

ОТЗЫВ

член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Жуковой Людмилы Григорьевны на автореферат диссертационной работы Хорошилова Максима Викторовича на тему: «Роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в неoadъювантной химиотерапии HER2-негативного рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология

Современная лекарственная терапия рака молочной железы развивается в направлении персонализации лечебных подходов с учетом биологических особенностей опухоли и ее микроокружения. Несмотря на значительный прогресс в лечении HER2-негативного рака молочной железы, вопросы прогнозирования эффективности неoadъювантной химиотерапии остаются актуальными, особенно у пациенток с люминальным HER2-негативным подтипом, где частота достижения полного патоморфологического ответа существенно ниже, чем при тройном негативном раке молочной железы.

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли иммунного микроокружения опухоли и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов как потенциальных биомаркеров чувствительности к системной терапии. Вместе с тем большинство исследований ограничивается оценкой общего уровня лимфоцитарной инфильтрации без детального анализа отдельных иммунокомпетентных субпопуляций. В этой связи диссертационная работа Хорошилова М.В., посвященная изучению субпопуляционного состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при HER2-негативном раке молочной железы, является актуальной и представляет несомненный научный и практический интерес.

Автором проведено проспективное исследование, включившее 179 пациенток с тройным негативным и люминальным HER2-негативным раком молочной железы, получавших неoadъювантную химиотерапию. В работе использован современный методический подход с применением проточной цитометрии для анализа иммунного микроокружения опухоли на материале core-биопсий до начала лечения.

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 субпопуляционного состава инфильтрирующих опухоль лимфоцитов HER2-негативного рака молочной железы, а также в определении их возможной предиктивной роли при проведении неoadъювантной химиотерапии.

Автором показано, что не только общий уровень лимфоцитарной инфильтрации, но и качественный состав иммунного микроокружения может быть связан с вероятностью достижения полного или почти полного патоморфологического ответа. Особый интерес представляют выявленные различия между тройным негативным и люминальным HER2-негативным подтипами, что дополнительно подчеркивает биологическую гетерогенность рака молочной железы.

Практическая значимость исследования определяется возможностью использования отдельных иммунологических параметров в качестве дополнительных критериев прогнозирования эффективности неoadъювантной терапии. Полученные результаты могут иметь значение для дальнейшей разработки персонализированных лечебных подходов и формирования групп пациенток с различной вероятностью достижения выраженного патоморфологического ответа.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обеспечивается достаточным объемом клинического материала, использованием современных иммунологических методов исследования и корректной статистической обработкой данных.

По теме диссертации опубликованы 4 научные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет. Вместе с тем определенный интерес представляет вопрос о возможности практической стандартизации оценки выявленных иммунологических субпопуляций в рутинной клинической практике, учитывая различную клеточность материала core-биопсий и необходимость воспроизводимости результатов при выполнении многоцентровых исследований.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует поставленным цели и задачам исследования, а также заявленным специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология.

Заключение. Диссертационная работа Хорошилова Максима Викторовича на тему: «Роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в неoadъювантной химиотерапии HER2-

негативного рака молочной железы» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, связанная с изучением иммунного микроокружения HER2-негативного рака молочной железы и поиском дополнительных предикторов эффективности неоадьювантной химиотерапии.

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 кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология.

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

Заместитель директора по онкологии
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
чл-корр. РАН, д.м.н., проф.


Людмила Григорьевна Жукова

«15» 05 2026 г.

Подпись чл-корр. РАН, д.м.н., проф. Жуковой Л.Г. **заверяю**

Ученый секретарь
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
кандидат медицинских наук
«15» 05 2026 г.



Татьяна Александровна Косачева

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111123, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, 86, стр.6

Тел.: 7(495) 304-30-39, E-mail: info@mknc.ru, <https://www.mknc.ru>

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента, ведущего научного сотрудника отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Новика Алексея Викторовича на автореферат диссертационной работы Хорошилова Максима Викторовича на тему: «Роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в неоадьювантной химиотерапии Her2-негативного рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология.

