

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента,
доцента кафедри нормальної анатомії
Львівського національного медичного університету імені Данила
Галицького МОЗ України Пальтова Євгенія Володимировича
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

Незважаючи на значні успіхи в дослідженні раку, рак грудної залози залишається серйозною проблемою охорони здоров'я і в даний час є головним пріоритетом біомедичних досліджень. У всьому світі рак грудної залози є найпоширенішим онкологічним захворюванням у жінок, і очікується, що в наступні роки рівень захворюваності та смертності від нього значно зросте. Особливе занепокоєння привертає рак грудної залози, що виникає у молодих жінок. Сучасні дані свідчать про те, що у жінок віком до 45 років рак грудної залози має потенційно агресивні та складні біологічні особливості і, безсумнівно, є основною причиною смертності від раку. Однак стратегії, рекомендації та варіанти лікування не залежать від віку, а «складна» біологія цього типу раку залишається невизначеною і до кінця невивченою.

Крім застосування традиційного лікування, включаючи гормоно- і хіміопроменеву терапію, розробляються нові підходи і стратегії, зокрема, управління клітинним циклом, сигнальний шлях і молекулярно-цільова

терапія, моноклональні антитіла, наночастинки, кон'югати антитіла з лікарським засобом та імунотерапія. Посилення регуляції молекул сигнального шляху може змінити структуру геномів, що може бути пов'язано зі стійкістю до традиційного лікування раку грудної залози. Наприклад, деякі з цих молекул, пов'язаних із змінами генома, є циклінзалежними кіназами 4 і 6 як ключові гравці в прогресуванні клітинного циклу.

Зі збільшенням можливостей лікування раку грудної залози в епоху прецизійної медицини продовжуються дослідження клінічних, морфологічних, імуноморфологічних прогностичних чинників цієї злоякісної гетерогенної патології. Необхідний пошук додаткових молекулярних маркерів для персоналізованого підходу до терапії, а для вдосконалення лікування пацієнтів необхідні прогностичні біомаркери. Особлива увага зосереджена на прогностичних і предиктивних чинниках III категорії, так званих нових і багато обіцяючих, відповідно до раніше встановленого категорійного рейтингу Коледжу американських патологів. Чинники категорії III включають аналіз плоідності ДНК, неоангіогенез, щільність мікросудин, EGFR, трансформуючий фактор росту- α , онкопротеїн BCL2, pS2 і катепсин D, E-кадгерин, циклооксигеназу-2 та ін. Відмінності в експресії імуногістохімічних маркерів, як E-кадгерину, циклооксигенази-2, пухлино-інфільтруючих лімфоцитів, неоангіогенезу в різних молекулярних підтипах інфільтративного протокового раку грудної залози зможуть відповісти на багато не вирішених питань щодо відмінності перебігу молекулярних підтипів, прогнозу пухлин грудної залози, які порівнювані за поширеністю і гістологічною структурою.

Враховуючи вищевикладене, вважаю, що дисертаційна робота А.П.Дудаша, яка присвячена клініко-морфологічним, імуногістохімічним особливостям різних молекулярних підтипів і прогнозуванню перебігу інфільтративного протокового раку грудної залози, є актуальною, оригінальною і своєчасною роботою, що має важливе значення для медицини.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконувалася відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського 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).

Матеріали дисертаційної роботи відповідають вимогам норм біоетики та рекомендацій Гельсінської декларації.

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

Концепція дисертаційного дослідження є добре спланованою і послідовною. Дослідження виконано на високому науковому рівні. Дисертант на основі глибокого аналізу сучасної наукової літератури чітко обґрунтував мету та завдання дослідження. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, логічні і обґрунтовані. Достовірність висновків і положень, що сформульовані в дисертації, базується на достатньому об'ємі матеріалу, що включає 193 спостереження хворих на інфільтративний протоковий рак грудної залози, застосуванні морфологічних, електронно-

мікроскопічних та імуногістохімічних та статистичних методів дослідження.

