

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Станжевского Андрея Алексеевича 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 и здравоохранения

Радионуклидная таргетная диагностика является одним из перспективных направлений, активно развивающегося в последние несколько десятилетий. Так, использование радиофармацевтических препаратов, нацеленных на определенную молекулярную мишень у больных раком молочной железы, позволяет одномоментно определить распространенность опухолевого процесса, а именно анатомическое расположение опухолевых узлов, и оценить экспрессию искомой мишени в выявленных очагах. Подобный подход имеет неоспоримые преимущества перед стандартными диагностическими манипуляциями, снижая количество выполняемых исследований и инвазивных процедур, а также оптимизируя назначение системного лечения путем одномоментного анализа молекулярных особенностей выявленных опухолевых очагов.

В последние несколько лет особую популярность приобретает изучение синтетических каркасных протеинов, которые играют «нацеливающую» функцию в структуре таргетных радиофармацевтических препаратов. Каждый белок синтезируется к конкретной молекулярной мишени, при этом, до сих пор, наиболее популярным для изучения остается рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (HER2). Гиперэкспрессия HER2 встречается в 15-20% случаев рака молочной железы, ассоциируется с неблагоприятным течением и прогнозом и требует обязательного добавления таргетной терапии в объем планируемого лечения.

Особенное значение оценка статуса HER2 в опухолевых очагах имеет у больных местно-распространённым и метастатическим раком молочной железы, что обусловлено различием экспрессии между опухолевыми структурами, что по данным литературы может достигать 40% случаев. При этом, полная оценка экспрессии HER2 может способствовать более адекватному назначению системного лечения с включением таргетных препаратов у данной категории пациентов, многократно улучшая отдаленные результаты лечения.

Учитывая вышесказанное, изучение возможности детекции рецептора HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы с использованием меченных альтернативных каркасных протеинов несомненно является актуальным и требует изучения.

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

В работе М.Е. Бородиной впервые были продемонстрированы возможность дифференцировки статуса HER2/neu в первичных опухолях больных раком молочной железы с использованием препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ в дозировке протеина 3000 мкг через 4 часа после введения и учетом параметра накопления в опухоли с пороговым значением ≥ 1975 импульсов с показателями чувствительности и специфичности 85,71 % и 81,25 %. Дополнительно к этому следует отметить, что М.Е. Бородина определила связь уровня накопления препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ с возрастом пациентов, размером первичной опухоли, стадией заболевания и молекулярно-биологическим подтипом больных раком молочной железы и показала, что использование порогового значения соотношения опухоль/ШМС равного 2,12 с чувствительностью и специфичностью 70 % и 90 % позволяет прогнозировать развитие гематогенных метастазов у больных раком молочной железы при использовании радиофармацевтического лекарственного препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$.

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

Исследование было выполнено с применением современных методических подходов, адекватных поставленным целям и задачам, и носило проспективный характер. В работу были включены 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 ТНМИЦ 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 $\text{DARPin}(\text{HE})_3\text{-G3}$, 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 $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ 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.

Работа М.Е. Бородиной выполнялась с использованием современных диагностических, морфологических, молекулярных, радиоизотопных, клинических и статистических методов, позволивших решить поставленные задачи. Полученные результаты демонстративны и представлены в виде рисунков, таблиц и графиков. Сформулированные научные положения и выводы являются обоснованными и имеют статистическую значимость.

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

Диссертационное исследование М.Е. Бородиной представлено на 133 страницах машинописного текста и структурировано следующим образом: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, глава собственных исследований с обсуждением полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. Дополнительно в диссертацию включены списки сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 33 рисунками и 26 таблицами. Список литературы содержит 169 источников, из которых 13 отечественных и 156 зарубежных.

В разделе «Введение» автор аргументирует необходимость изучения таргетной радионуклидной диагностики для детекции рецептора HER2 у больных раком молочной железы, а именно возможность клинического использования синтетического протеина дарпина, обладающего высокой аффинностью к изучаемому рецептору. Дополнительно М.Е. Бородина формирует цель исследования и его задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, описывает методологию и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту.

В разделе, посвященном анализу литературы, М.Е. Бородина приводит детальный обзор современных научных и практических данных по тематике исследования.

