

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора РАН, директора института онкологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чернышовой Алены Леонидовны 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

Поскольку рак яичников относится к числу лидирующих онкологических заболеваний среди женского населения по показателям заболеваемости и смертности и в России, и за рубежом. Рак яичников как проблема здравоохранения осложнена тем, что при ранних стадиях развития он протекает практически бессимптомно, что обуславливает позднее обращение пациенток к врачу. Кроме того, заболевание является в основном болезнью пожилых пациенток, которые при отсутствии симптомов часто не склонны к профилактическим и скрининговым осмотрам. Это обуславливает необходимость разработки четких алгоритмов терапевтического ведения пациенток с поздними стадиями рака яичников. Порядка 10-15% рак яичников диагностируется у фертильных женщин, что в условиях современной демографической проблемы в России обуславливает определение тактики не только излечения таких пациенток, но и сохранения и реализацию их детородной функции. В этой связи диссертационная работа на тему «Рак яичников: тактика лечения и прогноз» представляется крайне актуальной.

Кроме того, в нашей стране недостаточно исследований течения рака яичников у пациенток, имеющих мутации в генах BRCA1/2, что приводит к выбору тактики лечения данной группы пациенток без учета данной особенности их организма и невозможности построения унифицированного подхода для каждой пациентки. Это накладывает сложности и высокие риски в прогнозе заболевания у женщин с мутациями в генах BRCA1/2. В результате врач опирается в большей степени на международные данные, а не на плотную российскую доказательную базу по данному нюансу. Раскрытие особенностей течения рака яичников у женщины с мутациями в генах BRCA1/2 поможет в улучшении результатов их лечения.

С появлением PARP-ингибиторов (таких как олапариб и другие препараты) арсенал возможностей в лечении рака яичников существенно расширился. Но чтобы максимально эффективно их использовать (например, в качестве поддерживающей терапии после первой линии или при рецидивах), нужно четко понимать молекулярный и иммунный профиль микроокружения опухоли. Для этого требуются дополнительные исследования, которые бы оценили, как именно иммунологический профиль влияет на чувствительность к таким препаратам в конкретных клинических сценариях.

Тем самым, тема и результаты исследований диссертантки для оптимизации лечебной тактики и повышения точности прогноза течения рака яичников при различных условиях не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов обеспечивается значительным объемом клинического материала – 910 пациенток с раком яичников I–IV стадий – и комплексным применением

современных клинических, морфологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов исследования. Статистическая обоснованность полученных данных подтверждена использованием методов Каплана–Мейера, логрангового критерия и многофакторного анализа Кокса с расчётом отношения рисков и 95% доверительных интервалов; выводы соответствуют цели и задачам работы и согласуются с данными литературы.

Научная новизна заключается в разработке персонализированной стратегии лечения рака яичников с учётом стадии, гистологического типа опухоли, хирургической тактики, мутаций в генах BRCA1/2 и особенностей иммунного микроокружения. Получены новые данные о роли полного хирургического стадирования, первичной и повторной циторедукции, прогностическом значении BRCA1/2-статуса и инфильтрации опухоли клетками CD3, CD4 и CD8, что имеет существенное значение для совершенствования лечения и прогнозирования заболевания.

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

Обоснованность научных положений подтверждается анализом большого числа клинических случаев сотен пациенток с раком яичников, это даёт статистическую мощность и делает выводы надёжными. Адекватный набор методов, использованный автором с применением комплексного аналитического подхода (клинико-морфологический анализ, иммуногистохимическое исследование, математическая обработка и статистический анализ) позволяют не сомневаться в достоверности и обоснованности выводов.

Научные положения, выводы и практические рекомендации в диссертационной работе Журман В. Н. полностью вытекают из анализа данных, не противоречат им. Автор показывает, как конкретные результаты подтверждают выдвинутые гипотезы о важности проведения полного хирургического стадирования на ранних стадиях рака яичников; возможности отказа от химиотерапии при лечении больных серозной карциномой яичников low-grade на ранних стадиях, что позволяет получить более надежные результаты лечения; о возможности органосохраняющего хирургического лечения пациентки с серозным раком яичников low-grade IA и IC1 стадий; а также важности проведения первичной операции пациенткам в стационарах онкогинекологического профиля, выполнения полной и оптимальной первичной циторедукции больным раком яичников III-IVB. Научные положения, полученные автором сопоставлены с литературными данными других исследователей, что говорит о том, что автор не изолирует свою работу, а ведет сравнительный анализ, что добавляет веса выдвинутым автором аргументам.

Ценность для науки и практики результатов работы

Результаты диссертации вносят существенный вклад в развитие современной онкологии, развивая и дополняя теоретические положения о значимости хирургического метода, стадирования, сроков циторедукции и персонализированного подхода к лекарственной и поддерживающей терапии.

Практическая ценность результатов определяется широкой апробацией результатов исследования, значительным багажом опубликованных автором научных публикаций и получения свидетельства на базу данных «Носительство BRCA1/2 мутаций у пациентов с эпителиальным раком яичников в Приморском крае», возможностью полученных выводов способствовать улучшению качества онкогинекологической медицинской помощи, повышению эффективности терапии и точности прогнозов течения заболевания в зависимости от индивидуальных факторов больных.

