

АННОТАЦИЯ

на диссертационную работу Айдарова Аскара Есхожаевича на тему «Персонализированная диагностика и лечение рака яичников», представленную на соискание степени доктора (PhD) по специальности 8D10102 – «Медицина»

Научный консультант

Кайдарова Диляра Радиковна,
доктор медицинских наук, профессор

Зарубежный научный консультант

Robert Wendel Naumann, MD, PhD,
профессор медицины

Республика Казахстан
Алматы, 2026

Актуальность темы исследования:

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), рак яичников (РЯ) занимает восьмое место в структуре онкопатологии у женщин. По данным GLOBOCAN, в 2022 году в мире было зарегистрировано 324 603 новых случаев РЯ и 206 956 смертей от данного заболевания (Bray et al., 2024). Основная доля (75–80 %) новых случаев РЯ приходится на запущенные стадии, а показатель общей 5-летней выживаемости остается на уровне 40 %, несмотря на значительные улучшения в области хирургического и системного лечения. По прогнозам GLOBOCAN, к 2040 году заболеваемость РЯ возрастет до 428 000 новых случаев в год, а смертность – до 307 000 случаев в год, что подчеркивает необходимость дальнейшего совершенствования персонализированной диагностики и лечения данного заболевания (GLOBOCAN, 2022).

Результаты исследований подтвердили значительное влияние мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 на риск развития РЯ, рака молочной железы и других видов рака (Akter et al., 2022; Chen et al., 2022). Пожизненный риск развития РЯ у носительниц мутаций BRCA1 оценивается в 40–60 % (Kuchenbaecker et al., 2017; Lewis et al., 2018), тогда как у носительниц мутаций BRCA2 – в 10–30 % (Talwar and Rauthan, 2022). BRCA-ассоциированный РЯ отличается более высокой чувствительностью к препаратам платины и PARP-ингибиторам, что ассоциируется с более благоприятными показателями общей выживаемости (Hollis et al., 2019). Основная доля BRCA-ассоциированных опухолей относится к серозной карциноме высокой степени злокачественности (СКВЗ), частота которой согласно данным литературы, достигает 40 % (Hollis et al., 2017; Kim et al., 2019). Результаты крупных исследований показали высокую чувствительность к ингибиторам поли (АДФ-рибозы) полимеразы (PARPi) (Disilvestro et al., 2022). Клиническое подтверждение данной концепции при РЯ продемонстрировано в ряде крупных мультицентровых исследований, включая исследование SOLO-1, в котором медиана выживаемости без прогрессирования составила 56 месяцев в группе с применением PARPi (олапариба) по сравнению с группой плацебо, где данный показатель составил 13,8 месяца. Результаты данного исследования подтверждают клиническое значение PARPi в улучшении показателей выживаемости пациенток с РЯ (Penson et al., 2020).

В Республике Казахстан (РК) РЯ остается одним из наиболее значимых онкологических заболеваний у женщин, занимая в структуре злокачественных новообразований женской репродуктивной системы четвертое место по частоте выявления и пятое место по смертности. В 2023 году в стране было зарегистрировано 1251 новый случай заболевания, а показатель смертности достиг уровня 5,3 на 100 000 женского населения (Kaidarova et al., 2025).

Несмотря на внедрение BRCA-тестирования в клиническую практику РК с 2022 года, его применение в рутинной клинической практике остается ограниченным вследствие недостаточного финансирования молекулярно-генетических исследований на уровне государственных программ здравоохранения. Расширение применения секвенирования BRCA1/2 в клинической практике позволит прогнозировать течение заболевания, обосновывать применение PARP-ингибиторов и формировать

персонализированные схемы лечения, что соответствует современным международным стандартам персонализированной онкологии и направлено на улучшение показателей выживаемости пациенток.

Цель исследования: Совершенствовать персонализированную диагностику и лечение пациенток с РЯ на основе изучения мутаций генов BRCA1 и BRCA2.

Задачи исследования:

1. Проанализировать показатели заболеваемости и смертности от РЯ в РК за 2004-2024 гг.
2. Оценить совокупность клинико-anamnestических данных у пациенток с РЯ.
3. Провести молекулярно-генетическое исследование биологических образцов пациенток с РЯ методом секвенирования нового поколения (NGS) с целью определения мутаций в генах BRCA1/2.
4. Проанализировать взаимосвязь между мутациями BRCA1/2 и клиническими характеристиками заболевания, включая стадию, особенности лекарственного лечения и показатели общей выживаемости пациенток с РЯ.
5. Разработать алгоритм персонализированной диагностики и лечения с прогностической оценкой при BRCA-ассоциированном РЯ.

Материалы и методы исследования:

Диссертационное исследование выполнено в формате многоэтапного исследования, включающего ретроспективный анализ данных по РЯ в РК за 2004–2024 гг., проспективный клинико-anamnestический этап с проведением анкетирования пациенток, а также одномоментное клинико-молекулярное исследование с ретроспективным анализом клинических исходов.

