

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения (молочных желез) ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» имени Н.П. Напалкова», профессора кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Бит-Сава Елены Михайловны на диссертационную работу Беккелдиевой Нестан на тему «Эффективность системной терапии у пациентов с ранним раком молочной железы в зависимости от менопаузального статуса» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Исследования последних лет продемонстрировали, что риск смерти и выживаемость больных раком молочной железы (РМЖ) зависят от молекулярно-биологических характеристик заболевания, которые также определяют выбор лечения и прогноз. Диссертационная работа Беккелдиевой Нестан посвящена одной из ключевых проблем современного лечения рака молочной железы – изучению эффективности системной терапии у пациентов с РМЖ, в зависимости от менопаузального статуса. Во многих исследованиях, посвященных анализу отдаленных результатов лечения у пациентов с РМЖ в зависимости от менопаузального статуса есть утверждения, что у молодых (пременопаузальных) пациенток показатели выживаемости ниже, чем у женщин в менопаузе, однако подобные данные были получены до 2010 года. На сегодняшний день применяются новые таргетные препараты, а выбор схемы определяется в соответствии с риском рецидива, биологического подтипа, молекулярных характеристик опухоли. Использование конъюгатов антитела с лекарственными препаратами к HER2 (ADC) позволяет влиять и на низкую экспрессию HER2. Так, в исследовании фазы III DESTINY-Breast04 (DB-04) доказана эффективность трастузумаб-дерукстекана (T-DXd) в повышении общей выживаемости (ОВ) при сравнении с химиотерапией (в соответствии с действующими рекомендациями) в группе больных диссеминированным РМЖ с низким уровнем HER2. Полученные результаты требуют дальнейшего анализа практической значимости низкой экспрессии HER2 при РМЖ для поиска новых лекарственных средств.

Учитывая небольшое число исследований, посвященных анализу различных маркеров в группе именно молодых женщин, а также понятие о более агрессивном течении

заболевания. зачастую на практике используется чрезмерное лечение исключительно по возрастным соображениям, что приводит к длительному периоду реабилитации, психомоциональному стрессу, который в этой группе населения выше, чем у женщин старшего возраста. В связи с чем, научная работа представляет заслуженный интерес именно с практической точки зрения. Автор диссертационного исследования использует базы данных канцер-регистра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, включающую информацию о более чем 8000 больных разного возраста, получивших лечение на отделении опухолей молочной железы с 2011 года по 2022 год. В зависимости от прогностических факторов (биологического типа, возраста и пр.) выполнен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных РМЖ пост- и пременопаузального возраста.

Научная новизна исследования

Научная ценность диссертации Беккелдиевой Н. не вызывает сомнений: 1) проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения у пациентов ранним РМЖ в зависимости от уровня экспрессии HER2 и HR статуса у пременопаузальных и постменопаузальных пациентов в период с 2011 по 2022 года; 2) определен удельный вес HER2-low опухолей при раннем РМЖ, также в зависимости от менопаузального статуса; 3) выполнен сравнительный анализ эффективности двойной таргетной терапии в достижении полного патоморфологического регресса опухоли при HER2-позитивном РМЖ в зависимости от менопаузального статуса. Таким образом, диссертационное исследование предоставляет новые данные в области изучения раннего РМЖ, в зависимости от менопаузального статуса и имеет ценность для дальнейшего изучения этой темы.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Современный мультидисциплинарный подход к лечению РМЖ позволяет принимать решение о дальнейшей тактике лечения в зависимости от многих факторов, включая менопаузальный статус пациентов, возраст, что является немаловажным фактором в планировании лечения. Изучение эффективности системной терапии при РМЖ в разных возрастных группах необходимо для разработки более эффективных схем лечения. Понимание прогностического значения низкой экспрессии HER2 важно для разработки более эффективных терапевтических стратегий для пациенток с HER2-low РМЖ. Это позволит индивидуализировать лечение и улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости. Настоящие данные являются отправной точкой для будущих работ, призванных углубить наше понимание прогностической роли HER2-low.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.**

Диссертационная работа выполнена с использованием современных научных и методических подходов. Автор успешно выполнила поставленные задачи исследования и представила убедительные выводы. Достаточный объем выборки, а также применение современных схем системной терапии подтверждают достоверность результатов. Положения, выносимые на защиту, актуальны и подкреплены данными, полученными в ходе анализа исследования. Результаты, полученные автором, были представлены на российских и международных конференциях и опубликованы в рецензируемых изданиях.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Системная терапия является золотым стандартом в лечении рака молочной железы. Полученные в диссертационной работе результаты могут стать основой для проведения более крупных ретроспективных исследований по изучению HER2-low опухолей, а также для будущего прогнозирования лечения при прогрессировании пациентов с HER2-low РМЖ.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация Беккелдиевой Н. изложена на 115 страницах машинописного текста и оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Работа построена по традиционному плану, содержит 23 таблиц и 32 рисунков, включает ссылки на 136 литературных источников, в том числе 21 отечественных и 115 зарубежных.

В первой главе представлены современные научные данные по изучаемому вопросу. Отражена современная структура заболеваемости РМЖ, а также основные принципы лечения в зависимости от биологического подтипа и менопаузального статуса больных. Подробно представлены результаты международных исследований по исследуемой тематике, а также дана характеристика канцер-регистра ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Во второй главе представлены клинические и иммуногистохимические характеристики пациентов из базы данных канцер-регистра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, включающей информацию о пациентах отделения опухолей молочной железы с 2011 по 2022 год. В первой части ретроспективного исследования произведен анализ 265 пациентов РМЖ II стадии, которым проводилось комплексное лечение различных подтипов РМЖ. В первую группу включено 159 (60%) – пациентов в

пременопаузе, во вторую группу 106 (40%) – пациентов в постменопаузе. Во второй части ретроспективного исследования проанализировано 238 пациентов с HER2-позитивным РМЖ, в окончательный анализ включены 124 пациента со II клинической стадией, которым проводилось комплексное лечение. Все включенные пациенты были распределены на 2 группы, в зависимости от менопаузального статуса, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия и двойная таргетная блокада, с последующим хирургическим и адьювантным лечением в период с 2020 года по 2022 год.