Практическая ценность подтверждена внедрением разработанных рекомендаций 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 полностью отражает основные положения диссертации, иллюстрирован 14 рисунками и 1 таблицей. В нем последовательно изложены цель, задачи исследования, методы и результаты исследования, что подчеркивает структурированность и целостность диссертационной работы. Это соответствие подтверждает соблюдение всех требований, предъявляемых к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Материалы, представленные в автореферате, подчеркивают научную и практическую значимость исследования. В автореферате подробно изложены выводы и практические рекомендации, приведен список публикаций по теме диссертации, что подтверждает достоверность научных данных. Четкая структура автореферата и доступный стиль изложения делают его удобным для восприятия специалистами разных областей.

Характеристика и содержание диссертации

Диссертация Журман Варвары Николаевны «Рак яичников: тактика лечения и прогноз» изложена на 299 страницах машинописного текста и имеет традиционную структуру, включающую введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 11 глав с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы и приложения. Работа иллюстрирована 145 таблицами и 107 рисунками; библиографический список включает 258 источников отечественной и зарубежной литературы.

Во введении обоснована актуальность исследования, определены цель и задачи работы, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сформулированы 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 прогностического значения мутаций в генах BRCA1/2 и особенностей иммунного микроокружения опухоли. Проведённый анализ позволил определить нерешённые вопросы и обосновать необходимость настоящего исследования.

Во второй главе подробно изложены материалы и методы исследования. Представлена характеристика ретроспективной когорты, включавшей 910 пациенток с раком яичников I–IV стадий, а также проспективной группы из 120 больных, у которых изучалось иммунное микроокружение опухоли. Описаны методы клинического, морфологического, молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследований, критерии оценки общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а также методы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе представлена клиническая характеристика исследуемых пациенток с учётом возраста, стадии заболевания, гистологического типа опухоли, особенностей хирургического и лекарственного лечения. Для всей исследуемой когорты медиана общей выживаемости составила 87 мес., пятилетняя общая выживаемость – 61,8%. Установлено закономерное снижение показателей выживаемости с увеличением возраста пациенток и распространённости опухолевого процесса.

В четвёртой главе изучена роль хирургического лечения и полноты стадирования при раке яичников IA–IIA стадий. Медиана общей выживаемости в данной группе не была достигнута, пятилетняя общая выживаемость составила 81,8%. Наиболее благоприятный прогноз отмечен при серозной карциноме low-grade. Доказано, что выполнение полного хирургического стадирования в специализированных онкогинекологических стационарах достоверно улучшает показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

В пятой главе проанализированы результаты лечения больных раком яичников IIB–IIIB стадий. Медиана общей выживаемости составила 245 мес., пятилетняя общая выживаемость – 79,8%. Более благоприятные результаты отмечены при серозной карциноме, лечении в специализированных стационарах и применении комбинаций препаратов платины и таксанов.

В шестой главе рассмотрена лечебная тактика при раке яичников IIIC–IVB стадий. Проведено сравнение первичной и интервальной циторедукции, оценено влияние полноты удаления опухоли и размера остаточной опухоли на отдалённые результаты лечения. Установлено, что первичная циторедукция достоверно увеличивает медиану общей выживаемости по сравнению с интервальной – 70 против 39 мес., – улучшает выживаемость без прогрессирования и снижает частоту рецидивов. Достижение полного или оптимального объёма циторедукции также ассоциировалось с более благоприятным прогнозом.

В седьмой главе исследована роль мутаций в генах BRCA1/2 при распространённом серозном раке яичников. Определены частота и спектр патогенных вариантов, а также их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками и результатами лечения. Частота патогенных мутаций BRCA1/2 при high-grade серозной карциноме IIIC–IVB стадий в Приморском крае составила 30,9%. Показано, что наличие мутации в гене BRCA1 и

выполнение первичной циторедукции при BRCA-ассоциированном раке яичников связаны с улучшением показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

В восьмой главе проанализирована безопасность хирургического лечения. Осложнения зарегистрированы у 21,3% больных; преимущественно отмечались осложнения I–II степени. При распространённых стадиях общая частота осложнений была выше после первичной циторедукции, однако различий по частоте тяжёлых осложнений не выявлено. Полученные результаты подчёркивают необходимость выполнения сложных циторедуктивных вмешательств в специализированных онкогинекологических учреждениях.

В девятой главе изучены особенности течения и лечения рецидивов рака яичников. Установлено, что показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования максимальны при платиночувствительном рецидиве и увеличиваются с продолжительностью бесплатинового интервала. Повторная циторедукция с последующей химиотерапией улучшала отдалённые результаты лечения. Риск дальнейшего прогрессирования был ниже при наличии одной рецидивной опухоли и мутаций в генах BRCA1/2.

