

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

Член-корреспондент РАН

доктор медицинских наук, профессор,

Б. Я. Алексеев

« 18 » 03 2020 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России) о научно-практической значимости диссертации Кочетковой Ярославы Игоревны на тему «Факторы, влияющие на эффективность неоадьювантной лекарственной терапии при люминальных подтипах рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Люминальный рак молочной железы (РМЖ) является самым распространённым, но при этом наиболее гетерогенным биологическим подтипом, объединяющим пациентов с различным характером ответа на разные варианты лекарственной терапии и прогнозом течения заболевания. До сих пор в реальной клинической практике остаётся много вопросов в отношении оптимальной тактики при местно-распространённых нерезектабельных процессах: кому из пациентов неоадьювантный этап лечения может быть ограничен гормональной терапией, а кому необходимо назначение полного объема цитостатиков. В особенности это касается пациентов с противоречивыми данными по экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ), рецепторов прогестерона (РП) и уровня Ki67 (например, высокий уровень рецепторов и высокий Ki67 или, наоборот, низкий уровень рецепторов при низком Ki67), где выбор между гормональной терапией и химиотерапией остаётся наиболее сложным. Диссертация Кочетковой Я.И. посвящена комплексному анализу и поиску простых и доступных предиктивных факторов, которые помогают

индивидуализировать лечение. Тема является актуальной и имеет прямое практическое значение.

Связь темы с планом основных научных работ

Исследование выполнено в рамках научной программы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, направленной на персонализацию лекарственной терапии гормонозависимых опухолей молочной железы. Полученные результаты соответствуют современным тенденциям деэскалации лечения у пациентов с благоприятным прогнозом и повышению интенсивности терапии в прогностически неблагоприятных группах.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые на репрезентативной выборке (183 пациента с местно-распространённым люминальным HER2-отрицательным РМЖ) проведён комплексный анализ эффективности трёх различных стратегий неoadьювантной терапии — гормональной терапии, стандартной химиотерапии и дозоинтенсивной химиотерапии — в зависимости от исходной потенциальной гормоночувствительности (уровень РЭ, РП, Ki67) и степени злокачественности опухоли.

Продемонстрировано, что:

1. У пациентов с высокой гормоночувствительностью (РЭ и РП 7-8 баллов, Ki67 <30%) и невысокой степенью злокачественности (G1,2) неoadьювантная гормональная терапия (НГТ) обеспечивает резектабельность в 96,7% случаев с высокой 4-летней безрецидивной выживаемостью (БРВ) - 92,1%;
2. В группе умеренной чувствительности (РЭ и РП 7-8 баллов + Ki67 \geq 30% или РЭ 5-6 баллов + РП любые / РЭ 7-8 баллов + РП \leq 6 баллов + Ki67 <30%) и невысокой степенью злокачественности (G1,2) после псевдорандомизации не выявлено значимых различий между НГТ и неoadьювантной химиотерапией (НХТ) по основным показателям эффективности: 4-летняя БРВ составила 86,3% против 87,6%, общая выживаемость (ОВ) – 90,4% против 90%;
3. У пациентов с низкой гормоночувствительностью (РЭ 5-6 баллов + РП любые / РЭ 7-8 баллов + РП \leq 6 баллов + Ki67 \geq 30% или высокой степенью злокачественности G3) дозоинтенсивная НХТ позволяет достичь резектабельного состояния в 100% случаев, 3-летней БРВ - 83%, 3-летней ОВ - 97,9%. Между тем, подтверждена невысокая частота достижения полного патоморфологического регресса (пПР) при люминальном HER2-

негативном подтипе РМЖ, даже в группе с невысоким уровнем экспрессии РЭ/РП и/или высоким Ki67 >30% и G3 при проведении НХТ (10,4%);

4. Разработана и валидизирована оригинальная прогностическая шкала CPS-EK (с учётом границы уровня РЭ ≤ 6 баллов и Ki67 $\geq 30\%$ в резидуальной опухоли), которая показала независимое прогностическое значение (4-летняя БРВ 97,5% при 2–3 баллах против 79,1% при ≥ 4 баллах).

Значимость полученных результатов для науки и практики

Работа вносит существенный вклад в персонализацию лечения люминального рака молочной железы. Практически значимым является то, что предложенные критерии отбора и шкала CPS-EK основаны на рутинных иммуногистохимических методах и не требуют дорогостоящих генетических тестов, что может быть легко оценено во всех онкологических лечебных учреждениях РФ.

