

## ОТЗЫВ

главного научного сотрудника ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» Минздрава России, доктора медицинских наук, доцента Розенгауза Евгения Владимировича на диссертационную работу Шантаревич Марии Юрьевны «Оценка возможностей текстурного анализа компьютерно-томографических изображений в комплексной диагностике гепатоцеллюлярного рака», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки).

### Актуальность темы

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) составляет около 85% всех первичных злокачественных новообразований печени. Без современных методов лучевой диагностики невозможно наблюдение пациентов с факторами риска развития гепатоцеллюлярного рака, планирование проводимого лечения и оценка его результатов, последующего динамического наблюдения. В настоящее время одной из наиболее распространенных методик, применяющихся в диагностике гепатоцеллюлярного рака, является компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием. Однако, несмотря на применение современных методик лучевой диагностики, дифференциальная диагностика гепатоцеллюлярного рака с такими гиперваскулярными новообразованиями печени, как гепатоцеллюлярные аденомы, фокальные нодулярные гиперплазии и гиперваскулярные метастазы часто затруднена. Сложности диагностики могут быть связаны с небольшим размером новообразований, а также с нетипичным характером контрастирования. Помимо правильной и своевременной постановки диагноза не менее важна точная оценка прогноза пациента. По данным многочисленных публикаций низкая степень гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака является предиктором неблагоприятного прогноза, однако на сегодняшний день предоперационная оценка степени дифференцировки требует биопсии. Возможности КТ в определении степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака остаются ограниченными.

Текстурный анализ – активно развивающаяся методика постобработки диагностических изображений, позволяющая получать новые данные из радиологических изображений, выполненных по стандартной методике. Его преимуществом является отсутствие дополнительного облучения пациента, выполнения дополнительных сканирований или дополнительного введения контрастных препаратов.

Учитывая хорошие результаты использования текстурного анализа при новообразованиях других локализаций, прежде всего легких и молочной железы, небольшое количество и противоречивые данные публикаций, посвященных

текстурному анализу гепатоцеллюлярного рака, отсутствие единой методики его выполнения, диссертационная работа Шантаревич М.Ю. представляет научный интерес и посвящена актуальной проблеме.

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

Работа основана на достаточном объеме клинического материала, методически выполнена согласно требованиям современной доказательной медицины и с применением сложных, адекватных поставленной цели и задачам методов статистической обработки. В ходе работы проведен анализ КТ-изображений 91 пациента с гиперваскулярными новообразованиями печени, обращавшихся в НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского, выполнен текстурной анализ КТ-исследований. Все полученные данные сопоставлены с результатами патологоанатомического исследования. Сформированный дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Полученные результаты собственного исследования, сделанные выводы и практические рекомендации соответствуют основным принципам современной науки.

Материалы и методы, результаты исследований изложены в представленной диссертационной работе подробно, с использованием актуальной терминологии, проиллюстрированы достаточным количеством графических изображений и таблиц. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, сформулированы на основании полученных результатов исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

#### **Достоверность полученных результатов**

Достоверность работы обосновывается корректно разработанным дизайном исследования в соответствии с принципами доказательной медицины, а также достаточной выборкой клинических данных, которая включила КТ-исследования и данные морфологической верификации для 91 пациента. Выбор методологии и материала исследования основан на данных мировой и отечественной научной литературы, соответствует цели и поставленным задачам. Полученные КТ-характеристики, текстурные показатели проанализированы с использованием современных методов статистической обработки данных. В ходе выполненной работы доказана высокая воспроизводимость текстурных показателей гепатоцеллюлярного рака, разработаны две диагностические модели: для дифференциальной диагностики низкодифференцированного ГЦР с умеренно- и высокодифференцированным ГЦР, а также дифференциальной диагностики небольших очагов ГЦР с гиперваскулярными доброкачественными новообразованиями печени и метастазами.

Данные, полученные в ходе диссертационной работы, прошли неоднократную апробацию при представлении основных положений диссертации на всероссийских и международных конгрессах. По материалам диссертации автором опубликовано 4 печатные работы в отечественных журналах. Опубликованные статьи отражают результаты и основные положения диссертации.

