

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр хирургии
им. А.В. Вишневского» Минздрава России
академик РАН, профессор

А.Ш. Ревшвили

2024 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Диссертация на тему «Предикция степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм» выполнена в отделе лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России *Сташкив Владиславой Ивановной*.

Сташкив Владислава Ивановна закончила Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2019 г., после чего обучалась в ординатуре ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России в период с 2019 по 2021 гг. в отделе лучевых методов диагностики. В период с 2021 по 2024 гг. проходила обучение в аспирантуре ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов по дисциплинам «История и философия науки», «Иностранный язык (английский)» и «Лучевая диагностика» выдано 30.09.2024 г. (ПО-011/24) в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Научный руководитель — Кармазановский Григорий Григорьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующим отделом лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

По итогам выступления Сташкив В.И. были заданы вопросы.

С.н.с., д.м.н. Коваленко Ю.А., вопрос: Вы написали, что в зависимости от степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака требуются более обширные границы резекции, однако есть общие онкологические принципы, которые подразумевают достаточный отступ от края резекции, независимо от того, какая степень дифференцировки опухоли. Прокомментируйте это, пожалуйста.

Соискатель Сташків В.И., ответ: Действительно, есть такие иностранные исследования, которые в своих методах работы использовали именно такой способ, как определение более обширных границ резекции в опухолях с низкой дифференцировкой. С тем фактом, что предварительно неизвестно, какая степень дифференцировки опухоли, может помочь наш калькулятор, и, по данным магнитно-резонансной томографии, мы можем предположить степень дифференцировки гепатоцеллюлярного рака. Также, это, конечно, научная работа и это будет полезно для персонализированных вариантов лечения пациентов, дальше будут разрабатываться таргетные препараты, для которых нужна будет степень дифференцировки опухоли.

С.н.с., д.м.н., Степанова Ю.А., вопрос: Каким образом авторы, на которых вы ссылаетесь, определяют дифференцировку гепатоцеллюлярного рака перед операцией?

Соискатель Сташків В.И., ответ: Они берут биопсию.

С.н.с., д.м.н. Коваленко Ю.А., вопрос: За какой период ваша выборка и сколько пациентов было взято из выборки нашего центра и других центров?

Соискатель Сташків В.И., ответ: В исследование включены 42 пациента с морфологически верифицированным гепатоцеллюлярным раком, они все являлись пациентами нашего центра, единственное отличие в том, что некоторые приносили диски с МРТ исследованиями из других учреждений, но они все являлись пациентами нашего центра, у них у всех есть амбулаторные карты, истории болезни, также им всем проводилось потом оперативное вмешательство. Выборка за период с 2013 по 2022 год. Я делала акцент на разных центрах именно потому, что в нашей работе мы хотели найти те оптимальные алгоритмы, которые позволяют унифицировать все магнитно-резонансные томограммы, поскольку они снимаются с разными параметрами сканирования. Целью нашей работы было унифицирование магнитно-резонансных томограмм, чтобы разные параметры сканирования не влияли на воспроизводимость полученных данных. Мы доказали, что откуда бы ни было исследование и на каком аппарате бы ни делали МРТ, необходимо их стандартизировать и приводить к изотропному вокселю.

С.н.с., д.м.н. Коваленко Ю.А., вопрос: В вашей презентации не прозвучало ничего в отношении гистологической верификации степени дифференцировки опухоли и не показана корреляция ваших данных с данными морфологической оценки.

Соискатель Сташкив В.И., ответ: Критериями включения были гепатоцеллюлярные раки, которые были гистологически верифицированы. Имеются все протоколы гистологий, и на основании этих данных мы проводили текстурный анализ именно верифицированных опухолей. Далее с помощью статистических данных, по методам бутстрап статистики, которая генерирует случайные выборки, мы подтверждали наши данные и именно по этим данным получали значения чувствительности и специфичности.

Н.с., к.м.н., Груздев И.С., вопрос: Когда вы выполняли работу, сколько времени занимала обработка одного пациента и, когда вы внедрите это в клиническую практику, сколько будет уже на разработанной модели уходить на обработку пациента с выгрузкой, расчётом текстурных показателей и с использованием калькулятора.