Правильним, на наш погляд, є також методологічний підхід до досягнення основної мети роботи. Застосовані автором методики дослідження, є сучасними, а головне, адекватними для вирішення поставлених завдань. Важливим з погляду об'єктивності і вірогідності є використання здобувачем сучасної комп'ютерної програми для морфометричного аналізу біозображень. Для оцінки зв'язків між клініко-патологічними ознаками, імуногістохімічними маркерами автором застосований непараметричний аналіз з обчисленням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, при визначенні залежності показників лімфоцитів від діючих факторів використовувався мультифакторний регресійний аналіз, який проводився методом лінійної регресії.

Текст дисертаційної роботи супроводжується мікрофотографіями високої якості, сканограмами, графіками, таблицями, тривимірними діаграмами, які підтверджують об'єм проведених досліджень і достовірність результатів. Вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджується публікаціями у фахових виданнях та апробацією на міжнародних конференціях і конгресах. Матеріали дисертації впроваджені в практику охорони здоров'я і навчальний процес.

Усі дослідження проводили відповідно чинного Законодавства України, Гельсинської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000). Матеріали науково-дослідної роботи розглянуто членами комісії з питань біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького. Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11. 2000 року (протокол №1 від 20.01. 2020 р. і №7 від 26.06. 2023 р.), порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено. Апаратура, яка використовувалася для дослідження, пройшла державний метрологічний контроль.

Таким чином, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, висвітлені в дисертаційній роботі, відображають повний обсяг отриманих результатів, є обґрунтованими і достовірними, і не викликають жодного сумніву.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що Дудаш А.П. вперше провів дослідження, яке визначає рівень кореляції між морфологічною будовою інвазивного компонента, параметрами експресії імуногістохімічних маркерів E-кадгерину, COX-2, CD31, лімфоїдної запальної інфільтрації в молекулярних підтипах інфільтративного протокового раку грудної залози і відомими прогностичними чинниками.

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

Дисертантом уточнено наукові дані про морфологію мікросудин в інвазивному компоненті потрійного негативного і Her2/neu+ молекулярних підтипів – наявність множинних атипових дилатованих капілярів і структур з частковою ендотеліальною вистилкою в інтратуморальній стромі.

Все зазначене вище свідчить про наукову новизну проведеного дослідження та значущість отриманих результатів.

Практичне значення результатів дослідження

Практичні результати дисертаційного дослідження Дудаша Андрія Петровича полягають у формуванні розуміння впливу клініко-морфологічних, імуногістохімічних параметрів на перебіг різних молекулярних підтипів інфільтративного протокового раку грудної залози. Описані автором морфологічні особливості інвазивного компонента і внутрішньопухлинної гетерогенності в протоковому раку грудної залози

характерні для різних за прогнозом клінічних груп.

Автором запропоновано виділення пухлин з надмірною експресією COX-2 в окрему групу на основі дослідження та оцінки експресії, так як надмірна експресія COX-2 асоціювалася з агресивними фенотипами (потрійним негативним та Her-2/neu+) з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів.

Результати дослідження дозволяють проаналізувати можливість прогнозування перебігу захворювання на основі визначення рівня експресії E-кадгеринів в пухлинній тканині та порівняння за експресією в люмінальних та нелюмінальних підтипах.

Видано інформаційний лист про нововведення в систему охорони здоров'я, в якому представлено розроблений та впроваджений в практику спосіб оцінки пухлинних судин в інфільтративному протоковому раку грудної залози.

Автором запропоновано моделювання прогностичних рівнів пухлино-інфільтруючих лімфоцитів в різних молекулярних підтипах інфільтративного протокового раку грудної залози. Для цього регресійна мультифакторна модель дозволяє спрогнозувати значення показників CD3, CD20, CD56 в інфільтративному протоковому раку грудної залози залежно від поданих факторних ознак, що дасть підставу клініцистам приймати рішення стосовно лікування без очікування результатів дорогих досліджень.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в медичну практику патологоанатомічного відділення Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, Західноукраїнської гістологічної лабораторії, патологоанатомічного відділення комунального підприємства «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради, а також використовуються у навчальному процесі зі студентами та лікарями-інтернами на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини.

