

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету Гаргіна Віталія Віталійовича на дисертаційну роботу аспіранта кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Дудаша Андрія Петровича на тему «Інфільтративний протоковий рак грудної залози: клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості різних молекулярних підтипів і прогнозування перебігу», яка представлена до захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина»

Актуальність теми дисертаційного дослідження

Рак молочної залози є найбільш часто діагностованою злоякісною пухлиною у жінок у всьому світі. Так у 2020 році в Європейському регіоні ВООЗ було зафіксовано 576 000 нових випадків. При цьому терапевтичні заходи базуються на молекулярному підтипі раку молочної залози, ступені та стадії захворювання в поєднанні з особливостями пацієнта. Численні дослідження, що вивчають взаємозв'язок між рецепторним набором та прогнозом перебігу, незважаючи на безумовні успіхи, важливі для вибору тактики ведення таких хворих, достатньо часто мають непереконливі та суперечливі результати відносно 5-річної виживаності при інфільтрованої протоковій карциномі молочної залози, що може бути наслідком більш широкої рецепторно-молекулярної варіабельності цієї пухлини, ніж це встановлено в теперішній час.

Одночасно, слід визнати, що в Україні сформувався достатньо низький рівень репродуктивного здоров'я жіночого населення порівняно з провідними країнами світу, що негативно впливає на демографічні показники. На жаль, серед жіночого населення України спостерігається високий індекс патологічних процесів статевої системи, визначається тенденція до зростання показників безпліддя, а онкоепідеміологічна ситуація

характеризується високим рівнем захворюваності, високою смертністю від злоякісних новоутворень та значною кількістю хворих, що мають несприятливий перебіг хвороби з вищим рівнем частоти поширеності у порівнянні з аналогічними показниками провідних країн світу.

Стосовно раку молочної залози, який впродовж 2015-2020 рр. в Україні спостерігався на рівні 74,1 випадків на сто тисяч населення (це нижче за рівень Європейського союзу, де він складає 82,8), проте рівень смертності в Україні залишається вищим за європейські показники, що потребує додаткової уваги до діагностики та вірного вибору ведення раку молочної залози.

Тому ми можемо стверджувати, що дослідження, які присвячені інфільтративному протоковому раку грудної залози, мають високу значущість, а саме до таких слід віднести роботу Дудаша Андрія Петровича, метою якої було підвищення якості діагностики цього варіанту раку грудної залози, шляхом визначення клініко-морфологічних, ультраструктурних та імуногістохімічних особливостей молекулярних підтипів та встановлення їх зв'язку із прогностичними чинниками перебігу захворювання. Для досягнення вказаної мети були поставлені 6 адекватних задач та визначено напрямки в методичних підходах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та є фрагментом НДР кафедри патологічної анатомії та судової медицини «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) 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), в яких автор був виконавцем та виконав розділ дослідження щодо вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей тканини раку грудної залози.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Серед результатів роботи необхідно підкреслити пріоритетність визначення неоднорідності морфологічної будови та ультраструктури інвазивного компоненту інфільтративної протокової карцинома грудної залози. Автором доведено, що люмінальний А і В раки грудної залози різноманітні за морфологічною будовою інвазивного компонента. Важливим є виявлення морфологічних особливостей саме для трепл-негативного раку грудної залози як найбільш несприятливого варіанту раку грудної залози. Автор зумів розвинути наукові відомості про ультраструктуру поверхні ракових клітин в залежності від ступеню злоякісності пухлин.

Безумовно важливими та новими є дані автора відносно особливостей рецепторного набору пухлинних клітин для трепл-негативного і Her2/neu+ молекулярних підтипів інфільтративного протокового раку, особливостей мікрооточення та ангіогенезу, зокрема відносно Т-і В-лімфоцитів та НК-клітин в різних молекулярних підтипах, оскільки, як стверджує автор, відзначається переважання щільності розподілу Т- і В-лімфоцитів внутрішньопухлинно і біля інвазивного краю в нелюмінальних підтипах в порівнянні з люмінальними А і В. При цьому щільність розподілу внутрішньопухлинних Т-лімфоцитів найвища в трепл-негативних варіантах і значно достовірно переважає за щільність в люмінальному підтипі А.

Цікавими є результати дослідження складу імунних клітин у пухлинній тканині в залежності від її розміру, ступеню диференціації, рівня експресії COX-2, метастатичного ураження лімфатичних вузлів та інших чинників.

