

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук, заведующего онкологическим отделением хирургических методов лечения института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Морхова Константина Юрьевича на диссертационную работу Тихомировой Татьяны Евгеньевны на тему: «BRCA-ассоциированный рак яичников в России: особенности течения и генетического тестирования», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Тихомировой Татьяны Евгеньевны посвящена изучению клинико-морфологических особенностей, спектра мутаций и результатов лечения BRCA-ассоциированного рака яичников (РЯ) в российской популяции, а также разработке оптимального алгоритма молекулярно-генетического тестирования. Проблема, поднятая в проведенном исследовании, является исключительно актуальной для современной онкогинекологии.

Рак яичников остается одной из ведущих причин смертности от злокачественных новообразований у женщин, что во многом обусловлено поздней диагностикой и агрессивным течением заболевания. Выявление мутаций в генах BRCA1/2 имеет ключевое значение не только для оценки наследственного риска, но и для выбора персонализированной тактики лечения, включая применение ингибиторов PARP, которые кардинально изменили прогноз у данной категории больных.

Несмотря на мировые достижения, в России до настоящего времени отсутствовали актуальные данные о частоте и спектре как герминальных, так и

соматических мутаций в генах BRCA1/2 в неотобранной популяции больных РЯ. Не был разработан и экономически обоснованный алгоритм тестирования, адаптированный к российским реалиям и позволяющий оптимизировать затраты при сохранении высокой диагностической точности.

Таким образом, целесообразность и своевременность диссертационной работы, целью которой является улучшение результатов лечения больных РЯ путем разработки алгоритма выявления мутаций в генах BRCA1/2, не вызывает сомнений и является чрезвычайно актуальной.

Научная новизна

Впервые в России на большой когорте пациенток (n=496) проведено комплексное исследование распространенности и спектра как герминальных, так и соматических мутаций в генах BRCA1/2 при раке яичников. Определена частота соматических мутаций, данные о которой ранее в отечественной литературе отсутствовали.

Впервые проведена оценка диагностической значимости различных методов тестирования (ПЦР и NGS) в российской популяции. Получены новые данные о структуре мутаций «основателя»: показано, что одна из восьми «горячих» точек, традиционно включаемых в ПЦР-панели, не является частой в российской когорте. В то же время выявлена редкая мутация в гене BRCA2 (с.5286T>G), встречающаяся в 2,8% случаев, что позволяет рассматривать вопрос о ее включении в диагностические панели.

Ключевым элементом научной новизны является разработка экономически эффективного двухэтапного алгоритма молекулярно-генетического тестирования, основанного на последовательном применении ПЦР и NGS. Такой подход позволяет оптимизировать финансовые затраты при сохранении максимальной выявляемости мутаций.

Важной особенностью работы является анализ реальной клинической практики ведения больных РЯ в России, включая хирургические подходы и схемы

лекарственной терапии, в том числе в когорте пациенток, не получавших ингибиторы PARP.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Тихомировой Т.Е. основана на ретроспективном анализе данных комплексного обследования и лечения 496 пациенток с впервые выявленным серозным и эндометриоидным раком яичников, брюшины и маточных труб, проходивших лечение в 29 лечебных центрах Российской Федерации. Представленный объем материала является достаточным для решения поставленных задач и обеспечивает высокую достоверность полученных результатов.

Для достижения поставленной цели автором сформулировано 5 задач, которые полностью соответствуют цели исследования, логично обоснованы и имеют важное значение для клинической практики.

Преимуществом работы является использование современных высокоинформативных методов молекулярно-генетической диагностики, а также адекватных методов статистической обработки данных. Статистический анализ выполнен с применением современных алгоритмов, включая метод Каплана-Мейера для оценки общей и безрецидивной выживаемости, log-rank тест для сравнения выживаемости, а также однофакторный регрессионный анализ (Кокса, логистический).

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам, результатам собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц и 25 рисунков, что обеспечивает наглядность представленных данных. Библиографический указатель включает 118 источников, преимущественно

современных зарубежных публикаций, что свидетельствует о глубоком знакомстве автора с мировой научной повесткой.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность темы, четко формулирует цель и задачи исследования, представляет научную новизну и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту.

