

ВІДГУК

рецензента Дронова Олексія Івановича, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на дисертаційну роботу Шкурупій Богдани Миколаївни «Морфологічні особливості раку товстої кишки в якості прогностичних факторів», подану 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.

Актуальність дисертаційного дослідження не викликає сумнівів і зумовлена як високою поширеністю, так і несприятливим прогнозом колоректального раку (КРР), який посідає одне з третє місце у структурі онкологічної захворюваності для обох статей та друге місце в структурі онкологічної смертності як в Україні, так і у світі. Незважаючи на впровадження сучасних методів діагностики та лікування, значна частина пацієнтів звертаються за медичною допомогою вже на пізніх стадіях захворювання, що суттєво знижує ефективність терапії та показники виживаності. Зокрема 5-річна виживаність локально розповсюджених форм колоректального раку становить 72%, а у разі наявності віддалених метастазів падає до 13%.

Особливої актуальності набуває вивчення морфологічних особливостей пухлинного мікрооточення, які впливають на клінічний перебіг хвороби. На сьогодні загальноприйнята система стадіювання за TNM, хоч і є основою стратифікації пацієнтів, не завжди дозволяє точно прогнозувати індивідуальну відповідь на лікування. Карциноми товстої кишки демонструють високу біологічну гетерогенність, і пухлини однакової стадії та гістологічного типу можуть суттєво відрізнятися за агресивністю перебігу та чутливістю до хіміотерапії.

В умовах обмеженої кількості ефективних інструментів для прогнозування рецидиву та виживаності, дослідження морфологічних предикторів, що дозволяють точніше визначати показання до ад'ювантної хіміотерапії, є вкрай своєчасним. Це відкриває можливість для впровадження

персоналізованого підходу до лікування пацієнтів із КРР, що дозволить покращити клінічні результати, уникнути необґрунтованої токсичності лікування та оптимізувати використання медичних ресурсів.

Дисертаційна робота Шкурупій Б.М. присвяченна вивченню морфологічних особливостей мікрооточення пухлин товстої кишки в якості прогностичних критеріїв клінічного перебігу КРР.

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» (№ державної реєстрації 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-ий — Огляд літератури у дисертаційній роботі є ретельно структурованим та охоплює основні аспекти, пов'язані з колоректальним раком: від епідеміологічних та клінічних характеристик до морфології, класифікації, імуногістохімічних маркерів та сучасних методів лікування. Розділ складається з шести послідовно вибудованих підрозділів, які відображають глибоке занурення дисертантки у тематику дослідження.

Представлений матеріал засвідчує обізнаність авторки з актуальними тенденціями у галузі онкоморфології та молекулярної патології. Ретельний аналіз джерел дозволив визначити недосліджені аспекти, що й зумовило вибір напрямку дисертаційної роботи. Таким чином, огляд літератури відіграє не лише вступну, а й обґрунтовувальну функцію, формуючи підґрунтя для подальшого дослідження.

Розділ 2-ий - присвячений матеріалам і методам дослідження, складається з трьох підрозділів, у яких послідовно та вичерпно представлено дизайн роботи, характеристику вибірки, а також застосовані методи аналізу.

Опис дослідження відповідає чинним нормативним вимогам до виконання наукової роботи. Вибірка сформована на основі операційного матеріалу 236 пацієнтів із лівобічною аденокарциномою товстої кишки, які проходили лікування в КНП «Київський міський онкологічний центр» протягом 2009–2019 років.

У роботі наведено чіткий опис використаних методик морфологічного та імуногістохімічного дослідження, а також застосованих статистичних підходів до обробки отриманих даних. Дослідження виконано з дотриманням етичних вимог: отримано схвалення біоетичної комісії НМУ імені О.О. Богомольця, а також дотримано умов збереження конфіденційності даних пацієнтів.

Розділ 3-ій складається з п'яти тематично послідовних підрозділів, що узагальнюють результати комплексного морфологічного та імуногістохімічного аналізу зразків аденокарцином товстої кишки лівобічної локалізації, отриманих від 236 пацієнтів, які проходили лікування у спеціалізованому онкологічному закладі впродовж 2009–2019 років.

Подано опис клініко-морфологічних характеристик пухлин, включаючи гістологічний тип, ступінь диференціювання, стадію TNM та демографічні параметри пацієнтів, аналіз динаміки захворюваності. На основі отриманих даних проведено аналіз поширеності різних гістологічних варіантів аденокарцином, де домінували помірно диференційовані форми, і встановлено їхній зв'язок із клінічними характеристиками.

