

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой онкологии и лучевой диагностики института хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Демидова Сергея Михайловича на диссертационную работу Коваленко Елены Игоревны на тему: «Неoadъювантная химиотерапия раннего и местно-распространенного рака молочной железы. Роль дозоуплотненных режимов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертационной работы

Совершенствование подходов к лечению больных раком молочной железы является не только клинической, но и социально значимой задачей. Актуальность диссертационной работы обусловлена необходимостью комплексной оценки эффективности современных антрациклин-таксансодержащих дозо-уплотненных режимов неoadъювантной химиотерапии при различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы с учетом особенностей опухолевой биологии. Наряду с совершенствованием лекарственного лечения особый интерес представляет поиск новых прогностических и предиктивных биомаркеров, способных повысить точность выбора лечебной тактики. В этом отношении исследование, сочетающее анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения с изучением субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, является актуальным как с научной, так и с практической точки зрения.

Научная новизна результатов

Научная новизна представленной диссертации состоит в разработке комплексного подхода к оценке эффективности дозо-уплотненной неoadъювантной химиотерапии, учитывающего молекулярно-биологическую неоднородность рака молочной железы. Для различных подтипов заболевания использованы клинически обоснованные конечные точки: полный патоморфологический ответ при тройном-негативном и HER2-позитивном раке молочной железы и сочетание классов RCB 0-1 при люминальном HER2-негативном подтипе. Это позволило более точно оценить лечебный эффект и его прогностическое

значение. На основании сопоставления современных дозо-уплотненных и стандартных режимов автором получены новые сведения о влиянии интенсивности терапии на непосредственные и отдаленные результаты, определены клинико-патологические предикторы ответа и сформулированы подходы к отбору пациенток для усиления либо сохранения стандартной интенсивности лечения. Отдельную научную значимость представляет проведенное с использованием проточной цитометрии исследование субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, позволившее расширить представления о взаимосвязи иммунного микроокружения опухоли с ответом на неоадьювантную химиотерапию.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Степень обоснованности полученных результатов и сформулированных выводов является высокой. Исследование проведено на базе ведущего федерального учреждения - ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Работа выполнена с использованием современных методологических подходов к клиническим исследованиям и комплексного статистического анализа. Для оценки непосредственной эффективности лечения, факторов достижения патоморфологического ответа и отдаленных результатов применен широкий спектр методов, включая логистическую регрессию, модели пропорциональных рисков Кокса, анализ выживаемости по Каплану-Майеру, а также анализ взаимодействия между изучаемыми факторами. Такой подход позволил не только выявить независимые предикторы эффективности лечения, но и определить категории пациенток, в наибольшей степени выигрывающих от применения дозо-уплотненных режимов. Полученные результаты статистически обоснованы, внутренне согласованы и не противоречат современным представлениям о лечении рака молочной железы.

Структура и содержание диссертации

Диссертация выполнена в соответствии с традиционной структурой научно-квалификационной работы и отличается последовательностью изложения материала. Введение содержит убедительное обоснование актуальности исследования, четко сформулированные цель и задачи, положения, выносимые на защиту. Первая глава представляет собой обстоятельный анализ современных представлений о роли дозо-

уплотненной неоадьювантной терапии в лечении различных подтипов рака молочной железы, а также данных литературы, посвященных прогностическому значению опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. Обзор литературы носит аналитический характер и демонстрирует высокий уровень владения автором изучаемой проблемой. В главе 2 подробно описаны дизайн исследования, методы оценки патоморфологического ответа, особенности исследования субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов методом проточной цитометрии, а также современные статистические методы обработки данных. Главы собственных исследований отражают большой объем проделанной работы. Эффективность дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии оценена в несколько этапов при каждом подтипе рака молочной железы. Сначала автор представляет предварительные результаты в проспективно набранных когортах, которые демонстрируют эффективность и в целом удовлетворительную переносимость данного вида лечения. Далее исследование продолжается, проспективная когорта существенно расширяется до необходимого объема для обеспечения статистической мощности исследования, результаты подробно анализируются, выделяются предикторы ответа на терапию. Далее проводится сравнение со стандартными схемами лечения, при этом режимы химиотерапии между сравниваемыми группами отличаются только плотность дозы антрациклинового этапа. Группы лечения уравниваются по ключевым клинико-морфологическим характеристикам, что повышает статистическую надежность анализа. Особого внимания заслуживает комплексная оценка эффективности дозо-уплотненной терапии в сочетании с изучением иммунного микроокружения опухоли. Проведенный анализ субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов позволил наметить новые взаимосвязи между иммунным фенотипом опухоли и вероятностью достижения патоморфологического ответа, что существенно расширяет существующие представления о механизмах противоопухолевого иммунитета при различных подтипах рака молочной железы.