Соискатель Сташкив В.И., ответ: Преимуществом моей работы по сравнению с данными компьютерной томографии является то, что МРТ-изображения гораздо меньшего объема, поэтому они проще выгружаются и проще загружаются программу LifeX, с которой мы работаем. Поскольку мы исследовали 5 последовательностей, на каждую последовательность уходило, с применением всех фильтров, около 40 минут - одного часа. Это была наша объемная работа, но так как мы уже доказали модель, по данным которой мы берем только T2 взвешенные изображения, и у нас есть очень простой в использовании калькулятор, куда можно просто вбить данные, которые вы получаете после того, как проводите текстурный анализ именно T2 изображений. В общей сложности, я думаю, это займет не более 10 минут для врача-рентгенолога.

С.н.с., д.м.н., Степанова Ю.А., вопрос: Вы говорите, что впервые в Российской Федерации доказано, что гепатоспецифический препарат не влияет на предикцию степени дифференцировки. Есть такие иностранные статьи?

Соискатель Сташкив В.И., ответ: Да, есть единичные статьи иностранные, в которых схожие данные с нашими.

С.н.с., д.м.н., Степанова Ю.А., вопрос: По количеству взятых пациентов у нас больше или меньше?

Соискатель Сташкив В.И., ответ: Иностранные работы отличаются большим количеством выборки.

С.н.с., к.м.н. Кондратьев Е.В., вопрос: Как известно, гепатоциты содержат в себе такие переносчики, как ОТР1, ОТР2, и их концентрация зависит от функционирования гепатоцита и его дифференцировки. По мере того, как он превращается в рак, теряется количество белков-переносчиков ОТР. В низкодифференцированных опухолях не

содержится этих переносчиков, но высокодифференцированный гепатоцеллюлярный рак может накапливать гепатоспецифическое контрастное вещество?

Соискатель Сташкив В.И., ответ: Да, высокодифференцированный рак может накапливать гепатоспецифическое контрастное вещество.

С.н.с., к.м.н. Кондратьев Е.В., вопрос: Вы говорите, что корреляции со степенью накопления при низкодифференцированной опухоли нет, но при высокодифференцированной есть корреляции. Какой смысл в этой фразе?

Соискатель Сташкив В.И., ответ: Не все высокодифференцированные опухоли накапливают гепатоспецифический контрастный препарат, но все, которые накапливают, являются высокодифференцированными.

С.н.с., к.м.н. Кондратьев Е.В., вопрос: Как вы считали это накопления контрастного вещества в вашей работе?

Соискатель Сташкив В.И., ответ: Мы ставили ROI на опухоль, которая содержала максимальную солидную часть, без сосудов, без артефактов и измеряли ее интенсивность сигнала.

С.н.с., к.м.н. Кондратьев Е.В., вопрос: Интенсивность сигнала вы измеряли на какой фазе?

Соискатель Сташкив В.И., ответ: Интенсивность сигнала мы измеряли на гепатоспецифической фазе, также в нашей работе мы измеряли и в нативную фазу, артериальную и венозную фазу.

С.н.с., к.м.н. Кондратьев Е.В., вопрос: Как производился расчет накопления? Вы брали уровень сигнала или отношение?

Соискатель Сташкив В.И., ответ: Отношение начального сигнала к конечному.

С.н.с., к.м.н. Кондратьев Е.В., вопрос: А если начальный сигнал был гиперинтенсивным на T1 взвешенных изображениях, что часто бывает в гепатоцеллюлярном раке?

Соискатель Сташкив В.И., ответ: Мы измеряли цифровое значение.

С.н.с., к.м.н. Кондратьев Е.В., вопрос: Вы делали субтракцию?

Соискатель Сташкив В.И., ответ: Мы планируем дальше заниматься этим вопросом и применять субтракцию, в нашей работе она не применялась.

С.н.с., к.м.н. Кондратьев Е.В., вопрос: Если оценить гепатоспецифическую фазу «на глаз», то есть качественно, я пойму, что это высокодифференцированный гепатоцеллюлярный рак?

Соискатель Сташкив В.И., ответ: Не всегда.

С.н.с., к.м.н. Кондратьев Е.В., вопрос: Если можем с помощью гепатоспецифической фазы вычислить высококодифференцированные опухоли, значит все остальные - низкокодифференцированные?

Соискатель Сташків В.И., ответ: В нашей выборке были так же умеренно дифференцированные опухоли.

