

ВІДГУК
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача відділом
радіоіндукованих онкологічних захворювань
ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини гематології та
онкології НАМН України
Литвиненко Олександра Олександровича
на дисертаційну роботу
Палія Максима Ігоровича
на тему «Удосконалення променевої терапії хворих на рак
передміхурової залози з урахуванням клініко-лабораторних та
молекулярно-біологічних показників»,
подану на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
зі спеціальності 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційного дослідження

Рак передміхурової залози (РПЗ) залишається однією з найпоширеніших онкологічних патологій серед чоловіків, незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні. Автор дисертації справедливо зазначає, що існуючі методи діагностики та прогнозування перебігу захворювання мають певні обмеження, а низька специфічність простат-специфічного антигену (ПСА), відсутність універсальних молекулярних маркерів агресивності РПЗ та необхідність вдосконалення стратегій променевої терапії (ПТ) – це лише деякі з проблем, які потребують вирішення.

Особливу увагу у своєму дослідженні Палій М. І. приділяє ролі мікроРНК у патогенезі та формуванні ступеня злоякісності РПЗ. Цей напрямок досліджень є надзвичайно перспективним, оскільки мікроРНК можуть слугувати як чутливими біомаркерами, так і потенційними мішенями для нових терапевтичних підходів.

Таким чином, дисертація присвячена актуальній проблемі сучасної онкології і має значний потенціал для внеску в розвиток радіобіології та клінічної онкології. Отримані автором результати можуть бути використані для розробки нових методів діагностики, прогнозування

перебігу та вдосконаленню підходів до лікування РПЗ, що дозволить підвищити його ефективність та покращити якість життя хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційне дослідження виконано на базі відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України в рамках науково-дослідних робіт за темами: «Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у формуванні ступеня злоякісності найбільш розповсюджених гормонозалежних новоутворень» (2019-2023 рр., номер державної реєстрації 0118U005468) та «Створення панелей пухлинно-асоційованих біомаркерів для ранньої діагностики та прогнозування перебігу раку передміхурової залози» (2022 р., номер державної реєстрації 0122U001976).

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Наукова новизна отриманих результатів дисертаційного дослідження Максима Ігоровича Палія полягає у вперше ідентифікованому комплексі клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних факторів, який асоціюється із високим ступенем злоякісності РПЗ та може бути використаний для оцінки доцільності застосування ПТ.

Автором доповнено існуючі знання про зв'язок рівня клініко-лабораторних маркерів пухлинного росту, таких як ПСА, TS, LT, ISF1, APP, AP, GH з клініко-патологічними особливостями РПЗ, а також з показниками загальної та безрецидивної виживаності хворих. Виявлено, що тривалість життя пацієнтів із РПЗ, частота і характер рецидивування пухлини, а також ризик розвитку ускладнень залежать від методики

проведення ПТ, зокрема від строків її проведення, разової та сумарної вогнищевих доз, кількості полів опромінення, індексу маси тіла тощо. Також, вперше ідентифіковано панель молекулярно-біологічних маркерів, що може бути використана для прогнозування перебігу РПЗ у пацієнтів проміжної групи ризику (Grade Group 2-3). Доведено, що високий рівень експресії мікроРНК-21 на фоні низької експресії мікроРНК-34а та -100 є характерною ознакою РПЗ з індексом Глісона 7 у пацієнтів, у яких протягом трьох років розвинулись віддалені метастази у кісткову тканину. Виявлений зв'язок показників експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК-21, -34а та -100 з особливостями молекулярного профілю РПЗ вказує на доцільність їх використання в якості додаткових факторів, асоційованих з патогенезом цієї форми раку.

Основні результати дисертаційного дослідження повністю відображені у наукових публікаціях. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, серед яких 10 статей. З них 4 статті опубліковані у журналах, що належать до фахових видань із переліку, затвердженого МОН України, 2 публікації з'явилися у виданнях, що індексуються наукометричними базами Scopus та Web of Science, 4 статті опубліковані у наукових виданнях, що не індексуються базами Scopus та Web of Science, а також 1 тези.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення отриманих результатів дисертаційного дослідження полягає в розробці та впровадженні алгоритму ефективного ПТ для різних клінічних варіантів перебігу РПЗ. Завдяки ідентифікації та аналізу комплексу прогностичних критеріїв, що враховують особливості організму та пухлинного процесу, вдалося значно підвищити точність оцінки ризиків його прогресування та підвищити ефективність лікування.

Доведено, що використання запропонованого алгоритму дозволяє суттєво знизити частоту рецидивів захворювання та віддаленого метастазування, що значно покращує як безпосередні, так і віддалені результати лікування пацієнтів з РПЗ.

Оптимізація персоналізованого лікування пацієнтів досягнута завдяки комплексному аналізу показників активності кислій простатичної фосфатази (АРР) та лютропіну (LT) у крові хворих. Показано, що при активності АРР понад 7,5 нг/мл та LT менше 2,5 мЕ/мл необхідно застосовувати дози опромінення ≥ 70 Гр, тоді як при підвищених показниках LT понад 7,5 мЕ/мл рекомендується опромінення на шляхи регіонарного лімфовідтоку.

