

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.017.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

дата защиты 27 мая 2021 г., протокол № 14

О присуждении Глазковой Елене Владимировне, гражданину Российской Федерации, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Интенсифицированный режим неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские/биологические науки») принята к защите 18 февраля 2021 года, протокол №6, диссертационным советом Д 001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Глазкова Елена Владимировна, 1990 года рождения, в 2014 г. окончила факультет фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «Лечебное дело».

С 2016 года по 2019 год проходила обучение в аспирантуре по специальности 14.01.12 – Онкология на базе отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

С 2021 года работает в должности врача-онколога отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделении лекарственных методов лечения (химиотерапевтическом) №2 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель:

Стенина Марина Борисовна, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1, ведущий научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лекарственного лечения опухолей, отделение химиотерапии, заведующая;

Колядина Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и паллиативной медицины, профессор.

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Секачевой Мариной Игоревной, доктором медицинских наук, профессором кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины имени М.В. Склифосовского, и утвержденном Бутнару Денисом Викторовичем, кандидатом медицинских наук, проректором по научно-исследовательской работе, указала, что диссертация 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. По актуальности, уровню выполненного исследования, значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (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, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12-Онкология.

Соискатель имеет 9 научных публикаций, из них по теме диссертации — 8, из них 5 статей опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Глазковой Еленой Владимировной работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 80%, общий объем научных изданий составляет 1,5 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-

теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражены основные выводы работы: представлено влияние достижения полной патоморфологической регрессии на фоне применения интенсифицированного режима неoadьювантной химиотерапии при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом; дана характеристика субклинической кардиотоксичности на фоне применения интенсифицированного режима неoadьювантной химиотерапии с учетом более высокой кумулятивной дозы антрациклинов в сравнении со стандартными режимами терапии.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Игнатова, Е.О. Эффективность и токсичность альтернирующего многокомпонентного режима химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы / М.А. Фролова, М.Б. Стенина, Е.В. Глазкова, А.В. Петровский, О.В. Крохина, С.А. Тюляндин // Злокачественные опухоли. – 2017. - №7(4). – С. 29-40.

2. Закиряходжаев, А.Д. Лечение тройного негативного подтипа рака молочной железы / М.А. Фролова, Е.А. Рассказова, Е.В. Глазкова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. - №13. – С. 20-26.

3. Авалян, А.А. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубицина и исходного уровня артериального давления / Е.В. Ощепкова, М.А. Саидова, В.Н. Шитов., Е.В. Глазкова, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2018. – №4 (15). – С. 59-64.

4. Фролова, М.А. Прогностическое значение биологических характеристик резидуальной опухоли после проведения неoadьювантной химиотерапии при раннем раке молочной железы с тройным негативным фенотипом / М.Б. Стенина, Е.В. Глазкова, Е.О. Игнатова, С.Ф. Меньшикова, А.В. Петровский, О.В. Крохина, Я.В. Вишневская, С.А. Тюляндин // Злокачественные опухоли. – 2019. – №3(9). – С. 40-46.

5. Глазкова, Е.В. Опыт применения иксабепилона в режимах полихимиотерапии при диссеминированном тройном негативном раке молочной железы / М.А. Фролова, М.Б. Стенина // Фарматека. – 2019. - №12 (26). – С. 22-25.

На диссертацию и автореферат поступил отзыв из:

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан заведующим кафедры онкологии, кандидатом медицинских наук, доцентом Хвостовым Владимиром Владимировичем. В отзыве указано, что диссертация Глазковой Е.В. посвящена актуальной теме современной онкологии, выполнена на репрезентативном материале, на высоком научно-методическом уровне, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан заведующим кафедры онкологии и лучевой терапии, доктором медицинских наук, профессором Кутуковым Владимиром Владимировичем. В отзыве указано, что по актуальности, научной новизне, объему и уровню проведенного научного исследования, значению полученных научно-практических результатов диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы

по улучшению результатов лечения пациенток местнораспространенным РМЖ с тройным негативным фенотипом. Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан профессором кафедры патологической анатомии и судебной медицины, доктором медицинских наук, профессором Бычковым Виталием Григорьевичем. В отзыве указано, что по актуальности, содержанию, научной новизне, объему и методическому уровню проведенного научного исследования, значению полученных научно-практических результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации. Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых,

имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработан оригинальный интенсифицированный режим неoadъювантной химиотерапии для лечения местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом.

Предложены новые режимы дозирования цитостатических препаратов (доксорубицина, цисплатина и паклитаксела), алгоритмы действий в случае развития токсичности, а также схемы редукции доз препаратов.

