

ВІДГУК

офіційного опонента Сорокіна Богдана Вікторовича, доктора медичних наук, професора кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, на дисертаційну роботу Шкурупій Богдани Миколаївни «Морфологічні особливості раку товстої кишки в якості прогностичних факторів», яка 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, попри значний прогрес у діагностиці та лікуванні, продовжує залишатися однією з провідних причин смертності серед онкологічних хворих. Загальна п'ятирічна виживаність при цій патології становить близько 63%, однак у разі наявності віддалених метастазів вона стрімко знижується до 13%. Особливо тривожною є тенденція зростання частоти виявлення КРР у пацієнтів віком до 50 років — за останнє десятиліття цей показник подвоївся. Більш того, перебіг захворювання у молодих осіб часто характеризується вищою агресивністю та діагностується на пізніших стадіях.

Карциноми товстої кишки демонструють виражену морфологічну, біологічну та молекулярну гетерогенність, що істотно ускладнює прогнозування клінічного перебігу. Навіть пухлини однакового гістологічного типу, ступеня диференціювання та TNM-стадії можуть мати кардинально відмінну клінічну поведінку та відповідь на лікування. У відповідності до сучасних рекомендацій Європейського товариства медичної онкології (ESMO), саме TNM-стадія залишається основним критерієм для прийняття рішень щодо призначення ад'ювантної хіміотерапії. Проте, незважаючи на її потенціал у підвищенні виживаності, АХТ часто супроводжується розвитком тяжких токсичних ускладнень, що призводить до суттєвого зниження якості життя пацієнтів.

Таким чином, питання доцільності призначення ад'ювантної хіміотерапії, особливо в категорії хворих із II–III стадією КРР, залишається відкритим та потребує більш індивідуалізованого підходу. На цьому тлі

надзвичайно актуальним є удосконалення системи прогностичної стратифікації пацієнтів з урахуванням морфологічних характеристик пухлини. Дисертаційне дослідження, присвячене виявленню морфологічних маркерів, асоційованих із клінічним перебігом КРР, є своєчасним і повністю відповідає сучасним вимогам персоналізованої медицини.

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 малюнок. Назва роботи відповідає її змісту.

Розділ 1 — У розділі огляду літератури дисертаційної роботи здійснено комплексний аналіз сучасного стану проблеми колоректального раку. Авторкою системно висвітлено ключові епідеміологічні тенденції, фактори ризику, принципи сучасної класифікації, морфологічні та імуногістохімічні характеристики пухлин, а також надано узагальнення актуальних підходів до лікування. Структура розділу логічна та чітко впорядкована, що забезпечує зручне сприйняття матеріалу.

Дисертанткою опрацьовано широкий спектр сучасних джерел наукової інформації, що охоплюють як базові, так і прикладні аспекти діагностики, стратифікації ризику та терапевтичних рішень у пацієнтів з аденокарциномою товстої кишки. Продемонстровано глибоке розуміння патоморфологічної сутності захворювання та сучасних прогностичних

концепцій. У підсумку, авторка чітко окреслила наукову нішу власного дослідження, обґрунтувавши його актуальність та новизну.

Розділ 2 – представлений у вигляді трьох змістовних підрозділів, які відповідають нормативним вимогам до оформлення наукових досліджень. У ньому послідовно висвітлено всі етапи планування дослідження: від визначення об'єкта і методів аналізу до статистичного опрацювання даних. Авторка чітко описала обрану дизайн-стратегію, методи збору та обробки даних, а також обґрунтувала вибір статистичних методів аналізу.

Матеріалом для дослідження послуговували зразки пухлинної тканини 236 пацієнтів із колоректальними аденокарциномами лівобічної локалізації, які перебували на лікуванні у КМКОЦ впродовж десятирічного періоду. Робота виконана відповідно до етичних норм і стандартів, що підтверджується схваленням комісії з біоетики НМУ ім. О.О. Богомольця та дотриманням умов конфіденційності.

