

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы Титова Константина Сергеевича на диссертационную работу Хорошилова Максима Викторовича на тему: «Роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в неоадьювантной химиотерапии HER2-негативного рака молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.2.7. Иммунология

Актуальность темы диссертационной работы

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать ведущее место в структуре онкологической заболеваемости у женщин и остается одной из основных причин онкологической смертности. Несмотря на значительный прогресс в системной лекарственной терапии, проблема индивидуализации лечения пациентов с различными биологическими подтипами РМЖ сохраняет свою высокую актуальность.

За последние годы неоадьювантная химиотерапия прочно вошла в стандарты лечения рака молочной железы, прежде всего HER2-позитивного и тройного негативного подтипа. При этом достижение полного патоморфологического ответа рассматривается как важный прогностический критерий, тесно связанный с наилучшими отдаленными результатами лечения, вплоть до полного излечения от данного заболевания. Однако клиническая практика показывает, что чувствительность опухолей к системной лекарственной терапии существенно различается даже внутри одного молекулярного подтипа, что обуславливает необходимость поиска дополнительных предикторов ответа на терапию.

Также последнее время особое внимание уделяется изучению опухолевого микроокружения клетками иммунитета. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (ИОЛ) рассматриваются, как один из наиболее перспективных маркеров, отражающих взаимодействие злокачественной опухоли и иммунной системы пациента. Вместе с тем традиционная патоморфологическая оценка ИОЛ имеет известные ограничения, поскольку не позволяет в полной мере охарактеризовать

функциональную неоднородность лимфоцитарного инфильтрата опухоли и других клеток микроокружения.

Диссертационная работа Хорошилова М.В. посвящена комплексному исследованию субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы, получающих неoadъювантную химиотерапию. Такой подход представляет значительный научный и практический интерес, поскольку позволяет расширить представления о механизмах противоопухолевого иммунитета и определить потенциальные критерии прогнозирования эффективности лечения.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы определяется прежде всего комплексным подходом к анализу местного иммунного микроокружения опухоли при различных подтипах HER2-негативного рака молочной железы.

Автором впервые в РФ выполнено детальное исследование субпопуляционного состава инфильтрирующих опухоль лимфоцитов с использованием многопараметрической проточной цитофлуориметрии у пациенток, получавших неoadъювантную химиотерапию. В исследование включены как основные популяции иммунокомпетентных клеток, так и ряд минорных субпопуляций, потенциально связанных с формированием чувствительности или резистентности к проводимому лекарственному лечению.

Важным результатом работы является установление различий иммунного микроокружения между тройным негативным и люминальным В HER2-негативными подтипами рака молочной железы. Показано, что при сопоставимом общем уровне лимфоцитарной инфильтрации качественный состав иммунных клеток существенно различается, что может отражать особенности биологии опухоли и механизмов ответа на терапию.

Практический интерес представляют полученные данные о взаимосвязи отдельных субпопуляций лимфоцитов с вероятностью достижения полного или почти полного патоморфологического ответа. Установлено, что для тройного негативного рака наибольшее значение имеют цитотоксические субпопуляции Т-лимфоцитов, тогда как для люминального HER2-негативного подтипа более существенную роль играют регуляторные механизмы иммунного ответа.

Отдельного внимания заслуживает анализ группы пациенток с HER2 low фенотипом. Полученные результаты подтверждают промежуточный характер данного варианта рака молочной железы между классическими люминальными и тройными негативными опухолями, что имеет значение для дальнейшего совершенствования лечебной тактики у данной категории больных.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечивается достаточным объемом клинического материала и корректным использованием современных методов исследования.

В анализ включены данные 179 пациенток с HER2-негативным раком молочной железы, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследуемые группы были сопоставимы по основным клинико-морфологическим характеристикам.

Все пациентки получали современное специализированное лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Оценка эффекта неoadъювантной химиотерапии выполнялась с использованием валидированной шкалы Residual Cancer Burden (RCB).

