

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Бабаевой Наталии Александровны
на диссертационную работу Журман Варвары Николаевны на тему
«Рак яичников: тактика лечения и прогноз», представленную в
диссертационный совет ПДС 0300.026 ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы

Среди онкогинекологических злокачественных новообразований рак яичников отличается наибольшей летальностью в связи с поздней диагностикой, частым развитием рецидивов и отсутствия высокоэффективных методов лечения до настоящего времени.

Гетерогенность рака яичников по морфологическим характеристикам и спектру генетических мутаций обуславливает различия в клиническом течении и биологических свойствах опухолей. High-grade серозный рак яичников характеризуется повышенной геномной нестабильностью и частым развитием асцита. Клеточные и бесклеточные факторы, содержащиеся в асцитической жидкости при раке яичников, создают благоприятную среду для роста и метастазирования опухоли, способствуют уклонению от иммунной защиты, обеспечивают опухолевым клеткам микроокружение, приводящее к формированию химиорезистентности.

Любая эффективная терапия выстраивается на знании патогенетических, а для рака яичников – молекулярно-биологических особенностей заболевания. Яркий пример в онкологии – рак молочной железы, где лечение четко детерминировано с учетом молекулярно-биологического профиля, что существенно увеличило эффективность излечения.

К сожалению, при раке яичников мало учитывается гистогенетическое разнообразие, что не способствует развитию более персонализированных и адекватных биологическому профилю опухоли лечебных тактик. Сразу отмечу, что я представляю клиническое подразделение, где более 25 лет этой проблеме уделяется особое внимание и многое сделано в разделе вышеуказанных научных направлений, что позволило уже сегодня дифференцировать подходы к вариантам и этапам противоопухолевой терапии. К сожалению, в работе отсутствуют ссылки на эти исследования, равно, как и ссылки на некоторые особенности противоопухолевой терапии при BRCA-ассоциированном раке яичников Санкт-Петербургской

онкологической школы. Предполагаю, что в докторской диссертации имело бы смысл учесть работы самого широкого спектра исследований в рамках интересов диссертационной работы. Тем более, что эти исследования опираются на самые глубокие молекулярно-биологические характеристики рака яичников и разделяются известными зарубежными и отечественными коллегами.

В настоящей работе автором предпринята попытка определения персонализированных подходов к терапии рака яичников с учетом генетических особенностей опухоли, в частности, наличия мутаций в генах BRCA 1 и 2, а также изучению преимуществ неоадьювантной химиотерапии и первичных циторедуктивных операций. Действительно, в начале 2000 годов возникли различия в подходах первичной терапии, аргументируя преимущества первичной циторедукции лучшей выживаемостью пациенток. Подобное преимущество было обусловлено двумя важными особенностями анализа. Оценивалась вся когорта больных в целом без дифференцирования отдельно асцитной формы серозного рака, которая требует отдельного рассмотрения в силу особой ее молекулярно-биологической конфигурации. Второе, действительно, выполняя неоадьювантное лечение, последующая адьювантная терапия имеет меньшую эффективность в силу формирования клональных резистентных вариантов заболевания. И здесь без использования мультитаргетных препаратов, блокирующих формирование резистентности, не обойтись. Асцитный вариант серозного рака яичников является особой, системной формой заболевания и это уже давно не гипотеза, а состоявшаяся концепция. И очевидно, что системные заболевания требуют системных методов лечения. Невозможно, при этой форме рака яичников проведение полной циторедукции.

Необходимость проведения исследований для оптимизации подходов к различным гистотипам рака яичников не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Диссертационная работа Журман В.Н. содержит результаты исследования, направленного на оценку влияния различных клиничко-морфологических и генетических показателей на выживаемость больных раком яичников. В работе также представлена характеристика выбора тактики лечения пациенток с рецидивами рака яичников и анализ спектра наиболее распространённых осложнений проводимого хирургического лечения и лекарственной терапии. Работа проведена на ретроспективном анализе клинического материала больных раком яичников I-IV стадий, получавших лечение с 2004 по 2021г. на базе ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер».

