

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента, завідувача кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

Челпанової Ілони Владиславівни

на дисертаційну роботу Дудаша Андрія Петровича

«Інфільтративний протоковий рак грудної залози: клініко-морфологічні

та імуногістохімічні особливості різних молекулярних підтипів і

прогнозування перебігу», представлену до разової спеціалізованої

вченої ради ДФ 35.600.080 Львівського національного

медичного університету імені Данила Галицького

МОЗ України на здобуття наукового ступеня

доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю

222 Медицина

Актуальність теми дисертації

Рак грудної залози є найчастішою на сьогоднішній день злоякісною пухлиною у жінок. Захворюваність і смертність продовжують і далі зростати, незважаючи на значне покращення ранньої діагностики та застосування післяопераційної ад'ювантної терапії.

Рак грудної залози є однією з найпоширеніших злоякісних пухлин у європейській популяції. За оцінками експертів, на рак грудної залози припало 13,3% усіх нових випадків раку, діагностованих у країнах ЄС-27 у 2020 році, що робить його найпоширенішим видом раку серед населення ЄС. За підрахунками фахівців, на його частку припадає 28,7% усіх нових випадків раку у жінок.

За показником захворюваності жіночого населення України рак грудної залози також зберігає тенденцію до зростання. Згідно даних Національного канцер-реєстру тільки у 2020 р. в Україні на рак грудної залози захворіли

12164 жінки і померли 5156, тобто на кожні 10 нових випадків раку зареєстровано 4 смерті від нього.

За даними ВООЗ головною метою боротьби з раком грудної залози є зниження глобальної смертності від цієї злоякісної патології. Для досягнення цих цілей, на думку експертів, необхідне раннє виявлення, своєчасна діагностика і комплексне лікування раку грудної залози. Все це засвідчує важливість раку грудної залози не тільки як загальносвітової проблеми сучасної медицини, але і як глобальної соціально-значущої патології.

Зі збільшенням можливостей лікування раку грудної залози в епоху прецизійної медицини продовжуються дослідження клінічних, морфологічних, імуноморфологічних прогностичних чинників цієї злоякісної гетерогенної патології, що є головною стратегією для розуміння розвитку і перебігу захворювання, для оцінювання персоналізованого підходу і прогнозу, а також для ймовірної відповіді на специфічну терапію. Таким чином, сучасним напрямом терапії хворих на рак грудної залози є індивідуалізація (персоніфікація) лікування на підставі удосконалення знань щодо біологічних особливостей пухлинного процесу з пошуком чинників, які характеризують прогресування пухлинного процесу і прогноз перебігу даного виду злоякісного процесу.

Найбільш важливими є такі клінічні, морфологічні і біологічні прогностичні чинники, як вік пацієнток, стан оваріально-менструального циклу, стадія захворювання, розмір пухлини, ступінь гістологічної диференціації, проліферативна активність пухлинних клітин, характеристики тканини по краю резекції, ураження судин пухлинними клітинами, інфільтрація оточуючих тканин, рецепторний статус і статус регіонарних лімфатичних вузлів. Досліджуються також нові додаткові багатообіцяючі чинники, серед яких епітеліальний кадгерин (Е-кадгерин), що відіграє важливу роль у процесі клітинної адгезії і є потужним супресором інвазії та метастазування, циклооксигеназа-2 (COX-2) і її важлива роль у пухлинній

трансформації, проліферації клітин і неоваскуляризації, пухлино-інфільтруючі лімфоцити та інші, які зможуть пояснити, чому порівнювані за поширеністю і гістологічною структурою пухлини відрізняються за агресивністю перебігу захворювання. Саме тому метою дисертаційної роботи автора стало підвищення якості діагностики інфільтративного протокового раку грудної залози шляхом визначення клініко-морфологічних, ультраструктурних та імуногістохімічних особливостей молекулярних підтипів і встановлення їх зв'язку з прогностичними чинниками перебігу захворювання.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (№ державної реєстрації 0118U000100, термін виконання 2018-2022 роки) і «Вивчення патогенетичних механізмів та патоморфологічних особливостей захворювань ендокринної, серцево-судинної, дихальної, нервової, травної, сечовидільної та репродуктивної систем з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (№ державної реєстрації 0123U201668, термін виконання 2023-2027 роки).

