

Заключение диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-07/157-2023

решение диссертационного совета от 06 июля 2023 года № 18

О присуждении Петровскому Александру Валерьевичу ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака молочной железы после неoadъювантной лекарственной терапии» в виде рукописи по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и принята к защите 1 июня 2023 г., протокол № 12 диссертационным советом ДСУ 208.001.15, созданным при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2, (Приказ ректора № 1193/Р от 15.11.2021г.).

Петровский Александр Валерьевич, 1977 года рождения, в 2000 году с отличием окончил Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Значение открытой биопсии парастеральных лимфатических узлов в диагностике и выработке тактики лечения рака молочной железы» по специальностям 14.00.27 – Хирургия и 14.00.14 – Онкология, защитил в

диссертационном совете при Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова в 2003 году.

В период подготовки диссертации Петровский Александр Валерьевич являлся заместителем директора по образовательной деятельности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Петровский Александр Валерьевич работает в должности заместителя директора по образовательной деятельности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2020 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака молочной железы после неoadъювантной лекарственной терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия выполнена на базе онкологического отделения хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) Научно-исследовательского института 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.

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор.

Официальные оппоненты:

Криворотько Петр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение опухолей молочной железы, заведующий отделением.

Ходорович Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Клиника (центр) комплексных методов диагностики и лечения заболеваний молочной железы (маммологическая клиника), заведующая Клиникой.

Исмагилов Артур Халитович – доктор медицинских наук, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пластической хирургии, заведующий кафедрой; кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины, профессор кафедры.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Ващенко Ларисой Николаевной, заведующей отделом опухолей мягких тканей и костей, указала, что диссертация Петровского Александра Валерьевича на тему «Стратегия хирургического лечения местно-

распространенного рака молочной железы после неoadьювантной лекарственной терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной проблемы – оптимизации хирургического лечения больных местно-распространенным раком молочной железы с целью безопасного уменьшения объема операции и улучшения качества жизни, имеющей существенное значение для онкологии, что соответствует критериям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 94 опубликованные научные работы, из них 22 по теме диссертации, общим объемом 8,0 печатных листа, в том числе: 14 статей в рецензируемых изданиях Перечня ВАК при Минобрнауки России / Перечня рецензируемых изданий Университета; 3 публикации в журналах, включенных в базу данных Scopus и Web of Science; 4 иных публикации; 1 патент на изобретение.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Петровский А.В.** Выбор оптимального варианта разметки метастатических лимфатических узлов у больных раком молочной железы / Петровский А.В., Солощенко А.И., Герасимов А.Н., Литвинов Р.П., Карпова М.С., Понедельникова Н.В., Притула С.И., Денчик Д.А., Хакуринова Н.Д.,

Солтанов Ц.Б., Стилиди И.С. // **Злокачественные опухоли.** – 2023. – Т.13. – №1. – С.11-16.

2. Петровский А.В. Анализ факторов прогноза пациентов раком молочной железы с отеком кожи и неполным ответом на неoadьювантную лекарственную терапию / Амосова В.А., Фролова М.А., Петровский А.В., Трофимова О.П., Карпова М.С., Понедельникова Н.В., Притула С.И. // **Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.** – 2022. – Т.5. – №2. – С.64-75

3. Петровский А.В. Отдаленные результаты лечения больных раком молочной железы с отеком кожи и неполным ответом на неoadьювантную лекарственную терапию / Амосова В.А., Петровский А.В., Фролова М.А., Трофимова О.П., Карпова М.С., Понедельникова Н.В., Притула С.И. // **Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.** – 2022. – Т.11. – №4. – С.39.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Важенина Андрея Владимировича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главного врача Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» – Зукова Руслана Александровича; академика РАН, доктора медицинских наук, профессора,

главного врача государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; заведующего кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Порханова Владимира Алексеевича; Заслуженного врача России, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом рентгенологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Орлова Олега Алексеевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области онкологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Впервые в России на большом клиническом материале проведена оценка выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов при местнораспространенном раке молочной железы и создан научный задел для проведения будущих исследований в данной области.

