

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора, завідувача науково-клінічного відділу новоутворень жіночої репродуктивної системи ДНП «Національний інститут раку» Свінціцького Валентина Станіславовича

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 «Львівського національного медичного університету 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**

Обрана дисертаційна тематика є беззаперечно актуальною, оскільки рак яєчників (РЯ) залишається однією з найбільш складних проблем сучасної онкогінекології, характеризується високою частотою діагностики на поширених стадіях, значною імовірністю рецидивування та недостатньою ефективністю стандартних підходів у частини пацієток. Незважаючи на розвиток циторедуктивної хірургії, системної платиновмісної хіміотерапії, антиангіогенної терапії та PARP-інгібіторів, питання подолання хіміорезистентності й надалі залишається одним із ключових чинників, що визначають прогноз захворювання.

Особливого значення у лікуванні поширеного та рецидивного РЯ набуває гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія (НІРЕС), яка потенційно дозволяє підвищити локальну експозицію цитостатичного препарату, посилити цитотоксичний ефект платини та вплинути на мікроскопічну залишкову пухлинну хворобу. Водночас клінічна ефективність НІРЕС значною мірою

залежить від правильного відбору пацієнток, біологічних характеристик пухлини та наявності предиктивних маркерів чутливості до платиновмісної терапії.

У цьому контексті дисертаційна робота Фернези С. Р., присвячена прогнозуванню чутливості до препаратів платини при гіпертермічному внутрішньочеревному введенні у хворих з ІІС стадією РЯ, має важливе теоретичне та практичне значення. Дослідження *BRCA1*-статусу пухлини, рівнів експресії *miR-200a*, *miR-200c* та *TNF* у плазмі крові відповідає сучасним тенденціям персоналізованої онкології та спрямоване на вдосконалення критеріїв відбору пацієнток для індивідуалізованого комбінованого лікування.

### **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 2022-2026 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.

### **Мета дослідження**

Метою дисертаційної роботи було покращити результати 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 визначені коректно, відповідають заявленій меті та логічно охоплюють основні напрями роботи: оцінку прогностичного значення *BRCA1*-статусу пухлини, рівня *TNF* та експресії *miR-200a*, *miR-200c* щодо

чутливості до системної та внутрішньочеревної гіпертермічної платиновмісної хіміотерапії; аналіз взаємозв'язків між досліджуваними молекулярними показниками та традиційними факторами прогнозу; оцінку їхнього впливу на виживаність і формування додаткових критеріїв селекції пацієнток для проведення НІРЕС.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота Фернези С.Р. оформлена згідно з існуючими вимогами, викладена державною мовою на 233 сторінках друкованого тексту та складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу клінічного матеріалу та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій і перспектив подальших досліджень, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена українською мовою, ілюстрована таблицями та рисунками, містить список використаної літератури, що охоплює сучасні джерела з проблеми лікування РЯ (зокрема, 302 праць, з яких 296 – англійською мовою), платинорезистентності, НІРЕС, *BRCА*-асоційованої чутливості, ролі мікроРНК і прозапальних цитокінів.

### **Основний зміст роботи**

У Вступі обґрунтовано актуальність дослідження, визначено мету та завдання роботи, наведено зв'язок із науковою темою установи, окреслено об'єкт і предмет дослідження, методологічну основу, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. Актуальність роботи викладена переконливо, із належним акцентом на проблему рецидивування РЯ, обмеженість існуючих підходів до прогнозування чутливості до платиновмісної терапії та потребу у формуванні додаткових критеріїв відбору пацієнток до НІРЕС.

У Розділі 1 здобувачем здійснено аналіз сучасних наукових даних щодо епідеміології, виживаності, гістологічних підтипів, патоморфологічної та молекулярно-генетичної оцінки РЯ. Окремо висвітлено принципи комбінованого лікування, місце НІРЕС, а також сучасні уявлення про

формування хіміорезистентності пухлин. Важливо, що автор не обмежується загальним описом проблеми, а послідовно підводить до обґрунтування ролі *BRCAl*-статусу, TNF і мікроРНК родини miR-200 як потенційних маркерів відповіді на терапію.

У Розділі 2 чітко окреслено дизайн дослідження, клінічну характеристику пацієнток, критерії відбору та використані методи. Методологічна частина роботи включає клінічні, морфологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні та статистичні методи. Рівень експресії мікроРНК визначали методом RT-PCR у реальному часі, TNF - за допомогою біологічного тесту на клітинній лінії L929, а *BRCAl*-статус пухлини оцінювали імуногістохімічним методом. Застосований комплекс методів є адекватним поставленим завданням та дозволяє оцінити клінічну значущість досліджуваних маркерів.