В работе проведено исследование количества опухоль-ассоциированных иммунных клеток (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16), экспрессии рецептора PD-L1 в опухолевом микроокружении.

Применяемые современные методы статистической обработки дали автору возможность сделать выводы и сформулировать практические рекомендации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Репрезентативность выборки служит весомым подтверждением обоснованности научных положений — работа основана на информации о течении рака яичников у значительного количества пациенток.

Важное практическое значение для оптимизации тактики лечения и прогноза при раке яичников имеет подтверждение фактов о необходимости проведения полного хирургического стадирования на ранних стадиях рака яичников; возможность отказаться от химиотерапии при лечении больных серозной карциномой яичников low-grade на IA и IB стадиях; возможность провести органосохраняющее хирургическое лечение больным серозным раком яичников low-grade IA и IC1 стадий, предпочтение проведения первичной операции пациенткам в стационарах онкогинекологического профиля, рекомендация применения комбинации препаратов платины и таксанов для лечения больных первичным раком яичников I-IV стадий и добавление опалариба при лечении рецидивов опухоли. Автором показано, что у пациенток большое прогностическое значение имеет определение экспрессии рецепторов CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 и PD-L1 и BRCA-статуса.

Однако, утверждение о необходимости выполнения именно первичной циторедукции в подавляющем большинстве случаев больным раком яичников III-IVB стадий является спорным и, до настоящего времени, дискуссионным вопросом, ввиду развития большой доли тяжелых послеоперационных осложнений, о чем автор указала (21,3%), вследствие этого, значительной отсрочки начала лекарственной противоопухолевой терапии, которую необходимо начать в строго определенные сроки после обширной хирургической травмы.

Ценность для науки и практики результатов работы

Результаты диссертационного исследования Журман Варвары Николаевны внедрены в клиническую практику ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» (Акт о внедрении результатов исследования №1 от 25.10.2024 г.), в клиническую практику ГБУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер», в отделения гинекологии, онкогинекологии и опухоли молочной железы (Центр здоровья женщин, МК

ДВФУ Медицинский комплекс дальневосточный медицинский университет), внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (Акт о внедрении результатов исследования от 20.09.2024 г.), в учебный процесс на кафедру акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского (Акт о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс от 16.10.2025 г.), в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии КГМА филиала РМАН ПО МЗ РФ под руководством заведующего кафедрой Юпатова Е.Ю. (Акт о внедрении результатов исследования от 06.10.2025 г.), в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» под руководством заведующего кафедрой, д.м.н., профессора Г.В. Чижовой (Акт о внедрении результатов исследования от 12.10.2025 г.), в учебный процесс кафедры онкологии, лучевой терапии и радиологии им. профессора Н.Е. Яхонтова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, под руководством заведующего кафедрой, д.м.н. А.В. Масленниковой.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Степень внедрения результатов работы в клиническую практику и учебный процесс подтверждается наличием 24 научных работы, в том числе – 11 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 12 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus и 1 свидетельство на Базу данных «Носительство BRCA1/2 мутаций у пациентов с эпителиальным раком яичников в Приморском крае».

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат содержит основные положения диссертационной работы и сопровождается 14 иллюстрациями и одной таблицей. Материал выстроен последовательно: формулируются цель и задачи, описываются методы исследования, представлены результаты исследования. В тексте изложены выводы и практические рекомендации, приведён список публикаций.

Характеристика и содержание диссертации

Диссертационная работа Журман Варвары Николаевны «Рак яичников: тактика лечения и прогноз» изложена на 299 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, главу с описанием клинической характеристики больных и методов исследования, 11 основных глав с результатами, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованных литературных источников и приложения. Работа включает 145 таблиц и 107

рисунков. Список литературы включает 258 источника, из которых 183 зарубежных источника и лишь 75 – российских авторов.

