

## 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 Гордеевой Ольги Олеговны «Предсказательные и прогностические факторы эффективности неoadъювантной химиотерапии в режиме P1aTax у больных трижды негативным раком молочной железы II-III стадий», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

### Актуальность темы исследования.

Диссертационная работа Гордеевой Ольги Олеговны посвящена актуальной теме в онкологии. Несмотря на значительный прогресс в лечении рака молочной железы, достигнутый благодаря совершенствованию хирургических методов лечения и разработке современных подходов в лекарственном лечении, смертность больных с трижды негативным раком молочной железы (ТН РМЖ) даже при резектабельных стадиях остается достаточно высокой. Кроме того, ТН РМЖ является чрезвычайно гетерогенным заболеванием, что не позволяет предложить единый алгоритм, который мог бы гарантировать высокую эффективность терапии у всех подгрупп пациентов.

Дополнительно необходимо отметить, что трижды негативный рак молочной железы наиболее часто отмечается у молодых женщин, представляя таким образом не только медицинскую, но и социальную проблему, что подчеркивает актуальность избранной автором тематики.

В течение последних лет активно ведется поиск новых возможностей лекарственного лечения этой биологической формы опухоли. Так, было показано преимущество препаратов платины с точки зрения достижения полного лекарственного патоморфоза после завершения неoadъювантной химиотерапии. Тем не менее, это не повлекло за собой увеличения общей

выживаемости пациенток. Таким образом, место препаратов платины в системной терапии раннего и местно-распространённого ТН РМЖ всё ещё остается неясным. Помимо этого, результаты недавних клинических исследований демонстрируют возможность использования иммунотерапии для раннего и местно-распространенного ТН РМЖ, что еще больше заставляет задаваться вопросом: чему же следует отдать предпочтение на первых этапах лечения?

Еще один важный аспект в терапии больных с ТН РМЖ – интенсивность лекарственного компонента, который определяет необходимость поиска новых маркеров (как предикторных, так и прогностических), которые могли бы способствовать подбору оптимальной лечебной стратегии (эскалации или деэскалации терапии).

**Степень обоснованности научных положений, сформулированных и изложенных в диссертации.**

Клинический материал диссертации включил в себя 98 пациентов. Достоверность полученных результатов основана на применении современных методов диагностики и лечения (как лекарственного, так и хирургического).

Научная новизна исследования состоит в том, что впервые на столь большой когорте пациентов проанализирована эффективность оригинального режима химиотерапии с введением цисплатина и еженедельного применения паклитаксела. Отдельно в работе проанализированы результаты лечения группы пациентов старше 60 лет, получены результаты, дающие основания для дальнейшего более подробного изучения этой подгруппы пациентов.

В работе также проанализирован ряд факторов, непосредственно ассоциированных с хирургическим этапом лечения: маркировка первичной опухоли, сроки от биопсии до начала лекарственного лечения, а также от окончания лечения до проведения оперативного вмешательства.

Автором дополнительно изучен ряд иммунологических параметров: опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, индексы PLR и NLR, а также ряд

суб-популяций Т-лимфоцитов, продемонстрировавших свою прогностическую значимость.

Автор провёл статистический анализ полученных результатов, правильно используя все необходимые методы статистической обработки, из которого были сделаны выводы, полностью согласовывающиеся с поставленными перед исследованием задачами, а также разработаны практические рекомендации.

### **Структура и содержание диссертации.**

Диссертация Гордеевой Ольги Олеговны представлена на 143 страницах компьютерного текста, содержит список сокращений, введение, главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований – 3 главы, обсуждение), выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа проиллюстрирована 36 таблицами и 52 рисунками. Перечень использованной литературы включает 15 отечественных и 96 зарубежных источников. В диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и (или) источник заимствования, а также результаты научных работ, выполненных в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Для достижения поставленной цели автором сформулированы 4 задачи. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации и состоят из 4 пунктов. Материалы диссертационных исследований изложены в полном объеме в научных статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Во введении автор чётко отражает актуальность исследования, формулирует цель и задачи исследования.

