вторых, такое необычное эмбриональное поражение нервной системы, как нейробластома, представляет большой научный интерес ввиду того, что хотя формально нейробластома течет как онкологическое заболевание, тем не менее, известны случаи спонтанного регресса опухоли, что является чрезвычайно редким в онкологической практике. Кроме того, широта встречаемых локализаций от шеи до малого таза и разница в дифференцировке опухоли обуславливает большую вариабельность проявлений, при этом до 50% случаев нейробластомы могут иметь бессимптомное течение. Все это делает вопросы первичной диагностики и стадирования по данным лучевых методов весьма сложным процессом, имеющим несколько отличающихся друг от друга подходов, а данные постоянно дополняются.

Основные этапы лечения нейробластомы включают химиотерапию и хирургическое лечение, в тяжелых случаях - лучевую терапию. Перечисленные методы, как известно, обладают значительной тяжестью соматических последствий, что учитывая детский возраст, особенно актуально. Таким образом, перед сообществом стоит важная задача по достижению оптимальных результатов

лечения с минимизированием возможных токсических последствий химиотерапии и внутри- и постоперационных осложнений.

На данный момент разработаны международные системы по оценке факторов риска, предоперационной системы стадирования по данным компьютерной томографии, направленные на риск-адаптированный индивидуальный подход в лечении каждого пациента с нейробластомой, стратифицирующий пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска, при этом подходы для каждой группы принципиально различаются.

Тем не менее, учитывая большую вариабельность проявлений данного заболевания, указанные стандарты имеют определённые ограничения (например, в классификации INRGSS на данный момент отсутствует определение четких критериев прямого контакта и расстояния между опухолью и сосудами почечной ножки, необходимых для оценки этого фактора риска).

Все вышеперечисленное указывает на необходимость определения четких критериев, определяющих резектабельность опухоли и возможные интраоперационные риски. Данная работа посвящена изучению факторов риска, основанных на результатах компьютерной томографии с контрастным усилением, их влияние на определение тактики лечения пациентов, классификации пациентов по стадиям на дооперационном этапе и возможности мониторинга заболевания на фоне неoadьювантной терапии. Разработка единых критериев для унификации данных пациентов между различными центрами для обеспечения риск-адаптированного персонализированного лечения на современном этапе развития является весьма необходимым и актуальным.

### **Степень обоснования научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа Терновой Екатерины Сергеевны базируется на системном и комплексном подходе к тщательному и объективному изучению проблемы и решению поставленных задач с использованием фундаментальных



методологических принципов. Проведённый подробный анализ отечественной и зарубежной литературы по выбранной теме позволил объективно подтвердить актуальность исследования, сформировать цель работы.

Представленные в работе научные положения и выводы изложены логично и последовательно и полностью отражают суть научного исследования. Практические рекомендации обобщают полученные в работе результаты, касаются тактики обследования больных с нейробластомой.

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на IX Межрегиональном совещании Национального общества детских гематологов и онкологов, НОДГО (Санкт-Петербург, РФ, апрель 2017г.), VIII Межрегиональном совещании НОДГО (Москва, РФ, мая 2017г.), XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018» (Москва, РФ, мая 2018 г.), VI Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи с международным участием (Москва, РФ, май 2018 г.), научной сессии Конгресса Российского Общества Рентгенологов и Радиологов (РОРР) (Москва, РФ, ноябрь 2019 г.).

Полученные результаты исследования внедрены в учебный процесс в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Достоверность представленных в исследовании результатов основана на достаточной выборке пациентов с применением современных сертифицированных клинических, лабораторных и лучевых методов обследования.

Проведенное исследование характеризуется точностью представленных диагностических лучевых признаков, коррелирующих с данными гистологического исследования и длительного периода наблюдения с

выполнением не менее трех контрольных КТ с контрастным усилением у большинства пациента, полученные результаты подтверждены простыми и понятными методами статистической обработки.

Новизна исследования заключается в комплексной оценке и систематизации рентгенологической семиотики заболевания на большом клиническом материале, разработан протокол лучевой диагностики, который позволяет проводить предоперационное стадирование пациентов с нейробластомой, обеспечивая индивидуальный подход к лечению пациентов.

