

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующей онкологическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального Медико-биологического Агентства России

Кедровой Анны Генриховной 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 одной из наиболее значимых проблем современной онкогинекологии – оптимизации диагностики и лечения BRCA-ассоциированного рака яичников (РЯ). Актуальность темы не вызывает сомнений и обусловлена несколькими ключевыми факторами: заболевание занимает лидирующие позиции в структуре смертности, общая пятилетняя выживаемость при впервые выявленном РЯ составляет около 49%, что связано с бессимптомным течением на ранних стадиях и, как следствие, поздней диагностикой патологии при отсутствии эффективных скрининговых методик диагностики и предиктивных факторов риска.

Особое значение в патогенезе РЯ имеют мутации в генах-супрессорах опухолевого роста BRCA1/2. В зависимости от выбранной популяции герминальные мутации в этих генах выявляются у 8 -27% пациенток, а соматические – еще у 5-7%. Такие нарушения не только определяют наследственную предрасположенность, но и кардинальным образом влияют на чувствительность опухоли к платиносодержащей химиотерапии и ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), что открывает возможности для

персонализированной терапии и значимого улучшения отдаленных результатов лечения.

Несмотря на мировые достижения, в России до настоящего времени отсутствовали актуальные репрезентативные данные о частоте и спектре как герминальных, так и соматических мутаций в генах BRCA1/2 в неотобранной популяции больных РЯ. Имеющиеся исследования характеризовались небольшими выборками или ограниченным набором диагностических методов. Отсутствовала информация о клинико-морфологических особенностях течения BRCA-ассоциированного РЯ в российской популяции, а также об отдаленных результатах лечения в зависимости от мутационного статуса в условиях реальной клинической практики. Крайне важной и нерешенной задачей являлось отсутствие унифицированного, клинически и экономически обоснованного алгоритма молекулярно-генетического тестирования, адаптированного к российским реалиям и позволяющего оптимизировать выявляемость мутаций при рациональном использовании ресурсов системы здравоохранения.

Таким образом, целесообразность и своевременность диссертационной работы Тихомировой Т.Е., целью которой является улучшение результатов лечения больных РЯ за счет разработки алгоритма выявления групп женщин с герминальными и соматическими мутациями в генах BRCA1/2, не вызывает сомнений и представляет собой своевременное, актуальное научное исследование.

Научная новизна

Диссертационная работа Тихомировой Т.Е. имеет научную новизну, внося существенный вклад в развитие представлений о BRCA-ассоциированном РЯ в России. Впервые в отечественной науке на репрезентативной выборке из 496 пациенток из 29 лечебных центров различных регионов РФ проведено комплексное исследование распространенности и спектра как герминальных, так и соматических мутаций в генах BRCA1/2. Установлено, что частота патогенных мутаций в российской популяции составляет 28,4%, что несколько выше

среднемировых показателей. Впервые определена частота соматических мутаций – 4,8% (17% от всех выявленных мутаций), данные о которой в отечественной литературе ранее отсутствовали.

Анализ детальной характеристики спектра мутаций в российской популяции проведен впервые на популяционном уровне. Показано, что частые мутации (входящие в стандартную панель ПЦР) выявляются в 50% случаев. Самая частая мутация – с.5266dup в гене BRCA1 (28,4% от всех мутаций). Принципиально важным и новым результатом является выявление крайне низкой частоты мутации с.5946del в гене BRCA2 (0,71%), входящей в стандартную диагностическую панель из 8 «горячих точек», и обнаружение относительно частой (2,8%) редкой мутации с.5286T>G в гене BRCA2, что ставит вопрос о необходимости пересмотра состава отечественных ПЦР-панелей.

Впервые в России на большом клиническом материале проведен детальный сравнительный анализ клинико-морфологических особенностей BRCA-ассоциированного РЯ. Подтверждены и уточнены данные о более молодом возрасте дебюта заболевания, преобладании серозной аденокарциномы высокой степени злокачественности, диагностике на поздних стадиях, а также о высокой частоте отягощенного семейного анамнеза.

Ключевым элементом научной новизны является разработка и экономическое обоснование двухэтапного алгоритма молекулярно-генетического тестирования с использованием биномиальной математической модели распределения. Впервые продемонстрировано, что наиболее экономически эффективной стратегией для российской популяции является проведение ПЦР-тестирования крови на первом этапе с последующим NGS-тестированием опухолевой ткани при отрицательном результате. Данный подход позволяет выявить до 95% мутаций при оптимальных финансовых затратах (95 387 рублей на одну выявленную мутацию в расчете на 10 000 пациенток).

