

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук, доцента кафедры лучевой диагностики учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Нечипоренко Анны Степановны

на диссертационную работу Шиманца Сергея Валерьевича

«Диагностика рака предстательной железы с использованием ультразвуковой эластографии и магнитно-резонансной томографии»,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Шиманца Сергея Валерьевича «Диагностика рака предстательной железы с использованием ультразвуковой эластографии и магнитно-резонансной томографии» посвящена решению важной научной и практической проблемы лучевой диагностики – повышению эффективности диагностики рака предстательной железы (РПЖ). При выполнении работы соискателем разработана новая методика трансректального ультразвукового исследования с эластографией сдвиговой волны (ТрУЗИ-ЭСВ) предстательной железы, создана новая стандартизированная система описания и терминология с категориями оценки вероятности РПЖ, разработан метод диагностики РПЖ на основе совместного применения ТрУЗИ-ЭСВ и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ).

По цели, задачам, результатам, сформулированным выводам и практическим рекомендациям диссертационная работа соответствует специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, отрасли науки – медицинские.

Актуальность темы диссертации

Рак предстательной железы – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин, определяет высокую социальную значимость проблем ранней и точной диагностики. В современной практике для визуализации предстательной железы широко используется трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ). Несмотря на технический прогресс, анализ данных, получаемых при использовании различных режимов ТрУЗИ, и формулировка заключительного диагностического заключения до сих пор не стандартизированы, что создает предпосылки для субъективной интерпретации результатов и диктует необходимость разработки единой системы классификации и описания, что убедительно обосновывается автором ссылками на современные источники.

Традиционное серошкальное ТрУЗИ, используемое преимущественно как метод навигации при биопсии, демонстрирует низкую чувствительность в выявлении злокачественных новообразований, составляющую всего 26,2 процента. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск и валидация более совершенных ультразвуковых технологий. В представленной работе обоснованно рассматривается перспективность эластографии, позволяющей выявлять участки повышенной жесткости ткани и тем самым повышать частоту обнаружения РПЖ. Автор

справедливо отмечает, что, несмотря на упоминание в рекомендациях Европейского общества урологов, роль эластографии в рутинной клинической практике окончательно не определена и находится на этапе активного изучения.

Существующие ограничения отдельных методов визуализации при оценке ранних стадий РПЖ обусловили развитие мультипараметрического подхода. Сочетание МРТ и эластографии, выполняемой при трансректальном ультразвуковом исследовании, представляется клинически обоснованным и высокоперспективным направлением. Продолжающиеся в мировой науке исследования направлены на оценку эффективности различных ультразвуковых режимов не только для первичной диагностики, но и для оптимизации отбора пациентов на биопсию и повышения информативности самой процедуры.

Учитывая вышеизложенное, можно утверждать, что цель диссертационной работы – повышение эффективности диагностики клинически значимого РПЖ путем разработки нового подхода, сочетающего современные методы визуализации, включая ультразвуковую эластографию и мультипараметрическую МРТ – является актуальной. Это позволит преодолеть ограничения традиционных диагностических алгоритмов, повысить точность выявления злокачественных новообразований и сократить количество необоснованных биопсий, что представляет как несомненный научный, так и важный практический интерес. Поставленные автором задачи полностью согласуются с названием диссертации и заявленной целью исследования.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

На основании выполненных исследований автором были сформулированы научные положения, новизна которых состоит в следующем:

1. Разработана методика ТрУЗИ-ЭСВ предстательной железы, включающая этапы: В-режим, режим васкуляризации и анализ жесткости; создана новая стандартизированная система описания и терминология (СОТ) с категориями оценки вероятности РПЖ. Установлены оптимальные пороговые значения жесткости ТрУЗИ-ЭСВ, позволяющие выявлять подозрительные на РПЖ очаги в периферической зоне (ПфЗ) и переходной зоне (ПрЗ).

2. Впервые разработан метод диагностики РПЖ на основе совместного применения ТрУЗИ-ЭСВ и мультипараметрической МРТ, диагностическая эффективность которого подтверждена по результатам целевой биопсии; эластография сдвиговой волны (ЭСВ) обладает высокой чувствительностью и позволяет локализовать участки с повышенной жесткостью, использование двух методов лучевой диагностики повышает информативность обследования.

