

РЕЦЕНЗІЯ

**доктора медичних наук Орла Юрія Глібовича, професора, кафедри хірургії
№2, Львівського національного медичного університету ім. Данила
Галицького МОЗ України, на дисертаційну роботу Кобільника Юрія
Степановича «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в
диференційній діагностиці раку передміхурової залози» на отримання
наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», (22
– Охорона здоров'я)**

Актуальність теми

Актуальність теми дисертаційного дослідження Кобільника Юрія Степановича, присвяченого поглибленому вивченню використання мультипараметричному та бі параметричному МРТ у пацієнтів з раком простати, не викликає сумніву, оскільки спрямована на підвищення ефективності лікування обстеження та лікування пацієнтів з поширеною онкологічною патологією.

У структурі онкологічних захворювань рак передміхурової залози (РПЗ) займає 3-4 місце в структурі захворюваності на злоякісні новоутворення. Рак передміхурової залози є другим найбільш часто діагностованим раком у чоловіків, за оцінками, 1,4 мільйона діагнозів у всьому світі в 2020 році. Систематичний огляд досліджень аутопсії повідомив про поширеність РПЖ у віці < 30 років у 5%, збільшуючись до поширеності 59% (48–71%) у віці > 79 років.

Не зважаючи на те, що МРТ простати відіграє ведучу роль у доопераційній діагностиці РПЗ, існує спектр питань, які потребують вирішення такі як:

- вивчені ефективність біпараметричної МРТ простати порівняно із її мультипараметричним варіантом
- шляхи підвищення даних МРТ шляхом комбінації із молекулярними маркерами;
- досліджених променевих маркерів на основі МРТ для неінвазивної диференціації із доброякісними процесами простати та визначення ступеню диференціації пухлини;
- покращення виявленні метастатично уражених лімфовузлів тазу при раку простати.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Виконання дисертаційної роботи Ю.С.Кобільника «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози» здійснювалось при проведенні наукових досліджень кафедри урології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького за темою «Молекулярно-генетичні, імунологічні та біохімічні фактори прогнозування урологічних захворювань» (№ держреєстрації 0118U000107, шифр теми ІН.40.02.0001.18, термін виконання 2018–2023 р.). Тема дисертаційної Тему дисертації затверджено 23 жовтня 2018 року на засіданні Вченої ради факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол № 10-18.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна отриманих результатів

Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій, а також достовірність отриманих результатів дисертації Ю.С.Кобільника базуються на достатньому фактичному матеріалі.

Дослідження було проведене в період з 2017 по 2022 рр. на основі опрацювання даних обстежень, результатів лікування та архівних даних МРТ та історій хворіб 850 хворих з патологією передміхурової залози. В результаті ретельного аналізу бази даних, у дослідження увійшло 210 хворих.

Дисертантом вдало обрано сукупність взаємопов'язаних дослідницьких методів, що повною мірою відповідають об'єкту і предмету дослідження та забезпечують вірогідність одержаних наукових результатів. В ході дослідження використовувались сучасні методи: обстеження пацієнтів з захворюваннями простати.

Для статистичної оцінки отриманих результатів застосовували такі методи дескриптивної статистики як: оцінка середнього арифметичного, стандартна помилка середнього арифметичного, довірчі інтервали, Вибірки оцінювалися відносно відповідності нормальності розподілу варіант за критеріями Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка, Т-критерій Стюдента, Кореляційний метод Пірсона, Обчислення для однофакторного дисперсійного аналізу здійснювалось за процедурою ANOVA – ANalysis Of Variance. З метою оцінки діагностичної значущості отриманої моделі і вибору оптимального порогу відсікання застосовували ROC-аналізу.