Во введении обоснована актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвящённой эпидемиологии, диагностике и лечению рака яичников. Рассмотрены вопросы хирургического стадирования, первичной и интервальной циторедукции, лекарственной терапии, лечения рецидивов, а также прогностическое значение мутаций в генах BRCA 1 и 2 и характеристик иммунного микроокружения опухоли. Следует отметить, что не все существующие научные представления о механизмах патогенеза рака яичников и исходящие из этих данных стратегии выбора тактики лечения получили полное отражение в используемой автором литературной научной базе. Ряд современных публикаций, касающихся преимуществ проведения неоадьювантной химиотерапии при асцитных формах рака яичников и BRCA-ассоциированном раке не отражены в должной мере.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования. Представлена характеристика основной клинической когорты, включавшей 910 пациенток с раком яичников, получавших лечение и наблюдение в 2004–2021 гг., а также подгруппы из 120 образцов серозного рака яичников, исследованных в 2020–2021 гг. Изложены методы клинического, морфологического, молекулярно-генетического и иммуногистохимического анализа, критерии оценки общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а также методы статистической обработки данных. По патоморфологической характеристике из 910 (100,0 %) больных раком яичников серозная карцинома high-grade диагностирована у 594 из 910 больных (65,3 %), серозная карцинома low-grade – у 173 из 910 больных (19,0 %). У 110 из 910 больных (12,1 %) в протоколе патологоанатомического заключения не представлена степень злокачественности серозной карциномы. Данная группа больных была сохранена как «серозная карцинома без указания злокачественности». Анализ данной группы пациенток представляется затруднительным для интерпретации.

В третьей главе представлена клиническая характеристика исследуемых пациенток с учётом возраста, стадии заболевания, гистологического типа опухоли, вариантов хирургического и лекарственного лечения. Проведён анализ распределения больных по основным клинико-морфологическим и

лечебным параметрам, что позволило сформировать исследовательские группы и определить исходные характеристики изучаемой когорты.

В четвёртой главе изучена роль хирургического стадирования при раке яичников I–II стадий. Проведено сравнение результатов лечения в зависимости от полноты стадирования и места выполнения операции. Показано, что неполное хирургическое стадирование и выполнение вмешательств в неспециализированных гинекологических стационарах ассоциированы с повышением риска смерти и прогрессирования заболевания. Не отмечено статистически значимого влияния наличия мутаций в генах BRCA на общую и безрецидивную выживаемость в данной группе пациенток. Также автором установлено, что пациенткам серозным раком яичников low-grade IA и IC1 стадий, которые получили хирургическое лечение в радикальном объеме и пациентки с органосохраняющим лечением имеют одинаковую общую и безрецидивную выживаемость, что, однако, уже отражено в действующих клинических рекомендациях АОР 2024г. Не совсем ясным также осталось, с чем связано, что в группе больных серозной карциномой яичников без указания степени злокачественности при любой стадии отмечена самая высокая 5-летняя ВБП ($85,7 \pm 6,2 \%$).

В пятой главе проанализированы результаты лечения больных раком яичников IIВ - IIIВ стадий. Оценено влияние клинико-морфологических факторов и различных режимов химиотерапии на отдалённые результаты. При проведении многофакторного анализа такие факторы, как: гистологический тип опухоли – серозная карцинома low-grade и серозная карцинома без указания степени злокачественности, химиотерапия в комбинации препаратов платина + таксаны достоверно снижали риски прогрессирования заболевания.

В шестой главе исследована лечебная тактика при диссеминированном раке яичников IIIC–IVB стадий. Проведено сравнение первичной и интервальной циторедукции, изучено влияние объёма хирургического вмешательства и размера остаточной опухоли на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Кроме того, оценена частота послеоперационных осложнений и соотношение эффективности и безопасности различных подходов. Хотелось бы еще раз акцентировать позицию, что полная циторедуктивная операция у этой категории больных гораздо более реализуема и выполнима после неоадьювантной лекарственной терапии, о чем свидетельствуют показатели онкомаркеров, провоспалительных цитокинов, дезагрегации опухолевых стволовых клеток, блокада формирования резистентности. Это лишь неполный перечень преимуществ современной неоадьювантной терапии в сочетании с мультитаргетными препаратами.

