

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук, заведующего отделением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтическое) №12 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» Глузмана Марка Игоревича на диссертационную работу Кочетковой Ярославы Игоревны на тему: «Факторы, влияющие на эффективность неoadъювантной лекарственной терапии при люминальных подтипах рака молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин в Российской Федерации и составляет 22,4 % от всех злокачественных новообразований женского пола. Согласно данным, представленным в диссертационной работе, в 2022 году в России было зарегистрировано 76 520 новых случаев заболевания, а показатель заболеваемости достиг 97,50 на 100 тыс. женщин. Несмотря на снижение смертности от РМЖ, данное заболевание по-прежнему остаётся ведущей причиной онкологической смертности среди женщин.

Люминальные подтипы составляют наиболее значительную долю среди всех молекулярно-биологических вариантов РМЖ. Люминальный А подтип встречается в 30–45 % случаев, люминальный В HER2(–) — в 14–18 %. Именно эта группа пациентов представляет наибольшую клиническую и научно-исследовательскую сложность с точки зрения выбора оптимальной тактики неoadъювантного лечения: выраженная биологическая гетерогенность люминальных опухолей обуславливает неоднородность ответа как на неoadъювантную химиотерапию (НХТ), так и на неoadъювантную гормональную терапию (НГТ).

Отсутствие убедительной доказательной базы по сравнительной эффективности НГТ и НХТ в зависимости от биологических характеристик

опухоли, дефицит данных выживаемости в проспективных исследованиях по НГТ, а также потребность в инструментах персонализации адъювантного лечения после неoadъювантного этапа делают тематику диссертационного исследования Кочетковой Я.И. крайне актуальной. Поиск предикторов эффективности различных вариантов неoadъювантной лекарственной терапии у пациентов с местно-распространённым люминальным HER2(–) РМЖ является важнейшей клинической задачей современной онкологии.

Научная новизна исследования

Диссертационная работа Кочетковой Я.И. содержит ряд оригинальных научных результатов, обладающих несомненной новизной. Впервые в отечественной клинической практике был реализован систематический, индивидуализированный подход к выбору тактики неoadъювантного лечения местно-распространённого люминального HER2(–) РМЖ с учётом потенциальной гормоночувствительности опухоли, основанной на количественной оценке экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) и уровня Ki67.

Ключевым оригинальным вкладом работы является разработка и валидация модифицированной прогностической шкалы CPS-EK, созданной на основе широко известной шкалы CPS-EG путём её дополнения биологическими характеристиками резидуальной опухоли — уровнем экспрессии РЭ (≤ 6 баллов) и индексом пролиферации Ki67 (≥ 30 %). Данный инструмент позволяет чётко стратифицировать пациентов, получавших НГТ, по риску прогрессирования заболевания и обоснованно решать вопрос об отказе от проведения адъювантной химиотерапии (АДХТ) у пациентов с суммой баллов 2–3.

Впервые проведён комплексный анализ широкого спектра прогностических и предикторных маркеров (степень злокачественности, индекс пролиферации Ki67, уровни ИОЛ, количество митозов, экспрессия РЭ, РП, рецепторов андрогенов и соотношение РА/РЭ, индексы PERI и CPS-EG) во всех трёх группах гормоночувствительности, что позволило дать развёрнутую характеристику их прогностической и предикторной значимости в зависимости от варианта

неoadьювантной терапии. Впервые продемонстрированы показатели выживаемости у больных, получивших НГТ, в том числе у пациентов в пременопаузе — группы, традиционно не рассматриваемой в качестве кандидатов для НГТ в реальной клинической практике.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечена достаточным объёмом включённого клинического материала. Общая выборка составила 183 пациента с местно-распространённым люминальным HER2(–) РМЖ (стадии T2–4 и/или N2–3M0), пролеченных в период с 2011 по 2023 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В каждой из трёх групп гормоночувствительности соблюдены принципы статистического планирования: определена мощность исследования (80 %) и заданы уровни ошибок I и II рода, что подтверждает методологическую корректность работы.

Статистическая обработка данных проведена с применением современного комплекса методов параметрической и непараметрической статистики, включая критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера, корреляции Спирмена и τ с Кендалла. Анализ выживаемости выполнен методом Каплана–Мейера с применением лог-рангового теста; для оценки независимых прогностических факторов использованы методы одно- и многофакторного регрессионного анализа. Репрезентативность результатов подтверждена актом проверки первичной документации от 27 июня 2025 года.