Разработка персонализированных подходов к лечению злокачественных опухолей является одним из ключевых направлений повышения эффективности лечения. Она возможна лишь при наличии различных стратегий лечения злокачественной опухоли и понимания биологических механизмов ее развития. Оценка иммунологических особенностей опухоли, особенно таких частых и гетерогенных, как рак молочной железы, остаётся не до конца изученным вопросом в настоящее время. Концепция неоадьювантной терапии представляет собой уникальную возможность не только использовать полученную информацию о свойствах опухоли, но и в короткий срок морфологически оценить эффективность данного подхода. Особый научный интерес в последние десятилетия вызывает роль иммунной системы и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ), которые играют определяющую роль в формировании противоопухолевого иммунитета. Доказана прогностическая значимость высокой степени инфильтрации опухоли лимфоидными клетками, однако остается мало изученной субпопуляционная структура лимфоцитов локального иммунитета при различных молекулярно-биологических подтипах РМЖ и их взаимосвязь с эффективностью химиотерапии. Все это подтверждает актуальность и своевременность проведенного исследования.

Целью проспективного исследования явилось изучение субпопуляционного состава инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ) при HER2-негативном

раннем операбельном или местнораспространенном первично-неоперабельном раке молочной железы, как предиктора эффективности неоадьювантной химиотерапии.

Автором детально представлены результаты исследования субпопуляционного состава ИОЛ до проведения неоадьювантной химиотерапии у пациентов с тройным негативным и люминальным HER2-негативным ранним операбельным или местно-распространенным первично-неоперабельным раком молочной железы. Показана взаимосвязь молекулярно-биологической структуры опухоли молочной железы с субпопуляционными характеристиками лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль. Дана оценка взаимосвязи уровней различных субпопуляций ИОЛ до проведенной неоадьювантной химиотерапии с полученными результатами лечения используя шкалу RCB. Выявлены значимые популяции лимфоцитов, при которых RCB 0-I достигается с наибольшей и с наименьшей частотой.

Научная новизна диссертационной работы заключается не только в выявлении клеточного состава лимфоидного иммунного микроокружения опухоли, но и в определении его предиктивной роли для пациентов с HER2-негативным раком молочной железы, получающих неоадьювантную химиотерапию. Так, при трижды негативном РМЖ выявлены предикторы для достижения полного патоморфологического ответа, такие как уровень $CD8^+CD279^+(PD1^+)$ и $CD8^+CD28^-$. Важным является различие предикторов в разных формах РМЖ. Так, в отличие от трижды негативного рака, при люминальном предикторами ответа оказались уровни $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD4^+CD25^+$, $CD8^+CD279^+(PD1^+)$. Определено, что ТН и люминальный В HER2-негативный РМЖ имеют значимую разницу в уровне $CD8^+CD28^+$ и $CD4^+CD152^+$ лимфоцитов.

С точки зрения научной и практической значимости работы, следует отметить, что полученные данные о значении субпопуляционного состава опухолевого инфильтрата, в том числе и некоторых минорных субпопуляций, позволяют выделить подгруппы пациенток с максимальной и минимальной

вероятностью достижения патоморфологического ответа. Это позволит более точно персонализировать лечение, как при первично-операбельном, так и при местно-распространенном РМЖ определив необходимость и целесообразность проведения химиотерапии на первом этапе. В дальнейшем полученные данные могут сыграть важную роль в интеграции иммуноонкологических препаратов на неоадьювантном этапе лечения.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются репрезентативным объемом исследования, применением адекватных методик статистической обработки данных.

Основные результаты исследования и вытекающие из них положения отражены в 4 опубликованных работах в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат диссертации, в целом, отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Концепция автореферата, цели, задачи, представленные результаты соответствуют шифру специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология.

Принципиальных замечаний по автореферату нет. Вместе с тем, хотелось бы задать вопрос: с чем связаны значительные различия в числе пациентов в подгруппах RCB 0-1 и RCB 2-3 при анализе разных субпопуляций опухольинфильтрирующих лимфоцитов (таблица 4)?

Заключение. Диссертационная работа Хорошилова Максима Викторовича на тему: «Роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в неоадьювантной химиотерапии HER2-негативного рака молочной железы» является научно-квалификационной работой, осуществлено решение важной для развития онкологии научной задачи по выявлению предиктивной роли структуры лимфоидного микроокружения опухоли при HER2-негативном раннем операбельном или местнораспространенном первично-неоперабельном раке молочной железы и эффективности неоадьювантной химиотерапии.

По актуальности, новизне, научной и практической ценности полученных результатов 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 кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология.

Д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник
научного отдела онкоиммунологии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Новик Алексей Викторович

18.05.2026г.

Подпись д.м.н., доцента Новика А.В. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

д.м.н.



Иванцов Александр Олегович

А.О. Иванцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68, тел. +7(812) 439-95-55,

Mail: center.petrova@nioncologii.ru. Сайт: <https://www.nioncologii.ru/>.