Заключение представляет собой логическое завершение исследования. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и основаны на убедительном фактическом материале.

Диссертация оформлена согласно требованиям ГОСТ, предъявляемым к диссертационным работам.

По материалам диссертационной работы всего опубликовано 17 работ, 11 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

Автореферат полностью отражает результаты, изложенные в диссертации.

Научно-практическая значимость и внедрение

Полученные в исследовании результаты имеют практическое значение для совершенствования подходов к проведению неоадьювантной лекарственной терапии различных подтипов рака молочной железы. Показано, что эффективность дозо-уплотненных режимов неодинакова при различных биологических вариантах заболевания, что позволяет более обоснованно подходить к выбору интенсивности химиотерапии. Определенные в работе клинико-морфологические характеристики и особенности ответа опухоли на лечение могут использоваться для выделения пациенток, у которых применение дозо-уплотненных режимов является наиболее целесообразным. Дополнительное значение имеет изучение иммунного микроокружения первичной опухоли и его связи с эффективностью неоадьювантной терапии. В представленном исследовании выявлены отдельные статистически значимые ассоциации некоторых субпопуляций с выраженностью патоморфологического ответа, однако при проведении многофакторного анализа иммунологические параметры не сохранили независимой прогностической значимости. Тем не менее, полученные результаты расширяют представления о факторах, связанных с чувствительностью опухоли к лечению, и создают предпосылки для дальнейшего изучения иммунологических характеристик опухоли в качестве потенциальных маркеров эффективности терапии.

Результаты диссертационного исследования апробированы и внедрены в повседневную клиническую практику отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт о внедрении от 10 октября 2025 года). Результаты получены и внедрялись при выполнении научно-исследовательских работ по темам: «Разработка, изучение и внедрение комплекса новых маркеров для диагностики, прогноза, неинвазивной оценки их биологических особенностей и чувствительности к современной таргетной, лекарственной и иммунотерапии» (рег. №АААА-А20-120031090079-6),

«Разработка новых подходов персонализированной терапии в программах самостоятельного и комбинированного лечения злокачественных новообразований» (рег. №123021500020-6). Принципы назначения неоадьювантной химиотерапии, выбор ее режима в зависимости от подтипа рака молочной железы, широко освещаются в рамках образовательных программ для ординаторов, аспирантов и практикующих врачей на циклах повышения квалификации. Результаты, выводы и практические рекомендации исследования внедрены в практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (РУССКО; проект на 2026 год).

Замечания и дискуссионные вопросы

Работа выполнена на высоком методологическом уровне и содержит интересный анализ субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. Вместе с тем выявленные ассоциации отдельных иммунологических субпопуляций с патоморфологическим ответом не подтвердились как независимые предикторы при многофакторном анализе. Учитывая ограниченный объем биомаркерных когорт и большое количество исследованных субпопуляций, представляется перспективным продолжение данного исследования на более крупных когортах пациенток с использованием заранее определенного набора иммунологических параметров. Такой подход позволит повысить надежность полученных результатов, оценить воспроизводимость выявленных закономерностей и определить возможность дальнейшего клинического применения характеристик иммунного микроокружения для прогнозирования эффективности неоадьювантной терапии. Указанное замечание носит рекомендательный характер, не умаляет научной и практической ценности выполненной работы и не влияет на общую положительную оценку диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Коваленко Елены Игоревны «Неоадьювантная химиотерапия раннего и местно-распространенного рака молочной железы. Роль дозо-уплотненных режимов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, представляет собой самостоятельное, завершенное научное исследование, в котором решена важная научно-практическая проблема: улучшение результатов лечения пациентов ранним и местнораспространенным раком молочной железы за счет совершенствования подходов к неоадьювантной лекарственной терапии.

Диссертационная работа соответствует всем 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 доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре), профессор
заведующий кафедрой
онкологии и лучевой диагностики
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Демидов С.М.

«21» 09 2026 г.

Подпись оппонента, д.м.н. Демидова С.М. «УДОСТОВЕРЯЮ»:

Начальник управления кадровой политики
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Тарапунец М.А.

Институт хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес 620028, г.Екатеринбург, ул. Репина, дом 3, тел. +7(343) 214 85 64
www.usma.ru, E-mail: usma@usma.ru