3. Проанализировано ТрУЗИ-ЭСВ для оценки подозрительных очагов предстательной железы, выявленных на мультипараметрической МРТ, впервые с определением пороговых уровней жесткости; показана возможность дополнительного выявления очагов РПЖ с помощью ТрУЗИ у пациентов, у которых злокачественная опухоль не была обнаружена на МРТ.

4. Применение нового метода позволило выявить РПЖ у 57,9% пациентов в группе из 164 мужчин, среди которых клинически значимые опухоли ($GG \geq 2$)

составили 45,3%. Доказана эффективность диагностики РПЖ с использованием МРТ и ТрУЗИ-ЭСВ: ЦЭБ улучшил выявляемость РПЖ на 11,3%, а клинически значимого РПЖ (кзРПЖ) на 34,2% в сравнении с систематической биопсией. Для прогнозирования риска РПЖ в биопсии объединены данные показателя плотности ПСА ПрЗ, мультипараметрической МРТ и трансректального УЗИ с ЭСВ, на основе которых разработана диагностическая модель.

Таким образом, выполненная диссертационная работа характеризуется высокой степенью новизны, по ряду положений имеющей приоритет в науке.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные результаты диссертации получены в проспективном исследовании. В основу работы положены данные обследования 186 пациентов с подозрением на РПЖ (2017–2021 гг.), на основе которых разработана оригинальная методика ТрУЗИ-ЭСВ и система описания и терминологии.

Дизайн исследования включал комплексную поэтапную оценку: исследование показателей жесткости ткани, разработку пороговых значений жесткости для очагов, оценку эффективности ЭСВ, мультипараметрической МРТ, ТрУЗИ-ЭСВ и их совместного применения. Выполнены анализ подозрительных очагов на МРТ при эластографии, сравнение систематической и целевой биопсий, сопоставление групп с РПЖ и доброкачественными изменениями, прогнозирование риска рака, что является более чем достаточным для получения достоверных результатов.

Методология исследования адекватна поставленным задачам. Использованы определение изоформ простатспецифического антигена с расчетом его плотности, мультипараметрическая МРТ по системе PI-RADS v2.1, ТрУЗИ-ЭСВ на аппарате экспертного класса. Предстательная железа оценивалась по разработанной комбинации режимов: В-режим, васкуляризация (цветовое доплеровское картирование, энергетическое доплеровское картирование, микрососудистая визуализация), жесткость (эластография сдвиговой волны). Вероятность рака стратифицировалась по пяти категориям на основе разработанной системы описания и терминологии. Биопсия выполнялась амбулаторно (медиана длины столбиков 292 мм), гистологическая верификация – по классификации Всемирной организации здравоохранения и шкале Глисона с прогностическими группами Международного общества урологических патологов. Клинически значимым считался рак с Глисон 3+4 (вторая прогностическая группа и выше).

Статистический анализ проведен современными методами с использованием программы SPSS (медиана, интерквартильный размах, критерии Шапиро-Уилка и χ^2 Пирсона, ROC-анализ, линейная логистическая регрессия). Получены статистически значимые результаты. Установлены нормальные значения жесткости, разработаны пороговые значения жесткости подозрительных очагов. Совместное использование МРТ и ТрУЗИ-ЭСВ повысило диагностическую точность. Эластография выявила дополнительные очаги рака у 16,7% пациентов, не видимых на МРТ (46,2% из них – клинически значимый рак). Целевая биопсия увеличила выявление рака на 11,3%,

клинически значимого рака – на 34,2% ($p < 0,05$) при объеме биопсийного материала в 3–4 раза меньше.

Разработана прогностическая модель на основе линейной регрессии, включающая плотность простатспецифического антигена к объему переходной зоны, категории PI-RADS и ТрУЗИ-ЭСВ.