Ключевые выводы для клинической практики:

1. Пациентам с высокой гормоночувствительностью НГТ может быть рекомендована в качестве стандартного подхода, в том числе у больных в пременопаузе;
2. При умеренной гормоночувствительности НГТ является реальной альтернативой НХТ, особенно у пациентов с сопутствующей патологией и высоким риском токсичности химиотерапии;
3. У пациентов с низкой гормоночувствительностью доказана высокая эффективность дозоинтенсивной НХТ;
4. Шкала CPS-EK (2–3 балла) позволяет рассмотреть отказ от адъювантной химиотерапии после НГТ без ухудшения отдаленных результатов и может быть полезным инструментом для принятия решения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертации целесообразно внедрить в практику онкологических отделений, занимающихся лечением РМЖ. Предложенный алгоритм выбора неоадъювантной терапии и шкала CPS-EK могут использоваться для стратификации пациентов и планирования адъювантного лечения.

Научным коллективам, разрабатывающим вопросы терапии местно-распространенного люминального рака, целесообразно продолжить исследования в следующих направлениях:

1. Проспективная валидация шкалы CPS-EK в независимых многоцентровых когортах;

2. Изучение дополнительных биомаркеров у пациентов с пограничными характеристиками (например углубленная оценка роли рецепторов андрогенов при различных уровнях РЭ и РП);
3. Продолжить изучение применения НГТ у больных в пременопаузе на большей выборке пациентов.

Личный вклад автора

В рамках диссертационного исследования автор продемонстрировал всестороннее вовлечение в каждый этап научно-исследовательской деятельности. Это включало непосредственное взаимодействие с пациентами, углубленный обзор и критический анализ существующей научной литературы, а также тщательное изучение и систематизацию данных из медицинской документации. Проведен ретроспективный анализ данных и формирование электронной базы данных, включающей 183 пациента. Полученные результаты подверглись статистической обработке и интерпретации. Автор принимала непосредственное участие в лечении пациентов, включенных в исследование.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа построена по стандартному плану, изложена на 187 страницах машинописного текста, включает 28 рисунков и 23 таблицы. Библиографический указатель содержит 174 литературных источника: 16 отечественных и 158 зарубежных.

Диссертация состоит из разделов «Введение», «Обзор литературы» (глава 1), «Материалы и методы» (глава 2), «Результаты собственных исследований» (глава 3), «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений» и «Список литературы».

Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения. Иллюстративный материал (таблицы, рисунки) нагляден и информативен. Исследование сформировано в оригинальном стиле, где для трех изучаемых групп больных выбраны различные первичные конечные точки: для пациентов с высокой гормоночувствительностью – частота перевода в резектабельное состояние; для группы с умеренной гормоночувствительностью – снижение Ki67 на 50% и более; для группы с низкой гормоночувствительностью – частота достижения полного патоморфологического ответа. Вторичные конечные точки (БРВ и ОВ) были общими для

всех трех групп (для первых двух групп оценены 4-летние показатели, для третьей группы – 3-летние результаты). Диссертация представляет собой законченное самостоятельное исследование.

Замечания по диссертации

Замечания носят скорее дискуссионный характер и не снижают общей высокой оценки работы:

1. В исследовании убедительно показана роль шкалы CPS-EK, однако она разработана на ретроспективной когорте. Для широкого внедрения в рутинную клиническую практику желательна её проспективная валидация в независимом многоцентровом исследовании.
2. Доля пациентов, которым выполнено определение рецепторов андрогенов (РА), относительно невелика (особенно во 2-й группе). Поэтому выводы о прогностическом значении РА, соотношения РА/РЭ пока следует рассматривать как предварительные, требующие подтверждения на большей выборке.
3. При сравнении эффективности НГТ и НХТ во 2-й группе после псевдорандомизации в каждой подгруппе оказалось по 23 пациента. Для более убедительных выводов о сопоставимости двух методов лечения необходимо проведения исследования на большей выборке пациентов.

Заключение

Диссертационная работа Кочетковой Ярославы Игоревны «Факторы, влияющие на эффективность неоадьювантной лекарственной терапии при люминальных подтипах рака молочной железы» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной задачи — персонализации выбора неоадьювантной лекарственной терапии при местно-распространённом люминальном HER2-отрицательном РМЖ, имеющей существенное значение для клинической онкологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсуждён и одобрен заседании отделения химиотерапии Отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, протокол № 13 от «12» мая 2026 года.

Заведующий отделением химиотерапии
Отдела лекарственного лечения опухолей
МНИОИ им. П.А. Герцена
- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России.
Профессор, д.м.н.

Л.В. Болотина

Подпись д.м.н., профессора Л.В. Болотиной «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, к.б.н



Жарова Е.П.

Контактная информация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3, тел. +7(495) 150-11-22, e-mail: contact@nmticr.ru, сайт: www.mnioi.nmticr.ru