

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника научно-клинического отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина" Департамента здравоохранения города Москвы Титова Константина Сергеевича на автореферат диссертационной работы Коваленко Елены Игоревны «Неoadьювантная химиотерапия раннего и местно-распространенного рака молочной железы. Роль дозо-уплотненных режимов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Рак молочной железы остается одной из наиболее значимых проблем современной клинической онкологии. Развитие лекарственного лечения и внедрение новых терапевтических подходов способствовали существенному улучшению результатов лечения, однако вопросы оптимальной интенсивности неoadьювантной химиотерапии по-прежнему требуют дальнейшего изучения. В частности, сохраняется необходимость определения клинических ситуаций, в которых сокращение интервалов между курсами химиотерапии позволяет повысить эффективность лечения, а также установления факторов, позволяющих прогнозировать ответ опухоли на проводимую терапию. В этой связи диссертационная работа Коваленко Е.И., посвященная изучению роли дозо-уплотненных режимов химиотерапии, представляется своевременной и отвечает актуальным потребностям практического здравоохранения.

В основу работы положен обширный клинический материал, включающий 1585 пациенток с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы. Исследование охватывает широкий круг вопросов, связанных с применением дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии: от оценки непосредственного противоопухолевого эффекта и переносимости лечения до анализа отдаленных онкологических результатов. Сопоставление дозо-уплотненных и стандартных режимов позволило получить данные, имеющие значение для совершенствования существующих подходов к выбору предоперационной лекарственной терапии. Существенным результатом



выполненной работы является установление различий в эффективности интенсификации химиотерапии в зависимости от биологических характеристик опухоли. При тройном негативном раке молочной железы применение дозо-уплотненных режимов способствовало увеличению частоты полного патоморфологического ответа и улучшению отдаленных результатов лечения. Для люминального HER2-негативного подтипа РМЖ определены клинικο-морфологические характеристики, позволяющие выделить пациенток с высокой вероятностью высокого геномного риска, у которых увеличение интенсивности терапии может иметь дополнительное клиническое значение. При HER2-позитивном раке молочной железы получены данные, свидетельствующие об отсутствии дополнительного преимущества дозо-уплотнения антрациклинового этапа при проведении современной двойной анти-HER2-терапии.

Заслуживает положительной оценки использование дифференцированных критериев патоморфологического ответа, включая систему оценки остаточной опухолевой нагрузки RCB. Такой подход позволил учитывать особенности различных подтипов рака молочной железы и более полно охарактеризовать результаты проведенного лечения. Самостоятельный научный интерес представляет изучение клеточного состава иммунного инфильтрата первичной опухоли методом проточной цитометрии. В исследовании проведена сравнительная оценка субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при тройном негативном и люминальном HER2-негативном раке молочной железы, что позволило выявить особенности иммунного микроокружения в зависимости от биологического подтипа заболевания. Установлены ассоциации отдельных лимфоцитарных субпопуляций с выраженностью патоморфологического ответа на неoadъювантную химиотерапию, однако их независимая прогностическая значимость при многофакторном анализе не была подтверждена. Полученные данные представляют интерес для дальнейшего изучения иммунологических механизмов чувствительности опухоли к лекарственному лечению и поиска потенциальных биомаркеров его эффективности.



Следует отметить, что в автореферате последовательно и достаточно полно представлены основные этапы исследования, включая дизайн работы, характеристику исследуемых групп, методы иммунологического анализа и статистической обработки данных. Результаты изложены логично и хорошо структурированы, иллюстрированы таблицами и рисунками.

Научная новизна исследования заключается в комплексной оценке эффективности современных дозо-уплотнённых режимов неоадьювантной химиотерапии с учётом молекулярно-биологической неоднородности рака молочной железы и определении клинических и морфологических факторов, влияющих на результаты лечения. Практическая значимость полученных данных определяется возможностью более индивидуализированного выбора интенсивности неоадьювантной терапии, позволяющего повысить её эффективность у отдельных категорий пациенток и избежать необоснованной эскалации лечения при отсутствии ожидаемого дополнительного преимущества.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обеспечивается достаточным объемом клинического материала и корректной статистической обработкой данных.

Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует поставленным цели и задачам исследования, а также заявленной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

**Заключение.** Таким образом, согласно представленному автореферату, диссертационное исследование Коваленко Елены Игоревны «Неоадьювантная химиотерапия раннего и местно-распространенного рака молочной железы. Роль дозо-уплотненных режимов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую решение значимой проблемы в онкологии - совершенствование неоадьювантной лекарственной терапии рака молочной железы. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и объему выполненных исследований диссертационная работа соответствует 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 – Коваленко Елена Игоревна – заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

*Даю согласие на обработку,  
хранение и передачу персональных данных:*

Ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела,  
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ,  
доктор медицинских наук  
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия),  
профессор

Титов К.С.

«25» сентября 2026 г.

Подпись д.м.н., профессора Титова К.С. «Заверяю»

Заместитель главного врача по кадрам  
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ



Брызгалова Н.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина" Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, тел. +7(499)490-03-03. [www.botkinmoscow.ru](http://www.botkinmoscow.ru), E-mail: [botkinhospital@zdrav.mos.ru](mailto:botkinhospital@zdrav.mos.ru)



## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры онкологии, гематологии и трансплантологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сперанского Дмитрия Леонидовича на автореферат диссертационной работы Коваленко Елены Игоревны «Неoadьювантная химиотерапия раннего и местно-распространенного рака молочной железы. Роль дозо-уплотненных режимов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

В современной онкологической практике неoadьювантная химиотерапия рассматривается не только как способ уменьшения распространенности опухолевого процесса перед хирургическим вмешательством, но и как важный этап комплексного лечения, позволяющий оценить чувствительность опухоли к лекарственному воздействию и определить дальнейшую лечебную тактику. В связи с этим особую актуальность приобретают исследования, направленные на совершенствование существующих режимов химиотерапии и определение условий их наиболее эффективного применения. Диссертационная работа Коваленко Е.И., посвящённая изучению дозо-уплотнённых режимов при раннем и местно-распространённом раке молочной железы, отвечает указанным задачам и затрагивает вопросы, имеющие непосредственное значение для практикующих врачей-онкологов.

Одним из важных аспектов представленного исследования является рассмотрение дозо-уплотненной химиотерапии с позиции ее клинической выполнимости. Сокращение интервалов между курсами химиотерапии предъявляет дополнительные требования к организации сопроводительной терапии и контролю нежелательных явлений. В диссертационной работе проведена оценка переносимости современных дозо-уплотнённых режимов, частоты и характера осложнений, а также возможности сохранения запланированной интенсивности лекарственного лечения. Полученные результаты свидетельствуют о возможности проведения таких программ при надлежащем медицинском сопровождении и позволяют оценивать применимость исследуемых режимов в условиях специализированных онкологических учреждений.

К достоинствам работы следует отнести последовательное изучение эффективности химиотерапии в зависимости от биологических особенностей заболевания. В частности, показано, что клиническое значение укорочения интервалов между курсами не является универсальным и определяется особенностями опухолевого процесса и составом используемой лекарственной комбинации. Так, наибольший выигрыш от дозо-уплотненной неoadьювантной химиотерапии в морфологическом ответе и отдаленных результатах был получен при тройном-негативном подтипе и люминальном с высокой вероятностью



попадания в высокий геномный риск. При HER2-позитивном подтипе при условии применения современных режимов анти-HER2-терапии преимущества не отмечено. Полученные сведения имеют значение для формирования рациональных программ неоадьювантной терапии и определения ситуаций, в которых изменение стандартного графика лечения может быть обоснованным. Важным результатом исследования представляется изучение взаимосвязи выраженности патоморфологического ответа с отдаленным прогнозом заболевания. Оценка остаточной опухолевой нагрузки после завершения химиотерапии позволяет расширить возможности интерпретации результатов предоперационного лечения и получить дополнительную информацию о риске последующего прогрессирования. Проведенный автором анализ способствует уточнению клинической значимости различных категорий патоморфологического ответа и подчёркивает необходимость комплексной оценки эффективности неоадьювантной терапии, выходящей за пределы исключительно непосредственного противоопухолевого эффекта.