Практичне значення роботи також підкреслюється можливістю використання показників активності АРР та лужної фосфатази (АР) для оцінки ризику виникнення віддалених метастазів у печінку та кісткову систему відповідно. Це відкриває нові можливості для персоналізації лікування та підвищення безрецидивної виживаності пацієнтів.

Крім того, запропонований метод прогнозування перебігу РПЗ, заснований на дослідженні рівня експресії мікроРНК-21, -34 та -100 у пухлинній тканині, дозволяє ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком рецидиву, що підвищує ефективність підбору індивідуальних терапевтичних підходів.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на низці вітчизняних і міжнародних конференцій, серед яких: на науково-практичних конференціях «Мовембер-2022: Зміна парадигми діагностики та лікування раку передміхурової залози. Ключові питання раку нирки» (м. Київ, 24-25 листопада 2022 р.); «Movember-2023: Новітні технології в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» (м.

Київ, 10-11 листопада 2023 р.); на міжнародній науковій конференції «Development of the healthcare sector in Ukraine: the path towards the European Union» (м. Ченстохова, Польща, 6-7 грудня 2023 р.); на Всеукраїнській науково-практичній конференції СОУУ-2024 «Досягнення та перспективи в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» (м. Київ, 19-20 квітня 2024 р.).

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

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, виконаним на високому методологічному рівні, що забезпечило досягнення поставленої мети. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, підтверджується ретельним використанням різноманітних методів дослідження, відповідним обсягом клінічного матеріалу та коректною статистичною обробкою отриманих даних. Достовірність наукових результатів забезпечена застосуванням сучасних і валідованих методів, таких як загальноклінічні методи (визначення патерну Глісона, стадії захворювання, оцінка виживаності хворих), променеві методи (сонографія, КТ, МРТ), гістологічні дослідження, ПЛР для визначення експресії мікроРНК, біохімічні (вимірювання активності АР, ГН у крові), а також імунохімічні та імуноферментні методи. Кожен із цих методів був адекватно застосований для дослідження відповідних аспектів РПЗ, що дозволило отримати комплексну та надійну картину розвитку захворювання.

Наукові положення та висновки, представлені в дисертації, підтверджуються високою репрезентативністю досліджуваного матеріалу та правильним застосуванням статистичних методів, таких як варіаційний, непараметричний, кореляційний, одно- та багатофакторний

дисперсійний аналіз. Це забезпечило точність і достовірність отриманих результатів, які були належним чином інтерпретовані та підтверджені сучасними літературними джерелами. Комісією з питань етики ІЕПОР ім.Р.Є.Кавецького НАН України відзначено, що при виконанні наукових Палія М.І. дотримані етичні принципи (протокол № 3 від 05.03.2024 року).

Високий ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень і висновків дисертаційної роботи, підтверджується дослідженнями особливостей експресії мікроРНК в системах *in silico* та *ex vivo* на клінічному матеріалі та вказують на значний потенціал для їх практичного застосування.

На першому етапі дослідження було проведено аналіз віддалених результатів лікування хворих на РПЗ з урахуванням клініко-патологічних маркерів пухлинного росту, таких як простатспецифічний антиген (PSA), загальний тестостерон (TS), лютеїнізуючий гормон (LT), інсуліноподібний фактор росту (ISF1), активність простатичної кислої фосфатази (APP), лужної фосфатази (AP), глікозилгідролази (GH) у крові хворих на РПЗ, що дозволило оцінити їх значення для моніторингу ефективності лікування і прогнозування перебігу захворювання.

До дослідження було залучено 1587 хворих на РПЗ, які перебували на обстеженні та лікуванні в Національному інституті раку за період з 2010 до 2021 року. Пацієнти були розподілені на підгрупи залежно від поширеності пухлинного процесу, групи ризику, морфологічної структури пухлини, характеру лікування та інших параметрів. Лікування включало як консервативні підходи, так і комбіноване лікування з радикальною простатектомією. Вік пацієнтів коливався від 52 до 82 років (середній вік $66,3 \pm 6,89$ років). Тривалість від появи симптоматики до встановлення діагнозу становила від 5 місяців до 17 років (середній час $3,2 \pm 0,19$ роки).

Хворі були розподілені за стадією захворювання: I стадія – 32,0%,

II – 28,0%, III – 13,5%, IV – 26,5%. Діагностичні показники підтверджували поширеність пухлинного процесу, рівень індексу маси тіла та інші клінічні параметри, що впливають на прогноз і ефективність лікування. Діагностика РПЗ та його метастазів базувалася на клінічних, лабораторних, променевих, фіброскопічних і цитологічних методах дослідження.

У результаті виконання дисертаційної роботи вперше ідентифіковано комплекс клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних факторів, що асоціюються з агресивністю перебігу РПЗ, що може бути використано для оцінки доцільності ПТ. Це доповнює існуючі знання про зв'язок рівня клініко-лабораторних маркерів пухлинного росту зі ступенем поширеності РПЗ та показниками загальної і безрецидивної виживаності хворих. Виявлено, що ефективність лікування залежить від методики проведення ПТ, що забезпечує високу точність прогнозування та підвищення ефективності лікування.

