

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зукова Руслана Александровича на диссертационную работу Коваленко Елены Игоревны на тему: «Неoadьювантная химиотерапия раннего и местно-распространенного рака молочной железы. Роль дозо-уплотненных режимов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность данной работы определяется необходимостью дальнейшего совершенствования неoadьювантной лекарственной терапии при различных подтипах рака молочной железы. В настоящее время современные режимы лечения позволяют существенно повысить частоту достижения полного патоморфологического ответа, однако преимущества дозо-уплотненных режимов отдельных молекулярно-биологических вариантов заболевания при применении современных схем химиотерапии изучены недостаточно. Кроме того, отсутствуют четкие критерии отбора пациентов, которым эскалация терапии действительно необходима. Это особенно актуально с практической точки зрения, поскольку проведение дозо-уплотненной химиотерапии создает определенную нагрузку на здравоохранение в связи с необходимостью применения колониестимулирующих факторов и связанной с этим пролонгацией госпитализации. В этой связи выполненное исследование, посвященное оценке эффективности и переносимости современных дозо-уплотненных режимов, а также определению факторов, позволяющих персонализировать выбор лечения, представляется своевременным и имеет несомненную практическую значимость.

Научная новизна результатов

Существенная научная новизна диссертационной работы Коваленко Е.И. заключается в получении новых данных, позволяющих дифференцированно оценить целесообразность применения дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии в зависимости от подтипа рака молочной железы. В отличие от ранее выполненных исследований, автор рассматривает люминальный HER2-негативный, тройной-негативный и HER2-позитивный варианты заболевания как самостоятельные клинические модели, оценивая для каждого из них непосредственную эффективность, переносимость и отдаленные онкологические результаты. В работе определены подгруппы пациенток, получающие наибольшую пользу от дозо-уплотненных режимов, а также категории больных, у которых дополнительная интенсификация лечения не сопровождается улучшением результатов. Особое значение имеют данные о роли платиносодержащей терапии при тройном-негативном раке молочной железы и об отсутствии дополнительного преимущества усиления антрациклинового этапа при HER2-позитивном подтипе в условиях двойной анти-HER2-блокады. Новыми являются также результаты комплексной оценки иммунного микроокружения первичной опухоли с исследованием отдельных субпопуляций опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и их связи с патоморфологическим ответом на лечение.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность результатов исследования обеспечивается большим объемом проанализированного клинического материала, включившего пациентов с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы, а также четко сформулированными критериями включения, едиными подходами к оценке эффективности лечения и длительным наблюдением за пациентами. Автором использованы общепринятые современные методы статистического анализа, позволяющие корректно оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также определить факторы, влияющие на их достижение. Наряду с

традиционными методами сравнительного анализа применены одно- и многофакторные регрессионные модели, анализ выживаемости по Каплану-Майеру, модели пропорциональных рисков Кокса, а также анализ взаимодействия между изучаемыми факторами, что позволило не только выявить независимые предикторы эффективности лечения, но и определить категории пациенток, в наибольшей степени выигрывающих от применения дозо-уплотненных режимов. Представленные выводы логично вытекают из полученных результатов, а практические рекомендации полностью соответствуют проведенному исследованию и основаны на достоверных статистических данных.

Структура и содержание диссертации

Диссертация отличается логичным построением и последовательным изложением материала на 293 страницах. Все разделы взаимосвязаны и подчинены единой цели исследования.

Во введении автором убедительно показана актуальность изучаемой проблемы, определены цель и задачи исследования.

Обзор литературы содержит 200 источников, отражает современное состояние проблемы неоадьювантной лекарственной терапии рака молочной железы и демонстрирует хорошую осведомленность автора в вопросах лечения различных молекулярно-биологических подтипов заболевания.

Глава «Материалы и методы» содержит исчерпывающую характеристику исследуемых когорт, схем лечения, критериев оценки эффективности и методов статистической обработки данных.

Наиболее значимой является серия глав, посвященных собственным исследованиям. Последовательное изучение эффективности дозо-уплотненной неоадьювантной терапии при люминальном HER2-негативном, тройном-негативном, и HER2-позитивном раке молочной железы позволяет объективно оценить преимущества и ограничения данного подхода. Особенностью исследования является наличие контрольной группы пациентов, получивших традиционные режимы неоадьювантной химиотерапии, при каждом подтипе. Учитывая ретроспективный характер сравнения, клинико-морфологические характеристики пациентов

уравновешиваются для получения достоверных результатов. Кроме того, в отдельную главу вынесен анализ эффективности дозо-уплотненной платиносодержащей химиотерапии при так называемом ER-low подтипе, заслуживающий особого интереса. Несмотря на ограниченное число включенных в данный анализ пациентов, убедительно показана эффективность данного подхода, сопоставимая с результатами лечения пациенток тройным негативным раком молочной железы. Полученные данные имеют важное практическое значение, поскольку дополнительно подтверждают целесообразность рассмотрения опухолей ER-low как клинически близких к тройному негативному подтипу и возможность выбора для данной категории больных аналогичной лечебной тактики. Заслуживают высокой оценки результаты анализа факторов, влияющих на достижение патоморфологического ответа, а также исследование отдаленных результатов лечения, подтверждающее клиническую значимость полученных данных.

