

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

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

**Рибіна Андрія Ігоровича**

на дисертаційну роботу здобувача ДНТ «Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького» **Грицай Ірини Романівни на тему «Оптимізація комбінованого лікування шляхом дослідження молекулярних підтипів пухлини 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 ДНП «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 безперечно актуальною, оскільки рак яєчників і надалі залишається однією з провідних причин онкологічної смертності серед злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи, незважаючи на розвиток сучасних методів діагностики та лікування. Високий рівень летальності значною мірою обумовлений пізнім виявленням захворювання, схильністю до рецидивування та вираженою біологічною гетерогенністю пухлин.

Епітеліальні пухлини яєчників характеризуються значною морфологічною та молекулярною варіабельністю, що відображає відмінності їх походження, клінічного перебігу та чутливості до терапевтичних впливів. Така гетерогенність суттєво ускладнює стандартизацію лікувальної тактики та обґрунтовує необхідність застосування диференційованих підходів до діагностики і ведення пацієнток.

Попри впровадження сучасних хірургічних методик і системної терапії, результати лікування хворих із поширеними стадіями раку яєчників залишаються недостатньо задовільними, що проявляється низькими показниками п'ятирічної виживаності та високою частотою ранніх рецидивів. Це підкреслює потребу у вдосконаленні підходів до стратифікації пацієнок за ризиком прогресування та індивідуалізації лікування.

У цьому контексті вагомого значення набуває комплексне вивчення молекулярно-генетичних та імуногістохімічних характеристик пухлин, яке дозволяє більш точно визначити біологічні властивості новоутворення, прогноз перебігу захворювання та ймовірну чутливість до системної та таргетної терапії. Відтак, інтеграція морфологічних, імуногістохімічних і молекулярних підходів у клінічну практику є обґрунтованим і перспективним напрямком підвищення ефективності лікування пацієнок 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.**

Завдання дослідження сформульовані коректно, відповідають поставленій меті та повною мірою відображають як теоретичну спрямованість роботи, так і її практичну орієнтацію щодо вирішення поставлених клінічних 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 англomовних).

## **Основний зміст роботи.**

**У вступі** дисертаційної роботи переконливо обґрунтовано актуальність обраної теми, чітко визначено мету та завдання дослідження, окреслено наукову новизну й практичне значення отриманих результатів.

**Розділ 1** присвячений ґрунтовному аналізу сучасної наукової літератури, в якому авторка системно висвітлює питання епідеміології, патогенезу, клінічних особливостей перебігу та морфологічної різноманітності раку яєчників. Детально розглянуто гістологічні підтипи пухлин із урахуванням їх молекулярно-біологічних характеристик та клінічної значущості. Значна увага приділена сучасним діагностичним підходам, зокрема ролі імуногістохімічних маркерів у верифікації пухлинного процесу.

Окремо варто відзначити детальний розгляд механізмів гомологічної рекомбінації, їх участі у канцерогенезі, а також значення дефіциту гомологічної рекомбінації як важливого прогностичного та предиктивного чинника. Логічним є підведення до доцільності впровадження молекулярного профілювання з метою індивідуалізації лікувальної тактики, зокрема застосування таргетних підходів.

**У розділі 2** чітко описано дизайн дослідження, критерії відбору пацієток та принципи формування досліджуваних груп. Клінічна характеристика є достатньо повною та дозволяє вважати вибірку репрезентативною. Методологія дослідження базується на використанні сучасних клінічних, морфологічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних та інструментальних методів. Особливої уваги заслуговує інтеграція молекулярних досліджень у клінічний аналіз, що підсилює наукову цінність роботи. Використані статистичні підходи відповідають поставленим завданням та забезпечують достовірність отриманих результатів.

**У розділі 3** дисертаційної роботи наведено результати, присвячені діагностиці та морфологічній верифікації раку яєчників у пацієток із III–IV стадіями захворювання. Авторкою виконано аналіз захворюваності на рак яєчників у Львівській області та Україні за 2018–2023 роки, що дозволяє сформулювати уявлення про сучасні епідеміологічні тенденції. Разом з тим, виклад статистичних даних доцільно було б доповнити більш детальним описом джерел інформації та можливих обмежень їх використання. Аналіз морфологічної структури пухлин на базі регіонального онкологічного центру є інформативним, хоча певною мірою обмежений відсутністю ширшого зіставлення з національними та міжнародними даними.

Значну увагу в розділі приділено ролі імуногістохімічного дослідження із застосуванням панелі маркерів WT-1, p53, PR та Napsin A, що дозволило уточнити морфологічний діагноз і підвищити точність класифікації пухлин. Переконаливо продемонстровано доцільність використання цього підходу, зокрема у складних діагностичних випадках. Водночас окремі аспекти інтерпретації імуногістохімічних результатів та їх впливу на подальшу лікувальну тактику могли б бути висвітлені більш розгорнуто. Загалом розділ справляє позитивне враження та має вагоме практичне значення.

