



**«Утверждаю»**  
**Генеральный директор**  
**ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России**

**доктор медицинских наук, профессор,**  
**член-корреспондент РАН**

**О.И. Кит**

« 28 » апреля 2022 г.

## **ОТЗЫВ**

ведущей организации – федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Кайлаш на тему: «Диагностическая и прогностическая значимость методов ядерной медицины у пациентов с нейробластомой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13-лучевая диагностика, лучевая терапия.

### **Актуальность темы выполненной диссертации**

Актуальность темы диссертационной работы не вызывает сомнений. Нейробластома (НБ) составляет 8-10% от всех злокачественных опухолей детского возраста, при этом у 50% пациентов на момент постановки диагноза присутствуют отдаленные метастазы. Данная патология является основной причиной смерти от злокачественных опухолей (12-15% смертей от злокачественных опухолей у детей).

При обследовании пациентов с НБ используется широкий спектр различных методов неинвазивной визуализации, включая методы ядерной медицины. Сцинтиграфия с МЙБГ, обладающая высокой специфичностью и чувствительностью, применяется для стадирования, оценки эффективности лечения, выявления рецидивов и рестадирования. Другие методы ядерной медицины, такие как сцинтиграфия костей скелета, также широко используют у детей с НБ.

Использование обоих методов (сцинтиграфия с МЙБГ и сцинтиграфия костей скелета) приводит к повышению общей лучевой нагрузки на пациента, дополнительной нагрузке оборудования и персонала, увеличению расходов, что, безусловно, требует четкого определения чувствительности каждого из используемых методов для оптимизации диагностического протокола у пациентов с НБ.

Наличие ложноотрицательных, ложноположительных и сомнительных случаев при анализе планарных сцинтиграмм при сцинтиграфии с МЙБГ требует дополнительного использования других методов исследования или протоколов, позволяющих получить анатомическую корреляцию и улучшающих пространственное разрешение. Применение протокола ОФЭКТ/КТ позволяет повысить чувствительность за счет увеличения пространственного разрешения и анатомической корреляции, но приводит к существенному увеличению времени исследования, времени анестезии для большинства пациентов и дополнительной лучевой нагрузке из-за КТ части. Все это диктует необходимость подтверждения диагностической значимости дополнительного использования протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с МЙБГ.

Прогностическое значение у пациентов с НБ основано на различных клинических, генетических, визуальных факторах, в том числе гистологическом варианте опухоли. Возможность предположить гистологический вариант НБ на этапе неинвазивной диагностики, используя количественную оценку интенсивности накопления МЙБГ в первичной

опухоли, может иметь очень важное клиническое и прогностическое значение.

### **Научная новизна исследования**

В рамках исследования автором диссертации обследованы дети с нейробластомой, проведен сравнительный анализ для определения показаний сцинтиграфии костей скелета после сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, а также определена чувствительность методов; проанализирована эффективность применения протокола ОФЭКТ/КТ после получения планарных изображений при сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в режиме «все тело» и определены показания к его выполнению; внедрены методы количественной оценки интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) в первичном образовании, и определена взаимосвязь между интенсивностью накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ и гистологическим вариантом НБ. Научная новизна исследования подтверждена патентом РФ на систему неинвазивной диагностики опухолевого типа нейробластомы (№ 2020610382).

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

В рамках исследования автором диссертации обследованы пациенты с нейробластомой. Работа выполнена в виде ретроспективного сравнительного исследования с включением достаточного числа клинических наблюдений (952 исследования у 476 детей с НБ). В ходе исследования использован анализ различных методов и протоколов ядерной медицины, включая: сцинтиграфию костей скелета, сцинтиграфию с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в режиме «все тело», протокол ОФЭКТ/КТ области интереса, а также современные методики сбора, хранения и обработки информации, критериев включения в исследование. Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

В работе применено значительное количество современных статистических методик для тщательной отработки и интерпретации

полученных данных. Непараметрический U-критерий Манна-Уитни применяли для проверки гипотезы  $H_0$ . Проверка гипотезы о соответствии распределения выборки нормальному закону проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони для контроля групповой вероятности ошибки. 95% доверительный интервал для показателей чувствительности и специфичности рассчитан на основе скорректированного метода Вальда. Критерий Краскела-Уоллиса использовался для проверки равенства медиан нескольких групп. ROC-анализ использован для отражения соотношения между чувствительностью и специфичностью параметров при варьировании порога решающего правила. Для использованных статистических критериев критический уровень значимости составлял 0,05.