Полученные результаты достоверны и убедительны. Выводы обоснованы, логично вытекают из содержания работы и полностью отражены в положениях, выносимых на защиту. Разработанная система описания и терминологии для ТрУЗИ-ЭСВ и прогностические модели имеют научную и практическую ценность и могут быть рекомендованы для клинического применения.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость работы состоит в разработке комплексной методики ТрУЗИ-ЭСВ и системы описания и терминологии для стандартизированной оценки вероятности РПЖ. Впервые определены медианные нормы жесткости ткани предстательной железы у пациентов с повышенным уровнем простатспецифического антигена и установлены клинически применимые пороговые значения жесткости, превышение которых рассматривается как признак злокачественного новообразования. Разработана оригинальная прогностическая модель, основанная на данных мультипараметрической МРТ, ТрУЗИ-ЭСВ и плотности простатспецифического антигена переходной зоны, позволяющая с высокой точностью прогнозировать наличие РПЖ и его клинически значимых форм. Получено рационализаторское предложение «Способ оценки выявленных на мультипараметрической магнитно-резонансной томографии подозрительных очагов предстательной железы с помощью ультразвуковой эластографии сдвиговой волны» (удостоверение № 312, 09.10.2020).

Практическая значимость работы состоит в разработке нового метода диагностики РПЖ, позволяющего с большей эффективностью выявлять злокачественные новообразования на ранних стадиях, что подтверждается утвержденной инструкцией по применению: «Метод диагностики рака предстательной железы с использованием ультразвуковой эластографии» (№ 154-1121, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.02.2022). Разработанная система описания и терминологии для ТрУЗИ-ЭСВ позволяет стандартизировать оценку вероятности РПЖ по пяти категориям на основе комплексного анализа эхогенности, васкуляризации и жесткости ткани. Доказано, что совместное использование мультипараметрической МРТ и ТрУЗИ-ЭСВ повышает общую диагностическую точность до 65,9–67,7%, а целевая биопсия из подозрительных очагов увеличивает выявление РПЖ на 11,3% и клинически значимого рака на 34,2% при объеме биопсийного материала в 3–4 раза меньшем по сравнению с систематической биопсией. Установлено, что ТрУЗИ-ЭСВ позволяет выявлять дополнительные очаги РПЖ у 16,7% пациентов, не визуализирующиеся на МРТ, причем у 46,2% из них диагностируется клинически значимый рак.

Экономическая эффективность обеспечена сокращением объема биопсийного материала (снижение нагрузки на патологоанатомическую службу), возможностью обоснованного отказа от биопсии у 19,5% пациентов на основе прогностической

модели, что позволяет избежать необоснованных инвазивных вмешательств и связанных с ними затрат; совместное использование мультипараметрической МРТ и ТрУЗИ-ЭСВ оптимизирует диагностический алгоритм, снижая потребность в повторных исследованиях и сокращая общие затраты на диагностику; повышение точности диагностики клинически значимого РПЖ (вторая прогностическая группа и выше) позволяет своевременно назначать адекватное лечение пациентам с ранними стадиями (I-II стадия диагностирована у 95,8% пациентов), что снижает затраты на последующее лечение запущенных форм заболевания и уменьшает экономическое бремя, связанное с потерей трудоспособности. Социальная значимость диссертационного исследования заключается в улучшении диагностики РПЖ, что создает условия для своевременного радикального лечения пациентов трудоспособного и пожилого возраста, повышении качества их жизни. Выявление клинически значимого РПЖ на ранних стадиях позволяет провести органосохраняющее или радикальное лечение с благоприятным прогнозом, сохранить качество жизни и социальную активность пациентов. Разработанная СОТ для ТрУЗИ-ЭСВ и прогностическая модель позволяют снизить количество необоснованных биопсий (у 19,5% пациентов возможен обоснованный отказ от процедуры), что уменьшает психологическую нагрузку на пациентов, исключает риски осложнений, связанных с инвазивным вмешательством. Результаты исследования могут быть применены в онкологических и урологических учреждениях, занимающихся диагностикой и лечением пациентов с РПЖ, а также в учебном процессе учреждений дополнительного профессионального образования для обучения врачей – лучевых диагностов, урологов, онкологов и специалистов смежных специальностей.