Первая глава посвящена обзору литературы, в котором отражены современные проблемы лечения раннего и местно-распространённого трижды негативного рака молочной железы, полноценно представлена информация о морфологических и молекулярно-генетических

характеристиках опухоли, а также об изученных к настоящему моменту предиктивных и прогностических факторах. Обзор охватывает большой объем современной литературы и всесторонне освещает современное состояние проблемы. Замечаний к главе нет.

Вторая глава, посвящённая описанию материалов и методов исследования, отражает высокую методическую ценность проведённой диссертационной работы, что подчеркивает достоверность полученных результатов. Замечаний нет.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Показано, что непосредственная эффективность предложенного режима составила 60,5%. Основными предсказательными факторами достижения полного лечебного патоморфоза явились уровень Ki67, уровень TILs, а также сочетание этих двух параметров. Основными прогностическими факторами оказались достижение полного лечебного патоморфоза, размер опухоли, статус регионарных лимфоузлов на момент начала лечения, степень дифференцировки опухоли, а также возраст пациенток. К замечаниям можно отнести представленную в работе оценку степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой, в то время как более оптимальной представляется оценка RCB.

В четвертой главе представлен анализ лечения группы пациенток старше 60 лет. Показано, что возраст является важным прогностическим фактором: трёхлетняя безрецидивная выживаемость значительно ниже у пациенток старше 60 лет (52,7% vs 74% для более молодой подгруппы). Пациентки этой группы имеют отличный от остальных пациенток профиль токсичности, а также зоны метастазирования (более частое висцеральное поражение против поражения ЦНС у пациенток более молодой возрастной группы). Замечаний нет.

Пятая глава посвящена анализу иммунологических характеристик, имеющих большую перспективу в плане дальнейшего изучения. В частности, продемонстрирована прогностическая значимость такого индекса как PLR



(соотношение тромбоцитов к лимфоцитам), а также предиктивная и прогностическая значимость отдельных субпопуляций лимфоцитов. Замечаний нет.

В шестой главе автор обсуждает и оценивает полученные результаты собственного исследования, сопоставляя их с литературными данными. Замечаний к главе нет.

В заключении кратко резюмированы основные результаты работы. Семь выводов диссертации корректны, объективны и полностью соответствуют поставленным задачам. Представлены практические рекомендации, которые легко могут быть интегрированы в работу практикующих врачей, и являются крайне полезными для повседневной практики. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте.

#### **Рекомендации о целесообразности использования результатов исследования в практической деятельности.**

Диссертационная работа Гордеевой О.О. представляет большой интерес, как в научном плане, так и в практическом здравоохранении. Разработанный новый режим терапии может быть использован в специализированных стационарах с учетом его эффективности и переносимой токсичности. Полученные результаты анализа исходов лечения у пациентов старшей возрастной группы могут стать основой для дальнейшего изучения особенностей течения заболевания у больных старше 60 лет. Проанализированные предикторные и прогностические факторы могут войти в повседневную комплексную оценку прогноза заболевания и повлиять на выбор тактики лечения. Полученные данные об оптимальных сроках проведения каждого из этапов терапии следует использовать в рутинной клинической практике.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Гордеевой Ольги Олеговны «Предсказательные и прогностические факторы эффективности неоадьювантной химиотерапии в режиме PlаТах у больных трижды

негативным раком молочной железы II-III стадий» является законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком методическом уровне, и по своей актуальности, научной новизне и практической значимости результаты диссертация Гордеевой Ольги Олеговны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016г. №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024 и от 01 октября 2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Заведующая 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, доктор медицинских наук

Болотина Лариса Владимировна

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

Учёный секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Жарова Елена Петровна

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

**Тел:** +7(495) 945-75-51.

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

14.12.2020