

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача відділу новоутворень жіночої репродуктивної системи ДНП «Національний інститут раку»

Свінціцького Валентина Станіславовича

на дисертаційну роботу здобувача ДНТ «Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького» Грицай Ірини Романівни на тему **«Оптимізація комбінованого лікування шляхом дослідження молекулярних підтипів пухлин та механізмів гомологічної рекомбінації у хворих на рак яєчників»**, яка подана до спеціалізованої вченої ради ДНТ «Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького», що утворена згідно наказу ректора ДНТ «Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького» №83-з від 26 лютого 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.

Обрана дисертаційна тематика є беззаперечно актуальною, оскільки рак яєчників залишається однією з провідних причин смертності серед злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи, незважаючи на досягнення сучасної онкології. Високі показники летальності значною мірою зумовлені пізньою діагностикою захворювання, частими рецидивами та біологічною гетерогенністю пухлин.

Епітеліальні пухлини яєчників характеризуються значною морфологічною та молекулярною різноманітністю, що відображає відмінності у їх гістогенезі, клінічному перебігу та відповіді на лікування. Така гетерогенність суттєво ускладнює вибір оптимальної терапевтичної тактики та потребує впровадження диференційованих підходів до діагностики і лікування.

Незважаючи на впровадження сучасних хірургічних і медикаментозних стратегій, результати лікування пацієток із поширеними стадіями раку яєчників

залишаються незадовільними: п'ятирічна виживаність є низькою, а більшість хворих стикається з рецидивом захворювання упродовж відносно короткого часу після первинного лікування. Це обумовлює необхідність пошуку нових підходів до стратифікації ризику та персоналізації терапії.

У цьому контексті особливого значення набуває вивчення молекулярно-генетичних та імуногістохімічних характеристик пухлин, що дозволяє не лише уточнити морфологічний діагноз, але й визначити біологічні особливості новоутворення, прогноз перебігу захворювання та потенційну чутливість до таргетної терапії. Отже, інтеграція сучасних молекулярних та імуногістохімічних методів у клінічну практику є перспективним напрямком підвищення ефективності лікування пацієток із раком яєчників.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.

Дисертаційна робота проведена у ДНТ «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.

Мета дослідження.

Метою даної дисертації є вивчення генетичних пошкоджень в системі, що забезпечує репарацію ДНК шляхом гомологічної рекомбінації у хворих на рак яєчників, виявити їх порушення, оцінити їх клініко-прогностичне значення та вплив на вибір індивідуальної тактики лікування в умовах реальної клінічної практики.

Задачі дослідження.

Задачі дослідження визначені вірно, адекватні заявленій меті і повністю віддзеркалюють теоретичне спрямування роботи та вирішення практичних питань.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнень отриманих результатів, загальних висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена українською мовою на 188 сторінках, з них основного тексту - 112 сторінок. Дисертація ілюстрована 34 рисунками, 23 таблицями та однією схемою. Список літератури складається з 226 джерел (26 кирилицею та 199 англійською мовою).

Основний зміст роботи.

У **Вступі** доведено актуальність, обґрунтовано мету дисертаційної роботи, сформульовано завдання дослідження, висвітлено новизну та практичне значення роботи.

В **Розділі 1** здобувачкою здійснено системний та ґрунтовний аналіз сучасних наукових даних щодо епідеміології, патогенезу, клінічного перебігу та морфологічної гетерогенності раку яєчників. Детально висвітлено особливості різних гістологічних підтипів пухлин, їх молекулярно-біологічні характеристики та клінічне значення, що дозволяє чітко окреслити сучасні уявлення про біологію захворювання. Значну увагу приділено сучасним підходам до діагностики, зокрема ролі імуногістохімічних маркерів у верифікації морфотипів пухлин.

Окремо слід відзначити глибокий аналіз механізмів гомологічної рекомбінації та їх значення у розвитку раку яєчників, а також обґрунтування ролі дефіциту гомологічної рекомбінації як предиктивного та прогностичного фактора. У роботі логічно підведено до доцільності використання молекулярного профілювання для персоналізації лікування, зокрема застосування таргетної терапії, що свідчить про цілісність викладення матеріалу та відповідність огляду сучасному рівню наукових знань.

У **Розділі 2** чітко окреслено дизайн дослідження, критерії включення та виключення, а також принципи формування груп пацієнток. Наведена клінічна характеристика обстежених хворих є достатньо повною та репрезентативною, що забезпечує достовірність отриманих результатів. Дослідження виконано

відповідно до сучасних етичних стандартів, із дотриманням вимог доказової медицини.