Автором установлено, что у больных с BRCA-ассоциированным раком яичников была достоверно выше общая выживаемость, чем у больных с отрицательным статусом мутаций. Общая и безрецидивная выживаемость, по полученным результатам, была достоверно выше у пациенток, которым выполнена первичная циторедукция в полном или оптимальном объеме, чем в неоптимальном. У больных группы высокого риска прогрессирования не отмечено достоверных преимуществ от добавления бевацизумаба. Однако, бевацизумаб в сочетании с химиотерапией был тщательно изучен в ряде клинических исследований при различных схемах лечения рака яичников, в том числе - первой линии (исследования GOG-0218, ICON7). В целом исследованиями было доказано, что добавление бевацизумаба к химиотерапии увеличивает выживаемость без прогрессирования при приемлемом профиле переносимости и сохранении качества жизни.

В седьмой главе рассмотрена роль мутаций в генах BRCA1/2 при распространённом раке яичников. Представлены данные о частоте и спектре патогенных вариантов, их взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками опухоли и результатами лечения. Отдельно проанализировано влияние первичной циторедукции на выживаемость пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников. Автором указывается на то, что у больных, которым выполнена первичная циторедукция в полном и оптимальном объеме наблюдались преимущества в выживаемости, по сравнению с больными с ИЦР неоптимальном объеме.

В восьмой главе проведен анализ безопасности хирургического лечения показал, что осложнения зарегистрированы у 21,3% пациенток. При III-IV стадиях общая частота осложнений была выше после первичной циторедукции, однако частота тяжёлых осложнений не имела существенных различий по сравнению с интервальной циторедукцией. Автор считает, что это позволяет рассматривать первичную циторедукцию, как обоснованный вариант лечения при условии тщательного предоперационного отбора пациенток и выполнения операции в специализированном учреждении. Однако, мета-анализ литературных данных показывает, что у пациенток с ECOG>0, наличием асцита, IV стадией заболевания и обширным хирургическим вмешательством значительно повышен риск развития послеоперационных осложнений. А пациенты, получавшие неоадьювантную химиотерапию с последующей интервальной операцией, имели более низкий риск развития тяжелых осложнений по сравнению с теми, кто перенес первичную циторедуктивную операцию и имели возможность своевременного начала химиотерапии. В современной литературе после 2016 года имеются

многочисленные публикации, обосновывающие необходимость именно этой тактики.

В девятой главе представлен анализ течения и лечения рецидивов рака яичников. Исследовано прогностическое значение количества и характера рецидивных очагов, а также влияние повторной циторедукции на последующее течение заболевания и платиночувствительность. Обоснована целесообразность тщательного отбора пациенток для повторного хирургического лечения. Это согласуется с исследованием DESKTOP III и SOC-1, в которых установлено, что у пациентов с бесплатиновым интервалом более 6 месяцев, хорошим функциональным состоянием, лишь минимальным асцитом и полной циторедукцией при первой операции вне зависимости от того, первичная она была или интервальная, первым делом необходимо оценить возможность повторной циторедукции. Хотелось бы еще раз обратиться к исследованиям, отраженным в диссертационной работе Е.В. Герфановой, где практически отсутствуют асцитные варианты рецидива там, где лечение сочеталось с применением мультитаргетных препаратов.

В десятой главе изложены результаты изучения иммунного микроокружения опухоли 120 пациенток. Проанализирована экспрессия маркёров CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 и PD-L1, а также её связь с клинικο-морфологическими характеристиками опухоли, общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования. Показано благоприятное прогностическое значение высокой представленности CD3-, CD4- и CD8-положительных клеток в опухолевом микроокружении.

В главе «Обсуждение результатов» проведён комплексный анализ полученных данных в сопоставлении с результатами современных отечественных и зарубежных исследований. Автором обобщены закономерности влияния хирургической тактики, гистологического типа опухоли, мутационного статуса BRCA1/2 и иммунного профиля на течение и прогноз рака яичников.