Окремий четвертий підрозділ присвячено вивченню пухлинно-стромального співвідношення (ПСС), яке визначалося як частка стромального компоненту в межах інвазивного краю пухлини. Встановлено, що низьке ПСС ($<50\%$) асоціюється з достовірно вищими показниками 1-, 3- та 5-річної загальної виживаності. Застосована методика оцінки продемонструвала високу відтворюваність (Каппа-Коена = 0,81), що підтверджує її придатність для рутинної патологічної практики. У багатофакторному аналізі Сох-регресії низький ПСС виявився незалежним прогностичним фактором (КР 0,39; 95% ДІ 0,21–0,70; $p=0,001$).

Такоє в четвертому підрозділі детально розглянуто роль пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПЛ) як маркерів імунної відповіді. Пацієнтів стратифіковано на групи за рівнем ПЛ: низький ($<10\%$), помірний (10–39%) та високий ($\geq 40\%$). Виявлено достовірну асоціацію між вищою щільністю ПЛ та поліпшенням загальної виживаності (наприклад, для помірного рівня ПЛ: КР 0,57; 95% ДІ 0,34–0,96; $p=0,039$). Показано, що ПЛ

корелює з глибиною інвазії, наявністю лімфатичних та віддалених метастазів, а також із ПСС, утворюючи взаємопов'язану систему маркерів прогнозу.

У четвертому підрозділі додатково розглянуто результати оцінки статусу мікросателітної нестабільності (MSI), зокрема визначено, що на пізніх стадіях MSI-High частіше асоціюється зі зниженням рівня ПЛ (p=0,022), що інтерпретується як імунне виснаження, тобто зниження ефективності імунної відповіді у прогресуючих пухлинах.

П'ятий підрозділ присвячено дослідженню експресії імуногістохімічних маркерів PD-L1, CD4⁺ і CD20⁺. Експресія PD-L1 (вивчена у підгрупі з 32 пацієнтів) асоціювалася зі зниженням загальної виживаності (ANOVA, p=0,028), вищою інвазивністю пухлин (p=0,05), нижчим ступенем диференціювання (p=0,03) та щільністю CD4⁺-інфільтрату. Аналіз субпопуляцій CD4⁺ і CD20⁺ лімфоцитів, попри обмежену вибірку, виявив значущі асоціації з морфологічними параметрами пухлинного процесу. Зокрема, встановлено тренд до покращення виживаності при високій інфільтрації CD4⁺-лімфоцитами (log-rank-тест, p=0,03), а також статистично значущі зв'язки CD20⁺ з диференціюванням та наявністю метастазів (p<0,05).

Отримані результати лягли в основу запропонованої дисертанткою інтегрованої морфологічної шкали ризику, яка враховує ПСС, ПЛ та статус лімфатичних вузлів, для покращеної стратифікації пацієнтів за індивідуальним прогнозом.

Загалом, розділ вирізняється глибоким аналізом, належним статистичним обґрунтуванням та узгодженістю результатів, що підкреслює наукову новизну та практичну значущість проведеного дослідження у сфері персоналізованої онкопатології.

Розділ аналізу та узагальнення результатів роботи підсумовує основні результати дослідження та аналізує їх у порівнянні з даними літератури.

Сформульовані дисертантом **висновки та практичні рекомендації** є обґрунтованими і логічно випливають 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.

У дисертаційному дослідженні вперше здійснено цілісний морфологічний аналіз мікрооточення лівобічних аденокарцином товстої кишки з одночасною оцінкою двох ключових компонентів — пухлинно-стромального співвідношення (ПСС) та щільності пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ). На відміну від раніше проведених робіт, де ці характеристики вивчалися окремо, авторка обґрунтовано розглядає їх у комплексі, як взаємопов'язані та незалежні предиктори клінічного перебігу захворювання.

Вперше запропоновано й апробовано нову інтегративну прогностичну морфологічну модель оцінки індивідуального ризику, яка об'єднує ПСС, щільність ПІЛ і статус лімфатичних вузлів. Зазначений підхід має важливе прикладне значення, оскільки може бути використаний для покращення стратифікації пацієнтів та обґрунтування доцільності проведення ад'ювантного лікування.

Новим є також встановлення оберненого зв'язку між кількістю ПІЛ та MSI-H-статусом у пухлинах на пізніх стадіях розвитку, що інтерпретується як прояв імунного виснаження — ймовірного механізму зниження протипухлинної імунної активності в прогресуючих формах КРР.

