

ВІДГУК

офіційного опонента

**доктора медичних наук, професора, провідного наукового
співробітника відділу онкохірургії групи онкогінекології ДУ
"Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'сва
Національної Академії Медичних Наук України"**

Сухіна Владислава Сергійовича

**на дисертаційну роботу Тимофіїв Вікторії Володимирівни
на тему: «Неoad'ювантна хіміотерапія в лікуванні раку шийки матки
ІВ-ІІА стадії»,**

подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 20.601.134

Івано-Франківського національного медичного університету,

створену згідно наказу ректора № 652-д від 27.05.2026 року

для розгляду та проведення разового захисту дисертації

на здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань - 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 -

«Медицина»

Обґрунтування вибору теми дослідження

Рак шийки матки залишається одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень у жінок. За даними World Health Organization рак шийки матки є четвертим за поширеністю злоякісним новоутворенням серед жінок у світі та четвертою причиною смерті від онкологічних захворювань серед жінок. Незважаючи на розвиток скринінгових програм, значна частина пацієнток продовжує звертатися вже на стадіях, що потребують комбінованого лікування. Водночас стандартні підходи до лікування раку шийки матки, що передбачають хірургічне втручання з подальшим

проведенням променевої терапії, супроводжуються підвищеною частотою ускладнень, які суттєво погіршують якість життя пацієнток.

Неoad'ювантна хіміотерапія (НАХТ) розглядається як перспективний напрямок у онкогінекології, а особливо у лікуванні раку шийки матки ІВ–ІІА стадій. НАХТ впливає на первинну пухлину, що дозволяє досягти зменшення розмірів пухлини, знизити ймовірність метастазування в тазові лімфатичні вузли та підвищити можливість виконання повної радикальної резекції. У ряді клінічних спостережень і мета-аналізів показано, що застосування НАХТ може збільшувати частоту повної та часткової морфологічної відповіді пухлини, що є важливим прогностичним фактором подальшого перебігу захворювання.

Окреме значення має потенційний вплив неoad'ювантної хіміотерапії на подальшу тактику лікування. Зменшення об'єму пухлини після НАХТ дозволяє зменшити або уникнути післяопераційної променевої терапії, що, знижує ризик розвитку пізніх променевих ускладнень з боку сечостатевої системи, кишечника та тазових органів. Крім того, це сприяє покращенню функціональних результатів лікування та якості життя пацієнток.

Важливим аспектом є те, що дані міжнародних досліджень свідчать, що у певних групах пацієнток де застосування неoad'ювантної хіміотерапії з хірургічним лікуванням може варіювати зі зниженням ризику прогресування захворювання та покращенням віддалених онкологічних результатів, включаючи загальну та безрецидивну виживаність. Водночас ці результати залишаються неоднорідними, що зумовлено різницею у схемах хіміотерапії, критеріях відбору пацієнток та підходах до оцінки ефективності лікування.

Актуальність дослідження також обумовлена тим, що стандартні методи лікування раку шийки матки ІВ-ІІА стадій, зокрема радикальна хірургія та хіміопроменева терапія, не завжди дозволяють досягти

оптимального балансу між онкологічною ефективністю та функціональними результатами. Хіміопроменева терапія, попри свою високу ефективність, часто супроводжується вираженою токсичністю та розвитком віддалених ускладнень, що суттєво погіршує якість життя пацієнток, особливо жінок репродуктивного віку.

Використання платиновмісної НАХТ набуває особливого значення, оскільки препарати платини залишаються основою хіміотерапії в лікуванні раку шийки матки завдяки доведеній ефективності. Вивчення оптимальних схем, тривалості лікування та критеріїв оцінки відповіді дозволяє вдосконалити індивідуалізований підхід до лікування пацієнток з ІВ–ІІА стадіями.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Основні результати проведеної роботи достатньо повно викладені в 4 наукових публікаціях у вітчизняних виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України для публікації результатів наукових досліджень, та розкривають основний зміст дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи обговорені та представлені на науково-практичних конференціях: науково-практичній конференції «Вимір якості життя» (м. Київ 03-04.10.2024), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Лікування пухлин малого тазу». (м. Івано-Франківськ 11-13.04.2024).