С.н.с., к.м.н. Кондратьев Е.В., вопрос: Как вы считаете, невозможность применения гепатоспецифического контрастного препарата в неинвазивной предикции степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака не принижает его возможности?

Соискатель Сташків В.И., ответ: Нет, она нисколько не принижает, наоборот, она дает пациентам возможность, у которых нет такого дорогостоящего исследования, по данным нашей работы вычислить степень дифференцировки их опухоли. К сожалению, не у всех пациентов из регионов есть возможность выполнения такого исследования.

Выступил рецензент, к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ООО МЦ «Петровские Ворота» Вишневская Анна Вадимовна. Заключение: работа Сташків Владиславы Ивановны рекомендована к публичной защите по специальности 3.1.25 - Лучевая диагностика (медицинские науки). Необходимо рассмотреть возможность смены названия диссертации с «Предикция молекулярной дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм» на «Предикция степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм», так как данная правка является стилистической и не изменяет смысл диссертационного исследования.

Выступил рецензент, к.м.н., научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики ФГБУ НМИЦ Хирургии имени А.В. Вишневского Азнауров Владимир Григорьевич. Заключение: работа Сташків Владиславы Ивановны рекомендована к публичной защите по специальности 3.1.25 - Лучевая диагностика (медицинские науки). Необходимо рассмотреть возможность смены названия диссертации с «Предикция молекулярной дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм» на «Предикция степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм», так как данная правка является стилистической и не изменяет смысл диссертационного исследования.

В дискуссии также приняли участие: д.м.н., проф. Нуднов Н.В., с.н.с., к.м.н. Кадырова М.В., с.н.с., член-корр. РАН., д.м.н. Серова Н.С., д.б.н., проф. Демидова В.С., к.м.н., доцент Колганова И.П., сотрудники отдела лучевых методов диагностики.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Изменить название диссертации с «Предикция молекулярной дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм» на «Предикция степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм», так как данная правка является стилистической и не изменяет смысл диссертационного исследования. Диссертация Стапкив Владиславы Ивановны на тему «Предикция степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм», выполненная под руководством академика РАН, д.м.н., проф. Кармазановского Г.Г. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями и дополнениями 11.09.2021 №1539), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и может быть рекомендована к публичной защите по специальности 3.1.25 - Лучевая диагностика (медицинские науки).

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации. Автор лично провела обзор литературных источников по тематике исследования, выполнила обработку и последующий анализ полученных данных, участвовала в формировании дизайна исследования, концепции, цели и задач. Формирование базы данных пациентов, включенных в исследование, производилось лично автором на основании комплексного анализа медицинской документации всех пациентов, проходивших обследование и лечение по поводу гепатоцеллюлярного рака с января 2013 года по декабрь 2022 гг. Автор лично выполняла отбор и обработку МРТ-изображений, вычисление текстурных признаков, а также анализ полученных результатов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Приведенные в работе данные обработаны, подвергнуты статистическому анализу и научно обоснованы.

Научная новизна и теоретическая значимость работы. Впервые проведено сравнение различных сценариев предварительной обработки МРТ-изображений на 5 МРТ-последовательностях, полученных с различными параметрами сканирования, и предложен оптимальный алгоритм вычисления текстурных показателей МРТ-изображений

гепатоцеллюлярного рака для определения степени дифференцировки ГЦР. Впервые в Российской Федерации было доказано отсутствие необходимости применения гепатоспецифического контрастного вещества в неинвазивной предикции степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака.

Практическая значимость работы. Предложен и научно обоснован оптимальный алгоритм вычисления текстурных показателей МРТ-изображений гепатоцеллюлярного рака на основании доступного программного обеспечения. На основе полученной регрессионной модели была разработана номограмма для предсказания степени дифференцировки опухоли. Предсказания модели обладали следующими характеристиками при дискриминации низкокодифференцированных и умеренно- или высококодифференцированных опухолей: AUC – 0,7 [95% ДИ: 0,52; 0,89], чувствительность – 72,7% [95% ДИ: 39; 94], специфичность – 61,3% [95% ДИ: 42,2; 78,2]. Характеристики модели при дискриминации низко- или умеренно дифференцированных и высококодифференцированных опухолей: AUC – 0,76 [95% ДИ: 0,6; 0,92], чувствительность – 62,5% [95% ДИ: 43,7; 78,9], специфичность – 90% [95% ДИ: 55,5; 99,7]. Для упрощения расчетов разработан онлайн калькулятор, доступный в открытом доступе.