В заключении сформулированы основные результаты работы.

Выводы соответствуют цели и задачам исследования, вытекают из представленных результатов и имеют статистическое обоснование.

Практические рекомендации направлены на совершенствование маршрутизации пациенток, хирургического стадирования, выбора объёма и этапности циторедукции, а также персонализации лечения с учётом клинικο-морфологических, генетических и иммунологических особенностей опухоли.

Замечания по работе

Автором в заключении указывается, что ключевым аспектом персонализированного подхода в лечении диссеминированного рака яичников

является широкое внедрение в клиническую практику первичных циторедукций в полном и оптимальном объеме. Однако, как показано многочисленными исследованиями, зарубежными и отечественными, ключевым фактором, влияющим и усугубляющим течение рака яичников, является формирование асцита, который в настоящее время трактуется как опухолевая микросреда, стимулирующая прогрессирование процесса. Факторы, присутствующие в асците способствуют, метастазированию и уклонению от иммунитета. Целенаправленное воздействие на указанные компоненты асцита может стать основой для повышения эффективности терапии серозного рака яичников. Таким образом, первостепенное значение при асцитной форме рака яичников имеет именно воздействие на механизмы продуцирования асцита брюшиной, что достигается незамедлительным применением лекарственной противоопухолевой терапии после установки диагноза, на первом этапе лечения, для уменьшения массива опухоли, а далее уже радикального хирургического лечения. Послеоперационные осложнения максимально агрессивного подхода к первичному циторедуктивному хирургическому лечению, приводят к значительной отсрочке начала проведения лекарственной терапии. Поэтому интерпретация результатов в части выводов об обязательной первичной циторедукции при диссеминированном раке яичников представляется излишне категоричной.

Серозный рак яичников III-IV стадий следует рассматривать как системное заболевание, что предопределяет необходимость изначально системного подхода к его терапии. Помимо воздействия на соматические опухолевые клетки, лекарственная терапия должна быть направлена на опухолевые стволовые клетки. Целесообразно подавлять механизмы формирования резистентных клонов и одновременно потенцировать процессы апоптоза, что способно повысить долгосрочную эффективность лечения.

В целом необходимо сделать вывод, что диссертационная работа выполнена в соответствии с поставленной целью и решением сформулированных задач, статистическая обработка данных обоснована. Полученные результаты могут служить базой для дальнейших исследований.

Несмотря на сделанные по ходу изучения работы замечания, считаю возможным рекомендовать диссертацию к защите и присуждению учёной степени доктора медицинских наук.

Заключение

Диссертационная работа Журман Варвары Николаевны «Рак яичников: тактика лечения и прогноз» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы, имеющей важное значение для онкологии.

По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, объему выполненных исследований, степени обоснованности выводов и практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН, протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор, Журман Варвара Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

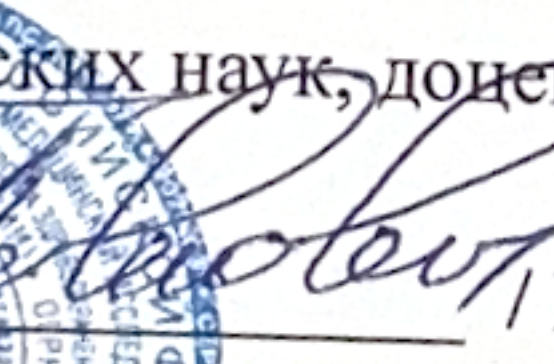
доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология,
14.01.01 - Акушерство и гинекология),
ведущий научный сотрудник отдела телемедицины и
инновационного развития Департамента регионального
сотрудничества и интеграции
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России

 / Бабаева Наталия Александровна

Подпись доктора медицинских наук Бабаевой Наталии
Александровны «заверяю»:

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



 / Павлович Станислав Владиславович

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России).
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; тел. +7 (495) 531-44-44; e-mail: med@oparina4.ru.

21.08.2026 г.