Выводы работы логически вытекают из представленных данных и подкреплены результатами надлежащего статистического анализа. Практические рекомендации чётко сформулированы и применимы в реальной клинической практике: разработанный алгоритм выбора между НГТ и НХТ, а также модифицированная шкала CPS-EK внедрены в клиническую работу отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 НИИ клинической онкологии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», что подтверждено актом внедрения от 27 июня 2025 года.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 187 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», главу «Результаты исследования», заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 28 рисунками.

Обзор литературы отличается системностью и охватывает ключевые аспекты молекулярно-генетической классификации РМЖ, биологии люминальных подтипов, прогностических моделей и современных подходов к неoadъювантному лечению, включая вопросы НГТ и НХТ. Особого внимания заслуживает детальный анализ прогностических шкал (PEPI, CPS-EG), а также обстоятельное рассмотрение роли таких маркеров, как рецепторы андрогенов, ИОЛ и Ki67.

В главе «Материалы и методы» подробно описана методология стратификации пациентов на три группы в зависимости от потенциальной гормоночувствительности: группу высокой (РЭ/РП 7–8 баллов, Ki67 < 30 %, n = 60), умеренной (n = 75) и низкой гормоночувствительности (n = 48). Подробно изложены режимы неoadъювантного лечения, критерии оценки клинического и патоморфологического ответа, принципы оценки выживаемости и алгоритм наблюдения за пациентами.

Глава результатов построена логично и последовательно: каждый подраздел содержит характеристику пациентов, результаты и их клиническое обсуждение. В первой группе продемонстрировано, что НГТ позволила достичь резектабельного состояния у 96,7 % пациентов, при 4-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) 92,1 % и общей выживаемости (ОВ) 97,9 % при медиане наблюдения 50 месяцев. Примечательно, что 60 % больных в этой группе не получали АДХТ, тем не менее показатели выживаемости сопоставимы с результатами исследования MonarchE у

аналогичной категории пациентов на фоне химиотерапии в сочетании с абемациклибом.

Во второй группе показано, что НГТ и НХТ обеспечивают сопоставимые результаты БРВ (91,4 % и 88,3 % соответственно) и ОВ при медиане наблюдения 36 месяцев, что обосновывает возможность отказа от ХТ у части пациентов с умеренной гормоночувствительностью. Объединённый анализ шкалы CPS-EK у пациентов, получавших НГТ ($n = 93$), показал 4-летнюю БРВ 97,5 % при 2–3 баллах и 79,1 % при ≥ 4 баллах (ОР = 0,093; 95 % ДИ 0,025–0,340; $p = 0,0001$), что подтверждает высокую прогностическую ценность разработанного инструмента. В третьей группе при проведении дозоинтенсивной НХТ частота пПР составила 10,4 %, однако 3-летняя БРВ достигла 83 %, а ОВ — 97,9 %, что свидетельствует об удовлетворительном долгосрочном контроле заболевания.

Заключение содержит краткое изложение основных результатов исследования и их интерпретацию. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, аргументированы и подкреплены статистическими данными. Практические рекомендации конкретны, воспроизводимы и могут быть внедрены в работу онкологических учреждений. Список литературы насчитывает 174 источника, из которых 16 отечественных и 158 зарубежных — соотношение, отражающее высокий международный уровень актуальности тематики и глубину проработки научной базы.

Принципиальных замечаний по структуре и содержанию диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Кочетковой Ярославны Игоревны на тему «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 полученных результатов осуществлено решение научной задачи — разработка индивидуализированного подхода к выбору тактики неоадьювантной лекарственной терапии у больных местно-распространённым люминальным

HER2(-) раком молочной железы в зависимости от потенциальной гормоночувствительности опухоли, имеющей важное значение для развития клинической онкологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью 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 кандидата наук, а ее автор — Кочеткова Ярослава Игоревна — заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

Заведующий отделением химиотерапии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» кандидат медицинских наук

Глузман Марк Игоревич

03.06.2026

Подпись к.м.н. Глузмана М.И. «заверяю»:

Заместитель главного врача по организационно-методической работе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», кандидат медицинских наук



Рубежова Евгения Михайловна

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»

198255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

E-mail: oncodisp@zdrav.spb.ru

Сайт: <https://oncodisp.spb.ru>