

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету Шукіна Дмитра Володимировича на дисертаційну роботу Кобільника Юрія Степановича «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози» поданої в разову спеціалізовану раду ДФ35.600.064 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

Науковий керівник: Мицик Юліан Олегович, професор, доктор медичних наук, професор кафедри урології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

Актуальність обраної теми дисертації

Рак передміхурової залози (РПЗ) є другим за частотою діагнозом злоякісних новоутворень у чоловіків. В середньому, щорічно у всьому світі діагностується близько 1,1 мільйона випадків РПЗ, що становить 15 % від усіх вперше виявлених видів раку. Крім цього, РПЗ - друга найчастіша причина смерті чоловіків від онкопатології у світі. Частота РПЗ у чоловіків у віці 30–74 років у Європі зростає приблизно на 10–20 % кожні 5 років, а у південних країнах - понад 25 %. В останні роки в Україні захворюваність та смертність на РПЗ невинно та катастрофічно зростають: за даними Національного канцер-реєстру, приріст даних показників за останні 10 років складає +127,4% (збільшуючись щорічно на +8,6%) та +74,3%, відповідно. Щорічна кількість померлих від РПЗ становить більше 3200 осіб. При цьому, при піку захворюваності у 65 р., значну частину випадків РПЗ зареєстровано у чоловіків працездатного віку - від 45 до 60 р. Показово, що в 2018 р. в Україні на пізній стадії хвороби (III-IV), коли радикальне оперативне лікування вже не є ефективним, було виявлено 44,7 % від усіх випадків РПЗ, при цьому, 1 року не прожив майже кожен п'ятий пацієнт.

Успішність лікування РПЗ в значній мірі залежить від точної діагностики даного захворювання. Із впровадженням в клінічну практику тактики активного спостереження у вибраних пацієнтів із РПЗ дуже низького та низького ризиків (ISPU1, GS 6), точна стратифікація до тієї чи іншої групи, що ґрунтується на двоопераційних методах досліджень, є надважливою для уникнення надмірного лікування пацієнтів даної категорії. Однак, враховуючи наведені вище дані і не зважаючи на існуючі методи обстеження та діагностичні алгоритми, виявлення РПЗ, все ще становить серйозну та невирішену клінічну проблему. Не зважаючи на значний поступ у діагностиці РПЗ, виявлення і диференційна діагностика метастатично уражених лімфовузлів залишається значною клінічною дилемою у значній кількості випадків. Контрастно-посилена КТ черевної порожнини та МРТ, зокрема при використанні T1-зважених зображень (T1-33) та T2-33, тільки опосередковано дозволяють оцінити наявність інвазії регіонарних лімфатичних вузлів за допомогою оцінки їх діаметра та морфології.

На підставі вищенаведеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Кобильника Юрія Степановича, яка полягає в підвищенні ефективності діагностики та лікування пацієнтів із раком передміхурової залози шляхом використання мультипараметричної та біпараметричної МРТ та їх променевиx маркерів, є безсумнівно актуальним та своєчасним дослідженням, що має вагомe наукове та практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом наукової роботи кафедри урології ФПДО «Молекулярно-генетичні, імунологічні та біохімічні фактори прогнозування урологічних захворювань» (№ держреєстрації 0118U000107, шифр теми ІН.40.02.0001.18, термін виконання 2018–2023 р.).

Новизна дослідження та одержаних результатів

Отримані результати наукового пошуку дозволили доповнити клінічні знання щодо обстеження пацієнтів методом МРТ у виявленні раку передміхурової залози, а також порівняти ефективність у діагностиці клінічно значимого та незначимого варіантів даного захворювання.

Автором проведеного дослідження отримано нові дані щодо високої ефективності застосування променевого маркера на основі дифузійно-зважених зображень МРТ – вимірюваного коефіцієнта дифузії що б дозволяє з великою вірогідністю диференціювати доброякісну гіперплазію простати з злоякісними процесами передміхурової залози.

Вперше визначено наявності ознак злоякісних змін в простаті на МРТ-зображеннях в залежності від «злоякісності» гістологічного патерну.

Досліджено кореляційний зв'язок між показником вимірюваного коефіцієнта дифузії та ступенем диференціації РПЗ за ISUP.