Практичне та теоретичне значення результатів дослідження

Отримані результати дозволили підвищити якість діагностики інфільтративного протокового раку грудної залози, зокрема розширити наше

розуміння процесів ангиогенезу та встановити несприятливий морфологічний прогностичний чинник, в саме наявність атипових дилатованих капілярів і структур з частковою ендотеліальною вистилкою в інтратуморальній стромі. Цей факт освітлений в інформаційному листі, яким користуються патологоанатоми України.

Особливо важливою знахідкою для практичної діяльності відділень, що не мають можливості проведення власних імуногістохімічних досліджень, є визначення морфологічних ознак, притаманних для люмінального А або трипл-негативного варіантів, а саме особливостей комбінації морфологічних структур (альвеолярних, солідних, трабекулярних, тубулярних та окремих груп пухлинних клітин), що дозволяє орієнтуватися на вірний вибір ведення хворої на ранньому етапі діагностики.

Також уникнути очікування результатів дороговартісних досліджень дозволяє запропонована автором регресійна мультифакторна модель морфологічного стану пухлини.

Результати дослідження корисні для практичної діяльності патологоанатомів, онкологів, мамологів, променевих діагностів, хіміотерапевтів. Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес, лікувальну та наукову 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, на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, у науковій роботі лабораторії електронної мікроскопії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України. Проте, враховуючи наявність інформаційного листа, справжня географія впроваджень результатів даної роботи суттєво ширша.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

В цілому дисертація оформлена за традиційною побудовою у відповідності з вимогами щодо дисертаційних робіт та містить вступ, аналітичний огляд літератури, розділ «Матеріали та методи досліджень», розділи власних досліджень з аналізом і узагальненням результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки.

У вступі автор обґрунтовує актуальність теми дослідження, вказує в межах яких НДР виконано дисертаційне дослідження та що саме робив автор особисто, формулює мету, задачі, вказує на наукову новизну та практичне значення результатів дослідження, приведені дані про публікації та апробацію результатів дисертації.

Розділ «Огляд літератури» займає 27 сторінок тексту, складається з 4 підрозділів. Починається з аналізу світової літератури за останні роки щодо відомостей про інвазивний протоковий рак молочної залози, уявлення про морфологічні та клініко-біологічні характеристики різних молекулярних підтипів та їх значення для прогнозу. Автор пояснює особливості молекулярних підтипів цього виду раку, зупиняється на клініко-морфологічних прогностичних чинниках перебігу, значенні особливостей імуногістохімічних показників для оцінки прогностичних чинників.

Як наслідок ґрунтовного аналізу, автор вказує на суперечливість даних літературних джерел стосовно молекулярних фенотипів раку грудної залози, ангиогенезу. Наявності відкритих питань щодо залежності від молекулярного підтипу пухлини прогнозу перебігу захворювання, біологічної активності структур інвазивного компонента пухлини. На підставі визначених недоліків автор буде подальше власне дослідження.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» на 16 сторінках міститься інформація про матеріал та методи дослідження. Шляхом поєднання комплексу методів (гістологічних, імуногістохімічних, морфометричних, електронної мікроскопії) та ретельного дослідження 193 випадків інфільтративного протокового раку грудної залози автором отримані цифрові дані, які були основою для подальшої побудови взаємопов'язаних ланок розуміння неопластичної трансформації органу та формування рекомендацій щодо визначення прогностичних чинників. Слід звернути увагу, що серед 193 випадків раку визначено 32 з тріпл-негативним набором рецепторів, або 16,6%, що відповідає даним світової статистики.

Результати власних досліджень автор починає викладати у 3 розділі, присвяченому дослідженню молекулярних підтипів інфільтративного протокового раку грудної залози та їх клініко-морфологічним особливостям. Автор проводить ретельний аналіз молекулярних підтипів, характеризує морфологічні особливості інвазивного компонента з застосуванням як світлової, так й електронної мікроскопії та робить висновок про гетерогенність пухлини з точки зору морфологічної картини, гістоархітекtonіки, ультраструктури, які асоційовані з молекулярним підтипом.