#### **Значимость полученных автором результатов для развития медицинской науки**

На основании проведенного Кайлаш исследования у детей с НБ определены показания для сцинтиграфии костей скелета всего тела после сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, которые позволили оптимизировать диагностическую часть протокола ведения пациентов с НБ и способствовали снижению общей лучевой нагрузки для пациента, привели к снижению нагрузки на оборудование, снижению сопутствующих расходов, в том числе связанных с проведением анестезиологического пособия, без потери диагностической ценности. Доказана высокая диагностическая значимость выполнения протокола ОФЭКТ/КТ при сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, использование которого достоверно позволяет снизить количество ложноположительных и ложноотрицательных случаев. Наглядно продемонстрирована возможность неинвазивного определения гистологического варианта у пациентов с НБ, что может иметь как определенное прогностическое значение, так и помогает в принятии клинических решений.

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов диссертации**

Представленные в работе выводы и практические рекомендации рекомендуются использовать в деятельности специалистов соответствующих профилей. Использование протокола ОФЭКТ/КТ области/областей интереса при сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в дополнение к планарным изображениям в режиме «все тело» является необходимым по причине достоверного увеличения чувствительности и специфичности метода, а также для выполнения количественной оценки интенсивности накопления. Выбор области интереса осуществляет врач-радиолог в режиме реального времени после анализа полученных планарных сцинтиграмм и с учетом данных анамнеза, результатов ранее выполненных исследований и клинической необходимости.

Автором предложена оптимизация диагностического алгоритма у пациентов с НБ, включающая отказ от последовательного выполнения сцинтиграфии костей скелета после сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ у большинства детей с НБ на этапе стадирования и выполнение сцинтиграфии костей скелета только пациентам с МЙБГ-негативной опухолью или с инициально неопределенным статусом опухоли.

Для предположительного неинвазивного определения гистологического подварианта НБ количественную оценку интенсивности накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в опухоли ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) можно использовать как индивидуально, так и в комбинации с полуколичественной оценкой (TLCRR) и результатами лабораторных тестов (НСЭ).

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом**

Диссертация Кайлаш изложена на 119 страницах компьютерного текста. Работа состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 20 рисунками. Библиографический указатель включает 180 работу цитируемых авторов, из них 3 на русском языке и 177 на иностранных

языках. Диссертационная работа написана научным языком с хорошим стилем изложения, легко читается. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Объем исследований достаточен. Проведенная статистическая обработка данных подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, логично вытекающие из диссертационной работы. Поставленная цель и задачи исследования соответствуют полученным результатам.

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 2 в рецензируемых изданиях ВАК, 4 в международной базе Scopus, получен 1 патент РФ на систему неинвазивной диагностики опухолевого типа нейробластомы (№ 2020610382).

Выполненная Кайлаш диссертационная работа не вызывает каких-либо принципиальных замечаний по своему содержанию или оформлению.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Кайлаш «Диагностическая и прогностическая значимость методов ядерной медицины у пациентов с нейробластомой» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи - оптимизации диагностического алгоритма у детей с нейробластомой на основании изучения роли различных методов и протоколов ядерной медицины.

По объему проведенного исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Кайлаш соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 11.09.2021 №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Кайлаш заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13-лучевая диагностика, лучевая терапия.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Кайлаш обсужден на заседании отделения радионуклидной терапии и диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 25.04.2022 г., протокол №3).

Заведующая отделением  
радионуклидной терапии и диагностики  
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России  
д.м.н., проф.

Максимова Н.А.

Подпись доктора медицинских наук, профессора  
Максимовой Наталии Александровны «заверяю»



Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России  
д.б.н., доцент

Дженкова Е.А.

Контактная информация: федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России) 344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63 +7 (863) 200 1000 [onko-sekretar@mail.ru](mailto:onko-sekretar@mail.ru), сайт: [www.rnioi.ru](http://www.rnioi.ru)