

ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Саричева Леоніда Петровича 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», поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія.

Актуальність обраної теми. Нирково-клітинний рак (НКТ) відносять до поширеної онкологічної патології, показники захворюваності і смертності при якій мають тенденцію до зростання. На підставі рутинних методів променевої діагностики і перкутанної біопсії часто не вдається диференціювати злоякісні новоутворення від доброякісних, визначати гістологічний підтип та ступінь диференціації, що обмежує прогнозування біологічної агресивності пухлини. Особливі труднощі виникають при пухлинах малих розмірів, у т. ч. кістозних утвореннях категорії ІІІ-ІІІ-ІV за Bosniak. Звертає увагу недосконалість променевих і молекулярних біомаркерів локального рецидиву і віддалених метастазів, недосконалість оцінки ранньої терапевтичної відповіді при поширених формах раку нирки. Вищезазначене зумовило актуальність та напрямок наукового дослідження, спрямованого на пошук ефективних методів діагностики, оцінки результатів лікування та прогнозування виживаності хворих на рак нирки.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до НДР Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького і є фрагментом комплексної теми: «Рентген-ендоурологічні та інші малоінвазивні методи лікування хворих із патологією сечостатевої системи», номер держреєстрації: 0113U004542.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі, їх достовірність та новизна. Дисертант поставив за мету підвищити ефективність лікування

хворих на рак нирки шляхом розробки та практичного застосування променевих і молекулярних біомаркерів для діагностики, оцінки ефективності лікування та прогнозування виживаності.

Робота базується на достатньому за об'ємом клінічному матеріалі - результатах обстеження та лікування 863 хворих з пухлинами нирок, глибокому аналізі вітчизняної та зарубіжної літератури, адекватних поставленій меті методах дослідження.

Висновки та наукові положення достовірні, логічно витікають із матеріалів дослідження.

Повнота викладу отриманих результатів дисертаційної роботи у наукових фахових виданнях. За темою дисертації опубліковано 42 наукові роботи, з яких 18 - у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 8 - у закордонних фахових виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз даних, 1 – у збірнику наукових праць, 1 – у міжнародному фаховому електронному виданні, 10 тез - у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 4 патенти на корисні моделі. У 2016 р. публікація за темою дисертації була відзначена спеціальною нагородою Польської Асоціації Радіології.

Значимість одержаних результатів для науки та практики полягає в тому, що автором запропоновано застосування нових променевих показників, які дозволяють диференціювати рак нирки із доброякісними новоутвореннями, визначати гістологічний підтип пухлини, оцінити ранню терапевтичну відповідь та передбачити онкологічні результати.

Доведено прогностичну роль експресії мікроРНК-15а пухлинної тканини та доведений її зв'язок з радіо-генетичним фенотипом пухлини. Розроблено концептуальні підходи до практичного застосування променевих методів і молекулярних біомаркерів, обґрунтовано і впроваджено алгоритм діагностики раку нирки.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику у Львівській та Івано-Франківській областях, що підтверджено актами впровадження.

Отримані наукові дані використовуються в навчальному процесі у Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького.

Оцінка змісту та якості оформлення дисертаційної роботи.

Дисертація викладена українською мовою відповідно до загальноприйнятого плану побудови наукового дослідження, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Обсяг роботи - 343 сторінки друкарського тексту, містить 82 рисунки і 40 таблиць. Список джерел включає 470 робіт, з них 74 - кирилицею і 396 – латиницею.

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

Аналіз джерел інформації свідчить, що НКР належить до захворювань із високою летальністю. Автор ретельно аналізує переваги і недоліки окремих методів діагностики та прогнозування онкологічних результатів, наголошуючи, що пошук новітніх променевих та молекулярних біомаркерів дозволить оптимізувати та підвищити ефективність лікувальних алгоритмів.

Розділ 2 характеризує матеріали і методи дослідження. Методики загальноклінічних, біохімічних, морфологічних, імуногістохімічних, інструментальних, радіологічних та молекулярних методів дослідження сучасні. Статистична обробка матеріалу дозволила підтвердити достовірність одержаних результатів.

Розділ 3 висвітлює результати удосконалення променевих методів діагностики НКР. Доведено, що ряд параметрів МРТ з високою точністю, чутливістю та специфічністю може використовуватись у якості «променевої біопсії» при солідних і кістозних новоутвореннях. При цьому, для проведення діагностичної процедури не обов'язковим є застосування контрастної

речовини, що дозволяє знизити вартість дослідження і променеве навантаження на хворого.

