

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**доктора медичних наук, професора, професора кафедри онкології,  
реконструктивної хірургії, радіології та радіаційної медицини Одеського  
національного медичного університету**

**Рибіна Андрія Ігоровича**

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», що утворена згідно наказу ректора ДНТ «Львівського національного медичного університету 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**

Сучасні підходи до лікування поширеного раку яєчників ґрунтуються на виконанні максимально повної циторедуктивної операції з наступним застосуванням системної платиновмісної хіміотерапії. Використання гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії (НІРЕС) дає змогу забезпечити високу локальну концентрацію протипухлинних засобів безпосередньо в черевній порожнині, підвищити проникність клітинних мембран, полегшити надходження хіміопрепаратів у пухлинну тканину та посилити їхню цитотоксичну активність. З огляду на це препарати платини посідають важливе місце у схемах гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії.

Водночас результативність такого лікувального підходу істотно визначається повнотою проведеної циторедукції, біологічними характеристиками пухлинного процесу та індивідуальною чутливістю пухлинних клітин до застосованих цитостатиків. Недостатня кількість достовірних предикторів відповіді на лікування суттєво ускладнює ідентифікацію пацієнток, для яких проведення гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії може бути найбільш клінічно доцільним і результативним.

У цьому контексті особливо важливим є питання прогнозування чутливості пухлинної тканини до препаратів платини за умов їх внутрішньочеревного введення в гіпертермічному режимі. Виявлення клінічних, морфологічних і молекулярно-біологічних показників, здатних прогнозувати ефективність такого лікування, створює підґрунтя для персоніфікації терапевтичної тактики у хворих із поширеним раком яєчників. Це може сприяти більш обґрунтованому відбору пацієнток для проведення НІРЕС, підвищенню результативності комбінованого лікування, зниженню ризику формування хіміорезистентності та поліпшенню показників безрецидивної й загальної виживаності.

Отже, дисертаційне дослідження, спрямоване на прогнозування чутливості до препаратів платини при гіпертермічному внутрішньочеревному введенні у пацієнток із ІІС стадією раку яєчників, має безперечну актуальність як для розвитку наукових уявлень про персоналізоване лікування цієї патології, так і для вдосконалення практичної онкогінекологічної допомоги.

### **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 повністю узгоджується з напрямом зазначеної наукової роботи та спрямована на удосконалення індивідуалізованих підходів до лікування хворих на РЯ. Тему дисертації було затверджено на засіданні Вченої ради Факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені ім. Данила Галицького (протокол № 11-19 від 20.11.2019).

#### **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 і відповідають поставленій меті. Вони охоплюють оцінку прогностичного значення BRCA1-статусу пухлини, рівня TNF та експресії miR-200a і miR-200c щодо чутливості до системної і внутрішньочеревної гіпертермічної платиновмісної хіміотерапії; вивчення зв'язку цих показників із традиційними факторами прогнозу та між собою; аналіз їхнього впливу на виживаність; а також формування додаткових критеріїв відбору пацієток до проведення HIPEC. Такий комплекс завдань є логічним, клінічно доцільним і достатнім для розкриття заявленої теми.

#### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота Фернези С. Р. викладена державною мовою на 233 сторінках друкованого тексту та побудована за традиційною для

кваліфікаційних наукових праць структурою. 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, переважно англійські (296), що свідчить про належне опрацювання сучасної міжнародної наукової бази з проблеми раку яєчників, HIPEC, платинорезистентності, *BRCA*-асоційованої чутливості, ролі мікроРНК та прозапальних цитокінів.

### **Основний зміст роботи**

У Вступі автор аргументовано обґрунтовує актуальність обраної теми, визначає мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, наводить методи, формулює наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. Позитивним є те, що проблема прогнозування відповіді на платиновмісну терапію розглядається не ізольовано, а в контексті сучасного комбінованого лікування раку яєчників, включаючи циторедуктивні втручання, системну хіміотерапію та HIPEC.