Усі методичні підходи відповідають сучасним науково-практичним стандартам. Проведення дослідження було схвалено комісією з біоетики НМУ імені О.О. Богомольця, що засвідчує відповідність дослідження етичним нормам, включно з дотриманням принципів конфіденційності пацієнтів.

Розділ 3 складається з п'яти підрозділів та присвячений результатам власних досліджень, вивченню гістологічних та імуногістохімічних показників, їх кореляції між собою та виживаністю пацієнтів.

Описано ґрунтовне морфологічне та імуногістохімічне дослідження операційного матеріалу 236 пацієнтів з аденокарциномою товстої кишки лівобічної локалізації, що включало оцінку пухлинно-стромального співвідношення (ПСС), щільності пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПЛ), статусу мікросателітної нестабільності (MSI), експресії білка PD-L1, а також визначення субпопуляцій CD4⁺ та CD20⁺ лімфоцитів. Авторкою достовірно доведено, що як ПСС, так і ПЛ є незалежними прогностичними факторами загальної виживаності пацієнтів із колоректальним раком (багатофакторний аналіз Кокса, $p < 0,05$). Зокрема, пацієнти з низьким ПСС (<50%) мали значно вищі показники 5-річної виживаності порівняно з пацієнтами з високим ПСС ($\geq 50\%$), а щільність ПЛ достовірно впливала на виживаність навіть у підгрупах з однаковою стадією захворювання.

Обґрунтовано застосування одночасної оцінки ПСС та ПЛ для побудови інтегрованої шкали індивідуального ризику, яка дозволяє стратифікувати пацієнтів відповідно до прогнозу та потенційної доцільності

ад'ювантного лікування. Найгірший прогноз відзначено у пацієнтів з поєднанням високого ПСС та низької щільності ПІЛ — в цій групі медіана виживаності становила лише 32 місяці.

Додатково встановлено обернений зв'язок між щільністю ПІЛ та MSI-статусом ($p=0,022$), що розглядається як прояв імунного виснаження у пацієнтів з MSI-H пухлинами на пізніх стадіях. Аналіз субпопуляцій $CD4^+$ і $CD20^+$ лімфоцитів не виявив достовірного впливу на виживаність ($p>0,05$), проте для $CD4^+$ зафіксовано статистично значущий градієнт впливу (log-rank trend, $p=0,03$), що дозволяє розглядати цю субпопуляцію як потенційний прогностичний маркер. Водночас встановлено зв'язок $CD20^+$ -інфільтрації зі ступенем диференціювання пухлини, глибиною інвазії та стадією процесу.

Особливу увагу приділено дослідженню експресії PD-L1. Авторкою виявлено статистично достовірний зв'язок між рівнем експресії цього білка та тривалістю виживаності (ANOVA, $p=0,028$), а також асоціації з морфологічними характеристиками пухлини — ступенем диференціювання (G), глибиною інвазії (pT) та щільністю $CD4^+$ TILs ($p<0,05$).

У підрозділі подано переконливі кількісні та аналітичні докази ролі морфологічних і імунних параметрів як обґрунтованих інструментів для прогнозування перебігу аденокарцином товстої кишки. Запропонована дисертанткою методологія є валідною, статистично підтвердженою і має перспективу клінічної імплементації.

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 та 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

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в комплексній оцінці морфологічних і імуногістохімічних особливостей мікрооточення аденокарцином товстої кишки та встановленні їх незалежного прогностичного значення. Вперше показано, що пухлино-стромальне співвідношення (ПСС) та щільність пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПЛ) мають прогностичну цінність, а їх поєднане використання дозволяє підвищити точність оцінки ризику для пацієнтів.

Запропоновано нову інтегровану шкалу стратифікації клінічного ризику, що враховує кількісні морфологічні характеристики пухлини та лімфовузловий статус. Вперше виявлено зв'язок між експресією PD-L1 та агресивними морфологічними ознаками пухлин, а також вивчено прогностичне значення субпопуляцій лімфоцитів ($CD4^+$ і $CD20^+$) у контексті мікрооточення пухлин. Результати дослідження становлять наукову та практичну цінність для персоналізованого підходу до лікування колоректального раку.

