

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО РЕЦЕНЗЕНТА**

кандидата медичних наук, доцента кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

**Ісаєвої Катерини Юрїївни**

на дисертаційну роботу здобувача ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Фернези Северина Романовича на тему «Прогнозування чутливості до препаратів платини при гіпертермічному внутрішньочеревному введенні у хворих з ІІС стадією раку яєчників», яка подана до спеціалізованої вченої ради ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», утвореної згідно з наказом ректора ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» №171-з від 26 березня 2026 року для проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### **Актуальність теми дослідження**

Рак яєчників залишається однією з найбільш складних проблем сучасної онкогінекології, оскільки для цього захворювання характерні переважно виявлення на поширених стадіях, часте інтраперитонеальне прогресування, висока ймовірність рецидиву після первинного лікування та поступове формування хіміорезистентності. У практичній онкогінекології саме чутливість пухлинної тканини до препаратів платини значною мірою визначає ефективність першої та наступних ліній лікування, тривалість безрецидивного періоду, загальну виживаність і можливість подальшої індивідуалізації терапії.

Сучасна лікувальна тактика при поширеному раку яєчників передбачає поєднання хірургічного етапу з максимально можливою циторедукцією та системної платиновмісної хіміотерапії. Гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія (НІРЕС) посідає особливе місце серед локорегіонарних методів, оскільки дозволяє забезпечити високу концентрацію цитостатичного препарату безпосередньо у черевній порожнині, посилити проникнення препарату в пухлинну тканину та створити додатковий вплив на мікроскопічну залишкову пухлинну хворобу. Водночас клінічна користь від застосування НІРЕС не є універсальною і залежить не лише від технічного виконання процедури, а й від біологічних характеристик пухлини, повноти циторедукції та індивідуальної платинчутливості.

Саме тому пошук предиктивних маркерів відповіді на платиновмісну терапію є одним із ключових напрямів розвитку персоналізованої онкогінекології. Дисертаційна робота Фернези С. Р. присвячена актуальній клінічній проблемі – прогнозуванню чутливості до препаратів платини при гіпертермічному внутрішньочеревному введенні у хворих із ІІС стадією раку яєчників. Обраний автором підхід, що поєднує оцінку BRCA1-статусу пухлини, експресії miR-200a/miR-200c та рівня TNF у плазмі крові, відповідає сучасним тенденціям пошуку клінічно придатних біомаркерів для стратифікації пацієток.

З практичної точки зору робота є важливою, оскільки її результати можуть сприяти більш обґрунтованому відбору пацієток для проведення НІРЕС, зменшенню ризику необґрунтованого застосування інтенсивного локорегіонарного лікування та формуванню індивідуалізованих підходів до комбінованої терапії раку яєчників.

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

Дисертаційна робота виконана у ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри онкології та радіології факультету післядипломної освіти у 2022–2026 рр. «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. Тематика дисертації безпосередньо відповідає зазначеному напрямку, оскільки спрямована на покращення індивідуалізації лікування хворих на рак яєчників на підставі клінічних, морфологічних і молекулярно-біологічних характеристик.

#### **Мета дослідження**

Метою дисертаційної роботи було покращення результатів комбінованого лікування хворих на рак яєчників шляхом пошуку предиктивних маркерів чутливості до платиновмісних режимів хіміотерапії, застосованої системно або внутрішньочеревно в гіпертермічному режимі.

#### **Завдання дослідження**

Завдання дослідження сформульовані послідовно та відповідають поставленій меті. Вони передбачають оцінку прогностичного значення BRCA1-статусу пухлини, рівня TNF та експресії miR-200a і miR-200c щодо чутливості до системної та внутрішньочеревної гіпертермічної платиновмісної хіміотерапії; вивчення зв'язку зазначених показників із традиційними факторами прогнозу і між собою; аналіз їхнього впливу на виживаність; а також формування додаткових

критеріїв відбору пацієток до проведення НІРЕС. Така структура завдань є логічною, клінічно мотивованою та достатньою для розкриття теми дисертаційної роботи.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота Фернези С. Р. викладена українською мовою на 233 сторінках друкованого тексту та має традиційну структуру кваліфікаційної наукової праці. Вона містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, розділ клінічного матеріалу та методів дослідження, два розділи власних досліджень, обговорення результатів, висновки, практичні рекомендації та перспективи подальших досліджень, список використаних джерел і додатки. Список літератури включає 302 джерела, переважну більшість яких становлять англomовні публікації, що свідчить про належне опрацювання сучасної міжнародної наукової інформації з питань лікування раку яєчників, НІРЕС, платинорезистентності, BRCA-асоційованої чутливості, ролі мікроРНК і прозапальних цитокінів.

### **Основний зміст роботи**

У Вступі дисертант обґрунтовує актуальність теми, визначає мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, описує методи, формулює наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. Позитивним є те, що автор розглядає прогнозування відповіді на платиновмісну терапію не як ізольовану лабораторну проблему, а як складову реального клінічного рішення щодо вибору оптимальної тактики комбінованого лікування пацієток із раком яєчників.