Так же на большом клиническом материале впервые выявлены диагностические критерии, которые на первичном этапе диагностики позволяют четко определить категорию пациентов для наблюдения, снижая потенциальный эффект токсического воздействия на детский организм.

### **Значение для науки и практики, полученных автором результатов**

Значимость работы не вызывает сомнения, так как в результате проведенного исследования всесторонне изучены вопросы диагностики и прогнозирования течения нейробластомы у детей, позволяющие выбрать оптимальную тактику лечения на основании представленного в работе алгоритма. Полученные данные позволяют утверждать, что наличие факторов риска не всегда указывает на неоперабельность, а в ряде случаев имеется возможность проведения даже макроскопически-радикальных операций.

Установлены диагностические критерии в процессе неоадьювантной полихимиотерапии для достоверной и объективной оценки эффективности лечения, за счет новой методики анализа динамики объема опухоли, при этом точность представленных методик измерения позволяет использовать данный протокол в любом лечебно-диагностическом учреждении.



## **Соответствие диссертации паспорту специальности**

По теме диссертации, методам исследований, а также разработанным научным положениям, представленная научно-исследовательская работа соответствует шифру и наименованию научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, а именно пунктам 2, 3, 5, 8, 10.

## **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня Сеченовского Университета/ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных.**

По результатам исследования автором опубликовано 5 печатных работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в научных изданиях, включенных в международную индексируемую базу данных Scopus; 1 научная статья – в иных изданиях.

## **Характеристика структуры и оценка содержания диссертации**

Диссертационное исследование Терновой Екатерины Сергеевны изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Список литературы содержит 135 источников, из них 22 отечественных и 113 иностранных. Диссертация содержит 34 рисунка, 26 таблиц.

**Во введении** автор раскрывает актуальность и значимость исследования, четко формулирует цель работы и ставит перед собой четыре последовательных задачи для достижения цели.

**Обзор литературы**, проведенный автором, дает полное представление о современном состоянии проблемы, освещены вопросы предоперационного стадирования и оценки распространенности опухолевого процесса и факторов

риска у пациентов с нейробластомой с использованием принятых международных систем INSS, IDRF, INRG определяемых по данным компьютерной томографии с контрастным усилением. Хорошо отражены существующие противоречия, в частности, что касается выставления окончательной стадии заболевания, которая во многом зависит от оснащенности хирургического отделения и опыта медицинского учреждения. Представляет большой интерес тот факт, что если НБ своими размерами пересекает срединную линию тела то будет выставлена 3 стадия заболевания, однако если удастся такую опухоль радикально удалить, то стадия будет трактоваться как первая, что влияет на тактику и в значительной степени затрудняет статистическое сопоставление с другими наблюдениями. Из этого следует вывод, что основными недостатками существующих систем оценки НБ является несоответствие данных хирургической ревизии и дооперационной визуализации, а так же не учитываются известные случаи спонтанного регресса заболевания. Все это подчеркивает актуальность выбранной темы диссертационного исследования.

Далее в обзоре рассмотрены доступные на сегодняшний день методы лучевой диагностики и семиотика нейробластомы – с объективным перечислением преимуществ и недостатков каждого метода, что заслуживает отдельной положительной оценки. Далее отдельно развернуто рассмотрены все стороны используемого метода - компьютерной томографии с контрастным усилением. Из этого становится понятно, насколько автор любит свою работу, при этом, когда речь заходит о технической части – отдает должное заслугам инженеров и разработчикам оборудования, подчеркивая, что за время развития метод улучшил свою эффективность на немислимые 1,5 миллиарда процентов. Это является важным признаком настоящего ученого, который понимает и может по достоинству оценить работу смежных специалистов, т.к. со стороны разработчиков оборудования прикладывается усилий ничуть не меньше, чем со стороны врачей.

Так же в главе описаны гистологическая картина, молекулярно-генетические характеристики, осуществлен анализ частоты и динамики факторов риска локализованных и метастатических форм заболевания, проанализированы



существующие возможности КТ с контрастным усилением в оценке динамики образования на фоне неoadьювантной терапии.