Иммунологические исследования проведены на высоком методическом уровне с применением проточной цитофлуориметрии и стандартизированных панелей моноклональных антител. Представленные в работе методические подходы позволяют воспроизвести исследование в аналогичных лабораторных условиях.

Статистическая обработка выполнена с использованием современных методов анализа данных и программного обеспечения IBM SPSS Statistics. Автором применены адекватные методы непараметрической статистики, логистической регрессии и ROC-анализа.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из представленных результатов и соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 таблицами и 4 рисунками. Работа состоит из введения, обзора

литературы, главы «Материалы и методы», главы собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 129 источников.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и задачи работы, определяет научную новизну и практическую значимость исследования.

Глава Обзор литературы отражает современные представления о роли иммунного опухолевого микроокружения при раке молочной железы. Особое внимание уделено вопросам неoadъювантной химиотерапии HER2-негативного рака молочной железы, значению полного патоморфологического ответа и современным подходам к изучению инфильтрирующих опухоль лимфоцитов.

Глава «Материалы и методы» подробно описывает дизайн исследования, критерии включения и исключения пациенток, методику получения и обработки биопсийного материала, а также особенности иммунологического исследования. Следует отметить детальное описание протокола выделения клеточных популяций и принципов цитометрического анализа.

Глава собственных результатов содержит последовательный анализ полученных данных. Автор подробно характеризует исследуемые группы пациенток, оценивает особенности иммунного микроокружения при различных молекулярных подтипах опухоли и анализирует взаимосвязь субпопуляционного состава лимфоцитов с эффективностью неoadъювантной химиотерапии.

Представленные результаты свидетельствуют о неоднородности иммунного профиля HER2-негативного рака молочной железы и демонстрируют потенциальную возможность использования отдельных иммунологических параметров для прогнозирования ответа на лечение.

В заключении диссертант сопоставляет собственные результаты с данными современной литературы и обсуждает возможное клиническое значение выявленных закономерностей.

Выводы сформулированы четко, соответствуют содержанию работы и поставленным задачам исследования.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Практическая значимость диссертационной работы заключается в возможности использования результатов исследования для совершенствования подходов к персонализации неоадьювантного лечения пациенток с HER2-негативным раком молочной железы.

Полученные данные позволяют рассматривать субпопуляционный состав инфильтрирующих опухоль лимфоцитов как потенциальный дополнительный критерий оценки вероятности достижения патоморфологического ответа на фоне проводимой терапии.

Результаты исследования внедрены в клиническую и научную деятельность отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 и лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, что подтверждено соответствующим актом внедрения.

Материалы диссертации представляют интерес как для практической онкологии, так и для дальнейших исследований в области опухолевой иммунологии.

Замечания и дискуссионные вопросы

Принципиальных замечаний, по существу, выполненной работы нет.

Вместе с тем следует отметить, что исследование преимущественно посвящено анализу непосредственного эффекта неоадьювантной химиотерапии, тогда как изучение взаимосвязи выявленных иммунологических параметров с показателями отдаленной выживаемости представляется перспективным направлением дальнейших научных исследований по этой проблеме.

Кроме того, определенным ограничением является относительно небольшое количество пациенток с HER2-low фенотипом, что требует дальнейшего накопления клинического материала для окончательной оценки особенностей данной подгруппы пациентов.

Указанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Хорошилова Максима Викторовича на тему «Роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в неоадьювантной химиотерапии HER2-негативного рака молочной железы» является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, связанная с повышением эффективности прогнозирования ответа на неоадьювантную химиотерапию у пациенток с HER2-негативным раком молочной железы на основе изучения субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, степени обоснованности выводов и практической значимости полученных результатов 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 г. №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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.6. Онкология, лучевая терапия), профессор,
ведущий научный сотрудник
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ

 Титов К.С.

« 12 » мая 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, E-mail: botkinhospital@zdrav.mos.ru