У Розділі 1 представлено огляд літератури, присвячений сучасним викликам у лікуванні раку яєчників. Автор послідовно аналізує епідеміологію, виживаність, гістологічні підтипи, принципи патогістологічної та молекулярно-генетичної оцінки пухлини, а також місце комбінованого лікування. Значну увагу приділено HIPEC і механізмам формування хіміорезистентності, зокрема платинорезистентності. Важливо, що огляд не має суто описового характеру: він підводить читача до обґрунтування вибору саме тих маркерів, які були включені до дослідження, а саме *BRCA1*-статусу, TNF та мікроРНК родини miR-200.

У Розділі 2 наведено клінічний матеріал і методи дослідження. Робота складається з проспективної і ретроспективної частин. Такий дизайн дозволив

автору поєднати аналіз клінічних результатів із лабораторною оцінкою молекулярних маркерів. Застосовано клінічні, морфологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні та статистичні методи. Рівні предиктивних маркерів досліджувались рядом лабораторних тестів, в тому числі методом RT-PCR у реальному часі, за допомогою біологічного тесту на клітинних лініях, а також імуногістохімічно. Комплекс використаних методів відповідає поставленим завданням і дозволяє оцінити клінічну значущість досліджуваних показників.

У Розділі 3 розглянуто *BRCA*-статус, прозапальні цитокіни та клінічні критерії відбору хворих на рак яєчника для HIPEC. Найбільш вагомим результатом цього розділу є встановлення клінічної значущості *BRCA1*-статусу у підгрупі пацієток із серозним високозлоякісним раком яєчників, яким виконувалося комбіноване лікування рецидивного захворювання з використанням HIPEC. Особливо переконливим є підгруповий аналіз пацієток із повною циторедукцією, у яких наявність соматичної мутації *BRCA1* асоціювалася з кращими показниками загальної виживаності. Це підкреслює важливість одночасного врахування як молекулярного профілю пухлини, так і хірургічного фактора – повноти циторедукції.

Оцінка рівня TNF у плазмі крові є методологічно цікавою частиною роботи, оскільки прозапальне пухлинне мікрооточення розглядається як один із компонентів формування резистентності та прогресування пухлинного процесу. У межах представленого дослідження TNF не продемонстрував самостійної статистично значущої предиктивної цінності щодо чутливості до препаратів платини при HIPEC, проте виявлені тенденції можуть бути корисними для подальших досліджень у більших вибірках або в межах комбінованих прогностичних моделей.

У Розділі 4 автор досліджує мікроРНК як молекулярні предиктори канцерогенезу, хіміочутливості та перебігу раку яєчника. Найбільш клінічно значущим результатом є зв'язок між високою експресією miR-200c та

тривалішим виживанням пацієнток, що було статистично значущим ( $p < 0,05$ ). Водночас для miR-200a переконливого прогностичного значення не встановлено, що автор подає коректно, без надмірного розширення висновків. Цінним є також аналіз взаємозв'язків між miR-200a, miR-200c, BRCA1-статусом і TNF, оскільки він дозволяє оцінити досліджувані маркери не ізольовано, а як елементи потенційної системи молекулярної стратифікації хворих.

Обговорення результатів написане логічно і демонструє здатність дисертанта зіставляти власні результати з даними сучасної літератури. Автор достатньо виважено оцінює отримані дані, виокремлює клінічно перспективні маркери – BRCA1-статус та miR-200c – і водночас не перебільшує значення показників, для яких статистична значущість не була підтверджена. Висновки дисертаційної роботи відповідають поставленим завданням, є конкретними та відображають основні результати проведеного 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, зокрема за умов гіпертермічного внутрішньочеревного введення препаратів платини.

У роботі показано, що BRCA1-статус пухлини має значення для прогнозування ефективності HIPEC після циторедуктивних втручань, насамперед у пацієнток, яким досягнуто повної або оптимальної циторедукції. Цей результат є важливим з огляду на потребу у більш точному відборі хворих до інтенсивних локорегіонарних методів лікування.

Окремо слід відзначити встановлений зв'язок між рівнем експресії miR-200c та тривалістю виживання пацієнток із раком яєчників. Отримані результати дозволяють розглядати miR-200c як перспективний прогностичний маркер, який у майбутньому може бути включений до комбінованих моделей ризику разом із клінічними та молекулярними характеристиками пухлини.