В главе «Материал и методы» содержит клинико-морфологическую характеристику и их ответ на проведение предоперационной терапии и исход заболевания больных раком молочной железы с различной экспрессией HER2, которые вошли в выполненное исследование. Автором подробно описаны критерии включения и исключения, лечение пациентов, а также методология морфологического и радионуклидного методов исследования.

В главе «Результаты исследования и их обсуждение» представлены данные по изучению накопления препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})3\text{-G3}$ в опухолях молочной железы с различной экспрессией HER2, о дозировке протеина и время исследования для клинического использования, также определен оптимальный параметр для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли. Помимо этого автором показана связь накопления препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})3\text{-G3}$ с клинико-морфологическими параметрами и с развитием гематогенных метастазов.

По итогам работы сформированы 5 выводов, которые являются обоснованными, подтверждены результатами исследования и полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

Значимость для медицинской науки и практики полученных в диссертации результатов

Результаты выполненной работы способствуют расширению знаний о возможностях детекции рецептора HER2/neu в первичной опухоли у больных раком молочной железы с использованием таргетной радионуклидной диагностики в целом, и синтетических каркасных протеинов, в частности. Важным прогностическим значением обладает демонстрация автором возможности клинического использования препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})3\text{-G3}$ у данной категории пациенток и представлены соответствующие клинические примеры.

Диссертационное исследование М.Е. Бородиной соответствует критериям актуальности. Сформулированные в работе научные положения, выводы и практические рекомендации имеют убедительное обоснование и подтверждены полученными результатами. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы М.Е. Бородиной и дает представление об основных ее результатах.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Однако в ходе рецензирования работы возник ряд уточняющих вопросов, на которые хотелось бы получить от диссертанта исчерпывающие ответы.

1. В диссертации показана высокая диагностическая эффективность соотношения «опухоль/фон» (порог 7,95) и «лимфоузел/фон» (порог 5,0) для определения статуса HER2/neu. Однако эти показатели были рассчитаны на основе группы пациентов с исходно известным статусом HER2. Каким образом планируется валидировать данные пороговые значения в рутинной клинической практике, учитывая, что они получены на ограниченной поисковой когорте и на них мог повлиять размер выборки?
2. В исследовании продемонстрирована абсолютная специфичность и чувствительность созданных логистических моделей (100%). Однако в реальной клинической практике столь идеальная бинарная классификация практически не встречается. Как, по Вашему мнению, на эти показатели повлиял дизайн исследования, в частности строгие критерии включения/исключения, и каковы методологические причины представленного в работе разделения выборок?
3. В разделе «Практические рекомендации» предлагается использовать радиофармпрепарат для уточняющей диагностики. При этом в выводах указывается, что исследование нецелесообразно для оценки распространенности опухолевого процесса в печени и ЖКТ из-за высокого неспецифического накопления. В каком конкретно клиническом сценарии заключается основная ценность предложенного метода визуализации?
4. Исследование проводилось на пациентах, не получавших системную терапию. По Вашему мнению, будет ли изменяться накопление препарата ^{99m}Tc -DARPin9_29 в опухолевых очагах на фоне таргетной терапии, например, трастузумабом, который блокирует HER2-рецепторы? Видите ли Вы возможность использования данного метода для мониторинга ответа на лечение, несмотря на отмеченное высокое физиологическое накопление в нормальных органах?

Данные вопросы не снижают научно-практической ценности диссертационного исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Заключение

Представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук диссертационная работа М.Е. Бородиной ««Таргетная детекция экспрессии рецептора HER2/neu у больных раком молочной железы с использованием меченного технецием- 99m каркасного протеина DARPin-(HE)3-G3» является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием, в которой в которой содержится

решение научной задачи, имеющей значение для онкологии, а именно изучена возможность клинического использования радиофармацевтического лекарственного препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ у больных раком молочной железы не только для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли, но и для прогнозирования отдаленных результатов 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, М.Е. Бородина, 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

заместитель директора по научной работе

ФГБУ «РНЦРХТ имени академика

А.М. Гранова» Минздрава России

А.А. Станжевский

15 июля 2026 года



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес организации: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 70. Телефон: +7(812) 596-66-55. Электронная почта: info@rrcrst.ru