

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующей отделом лучевой диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктора медицинских наук Рубцовой Натальи Алефтиновны на диссертационную работу Берген Татьяны Андреевны «Прогностическая значимость магнитно-резонансной томографии при онкологических заболеваниях органов таза у женщин», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность исследования

Диссертационная работа Берген Татьяны Андреевны посвящена актуальной проблеме - изучению роли и прогностической значимости современных методик магнитно-резонансной томографии у женщин со злокачественными новообразованиями (ЗНО) органов таза. Стойкая тенденция к росту заболеваемости ЗНО за последние десятилетия и риски инвалидизации пациентов после прохождения специализированного противоопухолевого лечения, особенно среди женщин репродуктивного периода, подчеркивает важность проблемы не только в медицинском, но и социально-экономическом плане.

Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения ЗНО и внедрению персонализированных подходов к выбору лечебной стратегии вопрос усовершенствования методологических подходов к диагностике онкологической патологии сохраняет свою актуальность. На сегодняшний день лучевой диагностике отведена значительная роль в оценке распространенности онкологического процесса, однако количество исследований, посвященных оценке прогноза течения онкологических заболеваний, основанной на результатах МРТ, весьма ограничено.

Диссертационная работа Т.А. Берген посвящена разработке новых подходов в области медицинской визуализации, направленных на унификацию протоколов МРТ, стандартизации оценочных критериев и регламентирования сроков проведения обследования, в зависимости от этапов планирования лечения и динамического наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Полученные результаты мультифакторного анализа МРТ таза, у пациенток со ЗНО органов таза, демонстрируют теоретическую значимость диссертационного исследования, и могут быть основой для выработки дальнейших рекомендаций оптимизации протоколов МР-исследований. В исследовании установлены новые предикторы, которые планируется в дальнейшем учитывать для выбора лечебной стратегии у онкологических больных, что в

свою очередь позволит повлиять на продолжительность и качество жизни данной категории пациенток.

Новизна исследования

Автором выявлены МР-предикторы, определяющие прогноз и течение заболевания у пациенток с опухолевой патологией органов таза.

Результаты исследования проанализированы с использованием предсказательной шкалы (Propensity score matching), с целью определения влияния выявленных при МРТ изменений на прогноз заболевания у пациенток со злокачественными новообразованиями органов малого таза.

На достаточном клиническом материале (530 пациенток) проведена комплексная оценка томографических и клинических данных с неопластическими процессами и неопухолевой патологией органов таза.

В работе предложены диагностические алгоритмы для пациенток с различной патологией органов таза.

Оптимизированы протоколы МРТ, сочетающие максимально информативные импульсные последовательности, влияющие на клинико-экономическую эффективность при проведении обследования больных со ЗНО органов таза.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 212 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 174 источника (44 – отечественных и 130 – зарубежных печатных работ). Диссертация иллюстрирована 41 рисунком, содержит 38 таблиц. Достоверность результатов диссертационного исследования основана на достаточном количестве ретроспективных наблюдений (530 больных), использовании современных методов обследования с применением аппаратуры и технологий последнего поколения, сравнении данных с патоморфологическим исследованием, наличии контрольной группы пациентов с неопухолевыми заболеваниями, подробном статистическом анализе полученных данных и использовании псевдорандомизации (далее по тексту – PSM) для двух групп.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, его научную новизну и практическую значимость.

Цель и задачи исследования сформулированы не достаточно четко, что затрудняет восприятие представленного научного труда. В моем представлении задача 2 и 5 пересекаются: разработать алгоритм МРТ в рамках системного визуализационного подхода

и разработать подходы к оценке значимости количественных критериев МР-диффузии и МР-перфузии, являющихся частью анализа МР-изображений, обозначают одно и то же. В задаче 3 формулировка: «Усовершенствовать методы измерений картины диффузии» и «Усовершенствовать методы применения диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с вычислением значений измеряемого коэффициента диффузии» звучит крайне странно. Задачу 4 можно было бы представить следующим образом: выявить МР-предикторы течения и исхода заболевания у женщин с патологией органов таза на основе оценки зоны перифокальной инфильтрации.