Таким образом, обзор литературы полностью раскрывает накопленный опыт по изучаемой проблеме, замечаний нет, в качестве небольшой ремарки - в середине обзора встречается фрагмент на 1,5 страницы текста со ссылкой несколько раз на единственный источник, который, к тому же является самоцитированием.

## **Глава 2 «Материалы и методы исследования».**

В начале главы представлен понятный и логичный дизайн исследования с указанием критериев включения и исключения из исследования, а так же подробная клиническая характеристика больных со стратификацией и описанием по группам риска, с указанием тактики лечения для каждой из групп.

Методы исследования включали сбор анамнеза, общеклиническое обследование, лабораторную диагностику, гистологическую верификацию, инструментальную диагностику, что является адекватным поставленным задачам и достаточным для получения достоверных результатов.

Компьютерная томография с контрастным усилением проводилась всем 89 пациентам, практически во всех случаях многократно в соответствии с календарем наблюдения, общее количество КТ-исследований составило 437. При этом подробно изложена методика выполнения процедуры с наличием иллюстраций и разбором возможных технических сложностей, например, ввиду произвольных движений. Есть указание, что в таких случаях использовалось анестезиологическое пособие в виде масочного наркоза, что требовало дополнительных подготовительных мероприятий. Представлены технические параметры протоколов, в том числе с указанием времени, толщины срезов и других характеристик нативного и контрастного сканирования, а так же средней полученной дозы, которая за счет использования специального программного пакета была снижена на 40%.

Так же отдельной положительной оценки заслуживает не только подробное

описание фаз сканирования, которых было 5 (четыре основных- нативная, артериальная, венозная, паренхиматозная и 5-я отсроченная для оценки экскреторной функции в тех случаях когда имеется компрессия почки), но и результаты, которые соискатель ожидает получить на каждом из этапов сканирования, т.е. в главе четко прописано – для чего выполняется каждая фаза исследования. Так же здесь присутствует оценка качества полученных изображений на предмет артефактов.

В конце главы изложена методика измерения и оценки динамики объема образования, что имеет очень важное значение для всей диссертации, т.к. именно на этих данных строится большая часть работы – как в первичной диагностике, так в процессе и после лечения. Приведена и иллюстрирована формула количественного расчета, а так же критерии оценки ответа. Все перечислены данные дублированы в таблицах, что облегчает восприятие материала. Замечаний к главе нет.

### **Глава 3 «Собственные результаты исследования».**

Содержит большое количество последовательно изложенных данных, полученных соискателем на собственном клиническом материале. Так, вначале главы представлена КТ-семиотика нейробластомы в зависимости от клинической группы, подтвержденная следующим разделом, где автор проводит сравнение результатов дооперационного КТ-стадирования с хирургическим протоколом исследования. Подробно перечислены встречаемые факторы риска во всех группах исследования, общее количество выявленных факторов составило 222. Отдельно представлены данные анализа по сосудистой инвазии со степенью поражения отдельно для вен и артерий, по каждой изучаемой области (шея, грудная полость, брюшная полость и малый таз), что, с учетом полного анатомического охвата, придает работе большой потенциал в практическом плане.

Далее в главе представлены результаты КТ у пациентов при динамическом наблюдении, т.е. рассмотрены изменение факторов риска и эффект полихимиотерапии в каждой исследуемой группе.



В подразделе 3.6 проведен анализ непосредственного влияния факторов риска у детей с нейробластомой на выбор тактики лечения, что, собственно, и отражено в названии диссертационного исследования и является важнейшим разделом главы. Проанализированы виды применяемого лечения (операция, неoadьювантная ПХТ, наблюдение) в зависимости от установленных факторов риска, изучены временные интервалы до хирургического лечения в зависимости от групп риска после первичного обследования и в отсроченные сроки.

Заканчивается глава важным выводом, что у большинства пациентов (85%, 90% и 85% по группам соответственно) удалось провести макроскопически радикальные операции или операции с удалением 90-95% объема опухоли, при этом сроки проведения в каждом случае подбирались индивидуально в зависимости от выявленных по данным КТ факторов риска, что позволило минимизировать количество возможных осложнений.