Розроблено алгоритм ефективного застосування ПТ при різних клінічних варіантах перебігу РПЗ, що дозволяє зменшити частоту рецидивів та віддаленого метастазування, покращити результати лікування. Запропоновано підходи до персоналізованого лікування, що враховують активність певних біомаркерів, таких як APP і LT, для оптимізації доз опромінення та мінімізації ризиків.

Висновки роботи підтверджуються ретельним статистичним аналізом і узагальненням отриманих результатів, що мають високу практичну значущість для сучасної онкології.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація складається з наступних розділів: анотація, вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, результати власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел. Роботу

викладено на 238 сторінках, проілюстровано 37 таблицями та 70 рисунками.

У «Вступі» автором аргументовано актуальність роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, висвітлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, а також окреслено особистий внесок дисертанта.

Розділ 2 «Матеріали і методи досліджень» містить відомості про методологічний підхід до проведення дослідження, включаючи детальний опис клініко-лабораторних, молекулярно-біологічних та статистичних методів аналізу.

Експериментальна частина дисертації побудована за логічною схемою, виконана на високому науково-методичному рівні з використанням сучасного обладнання. Результати власних досліджень представлені у розділах 3–6 дисертаційної роботи.

Розділ 3 «Значення клініко-лабораторних маркерів при різних варіантах перебігу раку передміхурової залози» охоплює дослідження значення цих маркерів у контексті діагностики та прогнозування РПЗ.

Розділ 4 «Ефективність променевої терапії у хворих на рак передміхурової залози і фактори, що її визначають» присвячений вивченню ефективності терапії в залежності від різних клінічних параметрів.

Розділ 5 «Ступінь впливу променевої терапії на ранні та віддалені результати лікування хворих на РПЗ» аналізує ефективність лікування РПЗ в довгостроковій перспективі.

Розділ 6 «Біоінформатичний аналіз показників експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК при РПЗ» присвячений дослідженню молекулярно-біологічних маркерів та їх значенню в прогнозуванні перебігу хвороби в системах *in silico* та *ex vivo*.

У розділі 7 «Аналіз та обговорення результатів дослідження» дисертантом проведено узагальнення отриманих результатів та їх

порівняння з існуючими даними літератури .

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності

У дисертаційній роботі «Удосконалення променевої терапії хворих на рак передміхурової залози з урахуванням клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних показників» під час тестування дисертації за допомогою системи Strike Plagiarism підтверджено, що робота містить посилання на джерела літератури, аналізовані при висвітленні матеріалу роботи, а текст наданих матеріалів дисертаційної роботи є автентичним, в якому відсутні елементи академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень. Все вищесказане дозволяє стверджувати про самостійність виконаного наукового дослідження.

Недоліки дисертації, щодо їх змісту та оформлення

1. У розділі 6 дисертації, що стосується біоінформатичного аналізу показників експресії мікроРНК, виявлено недостатню візуалізацію даних. Зображення графіків або діаграм, що ілюструють результати експресійного аналізу, могли б зробити інформацію більш зрозумілою та наочною для читача.

2. Деякі терміни та поняття в тексті використовуються без їх чіткого визначення, що може ускладнити розуміння матеріалу. У тексті є окремі стилістичні недоліки, які не впливають на загальну наукову цінність роботи, але потребують вичитки та корекції для покращення якості викладу.

3. Наприкінці розділу 7 «Аналіз та обговорення результатів дослідження» бажано було навести розроблений алгоритм оптимізації використання ПТ у хворих на РПЗ.

Запитання до дисертанта

1. Чи є у Вас дані щодо довгострокових результатів ПТ у пацієнтів з різним рівнем експресії мікроРНК, і як ці результати порівнюються з вашими поточними висновками?
2. Які з ідентифікованих клініко-лабораторних маркерів можуть бути використані для моніторингу перебігу пухлинного процесу та індивідуалізованої корекції схем лікування хворих на РПЗ?
3. Як Ви плануєте здійснювати подальше впровадження отриманих результатів у клінічну практику?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційне дослідження Палія Максима Ігоровича на тему «Удосконалення променевої терапії хворих на рак передміхурової залози з урахуванням клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних показників», представлене на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною завершеною науковою працею, що містить новітні наукові положення і практичну складову, які обґрунтовані отриманими результатами і розв'язують важливу наукову задачу – розробку підходів до індивідуалізації лікування хворих на РПЗ шляхом застосування ідентифікованої панелі клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних маркерів. За обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження та методичним рівнем виконання, дисертаційне дослідження відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. №40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про

присудження ступеня доктора філософії» (зі змінами, внесеними згідно із постановою Кабінету Міністрів України №341 від 21.03.2022р. та постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19.05.2023р.), а його автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ

Доктор медичних наук, професор,
завідувач відділом радіоіндукованих
онкологічних захворювань
ДУ «Національний науковий центр
радіаційної медицини гематології та
онкології» НАМН України

Литвиненко О. О.