Был проведен ретроспективный анализ данных Электронного регистра онкологических больных РК за 2004–2024 гг. с оценкой показателей заболеваемости, смертности, стадийности и возрастной структуры РЯ. Объектом эпидемиологического этапа исследования являлись данные о 21 072 случаях РЯ.

Клинический этап исследования проводился в проспективном формате в рамках международного проекта The Every Woman Study™: LMIC Edition и был направлен на изучение клинико-anamnestических, социально-демографических и поведенческих особенностей пациенток с РЯ. Для сбора данных использовался стандартизированный опросник The Every Woman Study™, адаптированный на казахский и русский языки и включавший 57 закрытых и 2 открытых вопроса. Сбор данных проводился в РК в период с 7 октября 2022 года по 30 сентября 2023 года. Всего было собрано 305 анкет, из которых 14 были исключены, в результате чего в исследование включена 291 пациентка с морфологически подтвержденным РЯ. Критериями включения являлись возраст 18–99 лет, морфологически подтвержденный диагноз РЯ, наличие информированного согласия и завершено анкетирования. Критериями исключения являлись отсутствие морфологической верификации диагноза, неполные анкетные данные, отказ от участия или отсутствие информированного согласия. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом АО «Казахский

научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (Протокол № IRB/2022/09-05 от 05.09.2022 г.).

Молекулярно-генетический этап исследования выполнен в формате одномоментного клинико-молекулярного исследования с ретроспективной оценкой клинических исходов и был направлен на определение соматических мутаций BRCA1/2 методом NGS. Для анализа использованы 300 архивных FFPE-блоков опухолевой ткани СКВЗ, полученных из онкологических учреждений РК за 2017–2022 гг. В исследование включались пациентки с впервые установленным эпителиальным РЯ, гистологически подтвержденной СКВЗ и содержанием опухолевых клеток не менее 20 % в образце. Исключались случаи неэпителиальных опухолей яичников, других морфологических вариантов новообразований, несоответствия идентификационной документации и содержанием опухолевых клеток менее 20 %. На этапе верификации и морфологического контроля исключены 204 FFPE-блока, включая 140 вследствие несоответствия идентификационной документации и 64 – по причине несоответствия морфологическим критериям. В итоговую выборку для NGS-анализа BRCA1/2 включены 96 образцов. Полученные молекулярно-генетические данные сопоставлялись с клинико-анамнестическими характеристиками пациенток и особенностями проводимой терапии, включая применение PARP-ингибиторов, для оценки взаимосвязи BRCA-статуса с клиническим течением заболевания. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казахстанско-Российского медицинского университета (Протокол №19/107 от 06.01.2023 г.).

Предметом исследования являлись клинико-эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности РЯ, распространенность соматических мутаций BRCA1/2, их взаимосвязь с клиническими характеристиками заболевания, показателями выживаемости и возможностями персонализированного лечения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной и аналитической статистики, анализа выживаемости (Kaplan–Meier, log-rank тест), а также оценки статистической значимости различий между группами с применением критерия χ^2 и корреляционного анализа с целью выявления прогностической значимости BRCA-статуса и обоснования персонализированного подхода к лечению РЯ. Критический уровень статистической значимости принимался при $p < 0,05$.

Описание основных результатов исследования:

Проведенный эпидемиологический анализ показал, что РЯ остается одним из наиболее значимых онкологических заболеваний у женщин в РК, занимая 4-е место по заболеваемости и 5-е место по смертности в структуре онкогинекологической патологии. За период 2004–2024 гг. заболеваемость РЯ увеличилась с 10,2 до 12,1 на 100 000 женского населения (+18,6 %), при стабильном уровне смертности – 4,8 на 100 000 женщин. Общая 5-летняя выживаемость составила 20,3 %. Наиболее высокий уровень заболеваемости

зарегистрирован в возрастной группе 55-69 лет. Доля пациенток с распространенными стадиями заболевания (FIGO III-IV) составила 59,5 %.

Клинико-anamнестический анализ 291 пациентки показал, что средний возраст на момент постановки диагноза составил 54,2 года. В морфологической структуре преобладала СКВЗ (46,0 %). Поздние стадии заболевания (FIGO III-IV) выявлены у 57,1 % пациенток. Наиболее часто применялись следующие методы диагностики определение онкомаркера СА-125 (99,3 %), магнитно-резонансная томография (МРТ) (93,8 %) и компьютерная томография (КТ) (83,4 %). Полная циторедукция достигнута у 67,0 % пациенток, химиотерапия проведена у 85,8 %, преимущественно по схеме «карбоплатин и паклитаксел». Герминальное генетическое тестирование выполнено у 13,5 % пациенток, при этом патогенные варианты BRCA1 и BRCA2 выявлены у 2,1 % и 1,3 % обследованных соответственно, что свидетельствует об ограниченной доступности молекулярно-генетической диагностики в клинической практике РК. Выявлены значимые психоэмоциональные, социальные и финансовые проблемы, влияющие на качество жизни пациенток, включая страх неэффективности терапии (56,5 %), финансовые трудности (54,5 %) и страх смерти (51,0 %).