Таким образом, основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Шантаревич М.Ю. основаны на тщательном анализе данных, полученных автором, и их научное обоснование сомнений не вызывает.

#### **Научная новизна**

У 91 пациента оценены КТ-характеристики гиперваскулярных образований печени, выполнено выделение образования, вычислены текстурные показатели для каждого новообразования. В ходе работы отвергнуты малоинформативные признаки, предложен оптимальный алгоритм для вычисления и применения текстурных показателей с целью определения низкой степени дифференцировки ГЦР и дифференциальной диагностики очагов ГЦР с другими гиперваскулярными новообразованиями печени.

Впервые в мире доказана высокая воспроизводимость текстурных показателей гиперваскулярных новообразований печени при применении алгоритма предварительной обработки изображений. Впервые в мире разработана диагностическая модель, учитывающая характеристики контрастирования и текстурные показатели, для дифференциальной диагностики гиперваскулярных новообразований печени небольших размеров. В ходе работы разработана диагностическая модель, позволяющая на предоперационном этапе определять низкую степень дифференцировки ГЦР, а также предложен оптимальный алгоритм предварительной обработки КТ-изображений, полученных с различными параметрами сканирования.

#### **Практическая значимость**

На основании полученных данных, с учетом воспроизводимости текстурных показателей, разработаны две диагностические модели, позволяющие решать актуальные диагностические задачи. Неинвазивное определение степени дифференцировки ГЦР позволяет оценить прогноз пациента и, при необходимости, скорректировать тактику ведения пациента. Применение текстурного анализа для дифференциальной диагностики ГЦР небольших размеров с другими гиперваскулярными новообразованиями печени позволяет врачу-рентгенологу правильно поставить диагноз пациенту в сложных дифференциально-диагностических случаях.

### **Структура диссертационной работы**

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 126 машинописных листах, состоит из введения, трех глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственного исследования), заключения, выводов и практических рекомендаций. Литературный указатель включает 135 источников, из них 20 отечественных, иностранных – 115. Текст иллюстрирован 20 таблицами и 23 рисунками.

Во **введении** автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет цели, задачи и научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своих исследований.

**Глава 1. Обзор литературы.** Автор излагает актуальность дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака и основные диагностические проблемы, стоящие перед лучевым диагностом. Определено понятие «текстурный анализ», изложены методики получения текстурных показателей и их основные виды.

На основании литературного анализа автор выделяет проблему воспроизводимости текстурных показателей ГЦР. Кроме того, автор приводит сравнение различных методик выполнения текстурного анализа.

В ходе анализа литературных данных автором изучен ряд других исследователей по применению текстурного анализа для прогнозирования степени дифференцировки ГЦР, дифференциальной диагностики с другими гиперваскулярными образованиями печени (метастазами нейроэндокринных опухолей и почечно-клеточного рака, гепатоцеллюлярными аденомами, очагами фокальной нодулярной гиперплазии и гемангиомами), обсуждены их преимущества и недостатки. Отдельным разделом описаны сложности применения текстурного анализа.

### **Глава 2. Материал и методы**

Клинический материал основан на изучении результатов КТ-исследования и морфологической верификации 91 пациента, обратившихся в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского.

Для сравнения различных методик предварительной обработки КТ-изображений гепатоцеллюлярного рака были отобраны 45 пациентов с ГЦР, среди которых низкодифференцированный ГЦР диагностирован у 12 пациентов, умеренно дифференцированный у 24, высокодифференцированный у 9 пациентов.

Очаги ГЦР выделялись для последующего получения текстурных показателей двумя врачами-рентгенологами. Согласованность сегментации оценивалась с помощью коэффициента внутриклассовой корреляции 2 типа.

Для разработки диагностической модели для дифференциальной диагностики ГЦР с гиперваскулярными метастазами и доброкачественными новообразованиями автором были отобраны текстурные показатели и характеристики контрастирования 61 пациента с очагами размером менее 5 см. После пошагового отбора наиболее значимые текстурные показатели и характеристики контрастирования были включены в регрессионный анализ с последующим построением номограммы для оценки значений линейного предиктора и диаграммы для вычисления вероятности наличия того или иного типа образования. Аналогичным образом решалась задача разработки модели для определения степени гистологической дифференцировки ГЦР. Выбранные статические методы обработки являются соответствующими поставленным задачам и принципам доказательной медицины. Текстуальный анализ проводился с помощью бесплатного общедоступного программного обеспечения LIFEx.