Таким образом, диссертационная работа С.В. Шиманца решает научную и практическую задачу повышения эффективности диагностики рака предстательной железы с научной, практической, социальной и экономической значимостью.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликованы 19 научных работ: 1 монография, 6 статей в рецензируемых журналах (1 в зарубежном, 1 в моноавторстве), 11 тезисов докладов на научных конференциях, 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Разработано рационализаторское предложение. Всего имеется 6 публикаций по теме диссертации, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий. Общее количество авторских листов статей – 4,6 (с монографией 13,1). Результаты исследований представлены на научных съездах, конгрессах, конференциях в Республике Беларусь, ближнем и дальнем зарубежье. Требования по полноте опубликования научных результатов и положений, выносимых на защиту, выполнены.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Рукопись диссертации оформлена в соответствии с пунктами 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190) и «Инструкцией о порядке оформления

диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации» (постановление Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28.02.2024 № 3 в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.08.2022 г. № 5). Диссертация изложена на 134 страницах, включает введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, представленных в двух главах, заключения и списка использованных источников, включающего 273 наименования литературы, 19 публикаций соискателя.

Работа содержит 35 таблиц, 5 формул, иллюстрирована 8 рисунками. Заключение состоит из основных научных результатов и рекомендаций по их практическому использованию. Выводы и рекомендации соответствуют цели и задачам исследования. Имеется два приложения - инструкция по применению, рационализаторское предложение, акты внедрения.

Автореферат полностью отражает содержание работы, его разделы «Общая характеристика» и «Заключение» полностью соответствуют одноименным разделам диссертации. Принципиальных замечаний по представленной диссертации нет. Имеются единичные опечатки и неточности (на страницах 38, 49 диссертации), некоторые стилистические несогласования (на страницах 14, 16, 18, 19, 38) и сложные фразы, которые не влияют на общее положительное восприятие работы. Выявленные замечания носят, в основном, редакционный и технический характер и не влияют на научную ценность работы.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Представленная диссертационная работа С.В. Шиманца является самостоятельно выполненным научным трудом, что подтверждается весомым личным вкладом соискателя. Автор принимал непосредственное участие в обосновании темы исследования, определении цели и задач, разработке дизайна исследования и методов их решения. Совместно с научным руководителем сформулирована тема диссертации, поставлены цели и задачи. Соискателем лично проведены патентный и литературный поиски с анализом отечественных и зарубежных источников, написан обзор литературы. Автором разработана оригинальная методика исследования предстательной железы с использованием ТрУЗИ-ЭСВ и система описания и терминологии для оценки вероятности РПЖ по результатам визуализации. Соискатель организовал и провел диагностические мероприятия, осуществлял наблюдение за пациентами, принимал участие в диагностике, обработке медицинской документации. Автором самостоятельно создана электронная база данных пациентов в программе Excel, выполнен ее статистический анализ с использованием пакета программ SPSS, что свидетельствует о владении современными методами статистической обработки медико-биологической информации. На основании полученных результатов автором подготовлены выводы и практические рекомендации диссертационного исследования. С.В. Шиманец является соавтором разработанного «Метода диагностики рака предстательной железы с использованием ультразвуковой эластографии», на который подготовлена и утверждена инструкция по применению

№ 154-1121 от 28.02.2022, внедренная в практическую деятельность учреждений здравоохранения. Также автором разработано рационализаторское предложение «Способ оценки выявленных на мультипараметрической магнитно-резонансной томографии подозрительных очагов предстательной железы с помощью ультразвуковой эластографии сдвиговой волны». Общий вклад автора в выполнение работы составляет 89%, результаты труда сотрудников, участвовавших в исследовании, отражены в совместных публикациях. Всесторонний и глубокий анализ выполненного исследования, грамотная статистическая обработка данных, логичность и обоснованность полученных выводов свидетельствуют о достаточной научной квалификации автора диссертационной работы. Таким образом, научная квалификация соискателя соответствует степени кандидата медицинских наук, на которую он претендует, что подтверждается весомым личным вкладом в выполнение всех этапов исследования, наличием достаточного количества научных публикаций, включая монографию, статьи в рецензируемых журналах и тезисы докладов на международных и республиканских научных форумах, а также утвержденной инструкцией по применению и рационализаторским предложением.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли вопросы:

Учитывая факт, что показатель простатспецифического антигена является органоспецифическим, каким образом учитывались другие процессы и заболевания, которые могут приводить к повышению его уровня в отборе пациентов для включения в диссертационное исследование?

