

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук Колядиной Ирины Владимировны на диссертационную работу Глазковой Елены Владимировны на тему «Интенсифицированный режим неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом» по специальности 14.01.12 – онкология на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Актуальность избранной темы.** Рак молочной железы (РМЖ) остается ведущей проблемой в структуре онкологических заболеваний женского населения. Одним из наиболее агрессивных биологических подтипов РМЖ является тройной негативный рак, который характеризуется отсутствием в опухоли рецепторов эстрогена, прогестерона и гиперэкспрессии HER2, неблагоприятным прогнозом, низкой выживаемостью. Это крайне агрессивная форма РМЖ с высоким уровнем метастазирования и низкой выживаемостью. Одним из путей улучшения результатов лечения больных местнораспространенным РМЖ с тройным негативным фенотипом (ТНРМЖ) является поиск максимально эффективных режимов неоадьювантной химиотерапии и индивидуализации лечения. В связи с этим представляется важным поиск факторов, позволяющих оценить вероятность достижения полных патоморфологических регрессов (пПР) и выделить группу пациенток, которые получают максимальное преимущество от проведения интенсифицированного лечения. Таким образом, актуальность темы не вызывает сомнений и обуславливает своевременность и научную ценность проведенного исследования.

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

Научные положения диссертационной работы Глазковой Е.В. соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология, п.6. «Внедрение в

клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне, с использованием широкого спектра современных клиничко-лабораторных методов исследования, результаты исследования подтверждены достаточным количеством клинических наблюдений. Диссертация логически структурирована, представленные результаты основаны на изучении большого клинического материала. Достоверность результатов работы обеспечена достаточным количеством включенных в исследование больных РМЖ (80 пациенток) с тройным негативным фенотипом, высоким методическим уровнем, использованием современных высокоинформативных методов исследования и адекватных методов статистического анализа. Представленный объем клинических наблюдений и качество обработки данных являются достаточными для решения поставленных задач. Все научные положения, выводы и рекомендации аргументированы, обоснованы собственными данными, а также отражают содержание диссертации и полностью отвечают цели и задачам проведенного исследования.

В работе впервые проведен анализ эффективности и токсичности нового оригинального интенсифицированного режима химиотерапии (доксорубицин, цисплатин, паклитаксел) у больных местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы и анализ факторов, потенциально способных предсказывать достижение пПР у больных ТНРМЖ, получавших интенсифицированный режим неoadьювантной ХТ. Полученные данные могут быть использованы для персонификации лечения больных местнораспространенным ТН РМЖ.

Материалы диссертационных исследований изложены в полном объеме в 5 научных статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России. Основные положения диссертационной работы представлены на научных конференциях, как в России, так и за рубежом (2018 г. - 2020 г.).

## **Научная и практическая значимость полученных результатов**

Полученные диссертантом результаты имеют большое научное и практическое значение и дают возможность на их основании представить современную стратегию интенсифицированного режима неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. Был разработан оригинальный интенсифицированный режим ХТ ТНРМЖ, предполагающий одновременное введение доксорубицина, паклитаксела, цисплатина с интервалом 2 недели, проанализированы эффективность и токсичность этого режима. Сформированы алгоритмы действия врача при развитии гематологической и негематологической токсичности.

Проанализировано прогностическое значение различных факторов, характеризующих особенности лечения (интенсивность и плотность дозы препаратов, кумулятивные дозы препаратов), а также некоторые особенности первичной опухоли (степень злокачественности, индекс пролиферации, степень лимфоцитарной инфильтрации) и макроорганизма (соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов), позволяющих с высокой долей вероятности прогнозировать достижение пПР.

Основные результаты диссертационной работы и выводы, полученные в ходе выполнения исследования, могут быть рекомендованы к внедрению в клиническую практику всем специалистам, которые занимаются проведением лекарственной терапии пациентам РМЖ.