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №3 від «20» листопада 2019 року).

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

Достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, обумовлені адекватно обраними науково-методичними підходами для вирішення мети і завдань дослідження, достатнім обсягом дослідженого матеріалу, базуються на достатній кількості проведених морфологічних досліджень інфільтративного протокового раку грудної залози, застосуванні адекватних і сучасних патоморфологічних, в тому числі імуногістохімічних, морфометричних, електронно-мікроскопічних методів та математично-статистичного аналізу отриманих результатів.

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи достатньо висвітлені в публікаціях дисертанта. Робота ілюстрована високоякісними мікрофотографіями та електроннограмами препаратів, діаграмами і таблицями, які цілком відображають обсяг проведених досліджень.

Вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджується їх апробацією у відкритому друку. Основні положення і результати дослідження були оприлюднені і доповідалися здобувачем та отримали позитивну оцінку на міжнародних науково-практичних конференціях і форумах.

Матеріали дисертаційного дослідження розглянуто членами комісії з питань біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького і встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11. 2000 року (протокол №1 від 20.01. 2020 року і №7 від 26.06. 2023).

У роботі не були використані ідеї та розробки, які належать співавторам опублікованих робіт. Все вищевказане свідчить про те, що отримані результати, а також наукові положення і висновки дисертації є достатньо обґрунтованими та достовірними.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукову новизну проблеми, що вивчається автором, можна оцінити відразу в декількох аспектах: методичному, клініко-морфологічному, імуногістохімічному, морфометричному, електронно-мікроскопічному.

Гістологічними та електронно-мікроскопічними методами в порівняльному аналізі вперше встановлено, що інфільтративна протокова карцинома грудної залози демонструє гетерогенність морфологічної будови та ультраструктури інвазивного компонента залежно від молекулярно підтипу.

За допомогою імуногістохімічних, морфометричних і статистичних методів визначено рівні експресії E-кадгерину, циклооксигенази-2 (COX-2), маркера CD31 ендотелію, лімфоїдної запальної інфільтрації в молекулярних підтипах інфільтративного протокового раку грудної залози і їх зв'язки з відомими прогностичними чинниками.

Моделювання прогностичних рівнів пухлино-інфільтруючих лімфоцитів при різних молекулярних підтипах інфільтративного протокового раку грудної залози дало змогу спрогнозувати значення експресії показників лімфоцитів CD3, CD20, CD56 для пацієнтів кожної групи залежно від поданих чинників.

Практичне значення результатів дослідження

Робота має обґрунтовану конкретну практичну спрямованість. На підставі гістологічних, імуногістохімічних та електронно-мікроскопічних досліджень встановлено, що молекулярні підтипи інфільтративного протокового раку грудної залози мають свої характерні особливості, що необхідно враховувати у діагностичному процесі.

Доведено важливість встановлення морфологічних особливостей інвазивного компонента і внутрішньопухлинної гетерогенності в протоковому раку грудної залози. Вона полягає в тому, що різна гісто- та цитоархітектоніка морфологічних структур (альвеолярні, солідні, трабекулярні, тубулярні, окремі групи пухлинних клітин) характерна для люмінального А-підтипу, а переважання морфологічних структур одного типу (солідні чи трабекулярні) характерні для потрійного негативного підтипу.

Запропоновано виділення пухлин з надмірною експресією циклооксигенази-2 (COX-2) в окрему групу на основі дослідження та оцінки експресії, так як надмірна експресія циклооксигенази-2 (COX-2) асоціювалася з потрійним негативним та позитивним (Her-2/neu+) (епідермальним фактором росту 2 типу) фенотипами з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб оцінки вазоархітектоніки в інфільтративному протоковому раку грудної залози (Інформаційний лист про нововведення, 2023).

Результати наукового дослідження з успіхом впроваджені в практичну роботу Західноукраїнської гістологічної лабораторії, патологоанатомічного відділення Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, патологоанатомічного відділення комунального підприємства «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради.