**Глава 3 «Оценка возможностей текстурного анализа КТ - изображений в определении степени дифференцировки и дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака. Результаты исследования».** В ходе сравнения различных сценариев предварительной обработки КТ-изображений ГЦР автором продемонстрированы преимущества приведения изображений к заданному размеру вокселя  $1 \text{ мм}^3$  и ограничения по плотности для выделенной области интереса 0-300 HU. Данный вариант предварительной обработки изображений позволяет выявить текстурные показатели-предикторы низкой степени гистологической дифференцировки и демонстрирует высокую воспроизводимость результатов, полученных при сегментации двумя рентгенологами ( $\text{ICC} > 0,90$ ). После пошагового отбора и регрессионного анализа в итоговую диагностическую модель вошли четыре текстурных показателя артериальной фазы. Чувствительность и специфичность разработанной модели составила 84,6% и 71,9%, соответственно.

При статистической обработке результатов сравнения характеристик контрастирования и текстурных показателей ГЦР, доброкачественных новообразований и гиперваскулярных метастазов в итоговую диагностическую модель отобрали показатели, полученные во все четыре фазы контрастирования. Чувствительность и специфичность разработанной модели составила 84% и 91,1%, соответственно. Кроме того, были продемонстрированы более высокие дискриминативные характеристики текстурных показателей, полученных с применением двухмерной сегментации, что позволяет значительно сократить время, затраченное на сегментацию изображений.

Оценивая главу в целом, можно сказать, что автор на высоком уровне изложил полученные результаты, доказал их новизну и практическую значимость.

**В Заключении** автор приводит сравнение собственных результатов с

результатами других опубликованных научных работ, что подтверждает достоверность полученных результатов. В данном разделе автором кратко изложены основные результаты работы, дающие представление о проведенном научном исследовании.

**Выводы.** Приводимые выводы вытекают из 4 поставленных задач и полученных результатах работы, носят конкретный характер и включают основные итоги работы.

**Практические рекомендации** включают основные положения диссертационной работы и являются изложением последовательности действий по проведению текстурного анализа гиперваскулярных образований печени с целью предоперационного прогнозирования степени дифференцировки ГЦР и их дифференциального диагноза с гиперваскулярными метастазами и доброкачественными новообразованиями.

**Список сокращений** охватывает почти все термины, используемые в работе, и позволяет проще воспринимать содержание диссертации, не перегружая ее.

**Список литературы** содержит 135 источников, из них 20 отечественных, иностранных – 115.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В порядке научного диалога хотелось бы узнать мнение автора о современном состоянии и перспективах полу- и автоматического сегментирования опухолей печени

**Заключение:** Диссертация Шантаревич М. Ю. на тему: «Оценка возможностей текстурного анализа компьютерно-томографических изображений в комплексной диагностике гепатоцеллюлярного рака», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки) является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи – повышение эффективности КТ с внутривенным контрастированием в предоперационном дифференциальном диагнозе гиперваскулярных новообразований печени, а именно, в прогнозировании низкой степени дифференцировки ГЦР и в дифференциальной диагностике ГЦР с гиперваскулярными метастазами и доброкачественными новообразованиями, имеющей существенное значение для лучевой диагностики. Диссертационная работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748,

от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 30.09.2022 № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки).

**Официальный оппонент:**

Главный научный сотрудник ФГБУ «РНЦРХТ им.ак.А.М.Гранова» Минздрава России, д.м.н., доцент



Розенгауз Евгений Владимирович

Подпись Розенгауза Евгения Владимировича заверяю:  
Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова»  
Минздрава России д.м.н.



Бланк Ольга Алексеевна

«7» ноября 2023г

**ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.**  
Телефон: +7 (812) 439-66-44.  
E-mail: info@rrcrst.ru