

## ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Гарагатого Ігора Анатолійовича на дисертаційну роботу Мицика Юліана Олеговича на тему: «Застосування променевих та молекулярних біомаркерів у діагностиці, оцінці ефективності лікування та прогнозуванні виживаності у хворих із раком нирки», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія**

**Актуальність обраної теми дисертації.** Проблема удосконалення діагностично-лікувальних алгоритмів при нирково-клітинному раку є високоактуальною, оскільки, у світі та в Україні впродовж останніх 15 років показники захворюваності і смертності при даному захворюванні невідмінно зростають. Наразі не існує променевих чи молекулярних методів діагностики, які б дозволяли із достатньою точністю диференціювати нирково-клітинний рак від доброякісних пухлин нирок, запобігаючи невиправданим оперативним втручанням, а також визначати гістологічний підтип та ступінь диференціації новоутворення, що унеможлиблює вибір оптимальної тактики лікування чи активного спостереження та прогнозування перебігу захворювання. Це обумовлює необхідність подальшого розвитку і удосконалення діагностичних підходів.

Алгоритми скринінгу, раннього виявлення, моніторингу післяопераційного перебігу, діагностики локального рецидиву та прогнозування ефективності лікування нирково-клітинного раку не відповідають потребам сучасної онкоурології внаслідок відсутності достатньо чутливих біомаркерів, які б визначали характеристики хвороби неінвазивним шляхом, без променевого навантаження на хворого разом з відносно низькою економічною собівартістю. Існуючі номограми не дозволяють із достатньою точністю прогнозувати виживання хворих із даною патологією, жоден із вивчених молекулярних біомаркерів не продемонстрував достатньої достовірності при прогнозуванні раково-специфічного виживання.

Вказане свідчить про безумовну актуальність і нагальність дисертаційного дослідження.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Робота є частиною досліджень, що проводяться на кафедрі урології ФПДО, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, згідно з планом НДР і є фрагментом комплексної теми: «Рентген-ендоурологічні та інші малоінвазивні методи лікування хворих із патологією сечостатевої системи», ІН 40.02.0001.13, номер держреєстрації: 0113U004542.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Дисертантом доведена ефективність застосування дифузійно-зважених зображень МРТ та вимірюваного-коефіцієнта дифузії у якості діагностичних променевих біомаркерів нирково-клітинного раку (в тому числі при малому розмірі новоутворення), його диференціації від доброякісних пухлин нирок, визначення гістологічного підтипу та ступеню за Fuhrman, що є важливим для вибору оптимальної тактики лікування, стратифікації хворих до групи активного спостереження та прогнозування перебігу захворювання.

На основі променевих біомаркерів розроблено критерії діагностики метастатичної інвазії регіонарних лімфатичних вузлів та локального рецидиву нирково-клітинного раку. Важливим є те, що розроблені дисертантом діагностичні алгоритми дозволяють уникнути променевого навантаження на хворого, а отже знизити ризик розвитку радіаційно-індукованого раку.

На основі аналізу виживаності хворих із нирково-клітинним раком було доведено ефективність застосування дифузійно-зважених зображень та вимірюваного коефіцієнта дифузії у якості променевих біомаркерів для оцінки ранньої терапевтичної відповіді при системній терапії нирково-клітинного раку, що є важливим для уникнення дороговартісного, проте потенційно неефективного лікування.

Встановлена достатня ефективність застосування нових молекулярних біомаркерів, таких як вміст мікроРНК-15а та вільна РНК в сечі хворих, для діагностики нирково-клітинного раку та моніторингу післяопераційного перебігу. Була визначена прогностична роль тканинної експресії мікроРНК-15а. Застосування радіо-генетичного аналізу дозволило виокремити радіо-генетичні фенотипи пухлини та довести взаємозв'язок між ними та експресією мікроРНК-15а.

**Теоретичне значення результатів дослідження.** Теоретичне значення роботи полягає у науковому обґрунтуванні необхідності використання показників променевих та молекулярних біомаркерів у діагностиці, розрізненні гістологічних підтипів та ступенів диференціації, локального рецидиву, оцінці ефективності медикаментозного лікування і емболізації ниркових артерій, прогнозуванні виживаності у хворих на нирково-клітинний рак.