Викладення власних досліджень продовжуються у 4 розділі описом експресії маркерів, що характеризують інвазивні властивості протокового раку, їх зв'язок із морфологічними параметрами та молекулярним підтипом пухлини, зокрема експресії адгезивних молекул E-кадгерину, COX-2, CD31, лімфоїдного мікрооточення (CD3, CD20, CD56). Неможливо не підкреслити надзвичайно високу якість фотографій мікропрепаратів, наведення ретельних статистичних результатів цих двох розділів, які дозволяють ґрунтовно перейти до 5 розділу, в якому автор проводить порівняльну характеристику прогностичних змінних, надає кореляційні взаємозв'язки між ними та відомими прогностичними чинниками. У цьому розділі навантаженому

аналізу отриманих цифрових даних чудовою підтримкою для читача є якісні інформативні діаграми, які дозволяють легше розуміти наведені дані.

Шостий розділ присвячений моделюванню прогностичних рівнів пухлино- інфільтруючих лімфоцитів при різних молекулярних підтипах інфільтративного протокового раку грудної залози на підставі мультифакторного регресійного аналізу. Автор вирішив уникнути традиційного розділу, присвяченого аналізу отриманих даних, проте успішність створеної моделі проілюстрована клінічними прикладами доводить пріоритетність та важливість отриманих результатів.

В цілому, в розділах власних досліджень автор детально на високому методичному рівні приводить виявлені морфологічні зміни та надає цифрові морфологічні показники, які кваліфіковано зіставляє. Робота ілюстрована достатньою кількістю кольорових мікрофотографій, таблицями та діаграмами, що підтверджують правоту основних положень, що висуваються дисертантом.

Шість висновків, що сформульовані дисертантом, логічно витікають з отриманих результатів, відповідають меті та завданням дослідження. Практичні рекомендації являють собою цінний посібник для дослідників в плані дослідження раку молочної залози та надають можливість розробки нових методичних підходів до подальших робіт.

Таким чином, автором виконано багатопланове дослідження на високому методичному рівні та на достатньому за кількістю матеріалу для отримання вірогідних даних. Усі висунуті наукові положення і практичні рекомендації, а також висновки, сформульовані дисертантом, логічно витікають із отриманих результатів дослідження та достатньо аргументовані.

Основна частина дисертації викладена на 164 сторінках комп'ютерного тексту й складається з анотації, переліку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень (4 розділи), висновків, списку використаних джерел, а також додатків. Робота містить 71 рисунок, 21

таблицю та список використаної літератури із 274 джерел, який наведений у порядку згадування за текстом.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 29 наукових праць, які охоплюють усі розділи дисертаційної роботи, в тому числі 9 статей, з них 1 стаття в колективній монографії, виданій закордоном, 2 статті – у закордонних фахових наукових виданнях, що входять у наукометричну базу Scopus, 2 статті – у закордонних фахових наукових виданнях держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку і Європейського Союзу (Польща), 4 статті – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України; розроблено 1 інформаційний лист про нововведення.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати роботи широко висвітлені на українських та міжнародних наукових форумах, а саме, на: 14th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists (May 10-13th, 2018, Warsaw, Poland); XVII Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (м. Тернопіль, 20-21 вересня 2018 року); X Конгресі Асоціації патологів України (м. Івано-Франківськ, 27-28 вересня 2018 року); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря» (м. Вінниця, 10-11 квітня 2019 року); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.» (м. Львів, 25–26 травня 2019 року); підсумковій LXII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини, присвяченій 165-річчю від Дня народження Івана Яковича Горбачевського» (Тернопіль, 13 черв. 2019 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (м. Львів, 21–22 червня 2019 року); 3rd International scientific and practical conference (24-26 May, Athens, Greece. 2020);

міжнародній науково-практичній конференції «Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики» (м. Одеса, 15-16 травня 2020 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.» (м. Львів, 22–23 травня 2020 р.); XVIII Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (м. Львів, 1-3 жовтня 2020 р.); International scientific conference "Medicine and health care in modern society: actual problems and modern aspects" (February 26-27, 2021. Lublin, Poland); 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference Online worldwide (17–21 March 2021); International scientific and practical conference "Scientific progress of medicine and pharmacy of the EU countries" (April 23-24, 2021, Częstochowa, Poland); XXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Patologów (13-15.10.2022, Poznan.); 18th St. Gallen International Breast Cancer Conference (Vienna 15-18.03.2023); 7th International scientific and practical conference (March 29–31, 2023. Boston, USA, 2023). Власне, на X Конгресі Асоціації патологів України особисто мені перший раз пощастило почути здобувача з результатами даної роботи.

Недоліки та зауваження до наукової роботи щодо її змісту та оформлення

При роботі з дисертацією виникли деякі зауваження та побажання щодо змісту, а також запитання, на які хотілося б одержати відповідь автора.