Молекулярно-генетическое исследование методом NGS проведено у 96 пациенток с СКВЗ. Соматические мутации BRCA1/2 выявлены у 35,4 % пациенток, из них BRCA1 – у 24,0 %, BRCA2 – у 11,4 %. Установлено, что варианты BRCA1 встречались почти в два раза чаще, чем варианты BRCA2. Полученные результаты подтверждают высокую распространенность BRCA-ассоциированного РЯ в исследуемой когорте и обосновывают необходимость расширения BRCA-тестирования.

Анализ взаимосвязи BRCA-статуса с клиническими характеристиками показал преобладание распространенных FIGO III-IV стадий независимо от наличия мутаций BRCA1/2: при BRCA1 – 95,7 %, при BRCA2 – 90,9 %, при BRCA-негативном статусе – 77,5 %. Отягощенный семейный анамнез по раку молочной железы и РЯ установлен у 5,2 % пациенток. НАПХТ проведена у 56,2%, АПХТ – у 89,6 % пациенток. Показатель общей выживаемости составил 67,3 месяца при BRCA1, 59,8 месяца при BRCA2 и 58,8 месяца при BRCA-негативном статусе. Среднее время до рецидива составило 16,9; 24,3 и 15,8 месяца соответственно. Определение BRCA-статуса позволяет оптимизировать выбор лекарственной терапии у пациенток с РЯ. Поддерживающая терапия сопровождалась увеличением безрецидивного периода до 16,8 месяца при BRCA1 и до 27,5 месяца при BRCA2 по сравнению с 15,9 месяца при BRCA-негативном статусе без поддерживающего лечения.

На основании полученных клинико-молекулярных данных разработан и клинически обоснован алгоритм персонализированной диагностики, лечения и прогностической оценки пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ. Алгоритм включает следующие этапы: выполнение оптимальной циторедуктивной операции, определение BRCA-статуса методом NGS, проведение платиносодержащей химиотерапии и поддерживающей терапии PARP-ингибиторами с учетом молекулярно-генетических характеристик опухоли.

Несмотря на внедрение BRCA-тестирования в клиническую практику РК с 2022 года, его доступность остается ограниченной вследствие недостаточного финансирования молекулярно-генетической диагностики. Результаты исследования подтвердили клиническую значимость определения BRCA-статуса для персонализации лечения, прогностической оценки и выбора поддерживающей терапии у пациенток с РЯ.

Научная новизна:

1. Впервые проведен клиничко-молекулярный анализ частоты соматических мутаций BRCA1/2 у пациенток с серозной карциномой высокой степени злокачественности РЯ.

2. Изучены особенности клиничко-морфологических характеристик, ответа на лечение и показателей выживаемости в зависимости от BRCA-статуса у пациенток с РЯ.

3. Установлено клиническое значение BRCA статуса при оценке эффективности терапии ингибиторами PARP.

4.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. За период 2004–2024 гг. в РК заболеваемость РЯ увеличилась с 10,2 до 12,1 на 100 000 женщин, что соответствует росту на 18,6 %, при сохраняющемся низком показателе выживаемости (20,3 %), подчеркивает необходимость дальнейшего развития молекулярно-ориентированного подхода к диагностике и лечению.

2. Мутации BRCA1/2 выявлены у 35,4 % пациенток с СКВЗ в исследуемой когорте, что подтверждает целесообразность расширения молекулярно-генетического тестирования.

3. Установлена взаимосвязь BRCA-статуса с клиническими характеристиками опухоли у пациенток с РЯ, позволяющая прогнозировать течение заболевания и оптимизировать лечебную тактику.

4. Применение PARP-ингибиторов в лечении РЯ сопровождалось тенденцией к улучшению показателей безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ.

Практическая значимость результатов исследования: Практическая значимость полученных результатов заключается в обосновании необходимости расширения применения BRCA-тестирования у пациенток с РЯ в рамках персонализированного подхода к диагностике и выбору терапии. Разработанные рекомендации по диагностике и лечению BRCA-ассоциированного РЯ внедрены в практическую деятельность онкологических организаций и используются в образовательном процессе при подготовке врачей-онкологов. По результатам исследования получены 2 авторских свидетельства, изданы методические рекомендации и оформлены 6 актов внедрения.

