

Отзыв на диссертацию 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 важнейшему направлению современной онкологии - изучению возможностей и роли нового гибридного метода исследования - ОФЭКТ-КТ с применением различных радиофармацевтических препаратов в оценке распространенности опухолевого процесса, а также установлению значения полученной информации для оптимизации лечения онкологических больных, увеличения продолжительности и улучшения качества их жизни.

П.И. Крживицким представлен детальный аналитический обзор отечественных и иностранных публикаций, включающих данные рандомизированных клинических исследований и метаанализов, посвященных вопросам как современного состояния, так и исторического формирования основных понятий, посвященных этой теме. Анализ литературы свидетельствует о хорошем знании изучаемого предмета и правильном выборе направления исследования, что логично обосновывает актуальность, цель и задачи предпринятого научного анализа.

Злокачественные новообразования остаются острой медико-социальной проблемой. В структуре смертности населения России они занимают третье место и составляют 13%. Контингент больных со злокачественными опухолями, составляет более 2 млн. человек, т.е. 1,4% населения страны, от них ежегодно умирает более 300 тысяч больных. Остающаяся нерешённой на сегодняшний день проблема ранней диагностики приводит к тому, что значительная часть больных поступает в специализированные лечебные учреждения имея местнораспространенные, или генерализованные формы заболевания.

Вместе с тем, хорошо известно, что эффективность и успех лечения онкологических заболеваний во многом зависят от своевременного и точного определения степени распространенности опухолевого процесса.

Известно, что все методы определения распространённости опухолевого процесса принято подразделять на неинвазивные и инвазивные. К неинвазивным относятся методы анатомической визуализации - рентгенологические методы, в том числе компьютерная томография (КТ), магниторезонансная томография (МРТ), ультразвуковые исследования (УЗИ) и, как альтернатива – методы молекулярной визуализации – двухфотонной (позитронно-эмиссионная томография - ПЭТ) и однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ), методы радионуклидной диагностики, а также различные их сочетания (гибридные методы).

Именно разработка и внедрение в современной медицине методов молекулярной визуализации, под которыми понимается проведение исследования органов и систем *in vivo* с получением информации о состоянии их биологических функций на молекулярном уровне, самым существенным образом изменили ее парадигму. В отличие от методов исследования структурно-морфологических и анатомических изменений органов и систем, при эмиссионной КТ после введения в организм радиофармпрепарата (РФП) изучают, в первую очередь, функциональное их состояние, выявляют физиологические нарушения и ранние патологические изменения. В основе методов радиоизотопной диагностики лежат различия в интенсивности накопления РФП между нормальной и опухолевой тканью. Идеи создания эмиссионных и рентгеновских компьютерных томографов возникли почти одновременно, однако только возможность массового производства генераторов и циклотронов для получения короткоживущих радионуклидов, позволила начать широкое использование их в клинической практике. Изолированное использование методов лучевой и радионуклидной диагностики, основанных на различных принципах визуализации опухоли, может быть сопряжено с получением противоречивой информации. В представленном автором обзоре литературы автор убедительно показывает, что чрезвычайно перспективным направлением развития современных диагностических технологий является создание совмещенных (гибридных, мультимодальных) диагностических аппаратов, позволяющих получить разноплановую анатомическую и функциональную диагностическую информацию за одно исследование.

В этом плане появление гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ – новая диагностическая ступень параллельной одновременной оценки патофизиологических и рентгеноморфологических характеристик зон интереса в организме. Причем, в отличие от

ПЭТ-КТ, вопросы использования метода ОФЭКТ-КТ в клинической онкологии изучены очевидно недостаточно.

Состояние регионарных, в частности подмышечных лимфатических узлов – фактор, с одной стороны, определяющий алгоритмы лечения больных инвазивным раком молочной железы, а с другой – являющийся независимым фактором прогноза и маркером опухолевой диссеминации. Доказано, что несомненное влияние оказывает не только наличие их метастатического поражения, но и количество пораженных лимфатических узлов. Диагностическая ценность и информативность традиционных методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) в оценке патологических изменений регионарного лимфатического аппарата, с учетом развития современных технологий, явно недостаточна (чувствительность – 60-80%). Важным моментом следует признать и то, что использование ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ также не продемонстрировало достаточной чувствительности (25–60%).