Положения, выносимые на защиту, содержат стилистические неточности и не отражают ключевой информации о результатах проведенной научной работы. Так в положении 1 сказано: *«Разработанные и оптимизированные протоколы МРТ, основанные на импульсных последовательностях, доступных для реализации на любых современных МР-томографах, позволяют стандартизировать подходы к первичной и дифференциальной диагностике патологических процессов и прогнозировать исход заболеваний органов таза у женщин»*, т.е. получается, что протоколы МРТ позволяют прогнозировать исход заболеваний органов таза у женщин? В положении 2 также некорректно сформулировано утверждение: *«Прогноз исхода заболевания органов таза у женщин, осуществляемый на основе системного анализа диагностических критериев определяется МР-семиотикой, в первую очередь, результатами ДВИ, и зависит от строгого соблюдения протокола исследования»*, это означает, что прогноз исхода заболевания органов таза у женщин зависит от строгого соблюдения протокола исследования. Значит ли это, что если соблюдать или не соблюдать протокол, то прогноз может меняться от лучшего к худшему?

В целом, результаты исследования детально проанализированы и статистически обработаны, что подтверждает их достоверность.

Глава 1 «Обзор литературы» отражает современное состояние проблемы, как в нашей стране, так и за рубежом, содержит современные данные о возможностях различных методов диагностики в выявлении и оценке локальной распространенности злокачественных опухолей органов таза у женщин. Представлен анализ опубликованных исследований, посвященных применению МРТ при онкологической патологии органов таза. Автор отмечает немногочисленные публикации, касающиеся прогностической составляющей МРТ у данной категории больных. В обзоре литературы приводятся и обсуждаются результаты крупных исследований, посвященных диагностике опухолей органов таза у женщин, влияющих на тактику лечения.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» посвящена характеристике групп пациентов. Всего в рамках данного исследования было обследовано на первоначальном этапе 1730 пациентов с патологией органов таза. Согласно критериям включения, в исследование было отобрано 530 больных. С учетом представленного дизайна исследования, были выделены группа пациенток со злокачественной опухолевой патологией органов таза, которая составила 265 человек (до PSM-анализа) и равноценная по численности группа сравнения (265 человек). После применения метод PSM в обеих группах были оставлены по 165 человек. В данном разделе подробно описана используемая диагностическая аппаратура и протоколы сканирования при исследуемых патологиях. Выполнен анализ клинического материала, в соответствии с сформированными группами больных. В группу опухолевой патологии вошли пациентки с аденокарциномой прямой кишки, аденокарциномой яичников, аденокарциномой тела матки, плоскоклеточным раком шейки матки. В качестве сравнения была взята группа неопухолевой патологии, которая включала воспалительные изменения, спаечный процесс, эндометриоз, гематометру, серозометру, доброкачественную гиперплазию эндометрия, параовариальные кисты, ретенционные кисты, псевдокисты брюшины, кисты мочевого хода, параректальные кисты, интраперитонеальные и экстраперитонеальные гематомы.

Автор детально приводит методики компьютерного статистического анализа, применявшиеся при обработке клинического материала.

Глава 3 «Результаты собственного исследования» разбита на подглавы. В данном разделе подробно описаны результаты анализа в обеих группах до PSM-анализа. Описаны антропометрические характеристики пациентов и базовые характеристики патологии органов таза.

Проведен детальный сравнительный анализ исследуемых в работе МРТ-показателей, таких как максимальный размер зоны поражения, ограничение диффузии от основного очага, максимальный размер зоны перифокальной инфильтрации, ограничение диффузии от зоны перифокальной инфильтрации, значение измеряемого коэффициента диффузии (далее по тексту – ИКД) от зоны перифокальной инфильтрации.

В главе определены параметры МРТ, влияющие на оценку улучшения состояния пациентов, ухудшения состояния пациенток и результаты МРТ у пациенток, состояние которые осталось без изменений.

До PSM при многофакторном регрессионном анализе было выявлено, что максимальный размер основного очага снижал на 85 %, а ограничение диффузии от зоны перифокальной инфильтрации снижало на 60 % вероятность улучшения, в то время как значение ИКД от зоны перифокальной инфильтрации увеличивало в 2,4 раза вероятность

улучшения состояния. Проведен ROC-анализ, при этом размер основного очага составил 0,67 площади поверхности под кривой (95 % ДИ) 0,54; 0,61, точка cutpoint 1,8 см, чувствительность – 73,3 %, специфичность — 52 %; значение ИКД от зоны перифокальной инфильтрации составило 0,63 площади поверхности под кривой (95 % ДИ) 0,57; 0,7, точка cutpoint 0,62.

Проведен однофакторный и многофакторный линейный регрессионный анализ причин размера патологических изменений и зоны перифокальной инфильтрации до PSM-анализа.