Ценность научных работ соискателя, полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем:

По теме диссертационной работы опубликовано 4 научные работы в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией РФ, для публикации материалов диссертационного исследования. Выдано свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024615733 «Калькулятор для дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований печени и предикции степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака» (Заявка № 2024615733, дата поступления 20 марта 2024 г., дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 08 апреля 2024 г.).

1. Сташків В.І., Калінін Д.В., Кармазановський Г.Г. Текстурний аналіз зображень при комплексному магнітно-резонансному дослідженні і молекулярна класифікація гепатоцелюлярного раку — існує чи між ними кореляційна зв'язь? Лучева діагностика і терапія. 2021; 12(4): 15-22.
2. Кармазановський Г.Г., Кондратьєв Е.В., Груздев І.С., Тихонова В.С., Шантаревич М.Ю., Замятина К.А., Сташків В.І., Ревішвілі А.Ш. Сучасна лучева діагностика і інтелектуальні персоналізовані технології в гепатопанкреатології. Вестник Российской академии медицинских наук. 2022; 77(4): 245-253.
3. Кармазановський Г.Г., Шантаревич М.Ю., Сташків В.І., Ревішвілі А.Ш.

Воспроизводимость текстурных показателей КТ- и МРТ-изображений гепатоцеллюлярного рака. Медицинская визуализация. 2023; 27(3): 84-93.

4. Сташкив В.И., Шантаревич М.Ю., Кармазановский Г.Г. Предикция степени дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм. Диагностическая и интервенционная радиология. 2023; 17(3.1): 48-57.

Апробация результатов исследования:

1. XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ – 2022», Красногорск, МВЦ «Крокус Экспо», 24-26 мая 2022 г.;
2. Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, онлайн, 8-10 ноября 2021 г.;
3. VI Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», Москва, 10-12.02.2023 г.;
4. Вторая Всероссийская конференция молодых ученых «Современные тренды в хирургии», Москва, 31 марта – 1 апреля 2023 г.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационной работы Сташкив В.И. внедрены в диагностический процесс в отделе лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства Здравоохранения России, отделении лучевой диагностики Многопрофильного Медицинского Центра Центрального Банка Российской Федерации

Специальность, которой соответствует диссертация: 3.1.25 - Лучевая диагностика (медицинские науки).

Заключение. Диссертация Сташкив Владиславы Ивановны на тему «Предикция степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака по данным магнитно-резонансной томографии и текстурного анализа магнитно-резонансных томограмм», выполненная под руководством Кармазановского Г.Г. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями и дополнениями на настоящее время), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и может быть рекомендована к публичной защите по специальности 3.1.25 - Лучевая диагностика (медицинские науки) на заседании Диссертационного совета при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Заключение принято на совместном заседании Аттестационной комиссии по специальности лучевая диагностика (для аспирантов ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.

Вишневого» Минздрава России) и Проблемной комиссии по специальности 3.1.25 - Лучевая диагностика (медицинские науки) ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого» Минздрава России.

Присутствовало на заседании 11 человек (из них 5 докторов наук по специальности «лучевая диагностика»):

Доктора наук по специальности: д.м.н., проф., академик РАН Шельгин Ю.А., д.м.н., проф., д.м.н., проф., академик РАН Кармазановский Г.Г., член-корреспондент РАН Серова Н.С., д.м.н., проф. Нуднов Н.В., д.м.н., проф. Громов А.И., д.м.н. Степанова Ю.А., д.м.н. Тимина И.Е., д.б.н. Демидова В.С., а также к.м.н., доцент Колганова И.П., к.м.н., Кадырова М.В., к.м.н. Кондратьев Е.В.

Результаты голосования:

«за» - 11 человек,

«против» - 0 человек,

«воздержалось» - 0 человек

Протокол № 14 от «19» марта 2024 г.

**Ученый секретарь ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
хирургии им. А.В. Вишневого»
Минздрава России,
доктор медицинских наук**



Степанова Юлия Александровна

Адрес: 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27

Телефон: +7 (499) 236 60 94

Сайт: www.vishnevskogo.ru