

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора,
завідувача кафедри патологічної анатомії

Сумського державного університету МОН України

Романюка Анатолія Миколайовича

на дисертаційну роботу Ткаченка Павла Володимировича

“ Морфологічна характеристика строми раку передміхурової залози та її
діагностичне та прогностичне значення ”,

представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03

при Харківському національному медичному університеті

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

Актуальність теми.

Рак передміхурової залози займає значне місце в онкологічній захворюваності хворих чоловіків у зв'язку з пізньою його діагностикою, коли ефективність лікування стає дуже низькою. Тому важливим залишається рання діагностика виникнення та прогноз перебігу цієї патології. Сьогодні ефективні можливості прогнозування раку передміхурової залози ще залишаються не з'ясованими. Тому саме імуногістохімічні дослідження ролі стромального компонента цього раку можуть допомогти своєчасно попередити розвиток прогресування та метастазування неоплазії в інші органи та тканини. Саме з урахуванням цих перспективних досліджень розробляється ефективна таргетна терапія раку передміхурової залози з впливом на епітеліально-мезенхімальну трансформацію та міжклітинну адгезію у пухлинному полі. Тому робота Ткаченка П.В. присвячена актуальній проблемі патоморфології, а саме, детальному вивченню раннього патологоанатомічного прогнозування прогресування раку передміхурової залози за допомогою сучасного імуногістохімічного аналізу інвазивного потенціалу пухлинних клітин.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота є фрагментом держбюджетних науково-дослідних робіт кафедри патологічної анатомії

Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО) «Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика та прогноз перебігу злоякісних пухлин різної локалізації з урахуванням їх біологічних властивостей та клінічного перебігу» (№ державної реєстрації 0117U000594) та фрагментом науково-дослідної роботи кафедри онкології та дитячої онкології «Нанотехнології у хіміотерапії злоякісних пухлин у дорослих та дітей» (№ державної реєстрації 0113U000972), у яких дисертант виконав свою частину морфологічних досліджень гіперплазій і раку простати.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі вперше на підставі комплексного дослідження клініко-морфологічних та імуногістохімічних (ІГХ) особливостей нодулярної гіперплазії передміхурової залози, простатичної інтраепітеліальної неоплазії дано оцінку стромального компоненту, його диференційно-діагностичного значення, ролі в онкогенезі, формуванні агресивного фенотипу та прогнозі перебігу. Автор показав роль десмоплазії, ангиогенезу, стромальної експресії рецепторів андрогену, експресії віментину, макрофагальної інфільтрації в онкогенезі та агресивній біологічній поведінці раку передміхурової залози.

Дисертант дав оцінку епітеліально-мезенхімальній трансформації у полі раку простати на підставі ІГХ дослідження експресії епітелієм цитокератину-8/18, віментину, Е-кадгерину, TGF- β ; з'ясував роль стромального компоненту у процесах ЕМТ і її прогностичне значення.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження поглиблюють сучасні уявлення про онкогенез і дають нові дані про формування інвазивних

властивостей пухлинних клітин на ранній стадії розвитку раку передміхурової залози.

Практичне значення одержаних результатів.

Автором запропоновані імуногістохімічні критерії прогресування раку передміхурової залози та встановлене прогностичне значення комплексу морфологічних і ІГХ ознак РПЗ, що характеризують як паренхіматозний, так і стромальний компонент. Це дозволить у процесі діагностики РПЗ встановити основні критерії сприятливого та несприятливого прогнозу захворювання, що буде сприяти диференційованому підходу до лікування пацієнтів.

Визначені ранні імуногістохімічні маркери агресивності раку простата: експресія KI-67, віментину, маркерів ангиогенезу і гістіоцитарної інфільтрації. При рутинному морфологічному дослідженні РПЗ із забарвленням гематоксилином і еозином, крім оцінювання пухлини за системою Глісона, слід урахувувати ступінь реактивного фіброзу та ЕМТ у вигляді відокремлення клітин і втрати їхньої полярності, для підтвердження якої рекомендовано проводити ІГХ дослідження. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Сформульовані в дисертації положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості імуногістохімічних та патоморфологічних досліджень раку простата, на виділенні репрезентативних груп досліджень, на застосуванні комплексу адекватних гістологічних, імуногістохімічних і морфометричних методик, а також на статистичному аналізі отриманих результатів.

Для досягнення мети і вирішення поставлених задач дисертант провів патоморфологічне дослідження достатньої кількості раків передміхурової залози – 2494 випадки.

Дисертаційна робота виконана з використанням сучасних патоморфологічних, імуногістохімічних, морфометричних та статистичних

методів дослідження.

