

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научно-исследовательской  
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет),  
кандидат медицинских наук

Д.В. Бутнару

2021 г.



## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) о научно-практической значимости диссертационной работы Глазковой Елены Владимировны на тему «Интенсифицированный режим неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Актуальность темы диссертационной работы Глазковой Елены Владимировны обусловлена необходимостью повышения эффективности лечения онкологических больных, пациенток местнораспространенным раком молочной железы с тройным негативным фенотипом. Известно, что рак молочной железы является лидирующей онкологической патологией среди женского населения, а на долю данной нозологии приходится более 20% от всех выявленных онкологических заболеваний. Тройной негативный вариант РМЖ является

прогностически наиболее неблагоприятным среди разных подтипов и характеризуются высокой степенью злокачественности, высокой частотой мутаций *BRCA1*, *BRCA2*, а также быстрым развитием висцерального метастазирования. Основным методом лечения ТНРМЖ до настоящего времени является химиотерапия.

Стандартные режимы неоадьювантной и адьювантной ХТ включают последовательное применение таксанов и антрациклинов. В обзоре литературы диссертант показывает, что при достижении пПР в результате неоадьювантной ХТ показатели выживаемости больных ТНРМЖ приближаются к таковым для благоприятного люминального А подтипа РМЖ. Применение стандартных режимов на основе таксанов и антрациклинов позволяет достичь пПР в 40% случаев при II и III стадиях рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. Интенсификация терапии за счет уменьшения интервалов между курсами, а также добавления дополнительных противоопухолевых агентов в ряде случаев позволяет увеличить частоту пПР, однако, при этом возрастает токсичность лечения.

В связи с этим представляется важным поиск факторов, позволяющих оценить вероятность достижения пПР и выделить группу пациенток, которые получают максимальное преимущество от проведения интенсифицированного лечения.

Целью проведения данной диссертационной работы было улучшение результатов лечения пациенток местнораспространенным раком молочной железы (РМЖ) с тройным негативным фенотипом. В своей работе автор обозначил четыре основных направления исследований:

- 1) оценка частоты пПР на фоне применения нового трехкомпонентного интенсифицированного режима неоадьювантной ХТ при местнораспространенном ТНРМЖ.
- 2) изучение отдаленных результаты лечения (ОВ, БРВ) на фоне применения нового трехкомпонентного интенсифицированного режима неоадьювантной ХТ при местнораспространенном ТНРМЖ.
- 3) изучение отдаленных результатов лечения в зависимости от мутационного статуса гена *BRCA1*.

4) оценка токсичности трехкомпонентного интенсифицированного режима неoadьювантной ХТ.

#### **Связь с планами соответствующей отрасли науки**

Диссертационная работа Глазковой Елены Владимировны «Интенсифицированный режим неoadьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

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

Научная новизна и практическая ценность диссертационной работы, выполненной Глазковой Е.В., не вызывает сомнений. Автором был использован достаточный клинический материал. В исследование было включено 80 больных местнораспространенным первично не операбельным ТНРМЖ. Все больные получали неoadьювантную ХТ в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2014 по 2018 гг. При выполнении работы диссертантом четко определены критерии включения в исследования и критерии исключения.

Глазковой Е.В. в ходе выполнения диссертационной работы был разработан оригинальный интенсифицированный режим ХТ ТНРМЖ, предполагающий одновременное введение доксорубицина, паклитаксела, цисплатина с интервалом 2 недели.

Научная новизна и ценность диссертационной работы заключается в том, что убедительно и аргументировано показаны результаты:

1) анализа эффективности и токсичности нового, оригинального интенсифицированного режима химиотерапии (доксорубицин, цисплатин, паклитаксел) у больных местнораспространенным ТНРМЖ;

2) анализа факторов, потенциально способных предсказывать достижение пПР у больных ТНРМЖ, получавших интенсифицированный режим неoadьювантной ХТ.

Применение интенсифицированного режима неoadьювантной химиотерапии, включающего доксорубицин, цисплатин и паклитаксел имеет достоверное

преимущество в отношении частоты достижения пПР в сравнении со стандартным бесплатиновым режимом терапии с последовательным назначением таксанов и антрациклинов. Частота достижения пПР на фоне применения исследованного режима неоадьювантной ХТ не различалась в зависимости от мутационного статуса *BRCA1*.

Достижение пПР приводит к достоверному увеличению 2-летней БРВ, таким образом, применение нового интенсифицированного режима неоадьювантной ХТ позволяет улучшить отдаленные результаты лечения в прогностически неблагоприятной когорте больных.

Интенсификация химиотерапии позволяет сократить сроки неоадьювантного этапа лечения на 8 недель. Исследованный режим характеризуется приемлемым и управляемым профилем токсичности, разработана система редукции доз препаратов в зависимости от наблюдаемого профиля токсичности.

Полученные данные могут быть использованы для персонификации лечения больных местнораспространенным ТН РМЖ.

Таким образом, детальный анализ с применением современных компьютерных и статистических методов обработки полученных результатов свидетельствует об их несомненной достоверности и выполнены на высоком научно-методическом уровне. Выводы диссертационной работы четко сформулированы, аргументированы, обоснованы и соответствуют поставленным задачам исследования.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Результаты диссертационного исследования демонстрируют, что разработанный оригинальный интенсифицированный режим ХТ ТНРМЖ, предполагающий одновременное введение доксорубицина, паклитаксела, цисплатина с интервалом 2 недели может быть использован в повседневной практике при лечении больных местнораспространенным ТНРМЖ.

Проведенный диссертантом анализ прогностического значения различных факторов, характеризующих особенности лечения (интенсивность и плотность дозы препаратов, кумулятивные дозы препаратов), а также некоторых особенностей первичной опухоли (степень злокачественности, индекс пролиферации, степень лимфоцитарной инфильтрации) и макроорганизма

(соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов), позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать достижение пПР. Полученные данные могут быть применены в медицинской практике для индивидуализации лечения, путем отбора пациенток для проведения интенсифицированного курса химиотерапии.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты научного исследования используются в научно-практической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Полученные диссертантом результаты могут быть внедрены в клиническую практику онкологических учреждений для персонификации лечения больных местнораспространенным ТН РМЖ.

### **Заключение**

Диссертация Глазковой Елены Владимировны «Интенсифицированный режим неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи онкологии по улучшению результатов лечения пациенток местнораспространенным раком молочной железы с тройным негативным фенотипом.

Таким образом, по актуальности, объему и уровню выполненного научного исследования, значимости полученных результатов, диссертационная работа Глазковой Е.В. «Интенсифицированный режим неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом» соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г., №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024 и от 01 октября 2018 г. №1168), 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.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Глазковой Елены Владимировны «Интенсифицированный режим неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом» обсужден и одобрен на заседании кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) протокол № 10 от 11 мая 2021г

Профессор кафедры онкологии,  
радиотерапии и пластической  
хирургии Института Клинической  
Медицины им. Н.В. Склифосовского,  
директор Института персонализированной  
медицины ФГАОУ ВО Первый  
МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава  
России (Сеченовский Университет).  
доктор медицинских наук, профессор

Секачева Марина  
Игоревна

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО Первый  
МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава  
России (Сеченовский Университет),  
доктор медицинских  
наук, профессор

Воскресенская  
Ольга Николаевна

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
8 (495) 609-14-00  
rektorat@mma.ru <https://sechenov.ru>