Личный вклад докторанта: Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, определены методологические подходы и

разработан дизайн исследования. Проведены сбор, обработка и анализ эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических данных. Выполнены анкетирование пациенток, отбор опухолевого материала, молекулярно-генетический анализ методом NGS и интерпретация результатов BRCA1/2-тестирования. Автором проведены статистический анализ, обобщение результатов исследования, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации. Все публикации по теме диссертации подготовлены в соавторстве при непосредственном участии автора, при этом идея, основное содержание и оформление работ принадлежат автору.

Выводы:

1. Показано, что за период 2004–2024 гг. в РК сохраняется высокий уровень заболеваемости РЯ (с 10,2 до 12,1 на 100 000; +18,6 %) с тенденцией к росту выявления на поздних (III–IV) стадиях. Показатели смертности остаются стабильными (4,8 на 100 000 женщин), что диктует необходимость совершенствования методов ранней диагностики и персонализированной терапии.

2. Выявлено, что средний возраст пациенток на момент постановки диагноза составляет 54,2 года. Клинический профиль пациенток характеризуется преобладанием запущенных стадий заболевания (FIGO III–IV – 57,1 %) и доминированием серозного гистотипа высокой степени злокачественности (46,0%). Несмотря на высокий охват инструментальной диагностикой (МРТ – 93,8 %, КТ – 83,4 %), выявлен критически низкий уровень молекулярно-генетического тестирования (13,5 %) и применения таргетной терапии олапарибом (0,7 %), что в сочетании с высокой частотой циторедуктивных операций (67,0 %) определяет текущие особенности ведения пациенток в исследуемой группе.

3. Методом NGS определен молекулярно-генетический статус 96 пациенток с серозным РЯ. Общая частота мутаций в генах BRCA1/2 составила 35,4 % (n=34). В структуре выявленных нарушений доминировали мутации в гене BRCA1 – 24,0 % (n=23), тогда как доля BRCA2 составила 11,4 % (n=11). Высокая распространенность BRCA-положительного статуса (каждый третий случай) подтверждает значимость генетического профилирования у пациенток с серозной карциномой яичников.

4. Установлено, что серозный РЯ диагностируется на поздних стадиях (FIGO III–IV) независимо от генетического статуса, однако у носителей мутаций частота запущенных форм выше (93,3 %) по сравнению с BRCA-негативной группой (77,5 %). Наличие мутаций BRCA1/2 ассоциировалось улучшением прогноза: средняя общая выживаемость у BRCA-положительных пациенток составила 63,5 месяца, а время до рецидива – 20,6 месяца (против 58,8 и 15,8 месяца в группе без мутаций). Преимущество в выживаемости реализуется за счет высокой чувствительности к таргетной терапии: в подгруппе пациентов, получавших поддержку PARP-ингибиторами, средняя безрецидивная выживаемость увеличилась до 22,2 месяца, что превышает показатель 15,9 месяца у пациенток с мутациями без соответствующей терапии.

5. На основании результатов клинико-молекулярного исследования разработан алгоритм персонализированного лечения пациенток с РЯ, основанный на результатах собственного исследования и согласующийся с современными рекомендациями Национальной комплексной онкологической сети Соединенных Штатов Америки (National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines®, Version 2025) по молекулярно-ориентированному лечению РЯ. Алгоритм включает выполнение циторедуктивного хирургического лечения, определение BRCA1/2-статуса методом NGS, проведение платиносодержащей химиотерапии и обоснованное назначение поддерживающей терапии PARP-ингибиторами у пациенток с выявленными мутациями.

Апробация результатов диссертации: Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на международных научно-практических конференциях и форумах: Азиатско-американском симпозиуме «Лечение гинекологических опухолей: современные подходы» (Алматы, 2023); XIV Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Душанбе, 2024); Международном форуме «KazONCO: Онкоурология. Онкогинекология» (Алматы, 2025); конференции Best of ASCO Kazakhstan 2025 (Алматы, 2025); а также на расширенном заседании кафедры онкологии с курсом радиологии Казахстанско-Российского медицинского университета (Алматы, 2026).

Публикации по теме диссертации: По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе: 1 статья – в международном рецензируемом научном журнале, индексируемом в базах данных Scopus и Web of Science Core Collection (Q2, процентиль – 56 % на момент публикации), 4 статьи – в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК, 4 публикации – в материалах международных научно-практических конференций и сборниках научных трудов. По результатам исследования подготовлена 1 методическая рекомендация и получены 2 авторских свидетельства.

Объем и структура диссертации: Диссертационная работа изложена на 136 страницах текста и структурирована по основным разделам: введение, обзор литературы, посвященный современным подходам к диагностике и лечению РЯ, описание материала и методов исследования, главы с результатами и их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованных источников и приложения. Иллюстративный материал включает 19 таблиц, 32 рисунка и 6 приложений. Библиографический указатель содержит 107 источников, представленных как на русском, так и на иностранных языках.