Отримано дані, які з патогенетичних позицій опосередковано свідчать про онкогенну роль мікроРНК-15а у розвитку нирково-клітинного раку.

Визначено роль радіо-генетичного аналізу при пошуку сурогатних біомаркерів нирково-клітинного раку.

**Практичне значення результатів дослідження.** Оптимізовано методи діагностики, передбачення ефективності лікування та прогнозування виживання хворих на нирковоклітинний рак. Розроблено концептуальні підходи до практичного використання променевих методик і молекулярних біомаркерів.

Запропоновано застосування нових променевих показників на основі МРТ, які дозволяють проводити диференціацію НКР із доброякісними пухлинами нирок, визначати гістологічний підтип пухлини та ступінь її за Fuhrman, що відповідає представленому терміну «променева біопсія». На основі отриманих даних обґрунтовано і впроваджено алгоритм діагностики НКР.

Продемонстрована доцільність визначення експресії мікроРНК-15а та рівнів вільної РНК у якості молекулярних біомаркерів НКР, їх місця у розробленому діагностичному алгоритмі.

Запропоновано методику прогнозування ефективності селективної емболізації ниркових артерій хворих із НКР. Розроблено діагностичні критерії локального рецидиву НКР на основі променевих маркерів.

Розроблена поліноміальна модель регресії на основі променевих характеристик пухлини дозволяє прогнозувати виживаність хворих на НКР без застосування молекулярних методів діагностики.

**Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота Мицика Ю.О. є закінченим науковим дослідженням і виконана на достатній кількості матеріалу. Відповідно до типу пухлини нирки було виділено репрезентативні групи дослідження у відповідності до типу пухлини нирки. Обстеження пацієнтів здійснено на високому рівні з використанням сучасних методів дослідження. Дослідження базується на даних обстеження 423 хворих з солідним нирково-клітинним раком, 45 пацієнтів із перехідно-клітинним раком ниркової миски, 87 з солідними доброякісними пухлинами нирок, 142 пацієнтів з кістозним нирково-клітинним раком, 166 хворих із доброякісними нирковими кістами, та крім цього, 64 парафінізованих тканинних зразків НКР та 15 – неураженої ниркової паренхіми.. Отримані результати досліджень систематизовані та проаналізовані за допомогою сучасних статистичних методів.

Викладення власних результатів є логічно пов'язаним з метою та задачами дисертаційної роботи. Проведений аналіз та узагальнення результатів досліджень свідчить про високий рівень підготовки дисертанта, його достатню фаховість та ерудицію. Основні положення, висновки та практичні рекомендації логічно впливають із змісту роботи та є аргументованими. Достатня кількість обстежених хворих, раціональний підхід до формування

груп, переконливі дані статистичної обробки зумовлюють достатньо високу достовірність отриманих результатів, на які спирався дисертант при формуванні висновків. Представлення отриманих даних супроводжується якісним ілюстративним матеріалом.

**Структура та зміст дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Обсяг роботи складає 343 сторінки друкарського тексту, який містить 82 рисунки і 40 таблиць. Список використаних джерел літератури включає в себе 470 робіт, з них 74 надруковано кирилицею і 396 – латиною.

У вступі розкрита суть і сучасний стан проблеми, обґрунтовано доцільність, сформульовано мету й задачі дослідження.

Розділ 1 містить критичний аналіз сучасних джерел інформації, на підставі яких розглянута проблема діагностики та лікування нирково-клітинного раку у ракурсі медико-соціальних проблем сучасної урології. Висвітлено фактори, які впливають на перебіг захворювання та вибір тактики лікування при нирково-клітинному раку. Проведено критичний аналіз вивчених променевих та молекулярних біомаркерів та лікувального, діагностичного, а також прогностичного алгоритмів на їх основі. Окреслено коло питань, які досі залишаються невирішеними, а саме: пошук неінвазивних діагностичних біомаркерів для диференціації нирково-клітинного раку від доброякісних пухлин нирок, визначення гістологічного підтипу та ступеню новоутворення за Fuhrman, що є необхідним для вибору оптимальної тактики лікування чи активного спостереження та прогнозування перебігу захворювання; удосконалення алгоритмів скринінгу, раннього виявлення, моніторингу післяопераційного перебігу, діагностики локального рецидиву та прогнозування ефективності лікування даної патології.