Методологічна частина роботи включає комплекс сучасних та взаємодоповнюючих підходів, зокрема клінічні, гістологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні та інструментальні методи дослідження. Особливої уваги заслуговує застосування молекулярного профілювання пухлин та імуногістохімічного аналізу, що дозволило поглибити діагностичні можливості та обґрунтувати персоналізований підхід до лікування. Використані статистичні методи є адекватними поставленим завданням, що забезпечує об'єктивність та наукову достовірність отриманих результатів.

У Розділі 3 дисертаційної роботи представлено результати дослідження, присвячені діагностиці та морфологічній верифікації раку яєчників у пацієнток із III–IV стадіями захворювання. Проведено аналіз захворюваності на рак яєчників у Львівській області та Україні за 2018–2023 роки, що дозволяє оцінити сучасні епідеміологічні тенденції. Разом із тим, доцільним було б більш детально висвітлити джерела отримання статистичних даних та можливі обмеження їх інтерпретації. Аналіз структури морфологічних типів пухлин на базі регіонального онкологічного центру є інформативним, хоча потребує ширшого порівняння з національними та міжнародними даними.

Особливу увагу приділено оцінці ролі імуногістохімічного дослідження із використанням панелі маркерів WT-1, p53, PR та Napsin A, що дозволило уточнити морфологічний діагноз та підвищити точність класифікації пухлин. Авторкою продемонстровано доцільність застосування даного підходу, зокрема у випадках некласифікованих новоутворень. Водночас окремі аспекти інтерпретації імуногістохімічних результатів та їх впливу на клінічні рішення могли б бути розкриті більш детально. Загалом розділ відображає комплексний підхід до морфологічної верифікації раку яєчників та має суттєве практичне значення.

У Розділі 4 представлено результати лікування пацієнток із раком яєчників III–IV стадій з урахуванням клініко-анамнестичних факторів, HRD-статусу та застосування підтримуючої терапії. Проведений аналіз факторів прогнозу є

змістовним, однак у ряді випадків відсутнє достатнє обґрунтування їхнього впливу з позицій багатфакторного аналізу. Порівняння результатів лікування залежно від HRD-статусу є актуальним і відповідає сучасним тенденціям персоналізованої онкології, проте інтерпретація отриманих даних місцями обмежується описовим підходом без належного зіставлення з результатами міжнародних досліджень. Аналіз ефективності підтримуючої терапії у пацієнток із HRD-позитивним статусом є важливим практичним аспектом роботи, однак невелика чисельність підгруп може впливати на статистичну значущість отриманих результатів. Загалом розділ відображає значний обсяг клінічного матеріалу, проте окремі висновки потребують більш глибокого статистичного та клінічного узагальнення.

Висновки дисертаційної роботи загалом дають відповіді на поставлені завдання та чітко відображають основні положення дисертації.

Наукова новизна дослідження.

Вперше виконано епідеміологічний аналіз динаміки захворюваності на рак яєчників із урахуванням розподілу за морфопатогенетичними типами у Львівському регіоні, що дозволило оцінити особливості структури захворюваності в межах досліджуваної популяції.

На підставі проведених імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень встановлено наявність порушень у генах системи гомологічної рекомбінації (HRR) не лише при серозній карциномі високого ступеня злоякісності, але й при ендометріоїдному та світлоклітинному гістологічних підтипах, що має суттєве значення для вибору тактики хірургічного втручання, режимів хіміотерапії та визначення показань до застосування PARP-інгібіторів у якості підтримуючої терапії.

Порівняльний аналіз результатів імуногістохімічного дослідження та молекулярного профілю пухлин у співвідношенні з клінічними результатами лікування пацієнток із раком яєчників дозволив розробити алгоритм індивідуалізованого підходу до діагностики та планування комбінованого лікування, впровадження якого сприяє підвищенню ефективності терапії та покращенню прогнозу захворювання.

Практичне значення отриманих результатів.

Науково обґрунтовано доцільність диференційованого підходу до ведення пацієток із раком яєчників, який передбачає обов'язкове врахування не лише патоморфологічних характеристик пухлини, але й результатів імуногістохімічного та молекулярно-генетичного дослідження. Це становить основу для формування персоніфікованої мультимодальної стратегії лікування.

Розроблено та впроваджено у клінічну практику рекомендації щодо комбінованого лікування хворих на рак яєчників із урахуванням патогенетичних варіантів пухлинної тканини, що дозволяє оптимізувати вибір терапевтичної тактики.

Доведено, що важливими критеріями для визначення лікувальної стратегії є імуногістохімічний підтип злоякісної пухлини та наявність мутацій за результатами молекулярно-генетичного тестування.

