

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента Верещако Романа Івановича, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на дисертаційну роботу Шкурупій Богдани Миколаївни «Морфологічні особливості раку товстої кишки в якості прогностичних факторів», що подана до спеціалізованої вченої ради PhD 8673 Національного медичного університету імені О.О.

Богомольця МОЗ України, що створена відповідно до наказу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця №26720 від « 25 » квітня 2025 р., для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність обраної теми.

Колоректальний рак (КРР) залишається однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасності, посідаючи провідні позиції в структурі онкологічної захворюваності та смертності як у світі, так і в Україні. За останні десятиліття спостерігається стійка тенденція до зростання захворюваності, що зумовлено старінням населення, особливостями способу життя, харчування та впливом довкілля. Незважаючи на удосконалення діагностичних можливостей, рівні захворюваності та смертності постійно зростають. Дані Національного канцер-реєстру свідчать про високу частку пацієнтів (понад >25%), які помирають упродовж першого року після встановлення діагнозу, що вказує на пізнє виявлення патології та агресивний перебіг хвороби.

Незважаючи на наявність усталених клінічних підходів до діагностики й лікування, КРР залишається складним завданням для клініцистів через свій біологічний поліморфізм, морфологічну гетерогенність та часто безсимптомний початок. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває пошук додаткових морфологічних і мікросередовищних прогностичних факторів, які дозволяють оптимізувати лікувальну тактику, підвищити ефективність терапії та уникнути необґрунтованого токсичного навантаження.

З огляду на зазначене, актуальним є пошук нових надійних морфологічних та мікросередовищних прогностичних маркерів, які дозволили б більш точно стратифікувати пацієнтів за ризиком рецидиву й

персоналізувати лікування. Такий підхід має на меті покращити виживаність, зменшити побічні ефекти терапії та оптимізувати використання ресурсів системи охорони здоров'я.

Представлена до розгляду дисертаційна робота присвячена визначенню додаткових морфологічних критеріїв для прогнозування клінічного перебігу раку товстої кишки та стратифікації пацієнтів на відповідні групи ризику.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках НДР кафедри патологічної анатомії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Розробка гістологічних і молекулярно-біологічних критеріїв диференційної діагностики пухлин та передпухлинних змін в органах і їх прогностичне значення» (№ держреєстрації 0119U10131). Дисертант є виконавцем однієї з підтем НДР.

Результати оцінки наукового рівня дисертацій та публікацій.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Структура дисертаційної роботи відповідає чинним вимогам. Текст дисертації складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Список літератури містить 176 джерел, більшість з яких не старше 5 років і підкреслюють актуальність обраної дисертантом тематики дослідження. Дисертаційна робота містить 20 таблиць і 31 малюнки. Назва роботи відповідає її змісту.

Розділ 1: присвячений висвітленню сучасних поглядів на рак товстої кишки: епідеміології та факторам ризику, класифікації, морфології (гістологічним особливостям та ІГХ прогностичним маркерам), та короткій характеристиці сучасних методів лікування. Розділ складається з 6 структурованих підрозділів. Детально проаналізовані сучасні джерела літератури, присвячені сучасним аспектам діагностики та класифікації колоректального раку, питанням епідеміології, статистики, нюансам патоморфологічної діагностики, прогнозу та підходу до лікування. Дисертант висвітлює питання термінології, класифікації, діагностики та прогностики раку товстої кишки, логічно обґрунтувала доцільність та актуальність проведення дисертаційного дослідження.

Розділ 2 складається з 3 підрозділів, в яких докладно описані матеріали та методи дослідження. Розділ написаний з дотриманням чинних вимог. Детально описані дизайн і вибірка дисертаційного дослідження, отримані дані проаналізовані за допомогою відповідних статистичних методів. Дисертаційне дослідження виконане з використанням операційного матеріалу від 236 пацієнтів з аденокарциномою товстої кишки лівобічної локалізації, яких лікували у Київському міському онкологічному центрі в період 2009–2019 рр. Проведення дослідження схвалене комісією з біоетики НМУ імені О.О. Богомольця, умови збереження конфіденційності учасників дослідження дотримані.

Розділ 3 складається з 5 підрозділів, присвячений результатам власних досліджень, вивченню гістологічних показників та експресії ПХ-маркерів, їх кореляції між собою та виживаністю пацієнтів.

У дисертаційній роботі проведено комплексне морфологічне та імуногістохімічне дослідження операційного матеріалу від 236 пацієнтів з аденокарциномою товстої кишки лівобічної локалізації, які проходили лікування в онкологічному центрі протягом 2009–2019 років. Дослідження відзначається ретельною структурованістю та достовірною кількістю клінічних спостережень.

Автором було здійснено поглиблений аналіз морфологічних особливостей пухлин, з урахуванням їх гістологічного типу, стадії, ступеня диференціювання та клініко-демографічних параметрів. Значну увагу приділено вивченню компонентів мікросередовища пухлин: проведено оцінку пухлино-стромального співвідношення (ПСС) та щільності пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПЛ), а також встановлено їх прогностичне значення шляхом побудови кривих Каплана–Меєра та моделей Кокса.