Результаты после PSM-анализа представлены в подглаве 3.2. В этом разделе описаны антропометрические характеристики пациентов и базовые характеристики патологии органов таза. Возраст, вес, рост и площадь поверхности тела не показывали разницу между группами. В данном разделе представлены базовые характеристики патологии органов таза, характеристики основной зоны поражения по результатам МРТ.

При проведении сравнительного анализа было выявлено, что такие показатели, как максимальный размер зоны поражения и зоны перифокальной инфильтрации, ограничение диффузии от основного очага и от зоны инфильтрации, значение ИКД от зоны перифокальной инфильтрации, статистически различались между группами.

При многофакторном регрессионном анализе было выявлено, что наличие зоны перифокальной инфильтрации снижало в 6 раз вероятность улучшения состояния.

Аналізу подверглись причины, влияющие на состояние пациентов, у которых оно осталось без изменений по результатам МРТ. При многофакторном регрессионном анализе было выявлено, что наличие зоны перифокальной инфильтрации повышало в 6,2 раза, ограничение диффузии от основного очага снижало на 81 % риск, размер опухоли снижал риск на 44 % вероятность состояния пациентов у которых оно осталось без изменения. При проведении ROC-анализа в этой группе было выявлено: максимальный размер опухоли – 0,23 площади поверхности под кривой (95 % ДИ, 0,18; 0,29), $p = 0,02$, cutpoint – 1,3, чувствительность 70 %, специфичность 10 %.

Проведен одно- и многофакторный анализ причин, влияющих на ухудшение состояния пациентов по результатам МРТ. При многофакторном регрессионном анализе было выявлено, что ограничение диффузии от основного очага увеличивало в 9,2 раза, ограничение диффузии от зоны перифокальной инфильтрации увеличивало в 16,5 раз, значение ИКД от зоны перифокальной инфильтрации снижало на 79 % риск ухудшения состояния. При проведении ROC-анализа было выявлено, что значение ИКД от зоны перифокальной инфильтрации – 0,71 площади поверхности под кривой (95 % ДИ, 0,65; 0,77), $p = 0,03$.

Межгрупповое сравнение патологий при оценке параметров МРТ, как до PSM-анализа так и после него, проводилось с использованием дисперсионного анализа ANOVA.

Проанализирована зависимость различных факторов от размера патологического очага по данным МРТ. При многофакторном анализе было выявлено, что ограничение диффузии от основного очага увеличивало на 50 %, каждый сантиметр зоны перифокальной инфильтрации увеличивал на 47 %, ограничение диффузии от зоны перифокальной инфильтрации увеличивало на 41 % размер патологического образования, 0-тип динамической кривой снижал на 22 % размер патологического образования.

Проведен анализ зависимости размера патологического образования и зоны перифокальной инфильтрации по данным МРТ от различных факторов при патологии органов таза. При многофакторном анализе было выявлено, что каждый сантиметр основного очага увеличивал на 17 % размер зоны перифокальной инфильтрации.

Помимо прочего, в главе на клинических примерах рассмотрены возможности диффузионно-взвешенных изображений в выявлении и дифференциальной диагностике метастатического поражения при онкологической патологии органов таза.

Рассмотрен прогноз течения и исхода заболевания по данным МРТ в обеих группах.

В группе неопухолевой патологии органов таза при проведении линейного регрессионного анализа было выявлено, что вероятность улучшения увеличивалась в 46 раз при высоких значениях ИКД от зоны перифокальной инфильтрации (ОШ 46, ДИ 30; 71), $p = 0,001$; при проведении ROC-анализа было выявлено, что точка отсечения составила $1,2 \times 10^{-3}$ мм²/сек (чувствительность 91,6 %, специфичность 83,3 %), площадь под кривой 0,93 (ДИ 0,84; 1), $p = 0,042$. Однако, при такой неопухолевой патологии органов таза как спаечный процесс значение ИКД от зоны перифокальной инфильтрации не оказало влияние на прогноз исхода заболевания.