Включенные в исследование пациенты имеют достаточную прослеженность – 3-4 года. В отдельную главу вынесены нежелательные явления дозо-уплотненной химиотерапии. Продемонстрировано, что при условии применения сопроводительной терапии избыточной токсичности не отмечается и дозо-интенсивность лечения сохраняется на высоком уровне.

Обсуждение и заключение написаны последовательно и логично. Представленные выводы являются обоснованными, а практические рекомендации могут быть использованы в работе специализированных онкологических учреждений.

Диссертация оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них - 11 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат полностью отражает результаты, изложенные в диссертации.

Научно-практическая значимость и внедрение

Диссертационная работа Коваленко Е.И. имеет не только научную, но и большую практическую значимость, поскольку позволяет более обоснованно подходить к выбору режима лечения в зависимости от биологических особенностей

опухоли. Проведенный анализ позволяет выделить категории больных, для которых применение дозо-уплотненных режимов может быть наиболее обоснованным, а также тех, кому интенсификация лечения не показана. Это позволяет избежать избыточной токсичности и нагрузки на здравоохранение. Особого внимания заслуживают результаты, полученные при анализе опухолей с низкой экспрессией рецепторов эстрогенов (ER-low), которые демонстрируют высокую чувствительность к платиносодержащей дозо-уплотненной химиотерапии и могут рассматриваться с позиций выбора лечебной тактики, аналогичной таковой при тройном негативном раке молочной железы.

Результаты диссертационного исследования нашли применение в клинической практике 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. Полученные в работе данные использованы при выполнении НИР 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, 2020–2022 гг.) и «Разработка новых подходов персонализированной терапии в программах самостоятельного и комбинированного лечения злокачественных новообразований» (№ по ГЗ 123021500020-6, 2023–2025 гг.). Практические положения работы используются при выборе неоадьювантной лекарственной терапии рака молочной железы с учетом его биологического подтипа и факторов, определяющих целесообразность применения дозо-уплотненных режимов. Результаты исследования также используются в образовательной работе при подготовке ординаторов и аспирантов, а также в программах повышения квалификации практикующих врачей, посвященных современным подходам к лекарственному лечению рака молочной железы. Результаты, выводы и практические рекомендации исследования учтены при подготовке практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO, 2026 год).

Замечания и дискуссионные вопросы

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, отличается тщательностью анализа полученных данных и комплексным подходом к оценке эффективности неoadъювантной терапии. Вместе с тем некоторые аспекты исследования представляются перспективными для дальнейшего изучения и обсуждения. В частности, длительность наблюдения за пациентками с люминальным HER2-негативным раком молочной железы представляется недостаточной для окончательной оценки отдаленных результатов лечения, учитывая характерное для данного подтипа длительное сохранение риска рецидива. Особенно интересным представляется дополнительный анализ, проведенный автором, в котором показана связь меньшей остаточной опухолевой нагрузки ($RCB \leq 2$) с улучшением отдаленных результатов, однако полученные результаты требуют подтверждения при дальнейшем наблюдении за пациентками, что позволит оценить устойчивость выявленных различий и клиническое значение данной суррогатной категории RCB в отдаленной перспективе. Представленное замечание носит дискуссионный характер и не умаляет научной и практической ценности проведенного исследования. Напротив, выявленная связь между категорией $RCB \leq 2$ и риском отдаленного прогрессирования представляет значительный интерес и обосновывает необходимость дальнейшего наблюдения за данной когортой для подтверждения полученных результатов и определения их долгосрочной клинической значимости.

Заключение

Диссертационная работа Коваленко Елены Игоревны «Неoadъювантная 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 совершенствования неoadъювантной лекарственной терапии рака молочной железы за счет определения роли дозо-уплотненных режимов при различных биологических подтипах заболевания. 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 терапии с курсом ПО

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Минздрава России

Р.А. Зуков



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел. +7 (391) 222-40-01

сайт: www.krasgmu.ru; e-mail: rector@krasgmu.ru