В конце представлены два иллюстративных клинических примера, демонстрирующих различную тактику лечения нейробластомы в зависимости от распространённости процесса и эффективность предложенного алгоритма. Замечаний к главе нет.

В главе 4 обсуждаются итоги разработанного протокола компьютерной томографии с контрастным усилением в предоперационном стадировании пациентов с нейробластомой, проведено сравнение полученной диагностической эффективности с международным опытом.

Представленные результаты свидетельствуют о высокой значимости данного протокола у пациентов с нейробластомой, влияющего на планирование времени и объема операции. Полученные результаты позволяют детским онкологам принять обоснованное решение о необходимости и времени проведения хирургического этапа лечения, а хирургам определить оптимальный объем хирургического вмешательства и на основании прогноза возможных внутриоперационных осложнений, подготовиться к сложным моментам операции.

**В Заключении** кратко перечислены основные этапы работы.

**Выводы** соответствуют поставленным задачам.

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

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует основным положениям и выводам диссертации. Замечаний нет.

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

К достоинствам работы можно отнести четкое и последовательное изложение результатов такого большого объема проведенной работы. Несмотря на значительное разнообразие этапов (три группы исследования, в каждой по три вида локализации опухоли, и три вида лечения, все в разные сроки), путаницы при прочтении материала не возникает, в значимых местах работы логично расставлены понятные акценты. Это достигается, в том числе, за счет детализированного в необходимом количестве описания основных слагающих элементов, хорошо представленного рубрикатора, грамотно используемой терминологии без лишних и ненужных сокращений в тексте. А так же понятной и наглядной статистической обработки классическими методами, применяемыми в рентгенологии, без излишних сложных математических расчётов, но с тщательным и объективным анализом ложноотрицательных и ложноположительных случаев, а не просто предоставлением финальных цифр диагностической информативности.

Недостатки: Несколько раз встречается фраза «КТ является *надёжным* методом диагностики», точнее было бы заменить на «высокоинформативным» или «методом выбора», т.к. «надежный» не совсем клинический термин.

Во втором выводе указана система INRGSS, хотя во второй задаче упоминается IDRF.

В четвертом выводе логично поменять местами утверждения- вначале ответить о роле КТ непосредственно в планировании тактики лечения, как и



сформулировано в 4 задаче, а уже потом указать о роле КТ в оценке ближайших и отдаленных результатов.

Грамматические и стилистические ошибки практически отсутствуют, есть некоторая несогласованность в оформлении списка литературы. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Терновой Екатерины Сергеевны нет, а сделанные не влияют на качество работы и выводы, вытекающие из нее.

Вопросы.

1. Во второй главе, при проведении КТ-исследовании, сказано, что двигательные артефакты, в том числе от сердечных сокращений, в проекции первичного очага в ряде случаев приводили к плохому качеству изображений. Удалось ли Вам найти способ решения этой проблемы, не прибегая к анестезиологическому пособию?
2. Учитывая полученные данные диагностической информативности метода КТ в оценке факторов риска нейробластомы (100% чувствительность специфичность 83%), что более допустимо, т.е. что менее влияет на изменение тактики лечения - ЛО или ЛП?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Терновой Екатерины Сергеевны на тему **«Роль компьютерной томографии в определении тактики лечения у пациентов с нейробластомой»** на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – совершенствование лучевой диагностики и предоперационного стадирования нейробластом у детей, 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 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Терновая Екатерина Сергеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

**Официальный оппонент:**

Ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенорадиологии Научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

**Сергеев Николай Иванович**

Подпись д.м.н. Сергеева Н.И. заверяю:

Заместитель директора по научной работе

Д.м.н., профессор

**Нуднов Николай Васильевич**

05.09.2023



*Handwritten signature in blue ink, likely belonging to the official reviewer or the official certifier.*

*Handwritten signature in blue ink, likely belonging to the official certifier.*

---

**Полное название:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Сокращенное название:** ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Тел.: +7(495)334-23-35; e-mail: [mailbox@rncrr.ru](mailto:mailbox@rncrr.ru), [sergeevnickolay@yandex.ru](mailto:sergeevnickolay@yandex.ru)