У першому розділі представлено огляд літератури, присвячений сучасним викликам у лікуванні раку яєчників. Автор аналізує епідеміологію, виживаність, гістологічні підтипи, підходи до патогістологічної та молекулярно-генетичної оцінки пухлини, принципи комбінованого лікування, місце НІРЕС та механізми формування хіміорезистентності. Огляд має не лише описовий, а й аналітичний характер, оскільки послідовно підводить до обґрунтування вибору саме тих біомаркерів, які надалі досліджуються у роботі: BRCA1-статусу, TNF та мікроРНК родини miR-200.

У другому розділі наведено клінічний матеріал і методи дослідження. Предметом дослідження були BRCA1-статус пухлини, плазмові рівні експресії miR-200a та miR-200c, а також рівень TNF у плазмі крові. Використання клінічних, морфологічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних і статистичних методів забезпечило комплексний характер дослідження. Рівні мікроРНК визначали методом RT-PCR у реальному часі, TNF – за допомогою

біологічного тесту на клітинній лінії L929, а BRCA1-статус пухлини – імуногістохімічним методом. Такий методичний комплекс є адекватним поставленим завданням.

У третьому розділі розглянуто BRCA-статус, прозапальні цитокіни та клінічні критерії відбору хворих на рак яєчника для HIPEC. Важливим результатом є аналіз підгрупи пацієток із серозним високозлоякісним раком яєчників, яким проводилося комбіноване лікування рецидивного захворювання із застосуванням HIPEC. Автор показав тенденцію до кращої загальної виживаності у хворих із мутацією BRCA1, а після виділення пацієток із повною циторедукцією було отримано статистично значущу різницю на користь групи з наявністю соматичної мутації BRCA1. Це свідчить про необхідність поєднаного аналізу молекулярних характеристик пухлини та якості хірургічного етапу лікування.

Оцінка TNF у плазмі крові є цікавою складовою дисертації, оскільки прозапальне мікрооточення розглядається як один із можливих чинників прогресування пухлинного процесу та формування резистентності. У межах представленої роботи TNF не продемонстрував самостійної статистично значущої предиктивної цінності щодо чутливості до препаратів платини при HIPEC, однак отримані тенденції можуть бути корисними для подальших досліджень у більших когортах або у складі комбінованих прогностичних моделей.

У четвертому розділі дисертант аналізує мікроРНК як молекулярні предиктори канцерогенезу, хіміочутливості та перебігу раку яєчника. Найбільш вагомим є встановлення статистично значущого зв'язку між високою експресією miR-200c і тривалішим виживанням пацієток. ROC-аналіз підтвердив позитивну прогностичну цінність цього маркера. Водночас для miR-200a достовірного прогностичного значення у межах дослідження не встановлено, що автор коректно відобразив у висновках без надмірного розширення інтерпретації.

Цінним аспектом роботи є спроба оцінити взаємозв'язок між miR-200a, miR-200c, BRCA1-статусом і TNF. Відсутність статистично значущої залежності між експресією miR-200a, miR-200c і BRCA1-статусом, а також відсутність достовірного кореляційного зв'язку між рівнями мікроРНК і TNF свідчать про те, що досліджувані показники можуть відображати різні біологічні аспекти пухлинного процесу. Це є важливим для подальшого формування багатофакторних моделей прогнозу.

Обговорення результатів побудоване логічно і демонструє здатність автора зіставляти власні дані з сучасними науковими джерелами. Дисертант виокремлює

клінічно перспективні маркери – BRCA1-статус та miR-200c – і водночас обережно інтерпретує показники, для яких не отримано статистично значущого підтвердження самостійної предиктивної цінності. Висновки відповідають поставленим завданням, є конкретними та впливають із результатів дослідження.

### **Наукова новизна дослідження**

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у комплексній оцінці клінічного значення BRCA1-статусу пухлини, експресії miR-200a, miR-200c та рівня TNF у прогнозуванні чутливості до платиновмісної терапії, у тому числі в умовах гіпертермічного внутрішньочеревного введення препаратів платини.

У роботі встановлено клінічну значущість BRCA1-статусу для прогнозування ефективності HIPEC після циторедуктивних втручань, особливо у пацієток, у яких досягнуто повної циторедукції. Цей результат має важливе значення для розвитку персоналізованих критеріїв відбору хворих до інтенсивних локорегіонарних методів лікування.

Важливим науковим результатом є встановлення зв'язку між рівнем експресії miR-200c і тривалістю виживання пацієток із раком яєчників. Отримані дані дозволяють розглядати miR-200c як перспективний прогностичний маркер, який після подальшої клінічної валідації може бути використаний у складі комбінованих моделей ризику.

