

## **Відгук**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора В.І. Зайцева на дисертаційну роботу Ю.О. Мицика «Застосування променевих та молекулярних біомаркерів у діагностиці, оцінці ефективності лікування та прогнозуванні виживаності у хворих із раком нирки» представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю – 14.01.06 – урологія**

### **1. Актуальність обраної теми дисертації**

Мициком Ю.О. до офіційного захисту представлена актуальна робота по дискутабельному та недостатньо вивченому розділу урології, що стосується діагностики та лікування нирково-клітинного раку. Відомо, що нирково-клітинний рак є поширеною онкологічною патологією, яка знаходиться поміж десяти найбільш розповсюджених злоякісних новоутворень в цілому та на шостому місці по частоті виявлення у чоловіків. Захворюваність на дану патологію у світі щорічно зростає на 2%, при цьому, вона розвивається у 1 з 63 осіб впродовж їхнього життя. Щороку кількість вперше виявлених випадків нирково-клітинного раку становить близько 271 000, а кількість смертей від цієї патології - 116 000. В Україні впродовж останніх 15 років показники захворюваності і смертності при нирково-клітинному раку мають виражену тенденцію до зростання. Щороку кількість нових випадків даного захворювання в нашій державі збільшується в середньому на 3%. Так, з 1999 до 2017 рр. стандартизований показник захворюваності зріс на 47% (з 8,1 до 11,9 на 100 тисяч населення), а стандартизований показник смертності - на 16% (з 4,3 до 5,0 на 100 тисяч населення).

Актуальність обраної проблеми обумовлена і тим, що неінвазивна та точна диференціація нирково-клітинного раку і доброякісних пухлин нирок на доопераційному етапі все ще не є можливою. Особливі труднощі виникають при діагностиці малих ниркових новоутворень: в такому разі

чутливість та специфічність не перевищують 79-85% та 33-44% відповідно. Внаслідок цього, за різними даними, 11-34% нефректomій при підозрі на нирково-клітинний рак, проводяться за наявності доброякісної пухлини нирки. За даними Європейської асоціації Урології, на відміну від деяких інших онкоурологічних захворювань, для нирково-клітинного раку все ще не існує чутливого та специфічного біомаркеру, який би міг застосовуватись із діагностичною чи прогностичною ціллю, або для передбачення ефективності лікування. Існуючі алгоритми діагностики не дозволяють на доопераційному етапі з достатньою точністю проводити диференціацію даного захворювання, визначати гістологічний підтип та ступінь диференціації пухлини, що унеможлиблює вибір оптимальної тактики лікування чи активного спостереження та прогнозування перебігу захворювання.

В цілому, зазначена проблема обумовила необхідність розробки нових рекомендацій щодо діагностики та лікування нирково-клітинного раку.

Розуміючи актуальність та складність проблеми нирково-клітинного раку як у фундаментальному, так і в прикладному медичному аспекті, Ю.О. Мицик чітко сформулював мету та завдання дослідження.

## **2. Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконувалася відповідно до плану науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, і є фрагментом НДР кафедри урології ФПДО «Рентген-ендоурологічні та інші малоінвазивні методи лікування хворих із патологією сечостатевої системи» (№ держреєстрації 0113U004542).

## **3. Наукова новизна отриманих результатів**

На підставі даних дисперсійного аналізу була доведена можливість застосування дифузійно-зважених зображень МРТ та вимірюваного-коефіцієнта дифузії у якості новітніх діагностичних променевих біомаркерів

даного захворювання. Було встановлено роль променевих біомаркерів із використанням КТ та МРТ при визначенні диференціації малих ниркових новоутворів.

За допомогою мультиваріантного аналізу було доведено роль променевих біомаркерів на основі УЗД у оцінці ефективності селективної емболізації ниркових артерій хворих із нирково-клітинним раком. Було представлено результати вивчення ролі новітніх променевих біомаркерів на основі МРТ при діагностиці локального рецидиву даного захворювання, застосування яких що дозволяє уникнути променевого навантаження на хворого. На підставі результатів аналізу виживаності хворих із нирково-клітинним раком було доведена ефективність застосування дифузійно-зважених зображень та вимірюваного коефіцієнта дифузії у якості новітніх променевих біомаркерів для оцінки ранньої терапевтичної відповіді при системній терапії нирково-клітинного раку.

Дисертантом вперше доведений високий потенціал експресії мікроРНК-15а, визначеної за допомогою зворотної транскрипції та полімеразної-ланцюгової реакції та вільної РНК визначеної за допомогою спектрофотометрії в сечі хворих, у діагностиці нирково-клітинного раку та моніторингу післяопераційного періоду. Була доведена прогностична здатність експресії мікроРНК-15а визначеної в тканинах пухлини. Вперше було проведено радіо-генетичний аналіз досліджуваних хворих із нирково-клітинним раком, було виокремлено радіо-генетичні фенотипи пухлини та доведено зв'язок між ними та експресією мікроРНК-15а.

#### **4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження**

Дисертація містить важливий матеріал для вдосконалення методів діагностики, передбачення ефективності лікування та прогнозування виживання хворих із нирково-клітинним раком. На основі отриманих даних було розроблено власні концептуальні підходи до практичного використання існуючих і новітніх променевих і молекулярних біомаркерів.

