

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор

ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Д. Каприн

2022 г.



**Медицинского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Крживицкого Павла Ивановича: «Клиническая роль ОФЭКТ-КТ в оценке распространенности опухолевого процесса у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций», представленную на соискание ученой степени доктор медицинских наук по специальностям: 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия, 3.1.25 – Лучевая диагностика.**

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационная работа Крживицкого Павла Ивановича «Клиническая роль ОФЭКТ-КТ в оценке распространенности опухолевого процесса у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций» посвящена актуальным и важным вопросам современной онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики – использованию гибридных методов диагностики, сочетающих данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ), для диагностики, определения степени распространенности опухолевого процесса и определения тактики лечения у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций.

Точная диагностика поражения регионарных лимфатических узлов является ключевым фактором при определении прогноза заболевания и выборе оптимальной лечебной тактики у больных раком молочной железы. К сожалению, как убедительно показал диссертант в обзоре литературы, точность современных инструментальных методов диагностики поражения лимфатических узлов (УЗИ, КТ, МРТ) у больных раком

молочной железы остается не очень высокой. Вместе с тем исключение массивного поражения регионарных лимфатических узлов имеет большое значение для выбора диагностической и лечебной тактики. В частности, при определении показаний к проведению биопсии сигнальных лимфатических узлов (СЛУ), а также при выборе тактики лечения у пациенток с поражением СЛУ, когда решается вопрос о выполнении завершающей лимфодиссекции или послеоперационного локо-регионарного лучевого лечения. Перспективы использования метода ОФЭКТ-КТ с туморотропными препаратами нуждается в тщательном изучении.

В последние годы появились работы, анализирующие возможности индивидуализации объемов облучения регионарных лимфатических узлов у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. В частности, было показано, что визуализация индивидуальных путей лимфооттока у больных со злокачественными новообразованиями головы и шеи, раком шейки матки могут оказать значительное влияние на топографию радиационных полей. Изучение возможностей ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов (путей лимфооттока от первичного опухолевого очага) может помочь в выборе адекватного объема облучения и нуждается в тщательном изучении.

Особое значение имеет вопрос об определении оптимальных радиофармацевтических препаратов для маркировки и определения топографии СЛУ. В литературе имеются многочисленные свидетельства о том, что радиоколлоиды с различным диаметром частиц, отличающиеся друг от друга по своим химическим и физическим свойствам, могут обладать различной эффективностью при маркировке и определении индивидуальных особенностей лимфооттока от опухоли. В настоящее время появились перспективные отечественные радиофармпрепараты для маркировки сигнальных лимфатических узлов, однако, сравнительный анализ их диагностических возможностей не проводился.

Метастатическое поражение скелета является одним из наиболее частых и клинически значимых признаков генерализации опухолевого процесса. Традиционно, остеосцинтиграфия рассматривается в качестве рутинного метода радионуклидной диагностики метастазов в скелете. Вместе с тем имеются многочисленные сообщения о недостаточной специфичности этого метода у пожилых больных и невысокой чувствительности при выявлении остеолитических изменений. Можно предположить, что применение гибридных методов диагностики может существенно повысить точность определения метастатического поражения скелета. К сожалению, клинические

возможности ОФЭКТ-КТ для диагностики вторичных поражений скелета также остаются мало изученными.

Все вышесказанное подтверждает актуальность исследования П.И. Крживицкого, посвященного изучению клинического значения ОФЭКТ-КТ в определении степени распространенности опухолевого процесса и выборе тактики противоопухолевого лечения у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций

### **Научная новизна.**

Научная новизна исследования, проведенного П.И. Крживицким, не вызывает сомнений. Тщательные исследования возможностей ОФЭКТ-КТ диагностики распространенности опухолевого процесса у больных раком молочной железы позволили автору разработать ОФЭКТ-КТ семиотику при определении метастазов рака молочной железы в регионарных лимфатических узлах, разработать алгоритм ранней диагностики регионарных метастазов. П.И. Крживицким был разработан способ визуализации и биопсии сигнальных лимфоузлов (патент №2549488; зарегистрирован 30.03.2015). На основании полученных данных создан алгоритм нехирургического лечения больных ранним раком молочной железы, согласно которому у пациенток с отсутствием патологических изменений в регионарных лимфатических узлах, по данным ОФЭКТ-КТ с туморотропным радиофармпрепаратом (РФП) «<sup>99m</sup>Tc-Технетрил», органосохраняющее хирургическое вмешательство на молочной железе дополняется послеоперационным облучением оставшейся ткани молочной железы и сигнальных лимфатических узлов. При этом индивидуальная топография СЛУ устанавливается при ОФЭКТ-КТ визуализации с использованием коллоидных РФП. В связи с этим особого внимания заслуживают представленные данные о значении ОФЭКТ-КТ визуализации лимфооттока для определения топографии полей облучения у больных раком молочной железы.