Дисертаційна робота Тимофіїв Вікторії виконана в рамках планової науково-дослідної теми кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету «Індивідуалізація лікування раку органів репродуктивної системи та шлунково-кишкового тракту шляхом вивчення прогностичних факторів та удосконаленням методів діагностики», державний реєстраційний номер №: 0121U109033; 2022–2026 роки.

Наукова новизна отриманих результатів досліджень.

Наукова новизна роботи полягає у розширенні доказової бази щодо застосування платиновмісної неоад'ювантної хіміотерапії у пацієнток з раком шийки матки IB2–IIA стадії. Доведено високу ефективність методу, що підтверджується повною чи частковою відповіддю пухлини у 73,3 % випадків та значною частотою лікувального патоморфозу (III–IV ступінь у 43,3 % пацієнток). Отримані результати уточнюють дані про виживаність: загальна 5-річна виживаність становила 100 %, безрецидивна – 90 %, при збереженні високої якості життя. Встановлено, що застосування НАХТ подовжує середній час до виникнення рецидиву майже удвічі порівняно з традиційним хірургічним лікуванням.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дослідження виконано на належному науково-методичному рівні, що забезпечує високу достовірність і обґрунтованість отриманих результатів. Сформульовані в роботі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на значному обсязі клінічного матеріалу, використанні сучасних інформативних методів дослідження та ретельному статистичному аналізі даних. Це дало змогу автору обґрунтувати низку положень, які мають як теоретичне, так і практичне значення. Отримані результати повністю узгоджуються з поставленою метою та визначеними завданнями дослідження.

Комісія з питань етики, що оцінювала дотримання етичних принципів у процесі виконання дисертаційного дослідження Тимофіїв Вікторії на тему «Неоад'ювантна хіміотерапія в лікуванні раку шийки матки IB-IIA стадії», позитивно оцінила наукову роботу (протокол № 155/25 від 03.12.2025 р.).

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, виконаним при науковому керівництві доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри онкології Крижанівської Анни Євстахіївни. Авторкою самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук та проведено ґрунтовний аналіз сучасної наукової літератури за обраною тематикою. Сформульовано мету, основні завдання дослідження, а також виконано аналіз клініко-лабораторних показників у пацієнтів, визначено показники загальної та безрецидивної виживаності хворих.

Усі розділи дисертаційної роботи виконані автором самостійно. На основі отриманих результатів сформульовано нові науково-практичні положення та розроблено рекомендації, які мають цінність для впровадження в практичну діяльність.

Здобувачем підготовлено наукові публікації за матеріалами дисертації, частина з яких опублікована у фахових рецензованих виданнях, інші – прийняті до друку або перебувають на етапі рецензування в редакціях журналів.

У наукових роботах, виконаних у співавторстві, провідна роль належить здобувачу, що підтверджується його участю у формуванні концепції дослідження, відборі та аналізі клінічного матеріалу, проведенні морфологічних досліджень, статистичній обробці отриманих даних, а також формулюванні основних наукових висновків. Це свідчить про високий рівень самостійності, професійної підготовки та наукової зрілості здобувача як дослідника.

Здобувачкою самостійно проведено відбір та клінічне обстеження хворих, збір і систематизацію клінічного матеріалу, виконано аналіз отриманих клінічних даних. Авторка брала безпосередню участь у проведенні хірургічних втручань, лабораторних та морфологічних досліджень.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне та практичне значення результатів завершеного дослідження мають суттєву цінність для лікування хворих на рак шийки матки IB2-ІІА стадії. Зокрема, теоретичне значення роботи полягає у поглибленні наукових знань про ефективність платиновмісної неоад'ювантної хіміотерапії при раку шийки матки IB-ІІА стадії. Отримані результати доповнюють уявлення про механізми лікувального патоморфозу та чутливість пухлини до хіміотерапії, а також уточнюють дані щодо виживаності та рецидивування. Це створює основу для подальшого розвитку та модифікації концепції комбінованого лікування хворих на ранніх стадіях раку шийки матки.

Практичне значення роботи полягає у впровадженні методики застосування платиновмісної неоад'ювантної хіміотерапії у пацієнток з раком шийки матки IB2-ІІА стадії. Це дозволило зменшити потребу у післяопераційній променевій терапії на 30 %, що суттєво знижує ризик розвитку ускладнень та покращує якість життя пацієнток. Запропонований підхід забезпечує високу ефективність лікування при збереженні безпечності та може бути використаний у клінічній практиці як альтернатива стандартним схемам. Таким чином, результати дослідження мають значний вплив на оптимізацію сучасних протоколів лікування онкогінекологічних хворих.