Вперше було доведено, що застосування нових променевих біомаркерів на основі МРТ дозволяє проводити диференціацію нирково-клітинного раку із доброякісними пухлинами нирок, визначати гістологічний підтип пухлини та ступінь її за Fuhrman, що дозволило сформулювати термін «променева біопсія». На основі отриманих даних було розроблено алгоритм діагностики, який включає нові критерії диференціації малих ниркових новоутворів та уможливорює зменшення променевого навантаження на пацієнта.

В результаті радіогенетичного дослідження вперше була запропонована поліноміальна модель передбачення експресії мікроРНК-15а у хворих із нирково-клітинним раком, на основі виключно даних променевих обстежень, що дозволяє проводити передбачення їх виживаності при недоступності генетичної діагностики. Визначено роль радіогеноміки у персоналізованому веденні хворих із даним захворюванням.

## **5. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі**

Дисертаційна робота Мицика Ю.О. є закінченим науковим дослідженням і виконана на достатній кількості матеріалу. Судячи з отриманого автором фактичного матеріалу, ступінь надійності результатів, обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у роботі є високим.

Дослідження базується на даних обстеження, результатів лікування та архівних історій хворіб 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. Відповідно до типу пухлини нирки було виділено групи. Дослідження виконувалось на базах кафедр урології, радіології та патологічної анатомії Львівського національного медичного університету ім.

Данила Галицького, урологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, відділень урології та патологічної анатомії Клінічної міської комунальної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова, відділення урології Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, лабораторії молекулярно-генетичного аналізу відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології НАМН імені О.О.Богомольця, м. Київ, кабінетів МРТ та КТ медичного центру «Євроклінік», м. Львів, відділу променевої діагностики Шпиталю Швентей Родзіни, м. Жешів, Польща, відділення променевої діагностики Клінічного воєводського шпиталю ім. Св. Ядвігі Крульowej, м. Жешів, Польща та клініки урології Вроцлавського медичного університету, м. Вроцлав, Польща, впродовж 2013-2018 рр.

Обстеження пацієнтів з усіх груп здійснено на сучасному науковому рівні з використанням інформативних методів дослідження. Сформовані групи обстежених є репрезентативними. Отримані автором результати досліджень систематизовані та проаналізовані за допомогою сучасних статистичних програм.

Викладення власних клінічних та експериментальних результатів логічно пов'язане з метою та задачами дисертаційної роботи, а також з інтерпретацією літературних джерел. Проведений аналіз та узагальнення результатів досліджень свідчить про високий рівень підготовки дисертанта, його фаховість та ерудицію. Висновки віддзеркалюють фактичні дані, що були отримані дисертантом.

## **6. 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, в 8 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. У 2016 р. публікація за темою дисертації була відзначена спеціальною нагородою Польської Асоціації Радіології.

## **7. Недоліки дисертаційної роботи щодо змісту та оформлення**

Важко знайти суперечності в роботі, що виконана за певним планом та базується на сучасних високоінформативних експериментальних і клінічних методах досліджень. Все ж бажано було б почути пояснення здобувача на декілька запитань, які становлять науковий інтерес, хоча і не мають принципового характеру.

В процесі рецензування роботи виникли такі питання та зауваження:

1. В роботі не представлені інші, рідкісні гістологічні підтипи нирково-клітинного раку, такі, як карцинома збірних каналців Белліні, карцинома асоційована із транслокацією Хр 11.2, медулярна карцинома нирки.
2. У роботі було б ширше висвітлити патофізіологічні причини надмірно експресованої мікроРНК-15а при нирково-клітинному раку, а також більше уваги присвятити поясненню зав'язку експресії із ступенем пухлини за Fuhrman та відсутністю її відмінностей при різних гістологічних підтипах раку нирки.
3. За даними дисертанта, різні гістологічні підтипи нирково-клітинного раку демонстрували достовірні відмінності у середніх значеннях вимірюваного коефіцієнта дифузії, проте, в роботі занадто стисло висвітлено патофізіологічні та патоморфологічні аспекти таких результатів. Це ж стосується різних ступенів диференціації нирково-клітинного раку за Fuhrman.
4. Робота не позбавлена деяких стилістичних та друкарських помилок.

Проте, зазначені недоліки істотно не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Мицика Ю.О. «Застосування променевих та молекулярних біомаркерів у діагностиці, оцінці ефективності лікування та прогнозуванні виживаності у хворих із раком нирки» є закінченим самостійним науковим дослідженням, у якому міститься нове вирішення актуальної проблеми урології – підвищення ефективності діагностики, оцінки ефективності лікування та прогнозування виживаності хворих із нирково-клітинним раком, а також зменшення при цьому променевого навантаження на хворого шляхом застосування новітніх променевих та молекулярних біомаркерів та відповідної розробки діагностично-лікувальних алгоритмів.

За актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною та практичною цінністю одержаних результатів дисертаційна робота Мицика Юліана Олеговича повною мірою відповідає вимогам п. 10 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24. 07. 2013 р. та №656 від 19.08.15 р., а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 «урологія».

Офіційний опонент: професор кафедри урології та нейрохірургії

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»,

доктор медичних наук, професор

В.І. Зайцев