Розділ 4 присвячений дослідженню експресії мікроРНК-15а як молекулярного біомаркери раку нирки. Встановлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем експресії мікроРНК, злоякісністю та розміром пухлини. Характерно, що означений показник достовірно знижувався після хірургічного лікування. Доведена можливість прогнозувати мікроскопічну інвазію чашко-мискової системи за рівнем вільної РНК.

Розділ 5 висвітлює роль променевих біомаркерів у прогнозуванні результатів лікування хворих на НКР. Дисертант довів, що доплерографічний індекс резистентності може служити біомаркером ефективності селективної емболізації ниркових артерій. Ряд показників МРТ з високою точністю може свідчити про наявність локального рецидиву. Автором доведена можливість за допомогою променевих біомаркерів оцінити ранню терапевтичну відповідь при поширених формах раку нирки, що дозволяє уникнути неефективного високовартісного лікування із потенційними важкими ускладненнями.

Розділ 6 присвячений прогнозуванню виживаності хворих на рак нирки. На підставі ретроспективного дослідження доведений зворотній кореляційний зв'язок між рівнем експресії мікроРНК в тканинах пухлини та онкологічним результатом.

Розділ 7 характеризує новітній напрямок, що отримав назву «радіоеноміка» і позиціонується як компонент високоточної персоналізованої медицини. Дисертантом запропонована модель, яка на підставі променевих ознак дозволяє без застосування генетичних методів передбачати рівень тканинної експресії мікроРНК-15а, тим самим неінвазивно і досить точно прогнозувати онкологічний результат.

Розділ 8 узагальнює отримані результати у контексті з даними літератури. Проведене дослідження має багатоплановий характер, дозволяє підвищити ефективність лікування, оцінити ранню терапевтичну відповідь

при поширених формах раку нирки, прогнозувати виживаність хворих, відкриває перспективи радієноміки у хворих онкологічного профілю.

Висновки у повній мірі відображають результати наукової роботи.

Таким чином, поставлені мета і задачі дослідження вирішені.

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Рекомендації щодо впровадження результатів дослідження.

Результати наукового дослідження дозволяють підвищити ефективність лікування хворих на НКР і рекомендуються для впровадження у клінічну практику та навчальний процес у медичних вузах і післядипломній підготовці лікарів-урологів, радіологів, онкологів.

Зауваження до дисертаційної роботи.

За своєю актуальністю та науковою новизною, яка полягає у розробці та практичному застосуванні променевих і молекулярних біомаркерів для діагностики, оцінки ефективності лікування та прогнозування виживаності у хворих на рак нирки, оригінальним дизайном дослідження та манерою викладення матеріалу робота складає гарне враження.

Приципових зауважень немає. Поодинокі невдалі вирази не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому. При цьому, на мій погляд, розділи 3 та 4 перевантажені ілюстративним графічним матеріалом, а ряд запропонованих алгоритмів та висновків виглядають занадто громіздкими, що ускладнює їх сприйняття.

У порядку дискусії виникають запитання:

1. З якою частотою, за Вашими даними, мають злоякісний характер кістозні утворення категорії ІІF-ІІІ-ІV за Bosniak?

2. Чому саме індекс резистентності Ви вибрали в якості маркера ефективності селективної емболізації ниркових артерій перед хірургічним втручанням?

3. Частота невиправданих нефректомії при новоутвореннях нирки, у т. ч. при доброякісних пухлинах, за Вашими даними?

4. Порівняльна ефективність КТ та МРТ у стадіюванні, оцінці терапевтичної відповіді та прогнозуванні виживаності хворих на рак нирки?

5. Перспективи застосування мікроРНК-15а та інших молекулярних біомаркерів пухлинного процесу в клінічній практиці як рутинного методу?

Висновок

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 закінченим науковим дослідженням, що характеризується науковою новизною та сучасним підходом до реалізації складної проблеми онкоурології. За актуальністю теми, обсягом досліджень, науковою новизною та практичною спрямованістю дисертаційна робота Мицика Юліана Олеговича повністю відповідає вимогам “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань” ДАК України, які ставляться до докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія.

Завідувач кафедри урології з судовою медициною
Вищого державного навчального закладу України
“Українська медична стоматологічна академія”
доктор медичних наук, професор

Л.П. Саричев