Доведено асоціацію між значенням вимірюваного коефіцієнта дифузії та наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів при РПЗ.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Рівень наукового підходу до дослідження прослідковується на високому рівні, а саме - вміння конкретизувати, планувати та вирішувати наукові завдання. Здобувач добре володіє методологією дослідження, алгоритмами класичних та сучасних методів дослідження. Тому вважаємо, що автор виконує наукові завдання на високому методологічному рівні, а дисертант Юрій Степанович Кобільник є зрілим науковцем, який набув необхідної компетентності на рівні доктора філософії.

Практичне значення отриманих результатів дослідження

Розроблено підходи до практичного використання мультипараметричної та біпараметричної МРТ та променевих маркерів. Визначено можливості

використання скороченого протоколу МРТ-сканування простати. Застосовано нові променеві показники на основі МРТ, які дозволяють проводити неінвазивну диференціацію РПЗ із ДППЗ. Визначено ефективність визначення маркера ВКД МРТ для диференційної діагностики метастатичних змін в лімфатичних вузлах, що відносяться до регіональних при раку простати. Запропоновано метод застосування показника ВКД ділянки простати у хворих, при лікуванні фінастеридом.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність

Робота виконана на належному науково-методичному рівні. Використані автором методи дослідження сучасні, дозволяють вирішити поставлені завдання, а статистичний аналіз забезпечив достовірність отриманих результатів. Усі наукові положення роботи, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані та відповідають меті й завданням дослідження.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 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.

Впровадження результатів дослідження

Отримані результати дослідження впроваджено у лікувальну практику відділення урології комунального некомерційного підприємства «Львівська обласна клінічна лікарня» Львівської обласної ради, відділення урології комунального неприбуткового підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», відділення урології комунального неприбуткового підприємства «5-а міська клінічна лікарня м. Львова», відділення урології

комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». Практичні та теоретичні результати дослідження впроваджено у педагогічний процес кафедри урології ФПДО, кафедри радіології та радіаційної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри урології, кафедри радіології та радіаційної медицини Івано-Франківського національного медичного університету. За результатами дослідження розроблено та опубліковано патент на корисну модель (№136720, 27.08.2019 р.), інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Урологія та нефрологія» (Львів, 2021 р.), перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 8, Київ-2022 р., с. 190, реєстр. № 160/8/22).

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертація Кобильника Юрія Степановича є закінченою науковою роботою. Матеріали наукової роботи викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням науково стилю викладення.

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 215 сторінках комп'ютерного друку. Робота має такі підрозділи: анотації (українською та англійською мовою), перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, список використаної літератури та додатки. Список використаних джерел містить 178 найменування, з них 22 кирилицею, 156 латиницею. Фактичні результати представлені в 17 таблицях, 76 рисунках. Структура дисертаційної роботи і викладення результатів дослідження побудовані логічно і відповідають меті та поставленим задачам.

У розділ «Вступ» викладена актуальність теми, в якій обґрунтовано доцільність вибору наукового напрямку теми, а також зв'язок роботи з науковими темами кафедри і університету. Сформульовано мету та основні

завдання, об'єкт та предмет дослідження. Правильно представлено наукову новизну та практичне значення роботи в цілому.

У розділі 1 «Огляд літератури. Сучасний погляд на діагностику та диференціювання раку передміхурової залози». – дисертант проаналізував сучасну літератури щодо основних проблемних питань в діагностиці, диференційній діагностиці хворих з підозрою на рак простати. Викладений матеріал свідчить про обізнаність та компетентність дисертанта.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» дисертантом представлено клінічну характеристику хворих, а також їх розподіл по групах. Охарактеризовано сучасні методи обстеження пацієнтів із захворюванням передміхурової залози. Використано велику кількість методів статистичного аналізу. Використані в роботі матеріали і методи відповідають напрямку роботи.