Отримані результати дозволяють краще зрозуміти біологічну поведінку аденокарцином товстої кишки, розробити рекомендації щодо прогнозування перебігу захворювання на підставі результатів морфологічного та ІГХ-досліджень.

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

Здобувачка чітко сформулювала мету дослідження, обґрунтувала актуальність теми та послідовно реалізувала всі поставлені завдання у рамках

логічно вибудованої структури дисертаційної роботи. Ретельне планування та грамотне застосування сучасної морфологічної та імуногістохімічної методології свідчать про глибоке розуміння авторкою принципів наукового пошуку та володіння ключовими інструментами біомедичних досліджень.

Робота виконана з дотриманням належного наукового рівня — від обґрунтованого вибору об'єкта та обсягу вибірки до коректного застосування статистичних методів аналізу. В дисертації використані коректні методи статистичного аналізу даних, проведеного 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), включаючи уні- та мультиваріантний аналіз, побудову моделей ризику та аналіз виживаності. Здобувачка продемонструвала вміння критично переосмислювати отримані результати, порівнювати їх з даними літератури та формулювати обґрунтовані висновки.

Запропонований інтерпретаційний підхід до комплексної оцінки прогностичних маркерів (ПСС, ПІЛ, PD-L1) та створення інтегрованої шкали ризику є свідченням аналітичного мислення та здатності до самостійного вирішення складних наукових завдань. Авторка впевнено орієнтується в сучасному науковому дискурсі, демонструє навички проведення міждисциплінарного дослідження на перетині патології, онкології та клінічної біостатистики. Достовірність отриманих наукових даних та положень дисертаційної роботи не викликає сумнівів.

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

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення результатів дисертаційної роботи полягає у впровадженні нових підходів до морфологічної прогностичної оцінки карцином товстої кишки, які спрямовані на покращення персоналізованої медичної допомоги. Простота, доступність та висока міжспостерігачова відтворюваність таких параметрів, як пухлино-стромальне співвідношення та кількість пухлино-інфільтруючих лімфоцитів, дозволяє включити їх до стандартної діагностичної процедури у патоморфологічній практиці.

На основі ідентифікованих прогностичних ознак автором розроблено багатифакторну шкалу оцінки індивідуального ризику, що дозволяє більш

точно стратифікувати пацієнтів за клінічним прогнозом. Це сприяє обґрунтованому вибору режимів лікування, зокрема щодо застосування ад'ювантної хіміотерапії, що є надзвичайно актуальним в умовах зростання захворюваності та необхідності мінімізації токсичних ефектів лікування.

Результати аналізу експресії PD-L1, CD4⁺ та CD20⁺ лімфоцитів розширюють уявлення про роль імунного мікрооточення як маркера біологічної поведінки пухлини. Такі дані можуть бути використані для поглибленої прогностичної оцінки у складних клінічних випадках та в перспективі — для відбору пацієнтів до імунотерапії.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у практичну діяльність патологоанатомічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру. Матеріали дисертаційної роботи включені до лекційного курсу кафедри 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 не було виявлено.

Питання:

- 1. Чому для роботи в якості прогностичних маркерів строми визначене вивчення CD4 та CD20 лімфоцитів ?**
- 2. Вивчення PDL 1, проводилося, як в пухлинних клітинах, так і в пухлинно-інфільтрованих лімфоцитах, Де експресія цього білка була більшою і чому ?**

Висновок

Дисертаційна робота Шкурूपій Б.М. «Морфологічні особливості раку товстої кишки в якості прогностичних факторів», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Дисертантом досягнута поставлена мета, виконані всі 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 наукові 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».

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор
кафедри онкології
Національного університету охорони
здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Сорокін Б.В.