Важный научный и практический интерес представляют данные проведенного сравнительного анализа частоты и особенностей визуализации сигнальных лимфоузлов с различными коллоидными РФП: «<sup>99m</sup>Tc-Технефит», <sup>99m</sup>Tc-Нанотех» и «<sup>99m</sup>Tc-Алотех». Установлено, что после внутриопухолевого введения коллоидных РФП («<sup>99m</sup>Tc-Нанотех», «<sup>99m</sup>Tc-Алотех») достигается более эффективная маркировка сигнальных лимфатических узлов, при этом достоверно чаще они визуализируются в парастеральной области и на грудной стенке. Эта информация имеет важное значение при определении тактики лечения больных раком молочной железы.

Автором впервые установлена возможность использования ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов для индивидуализации лучевой терапии

(облучения регионарных лимфатических узлов) у больных раком предстательной железы (научная новизна полученных данных подтверждена патентом РФ)

Остеосцинтиграфия остается одним из наиболее востребованных и распространенных методов радионуклидной диагностики. Однако, относительно невысокая специфичность остеосцинтиграфии рассматривается в качестве серьезного недостатка, ограничивающего возможности ее использования для ранней диагностики костных метастазов. Исследования П.И. Крживицкого убедительно доказали, что проведение ОФЭКТ-КТ диагностики костных метастазов позволяет существенно повысить информативность оценки состояния скелета у онкологических пациентов.

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

Практическая значимость диссертационной работы П.И. Крживицкого определяется тем, что он проанализировал и показал дополнительные возможности гибридного (ОФЭКТ-КТ) метода радионуклидной диагностики в различных клинических ситуациях.

Установлено, что при раке молочной железы совместное использование анатомических (КТ) и функциональных (ОФЭКТ) изображений создает уникальные условия для более информативной диагностики распространенности опухолевого процесса. В частности, разработанная ОФЭКТ-КТ семиотика поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы позволила создать в использовании, но информативную модель оценки полученных диагностических данных. Изучение различных коллоидных РФП для маркировки сигнальных лимфатических узлов выявило уникальные преимущества и недостатки каждого из изученных РФП. С практической точки зрения, полученные данные указывают на возможность использования отечественного коллоидного РФП «<sup>99m</sup>Tc-Технефит» для маркировки СЛУ перед их биопсией. С другой стороны, такие РФП как <sup>99m</sup>Tc-Нанотех» и «<sup>99m</sup>Tc-Алотех» предпочтительны для визуализации индивидуальных не типичных путей лимфооттока от опухолей различной локализации.

Представленные П.И. Крживицким данные убедительно показали целесообразность применения ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ и путей лимфооттока от опухоли у больных раком предстательной железы, что позволяет оптимизировать тактику лучевого лечения. Интересной находкой проведенного исследования у больных раком предстательной железы явились также данные о небольшой частоте обнаружения сигнальных лимфатических узлов в пресакральной области, что ставит вопрос о целесообразности включения этой группы лимфоузлов в объем стандартной лучевой терапии. С другой стороны, в этой же группе больных были получены данные,

указывающие на высокий процент визуализации сигнальных лимфатических узлов, расположенных по ходу общих подвздошных сосудов (общие подвздошные лимфатические узлы) и свидетельствующие в пользу включения данной группы лимфатических узлов таза в объем облучения.

Важное практическое значение имеет установленное автором разнообразие локализации СЛУ у больных раком молочной железы. Диссертант тщательно изучил взаимосвязь между топографией СЛУ и величиной суммарной очаговой дозы, поглощенной в различных группах подмышечных лимфатических узлов, при использовании различных технологий фотонного облучения, что дает возможность сформулировать ряд важных практических рекомендаций и предложить алгоритм индивидуального определения тактики лучевого лечения на основе данных ОФЭКТ-КТ.

Тщательный сравнительный анализ данных остеосцинтиграфии и данных ОФЭКТ-КТ скелета с отечественным РФП «<sup>99m</sup>Tc-Пирфотех» позволил подтвердить важный, с практической точки зрения, вывод о том, что использование ОФЭКТ-КТ позволяет более точно оценить состояние скелета. Так, трактовка результатов планарной остеосцинтиграфии после выполнения ОФЭКТ-КТ исследования была изменена у 37,5% онкологических пациентов, получивших это исследование. Особо отмечена автором роль ОФЭКТ-КТ в тех случаях, когда по данным остеосцинтиграфии радиологом высказывается подозрение о наличии метастатического поражения скелета. В этой ситуации применение ОФЭКТ-КТ позволяет уточнить диагноз о состоянии скелета в 87,8% всех случаев.