Це дозволило отримати переконливі, достовірні дані. Вони оприлюднені і дістали схвалення на наукових форумах та конференціях, таких як: 49 Congress of Polish Society of Urology 2019, Katowice, Poland; XVII З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства, Полтава, 2019 р.; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Оптимізація методів променевої діагностики онкологічної патології черевної порожнини, нові системні підходи із застосуванням БШКТ, МРТ, ДВЗ ПЕТ/КТ», 2019р., Одеса, Україна; Конгрес асоціації урологів України, 2020 р., м. Київ.; Науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології,

андрології та онкоурології», м. Дніпро, 2020 р.; 8-й національний Конгрес з міжнародною участю «Радіологія в Україні-2020», 2020 р.; Науково-практична конференція «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», 2020 р.; XVIII Міжнародний науковий Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств, Львів-Київ-Чикаго, 2020 р.; Науково-практична конференція «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», 2021 р., м. Харків; 51 Congress of Polish Urological Association. 2021. - Warsaw, Poland; Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних фахівців «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м. Дніпро, 2021 р.

Основні результати дисертації повністю відображені у 29 наукових праць, з яких: 4 статті у фахових виданнях, які входять до міжнародної наукометричної бази Scopus, 5 – у наукових фахових виданнях України рекомендованих МОН, 3 – в фахових іноземних періодичних виданнях, 15 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 1 патент на корисну модель України, опубліковано 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

На підставі аналізу дисертаційної роботи Ю.С. Кобільника. можна стверджувати про її наукову новизну. Сучасний підхід для удосконалення ефективності діагностики та лікування пацієнтів із раком передміхурової залози шляхом використання мультипараметричної та біпараметричної МРТ. Використання променевих маркерів в поєднанні з лабораторними та анатомічними даними пацієнтів на основі дифузійно-зважених зображень МРТ – вимірюваного коефіцієнта дифузії для диференційної діагностики РПЗ із доброякісними процесами передміхурової залози.

Вперше доведено асоціацію між значенням даного маркера та наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів при РПЗ. Вивчено кореляційний зв'язок між показником вимірюваного коефіцієнта дифузії та ступенем диференціації РПЗ за ISUP.

Визначено роль застосування інгібітора 5-а-резуктази на показники вимірюваного коефіцієнта дифузії МРТ при диференційній діагностиці раку передміхурової залози.

Особистий внесок здобувача.

Дана стаття є особистою науковою працею здобувача. Автор самостійно провів інформаційно-патентний пошук та проаналізував літературу за темою дослідження. Разом з науковим керівником визначив основні напрямки наукового дослідження, сформулював мету і завдання та проаналізував клінічний матеріал. Брав безпосередню участь у передопераційній підготовці, оцінці МРТ-зображень, проведенні пункційної біопсії простати та лікуванні пацієнтів. Самостійно створив електронну базу отриманих даних, провів статистичну обробку, систематичний аналіз та наукову інтерпретацію результатів дисертації. Під керівництвом наукового керівника, доктора медичних наук, професора Юліана Мицика узагальнив результати досліджень та підготував до друку наукові статті, тези доповідей, патенти на корисну модель та інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертація викладена на 215 сторінках комп'ютерного тексту і складається із титульного аркушу, анотації, вступу, огляду літератури, методів і матеріалів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури та додатків.

Анотація дисертації подана державною та англійською мовами. В ній представлено основні результати дослідження, зазначено його наукову новизну та практичне значення. Анотація містить ключові слова та список публікацій здобувача за темою дисертації.

У *вступі* обґрунтовано актуальність дослідження, визначено предмет, об'єкт і мету, сформульовано завдання, охарактеризовано методи дослідження, розкрито суть наукової новизни дослідження, практичне та теоретичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, викладено дані щодо апробації та висвітлення матеріалів дослідження у фахових виданнях.

