

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Новикова Сергея Николаевич о научно-практической значимости диссертационной работы Бородиной Марии Евгеньевны «Таргетная детекция экспрессии рецептора HER2/neu у больных раком молочной железы с использованием меченного технецием-99m каркасного протеина DARPIn-(HE)3-G3», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки)

Актуальность темы, ее связь с планами медицинских отраслей науки здравоохранения

Рак молочной железы является наиболее распространенной злокачественной патологией среди женского населения в Российской Федерации и в мире. Объективные успехи в терапии данного заболевания, достигнутые в последнее время, во многом обусловлены активным применением персонифицированного подхода в системном лечении, основанного на разделении опухолей на молекулярно-биологические подтипы. Одним из молекулярных параметров, позволяющим формировать отдельные подтипы является рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), гиперэкспрессия которого встречается в 15-20% случаев рака молочной железы, ассоциируется с неблагоприятным течением и прогнозом и требует обязательного добавления таргетной терапии в объем планируемого лечения.

Необходимость тщательного отбора пациентов для проведения таргетной терапии больных HER2-позитивным раком молочной железы диктует проведение адекватного диагностического поиска на этапе планирования лечения. Используемые в настоящее время в качестве стандарта диагностики экспрессии HER2 в опухолевой ткани методики, принятые ASCO/CAP от 2023 года, включают выполнение иммуногистохимического исследования и флуоресцентной гибридизации *in situ* по показаниям. Тем не менее, несмотря на распространенность указанных методов, диагностика HER2 обладает рядом существенных недостатков, ограничивающих информативность проводимого исследования. В частности, помимо ошибок, которые могут возникнуть на преаналитическом и аналитическом этапах выполнения и анализа иммуногистохимического исследования, очевидным остается необходимость выполнения инвазивных манипуляций для забора материала, невозможность повсеместной оценки статуса HER2 в регионарных лимфатических узлах и метастазах, а также отсутствие практики этапных биопсий на фоне проводимого лечения. Все вышеперечисленные факторы существенно

сокращают терапевтические возможности больных раком молочной железы и ведут к снижению выживаемости данной категории пациентов.

Необходимость поиска дополнительных неинвазивных методик детекции рецептора HER2 заставляет обратиться к одному из активно развивающихся направлений таргетной радионуклидной диагностики, которая позволяет не только визуализировать анатомическое расположение опухолевых очагов в организме пациентов, но и оценивать их молекулярные характеристики. Перспективным в плане исследования является использование в качестве «нацеливающих» модулей низкомолекулярных синтетических молекул дарпинов, тропных к HER2, прицельно взаимодействующих с экстрацеллюлярной частью рецептора.

Таким образом, изучение возможности детекции рецептора HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы с использованием меченных альтернативных каркасных протеинов представляет собой актуальное научное направление.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В исследовании Бородиной М.Е. была продемонстрирована возможность определения статуса HER2/neu в первичных опухолях с использованием радиофармацевтического лекарственного препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 в дозировке протеина 3000 мкг через 4 часа после введения у больных раком молочной железы, а также показано, что наиболее информативным диагностическим критерием для дифференцировки статуса HER2/neu в первичной опухоли является параметр накопления в опухоли с пороговым значением ≥ 1975 импульсов с показателями чувствительности и специфичности 85,71 % и 81,25 %. Дополнительно автором была определена связь уровня накопления препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 с возрастом пациента, размером первичной опухоли, стадией заболевания и молекулярно-биологическим подтипом больных раком молочной железы и возможность использования порогового значения соотношения опухоль/ШМС равного 2,12 с чувствительностью и специфичностью 70 % и 90 % для прогнозирования развития гематогенных метастазов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа Бородиной М.Е. выполнялась с использованием современных диагностических, морфологических, молекулярных, радиоизотопных,

клинических и статистических методов, которые позволили решить поставленные задачи.

В исследование было включено 50 больных раком молочной железы с положительной и отрицательной экспрессией HER2/neu в первичной опухоли молочной железы до начала системного лечения, которые проходили обследование и лечение в НИИ онкологии ТНИМЦ в период с 2020-2023 гг. *Первый этап исследования* включал 30 больных раком молочной железы, которые были разделены на 3 группы в зависимости от используемых дозировок протеина DARPin(HE)₃-G3, равных 1000 мкг, 2000 мкг и 3000 мкг (в каждой группе у 5 пациенток была выявлена положительная экспрессия HER2/neu, у 5 – отрицательная). Проводилось определение оптимальных дозировки протеина и интервал времени после введения препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 для последующих клинических испытаний. *На втором этапе* в подгруппу с определенными на предыдущем этапе дозировкой протеина и времени исследования дополнительно были включены 20 больных раком молочной железы (суммарно 15 пациенток с положительной экспрессией HER2/neu и 15 – с отрицательной). В рамках второго этапа выполнялись определение диагностических критериев для дифференцировки статуса HER2/neu в первичной опухоли у больных раком молочной железы при использовании препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3, а также корреляция его аккумуляции с основными клинико-морфологическими параметрами, эффективностью предоперационного лечения и показателями выживаемости.