## **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, приведен список литературы и список сокращений. Работа написана в традиционном стиле, изложена на 95 страницах машинописного текста. Список литературы включает 81 источник, из которых 4 – работы отечественных авторов и 77 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 5 рисунками.

Автором обоснована актуальность исследования, сформулирована цель и задачи исследования, которые полностью соответствуют цели, изложен дизайн проводимого исследования. Представлена характеристика клинического

материала, а также описаны примененные клинические, лабораторные методы исследования и статистической обработки данных. Дана общая характеристика процедур, проводимых в рамках исследования с характеристикой критериев включения в исследования и критериев исключения. Проанализированы полученные клинические результаты неoadьювантной химиотерапии 80 больных местнораспространенным первично неоперабельным ТН РМЖ, в качестве режима лечения использован новый оригинальный интенсифицированный режим химиотерапии, предполагающий одновременное введение доксорубицина, паклитаксела, цисплатина с интервалом 2 недели, были проанализированы непосредственная эффективность и токсичность этого режима, а также отдаленные результаты 3-летней безрецидивной и общей выживаемости.

Оценено прогностическое значение различных факторов, характеризующих особенности лечения (интенсивность и плотность дозы препаратов, кумулятивные дозы препаратов), а также некоторые особенности первичной опухоли (степень злокачественности, индекс пролиферации, степень лимфоцитарной инфильтрации) и макроорганизма (соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов), позволяющих с высокой долей вероятности прогнозировать достижение пПР.

Автором показано, что изученный интенсифицированный режим неoadьювантной химиотерапии, включающий доксорубицин, цисплатин и паклитаксел, позволил получить пПР у 62,5% больных местнораспространенным первично неоперабельным ТН РМЖ, при этом частота его достижения не различалась в группах пациенток-носителей мутации BRCA и CHEK2 (56,5%) и при диком типе данных генов (69,4%).

Доказано, что достижение пПР является важным прогностическим фактором при тройном негативном раке молочной железы и ассоциируется со значимым увеличением показателей 2-летней БРВ 85,2 и 64,3% соответственно. Предикторными факторами в отношении достижения пПР во всей группе оказались: индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови  $<2,64$  и уровень ТИЛ в строме опухоли  $>20\%$ . В подгруппе больных с

мутацией *BRCA1* наибольшая частота полных патоморфологических ответов выявлена при опухолях высокой степени злокачественности: 72,73 против 41,6% при G3 и G2 соответственно.

Автором отмечена статистически значимо более высокая частота метастатического поражения головного мозга у больных местнораспространенным ТНPMЖ с мутацией *BRCA1*: 42,9 против 3,5% при наличии мутации *BRCA1* и диком типе *BRCA1* соответственно.

Автором показано, что исследованный режим характеризовался приемлемым и управляемым профилем гематологической и негематологической токсичности. Полученные данные могут быть применены в рутинной практике для индивидуализации лечения путем отбора пациенток для проведения интенсифицированного курса химиотерапии.

#### **Замечания по оформлению диссертации**

Принципиальных замечаний по работе нет.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

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

#### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней №842 от 24.09.2013 (ред. От 28.08.2017, №1024)**

Диссертационная работа Глазковой Елены Владимировны «Интенсифицированный режим неoadьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, поиск прогностически значимых факторов прогрессирования для индивидуализации лечения больных местнораспространенным ТН PMЖ, имеющей существенное значение для онкологии,

что соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней (постановление Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в ред. От 21.04.2016г. № 335, 28.08.2017г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Глазкова Елена Владимировна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12. – онкология.

**Официальный оппонент:**

Колядина Ирина Владимировна  
Доктор медицинских наук (14.01.12)  
Профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

Коллегессе Е.В.

23.04.2021г

Подпись доктора медицинских наук Колядиной Ирины Владимировны заверяю

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАПО  
Минздрава России



Л.М. Савченко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1

Телефон: +7(495)680-05-99

E-mail: [irinakolyadina@yandex.ru](mailto:irinakolyadina@yandex.ru)

Web-сайт: <https://rmapo.ru/>