

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 Бородиной М.Е. впервые были продемонстрированы возможность дифференцировки статуса HER2/neu в первичных опухолях больных раком молочной железы с использованием препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -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 Бородина М.Е. определила связь уровня накопления препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -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}Tc]Tc-(HE) $_3$ -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 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.

Работа Бородиной М.Е. 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 Бородиной М.Е. 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 Бородина М.Е. 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, Бородина М.Е. 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}Tc]Tc-(HE)3-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}Tc]Tc-(HE)3-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}Tc]Tc-(HE)3-G3 у данной категории пациенток и представлены соответствующие клинические примеры.

Диссертационное исследование Бородиной М.Е. 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 Бородиной М.Е. и дает представление об основных ее результатах.

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

1. В диссертации показана высокая диагностическая эффективность параметра накопления препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3 в опухоли для определения статуса рецептора HER2/neu у больных раком молочной железы, однако, данный показатель был рассчитан с учетом известного статуса HER2/neu и на ограниченной выборке больных. Планируется ли последующая валидация порогового значения?
2. Для какой группы пациентов в клинической практике будет целесообразно показано исследование в препарате [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3? Какие его дальнейшие клинические перспективы?
3. Чем, по-Вашему, обусловлена необходимость поиска дополнительных предсказательных параметров в ответ на таргетную терапию у больных HER2-позитивным раком молочной железы, в частности, при использовании данной группы таргетных радиофармацевтических препаратов?
4. В связи с положительными результатами, полученными в настоящем исследовании, какие перспективы таргетной радионуклидной визуализации для детекции опухолей молочной железы с низкой экспрессией рецептора HER2?

Заключение

Представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук диссертационная работа Бородиной М.Е. ««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}Tc]Tc-(HE)₃-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 диссертационная работа полностью 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, доцент
заместитель директора по научной работе
ФГБУ «РНЦРХТ им.ак. А.М. Гранова»
Минздрава России



А.А. Станжевский

«07» сентября 2026 г.

Подпись Андрея Алексеевича Станжевского заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРХТ им.ак. А.М. Гранова»
Минздрава России, д.м.н.



О.А. Бланк

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