У Розділі 3 представлено результати вивчення *BRCAl*-статусу та прозапальних цитокінів як потенційних критеріїв відбору хворих на РЯ до НІРЕС. Заслуговує на увагу аналіз підгрупи пацієнток із серозним високозлоякісним раком яєчників, яким проводилося комбіноване лікування рецидивного захворювання з використанням НІРЕС. Автором показано, що наявність соматичних мутацій *BRCAl* асоціювалася з кращими показниками загальної виживаності після повної циторедукції, що підтверджує клінічну значущість *BRCAl*-статусу як маркера чутливості до платиновмісного лікування в умовах НІРЕС. Водночас оцінка TNF засвідчила відсутність його самостійної предиктивної цінності для прогнозування відповіді на платиновмісну терапію, хоча окремі тенденції потребують подальшої перевірки у більших когортах.

У Розділі 4 наведено результати дослідження мікроРНК як молекулярних предикторів канцерогенезу, хіміочутливості та перебігу РЯ. Найбільш переконливі результати отримано щодо miR-200c, а саме вища експресія цього маркера була асоційована з тривалішим виживанням пацієнток, а ROC-аналіз підтвердив його позитивну прогностичну цінність. Водночас для miR-200a достовірного прогностичного значення у межах представленого дослідження не встановлено. Окремою перевагою розділу є спроба оцінити взаємозв'язок між

експресією miR-200a, miR-200c, *BRCA1*-статусом і TNF, що дозволяє розглядати отримані результати в ширшому контексті молекулярної стратифікації хворих.

Обговорення результатів дисертаційної роботи побудоване логічно та демонструє здатність здобувача критично інтерпретувати власні дані у контексті сучасної міжнародної літератури. Автор коректно виокремлює результати, які мають практичну цінність, зокрема значення *BRCA1*-статусу та miR-200c, а також вказує на обмеження щодо використання miR-200a і TNF як ізольованих предиктивних маркерів. Висновки дисертаційної роботи загалом відповідають поставленим завданням та відображають основні положення проведеного дослідження.

### **Наукова новизна дослідження**

Уперше в межах представленого дослідження встановлено зв'язок між рівнем експресії miR-200c і тривалістю виживання пацієнок із раком яєчників, а також показано, що висока експресія цього маркера асоціюється з кращими показниками виживання, що свідчить про його потенційну прогностичну цінність.

Встановлено клінічну значущість *BRCA1*-статусу пухлини для прогнозування ефективності НПРЕС після циторедуктивних втручань, зокрема у пацієнок, яким досягнуто повної циторедукції. Це має важливе значення для уточнення критеріїв відбору хворих на рак яєчників до внутрішньочеревного гіпертермічного введення препаратів платини.

Додатково оцінено взаємозв'язок між експресією мікроРНК родини miR-200, *BRCA1*-статусом пухлини та рівнем TNF у плазмі крові, що розширює уявлення про можливу роль цих показників у перебігу раку яєчників і формуванні відповіді на платиновмісну терапію.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у науковому обґрунтуванні можливості використання *BRCA1*-статусу пухлини та рівня експресії miR-200c як додаткових маркерів для прогнозування перебігу раку

яєчників і відбору паєенток до персоналізованого застосування платиновмісної терапії, у тому числі HIPEC.

Запропонований підхід передбачає оцiнку перитонеального iндексу карциноматозу перед початком лiкування з метою визначення можливостi досягнення повної або оптимальної циторедукцiї, забiр кровi для визначення рiвня мiкроРНК до початку лiкування, тестування експресiї мiкроРНК методом RT-PCR та використання *BRCA1*-статусу пухлини для прогнозування ефективностi HIPEC.

Отриманi результати можуть бути використанi у практичнiй дiяльностi онкологiв, онкогiнекологiв, хiрургiв-онкологiв, фахiвцiв iз молекулярної дiагностики та мультидисциплiнарних команд, якi приймають рiшення щодо комбiнованого лiкування паєенток iз поширеним i рецидивним РЯ.

### **Ступiнь обгрунтованостi наукових положень, висновкiв i рекомендацiй, сформульованих у дисертацiї, iх достовiрнiсть**

Виконана робота ґрунтується на достатньому клiнiчному матерiалi та використаннi сучасних методiв дослiдження, адекватних поставленим завданням. Дослiдження включає аналіз клiнiчних даних, морфологiчних характеристик, iмуногiстохимiчного визначення *BRCA1*-статусу, молекулярного визначення експресiї miR-200a та miR-200c, оцiнки TNF та статистичного аналізу виживаностi. Сформульованi здобувачем науковi положення, висновки та практичнi рекомендацiї є обґрунтованими i впливають з отриманих результатiв.