Додатково дисертант оцінив взаємозв'язок між експресією мікроРНК родини miR-200, BRCA1-статусом пухлини та рівнем TNF у плазмі крові, що поглиблює уявлення про біологічну неоднорідність раку яєчників і створює підґрунтя для подальших досліджень у напрямі молекулярної стратифікації пацієток.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у можливості використання отриманих результатів для удосконалення алгоритму обстеження та відбору пацієток із раком яєчників до HIPEC. Автор обґрунтовує доцільність оцінки перитонеального індексу карциноматозу перед початком лікування з метою визначення ймовірності досягнення повної або оптимальної циторедукції, а також врахування BRCA1-статусу пухлини при прогнозуванні ефективності платиновмісної терапії.

Визначення рівня miR-200c у плазмі крові до початку лікування може розглядатися як перспективний напрям прогнозування перебігу раку яєчників. Запропонований підхід із забором крові до початку лікування та подальшим визначенням експресії мікроРНК методом RT-PCR потенційно може бути

включений до ширшої діагностичної панелі за умови стандартизації методики та подальшої валідації порогових значень.

Результати дисертації можуть бути корисними у роботі акушерів-гінекологів, онкогінекологів, клінічних онкологів, хірургів-онкологів, фахівців із молекулярної діагностики та мультидисциплінарних команд, які визначають тактику лікування пацієток із поширеним і рецидивним раком яєчників.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність**

Дисертаційна робота виконана на достатньому клінічному матеріалі із застосуванням методів, які відповідають меті та завданням дослідження. Поєднання клінічного аналізу, морфологічної оцінки, імуногістохімічного визначення BRCA1-статусу, молекулярного дослідження експресії miR-200a, miR-200c, оцінки TNF та статистичного аналізу виживаності забезпечує належний рівень достовірності отриманих результатів.

Сформульовані висновки є обґрунтованими, відповідають поставленим завданням і не виходять за межі фактичних результатів. Позитивним є те, що автор розмежовує маркери з підтвердженою клінічною значущістю та показники, для яких отримано лише тенденції або не встановлено статистично достовірного впливу.

Дослідження проведене з дотриманням принципів біоетики та вимог до виконання клінічних наукових робіт. Проведення дисертаційної роботи було схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

### **Повнота викладених наукових положень, висновків та рекомендацій у наукових публікаціях**

За темою дисертаційної роботи опубліковано 5 наукових праць, з них 3 статті у журналах, що індексуються у міжнародних наукометричних базах Scopus, а також 2 тези у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій. Опубліковані роботи достатньо повно відображають основні положення, результати та висновки дисертаційного дослідження. Апробація матеріалів роботи проведена на науково-практичних конференціях, що підтверджує їх обговорення у фаховому середовищі.

### **Недоліки дисертаційної роботи щодо її змісту та оформлення**

Принципових зауважень, які б знижували наукову або практичну цінність дисертації, немає. Робота є завершеною, логічно побудованою та позитивно

характеризує автора як дослідника, здатного поєднувати клінічні спостереження з лабораторною оцінкою біомаркерів.

Водночас окремі положення можуть бути предметом наукової дискусії. Зокрема, потребує подальшого обговорення питання стандартизації визначення miR-200c, вибору оптимального порогового значення для клінічного використання та можливості включення цього маркера до ширшої прогностичної панелі. Крім того, чисельність окремих підгруп, особливо при аналізі ефективності НІРЕС, обмежує можливість надмірного узагальнення результатів і потребує подальшого підтвердження у більших когортах. Частина отриманих даних має характер тенденцій, що потребує подальшого підтвердження у більших багатоцентрових дослідженнях.

У плані наукової дискусії до здобувача доцільно поставити такі запитання:

1. Якщо BRCA1-статус пухлини не має впливу у загальній когорті, що, на думку аспіранта, зумовлює його вплив у когорті з повною циторедукцією?
2. Яким чином результати дисертаційної роботи впливають на зміну стратегії лікування?

## **ВИСНОВОК**

Вважаю, що дисертаційна робота Фернези Северина Романовича на тему «Прогнозування чутливості до препаратів платини при гіпертермічному внутрішньочеревному введенні у хворих з ІІС стадією раку яєчників», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною науковою працею, у якій отримано нові науково обгрунтовані результати, що мають значення для сучасної онкогінекології, персоналізованого лікування раку яєчників та удосконалення підходів до відбору пацієнток для НІРЕС.

За актуальністю обраної теми, науковою новизною, методологічним рівнем виконання, достовірністю отриманих результатів, практичним значенням і повнотою оприлюднення основних положень дисертація відповідає вимогам «Порядку присудження та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44, а її автор Фернеза Северин Романович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент  
доцент кафедри акушерства, гінекології  
та репродуктивної медицини  
ДНТ «Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького»,  
кандидат медичних наук, доцент



Підпис	<i>К. Ю. Ісасва</i>
Свідчую	<i>К. Ю. Ісасва</i>
Провідний фахівець відділу кадрів ДНТ "ЛМНУ імені Данила Галицького"	

Ісасва К.Ю.