Встановлено, що низький ПСС (<50%) статистично достовірно асоціюється з вищими показниками 1-, 3- та 5-річної загальної виживаності, а також зниженим ризиком смерті (КР 0,39; 95% ДІ 0,21–0,70; $p=0,001$). Методика оцінки ПСС виявилася легко відтворюваною — про що свідчить високий рівень узгодженості між патологами що проводили оцінку (коефіцієнт Каппа-Коена = 0,81), що вказує на її просту імплементацію у повсякденну практику патологів.

Ще одним ключовим компонентом дослідження є кількісна оцінка ПЛ, яка дозволила розділити пацієнтів на три групи з різною інтенсивністю імунної відповіді. Результати продемонстрували достовірний зв'язок між

щільністю лімфоцитарного інфільтрату та показниками загальної виживаності. Встановлено, що навіть помірна кількість ПІЛ (10–39%) є прогностично сприятливою (КР 0,57; 95% ДІ 0,34–0,96; $p=0,039$), а масивна інфільтрація асоціюється з ще більш вираженою перевагою у виживаності. Також показано асоціації ПІЛ із клініко-морфологічними характеристиками пухлин, зокрема глибиною інвазії, наявністю лімфатичних та віддалених метастазів.

У дослідженні проведено оцінку MSI-статусу, і виявлено обернений зв'язок між кількістю ПІЛ та MSI-High на пізніх стадіях, що інтерпретується як феномен імунного виснаження — це дає підстави для переосмислення значення MSI як маркера ефективної імунної відповіді при КРР.

Автор також оцінила експресію PD-L1 у частині зразків ($n=32$) і встановила її асоціацію зі зниженням загальної виживаності, а також з глибиною інвазії, ступенем диференціювання та CD4⁺-інфільтратом. Це підтверджує доцільність включення PD-L1 до прогностичної оцінки навіть за відсутності планів щодо імунотерапії.

Незважаючи на обмежене число зразків, в яких вивчалась експресія CD4⁺ і CD20⁺ лімфоцитів, виявлені кореляції з клініко-морфологічними характеристиками свідчать про потенціал цих субпопуляцій як маркерів агресивності пухлинного процесу.

Загалом, виклад результатів є логічно послідовним, науково обґрунтованим, належно статистично підтвердженим. Дисертанткою продемонстровано глибоке розуміння патогенетичних механізмів пухлинного росту та здатність до комплексної інтерпретації клініко-морфологічних та імунологічних взаємозв'язків. Отримані результати мають як наукову, так і прикладну цінність, і можуть бути використані для вдосконалення стратифікації ризику та персоналізації лікувальної тактики у пацієнтів із колоректальним раком.

Розділ аналізу та узагальнення результатів роботи — наведені основні результати роботи, проведений їх аналіз у порівнянні з даними літератури.

Сформульовані дисертантом **висновки та практичні рекомендації** є обґрунтованими та логічно впливають з результатів проведеного дослідження.

Повнота викладення наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій. За темою дисертації опубліковані 1 стаття у фахових наукових виданнях України категорії Б, 2 статті у періодичному виданні Scopus. Дисертантка має 4 тези у збірниках матеріалів наукових заходів.

Основні наукові положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені на конференції молодих вчених «Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією» (Київ, 4–5 лютого 2019 р.); міжнародній медичній онлайн конференції «Наукові дослідження патологоанатомів України: досягнення та перспективи розвитку» (Київ, 22–23 квітня 2021 р.); онлайн конференції «Патологічна анатомія — основа всіх клінічних дисциплін: вимоги сьогодення» (Київ, 18–19 листопада, 2021 р.); 36th European Congress of Pathology in Florence (Florence, Italy 7–11 September, 2024).

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість.

Дисертаційна робота має суттєву наукову новизну, яка полягає у комплексному морфологічному дослідженні мікрооточення аденокарцином товстої кишки з поєднаною оцінкою пухлинно-стромального співвідношення (ПСС) та щільності пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ). На відміну від попередніх досліджень, де ці маркери вивчались окремо, автор вперше запропонував їх об'єднану інтерпретацію як взаємопов'язаних незалежних прогностичних чинників.

Уперше встановлено, що кількість ПІЛ, рівень ПСС та статус лімфатичних вузлів є статистично достовірними незалежними прогностичними маркерами загальної виживаності, на основі яких розроблено нову інтегровану шкалу стратифікації ризику у пацієнтів з аденокарциномами товстої кишки. Такий підхід не був представлений у раніше опублікованих роботах, де прогноз базувався переважно на TNM-стадії чи молекулярних характеристиках.

Науково обґрунтовано нове патогенетичне положення — обернена кореляція щільності імунного інфільтрату з мікросателітною нестабільністю (MSI-H) на пізніх стадіях, що може трактуватись як прояв імунного виснаження та зниження ефективності імунної відповіді при прогресуючому КРР.