Проведенный П.И. Крживицким поиск литературных данных и их анализ продемонстрировали, что диагностические возможности метода ОФЭКТ-КТ с РФП «<sup>99m</sup>Tc-Технетрил» или, препаратом – маркером митохондриальной активности, <sup>99m</sup>Tc-метокси-изобутил-изонитрилом, изучены недостаточно. Серьезных отечественных работ, посвященных визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с использованием ОФЭКТ-КТ и отечественных коллоидных частиц, меченных изотопами <sup>99m</sup>Tc нет. Много спорных моментов в проблеме проведения биопсии сигнальных лимфатических узлов с использованием отечественных РФП, как в плане собственно их визуализации, так и при определении топографо-анатомических характеристик. Этот факт объясняет и сложности позиционирования сигнальных лимфатических узлов в границах традиционных тангенциальных полей облучения, что, несомненно, оказывает непосредственное влияние на эффективность лечения.

Еще одна проблема современной онкологии, обычно в корне изменяющая подходы к лечению и определяющая неблагоприятный прогноз заболевания - метастатическое поражение костей скелета. В то же время развитие медицины и совершенствование современных методов системного и локорегионарного воздействия (эффективных схем химиотерапии, современных методов хирургии, радионуклидной терапии, стереотаксической лучевой терапии) позволяет улучшать у этой категории больных как отдаленные результаты, так и качество жизни. Несомненно, ведущим методом диагностики в такой ситуации остается, доказавшая свою эффективность, планарная остеосцинтиграфия с мечеными <sup>99m</sup>Tc фосфатными комплексами. Однако в современных условиях становится все более высокими требования к специфичности

метода, которые планарная остеосцинтиграфия обеспечить не в состоянии. Применение нового гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ с использованием отечественного РФП «<sup>99m</sup>Tc-Пирфотех» может оказаться новым шагом на пути оптимизации полной и своевременной диагностики метастазов в кости скелета.

Поражение тазовых лимфатических узлов у пациентов с раком предстательной железы определяет выбор оптимальных лечебных алгоритмов, в частности варианта лучевой терапии. ОФЭКТ-КТ визуализация лимфатических узлов, имеющих наиболее высокий риск метастатического поражения, как сигнальных, так и второго порядка, определение их топографии для позиционирования относительно стандартных радиационных полей – задача, актуальность которой трудно переоценить.

Таким образом, изложенные сведения свидетельствуют о том, что оптимизация диагностических методик с использованием гибридной методики ОФЭКТ-КТ в определении степени распространения опухолевого процесса и выборе адекватной тактики специализированного лечения больных злокачественными новообразованиями различных локализаций является одним из приоритетных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

### Научная новизна

Проведенное исследование имеет несомненную научную новизну. Выполненная работа явилась комплексным, многоплановым и многофакторным исследованием, раскрывшим новые, научно обоснованные пути решения актуальной проблемы клинической онкологии – повышения эффективности диагностики распространённости злокачественных новообразований на основе современного высокотехнологичного метода ОФЭКТ-КТ с использованием различных отечественных радиофармпрепаратов, что чрезвычайно важно в настоящее время. На большом клиническом материале (791 пациент) показаны возможности, эффективность, высокая диагностическая ценность и безопасность гибридного метода анатомической и функциональной диагностики.