Отримані в дисертаційній роботі результати можуть бути використані у практичній діяльності патологоанатомів, онкологів, онкогінекологів та радіологів з метою підвищення точності діагностики та ефективності лікування пацієток із раком яєчників.

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

Виконана робота ґрунтується на опрацюванні достатньої кількості матеріалу, який необхідний для отримання достовірних результатів. У дисертаційній роботі застосовані методи дослідження, що адекватні поставленим завданням із статистичним обґрунтуванням достовірності отриманих результатів. Сформульовані дисертантом наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими.

Дисертаційна робота була схвалена 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 в наукових публікаціях.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, з них 3 статті, 3 з яких у журналах, що індексуються в міжнародних науково-метричних базах Scopus (квартиль Q3-Q4); 3 тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій.

Апробація результатів дисертаційної роботи в достатньому обсязі проведена на науково-практичних конференціях.

Недоліки дисертаційної роботи щодо її змісту та оформлення.

Принципових запитань та зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. В плані наукової дискусії виникли наступні запитання:

1. Яким чином визначення молекулярних підтипів раку яєчників вплинуло на вибір тактики комбінованого лікування у включених у дослідження пацієнток?
2. Які критерії використовувалися для стратифікації пацієнток за HRR/HRD-статусом, та наскільки вони є відтворюваними у рутинній клінічній практиці?
3. Чи спостерігали Ви відмінності у відповіді на платиновмісну хіміотерапію залежно від наявності мутацій BRCA1/2 та HRD-статусу?
4. Які імуногістохімічні маркери мали найбільше прогностичне значення у Вашому дослідженні та як вони корелювали з молекулярно-генетичними даними?
5. Чи оцінювали Ви вплив обсягу циторедуктивного втручання (повна vs оптимальна vs субоптимальна циторедукція) на результати лікування у різних молекулярних підгрупах?
6. Наскільки, на Вашу думку, запропонований алгоритм індивідуалізації лікування є універсальним для впровадження в інших клінічних центрах?

ВИСНОВОК

Вважаю, що дисертаційна робота Грицай Ірини Романівни на тему: «Оптимізація комбінованого лікування шляхом дослідження молекулярних підтипів пухлини та механізмів гомологічної рекомбінації у хворих на рак

яєчників», яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина", є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати досліджень, які дозволили вирішити важливу, актуальну науково-практичну задачу – покращення результатів діагностики та лікування поширених стадій раку яєчників різних морфопатогенетичних типів шляхом дослідження імуногістохімічних маркерів та гені системи HRR, вплив отриманих результатів на індивідуальну лікувальну тактику при вперше виявленому раку яєчників III-IV стадії та при рецидиві. Розроблено алгоритм індивідуалізації обстеження та планування комбінованого лікування хворих на РЯ, що підвищить його ефективність та відповідно покращить прогноз даного захворювання.

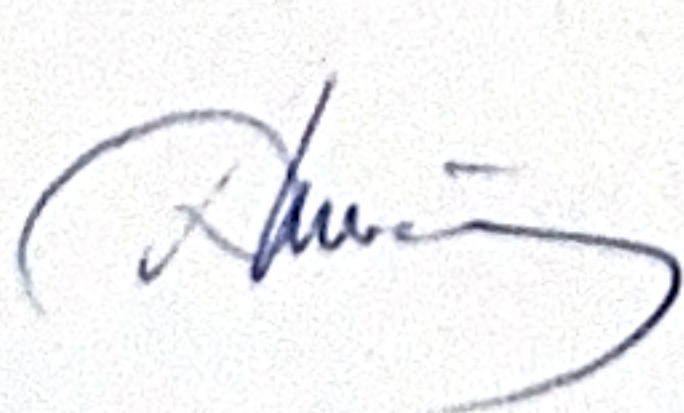
Отримані результати, основні положення та висновки дисертації мають важливе теоретичне та вагоме практичне значення для медицини. Представлена на здобуття ступеня доктора філософії дисертація за актуальністю, науковою новизною, методологічним рівнем виконання, достовірністю та вагомістю отриманих результатів та оформленням в повному обсязі відповідає вимогам "Порядку присудження та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про порядок присудження ступеня доктора філософії", затвердженого постановою Кабінету міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, а її авторка Грицай Ірина Романівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина".

Офіційний опонент

завідувач відділу новоутворень
жіночої репродуктивної системи
ДНП «Національний інститут раку»



Свінцицький В.С.



О. Добран

Підпис Свінцицького В.С.
засвідчую
ст. і.м.с.а.
ДНП «Національний інститут раку»