Дополнительную научную ценность работе придаёт исследование особенностей иммунного инфильтрата первичной опухоли. Изучение отдельных популяций опухолеинфильтрирующих лимфоцитов позволяет рассматривать эффективность химиотерапии не только с позиций характеристик опухолевых клеток, но и с учётом их взаимодействия с иммунным микроокружением. Несмотря на необходимость дальнейшего подтверждения выявленных закономерностей, проведенное исследование формирует основу для последующего изучения иммунологических факторов, потенциально связанных с чувствительностью рака молочной железы к цитостатическому лечению.

Научная новизна диссертационной работы состоит в получении дополнительных сведений о возможностях оптимизации неоадьювантной химиотерапии на основании комплексной оценки её эффективности, безопасности и отдалённых результатов. Практическая значимость исследования определяется возможностью использования полученных данных при планировании лекарственного лечения и организации сопроводительной терапии у пациенток с различными клиническими и биологическими характеристиками заболевания.

Автореферат содержит необходимые сведения о цели, задачах, методах и основных итогах выполненной работы. Представленный материал позволяет оценить масштаб исследования, обоснованность применённых подходов к анализу материала и клиническую направленность сформулированных рекомендаций. Изложение отличается последовательностью и доступностью для восприятия специалистами в области онкологии. Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет.



**Заключение.** Диссертационная работа Коваленко Елены Игоревны «Неoadъювантная химиотерапия раннего и местно-распространенного рака молочной железы. Роль дозоплотненных режимов» является завершённым научным исследованием, результаты которого имеют существенное значение для совершенствования подходов к лекарственному лечению рака молочной железы. В работе содержится решение важной с научной, практической и социальной точки зрения проблемы в онкологии – улучшение результатов лечения пациентов ранним и местно-распространенным раком молочной железы за счет индивидуализации тактики неoadъювантной химиотерапии.

По своему масштабу, актуальности, научной новизне, практической и социальной значимости диссертация Коваленко Елены Игоревны соответствует 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 степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

*Даю согласие на обработку,  
хранение и передачу персональных данных:*

доктор медицинских наук (14.00.14 – Онкология; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре), доцент.  
профессор кафедры онкологии,  
гематологии и трансплантологии Института НМФО  
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

*М.Сперанский*

Сперанский Дмитрий Леонидович  
«29» сентября 2026 г.

Подпись д.м.н., доцента Сперанского Д.Л. «Заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России



*Е.Семьянова*

Емельянова Ольга Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес 400066, г. Волгоград, площадь павших Борцов, зд. 1, тел. +7(8442)38-50-05  
www.volgmed.ru, E-mail: post@volgmed.ru



## ОТЗЫВ

член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом лекарственного лечения МНИОИ им. П.А Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Феденко Александра Александровича на автореферат диссертационной работы Коваленко Елены Игоревны «Неoadъювантная химиотерапия раннего и местно-распространенного рака молочной железы. Роль дозо-уплотненных режимов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Определение оптимальной интенсивности неoadъювантной лекарственной терапии является одной из важных задач современной онкологии. Несмотря на накопленный опыт применения дозо-уплотнённых режимов химиотерапии, их место в лечении отдельных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы продолжает уточняться. Внедрение современных лекарственных комбинаций, включая препараты платины и двойную анти-HER2-блокаду, требует переоценки преимуществ увеличения дозовой интенсивности традиционных цитостатических режимов. Представленная диссертационная работа посвящена решению данной проблемы и имеет актуальное значение для развития дифференцированных подходов к неoadъювантному лечению рака молочной железы.