Результати проведеного дослідження впроваджено в клінічну практику відділення гормонозалежних пухлин у жінок та хіміотерапевтичного відділення КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр» ІФ ОР (затв. відповідно 01.12.2025 та 17.11.2025 р.); КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» ТОР (затв. 11.12.2025 р.), КНП «Закарпатський онкологічний диспансер» ЗОР (18.12.2025р.), а також в навчальний процес кафедри онкології та радіології Буковинського державного медичного університету (затв. 3.03.2026 р.).

Обсяг та структура роботи, оцінка змісту дисертації та її завершеність.

Рукопис роботи складено за загальноприйнятою схемою і вимогами до кандидатських дисертацій. Дисертаційну роботу викладено українською мовою та має загальний обсяг 164 сторінок друкованого тексту, з яких 110 сторінок займає основний зміст.

Робота складається з огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, трьох розділів (присвячених власним дослідженням), аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (202 найменувань, з яких 50 кирилицею та 152 латиною), а також додатків. Робота містить 32 таблиці та 16 рисунків.

Анотація дисертації представлена українською та англійською мовами, за оформленням, обсягом і змістом відповідає останнім встановленим вимогам, містить список публікацій здобувача.

Вступ дисертації виконано згідно з вимогами ДАК України, автор чітко окреслила актуальність теми, визначила мету та завдання дослідження, а також розкрила наукову новизну й практичну значущість отриманих результатів. У роботі чітко зазначено об'єкт і предмет дослідження, обґрунтовано застосовані методологічні підходи та уточнено особистий внесок здобувача. Окремо представлені результати апробації наукової роботи. Завдання були логічно структуровані і бездоганно спрямовані на досягнення мети дослідження. Усі завдання виконано повністю, що підтверджується висновками дисертаційної роботи.

В розділі «Огляд літератури» автором проведено детальний аналіз сучасної літератури, зокрема актуальних іноземних публікацій, що висвітлюють питання діагностики та лікування пацієнток із раком шийки матки I–II стадії. Огляд показує глибоке ознайомлення здобувачки з науковими напрацюваннями як вітчизняної, так і світової практики.

Особлива увага приділена аналізу аспектів діагностики раку шийки матки ІВ-ІІА стадій, методам лікування пацієток на рак шийки матки ІВ-ІІА стадії, в тому числі проведено глибокий аналіз сучасних можливостей передопераційної терапії вказаної категорії пацієнтів. Описано роль та місце неоад'ювантної хіміотерапії у лікуванні пацієток на рак шийки матки ІВ-ІІА стадії. Автор чітко окреслила проблемні питання і обґрунтувала напрямки подальших досліджень, враховуючи наявні дані, які показують, що НАХТ для пацієток з місцево-поширеним раком шийки матки має суттєвий позитивний вплив на місцевий контроль захворювання. збільшує можливості хірургічного втручання, знижує хірургічний ризик і дозволяє молодим пацієнткам зберігати фізіологічні функції. Водночас, відзначено недостатність висвітлення цієї проблеми в літературі, що підтверджує актуальність дискусій з даного питання. Обсяг розділу відповідає вимогам.

У розділі «Матеріал і методи дослідження»

Дисертанткою чітко описано дизайн дослідження, зокрема розподіл пацієток на групи, критерії включення та виключення. Представлено клінічну характеристику пацієток на рак шийки матки ІВ-ІІА стадії відповідно до базових клініко-морфологічних критеріїв. Методи обстеження і лікування відповідають клінічним стандартам. Надано детальну характеристику хірургічних втручань, проведеної хіміо- та променевої терапії. Застосовані методики, включаючи статистичні, є валідними та спрямованими на отримання доказових результатів.

У третьому розділі представлено аналіз захворюваності на РШМ в Івано-Франківській області та Україні за 2015-2024 роки, описано неоад'ювантну хіміотерапію у лікуванні пацієток на рак шийки матки ІВ-ІІА стадії, надано характеристику небажаних явищ, які виникали в результаті її застосування. Висвітлено оцінку відповіді пухлини на

лікування згідно радіологічних критеріїв RECIST 1.1., наведено клінічні приклади.