У розділі 2 автор описує основні дослідницькі заходи, що відображують світову інформацію, так і власний досвід. Спектр використаних досліджень

груп, переконливі дані статистичної обробки зумовлюють достатньо високу достовірність отриманих результатів, на які спирався дисертант при формуванні висновків. Представлення отриманих даних супроводжується якісним ілюстративним матеріалом.

**Структура та зміст дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Обсяг роботи складає 343 сторінки друкарського тексту, який містить 82 рисунки і 40 таблиць. Список використаних джерел літератури включає в себе 470 робіт, з них 74 надруковано кирилицею і 396 – латиною.

У вступі розкрита суть і сучасний стан проблеми, обґрунтовано доцільність, сформульовано мету й задачі дослідження.

Розділ 1 містить критичний аналіз сучасних джерел інформації, на підставі яких розглянута проблема діагностики та лікування нирково-клітинного раку у ракурсі медико-соціальних проблем сучасної урології. Висвітлено фактори, які впливають на перебіг захворювання та вибір тактики лікування при нирково-клітинному раку. Проведено критичний аналіз вивчених променевих та молекулярних біомаркерів та лікувального, діагностичного, а також прогностичного алгоритмів на їх основі. Окреслено коло питань, які досі залишаються невирішеними, а саме: пошук неінвазивних діагностичних біомаркерів для диференціації нирково-клітинного раку від доброякісних пухлин нирок, визначення гістологічного підтипу та ступеню новоутворення за Fuhrman, що є необхідним для вибору оптимальної тактики лікування чи активного спостереження та прогнозування перебігу захворювання; удосконалення алгоритмів скринінгу, раннього виявлення, моніторингу післяопераційного перебігу, діагностики локального рецидиву та прогнозування ефективності лікування даної патології.

У розділі 2 автор описує основні дослідницькі заходи, що відображують світову інформацію, так і власний досвід. Спектр використаних досліджень

дозволив автору отримати кінцеві результати і сформулювати науково і практично обґрунтовані висновки.

В розділі 3 автор наводить результати ретроспективного клініко-статистичного аналізу даних досліджень солідних і кістозних малих ниркових новоутворень (T1a) для чого проаналізовано показники променевих біомаркерів на основі КТ і МРТ та післяопераційних гістологічних заключень 232 хворих із солідними і 156 пацієнтів із кістозними малими новоутвореннями нирок.

Також наведені дані дослідження пухлин нирки розміром понад 4 см ( $\geq T1b$ ), на основі яких проведений аналіз показників променевих біомаркерів та післяопераційних гістологічних заключень 244 хворих із солідними і 152 пацієнтів із кістозними утвореннями нирок.

За результатами проведеного аналізу виокремлено найбільш чутливий та специфічний променевий біомаркер для неінвазивної диференційної діагностики нирково-клітинного раку та доброякісних пухлин нирок із визначенням гістологічного підтипу та ступеню новоутворення за Fuhrman та зменшеним променевим навантаженням на хворого (вимірюваний коефіцієнт дифузії дифузійно-зважених зображень МРТ).

Розділ 4 висвітлює результати експериментального дослідження із визначенням мікроРНК-15a та загальної РНК в сечі. Встановлено, що за наявності нирково-клітинного раку експресія мікроРНК-15a в сечі на 6 порядків перевищує показник контрольної групи, а в порівнянні з доброякісними пухлинами нирок – на 2 порядки. На 8-й день після нефректомії відмічалось зниження експресії в середньому на 99,53%, що підтверджує специфічність даного показника як чутливого діагностичного молекулярного біомаркера нирково-клітинного раку.