Доказана эффективность нового интенсифицированного режима неoadъювантной химиотерапии при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом как в отношении повышения частоты достижения полной патоморфологической регрессии, так и в отдаленных результатах (общей и безрецидивной выживаемости) в прогностически неблагоприятной группе пациенток.

Введены ряд факторов, предсказывающих достижение полной патоморфологической регрессии при применении интенсифицированного режима неoadъювантной химиотерапии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о применении интенсифицированных режимов неoadъювантной химиотерапии.

Применительно к проблематике диссертации результативно **использован** дизайн нерандомизированного исследования II фазы, размер выборки определен на основании сформулированной статистической гипотезы.

Изложены убедительные доказательства того, что достижение полной патоморфологической регрессии на фоне применения интенсифицированного режима неoadъювантной химиотерапии транслируется в увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Раскрыты основные преимущества и безопасность использования интенсифицированного режима неoadъювантной химиотерапии в клинической практике.

В данной работе **изучены** различные факторы, предсказывающие достижение полной патоморфологической регрессии на фоне применения комбинации доксорубицина, паклитаксела и цисплатина при местнораспространенном тройном негативном раке молочной железы в общей группе больных, а также в зависимости от мутационного статуса *BRCA1*.

Проведена модернизация алгоритма обследования больных с местнораспространенным раком молочной железы с тройным негативным фенотипом при выявлении мутации *BRCA1*, что позволит выявлять метастатическое поражение головного мозга на более ранних сроках.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработаны и **внедрены** новые алгоритмы лечения местнораспространенного рака молочной железы, основанные на интенсификации режима неoadъювантной химиотерапии, достигнутого увеличением кумулятивных доз паклитаксела и доксорубицина, а также введения в режим терапии дополнительного цитостатического агента - цисплатина.

Определены факторы, предсказывающие эффективность исследованного интенсифицированного режима неoadъювантной химиотерапии.

Создан и представлен интенсифицированный режим неoadъювантной химиотерапии, включающий доксорубин, цисплатин и паклитаксел. Разработан алгоритм действий врача в случае развития токсичности проводимой терапии, а также разработана схема редукции доз препаратов при развитии нежелательных явлений.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам.

Теория построена на известных проверенных данных, о том, что достижение полной патоморфологической регрессии в результате проведения неoadъювантной химиотерапии при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом является благоприятным прогностическим фактором в отношении безрецидивной выживаемости.

Идея базируется на детальном анализе результатов наиболее значимых клинических исследований. По данным мировой литературы, интенсификация режима неoadъювантной химиотерапии за счет уменьшения интервалов между циклами терапии, а также введения в режим химиотерапии новых цитостатических препаратов.

Установлено, что представленный режим неoadъювантной химиотерапии превосходит стандартный таксан- и антрациклинсодержащий платиновый режим химиотерапии в отношении частоты достижения полной патоморфологической регрессии (62,5% против 40%), кроме того, отмечено клинически значимое увеличение показателей 2-летней и 3-летней общей и безрецидивной выживаемости.

Использованы современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа проведено вычисление медиан исследуемых признаков, сравнительный анализ качественных признаков, в частности частота достижения полной патоморфологической регрессии в зависимости от

мутационного статуса, проведен однофакторный анализ с применением χ^2 или точного критерия Фишера для малых выборок; для расчета 95% доверительного интервала – метод Уилсона; анализ показателей выживаемости проведен с применением кривых Каплана-Мейера, статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, IBM SPSS v14.

Личный вклад соискателя состоит в планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, разработке дизайна исследования, непосредственном сборе данных об эффективности и токсичности лечения 80 пациенток с местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы, проходивших лечение исследованным режимом на базе отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

Выводы диссертационного совета

Диссертационная работа Глазковой Елены Владимировны «Интенсифицированный режим неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельным и законченным научным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как решение актуальной задачи клинической онкологии. Методологический подход, уровень и объем проведенных исследований достаточны. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Представленная работа Глазковой Елены Владимировны соответствует всем требованиям «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 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 заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

На заседании 27 мая 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Глазковой Елене Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности 14.01.12 – Онкология «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек, проголосовали «за» присуждение ученой степени – 17, «против» присуждения ученой степени — нет, недействительных бюллетеней — нет.

Председатель
диссертационного совета,
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Матвеев В.Б.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор
27 мая 2021 г.



Handwritten signature of V.B. Matveev in blue ink.

Кадагидзе З.Г.