Повнота викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, в опублікованих працях, апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації викладені у 29 опублікованих наукових роботах, серед яких 9 статей, з яких 1 стаття у колективній монографії,

виданій закордоном (Collective monograph Medical University of Lublin, Poland), 2 статті – у закордонних фахових наукових виданнях, що входять у наукометричну базу Scopus, 2 статті – у закордонних фахових наукових виданнях (Польща), 4 статті – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України; 18 робіт – у матеріалах конгресів і конференцій.

Основні наукові положення були представлені на престижних конференціях і конгресах: 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference (17–21 March 2021), 18th St. Gallen International Breast Cancer Conference (Vienna 15-18.03.2023), XXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Patologów, Poznan, 13-15.10.2022), 14th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists (May 10-13th, 2018, Warsaw, Poland) та інші.

Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 269 сторінках друкованого тексту, з них 164 сторінки займає основна частина, оформлена згідно існуючих вимог. Дисертація складається із анотацій українською та англійською мовами, переліку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел і додатків. Список використаної літератури містить 274 джерела на 33 сторінках. Робота ілюстрована 71 рисунком на 38 сторінках, містить 21 таблицю на 13 сторінках, додатки окремо займають 20 сторінок.

Вступ дисертації написаний відповідно до регламентованих рубрик. У вступі висвітлено актуальність дисертаційної роботи, її зв'язок з науковими програмами, обґрунтована необхідність проведення наукового дослідження, мета та завдання для її вирішення, предмет та методи дослідження, наукова новизна отриманих результатів та її практична цінність.

Розділ 1 складається з 4 підрозділів, у якому автор в аналітичному та

порівняльному аспектах викладає погляди вітчизняних та іноземних науковців на особливості молекулярних підтипів інфільтративного протокового раку грудної залози, визначає проблемні питання та окреслює основні напрями їх подальшого вирішення. Розділ складається з чотирьох підрозділів і представлений на 27 сторінках.

У **Розділі 2** «Матеріали та методи дослідження» після проведення стандартизації за цільовими віковими, клінічними та гістологічними параметрами загальна вибірка із 193 хворих була класифікована на основі статусу експресії різноманітних чинників: рецептора естрогенів (ER) / – рецептора прогестерону (PR) / рецептора епідермального фактору росту- тип 2 (HER-2/neu) та індексу проліферативної активності (Ki-67) на чотири молекулярні підтипи відповідно консенсусних визначень молекулярних підтипів St. Gallen і сформовані наступні когорти: люмінальний А підтип; люмінальний В підтип; Her-2/neu; потрійний негативний. У розділі представлено детальний опис морфологічних методів дослідження, в тому числі імуногістохімічних, морфометричних, електронної мікроскопії і статистичних методів, що дозволяє у повному обсязі розв'язати поставлені завдання.

У **Розділі 3** представлено результати власних морфологічних та електронно-мікроскопічних досліджень. Автором викладені особливості морфологічної будови інвазивного компонента, варіанти поверхневої конфігурації пухлинних клітин при скануючій електронній мікроскопії. Розділ проілюстрований мікрофотографіями з підписами і позначками, електроннограмами високої якості, графіками і таблицями.

Розділ 4 описує результати власних імуногістохімічних досліджень Е-кадгерину, циклооксигенази-2, розподілу пухлино-інфільтруючих лімфоцитів, неоваскуляризації в різних молекулярних підтипах інфільтративного протокового раку грудної залози. Автором досліджено кореляційні зв'язки між експресією вище перелічених маркерів, що характеризують інвазивні

властивості пухлини, і відомими прогностичними чинниками перебігу захворювання T, N, G. Супроводжується розділ мікрофотографіями високої якості, графіками і таблицями.

Розділ 5 представляє порівняльну характеристику прогностичних змінних та кореляційні і поєднані взаємозв'язки між ними і відомими прогностичними чинниками. Автором встановлено, що наявність дилатованих та атипово дилатованих капілярів, структур з частковою ендотеліальною вистилкою корелювала з такими прогностичними параметрами, як E-кадгерин, циклооксигеназа-2 (COX-2), інфільтруючими пухлину лімфоцитами, щільність та інтенсивність їх експресії, морфологічні структури в інвазивному компоненті. Кореляційний зв'язок за Спірменом показав наявність прямої помірної кореляції між ступенем диференціації пухлини (G) і низькою експресією E-кадгерину, між низькою експресією E-кадгерину і внутрішньопухлинними CD3-лімфоцитами, між G та внутрішньопухлинними CD3-лімфоцитами. Розділ проілюстрований тривимірними діаграмами і графіками.