Очевидная оригинальность метода ОФЭКТ-КТ с РФП «<sup>99m</sup>Tc-Технетрил» продемонстрирована при проспективном определении особенностей метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы, в том числе риска их множественного поражения. Впервые у пациенток с раком молочной железы при ОФЭКТ-КТ исследовании с РФП «<sup>99m</sup>Tc-Технефит» изучены частота выявления

сигнальных лимфоузлов и их детальная топография, доказано, что метод позволяет установить индивидуальные пути лимфооттока от опухоли и скорректировать границы полей облучения. Автором разработан и патентован ранее не описанный способ биопсии сигнальных лимфатических узлов с применением технологии ОФЭКТ-КТ. Автором предложен до настоящего времени неизученный алгоритм отбора пациенток с ранним раком молочной железы для проведения комбинированного лечения (органосохраняющая операция без аксиллярного этапа с постоперационной дистанционной лучевой терапией) на основе гибридного ОФЭКТ-КТ метода.

В представленном П.И. Крживицким исследовании впервые показано, что проведение ОФЭКТ-КТ с РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -Пирфотех у онкологических больных позволяет более точно, чем традиционная остеосцинтиграфия определить истинное состояние скелета.

Несомненная новизна заключается в обоснованном утверждении, что у подавляющего большинства больных (88,6%) локализованным раком предстательной железы использование метода ОФЭКТ-КТ для визуализации лимфатических узлов (как сигнальных, так и второго порядка) после пери/интратуморального введения радиофармпрепарата позволяет детально обозначить их анатомо-топографические характеристики. Патентованная методика определения индивидуальной топографии лимфоузлов имеет важное клиническое значение при планировании облучения лимфоколлекторов таза.

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

Автором в ходе реализации исследования и анализа результатов применения гибридного метода ОФЭКТ-КТ с радиофармпрепаратами « $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрил», « $^{99m}\text{Tc}$ -Технефит», « $^{99m}\text{Tc}$ -Алотех», « $^{99m}\text{Tc}$ -Нанотех» и « $^{99m}\text{Tc}$ -Пирфотех» при оценке степени распространения опухолевого процесса продемонстрирована высокая его информативность, достаточная для определения адекватной тактики лечения, включая проведение лучевой терапии при раке молочной и предстательной железы.

Без преувеличения можно констатировать, что полученные П.И. Крживицким данные убедительно доказали преимущества гибридных исследований и однозначно свидетельствуют о целесообразности расширения показаний к их применению в онкологии. Практическая значимость обусловлена эффективностью, безопасностью и высокой информативностью метода ОФЭКТ-КТ с РФП « $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрил» для оценки

состояния подмышечных лимфатических узлов у пациенток, страдающих раком молочной железы.

Доказана принципиальная возможность практического использования созданной на основе ОФЭКТ-КТ комплексной модели оценки риска множественного аксиллярного метастазирования при раке молочной железы. Причем методика позволяет не только визуализировать сигнальные лимфатические узлы, но и точно позиционировать их относительно конкретных анатомо-топографических ориентиров (сосуды, грудная стенка, грудина), что имеет неопределимое значение при планировании и формировании индивидуального лучевого плана. В диссертационном исследовании предложен и обоснован оригинальный алгоритм определения лечебной тактики при раннем раке молочной железы, включающий органосохраняющее хирургическое вмешательство без этапа на подмышечном лимфатическом коллекторе, с последующей дистанционной лучевой терапией.

Автору удалось доказать, что гибридное ОФЭКТ-КТ исследование с РФП «<sup>99m</sup>Tc - Пирфотех» дает возможность достоверно оценить состояние скелета, а точность методики статистически значимо превосходит возможности остеосцинтиграфии в режиме «Whole-body». Одним из важнейших достижений проведённого исследования является демонстрация возможности использования ОФЭКТ-КТ у сложной категории пациентов с раком предстательной железы с целью визуализации регионарных лимфатических узлов (сигнальных и второго порядка) после пери/интратуморального введения РФП «<sup>99m</sup>Tc-Технефит», что может быть с успехом использовано при планировании высококонформного облучения тазовых лимфатических коллекторов.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в исследовании обеспечивается использованием корректно сформированной репрезентативной группы диагностированных и пролеченных пациентов. Цель и задачи исследования, положения выносимые на защиту сформулированы ясно и убедительно. Выводы диссертации объективны, сформулированы ясно, четко и целиком вытекают из результатов исследования. Заключение и практические рекомендации полностью соответствуют выводам и основным положениям проведенного исследования, сформулированы четко и обосновывают заключение о том, что оптимизация диагностики степени распространения онкологических заболеваний с

использованием гибридного метода ОФЭКТ-КТ и определение с его помощью адекватной тактики специализированного лечения является одним из приоритетных направлений современной онкологии.