Впервые в отечественной практике на когорте пациенток, не получавших PARP-ингибиторы (период 2014-2018 гг.), проанализированы отдаленные результаты лечения (выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая

выживаемость (ОВ)) в зависимости от мутационного статуса, сроков и объема хирургического лечения, а также режимов химиотерапии. Получены данные об эффективности стандартной химиотерапии (производные препаратов платины и таксанов) именно в подгруппе BRCA-ассоциированного РЯ ($p=0,0381$ для ОВ).

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Тихомировой Т.Е. выполнена на высоком научно-методическом уровне. Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативным объемом выборки (496 пациенток из 29 лечебных центров различных регионов России), четкими критериями включения и исключения, использованием современных и взаимодополняющих методов молекулярно-генетической диагностики (ПЦР, NGS, MLPA, секвенирование по Сэнгеру), а также адекватным дизайном исследования, включающим анализ реальной клинической практики и оценку отдаленных результатов.

Для достижения поставленной цели автором сформулировано 5 задач, которые полностью соответствуют цели исследования, логично обоснованы и успешно решены в ходе работы.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием современных методов, соответствующих поставленным задачам и характеру распределения данных. Применены методы описательной статистики, сравнение категориальных переменных с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера, анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера с оценкой значимости различий с помощью лог-ранк теста, а также однофакторный регрессионный анализ Кокса. Уровень статистической значимости ($p<0,05$) и 95% доверительные интервалы свидетельствуют о надежности полученных выводов. Для разработки экономически эффективного алгоритма использована биномиальная математическая модель распределения, что подтверждает высокий методологический уровень работы.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, являются обоснованными и имеют важное значение для клинической практики.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Тихомировой Т.Е. построена по традиционному плану, характеризуется внутренним единством, логической последовательностью изложения и обоснованностью методологических подходов. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), главы, посвященной материалам и методам исследования (глава 2), результатов собственных исследований (глава 3), обсуждения полученных результатов (глава 4), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, содержит 25 рисунков и 13 таблиц, что обеспечивает высокую наглядность представленного материала. Библиографический указатель включает 118 источников, что свидетельствует о глубоком анализе современного состояния проблемы.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность темы, четко формулирует цель и пять задач исследования, представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава «Обзор литературы» представляет собой глубокий и систематизированный анализ современных данных по эпидемиологии, факторам риска, скринингу, диагностике, хирургическому и лекарственному лечению РЯ. Особое внимание уделено роли молекулярно-генетического тестирования, истории его развития, современным методам (ПЦР, NGS, MLPA) и классификации патогенности мутаций. Детально проанализированы клинкоморфологические особенности BRCA-ассоциированного РЯ, его чувствительность к терапии, а также результаты ключевых международных исследований по применению PARP-ингибиторов в первой линии и при рецидивах. Обзор написан хорошим литературным языком, демонстрирует

эрудицию автора и глубокое понимание изучаемой проблемы. Завершается глава обоснованием необходимости проведения данного исследования. Замечаний нет.

Вторая глава «Материал и методы исследования» содержит подробное и структурированное описание дизайна исследования. Четко определены критерии включения и исключения, дана характеристика исследуемой популяции (500 пациенток из 29 регионов РФ). Детально описаны методы молекулярно-генетической диагностики (стандартные и расширенные), методология сбора клинических данных, семейного анамнеза и оценки эффекта лечения. Особого внимания заслуживает описание этапов формирования математической биномиальной модели распределения для определения экономически эффективного алгоритма тестирования, что подчеркивает высокий методический уровень работы. Раздел статистического анализа содержит исчерпывающую информацию о примененных методах, включая расчет выживаемости по Каплану-Мейеру, лог-ранк тест, регрессионный анализ Кокса, а также указание на используемое программное обеспечение. Замечаний к этой главе нет.

Третья глава «Результаты исследования» является центральной и наиболее объемной частью диссертации. Результаты изложены последовательно, логично и подкреплены наглядными иллюстрациями и таблицами.

В разделе 3.1 представлены ключевые данные по частоте и спектру мутаций в генах BRCA1/2. Показано, что общая частота мутаций составила 28,4% (141/496), герминальных – 23,6%, соматических – 4,8%. Подробно описан спектр мутаций, идентифицированы наиболее частые варианты, а также выявлена крайне низкая частота «частой» мутации BRCA2 с.5946del (0,71%) и относительно высокая частота редкой мутации BRCA2 с.5286T>G (2,8%). Эти данные имеют принципиальное значение для совершенствования диагностических подходов.

