

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующей отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Болотиной Ларисы Владимировны на диссертационную работу Глазковой Елены Владимировны «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 исследования

Рак молочной железы занимает лидирующее положение среди онкологических патологий у женского населения Российской Федерации. Более 20% всех выявленных онкологических заболеваний в 2018 г. приходится на долю данной патологии. Тройной негативный вариант РМЖ прогностически является наиболее неблагоприятным среди нескольких молекулярно-генетических вариантов рака молочной железы и включает как высоко злокачественные опухоли, так и варианты с благоприятным прогнозом. Эти опухоли характеризуются высокой степенью злокачественности, высокой частотой мутаций *BRCA1*, *BRCA2*, и быстрым развитием висцерального метастазирования.

Местнораспространенный ТН РМЖ на первом этапе требует проведения системной лекарственной терапии, применительно к ТН РМЖ – химиотерапии. 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 работа по улучшению результатов лечения пациенток с местнораспространенным РМЖ с тройным негативным фенотипом является весьма актуальной и своевременной.

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

Научные положения диссертационной работы Глазковой Е.В. соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология, п.б. «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

Достоверность полученных результатов обусловлена тем, что представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного объема материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем клинических наблюдений и качество обработки данных являются достаточным для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, а также сформулированных автором выводов

Обоснованность и достоверность научных положений подтверждают полученные результаты исследований.

**Ценность работы для науки и практического здравоохранения**

Полученные диссертантом результаты имеют большое научное и практическое решение. Глазковой Е.В. предложен оригинальный интенсифицированный режим ХТ ТНРМЖ, предполагающий одновременное введение доксорубицина, паклитаксела, цисплатина с интервалом 2 недели, проанализированы эффективность и токсичность этого режима. Результаты



исследований подтверждают, что режим ХТ может быть использован в повседневной практике при лечении больных местнораспространенным ТНРМЖ.

Проведен анализ факторов, потенциально способных предсказывать достижение пПР у больных ТНРМЖ, получавших интенсифицированный режим неoadьювантной ХТ. 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. Полученные данные могут быть использованы для персонализации лечения больных местнораспространенным ТНРМЖ.

### **Содержание и завершенность диссертации**

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

Во введении автором обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель и для ее достижения 4 задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методы и методология диссертационного исследования. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации и состоят из пяти пунктов. Материалы диссертационных исследований изложены в полном объеме в 5 научных статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Первая глава посвящена обзору литературы, в котором отражены биологические особенности спорадического тройного негативного рака

молочной железы и BRCA- ассоциированного тройного негативного рака молочной железы. Автор анализирует изученность вопросов значения достижений полной патоморфологической регрессии при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом, влияние режима неoadъювантной ХТ на вероятность достижения пПР, детально рассматривает факторы, предсказывающие достижения пПР при ТНРМЖ. Замечаний нет.

Вторая глава, посвященная описанию материалов и методов исследования, отражены процедуры, проводимые в рамках исследования, четко определены критерии включения в исследования и критерии исключения из исследования. По своему дизайну работа является нерандомизированным исследованием II фазы. В данной главе отражен статистический анализ проведенных исследований. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения IBM SPSS v14. Содержание второй главы отражает высокую методическую ценность выполненной диссертационной работы, что подчеркивает достоверность работы.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. В общей сложности в исследование было включено 80 больных местнораспространенным первично не операбельным ТНРМЖ. Все больные получали неoadъювантную ХТ в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2014 по 2018 гг. Рандомизация пациенток в ходе исследования не предусматривалась. Диссертант систематизирует информацию и характеризует группы больных в зависимости от мутационного статуса, обосновывает дозовую интенсивность химиотерапии, Проведенные исследования позволяют Глазковой Е.В. оценить эффективность оригинального интенсифицированного трехкомпонентного режима неoadъювантной химиотерапии, эффективность лечения (частоту пПР) в общей когорте больных, а также в зависимости от мутации BRCA1 и ее варианта, токсичность интенсифицированного трехкомпонентного режима



неoadьювантной химиотерапии, отдаленные результаты лечения (безрецидивная и общая выживаемость). Отдельно автором рассмотрены особенности прогрессирования в зависимости от мутационного статуса BRCA1. С целью выявления факторов, обладающих предсказывающими свойствами в отношении вероятности достижения пПР, автором был проанализирован ряд факторов, таких как возраст пациенток, степень злокачественности опухоли и индекс пролиферации, уровень лимфоцитарной инфильтрации, а также соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам. Анализ проводился с помощью однофакторного и многофакторного анализов.

Диссертант показала, что исследованный режим неoadьювантной ХТ при местнораспространенном первично неоперабельном ТНРМЖ характеризуется высокой эффективностью: частота пПР составила 62,5%, что достоверно превосходит эффективность стандартного режима с последовательным назначением таксанов и антрациклинов. В данной прогностически неблагоприятной когорте больных после проведенного комплексного лечения достигнуты высокие показатели выживаемости: 3-летняя БРВ – 70,0%, и 3-летняя ОВ – 78,5%. Достижение пПР ассоциировалось со статистически значимым увеличением ОВ.

Глазковой Е.В. было показано достоверное повышение частоты метастатического поражения головного мозга после проведенного комплексного лечения в группе пациенток с герминальными мутациями BRCA1 в сравнении с пациентками, у которых мутации отсутствовали.

Особенно следует отметить, что изученный режим обладает профилем токсичности, сопоставимым с таковым для стандартных режимов химиотерапии с включением препаратов платины. За счет первичной профилактики Г-КСФ данный режим характеризуется низкой частотой развития фебрильной нейтропении. Ввиду разработанной схемы редукции доз препаратов, изученный режим неoadьювантной ХТ обладает управляемым профилем токсичности. Среди многочисленных

проанализированных факторов предсказывающими свойствами в отношении вероятности достижения пПР во всей группе обладали уровень ТИЛ и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови, а в подгруппе больных с BRCA1 мутацией – возраст и степень злокачественности.

В четвертой главе автор обсуждает и оценивает полученные результаты собственных исследований, проводит сравнение полученных результатов с данными мировой литературы.

В заключении кратко резюмированы основные результаты работы.

По результатам работы Глазкова Е.В. корректно формулирует 7 выводов, которые объективны и полностью соответствуют поставленным задачам. Важность полученных результатов и практическая значимость работы не вызывают сомнений.

Автореферат и опубликованные по данной теме научные работы отражают основные положения диссертационной работы.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе и автореферату нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Глазковой Елены Владимировны «Интенсифицированный режим неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся решения актуальных задачи онкологии по лечению пациентов с местнораспространенным раком молочной железы с тройным негативным фенотипом. Научная новизна, объем, высокий методический уровень проведенного исследования и значимость полученных результатов свидетельствуют, что диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в



редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 2 августа 2016 г. №478, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12. – онкология.

**Официальный оппонент:**

Заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология)

 Болотина Лариса Владимировна

« 28 » 04 \_\_\_\_\_ 2021 г.

Даю согласие ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России на сбор и обработку моих персональных данных

Доктор медицинских наук

 Болотина Лариса Владимировна

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3.

Телефон:+7(495)945-75-51

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

Web-сайт:<https://www.nmicr.ru/>

Подпись доктора медицинских наук Болотиной Л.В. «заверяю»

Ученый секретарь

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ  
«НМИЦ радиологии» Минздрава России

Жарова

Елена Петровна