Додатковим елементом наукової новизни є оцінка взаємозв'язку між мікроРНК родини miR-200, BRCA1-статусом пухлини та рівнем TNF у плазмі крові, що розширює уявлення про можливі механізми відповіді пухлини на платиновмісне лікування і формує підґрунтя для подальших досліджень у напрямі персоналізованої терапії раку яєчників.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у можливості використання отриманих результатів для удосконалення алгоритму відбору пацієток з раком яєчників до НІРЕС. Зокрема, автор обґрунтовує доцільність оцінки перитонеального індексу карциноматозу перед початком лікування для визначення ймовірності досягнення повної циторедукції, а також необхідність врахування *BRCA1*-статусу пухлини як маркера потенційної чутливості до платиновмісного лікування.

Важливим практичним результатом є обґрунтування доцільності визначення експресії miR-200c як прогностичного маркера у пацієток з раком яєчників. Забір крові до початку лікування та визначення рівнів мікроРНК методом RT-PCR потенційно можуть стати складовою більш широкої діагностичної панелі за умови подальшої клінічної валідації.

Результати дисертаційної роботи можуть бути використані у роботі клінічних онкологів, онкогінекологів, хірургів-онкологів та фахівців із молекулярної діагностики, які визначають тактику комбінованого лікування пацієток із поширеним і рецидивним раком яєчників. Отримані дані є корисними також для планування подальших клінічних досліджень, спрямованих на валідацію біомаркерів чутливості до НІРЕС.

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

Дисертаційна робота виконана на достатньому клінічному матеріалі із застосуванням сучасних методів дослідження, які відповідають поставленій меті

та завданням. Використання клінічних, морфологічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних і статистичних методів забезпечує комплексний характер роботи та підвищує достовірність отриманих результатів.

Статистичний аналіз дозволив автору оцінити зв'язок досліджуваних маркерів із виживаністю, чутливістю до хіміотерапії, результатами НІРЕС та іншими клінічними показниками. Сформульовані висновки загалом відповідають отриманим результатам і не виходять за межі фактичних даних. Позитивним є те, що автор окремо підкреслює обмеження щодо маркерів, для яких не отримано достовірного підтвердження самостійної предиктивної цінності.

Дисертаційне дослідження виконане з дотриманням принципів біоетики та вимог до проведення клінічних досліджень. Проведення 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 в 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 результатів проведена на науково-практичних конференціях, що підтверджує їхнє обговорення у професійному середовищі.

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

Принципових зауважень, які б знижували наукову або практичну цінність дисертаційної роботи, немає. Робота справляє позитивне враження, є цілісною,

завершеною і відповідає поставленій меті. Разом із тим, окремі положення можуть бути предметом наукової дискусії.

Зокрема, доцільним було б ширше обговорити обмеження, пов'язані з чисельністю окремих підгруп, особливо під час аналізу ефективності HIPEC. Крім того, практична імплементація miR-200c як прогностичного маркера потребуватиме стандартизації преаналітичного етапу, методики визначення та порогових значень. Окремі аспекти інтеграції *BRCA1*-статусу, miR-200c, клінічних характеристик та повноти циторедукції у єдину прогностичну модель також заслуговують на подальше вивчення.

У плані наукової дискусії до здобувача доцільно поставити такі запитання:

1. Чи достатньо визначення *BRCA1*-статусу імуногістохімічним методом для клінічного прогнозування відповіді на платиновмісну терапію, чи цей підхід доцільно доповнювати молекулярно-генетичним тестуванням?
2. Як впровадження результатів Вашої дисертації у клінічну практику впливає на прогноз та виживаність хворих?
3. Чи достатньо оцінки 2-х мікроРНК для прогнозування перебігу раку яєчників?

## **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 та персоналізованого лікування раку яєчників.

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 опонент  
професор кафедри онкології,  
реконструктивної хірургії, радіології  
та радіаційної медицини  
Одеського національного медичного університету  
доктор медичних наук, професор

Рибін А.І.