В разделе 3.1.3 проведен детальный сравнительный анализ клинкоморфологических характеристик. Подтверждены особенности BRCA-ассоциированного РЯ: более молодой возраст, преобладание серозной аденокарциномы (94,3% против 84,8%, $p=0,0038$), диагностика на поздних стадиях (III стадия у 66,7% против 52,7%, $p=0,0049$). Высокий процент

отягощенного семейного анамнеза (44% против 18,9%, $p=0,0001$) подчеркивает важность генетического консультирования и тестирования.

Разделы 3.1.5-3.1.8 представляют уникальный анализ реальной клинической практики лечения РЯ в России в 2014-2018 гг. Выявлен ряд важных проблем: высокий процент неоптимальных циторедуктивных операций (40,4% при BRCA-ассоциированном РЯ), крайне низкая частота выполнения интервальных циторедукций (27% при высокой частоте объективного ответа на неоадьювантную терапию), разнообразие режимов химиотерапии (стандартная комбинация препаратов платины и таксанов применена лишь в 68,2%), проведение адьювантной терапии без строгих показаний у 26% пациенток с ранними стадиями, а также крайне редкое применение поддерживающей терапии (7,2%). Эти данные имеют высокую практическую ценность, выявляя «точки роста» для улучшения качества медицинской помощи.

В разделе 3.2 представлен анализ отдаленных результатов. Показано, что в отсутствие применения PARP-ингибиторов статистически значимых различий в ВБП и ОВ между группами в отсутствие и при наличии мутаций в генах BRCA1/2 не наблюдалось (ВБП: 33,6 vs 26,9 мес, $p=0,7347$; ОВ: 74,2 мес vs не достигнута, $p=0,1002$). Ключевыми факторами, определявшими прогноз как в общей популяции, так и в группе BRCA-ассоциированного РЯ, являлись выполнение первичной циторедуктивной операции и достижение полной циторедукции (медианы ВБП и ОВ не достигнуты, $p<0,0001$ для общей популяции). Важным результатом является демонстрация преимущества стандартной химиотерапии (препараты платины в комбинации с таксанами) именно в подгруппе BRCA-ассоциированного РЯ ($p=0,0381$ для ОВ).

В разделе 3.3 на основе биномиального моделирования представлен разработанный алгоритм молекулярно-генетического тестирования. Убедительно показано, что стратегия «проведение тестирования крови методом ПЦР с последующим проведением тестирования NGS ткани при отрицательном результате» является наиболее экономически эффективной, позволяя выявить

95% мутаций при стоимости 95 387 рублей за одну выявленную мутацию. Замечаний к этой главе нет.

В четвертой главе «Обсуждение» автор проводит глубокий и взвешенный анализ полученных результатов, сопоставляя их с данными отечественной и зарубежной литературы. Обсуждаются возможные причины более высокой частоты мутаций в российской популяции, особенности спектра мутаций, клинико-морфологические параллели, а также выявленные проблемы реальной клинической практики. Автор объективно оценивает сильные стороны работы (репрезентативная выборка, комплексный анализ) и ее ограничения (ретроспективный дизайн, неравномерный набор пациентов из разных регионов, отсутствие данных о PARP-ингибиторах). Обсуждение демонстрирует высокую научную квалификацию соискателя, способность к критическому анализу и интерпретации сложных данных.

В заключении автор лаконично резюмирует основные итоги проведенного исследования, подчеркивая его вклад в изучение BRCA-ассоциированного РЯ в России.

Выводы (8 выводов) и практические рекомендации (2 пункта) логически вытекают из результатов исследования, полностью соответствуют поставленным задачам, являются обоснованными, конкретными и имеют несомненную научную и практическую ценность.

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.

Полученные результаты диссертационной работы апробированы и используются в клинической практике отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. Разработан и внедрен

алгоритм молекулярно-генетического тестирования пациенток с раком яичников в ежедневную практику.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Работа выполнена в традиционном академическом стиле, в соответствии с современными правилами научной работы.

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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения больных раком яичников путем разработки и внедрения клинически и экономически обоснованного алгоритма выявления герминальных и соматических мутаций в генах BRCA1/2, 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
доктор медицинских наук
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия
в действующей номенклатуре),
заведующий онкологическим отделением
ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»

/Кедрова Анна Генриховна/

«19» марта 2026 г.

Подпись д.м.н. Кедровой А.Г. «заверяю»

Зам. генерального директора
по научной работе и медицинским технологиям
ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»

К.М.Н.



/Смирнов Александр Вячеславович/

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства"
Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д.28 Тел: +7 (495) 145 60 54.
E-mail: info@fnkc-fmba.ru