В десятой главе представлены результаты изучения иммунного микроокружения опухоли. Исследована экспрессия маркёров CD3, CD4, CD8, CD14, CD16 и PD-L1, а также её связь с клинико-морфологическими характеристиками и показателями выживаемости. Установлено, что высокая представленность CD3-, CD4- и CD8-положительных клеток — более 60% клеток опухолевого микроокружения — достоверно ассоциируется с увеличением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Позитивный статус PD-L1 выявлен только при серозной карциноме high-grade.

В одиннадцатой главе, посвящённой обсуждению результатов, проведено сопоставление данных собственного исследования с результатами современных отечественных и зарубежных работ. Автор обобщены закономерности влияния хирургической тактики, гистологического типа опухоли, мутаций в генах BRCA1/2 и характеристик иммунного микроокружения на течение и прогноз рака яичников. Рассмотрены научная новизна и практическая значимость исследования, его ограничения и перспективы дальнейшего изучения персонализированных подходов к лечению.

В заключении систематизированы основные результаты работы и сформулированы выводы, отражающие решение поставленных задач. Практические рекомендации направлены на совершенствование маршрутизации пациенток, выполнение полного хирургического стадирования при ранних стадиях, выбор оптимальной циторедуктивной тактики при распространённом процессе, определение показаний к повторному хирургическому лечению при рецидивах и персонализацию терапии с учётом клинико-морфологических, генетических и иммунологических характеристик опухоли.

В целом диссертация представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, характеризуется последовательностью изложения, логической целостностью и взаимосвязанностью отдельных разделов. Содержание глав соответствует цели и задачам работы, а представленные результаты имеют научную новизну, теоретическую обоснованность и практическую значимость.

Замечания по работе

В ходе изучения диссертационной работы замечаний по содержанию, методике исследования и оформлению не выявлено. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, выводы обоснованы и логичны, практическая значимость представленных результатов очевидна.

Из небольших замечаний: результаты диссертационной работы были представлены на нескольких конференциях местного уровня, на мой взгляд, для защиты докторской степени, было бы целесообразно принять участие в работе более значимых отечественных и зарубежных съездах, Конгрессах и конференциях. Данное замечание не является принципиальным. Рекомендую допустить диссертацию к защите.

Вопросы, возникшие в ходе изучения диссертационной работы:

1. С какой целью Вы сформулировали 2 и 3 задачу отдельно по стадиям, при этом суть задачи абсолютно одинаковая?
2. В положении, выносимом на защиту №3 Вы говорите о том, что поздний срок и локализованный характер рецидива рака яичников повышают эффективность повторных циторедукций, но по сути, это общеизвестный и закономерный факт. Что Вы хотели показать, формулируя это положение?

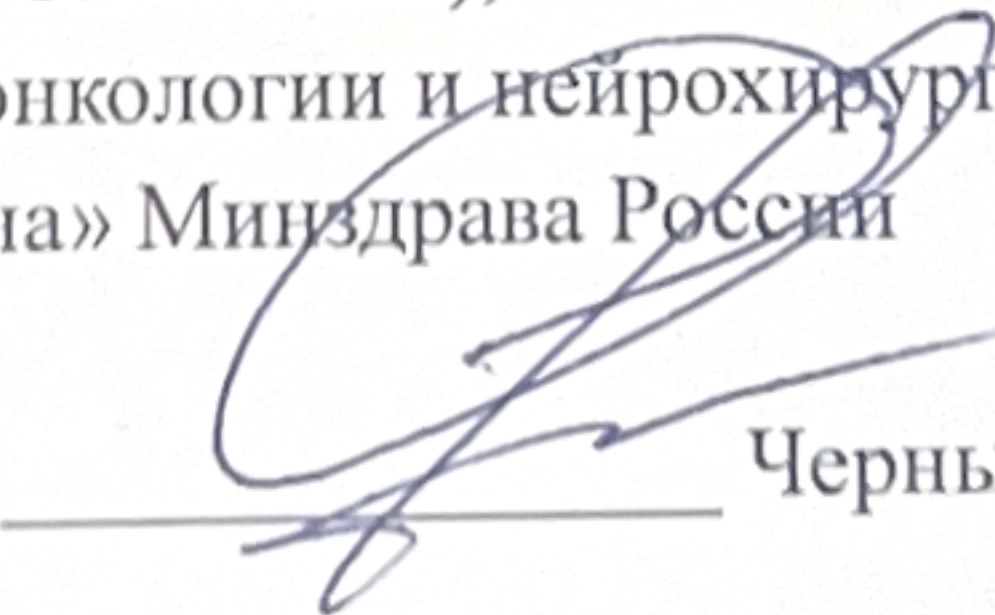
Заключение

Диссертационная работа Журман Варвары Николаевны «Рак яичников: тактика лечения и прогноз» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое 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 (14.00.14 – Онкология),
профессор РАН, директор института онкологии и нейрохирургии
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России


Чернышова Алена Леонидовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН Чернышовой Алены Леонидовны заверяю:

Заместитель Генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России,
Член-корреспондент РАН


Романов Александр Борисович

« 17 » августа 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15

Телефон: +7 (383) 328-10-40

Электронная почта: mail@meshalkin.ru