#### **Степень обоснованности и достоверности положений, выводов, заключений диссертации и рекомендаций.**

Диссертационная работа основана на данных, являющихся результатом анализа значительного объема клинических исследований, выполненных на современном методологическом уровне. Обоснованность и достоверность полученных результатов, определяются грамотным построением исследования, точным соответствием между задачами и выбранными методами решения поставленных задач, применением соответствующих методов статистического анализа и грамотным использованием статистических инструментов, учитывающих характер анализируемого материала. Особого внимания заслуживает работа по созданию модели для интерпретации данных ОФЭКТ-КТ при диагностике множественного поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации, аргументированы и достоверны, выводы являются логическим следствием полученных результатов. Результаты диссертационной

работы прошли всестороннюю апробацию на российских и международных конференциях и симпозиумах. Материалы диссертационного исследования широко и полно освещены в российской и зарубежной научной печати. По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, в том числе 16 статей в реферируемых журналах, из них 11 в отечественных журналах, рекомендованных ВАК РФ, 5 статей в зарубежных изданиях (Q1 и Q2), цитируемых в базах Scopus и Web of Science, получено 2 патента на изобретения

Значительная часть проведенного диссертантом исследования посвящена использованию метода ОФЭКТ-КТ с различными радиофармпрепаратами у больных раком молочной железы. Не вызывает сомнений тот факт, что одной из наиболее важных диагностических задач у пациенток ранними стадиями рака молочной железы является точное и своевременное определение метастатического поражения регионарных лимфоузлов. Как убедительно показано автором в обзоре литературы современные инструментальные методы диагностики обладают относительно невысокой точностью при раннем выявлении метастатических изменений в регионарных лимфоузлах. По этой причине на первое место в настоящее время выходят минимально инвазивный метод диагностики – биопсия сигнальных лимфоузлов. При этом следует особо отметить, что роль инструментально диагностики у этих пациенток заключается в исключении массивного поражения регионарных лимфатических узлов, так как у этой категории больных существенно повышается риск получения ложноотрицательных заключений при проведении биопсии сигнальных лимфоузлов. Наконец, следует отметить, что у женщин с поражением сигнальных лимфоузлов исключение множественных (более 2–3 лимфатических узлов) метастазов в регионарные лимфатические узлы имеет важное значение для выбора дальнейшей лечебной тактики.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Задачи исследования успешно решены по всем пунктам. Полученные результаты имеют несомненную научную и практическую значимость. Особого внимания заслуживает разработка алгоритма проведения биопсии сигнальных лимфатических узлов. Важное практическое значение имеет разработанная автором модель, позволяющая значительно повысить точность ОФЭКТ-КТ диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы, в первую очередь, массивного поражения «не сигнальных» лимфатических узлов (то есть тех, которые расположены за пределами сигнальной «зоны»). Принципиальное значение имеет предложенный автором алгоритм определения лечебной тактики у больных ранним раком

молочной железы. Несомненное практическое значение имеют разработанные П.И. Крживицким рекомендации по использованию ОФЭКТ-КТ визуализации путей лимфооттока при планировании лучевой терапии у больных раком молочной железы и раком предстательной железы. Следует особо отметить, что представленные результаты о топографии сигнальных лимфатических узлов у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций оказали существенное влияние на выбор оптимальных объемов облучения. Важное практическое значение имеют разработанные автором способы диагностики поражения регионарных лимфоузлов у больных раком молочной железы и раком предстательной железы, подтвержденные патентами РФ. Особого внимания заслуживают рекомендации автора по использованию ОФЭКТ-КТ при диагностике поражения скелета у онкологических больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций. Предложенный диагностический алгоритм может изменить существующие диагностические подходы и, несомненно, окажет значительное влияние на выбор тактики противоопухолевой терапии. Результаты представленного исследования должны быть настоятельно рекомендованы к клиническому использованию в специализированных учреждениях онкологического профиля, а также использованию в учебном процессе на кафедрах онкологии медицинских ВУЗов.

#### **Замечания**

Принципиальных замечаний нет. Обнаруженные погрешности оформительского характера не влияют на положительную оценку работы в целом.

#### **Заключение.**

Диссертационная работа Павла Ивановича Крживицкого «Клиническая роль ОФЭКТ-КТ в оценке распространенности опухолевого процесса у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия, 3.1.25 – Лучевая диагностика, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. В ней решена актуальная задача, касающаяся вопросов использования современных методов радионуклидной визуализации (ОФЭКТ-КТ) для решения важных диагностических задач и определения тактики противоопухолевого лечения у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций.

По объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, количеству публикаций

работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. от №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 26.05.2020 г. №751, 11.09.2021 г. №1539) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6 - Онкология, лучевая терапия, 3.1.25 - Лучевая диагностика.

Отзыв обсужден и утвержден на совместной научной конференции Отдела Лучевой терапии и Отдела лучевой диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Протокол № 12 от «29» марта 2022 года.

Заведующий отделом лучевой терапии  
МНИОИ им. П.А.Герцена - филиал  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
главный внештатный радиолог Минздрава России  
профессор, д.м.н.



Е.В. Хмелевский

Заведующая отделом лучевой диагностики  
МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
доцент, д.м.н.



Н.А. Рубцова

Подписи д.м.н., проф. Е.В. Хмелевского и д.м.н., Рубцовой Н.А. «заверяю»:

Ученый секретарь  
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Е.П. Жарова

Московский научно-исследовательский онкологический институт  
имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Тел.: +7(495)945-80-20

E-mail: mnioi@mail.ru

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