Исследование Коваленко Е. И. выполнено на значительном клиническом материале: в исследование включено 1585 пациенток, из которых 865 получили дозо-уплотненные режимы, а 720 – стандартные. Следует отметить продуманный методологический подход к организации работы: эффективность дозо-уплотненной химиотерапии изучена отдельно при люминальном HER2-негативном, тройном негативном и HER2-позитивном вариантах заболевания. При сравнении режимов с различной интенсивностью лечения проведена балансировка исследуемых групп по основным клинικο-морфологическим характеристикам, что позволило повысить надежность полученных результатов и уменьшить влияние исходных различий между пациентками на результаты анализа. Важной особенностью исследования является обоснованный выбор критериев оценки лечебного эффекта. Наряду с частотой полного патоморфологического ответа автор использует систему определения остаточной опухолевой нагрузки RCB, позволяющую более детально охарактеризовать эффективность проведенной терапии. При люминальном HER2-негативном раке молочной железы особое значение приобретает оценка достижения RCB 0-1, тогда как при тройном негативном и HER2-позитивном подтипах основным критерием непосредственной эффективности является полный патоморфологический ответ. Применение различных конечных точек с учётом биологических особенностей заболевания представляется методологически обоснованным. Проведённый сравнительный анализ позволил оценить клиническое значение сокращения интервалов между курсами антрациклинсодержащей



химиотерапии при различных биологических вариантах заболевания. Для тройного негативного рака молочной железы установлено увеличение вероятности достижения полного патоморфологического ответа при использовании дозо-уплотнённых режимов, сопровождавшееся благоприятными различиями в отдалённых результатах лечения. В отношении HER2-позитивного рака молочной железы показано, что сокращение интервалов между курсами антрациклинсодержащей химиотерапии при использовании двойной анти-HER2-блокады не сопровождается дополнительным улучшением эффективности лечения. Значимым результатом исследования люминального HER2-негативного подтипа является определение категории пациенток с высокой вероятностью высокого геномного риска на основании доступных клинико-морфологических характеристик опухоли. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования данного подхода для выделения больных, у которых дозо-уплотнённая химиотерапия может обеспечивать дополнительное преимущество. Вместе с тем результаты этого анализа представляют интерес для дальнейшего подтверждения в специально спланированных исследованиях.

Отдельным направлением диссертационной работы стало изучение иммунологических характеристик первичной опухоли. С использованием проточной цитометрии исследован субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при тройном негативном и люминальном HER2-негативном раке молочной железы. Выявленные взаимосвязи отдельных иммунологических параметров с патоморфологическим ответом представляют самостоятельный научный интерес, хотя при многофакторном анализе их независимая прогностическая значимость не была подтверждена. Полученные результаты подчёркивают сложность взаимодействия иммунной системы и опухоли в процессе лекарственного лечения и обосновывают необходимость дальнейшего изучения выявленных закономерностей на более крупных выборках пациенток.

Научная новизна диссертационной работы определяется получением новых сведений о клинической роли дозо-уплотненной химиотерапии в условиях применения современных неоадьювантных режимов, а также установлением факторов, позволяющих дифференцировать подходы к выбору интенсивности лечения. Практическая ценность исследования заключается в возможности более обоснованного определения показаний к интенсификации химиотерапии с учетом биологического подтипа и индивидуальных характеристик опухолевого процесса.

Представленный автореферат позволяет оценить объем проведённого исследования, примененные методы и полученные научные результаты. Изложенные материалы свидетельствуют о последовательном решении поставленных задач и использовании современных подходов к статистической обработке клинических данных. Обоснованность



выводов обеспечивается значительным числом наблюдений, наличием сравнительных групп и комплексной оценкой непосредственных и отдалённых результатов лечения.

Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует поставленным цели и задачам исследования, а также заявленной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

**Заключение.** Диссертационное исследование Коваленко Елены Игоревны представляет собой самостоятельную научно-квалификационную работу, в которой решена важная для развития онкологии проблема – индивидуализация неoadьювантной химиотерапии рака молочной железы.

По своей актуальности, научной новизне, высокой практической значимости и востребованности полученных результатов для здравоохранения, диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Коваленко Елена Игоревна – заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

*Даю согласие на обработку,  
хранение и передачу персональных данных:*

Заведующий отделом лекарственного лечения  
МНИОИ им. П.А Герцена – филиала  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,  
член-корр. РАН, доктор медицинских наук  
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия), профессор

  
Феденко Александр Александрович

« 01 » октября 2026 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, тел. +7(495)150-11-22  
www.new.nmicr.ru/mnioi, E-mail: mnioi@mail.ru