В группе опухолевой патологии для каждой нозологии рассчитана точка отсечения значения ИКД от перифокальной зоны. Выстроен прогноз течения и исхода заболевания по МРТ для рака яичников: при проведении линейного регрессионного анализа было выявлено, что вероятность ухудшения увеличивалась в 7,9 раз (ОШ 7,9, ДИ 1,8; 34), $p = 0,005$ при высоких значениях ИКД от зоны перифокальной инфильтрации; при проведении ROC-анализа было выявлено, что точка отсечения составила $0,7 \times 10^{-3}$ мм²/сек (чувствительность 93,7 %, специфичность 52,1 %), площадь под кривой 0,8 (ДИ 0,67; 0,94), $p = 0,048$. При раке тела матки: повышение значения ИКД от зоны перифокальной инфильтрации увеличивало вероятность ухудшения в 5,9 раз (ОШ 5,9, ДИ 1,1; 31), $p = 0,034$; при проведении ROC-анализа было выявлено, что точка отсечения составила $0,3 \times 10^{-3}$ мм²/сек (чувствительность 88,7 %, специфичность 54,8 %), площадь под кривой

0,73 (ДИ 0,55; 0,92), $p = 0,042$. При раке шейки матки: значение ИКД от зоны перифокальной инфильтрации увеличивало вероятность ухудшения в 9,4 раза (ОШ 9,4, ДИ 1,5; 60), $p = 0,016$; при проведении ROC-анализа было выявлено, что точка отсечения составила $1,1 \times 10^{-3}$ мм²/сек (чувствительность 80,3 %, специфичность 52,2 %), площадь под кривой 0,82 (ДИ 0,54; 0,99), $p = 0,047$.

При такой опухолевой патологии как рак прямой кишки не обнаружено влияния значения ИКД от зоны перифокальной инфильтрации на прогноз заболевания.

В этой же главе предложены алгоритмы МРТ при заболеваниях органов таза у женщин в рамках системного подхода.

В конце главы представлено резюме с обозначением предикторов ухудшения течения и исхода заболевания. Предикторами выступают: наличие зоны перифокальной инфильтрации ($p = 0,001$), ограничение диффузии от основного очага ($p = 0,001$), ограничение диффузии от зоны перифокальной инфильтрации ($p = 0,0001$), значение ИКД от зоны перифокальной инфильтрации ($p = 0,009$). При анализе числовых значений ИКД от зоны перифокальной инфильтрации у пациенток с наличием онкологической патологии органов таза было установлено, что при увеличении значений ИКД увеличивается вероятность ухудшения течения и исхода заболевания.

В главе 4 «Обсуждение полученных результатов», представлено сравнение полученных в работе данных с прототипами и аналогами, опубликованными в литературе. Детализирована и обоснована ценность предложенного набора последовательностей в протоколе сканирования органов таза у женщин и алгоритма анализа МР-изображений. Обоснован персонифицированный подход к проведению исследования и интерпретации его результатов. Глава построена в стиле дискуссии и анализа, как собственных результатов, так и освещает современные данные литературы, затрагивающие аналогичные вопросы диагностики. Необходимо отметить, что автор постаралась продемонстрировать не только преимущества исследования, но и уделила внимание ограничениям, связанным с ретроспективным и нерандомизированным дизайном.

В **Заключении** автор выделяет наиболее значимые результаты, выполненного исследования, рассматривает и анализирует причины ошибок. В работе установлена корреляция перифокальных изменений с прогнозом течения и исхода заболевания при патологии органов таза у женщин.

Результаты диссертации отражены в 31 печатной работе, из них 14 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации. Диссертационную работу завершают 5 выводов, логично вытекающих из полученных

данных и свидетельствующих о том, что поставленная цель и задачи, необходимые для её достижения, Т.А. Берген успешно решены.

Сформулированные в работе практические рекомендации представлены в виде сформулированной стратегии применения МРТ при онкологической патологии органов таза. В работе разработаны алгоритмы применения МРТ исследования для внедрения персонализированного подхода в клиническую практику.

Новизна исследования не вызывает сомнений, выполнена на современном технологическом и теоретическом уровне. В работе применен PSM – анализ с использованием новых методических подходов в оценке патологических изменений органов таза у женщин, выявлены прогностические факторы течения и исхода онкологических заболеваний органов таза у женщин по данным МРТ. Разработаны эффективные алгоритмы МРТ-диагностики, позволяющие осуществлять дифференциальную диагностику патологии органов таза и детально планировать тактику лечения. Оптимизированы протоколы МРТ с рациональным сочетанием различных импульсных последовательностей при оказании медицинской помощи на разных ее этапах женщинам с онкологической патологией органов таза. Впервые проведена качественная и количественная оценка диффузионных и перфузионных показателей от зоны перифокальных изменений при различных патологиях органов таза у женщин.

Автореферат диссертации отражает основные положения выполненного исследования.