Згідно стандартизованих протоколів у парафінових зрізах виконані імуногістохімічні дослідження рівня експресії маркерів до TGF- α Ki-67, Е-кадгерину, рецепторів андрогенів (РА), VEGF, віментину, CD34, CD4, CD8, CD3, CD20, CD68, ГМА-а, цитокератину-8/18, цитокератину HMW, рб3. МКАТ фірми Thermo Scientifici DAKO (Данія), Ready-to-Use. З парафінових блоків виготовляли зрізи товщиною 4-6 мкм, які наносили на високоадгезивні скельця SuperFrost і висушували при температурі 37°C протягом 18 годин. Демаскуюча термічна обробка була виконана за методом кип'ятіння зрізів в цитратному буфері (рН 6,0). Для візуалізації первинних антитіл використовували систему детекції Ultra Vision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo Scientific). В якості хромогену використовували DAB (діамінобензидин).

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням пакету "Statistica 6,0". Розрахунок t-критерію Стюдента застосовували для оцінки рівномірного розподілу варіаційного ряду. Взаємозв'язок між ознаками визначали за допомогою непараметричного критерію χ^2 -Пірсона. Методи непараметричної рангової статистики (критерій Спірмана та Манна-Уїтні) використовували при обробці даних ІГХ дослідження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.

Основні положення дисертаційної роботи повністю викладені у 7 наукових працях: у 6 статтях у наукових фахових виданнях, які індексуються міжнародними наукометричними базами у тому числі 1 – без співавторів та 1 тези в матеріалах наукової конференції.

В автореферат лаконічно викладені матеріали дисертаційної роботи, її головні положення, висновки і практичні рекомендації.

Основні положення роботи були представлені і обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-

річчю Дніпропетровської (Катеринославської) школи морфологів «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 5-7 жовтня 2016 р.) науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії» (Київ, 26-27 квітня 2017 р.), IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Природничі читання» (Чернівці, 18-21 травня 2017 р.).

Апробація дисертаційного дослідження була проведена на спільному засіданні кафедри патологічної анатомії, кафедри онкології та дитячої онкології ХМАПО, кафедри урології та нефрології ХНМУ, кафедри загальної та клінічної патології ХНУ імені В.Н. Каразіна 22 листопада 2017 р.

Оцінка змісту дисертації.

Дисертація оформлена згідно «Основних вимог до дисертацій та авторефератів дисертацій» ДАК України. Дисертація викладена державною мовою на 189 сторінках машинопису. Робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Основна частина роботи ілюстрована 57 рисунками і 24 таблицями. Перелік цитованої літератури включає 188 інформаційних джерела (з них 178 написані латиницею).

Дисертант у вступі, у відповідності до встановлених завдань, розкриває сутність і стан онкологічної проблеми передміхурової залози, її значущість для практичної медицини, обґрунтовує необхідність проведення свого дослідження, висвітлює основні положення дисертації, а також чітко формулює мету та завдання дослідження.

В огляді літератури відображені сучасні уявлення про рак простата. Розділ займає 23 сторінки і складається з 6 розділів. Огляд змістовний, насичений новітніми даними, з аналізом сучасного стану проблеми. В окремому підрозділі описано значення стромы у морфогенезі раку

передміхурової залози.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» дисертант обґрунтовує вибір груп пацієнтів для дослідження. Надається описання використаних методик імуногістохімічних досліджень, представлений набір антитіл, які застосовані у процесі виконання роботи. Детально описані способи оцінки експресії різних маркерів. Достовірність отриманих результатів засвідчується ґрунтовно проведеним математично-статистичним методом, параметри якого відповідають сучасним вимогам.

Результати власних досліджень автор починає з опису морфологічних властивостей гіперпластичних процесів у простаті та показані критерії їх онкогенного прогресування. Дисертант описує імуногістохімічну характеристику проліферативних властивостей клітин гіперпластичних захворювань простати, показує особливості їх прогресування у рак та стромолітичної активності клітин у них, дає гістологічну та імуногістохімічну характеристику диспластичних змін при прогресуванні гіперплазії з ПН.

Розділ 4 присвячений вивченню молекулярно-біологічної характеристики раку передміхурової залози. Тут автор детально описує імуногістохімічні особливості прогресування раку простати в сторону інвазії. За результатами виконання цього фрагменту роботи автору вдалося виявити імуногістохімічні маркери прогресування раку передміхурової залози.

Крім того дисертант дає детальну імуногістохімічну характеристику стромолітичної активності стромальних клітин раку простати на різних стадіях розвитку. Розділи ілюстровані вдалими малюнками та таблицями.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» проведено співставлення даних світової літератури з результатами, отриманими у дисертаційній роботі. Такий аналіз переконливо демонструє актуальність роботи, що рецензується. У цьому розділі дисертант показав, що йому вдалося вирішити актуальне питання патологічної анатомії щодо

патоморфологічних критеріїв прогресування раку простати за допомогою імуногістохімічного дослідження та визначення молекулярно-біологічних маркерів інвазивного та агресивного перебігу раку передміхурової залози.