Дисертацiйна робота виконана з дотриманням принципiв бiоетики та вимог до проведення клiнiчних дослiджень. Її проведення було схвалено Комiсiєю з питань бiоетичної експертизи та етики наукових дослiджень при ДНТ «Львiвський нацiональний медичний унiверситет iменi Данила Галицького».

### **Повнота викладених наукових положень, висновкiв та рекомендацiй в наукових публiкацiях**

За темою дисертацiйної роботи опублiковано 5 наукових праць, з них 3 статтi, усi три - у журналах, що iндексуються в мiжнародних наукометричних

базах Scopus, а також 2 тези у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій. Опубліковані праці достатньою мірою відображають основні положення, результати та висновки дисертаційного дослідження. Апробація результатів роботи проведена на науково-практичних конференціях.

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

Принципових запитань та зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Разом із тим, у плані наукової дискусії доцільно поставити здобувачу такі запитання:

1. Яким чином, на Вашу думку, *BRCA1*-статус пухлини має бути інтегрований у практичний алгоритм відбору пацієнток до НІРЕС при раку яєчників ІІС стадії?
2. Чи можна розглядати *miR-200c* як самостійний прогностичний маркер, чи його доцільніше використовувати лише у поєднанні з іншими клінічними та молекулярними факторами?
3. Чи впливала повнота циторедукції на інтерпретацію предиктивної ролі *BRCA1*-статусу та інших досліджуваних маркерів?
4. Наскільки рівень *TNF* у плазмі крові може бути корисним не як ізольований маркер, а як компонент комбінованої прогностичної моделі?
5. Які подальші дослідження Ви вважаєте необхідними для клінічної валідації запропонованих критеріїв селекції пацієнток до НІРЕС?

### **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», яка 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 теоретичне та практичне значення для сучасної онкогінекології.

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 і 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 автор Фернеза Северин Романович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина".

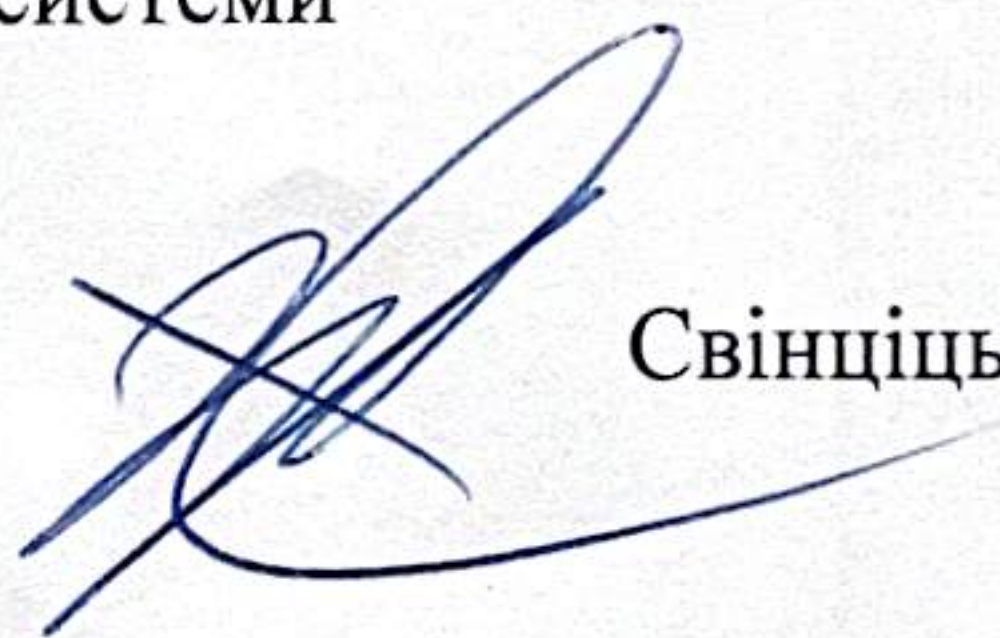
Офіційний опонент

завідувач науково клінічного відділу

новоутворень жіночої репродуктивної системи

ДНП «Національний Інститут раку»

доктор медичних наук, професор



Свінціцький В.С.

Підпис Свінціцького В.С.  
засвідчую  
В.С. Свінціцький відділу кадрів  
ДНП «Національний інститут раку»