У *розділі 1 «Огляд літератури. Сучасний погляд на діагностику та диференціювання раку передміхурової залози»*. Питання діагностичної ефективності бпМРТ порівняно із мпМРТ при діагностиці РПЗ залишається достеменно не вивченим. Серед спектру потенційних маркерів на основі кількісних параметрів МРТ-зображень, для неінвазивної діагностики ступеню диференціації РПЗ найбільшим потенціалом для вивчення володіє ВКД ДЗЗ, проте, необхідні дослідження з метою стандартизації методики сканування, статистичного аналізу даних із залученням достатньої кількості хворих, не лише із злоякісними, а із доброякісними захворюваннями простати та групи нормального контролю. Можливості КТ та МРТ у диференційній діагностиці позитивних та негативних лімфовузлів у хворих на РПЗ є суттєво обмеженими. Вірогідно, підвищити ефективність такого розрізнення здатне застосування ВКД ДЗЗ, однак, дане питання потребує ретельного вивчення. Доведено, що до 30% РПЗ може не візуалізуватись при мпМРТ. Вплив гістологічного патерну за Gleason на здатність мпМРТ виявляти РПЗ на сьогодні не є вивченим.

У *розділі 2 «Матеріали і методи дослідження»* цілком правильно визначено програму дослідження, представлено клінічну характеристику

хворих, їх розподіл по групах. Детально охарактеризовано використані сучасні взаємодоповнюючі методи обстеження пацієнтів з захворюванням передміхурової залози. Для статистичної оцінки отриманих результатів застосовували такі методи дескриптивної статистики як: оцінка середнього арифметичного, стандартна помилка середнього арифметичного, довірчі інтервали. Вибірки оцінювалися відносно відповідності нормальності розподілу варіант за критеріями Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка. В процесі аналізу отриманих даних застосовували параметричні (t-критерій Стюдента, кореляційний метод Пірсона) та непараметричні критерії (Манна-Уїтні, Вілкоксона). Перевірка статистичної значущості відмінності між середніми декількох груп здійснювалась за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу. Обчислення для однофакторного дисперсійного аналізу здійснювалось за процедурою ANOVA – ANalysis Of VAriance. Гомогенність дисперсії оцінювалась за допомогою тесту Левене. Взаємозв'язки поміж показниками визначали методом обчислення коефіцієнту кореляції Пірсона. З метою оцінки діагностичної значущості отриманої моделі і вибору оптимального порогу відсікання на основі ROC-аналізу та кривих на його основі (receiver operator characteristic curve), який відображав кількості дійсно-позитивних результатів та хибно-позитивних результатів, при певному пороговому значенні, розраховувались чутливість і специфічність.

У Розділ 3 «Використання мультипараметричної та біпараметричної мрт в виявленні і диференційній діагностиці раку передміхурової залози» В результаті проведеного у розділі 3 дослідження виявлено, що застосування бпМРТ з метою виявлення будь-якого РПЗ, за умови, якщо позитивним результатом (тобто показом до проведення пункційної біопсії простати) вважати оцінку за PI-RADS ≥ 3 , чутливість і специфічність складають 95% та 53% відповідно, а при оцінці PI-RADS ≥ 4 – 71% та 91% відповідно, AUC=0,870;

95% ДІ=0,817-0,923; $p<0,001$. Водночас, застосування бпМРТ з метою виявлення кЗРПЗ, за умови, якщо позитивним результатом (і тобто показом до проведення пункційної біопсії простати) вважати оцінку за PI-RADS ≥ 3 , чутливість і специфічність складають 100% та 45% відповідно, а при оцінці PI-RADS ≥ 4 – 82% та 86% відповідно, AUC= 0,891; 95% ДІ=0,843-0,938; $p<0,001$. Було виявлено, що показник ВКД виміряний над підозрілою ділянкою простати дозволяє точно проводити диференційну діагностику РПЗ із доброякісними захворюваннями та передбачати ступінь диференціації раку. При застосуванні ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ для диференціації РПЗ будь-якого ступеню за ISUP від не раку простати, цей променевий маркер показав високі чутливість та специфічність – 97% та 92% відповідно.