Шість висновків, які завершують дисертаційну роботу, повністю відповідають завданням, котрі були поставлені перед дисертантом. Вони лаконічні і логічно витікають із змісту дисертації.

Узагальнення результатів дисертаційної роботи дало автору можливість сформулювати рекомендації клініцистам щодо діагностичної тактики при наявності досліджуваної патології у хворого. Рекомендується, у випадку підозри на прогресування гіперпластичних процесів чи раку простати обов'язково проводити імуногістохімічне дослідження на маркери базального та люмінального епітелію - P63 та високомолекулярні цитокератини (HMW). Оцінка стромального компонента може бути використана для визначення ступеня злоякісності РПЗ і ризику рецидиву та несприятливого перебігу захворювання. Серед таких критеріїв слід урахувати наявність і ступінь десмоплазії, рівень експресії віментину строною, рівень ангиогенезу, вираженість інфільтрації CD68+ макрофагів. Список використаних джерел достатній для висвітлення відомих досягнень за досліджуваною проблемою і оформлений згідно вимог ДАК України.

У додатках наведені необхідні матеріали, які засвідчують достовірність проведених досліджень.

У цілому дисертаційна робота написана грамотно, стиль викладу матеріалів досліджень, наукових положень, висновків і практичних рекомендацій забезпечує доступність їх сприйняття. Розділи достатньо ілюстровані таблицями, діаграмами, мікрофотографіями.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Принципових зауважень до змісту, оформлення і стилю дисертації та автореферату немає.

Разом з тим:

1. У тексті дисертації зустрічаються окремі граматичні, стилістичні та технічні помилки.

2. У розділі «аналіз та узагальнення» потрібно було б проілюструвати критерії прогнозування прогресії гіперпластичних процесів та раку простати патогенетичними схемами.

3. У матеріалах додатків до дисертації щодо апробації не відмічено, що робота була заслухана на спільному засіданні кафедри патологічної анатомії, кафедри онкології та дитячої онкології ХМАПО, кафедри урології та нефрології ХНМУ, кафедри загальної та клінічної патології ХНУ ім. В.Н.Каразіна.

Окрім того, варто зупинитися на окремих дискусійних питаннях:

1. Чи можна вважати фіброзну чи змішану форми нодулярної гіперплазії передміхурової залози, в яких наявний фіброзний компонент, десмоплазією? Як Ви оцінювали наявність десмоплазії?

2. Чи є фіброз захисною реакцією організму, або що сприяє прогресії раку?

3. Чи може наявність епітеліально-мезенхімальної трансформації бути критерієм прогресування злоякісної пухлини?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення і можуть використовуватися в практичній роботі патологоанатомів та при викладанні патоморфології студентам вищих навчальних медичних закладів.

Заслужують на впровадження в обласних патологоанатомічних бюро та в патологоанатомічних відділах НДІ України застосовані дисертантом імуногістохімічні дослідження інвазивних властивостей раку простати, зокрема молекулярно-генетичне визначення транскрипційної активності генів KRAS, CDH1, CTNNB1 та імуногістохімічної експресії ростових рецепторів EGFR і HER2/neu, а також кодованих цими генами

молекул міжклітинної адгезії E-кадгерину і β -катеніну.

Визначена в дисертаційному дослідженні сукупність імуногістохімічних параметрів схильності до прогресування гіперпластичних процесів простата та схильності до реалізації інвазивних властивостей раку передміхурової залози можуть бути використаними в обласних патологоанатомічних бюро, патологоанатомічних відділеннях НДІ і онкологічних диспансерів для оцінки прогнозу перебігу зазначених новоутворень, а також для вибору оптимально!" тактики лікування хворих.

Результати дисертаційного дослідження з позитивним діагностичним ефектом впроваджені в практичну роботу Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала, Інституту медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України, патоморфологічної лабораторії Національного інституту раку (м. Київ), у навчальний процес кафедри патологічної анатомії ХМАПО, кафедри загальної та клінічної патології клінічної патології Харківського національного університету (ХНУ) ім. В.Н. Каразіна, кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету (ХНМУ), кафедри патологічної анатомії із секційним курсом ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), кафедри патологічної анатомії, судової медицини і права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Ткаченка Павла Володимировича "Морфологічна характеристика строми раку передміхурової залози та її діагностичне та прогностичне значення", на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, є завершеною самостійною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальне наукове та практично значуще завдання щодо удосконалення

морфологічних критеріїв прогнозування раку передміхурової залози і визначення ролі стромального компонента у формуванні агресивного фенотипу пухлини, які мають суттєве значення для патологічної анатомії.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень, достатнім обсягом публікацій дисертація Ткаченка Павла Володимировича “Морфологічна характеристика строми раку передміхурової залози та її діагностичне та прогностичне значення”, повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 № 656, від 30.12.2015 № 1159, від 27.07.2016 № 567) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри патологічної анатомії
Сумського державного університету
доктор медичних наук, професор



А.М.Романюк