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

Дисертаційну роботу, що розглядається, позитивно характеризує повне викладення основних результатів у публікаціях та їх широке висвітлення на міжнародних і вітчизняних конференціях і конгресах. Основні результати 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), International scientific conference "Medicine and health care in modern society: actual problems and modern aspects" (February 26-27, 2021. Lublin, Poland); International scientific and practical conference "Scientific progress of medicine and pharmacy of the EU countries" (April 23-24, 2021, Częstochowa, Poland) та інші.

**Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність
в цілому**

Матеріал дисертації викладено українською мовою на 269 сторінках комп'ютерного тексту, з них 164 сторінки займає основна частина, оформлена згідно існуючих вимог. Дисертація містить наступні розділи: анотація, вступ, аналітичний огляд наукової літератури, матеріали та методи досліджень,

результати досліджень, який включає чотири розділи власних досліджень з узагальненням результатів дослідження, висновки, список використаних джерел літератури, додатки. Дисертаційну роботу проілюстровано 21 таблицею та 71 рисунком. Список використаної літератури містить 274 джерела, оформлені за Ванкуверським стилем. Додатки окремо займають 20 сторінок.

Анотація представлена двома мовами (українською і англійською) з узагальненнями, науковою новизною і практичним значенням.

Вступ написаний повноцінно згідно з вимогами до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, включає обґрунтування теми дисертації, чітко сформульовану мету і завдання дослідження, об'єкт і предмет дослідження, методи дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи, особистий внесок здобувача і публікації за темою дисертації.

Розділ 1 (огляд літератури) містить 4 підрозділи, в яких у повному обсязі проаналізовано наукові дані щодо інфільтративного протокового раку грудної залози, молекулярних підтипів, клініко-морфологічних прогностичних чинників перебігу, імуногістохімічної характеристики. Дисертантом опрацьована велика кількість сучасних літературних джерел за темою дисертації, висвітлені протиріччя в існуючих наукових дослідженнях та проблемні питання, що потребують поглибленого вивчення. Розділ представлений на 27 сторінках.

Розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» складається з 2 підрозділів. У розділі представлений детальний опис матеріалу дослідження, використаних методів морфологічного дослідження, імуногістохімічного з оцінкою забарвлення, скануючої електронної мікроскопії. Описано та обґрунтовано використання методів статистичної обробки даних, що є сучасними і відповідають вирішенню поставленої мети.

Розділ 3 «Молекулярні підтипи інфільтративного протокового раку грудної залози та їх клініко-морфологічні особливості» присвячений

характеристиці інфільтративного протокового раку грудної залози із врахуванням розподілу на молекулярні підтипи. Автором представлено морфологічну будову інвазивного компонента з акцентом на типи гістоархітекτονіки, варіанти поверхневої конфігурації пухлинних клітин при скануючій електронній мікроскопії. Розділ проілюстрований 25 мікрофотографіями з підписами і позначками, електроннограмами високої якості, графіками і 5 таблицями. Розділ викладений на 37 сторінках, складається із 3 підрозділів. В кінці розділу подано висновок і перелік наукових праць здобувача, в яких представлені результати проведеного дослідження.

Розділ 4 «Експресія маркерів, що характеризують інвазивні властивості протокового раку грудної залози, їх зв'язок із морфологічними параметрами та молекулярним підтипом пухлини» присвячений дослідженню E-кадгерину, COX-2, розподілу пухлино-інфільтруючих T, B, NK лімфоцитів, неоваскуляризації в різних молекулярних підтипах інфільтративного протокового раку грудної залози, визначенню кореляційних зв'язків з відомими прогностичними чинниками (T, N, G). Отримані результати викладені в 4 підрозділах на 57 сторінках друкованого тексту, проілюстровані 17 комплектами рисунків мікрофотографій з підписами, 7 таблицями, що в повній мірі відображають отримані автором результати. Висновки розділу сформульовані чітко та лаконічно.