На большом клиническом материале проведено изучение частоты «конверсии» после неoadъювантной химиотерапии у пациенток с местнораспространенными и неоперабельными формами рака молочной железы в операбельные формы заболевания. Нами было продемонстрировано, что в современных условиях проведение эффективной системной противоопухолевой терапии в большинстве случаев позволяет осуществить «конверсию» в соответствии с указанным определением. Так, показатель успешного выполнения хирургического этапа лечения составил 74,4%, таким образом, оперативное вмешательство было успешно проведено 693 пациенткам с первично-нерезектабельным местнораспространенным раком молочной железы. В том числе, нами было продемонстрировано достоверное улучшение результатов лечения пациенток при «условно-резектабельном» раке молочной железы при выборе хирургической тактики лечения по сравнению с проведением консервативной химиолучевой терапии. Впервые в России была продемонстрирована онкологическая безопасность выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств при местнораспространенных формах рака молочной железы – не было получено достоверных различий в выживаемости пациенток после выполнения радикальной мастэктомии и органосохраняющих вмешательств по результатам проведения как однофакторного, так и многофакторного анализа. В рамках валидационного исследования продемонстрирована высокая конкордантность между исследованием биопсии сторожевых лимфатических узлов и оценкой состояния лимфатических узлов после

подмышечной лимфаденэктомии, что создает предпосылки для проведения последующих исследований в данной области.

Получены данные по значимому улучшению качества жизни пациенток на фоне выполнения органосохраняющих вмешательств. Нами установлено, что по сравнению с радикальной мастэктомией при местно-распространенном раке молочной железы выполнение органосохраняющего вмешательства ассоциируется с лучшими показателями качества жизни с точки зрения восприятия пациентками собственного тела, негативных симптомов со стороны молочной железы и верхней конечности, общего, физического и эмоционального состояния пациенток. Среди пациенток, которым выполняется радикальная мастэктомия, различия нивелируются при выполнении реконструктивно-пластических вмешательств.

Впервые в России при местно-распространенном раке молочной железы оценена диагностическая ценность выполнения разметки первичной опухоли и метастатически измененных лимфатических узлов. Сделан вывод о превосходящей эффективности использования радиоизотопных меток перед рентгенконтрастными вариантами меток с точки зрения частоты их успешной идентификации. Установлено, что установка меток способствует сокращению размеров кожных разрезов, а также уменьшению объема удаляемой ткани молочной железы без ущерба онкологическому радикализму проводимых вмешательств – сокращение объема хирургического вмешательства не приводит к повышению частоты локорегионарных рецидивов заболевания.

Проведена оценка влияния сроков выполнения хирургического лечения на вероятность полной патоморфологической регрессии опухоли, а также отдаленные результаты лечения пациенток, с точки зрения выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости, а также риска локорегионарного прогрессирования опухолевого процесса. На большом клиническом материале продемонстрировано, что чем позже выполняется хирургический этап лечения после завершения неoadьювантной химиотерапии, тем ниже

вероятность полной патоморфологической регрессии опухоли, в первую очередь – при высокоагрессивных опухолях молочной железы. Факт позднего проведения хирургического вмешательства также снижает показатели безрецидивной выживаемости пациенток. Выявлено, что выполнение хирургических вмешательств в ранние сроки после завершения неoadъювантной химиотерапии ассоциируется с достоверным повышением рисков хирургических осложнений, однако данный негативный эффект нивелируется по истечению 3-недельного срока с момента завершения химиотерапии. Дополнительно, нами была определена рациональность проведения анти-HER2 терапии до момента выполнения хирургического вмешательства при невозможности его проведения в оптимальном временном интервале.

Впервые в мире проведен всесторонний анализ целесообразности выполнения срочного интраоперационного патоморфологического исследования с учетом различных хирургических факторов, включая выполнение реконструктивно-пластических вмешательств, биопсии сторожевых лимфатических узлов, а также варианта хирургического вмешательства. Определены показатели чувствительности и специфичности метода срочного интраоперационного исследования. Установлено, что выполнение данного вида исследований значительно увеличивает длительность оперативного вмешательства в тех случаях, когда пациенткам не выполняется реконструктивно-пластический этап вмешательства. Выявлено, что, хотя срочное патоморфологическое исследование позволяет снизить вероятность выполнения нерадикальной резекции молочной железы, данный фактор не оказывает значимого влияния на результаты лечения пациенток. Продемонстрировано, что отказ от выполнения повторной резекции молочной железы не приводит к повышению рисков прогрессирования опухолевого процесса в случае достижения полной патоморфологической регрессии опухоли.