Полученные результаты представлены в демонстративных рисунках и таблицах. Научные положения и выводы диссертации аргументированы и достоверны.

Материалы диссертации были доложены на научно-практических конференциях российского и международного уровней.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и цитируемых в базах Scopus и Web of Science, зарегистрирована 1 база данных.

Структура и общая характеристика диссертации

Диссертационная работа Бородиной М.Е. изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 1 главы собственных исследований с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, включает список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована

33 рисунками и 26 таблицами. Список литературы содержит 169 источников, из которых 13 отечественных и 156 зарубежных.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность исследования и формулирует цель и задачи исследования для ее достижения, обосновывает научную новизну, формулирует теоретическую и практическую значимость, а также описывает методологию и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы Бородина М.Е. приводит анализ современных данных по проблеме HER2-позитивного рака и сложностях его диагностики. Изложение полное, обращает на себя внимание логичность и простота изложения.

В главе «Материал и методы» автор описывает клиническую характеристику, вошедших в исследование пациентов, формулирует критерии включения и исключения из исследования, а также определяет клинико-морфологические параметры исследуемых групп, а также ответ пациентов на предоперационное лечение и исход заболевания. Отдельно стоит отметить подробное описание используемых в настоящей работе методик. Обращает на себя детальная характеристика радионуклидных методов, включающих приготовление препарата, анализ качества его приготовления и его накопление в опухолевых очагах.

В главе «Результаты исследования и их обсуждение» Бородиной М.Е. приведены результаты исследования радиофармацевтического препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G}_3$, а именно возможность его использования для визуализации опухолей молочной железы и для дифференцировки статуса HER2 с использованием оптимальных дозировки протеина и времени исследования, связь с основными клинико-морфологическими параметрами и влияние $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G}_3$ на эффективность предоперационной терапии и показатели выживаемости.

На основании полученных данных сформулированы 5 выводов, соответствующих поставленным задачам и результатам исследования.

Значимость для медицинской науки и практики полученных в диссертации результатов

Полученные в ходе выполненной работы результаты позволяют судить о возможностях таргетной радионуклидной детекции рецептора HER2/neu в первичной опухоли у больных раком молочной железы с использованием синтетических каркасных протеинов в клинической практике.

Для практической деятельности особую важность представляют собой результаты, ассоциированные с возможностью применения препарата

[^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 для дифференцировки статуса рецептора HER2/neu в первичной опухоли больных раком молочной железы с использованием параметра накопления в опухоли с пороговым значением 1975 импульсов с показателями чувствительности и специфичности 85,71 % и 81,25 %. Дополнительное значение для практической медицины приобретает возможность использования порогового значения соотношения опухоль/ШМС препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3, который при показателе $\geq 2,12$ прогнозирует высокий риск развития гематогенных метастазов у больных раком молочной железы с чувствительностью и специфичностью 70 % и 90 %.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, в настоящее время используются в процессе обучения студентов и аспирантов лаборатории иммунологии, генетики и патологии, лаборатории медицинской химии Уппсальского университета (Швеция), а также в научно-исследовательском центре «Онкотераностика» Томского политехнического института. Результаты исследования внедрены в клиническую работу отделений радионуклидной терапии и диагностики, общей онкологии и химиотерапии НИИ онкологии Томского НИМЦ, а также отделения дневного стационара лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Диссертационная работа Бородиной М.Е. является актуальной. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в представленной работе, полностью обоснованы и достоверны.

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы и дает представление об основных разделах работы и полученных результатах.

Принципиальных замечаний по рецензируемому исследованию нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бородиной М.Е. «Таргетная детекция экспрессии рецептора HER2/neu у больных раком молочной железы с использованием меченого технецием-99m каркасного протеина DARPIn-(HE)₃-G3», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая значение для онкологии и лучевой диагностики, а именно определена возможность клинического использования радиофармацевтического лекарственного препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 у больных раком молочной

железы для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли и оценки эффективности предоперационного лечения, отдаленных результаты лечения.

По актуальности, объему, методологическому уровню проведенного исследования и значимости полученных результатов работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Бородина М.Е., заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор
заведующий, ведущий научный сотрудник
научного отделения радиационной онкологии
и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии
имени Н.Н. Петрова» Минздрава России

«04» сентября 2026 г.

С.Н. Новиков

Подпись Новиков С.Н. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
Д.М.Н.



Иванцов А.О.

А.О. Иванцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, Тел. +78124399555, e-mail center.petrova@niioncologii.ru