В 4 Розділі «Аналіз чинників, асоційованих із труднощами у виявленні раку передміхурової залози за допомогою мрт». Вказується що застосування МРТ простати для діагностики РПЗ не позбавлене ряду недоліків та труднощів. Так, нами було продемонстровано, що відмінності у гістологічних суб-типах (патернах) РПЗ, враховуючи їх різну клітинну щільність та співвідношення тканинних компонентів, мають суттєвий вплив на представлення даного новоутворення на МР-зображеннях та здатність його виявляти в цілому. Так, завдяки відносно низькій клітинній щільності таких патернів РПЗ, як розсіяний варіант розташування залоз, проміжний варіант розташування залоз та малі крибриформні структури, їх візуалізація на ДЗЗ МРТ була утруднена (чи неможлива), результатом чого був негативний (PI-RADS 1-2) або сумнівний (PI-RADS 3) результат сканування. Крім цього, автором встановлено існування зв'язку між лікуванням препаратом 5-ARI (фінастеридом) з приводу симптомів нижніх сечовидільних шляхів та/або ДГПЗ, та значеннями ВКД, що мало суттєвий вплив на представлення утворень на МРТ-зображеннях та ускладнювало проведення диференційної діагностики між РПЗ та доброякісними захворюваннями простати, внаслідок

того, що значення ВКД підозрілих ділянок простати у хворих на ДГПЗ, які отримували лікування 5-ARI взаємо накладались із показниками ВКД у хворих на РПЗ незалежно від прийому фінастериду.

У Розділі 5 *«Інтеграція даних мрт та нових рідинних маркерів з метою підвищення ефективності діагностики раку передміхурової залози»* зазначено, що поєднання даних на основі МРТ простати та вивченого нового маркеру на основі ПСА – щільності ПСА перехідної зони передміхурової залози, здатне підвищити ефективність виявлення РПЗ та більш точність стратифікації хворих до проведення пункційної біопсії простати при отриманні негативного (PI-RADS 1-2) або сумнівного (PI-RADS 3) результату МРТ-сканування, що є особливо важливим в контексті результатів отриманих у розділі 4 даного дослідження, а саме, у випадках, коли внаслідок специфічного гістологічного патерну виявлення РПЗ на МРТ-зображеннях є утрудненим чи неможливим, проте, клінічна підозра щодо присутності злоякісного утворення простати зберігається. Також, застосування щПСАph у якості інструменту стратифікації хворих до ПБП є доцільним до проведення повторної біопсії простати, для потенційного уникнення цієї інвазивної процедури. На основі цих даних розроблено діагностично-лікувальний алгоритм із застосуванням променевих маркерів на основі МРТ та онкомаркерів на основі ПСА.

У розділі 6 *«Аналіз і узагальнення результатів досліджень»* автором описано в яких випадках доцільно використовувати мп МРТ, а в яких біпараментичне МРТ при обстеженні хворих з підозрою на рак простати. Висновки дисертації є науково-обґрунтованими, цілком органічно впливають з матеріалів дослідження і відображають його результати.

Зміст дисертації відповідає темі дослідження і розкриває її суть. Разом з тим, в процесі рецензування дисертаційної роботи виникло ряд зауважень:

1. У тексті дисертації зустрічаються окремі орфографічні, лексичні та стилістичні помилки.
2. Розділ 1, де представлено огляд літератури, перенасичений.

Вказані зауваження не є принциповими і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

При рецензуванні роботи виникло декілька запитань до дисертанта:

1. Чи застосування контрасту при виконанні МРТ простати може викликати побічні дії?
2. В чому полягає перевага біпараметричної МРТ простати над мультипараметричною МРТ?

Висновок. Дисертаційна робота Кобільника Юрія Степановича «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози» є закінченим самостійним науковим дослідженням, в якому отримані нові результати для вирішення актуальної проблеми в урології – при дослідженні пацієнтів з захворюванням передміхурової залози. Дисертація за актуальністю, об'ємом і рівнем проведених досліджень, науковою новизною і практичною значимістю відповідає вимогам у «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії (Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44).

Професор кафедри

Хірургії № 2

Львівського національного

медичного університету

ім. Данила Галицького,

д. мед. наук.

Ю.Г. Орел