Все вышеизложенное послужило основанием для соискания ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Принято решение о единственном научном консультанте, известном не только в нашей стране, но и за её пределами поливалентном торакоабдоминальном хирурге, главном внештатном специалисте онкологе Российской Федерации, докторе медицинских наук, профессоре, академике РАН Стилиди Иване Сократовиче.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что имеется возможность выполнения органосохраняющих вариантов хирургического лечения у пациенток с местно-распространенными формами. Доказано, что данный вид хирургического лечения обеспечивает хорошие онкологические результаты лечения с точки зрения безрецидивной и общей выживаемости пациенток и при этом улучшает показатели качества жизни пациенток. Подтверждена важность проведения хирургического этапа при лечении пациенток с «условно-резектабельными» опухолями молочной железы – в ситуациях сохранения отека, надключичной или подключичной лимфаденопатии, выполнение хирургического лечения позволяет достичь лучших результатов хирургического лечения по сравнению с проведением консервативных вариантов лечения. Оценены практические аспекты проведения срочного интраоперационного патоморфологического исследования, в частности, его влияние на непосредственные результаты лечения местно-распространенного РМЖ с точки зрения частоты выполнения R0 и R1 резекций, а также влияние срочной интраоперационной патоморфологической диагностики на длительность оперативного вмешательства. Изучены оптимальные сроки выполнения хирургического этапа лечения после завершения неoadьювантной химиотерапии в том числе – в зависимости от фенотипа опухоли. Проведено валидационное исследование выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов при местно-распространенном РМЖ. Некоторые результаты нашей работы

внесены в клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы.

Значение полученных соискателем результатов для практики внедрены в клиническую практику НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. (Акт о внедрении результатов исследования от 28.03.2023 года).

Результаты диссертационного исследования Петровского Александра Валерьевича внедрены в учебный процесс кафедры последипломного образования врачей Департамента профессионального образования централизованных вспомогательных подразделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт о внедрении результатов диссертации в учебный процесс от 21 марта 2023 года), и включены в цикл лекций при изучении дисциплины Онкология, читаемой ординаторам, аспирантам и слушателям цикла повышения квалификации врачей из разных регионов Российской Федерации (Краснодарский край, Самарская область, Иркутская область, Приморский край, Чувашская Республика, Республика Татарстан, Челябинская область, Новосибирская область, Республика Башкортостан, Кабардино-Балкарская Республика, Республика Коми, Красноярский край, Архангельская область, Оренбургская область, по направлению подготовки (специальности) 31.08.57 Онкология.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что работа основана на ретроспективном и проспективном анализе данных пациентов местно-распространенным раком молочной железы, которым проводилось лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2000 по 2022 годы.

Объектом исследования стали 1129 пациентов III стадией рака молочной железы. Показатель конверсии в операбельное состояние оценивался у 931 больной. Анализ влияния мутаций в генах BRCA 1,2 оценен у 824 пациенток. Группа пациенток, которым была выполнена органосохраняющая операция, составила 179 человек, по отношению к которой был проведен метод «псевдорандомизации», при этом в контрольную группу вошло 358 больных, которым была выполнена мастэктомия. При оценке влияния времени между окончанием неoadъювантной химиотерапии и операцией в анализируемую группу вошло 794 пациентки. Биопсия сторожевых лимфатических узлов была выполнена 38 женщинам, которые вошли в валидационное исследование. Оценка качества жизни с помощью стандартизированных опросников проведена у 352 женщин в сроки более 12 месяцев после окончания хирургического лечения.

По теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, в том числе 14 в рецензируемых научных журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК Минобрнауки, 3 статьи в научных журналах, индексируемых в МБД (Scopus), 4 иных публикации по результатам исследования, получен 1 патент Российской Федерации на изобретение.

Личный вклад автора

Автор работал в рамках представленной темы с 2000 года. Автором сформулирована тема диссертационной работы, определена цель и дизайн исследования, поставлены задачи. Автором лично выполнено более 500 операций у исследуемой группы больных. Проведен сбор, систематизация и статистическая обработка полученных результатов, на основании которых сделаны выводы и определены практические рекомендации. Автором составлена база данных больных с местно-распространенным раком молочной железы, проведен всесторонний анализ показателей общей и

безрецидивной выживаемости в зависимости от различных факторов прогноза. Проведен однофакторный и многофакторный анализ, продемонстрировавший возможность проведения органосохранных и функционально-щадящих операций у больных местно-распространенным раком молочной железы. Результаты исследования опубликованы автором в печатных работах и оформлены в виде диссертации.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

В ходе защиты критических замечаний высказано не было.

Соискатель Петровский Александр Валерьевич ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании 6 июля 2023 года диссертационный совет принял решение: За решение актуальной научной проблемы – совершенствование хирургического лечения рака молочной железы, что имеет важное теоретическое и практическое значение для онкологии.

Присудить Петровскому Александру Валерьевичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении открытого голосования (заседание проводилось в интерактивном режиме) диссертационный совет в количестве 13 человек (12

