

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри онкології і радіології ФПДО Грицай Ірини Романівни на тему «Оптимізація комбінованого лікування шляхом дослідження молекулярних підтипів пухлини та механізмів гомологічної рекомбінації у хворих на рак яєчників», представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина»

### *Актуальність теми дисертації*

Рак яєчників (РЯ) займає друге місце серед причин смертності від злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи, незважаючи на значні досягнення у сфері діагностики та комбінованого лікування цієї патології. Біологічна особливість, гетерогенність, різноманітний гістогенез епітеліальних пухлин яєчників є визначальною особливістю РЯ, що, зокрема, пояснює складність у розробці ефективних методів лікування. Детальне вивчення морфологічних та молекулярних властивостей різних типів РЯ поглиблює розуміння пухлинної гетерогенності та відкриває нові перспективи для персоналізованої терапії.

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні РЯ, зокрема впровадження сучасних хірургічних та системних терапевтичних підходів, рівень п'ятирічної виживаності пацієток із РЯ залишається низьким, що підкреслює необхідність вдосконалення методів персоналізованого лікування цього злоякісного новоутворення. Так, 5-річна виживаність пацієток із вперше встановленою поширеною стадією РЯ становить лише близько 29,2%. Окрім того, у 70%–90% пацієток із РЯ на поширених стадії діагностують рецидив захворювання протягом 18 місяців після встановлення діагнозу.

Гістологічна класифікація РЯ включає декілька морфологічно та біологічно відмінних підтипів, серед яких найпоширенішими є серозна карцинома високого ступеня злоякісності, ендометріоїдна карцинома, світлоклітинна карцинома, серозна карцинома низького ступеня злоякісності, та муцинозна карцинома. Кожен із цих підтипів має унікальні молекулярно-генетичні характеристики, що зумовлює їх біологічну поведінку, чутливість до терапії та прогноз перебігу захворювання.

Таким чином, інтеграція імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень у стандартні клінічні алгоритми є ключовим напрямком подальших досліджень у вдосконаленні діагностики та лікування злоякісних пухлин яєчників.

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

Дисертаційна робота проведена у ДНП «Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького» та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри онкології та радіології факультету післядипломної освіти цієї установи у 2022-2026рр. «Персоніфікація лікування первинних та рецидивних хворих з раком травного тракту, дихальної, сечостатевої системи і грудних залоз різних вікових категорій на основі клініко-морфологічних та молекулярних факторів прогнозу», державний реєстраційний номер №0122U000167. Тему дисертації було затверджено на засіданні Вченої ради медичного факультету №2 Львівського національного медичного університету імені ім. Данила Галицького (протокол №12-10 від 25.10.2022 р.).

#### ***Наукова новизна і теоретична значимість роботи.***

Науково обґрунтовано необхідність підходу молекулярного профілювання до пацієток з РЯ, тобто, обстеження жінки повинно бути з обов'язковим врахуванням не лише патоморфологічних, але й імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів, що є основою для складання персоніфікованого мультимодального комплексу лікування.

Досліджені та оцінені патогістологічні, імуногістохімічні та молекулярно-генетичні маркери у пацієток на РЯ, дозволяють пропонувати стратегію індивідуального підходу в лікуванні, що підвищить ефективність системної терапії та комбінованих методів лікування, та відповідно вплинуть на кращий прогноз. Даний розвинутий автором дискурс характеризується високим ступенем науково-практичної новизни.

#### ***Практичне значення отриманих результатів.***

Розроблено та впроваджено в практичну діяльність клінічні рекомендації щодо персоніфікації комбінованого лікування пацієток з РЯ з урахуванням патогенних варіантів в пухлинній тканині.

Доведено, що надійним критерієм при призначенні лікування може слугувати імуногістохімічний підтип РЯ та наявність мутації при проведенні молекулярно-генетичного дослідження.

Все це свідчить про чітку клінічну практичну направленість результатів даної дисертаційної роботи.

#### ***Впровадження результатів у практику.***

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» та в навчальному процесі кафедри онкології та радіології факультету післядипломної освіти ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в практичній діяльності патологоанатомів, онкологів, онкогінекологів та радіологів.

#### ***Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій.***

Сформульовані в дисертації нові положення, висновки і практичні рекомендації базуються на достатній кількості проведених досліджень та клінічних спостережень в репрезентативних групах, на застосуванні адекватних і сучасних патоморфологічних, в тому числі імуногістохімічних та молекулярних досліджень (зокрема секвенування наступного покоління – NGS) та математично-статистичного аналізу отриманих результатів.

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи повністю висвітлені в публікаціях дисертанта. Робота достатньо ілюстрована якісними рисунками, схемами, діаграмами і таблицями, мікрофотографіями препаратів, які цілком відображають обсяг проведених досліджень.

Вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджується їх апробацією у відкритому друку. Основні положення і результати дослідження були оприлюднені і доповідалися здобувачем та отримали позитивну оцінку на достатній кількості науково-практичних конференцій та форумів.

### *Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях*

Основні результати дослідження та наукові положення дисертації повністю висвітлені в опублікованих 6 наукових працях, з яких 3 статті у журналах індексованих базою Scopus, 2 тез у матеріалах конференцій, конгресів, з'їздів, в тому числі міжнародних.

### *Структура та зміст дисертації*

Дисертаційна робота Грицай Ірини Романівни оформлена згідно з існуючими вимогами, викладена державною мовою на 180 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису дизайну, матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список літератури містить 226 найменувань (більшість з яких англомовні).

У першому розділі «Огляд літератури» автором кваліфіковано узагальнено найновіші літературні дані щодо епідеміології, канцерогенезу, а також сучасних тенденцій комбінованого лікування хворих на РЯ.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» автором детально представлено дизайн дослідження, клінічні характеристики груп і підгруп хворих та методи їх лікування. Також представлені методика гістологічного, імуногістохімічного досліджень, а також методи молекулярних досліджень, статистичні методи.

У третьому розділі «Діагностика та особливості морфологічної верифікації у хворих на рак яєчників III-IV стадій» автором детально вивчено питання епідеміології раку яєчників останніх років в Україні, а також ролі деяких імуногістохімічних маркерів у процесі молекулярного профілювання раку яєчників на 5 основних патогенетичних молекулярних типів.

Четвертий розділ «Результати лікування хворих на рак яєчників при III-IV стадії» висвітлює вплив клініко-морфологічних факторів на результати комбінованого лікування раку яєчників, а також такого впливу HRD-статусом з підтримуючим лікуванням чи без.

У п'ятому розділі - «Обговорення результатів» здобувач логічно підводить підсумок проведених досліджень, порівнює результати власних досліджень з даними літератури, обґрунтовує отримані дані. Розділ написаний у вигляді наукової дискусії з достатнім рівнем науково-інформаційних посилань.

Завершують роботу висновки і практичні рекомендації, які в повній мірі відповідають поставленій меті та завданням дослідження і логічно впливають з проведених досліджень.

### *Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації, її завершеності в цілому*

Принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення, обсягу, науково-теоретичного та практичного значення, висновків у представленій дисертаційній роботі не виявлено. Поряд з цим, є окремі зауваження і побажання:

1. В анотації після підрозділу «Обґрунтування теми дослідження» йде підрозділ «Результати дослідження», відтак між ними необхідно додати підрозділ «Матеріали та методи»;
2. Розділ 1 «Загальні відомості про рак яєчників» слід назвати коротко «Огляд літератури»;
3. Перший пункт наукової новизни пропонується перефразувати зважаючи на перераховані в ньому вже досліджені та опубліковані наукові дані;
4. В розділі «Огляд літератури» пропонується менше уваги приділити питанням етіологічних чинників раку яєчників, та зосередитися на питаннях канцерогенезу та комбінованого лікування відповідно до теми та мети даного дослідження;
5. Пропонується переформатувати виокремлений підрозділ вкінці кожного розділу під назвою «Висновки» на узагальнення у вигляді абзаців без назви «Висновки»;
6. Таблиці 2.1 та 2.3 (загальні принципи ECOG та RECIST класифікацій) пропонується перенести в розділ «Додатки»;

7. Термін «відтермінована циторедукція» в тексті рукопису пропонується замінити загальноприйнятим терміном «інтервальна циторедукція»;
8. Висновок 5 потребує перефразування через невідповідність із сформульованими завданнями дослідження;
9. На сторінці 54 фразу «високодиференційований серозний РЯ» необхідно перефразувати на «високозлоякісний серозний РЯ».

### ***Висновок щодо академічної доброчесності***

При рецензуванні дисертації ознак привласнення результатів інших авторів та текстових запозичень без посилань на авторів встановлено не було. Відтак порушень академічної доброчесності не виявлено.

### ***Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам***

Дисертаційна робота Грицай Ірини Романівни «Оптимізація комбінованого лікування шляхом дослідження молекулярних підтипів пухлини та механізмів гомологічної рекомбінації у хворих на рак яєчників» що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за 222 «Медицина» присвячена актуальній проблемі сучасної онкології, є завершеним науковим дослідженням, яке містить нові положення та науково-обгрунтовані результати, відповідає встановленим вимогам і може бути представлена в спеціалізовану вчену раду для подальшого офіційного захисту.

Рецензент:

Доцент кафедри онкології і радіології ФПД,  
доктор медичних наук



Підпис Р.Р. Яреми підтверджую

Підпис		Р.Р. Ярема
Засвідчує		М.С. Шершніч
Провідний фахівець відділу кадрів ДНТ "ЛМНУ імені Данила Галицького"		