Додатково встановлено нові зв'язки між експресією PD-L1 та низкою морфологічних та імунних характеристик пухлини, включно з глибиною

інвазії, ступенем диференціювання та рівнем CD4⁺ TILs. Вперше показано, що експресія PD-L1 має не лише прогностичне, а й потенційне стратифікаційне значення у контексті морфологічної оцінки.

Незважаючи на відсутність прямої асоціації між кількістю CD4⁺ і CD20⁺ лімфоцитів та виживаністю, автором виявлено клінічно значущі морфологічні кореляції, які можуть слугувати основою для майбутніх досліджень.

Узагальнено, результати роботи суттєво розширюють уявлення про роль морфологічних маркерів мікросередовища у прогнозуванні перебігу аденокарцином товстої кишки та створюють підґрунтя для більш точного, персоналізованого підходу до ведення онкологічних пацієнтів.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації достатньо обґрунтовані. Проведення дисертаційного дослідження схвалене комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Для виконання завдань дисертаційного дослідження використані сучасні методи патоморфологічного, імуногістохімічного та статистичного досліджень. Оцінено гістологічну структуру, морфологічні особливості аденокарцином товстої кишки. Проведено ІГХ-дослідження з використанням маркерів для визначення CD4⁺ та CD20⁺ субпопуляцій пухлино-інфільтруючих лімфоцитів. Також вивчено прогностичну цінність додаткових ІГХ-маркерів: PD-L1. В дисертації використані коректні методи статистичного аналізу даних, виконаного за допомогою програм IBM SPSS “Statistics 28” (ліцензія №Z125-3301-14) та EZR 1,35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Достовірність отриманих наукових даних та положень дисертаційної роботи не викликає сумнівів.

За результатами дисертаційного дослідження сформульовані 8 висновків, які повною мірою розкривають завдання дослідження. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації (3) логічно впливають з результатів проведеного дослідження, є обґрунтованими і достовірними.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати, отримані у дисертаційному дослідженні, мають суттєве практичне значення для вдосконалення діагностично-прогностичної стратегії при аденокарциномах товстої кишки. Обґрунтовано доцільність включення

морфологічних характеристик, зокрема кількості пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПЛ) та пухлино-стромального співвідношення (ПСС), до рутинного патогістологічного висновку як додаткових прогностичних маркерів.

Визначення цих параметрів не потребує спеціального лабораторного обладнання, і може здійснюватися під час стандартного морфологічного аналізу, що забезпечує їхню доступність та інтегрованість у повсякденну роботу лікаря-патолога без додаткових часових чи економічних витрат. Це особливо важливо в умовах обмежених ресурсів або в установах, де молекулярне тестування не є рутинним.

Низький або відсутній рівень ПЛ у поєднанні з іншими морфологічними ознаками може слугувати підставою для цілеспрямованого визначення статусу MSI/MSS, що має безпосереднє значення для вибору подальшої тактики лікування, зокрема щодо доцільності імунотерапії.

Запропонована автором система стратифікації пацієнтів на основі трьох морфологічних ознак (ПЛ, ПСС, та статусу лімфатичних вузлів pN) дозволяє визначити групи ризику з різним прогнозом перебігу захворювання. Такий підхід є простим у застосуванні, не вимагає складних математичних розрахунків, та легко адаптується у щоденну клінічну практику.

Крім того, оцінка експресії PD-L1, як показано у роботі, може мати додаткове значення при виборі тактики ведення пацієнтів із потенційно агресивним перебігом захворювання або при розгляді альтернативних терапевтичних опцій, включаючи імунотерапію.

Таким чином, впровадження результатів дисертаційного дослідження в клінічну практику сприятиме більш точній стратифікації пацієнтів, персоналізації лікування, обґрунтованому використанню терапевтичних ресурсів та загальному підвищенню показників виживаності хворих на аденокарциному товстої кишки.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації впроваджені у практичну роботу відділення патанатомії Київського міського клінічного онкологічного центру, використовуються в освітньому процесі на кафедрі патологічної анатомії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. Під час розгляду дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (плагіату, фабрикації, фальсифікації) не виявлено.

Висновок

Подана до розгляду дисертація Шкурупій Б.М. «Морфологічні особливості раку товстої кишки в якості прогностичних факторів» на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою роботою, що виконана дисертантом особисто, має значну наукову новизну, теоретичне і практичне значення.

Дисертантом досягнута поставлена мета, виконані задачі дослідження, зроблені відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації позитивна.

В дисертаційному дослідженні Шкурупій Б.М. запропонований новий підхід до вирішення актуальної проблеми патоморфології онкологічних захворювань: визначені додаткові морфологічні та імуногістохімічні фактори для прогнозу клінічного перебігу аденокарцином товстої кишки.

Основні результати проведеного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, що повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Шкурупій Б.М. «Морфологічні особливості раку товстої кишки в якості прогностичних факторів» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.).

Дисертант Шкурупій Богдана Миколаївна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

доктор медичних наук, професор
зав. кафедри онкології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Верещако Р.І.