У четвертому розділі подано особливості та результати хірургічного лікування в досліджуваних групах хворих, проведено аналіз ускладнень хірургічного етапу лікування. Продемонстровано морфологічні аспекти відповіді пухлини на лікування, проведено аналіз показників лікувального патоморфозу раку шийки матки. Подано характеристику ад'ювантного лікування (променева терапія), яке було застосоване у складі комбінованої терапії, та його ускладнення. Проаналізовано віддалені результати лікування пацієнток дослідних груп.

У п'ятому розділі проведено аналіз якості життя пацієнток в досліджуваних групах на основі заповнення опитувальників EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24, яке проводили до початку лікування, через 1 місяць та через 6 місяців після завершення лікування. На основі аналізу отриманих даних встановлено, що такий метод лікування, як неoad'ювантна хіміотерапія з наступним радикальним хірургічним лікуванням раку шийки матки IB-IIA стадії є найбільш сприятливий з позиції збереження якості життя.

У розділі аналіз і узагальнення результатів, автор здійснила критичний аналіз отриманих результатів, зіставивши їх із сучасними літературними даними, при цьому ґрунтовно обґрунтувала власні висновки на основі проведених досліджень.

Висновки сформульовані в п'яти положеннях, результати дослідження логічно структуровані, обґрунтовані, відображають власні наукові напрацювання автора та повністю відповідають меті й завданням дослідження.

Практичні рекомендації повністю відповідають поставленим завданням, є доцільними та легко впроваджуваними в клінічну практику онкоцентрів.

Список використаних джерел, кількість наведених наукових праць є достатньою і відповідає темі дисертації. Оформлення списку літератури відповідає нормативним вимогам (202 найменувань, з яких 50 кирилицею та 152 англійською мовою). Оформлення списку літератури відповідає нормативним документам.

Дисертація завершується двома додатками: додаток А містить список публікацій здобувача та відомості про апробацію результатів дисертації з зазначенням форми участі; додаток Б включає копії 5 актів впровадження.

Зауваження до дисертаційної роботи

Принципових зауважень щодо оформлення та викладення матеріалу в дисертації не виявлено. Робота написана грамотною літературною мовою, текст є послідовним і логічним. Окремі стилістичні недоліки не впливають суттєво на наукову та практичну цінність роботи.

В списку літератури кількість посилань на літературні джерела в лапках має бути не більше 5.

У розділі «Огляд літератури» слід зауважити, що відповідно до загальноприйнятих вимог оформлення наукових праць прізвища іноземних авторів доцільно наводити в оригінальній транслітерації, без перекладу українською мовою.

У розділі «Матеріали і методи» доцільно подавати виключно інформацію про виконані в межах дослідження методи та використані методики, уникаючи викладу теоретичних положень або припущень щодо можливого їх застосування.

Всі зауваження носять дискусійний характер та є рекомендаціями і не впливають на цінність наукової роботи.

Запитання до здобувача.

У порядку дискусії до здобувача виникли такі запитання:

1. Якою була мета формування третьої групи пацієнток, яким проводилася хіміопроменева терапія?

2. Чим обґрунтований вибір дози ад'ювантної променевої терапії у складі комбінованого лікування раку шийки матки стадій ІВ–ІІА?

Дані щодо порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи не встановлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації даних. Дисертація та опубліковані за її темою наукові праці також не містять порушень академічної доброчесності.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота **Тимофіїв Вікторії Володимирівни** на тему: **«Неoad'ювантна хіміотерапія в лікуванні раку шийки матки ІВ-ІІА стадії»** є закінченою науковою працею, яка за сукупністю отриманих результатів вирішує важливу задачу сучасної онкології – підвищення ефективності комбінованого лікування хворих на рак шийки матки ІВ2-ІІА стадій шляхом застосування неoad'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

Дисертаційна робота виконана на сучасному рівні і відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, Постановою Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 № 502 про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40, а її автор Тимофіїв Вікторія Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ

доктор медичних наук, професор

провідний науковий співробітник

відділу онкохірургії групи онкогінекології

ДУ "Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва

Національної Академії Медичних Наук України"

Владислав СУХІН

Підпис засвідчую

Заступник директора з наукової роботи

канд.біол.наук, ст. дослідник

Тетяна РУБЛЬОВА

14.06.2024