В целом диссертационная работа Т.А. Берген производит благоприятное впечатление и не имеет принципиальных замечаний, однако ознакомление с текстом несколько осложнено из-за достаточного количества стилистических ошибок и нечеткости в представленных определениях. Так, например: в разделе «Оглавление» (пункт 3.1.8) нарушена причинно-следственная связь - Зависимость возраста от патологических изменений органов таза по результатам МРТ. Возраст не может зависеть от патологии, скорее наоборот - существует зависимость патологии от возраста. Но в данном случае речь идет о статистическом анализе, т.е. о распределении выявленных при МРТ патологических изменений в зависимости от возраста пациенток. Также в оглавлении, в главе 4, сложно воспринимаются формулировки: «Результаты МРТ в оценке ограничения диффузии от зоны перифокальной инфильтрации» или «Результаты МРТ в оценке размеров зоны перифокального отека». Следует говорить о результатах оценки, либо о возможностях метода в оценке, иначе, текст приобретает неоднозначный смысл и трудно воспринимается.

К сожалению, автором в работе не дано четкого определения, что подразумевается под «перифокальной инфильтрацией», хотя это устоявшийся термин. Перифокальные

изменения подразумевают наличие какого-либо патологического очага - «фокуса» (например: воспалительного или неопластического характера) с перифокальной реакцией окружающих тканей. В разделе «Введение», на стр. 13, зона перифокальной инфильтрации охарактеризована как зона изменений клетчатки вокруг заинтересованного органа, что не совсем верно. Во-первых, клетчатка окружающая внутренние органы имеет определенное название (мезоректальная, параметральная, паравезикальная и т.д.), во-вторых, очаг может находиться и в самой клетчатке (например, когда орган удален).

В работе допущена еще одна ошибка, связанная с устоявшейся терминологией. Прогноз заболевания у пациентов со злокачественными новообразованиями оценивается определенными показателями - это безрецидивная 5-ти летняя выживаемость и смертность. Факторы прогноза для онкологических заболеваний достаточно хорошо изучены и основываются на гистологическом типе опухоли, стадии опухолевого процесса на момент постановки диагноза и др. Действительно, в последние десятилетия предпринимаются попытки найти ряд биомаркеров, основанных на методах визуализации, которые в дальнейшем послужат предикторами, определяющими безрецидивную выживаемость и способствующими персонализации протоколов лечения. Однако, на мой взгляд, автор вкладывает в понятие «факторы прогноза течения заболевания» несколько иной смысл, что требует обязательного уточнения в тексте и четкого определения.

В связи с изложенными замечаниями, в дискуссионном плане хотелось бы получить ответ на следующие вопросы:

1. Дать четкое определение перифокальной инфильтрации, оценка которой проводилась в работе.
2. Сформулировать о каком прогнозе течения заболевания идет речь.
3. Какие конкретно алгоритмы МРТ женского таза были разработаны и усовершенствованы.
4. Реализована ли автором задача №5 по разработке подходов к оценке значимости количественной оценки диффузионных и перфузионных МРТ при патологии внутренних органов таза у женщин и в чем отличия подходов при доброкачественных изменениях и злокачественных новообразованиях?
5. Согласно 1 и 2 положениям, выносимым на защиту, протоколы МРТ позволяют прогнозировать исход заболеваний органов таза у женщин. Что означает эта формулировка? Значит ли это, что если соблюдать или не соблюдать протокол, то прогноз может меняться от лучшего к худшему?

Заключение

Оценивая диссертацию в целом, следует отметить фундаментальность проведенных исследований, тщательный анализ полученных результатов МРТ исследований с клиническими данными, создающий впечатление глубокого комплексного понимания изучаемой проблемы, хороший иллюстративный материал, применение современных методов статистического анализа. Диссертация Т.А. Берген представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований и методологических разработок осуществлено решение научной проблемы в определении прогностической значимости МРТ у пациенток со злокачественной онкологической патологией органов таза, имеющей важное значение для лучевой диагностики. Работа соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Заведующая отделом лучевой диагностики

МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,

доктор медицинских наук

Рубцова Наталья Алефтиновна

Подпись д.м.н. Рубцовой Н.А. заверяю:

Ученый секретарь МНИОИ им П.А. Герцена -
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России



Жарова Елена Петровна

125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3
8-495-945-80-20

E-mail: mnioi@mail.ru

Официальный сайт: <http://www.mnioi.ru>

05.10.2022