Первая глава «Обзор литературы» представляет собой систематизированный анализ современных данных по эпидемиологии, патогенезу, молекулярно-генетическим основам, диагностике и лечению рака яичников, с акцентом на роль мутаций в генах BRCA1/2. Подробно освещены вопросы применения ингибиторов PARP и значение тестирования для выбора терапии. Глава демонстрирует глубокое понимание автором изучаемой проблемы и служит прочной теоретической базой для собственного исследования.

Вторая глава «Материалы и методы» содержит подробную характеристику дизайна исследования, критериев включения и исключения, а также детальное описание методов молекулярно-генетической диагностики и статистической обработки данных. Подробно представлена характеристика обследованных пациенток, методология сбора клинических данных и наследственного анамнеза. Особого внимания заслуживает описание статистической модели и методов анализа, что подтверждает высокий методический уровень работы.

Третья глава «Результаты исследования» является центральной частью работы и содержит подробный анализ полученных данных. В главе представлены:

- результаты молекулярно-генетического тестирования 496 пациенток с анализом частоты и спектра герминальных и соматических мутаций;
- данные о клинико-морфологических особенностях BRCA-ассоциированного РЯ;
- анализ хирургических и лекарственных подходов к лечению в условиях реальной клинической практики России;

– оценка показателей общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от мутационного статуса; разработанный двухэтапный алгоритм молекулярно-генетического тестирования.

Результаты проиллюстрированы таблицами и рисунками, облегчающими восприятие материала.

В четвертой главе «Обсуждение» автор проводит взвешенный сравнительный анализ собственных данных с результатами ведущих международных исследований. Объективно оцениваются достоинства и ограничения работы, что свидетельствует о высокой научной компетентности соискателя. Обсуждение логично подводит к формулировке выводов.

В заключении автор лаконично резюмирует ключевые моменты каждого раздела диссертации, подводя итоги проведенного исследования.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют поставленным задачам, являются обоснованными и имеют важное значение для клинической практики.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Основные результаты исследования опубликованы в 2 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Автореферат полностью отражает содержание и основные положения диссертационной работы.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Однако, имеется ряд вопросов:

1. В диссертационной работе приведены данные, что при BRCA-ассоциированном раке яичников частота неоптимальных циторедуктивных операций статистически значимо выше, чем в группе без мутаций (40,4% против 29,4%, $p=0,0410$). С чем могут быть связаны полученные результаты? Были ли группы сопоставимы по объему опухолевого поражения до операции?

2. В работе продемонстрирован крайне низкий процент выполнения интервальных циторедуктивных операций (27% от всех получивших неoadьювантную химиотерапию), несмотря на высокую частоту объективного ответа (68%). При этом оказалось, что проведение интервальной циторедуктивной операции было ассоциировано с худшим прогнозом (медиана ВВП 12,1 мес. против 21 мес. без операции, $p=0,0013$), что противоречит данным литературы. Почему так мало пациенток подверглись интервальной циторедуктивной операции? Были ли в данном случае нарушены критерии отбора пациенток для хирургического лечения?

Заключение

Диссертационная работа Тихомировой Татьяны Евгеньевны на тему «BRCA-ассоциированный рак яичников в России: особенности течения и генетического тестирования», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной, самостоятельно выполненной на высоком научном и методическом уровне работой с использованием современных методов исследования, в которой содержится решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения больных раком яичников путем разработки и внедрения экономически эффективного алгоритма молекулярно-генетического тестирования, имеющей важное значение для клинической онкологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенного исследования, глубине анализа полученных данных и их достоверности диссертационная работа Тихомировой Татьяны Евгеньевны полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Официальный оппонент
кандидат медицинских наук
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия
в действующей номенклатуре),
заведующий онкологическим отделением
хирургических методов лечения
института онкогинекологии и маммологии
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

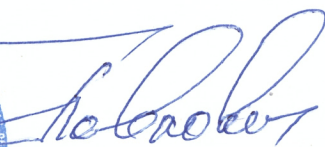


Подпись к.м.н. Морхова К.Ю. «Заверяю»

Морхов Константин Юрьевич

26 марта 2026г.

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
кандидат медицинских наук, доцент



Павлович Станислав Владиславович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Тел.: 8 (495) 531-44-44, e-mail: info@oparina4.ru, сайт: <https://ncagp.ru>