Третій розділ «Використання мультипараметричної та біпараметричної МРТ в виявленні і диференційній діагностиці раку передміхурової залози» складається з кількох наступних підрозділів: «Порівняльна ефективність мультипараметричної та біпараметричної МРТ у виявленні раку передміхурової залози», в якому було доведено, що застосування контрастних речовин при проведенні МРТ простати не давало переваги у виявленні будь-якого РПЗ, враховуючи цілком співставимі показники чутливості та специфічності бпМРТ та мпМРТ, тоді як така перевага існувала при виявленні кзРПЗ, зокрема, за умови критерію для проведення пункційної біопсії – оцінки ураження простати PI-RADS ≥ 4 .

У підрозділі «Застосування маркерів на основі МРТ для диференційної діагностики і визначення ступеню раку передміхурової залози» представлена найкраща дискримінаційна здатність у виявленні будь-якого РПЗ при застосуванні бпМРТ при категоріях уражень PI-RADS 1-3, що продемонструвала щПСА (AUC=0,827, $p < 0,001$), як і при виявленні кзРПЗ (AUC=0,950, $p < 0,001$). В той же час, серед загадних маркерів, найвищу діагностичну здатність у виявленні будь-якого РПЗ при застосуванні бпМРТ

при категоріях уражень PI-RADS 1-3 показало %fПСА (AUC=0,803, $p<0,001$), як і при виявленні кзРПЗ (AUC=0,933, $p<0,011$), що може бути використано у якості додаткового діагностичного інструменту.

У підрозділі «Значення променевих маркерів МРТ у виявленні метастатично уражених лімфовузлів» зазначено, що 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. Крім цього, при виявленні кзРПЗ чутливість та специфічність ВКД становили 96% та 96% відповідно. Звертає увагу що кожен підрозділ наглядно продемонстрований клінічними випадками.

У 4 розділі «Аналіз чинників, асоційованих із труднощами у виявленні раку передміхурової залози за допомогою МРТ». продемонстровано, що відмінності у гістологічних субтипах (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.

У 5 розділі «Інтеграція даних МРТ та нових рідинних маркерів з метою підвищення ефективності діагностики раку передміхурової залози» з метою підвищення ефективності діагностики та лікування раку передміхурової залози автором розроблений діагностично-лікувальний алгоритм із застосуванням променевих маркерів на основі МРТ та онкомаркерів на основі ПСА.

Висновки дисертації є науково обгрунтованими, цілком органічно впливають з матеріалів дослідження і відображають його результати.

Практичні рекомендації логічно витікають з практичного значення проведених автором досліджень і мають важливе значення для впровадження в практику.

Список літератури оформлений згідно вимогам України.

Принципових зауважень щодо оформлення і викладення матеріалу в дисертації немає. Дисертаційна робота написана грамотно літературною

мовою, достатньо ілюстрована. Текст роботи послідовний і логічний. Є лише деякі незначні зауваження (стилістичні помилки, невдалі вирази), які не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1. Як Ви пояснюєте нижчі показники вимірюваного коефіцієнта дифузії дифузійно-зважених зображень МРТ при нижчому ступені диференціації раку простати?
2. Чи має вплив на отримання результатів використання сучасної МРТ потужністю в 3 Тл?
3. Яким чином Ви пропонуєте оцінювати ризик щодо клінічно значимого раку простати при визначенні показів до біпараметричної чи мультипараметричної МРТ?

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Дисертаційна робота є самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної доброчесності. Текст є оригінальним: всі текстові співпадіння мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних джерел; виявлені у роботі запозичення є сумлінними і не мають ознаки плагіату. Робота визнається самостійною та може бути допущеною до захисту.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

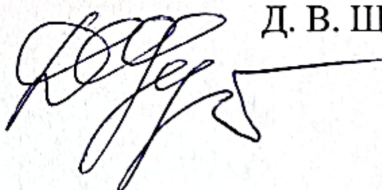
Дисертаційна робота Кобільника Юрія Степановича на тему: «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі

знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримані науково обгрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукове питання з визначення показів до біпараметричного і мультипераметричного МРТ у пацієнтів з підозрою на рак простати.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням, рівнем проведених досліджень, обгрунтованістю наукових положень і обсягом роботи дисертація повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 №44, а її автор Кобильник Юрій Степанович заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент:

професор кафедри урології, нефрології
та андрології імені професора А. Г. Подреза,
Харківського національного медичного університету
доктор медичних наук, професор

 Д. В. Шукін