Розділ 5 «Прогностичне значення клініко-морфологічних та імуногістохімічних показників при інфільтративному протоковому раку грудної залози» представляє порівняльний аналіз експресії маркерів, що характеризують інвазивні властивості протокового раку грудної залози, їх кореляційні і поєднані взаємозв'язки з морфологічними параметрами і основними прогностичними чинниками та молекулярним підтипом пухлини. Розділ проілюстрований 21 тривимірними діаграмами і графіками, викладений на 28 сторінках. В кінці розділу представлено висновки, наукові праці здобувача, в яких представлені результати проведеного дослідження.

Розділ 6 «Моделювання прогностичних рівнів пухлино-інфільтруючих лімфоцитів при різних молекулярних підтипах інфільтративного протокового раку грудної залози» представляє мультифакторний регресійний аналіз для прогнозу значення показників CD3, CD20, CD56 для пацієнтів кожної групи молекулярного підтипу залежно від поданих незалежних клініко-патогістологічних факторних ознак. Використання мультифакторного регресійного аналізу виявило суттєвий сильний вплив факторних ознак на рівень внутрішньопухлинних лімфоцитів і на інвазивному краї в люмінальних і нелюмінальних підтипах карцином грудної залози. Розділ супроводжується 8 таблицями, 6 рисунками ROC-кривих діагностичного тестування якості мультифакторної регресивної моделі і рівняннями.

Висновки добре сформульовані, конкретні, обґрунтовані, повністю відповідають змісту отриманих результатів, поставленій меті і завданням дослідження. Список використаної літератури в кількості 274 джерел включає сучасні наукові праці в міжнародних фахових реферованих періодичних виданнях з високим Science Citation Index.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Представлений на рецензування рукопис дисертації Дудаша А.П. «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 за допомогою програми Strike Plagiarism на плагіат. Встановлено, що у рукописі дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату чи фальсифікацій, фабрикації, інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом наукового дослідження. Аналіз матеріалів дисертації і публікацій здобувача не виявив порушення автором академічної доброчесності. Таким чином, дисертаційна робота Дудаша А.П. є самостійно виконаною і завершеною науковою працею.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними та вирішеними метою і завданнями, в якому вірно обрані методологічні та методичні підходи. У виконаній роботі витримана послідовність наукового пошуку з наступним аналізом отриманих даних. Отримані результати наукового дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

При рецензуванні дисертації встановлено, що в тексті подекуди зустрічаються не досить вірні з точки зору стилістичної побудови фрази, поодинокі граматичні та стилістичні помилки. Але ці вищевказані зауваження не є принциповими і не впливають на наукову і практичну цінність роботи.

Під час аналізу виникли деякі запитання, які носять дискусійний характер і можуть бути пояснені під час відповіді на захисті.

1. Чи пробував автор ідентифікувати у пухлинні лімфоцити CD 95 – потужний фактор апоптозу?
2. Як пояснити термін «асиметричні мікроровсинки»? Яку роль автор їм відводить у канцерогенезі?
3. Як часто виявлявся рак альвеолярного типу у гістопрепаратх?

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 і представлена на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійно і завершеною науковою працею, яка присвячена інфільтративному

протоковому раку грудної залози, визначенню клініко-морфологічних, ультраструктурних та імуногістохімічних особливостей молекулярних підтипів і встановлення їх зв'язку з прогностичними чинниками перебігу захворювання. За науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів для науки і практики, методичним рівнем проведеного дослідження, ґрунтовністю представлених 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:

доцент кафедри нормальної анатомії,
кафедри топографічної анатомії
та оперативної хірургії,
завідувач міжкафедральною лабораторією
електронної мікроскопії

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України,

кандидат медичних наук, доцент



С. В. Пальтов

Підпис _____

Засвідчую _____

Провідний фахівець
відділу кадрів
ЛМНУ ім. Данила Галицького