В третьей главе представлены полученные в ходе исследования результаты. Первым этапом автор проанализировала 5-летние показатели выживаемости пациентов с ранним РМЖ, закончивших комплексное лечение в зависимости от менопаузального статуса и биологического подтипа опухоли. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 77,2 % у пременопаузальных и 85,6 % у постменопаузальных; показатели общей выживаемости - 96,8 % и 95,1%, соответственно. Показатели безрецидивной выживаемости при ТНРМЖ были низкие в обеих группах, 74,5% и 76,0%. Полученные результаты визуализированы в виде графиков и представлены в работе.

Для решения второй задачи был проведен анализ эффективности неоадьювантной системной терапии в достижении частичного и полного патоморфологического ответа (pCR) у пациентов с ранним РМЖ в зависимости от менопаузального статуса и биологического подтипа опухоли, а также был проведен анализ показателей выживаемости. У пременопаузальных женщин показатели безрецидивной выживаемости составили 74,7%, а у постменопаузальных 85,5% [$p=0.033$].

В качестве третьей задачи автор определила удельный вес HER2-low опухолей в каждой группе пациентов, а также провела сравнительный анализ показателей выживаемости у пациентов с HER2-0, HER2-low и HER2+ опухолями. Удельный вес HER2-low опухолей составил у постменопаузальных женщин 44,3%, тогда как у пременопаузальных пациентов - 31,4% [$p < 0.001$]. У постменопаузальных пациентов, также как и у пременопаузальных, безрецидивная выживаемость в подгруппе с HER2-low не отличалась, чем в подгруппах с HER2-0 и HER2+ (80,1% против 87,5% против 88,1%, $p=0.532$).

Для решения четвертой задачи проводился анализ степени достижения pCR у пациентов с HER2-позитивным РМЖ, закончивших двойную таргетную терапию в двух возрастных группах. У пременопаузальных пациентов pCR достигнут у 58 (75,3%) из 77 пациентов, у постменопаузальных у 36 (76,6%) из 47 больных. Также проанализирована 3

летняя безрецидивная выживаемость пациентов, достигших полный pCR: у пременопаузальных пациентов 86,8 %, в группе постменопаузальных - 90,5 %.

Заключение посвящено обсуждению полученных результатов. **Выводы** диссертации обоснованы и соответствуют содержанию работы и задачам исследования. Резюмируя, можно заключить, что представленная диссертация является завершенным научным трудом.

Замечания по выполнению диссертации

Принципиальных замечаний нет, имеются стилистические опечатки и описки, не влияющие на результаты работы.

Вопросы

- 1) Каким образом проводилась корреляция с молекулярно-генетическим статусом молодых женщин, какие мутации наследственного РМЖ были выявлены, влияло ли это на тактику (схему лечения), и каким образом?
- 2) Имелась ли тенденция к проведению органосохраняющего лечения и/или реконструктивно-пластических операций в группе больных молодого возраста в соответствии с достижением pCR по сравнению с группой постменопаузального возраста?

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

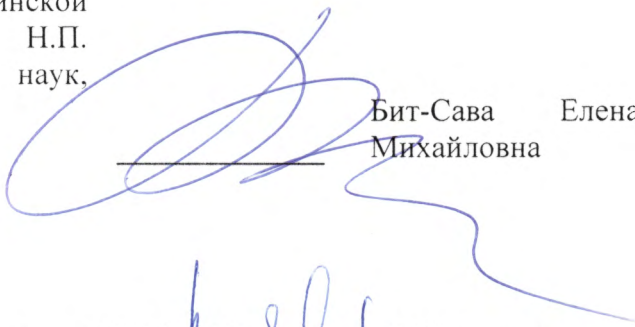
Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, отражает содержание работы, её научную новизну, теоретическую и практическую значимость.

Диссертационная работа Беккелдиевой Н. «Эффективность системной терапии у пациентов с ранним раком молочной железы в зависимости от менопаузального статуса», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия, является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение актуальной научной задачи - изучению эффективности системной терапии у пациентов с ранним раком молочной железы в зависимости от менопаузального статуса. По своей новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа Беккелдиевой Нестан полностью соответствует всем критериям, установленным Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (редакция от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор

достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

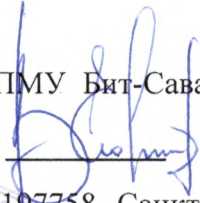
Заведующий онкологическим отделением
хирургических методов лечения (молочных
желез) ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской
помощи (онкологический) имени Н.П.
Напалкова», доктор медицинских наук,
профессор СПбГПМУ

«01» декабря 2025 г.


Бит-Сава Елена
Михайловна

Подпись доктора медицинских наук, профессора СПбГПМУ Бит-Сава Е.М. «заверяю»:

Заместитель директора по медицинской работе к.м.н


В.В. Егоренков

ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП (о) имени Н.П. Напалкова» 197758, Санкт-Петербург, поселок
Песочный, Ленинградская ул.д.68А, лит А Тел.+7 (812) 573-91-31, e-mail:
nprokcentr@zdrav.spb.ru