За текстом дисертації встановлена не велика кількість стилістичних помилок (які не впливають на якість роботи). Зокрема, на нашу думку, автор занадто часто зловживає висловом «сучасний стан...», що в цілому притаманно для вітчизняних дослідників. Проте «сучасний стан» має достатньо неоднорідні особливості у різних регіонах, в той час як робота здобувача відповідає європейському рівню морфологічного дослідження.

При наведенні власних публікацій автором обрано хронологічну послідовність, проте можливо доцільним був би порядок згідно вагомості «науко метричних» факторів, зокрема розпочати зі статей бази Scopus.

Не зважаючи на наявність інформаційного листа, написаного за матеріалами дисертаційного дослідження, все ж таки бажано формальне підтвердження більш широкого географічного впровадження результатів роботи у вигляді актів впровадження. Також на нашу думку окремий розділ присвячений аналізу отриманих результатів, їх зіставленню з результатами інших дослідників, а також окремо виведені практичні рекомендації сприяли би більш завершеному сприйняттю цього дисертаційного дослідження.

В процесі роботи над дисертацією виник цілий ряд запитань, проте у цьому випадку вони не є свідченням недоліків роботи, а обумовлені важливістю та актуальністю вибраної теми та якістю проведеного дослідження. Зацікавленість почути думку фахівця, який тривалий час працював над проблемою, з якою постійно у практичній роботі зустрічаються патологоанатоми, онкологи, променеві діагности, цілком природна, тому хочеться почути відповіді на такі виникли питання:

1. Для дослідження ангиогенезу Ви використовували імуногістохімічний маркер ендотеліальних клітин CD31, а не, наприклад, CD34, CD133, подопланін чи фактор росту ендотелію судин (VEGF). Чому Ви зупинилися саме на маркері CD31?
2. У пухлинах люмінального А підтипу у більшості випадків переважала висока експресія Е-кадгерину. Які були Вами знайдені достовірні кореляційні і поєднані зв'язки між високою експресією Е-кадгерину та іншими прогностичними чинниками?
3. Окрім розробленої і запропонованої Perou CM (2000) молекулярно-генетичної класифікації раку грудної залози, в наш час є доповнені класифікації, наприклад, потрійно-негативний підтип розподіляється на додаткові варіанти. Чому Ви обрали саме класифікацію за 2000 рік?
4. Чи Ви досліджували подальший перебіг захворювання пацієток із раком грудної залози?

5. Наскільки важливими з Вашої точки зору впливу на перебіг та прогноз пухлинного процесу є встановлені Вами особливості інфільтрації клітинами імунного ряду у різних підтипах інфільтративного раку грудної залози?

Зроблені зауваження не мають принципового характеру та не знижують наукової цінності виконаної автором роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Отримані Дудашем А.П. дані мають бути широко впроваджені в учбовий процес кафедр патологічної анатомії вищих навчальних медичних закладів України при вивченні пухлинних процесів, хвороб органів статевої системи, в практичну діяльність патологоанатомічних відділень лікарських закладів при дослідженні біоптатів та операційного матеріалу, науково-дослідними закладами при проведенні досліджень тканинної трансформації грудної залози. Від автора дисертаційної роботи слід очікувати розповсюдження наукових ідей, викладених у дисертації, шляхом додаткової розсилки методичних рекомендацій за результатами виконаної роботи.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Дудаша Андрія Петровича на тему «Інфільтративний протоковий рак грудної залози: клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості різних молекулярних підтипів і прогнозування перебігу» є самостійною завершеною науковою працею, яка виконана на високому науково-методичному рівні та вирішує важливе завдання – визначення клініко-морфологічних, ультраструктурних та

імуногістохімічних особливостей молекулярних підтипів інфільтративного протокового раку грудної залози для встановлення додаткових прогностичних чинників перебігу захворювання, що має суттєве значення для сучасної клінічної медицини.

За актуальністю, науково-методичним рівнем, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю, обґрунтуванням результатів та висновків, їх достовірністю та рівнем публікування, дисертаційна робота Дудаша Андрія Петровича на тему «Інфільтративний протоковий рак грудної залози: клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості різних молекулярних підтипів і прогнозування перебігу» відповідає вимогам Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та «Порядку присудження ступеня 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 січня 2022 р. № 44, а її автор Дудаш Андрій Петрович заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Патологічна анатомія»).

Доктор медичних наук, професор,
професор кафедри патологічної анатомії
Харківського національного
медичного університету

Гаргін Віталій Віталійович