Оригінальним є і підхід до оцінки експресії PD-L1 у морфологічному контексті — авторкою встановлено її асоціацію з нижчою загальною виживаністю, нижчим ступенем диференціації, глибшою інвазією пухлини та щільністю CD4⁺-інфільтрату, що свідчить про її потенційну роль не лише як маркера імунотерапії, а й як прогностичного показника.

Незважаючи на відсутність достовірного впливу CD4⁺ і CD20⁺ TILs на загальну виживаність, зафіксовані позитивні тенденції у пацієнтів із вищим рівнем CD4⁺-інфільтрації, а також статистично значущі зв'язки CD20⁺-лімфоцитів із ключовими морфологічними характеристиками пухлин

дозволяють розглядати ці субпопуляції як потенційні маркери агресивності пухлинного процесу.

Узагальнюючи, результати роботи істотно розширюють наявні уявлення про значення морфологічних характеристик мікрооточення у прогнозуванні перебігу аденокарцином товстої кишки та відкривають перспективи впровадження морфологічно орієнтованих алгоритмів клінічного ведення хворих після хірургічного лікування.

Дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідження автора. Сформульовані дисертантом наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими. 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.

Дисертаційна робота характеризується цілісністю дослідницької концепції, коректним визначенням мети, чіткою постановкою завдань та їх послідовною реалізацією. Здобувачка виявила високий рівень обізнаності у сучасному стані проблеми, критично проаналізувала літературу та сформувала наукове бачення напрямів подальшого розвитку морфологічної прогностики колоректального раку.

Методологічна частина дослідження засвідчує належне володіння широким арсеналом сучасних морфологічних та імуногістохімічних підходів. Авторка продемонструвала вміння не лише застосовувати відповідні методи дослідження, а й інтегрувати їх у складну аналітичну модель. Застосування кількісної оцінки компонентів пухлинного мікрооточення, стратифікація даних, використання відповідного статистичного інструментарію та формулювання прогностичних моделей свідчать про високий рівень методичної підготовки. 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).

Дисертантка самостійно виконала аналіз даних, забезпечила коректність інтерпретації результатів та наукову обґрунтованість висновків. Робота демонструє вміння автора самостійно організовувати науковий процес, дотримуючись принципів доказовості, відтворюваності та статистичної достовірності.

Таким чином, здобувачка повністю реалізувала поставлену наукову мету, продемонструвала вміння проводити повноцінне біомедичне дослідження відповідно до сучасних стандартів, що свідчить про високий рівень сформованості наукової компетентності.

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

Практичне значення отриманих результатів.

Результати дисертаційного дослідження мають вагоме практичне значення, зокрема для лікарів-патоморфологів та клініцистів, які займаються веденням пацієнтів з колоректальним раком. Запропоновані морфологічні показники — пухлино-стромальне співвідношення (ПСС) та щільність пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПЛ) — виявилися незалежними прогностичними чинниками перебігу хвороби. Їх оцінка може бути проведена в рамках рутинного гістологічного дослідження без потреби у додатковому обладнанні чи значних витратах часу.

Практично значущим є створення інтегрованої шкали клінічного ризику, що враховує кількість ПЛ, ПСС та статус лімфатичних вузлів. Такий інструмент дозволяє проводити більш точну стратифікацію пацієнтів і формувати індивідуалізовані підходи до лікування, зокрема приймати обґрунтовані рішення щодо необхідності призначення ад'ювантної хіміотерапії.

Оцінка експресії PD-L1, яка до цього переважно розглядалася як індикатор доцільності імунотерапії, у даній роботі розширює свою функцію — вона набула значення додаткового морфологічного маркера прогресивного перебігу пухлин. Це дає підстави рекомендувати використання PD-L1 у комплексній оцінці біологічної агресивності пухлин товстої кишки навіть поза межами таргетного лікування.

Запропоновані положення, висновки та практичні рекомендації впроваджені у практичну роботу відділення патологічної анатомії 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. При детальному розгляді дисертаційної роботи

порушень академічної доброчесності (плагіату, фабрикації, фальсифікації) не виявлено.

Висновок

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

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

В дисертаційній роботі Шкурупій Б.М. запропонований новий підхід до вирішення актуальної проблеми патоморфології онкологічних захворювань: визначені додаткові морфологічні та імуногістохімічні фактори для діагностики та прогнозу клінічного перебігу нейроендокринних новоутворень легень.

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

Дисертаційна робота Шкурупій Б.М. «Морфологічні особливості раку товстої кишки в якості прогностичних факторів» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та 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 загальної хірургії №1
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Дронов О.І.