Имеются ли какие-либо референсные нулевые значения для количественного показателя жесткости при проведении ТрУЗИ-ЭСВ, подобно нулевому значению единиц Хаунсфильда в компьютерной томографии, которое соответствует воде?

Возможно ли провести дифференциальную диагностику измененной ткани предстательной железы по склеротическому или фиброзному типу с патологическими очагами в ней, подозрительными на рак, ведь в фиброзных измененных участках тоже может быть повышение показателей жесткости?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Сергея Валерьевича Шиманца «Диагностика рака предстательной железы с использованием ультразвуковой эластографии и магнитно-резонансной томографии» является завершенной, самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой, посвященной актуальной проблеме современной лучевой диагностики, а именно повышению эффективности раннего выявления РПЖ путем разработки и внедрения метода, включающего совместное применение ТрУЗИ-ЭСВ и мультипараметрической МРТ, и содержит новые научные результаты, имеющие существенное значение для клинической практики.

По актуальности, новизне и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», предъявляемых к кандидатским диссертациям. Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия может быть присуждена Шиманцу С.В. за:

- разработку методики трансректального ультразвукового исследования с эластографией сдвиговой волны и системы описания и терминологии для стандартизированной оценки вероятности рака предстательной железы, включающей анализ эхогенности, васкуляризации и жесткости ткани с установлением категорий оценки от 1 до 5;

- определение медианных норм жесткости ткани предстательной железы без признаков злокачественной патологии у пациентов с повышенным уровнем простатспецифического антигена (для периферической зоны – 19,4 кПа, для переходной зоны – 27,8 кПа) и установление клинически применимых пороговых значений жесткости, характерных для злокачественной опухоли (умеренное и выраженное повышение);

- доказательство эффективности совместного применения мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и трансректального ультразвукового исследования с эластографией сдвиговой волны, повышающего общую диагностическую точность выявления рака предстательной железы до 65,9–67,7% (ППК 0,7–0,8; $p < 0,001$) для опухолей различных прогностических групп;

- выявление дополнительной диагностической ценности эластографии сдвиговой волны, позволяющей обнаружить 16,7% очагов рака предстательной железы, не визуализируемых на магнитно-резонансной томографии, из которых 46,2% составляют клинически значимые опухоли ($GG \geq 2$), преимущественно локализованные в задних отделах органа;

- установление клинически значимых пороговых уровней жесткости для оценки подозрительных очагов, выявленных на магнитно-резонансной томографии: умеренное повышение – ≥ 25 кПа и $\geq 1,5$ КфЖ для периферической зоны, ≥ 30 кПа и $\geq 1,5$ КфЖ для переходной зоны; выраженное повышение – ≥ 70 кПа и $\geq 1,5$ КфЖ для обеих зон;

- доказательство преимущества целевого этапа биопсии перед систематическим: увеличение выявления рака предстательной железы на 11,3% и клинически значимого рака на 34,2% ($p < 0,05$) при объеме биопсийного материала в 3-4 раза меньшем, с долей опухолевой ткани 17,8% против 4,4% ($p < 0,001$);

- разработку прогностической модели для определения вероятности наличия рака предстательной железы и клинически значимого рака на основе данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, трансректального ультразвукового исследования с эластографией сдвиговой волны и плотности простатспецифического антигена переходной зоны, обладающей высокой диагностической информативностью (для клинически значимого рака: чувствительность 79,1%, специфичность 69,4%, ППК 0,823; $p < 0,001$).

Официальный оппонент
доцент кафедры лучевой диагностики
учреждения образования
«Гродненский государственный
медицинский университет»,
кандидат медицинских наук

А.С. Нечипоренко

Подпись Нечипоренко А.С.
Инспектор по кадрам отдела кадров
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

« 11 » 03 2026