Тот факт, что в исследовании использованы морфологически подтвержденные данные, основанные на значительном материале (791 пациент), позволил использовать оптимальные параметрические и непараметрические статистические методы и получить статистически значимые результаты, в соответствии с современными принципами доказательной медицины.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на крупных научно-практических мероприятиях, российских и международных конференциях и симпозиумах. Полученные автором данные исчерпывающе освещены в отечественных и зарубежных публикациях (30 печатных работ), в том числе в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов (11 статей), 5 статей опубликовано в иностранных журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus. Имеется одно учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования, получено 2 патента РФ на изобретение.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

Предложенные П.И. Крживицким рекомендации полностью соответствуют выводам и основным положениям проведенного исследования, сформулированы четко и обосновывают заключение о том, что использование нового гибридного метода исследования ОФЭКТ-КТ с применением различных РФП в оценке распространенности опухолевого процесса и оптимизации на его основе алгоритмов специализированного лечения открывают новые, ранее недоступные, возможности в современной онкологии.

Показано, что метод ОФЭКТ-КТ отвечает всем требованиям диагностической информативности, эффективности и безопасности при оценке состояния подмышечных лимфатических узлов больных раком молочной железы. Его рекомендуется применять с целью получения всесторонней информации об особенностях анатомо-топографической локализации сигнальных лимфоузлов. Целесообразно использовать открывающиеся дополнительные возможности определения индивидуальных путей лимфооттока для оптимизации радиационных полей при дистанционной лучевой терапии. Автор констатирует, что выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов следует производить с учетом локализации первичной опухоли в молочной железе. В

исследовании удалось доказать, что в практической работе при подозрении на метастатическое поражение костей традиционную остеосцинтиграфию “Whole-Body” следует дополнять ОФЭКТ-КТ исследованием, что позволит существенно повысить точность оценки состояния скелета у онкологических пациентов. У пациентов с раком предстательной железы П.И. Крживицким обоснованно рекомендуется выполнение ОФЭКТ-КТ для визуализации и получения дополнительной информации об анатомо-топографической локализации сигнальных лимфатических узлов, что позволит сформировать, а при необходимости скорректировать адекватные радиационные поля при облучении лимфатических коллекторов.

Предложенные автором подходы и разработанные практические рекомендации позволят существенно модернизировать имеющиеся диагностические алгоритмы, оптимизировать и индивидуализировать выбор тактики специализированного лечения, для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни онкологических больных.

Результаты исследования и представленные в нем практические рекомендации следует рекомендовать к использованию в специализированных онкологических учреждениях, в работе врачей-онкологов, радиотерапевтов и лучевых диагностов, а также в учебном процессе медицинских высших учебных заведений.

### **Замечания**

Существенных замечаний нет. Имеющиеся незначительные стилистические, оформительские погрешности и опечатки не влияют на высокую оценку представленного исследования.

### **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, посвященная вопросу 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 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления правительства РФ от 21.04.16 №335 и от 02.08.2016 №748) 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.

**Официальный оппонент**

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник

Тимур Раисович  
Измайлов

Подпись д.м.н., Измайлова Т.Р. заверяю

Ученый секретарь

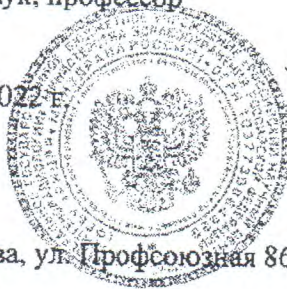
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Земфира Сергеевна

Цаллагалова

«27» апреля 2022 г.



Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная 86  
тел. +7 (499) 120-65-10  
[mailbox@rnccr.ru](mailto:mailbox@rnccr.ru)