У **Розділі 6** подано мультифакторний регресійний аналіз для прогнозу значення показників CD3, CD20, CD56 для пацієнтів кожної групи, залежно від поданих чинників. Використання мультифакторного регресійного аналізу виявило суттєвий сильний вплив незалежних клініко-патогістологічних факторних ознак на рівень лімфоцитів (внутрішньопухлинних та на інвазивному краї) в люмінальних і нелюмінальних підтипах карцином грудної залози. Розділ супроводжується таблицями, рисунками і рівняннями.

В кінці кожного розділу подано висновки і перелік наукових праць, в яких представлені результати дослідження.

Висновки конкретні, узгоджені з завданнями досліджень і повністю відображають суть проведеного дослідження. Список використаних джерел включає сучасні наукові праці, серед яких переважна більшість опублікована

в міжнародних фахових реферованих періодичних виданнях з високим індексом цитування.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Рукопис дисертаційної роботи Дудаша Андрія Петровича «Інфільтративний протоковий рак грудної залози: клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості різних молекулярних підтипів і прогнозування перебігу» на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина перевірено на плагіат за допомогою програми «StrikePlagiarism.com». У рукописі дисертаційної роботи не встановлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікацій, фабрикації та інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом наукового дослідження.

Аналіз матеріалів дисертації та публікацій здобувача не виявив порушення автором академічної доброчесності. Дисертаційна робота Дудаша Андрія Петровича є оригінальною завершеною науковою працею.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

За якістю та стилем викладення матеріалу дисертаційна робота відповідає сучасним вимогам. Суттєвих зауважень немає, але існують окремі недоліки: наприклад, в огляді літератури (розділ 1.3) забагато, на наш погляд, клініко-терапевтичної інформації і її можна було значно скоротити. Бажано було б на оглядових гістологічних препаратах зробити позначення окремих структур. У тексті подекуди зустрічаються описки, орфографічні та пунктуаційні помилки. Зроблені зауваження та побажання не є принциповими, не зменшують її якість і не впливають на загальну позитивну оцінку.

У порядку наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Автор ідентифікував В (CD 20) лімфоцити. Чи була можливість визначити CD 19 – більш інформативний маркер?
2. Чи були проаналізовані історії хвороби з даними обстеження імунного статусу жінок (якщо вони там були)? Якщо так, то чи був проведений кореляційний аналіз з даними відповідних імуногістохімічних обстежень?
3. Яка думка автора стосовно гіалінозу строми у прогностичному плані?

Висловлені побажання не зменшують наукової цінності проведеного дослідження.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Дудаша Андрія Петровича «Інфільтративний протоковий рак грудної залози: клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості різних молекулярних підтипів і прогнозування перебігу», виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького під керівництвом доктора медичних наук, професора Волос Лілії Іванівни і представлена на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина, є завершеною науковою працею, яка містить нове вирішення наукової задачі, а саме – підвищення якості діагностики інфільтративного протокового раку грудної залози шляхом визначення клініко-морфологічних, ультраструктурних та імуногістохімічних особливостей молекулярних підтипів і встановлення їх зв'язку з прогностичними чинниками перебігу захворювання.

За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, об'ємом, рівнем та методологією дослідження, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, теоретичною та практичною цінністю отриманих даних,

об'єктивністю та обґрунтованістю висновків, дисертаційна робота Дудаша Андрія Петровича «Інфільтративний протоковий рак грудної залози: клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості різних молекулярних підтипів і прогнозування перебігу» відповідає вимогам Порядку присудження доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний рецензент -

Завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького,

кандидат медичних наук, доцент



Підпис

Засвідчую

Провідний фахівець
відділу кадрів
ЛНМУ ім. Данила Галицького

Ілона ЧЕЛПАНОВА