Розділ 5 присвячений вивченню променевих біомаркерів для прогнозування ефективності лікування локальних і розповсюджених форм нирково-клітинного раку та діагностики його локального рецидиву. За результатами дослідження запропоновано високочутливі біомаркери для прогнозування ефективності селективної емболізації ниркових артерій перед

нефректомією (індекс резистентності доплер-УЗД), діагностики локального рецидиву після оперативного лікування нирково-клітинного раку та прогнозування ступеню тканинної відповіді при медикаментозній терапії даної патології (вимірюваний коефіцієнт дифузії дифузійно-зважених зображень МРТ).

Розділ 6 характеризує особливості застосування тканинної експресії мікроРНК-15а для прогнозування виживаності хворих із нирково-клітинним раком. Визначено, що рівень тканинної експресії міР-15а тісно пов'язаний із тривалістю виживання хворих із нирково-клітинним раком, що свідчить на користь цієї молекулярної сполуки, як прогностичного біомаркери. Наведені дані опосередковано доводять онкогенну роль надекспресії міРНК-15а в патогенезі раку нирки.

Розділ 7 присвячений радіогенетичному аналізу взаємозв'язків результатів променевих та молекулярних досліджень хворих на нирково-клітинний рак. Запропонована поліноміальна модель регресії, до якої включено комбінацію шести променевих характеристик пухлини, дозволяє достовірно прогнозувати рівень тканинної експресії міР-15а без застосування молекулярних діагностичних методик.

Останнім розділом є резюме дисертації, яке відображає підсумок проведених досліджень. Дані власних спостережень автор порівнює з джерелами літератури, що дає можливість переконатись в коректності досліджень та висновків.

Висновки та практичні рекомендації дисертації обґрунтовані попереднім змістом і логічно впливають із результатів дослідження.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** Наукові положення, висновки та рекомендації, які сформульовані в дисертації та авторефераті, достатньо повно викладені в 42 наукових роботах, з яких 18 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 8 – в закордонних фахових виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз даних, 1 – в збірнику наукових праць, 1 – в міжнародному



фаховому електронному виданні, 10 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, 4 патенти на корисні моделі. Слід зазначити, що у 2016 р. публікація за темою дисертації була відзначена спеціальною нагородою Польської Асоціації Радіології.

Щодо вад і недоліків дисертація та автореферат містять деякі не досить вдалі стилістичні вислови, громіздкі фрази, важкі для сприйняття словосполучення. Проте, вказані недоліки не мають принципового характеру та не впливають на якість роботи і її загальний зміст.

Крім того, я маю такі запитання до автора:

1. Як ви пояснюєте відмінності у показниках вимірюваного коефіцієнта дифузії при різних гістологічних підтипах нирково-клітинного раку та його ступенях за Fuhrman?
2. Чи було проведено оцінку прогностичної ролі мікроРНК-15а, визначеної у сечі хворих із нирково-клітинним раком та співставлення таких даних із отриманими при вивченні прогностичної ролі тканинної експресії мікроРНК-15а.
3. Чому в проведений радіогенетичний аналіз не було включено вивчений вами біомаркер - вимірюваний коефіцієнт дифузії?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Результати дисертаційної роботи можуть бути використані в повсякденній практиці урологічних відділень за умови наявності відповідного оснащення. Матеріали дисертації можуть знайти своє місце для підготовки студентів, лікарів-інтерні і при вдосконаленні лікарів-фахівців.

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Мицика Юліана Олеговича на тему «Застосування променевих та молекулярних біомаркерів у діагностиці, оцінці ефективності лікування та прогнозуванні виживаності у хворих із раком нирки» є цілісною завершеною науковою працею в якій вирішена важлива проблема та отримані нові наукові дані в галузі урологічної науки, а саме – оптимізації діагностики, оцінки ефективності лікування та прогнозування виживаності хворих із

нирково-клітинним раком, а також зменшення променевого навантаження на хворого, шляхом застосування запропонованих променевих та молекулярних біомаркерів та їх поєднань.

За обсягом клінічного матеріалу, методологією дослідження, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладення принципових наукових положень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, змістом, обсягом та оформленням дисертація відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів...», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. та 06.09.2016 р. щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія.

**Офіційний опонент:**

професор кафедри урології, нефрології та андрології  
Харківського національного  
медичного університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор,  
Заслужений лікар України



Гарагатий І.А.