**У розділі 4** представлено результати лікування пацієток із поширеними стадіями раку яєчників з урахуванням клініко-анамнестичних факторів, HRD-статусу та застосування підтримуючої терапії. Проведений аналіз факторів прогнозу є змістовним, проте в окремих випадках їх вплив не повністю

підтверджено з позицій багатофакторного аналізу. Порівняння результатів лікування залежно від HRD-статусу є актуальним і відповідає сучасним підходам персоналізованої онкології, хоча інтерпретація отриманих результатів подекуди має переважно описовий характер без достатнього зіставлення з даними міжнародних досліджень. Оцінка ефективності підтримуючої терапії у HRD-позитивних пацієток є безперечно важливою, однак відносно невелика чисельність підгруп може впливати на статистичну переконливість висновків.

**Висновки** дисертаційної роботи загалом відповідають поставленим завданням і відображають основні результати дослідження, хоча окремі з них могли б бути сформульовані більш узагальнено та акцентовано з позицій клінічної практики.

### **Наукова новизна дослідження.**

У роботі вперше проведено епідеміологічний аналіз динаміки захворюваності на рак яєчників у Львівському регіоні з урахуванням морфопатогенетичного розподілу пухлин, що дозволило уточнити структуру захворюваності та її особливості у досліджуваній популяції.

На основі результатів імуногістохімічного та молекулярно-генетичного аналізу встановлено, що порушення в генах системи гомологічної рекомбінації (HRR) виявляються не лише при серозній карциномі високого ступеня злоякісності, але й при інших гістологічних варіантах, зокрема ендометріоїдному та світлоклітинному раку. Отримані дані мають важливе клінічне значення, оскільки впливають на вибір оптимальної лікувальної тактики, включаючи обсяг хірургічного втручання, схеми хіміотерапії та обґрунтування застосування інгібіторів PARP у режимі підтримуючої терапії.

Проведене зіставлення результатів імуногістохімічного дослідження та молекулярного профілю пухлин із клінічними наслідками лікування дозволило запропонувати алгоритм персоналізованого підходу до діагностики та планування комбінованої терапії у пацієток із раком яєчників. Впровадження такого підходу сприяє підвищенню ефективності лікування та покращенню прогнозу захворювання.

## **Практичне значення отриманих результатів.**

У роботі науково доведено необхідність застосування диференційованого підходу до ведення пацієток із раком яєчників, який ґрунтується не лише на оцінці патоморфологічних характеристик пухлини, але й на обов'язковому врахуванні результатів імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень. Такий підхід формує підґрунтя для реалізації персоналізованої мультимодальної терапевтичної стратегії.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику рекомендації щодо вибору комбінованого лікування з урахуванням патогенетичних особливостей пухлин, що сприяє більш обґрунтованому визначенню оптимальної лікувальної тактики. Показано, що ключове значення при плануванні лікування мають імуногістохімічні характеристики пухлини, а також результати молекулярно-генетичного тестування, зокрема виявлення мутацій, які визначають біологічну поведінку новоутворення.

Результати, отримані у дисертаційній роботі, можуть бути впроваджені у практичну діяльність лікарів різних спеціальностей — 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.**

Дисертаційна робота виконана на достатньому за обсягом клінічному матеріалі, що забезпечує надійність і репрезентативність отриманих результатів. Застосовані в дослідженні методи відповідають поставленим завданням і супроводжуються належним статистичним опрацюванням, що підтверджує достовірність наведених даних. Сформульовані авторкою наукові положення, висновки та практичні рекомендації є логічно обґрунтованими та впливають із результатів проведеного дослідження.

Дисертаційна робота була 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 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. Чи були випадки дискордантності між результатами імуногістохімічного дослідження та молекулярного профілювання пухлин, і як такі ситуації впливали на лікувальну тактику?
2. Яке місце PARP-інгібіторів у структурі комбінованого лікування залежно від молекулярного підтипу пухлини та HRD-статусу?
3. Чи спостерігали Ви відмінності у безрецидивній та загальній виживаності залежно від молекулярного підтипу раку яєчників?
4. Які обмеження Вашого дослідження можуть вплинути на інтерпретацію отриманих результатів та їх екстраполяцію у ширшу клінічну практику?

## **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», подана на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я», є завершеним самостійним

науковим дослідженням. У роботі отримано нові, науково обґрунтовані результати, які дозволили вирішити актуальну науково-практичну проблему — підвищення ефективності діагностики та лікування пацієток із поширеними стадіями раку яєчників різних морфопатогенетичних типів на основі вивчення імуногістохімічних маркерів та генів системи гомологічної рекомбінації (HRR). Показано значення отриманих результатів для формування індивідуалізованої лікувальної тактики як при первинно діагностованому раку яєчників III–IV стадії, так і при рецидивах захворювання. Розроблено алгоритм персоналізації діагностичного процесу та планування комбінованого лікування, впровадження якого сприятиме підвищенню ефективності терапії та покращенню прогнозу захворювання.

Отримані результати, сформульовані положення та висновки дисертації мають вагомим теоретичне значення та істотну практичну цінність для сучасної медицини. Представлена на здобуття ступеня доктора філософії дисертація за актуальністю, науковою новизною, методологічним рівнем виконання, достовірністю та вагомим результатом 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  
професор кафедри онкології,  
реконструктивної хірургії, радіології  
та радіаційної медицини Одеського  
національного медичного університету,  
доктор медичних наук

РИБІН А. І.

