

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника  
научного отделения опухолей молочной железы, заведующего  
хирургическим отделением опухолей молочной железы, заведующего  
отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии,  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации Криворотько Петра Владимировича  
на диссертационную работу Петровского Александра  
Валерьевича на тему: «Стратегия хирургического лечения  
местно-распространенного рака молочной железы после  
неoadьювантной лекарственной терапии», представленной на  
соискание ученой степени доктора медицинских наук по  
специальности: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия**

### **Актуальность темы диссертации**

Рак молочной железы (РМЖ) – самая частая злокачественная опухоль у женщин в Российской Федерации. По данным Globocan в 2020 году было выявлено почти 2,3 млн новых случаев РМЖ, что делает данный вид рака самым распространенным у обоих полов. Несмотря на внедренный в России скрининг, в 20-30% РМЖ диагностируется на III стадии, что обуславливает неснижаемый интерес к поиску наиболее эффективных вариантов лечения местно-распространенного рака молочной железы. Решению этой важной задачи, имеющей как научно-практическое, так и социальное значение, посвящена несомненно актуальная работа Петровского А.В.

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

Тема диссертационной работы Петровского А.В. полностью соответствует пункту 10 (Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов) паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и требованиям, предъявляемым к работам по данной специальности.

Целью работы Петровского А.В. явилось улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациенток с местно-распространенными РМЖ. Задачи сформулированы чётко в соответствии с целью исследования, их решение подтверждено 13 выводами, которые логично вытекают из поставленных задач, и шестью практическими рекомендациями. Научные положения основываются на проанализированных данных мировой литературы и собственном опыте. В работе использованы современные методики сбора и обработки информации. Ключевые данные систематизированы и проиллюстрированы в виде таблиц и графиков. Статистическая обработка полученных результатов выполнена адекватно и соответствует современным методам медицинской статистики.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность результатов обеспечена значительным клиническим материалом (1129 пациенток местно-распространенным РМЖ), длительным сроком наблюдения (медиана – 147 месяцев), а также высоким методическим уровнем проведенного исследования.

Научная новизна диссертационной работы представлена следующими тезисами:

Впервые в России была продемонстрирована онкологическая безопасность и радикальность выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств при местно-распространенных формах РМЖ после неoadьювантной химиотерапии – 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. Впервые в России обосновано выполнение



биопсии сторожевых лимфатических узлов при местно-распространенном раке молочной железы.

Впервые в России при местно-распространенном РМЖ 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.

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. Выявлено, что хотя срочное патоморфологическое исследование позволяет снизить вероятность выполнения нерадикальной резекции молочной железы, данный фактор не оказывает значимого влияния на результаты лечения пациенток.

Впервые на столь обширном клиническом материале 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. Продемонстрировано, что увеличение интервала более 6 недель между окончанием неоадьювантной химиотерапии и хирургическим лечением достоверно снижает вероятность достижения полного патоморфологического ответа и

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

Диссертационная работа Петровского А.В. демонстрирует преимущество выполнения органосохраняющих вариантов хирургического лечения у пациенток с местно-распространенными формами РМЖ как с точки зрения показателей выживаемости (статистически недостоверно, но с четкой тенденцией), так и с точки зрения достоверно лучшего качества жизни. При «условно-резектабельных» опухолях молочной железы (сохранения локального отека и/или над-подключичной лимфаденопатии), проведение операции позволяет достичь лучших результатов по сравнению с консервативными вариантами лечения. Оценены практические аспекты срочного интраоперационного патоморфологического исследования, продемонстрировано отсутствие влияния на непосредственные результаты лечения местно-распространенного РМЖ с точки зрения частоты выполнения R0 и R1 резекций, при достоверно большей длительности выполнения оперативного вмешательства. Убедительно доказано, что увеличение интервала более 42 дней между окончанием неoadьювантной химиотерапии и проведение хирургического этапа лечения достоверно ухудшает показатели выживаемости. Проведено валидационное исследование возможности биопсии сторожевых лимфатических узлов при РМЖ стадии cT4N0M0. В настоящее время результаты диссертационной работы внесены в клинические рекомендации профессиональных сообществ по диагностике и лечению рака молочной железы.

## **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Диссертация А.В. Петровского выполнена на современном научно-методическом уровне, является завершенным, грамотно спланированным научно-квалификационным исследованием, основанном на значительном по объему клиническом материале, изложена на 377 страницах. Работа состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографического указателя, включающего 170



источников, в том числе 25 отечественных и 145 зарубежных, иллюстрирована 75 рисунками и 83 таблицами.

Работа написана в традиционном стиле, доступным научным языком. Убедительно обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования. Показана научная новизна и практическая значимость работы. Полученные в исследовании новые данные дополняют сформировавшиеся прежде представления о лечении больных с местнораспространёнными формами РМЖ после неoadьювантного лекарственного лечения. Содержание работы полностью отображает результаты, полученные в результате решения поставленных задач.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Введение отражает актуальность исследования, его цель, задачи, научную новизну, практическую значимость.

Первая глава посвящена аналитическому обзору литературы. Проанализировано достаточное количество отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования. Необходимо особо отметить, что автор критически «перерабатывает» опубликованные научные работы, сравнивая результаты авторов в различных публикациях и определяя ряд противоречий в представленных данных. Отдельное внимание уделено литературным источникам, посвященным необходимости изучения краев резекции при выполнении хирургического лечения после проведенной химиотерапии. Акцентирование автором на данном аспекте хирургического вмешательства, подчеркивает необходимость ее подробного исследования. Следует отметить стилистические особенности данной главы. Материал изложен лаконично, легко читается, несмотря на обилие статистических ссылок в тексте.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. В ней подробно описан дизайн исследования, дана характеристика клинических наблюдений. В данной главе использованы данные общеклинических, морфологических и инструментальных методов

исследования. Представлена подробная характеристика пациенток, приведены результаты обследования больных. В таблицах в полном объеме представлены возрастные характеристики, распределение по стадиям, подтипам опухоли и вариантам проведенного лечения. В главе автором описываются методы статистики, способы обработки данных, соответствующие объему исследования.

Глава третья и четвертая главы полностью посвящены обсуждению хирургического лечения пациенток с местно-распространенным раком молочной железы с подробным статистическим анализом отдаленных результатов лечения. Автор использует для представления результатов как однофакторный, так и многофакторный анализы, что свидетельствует о глубокой проработке рассматриваемых данных.

Обращает на себя внимание чрезвычайно подробный анализ результатов неoadьювантной химиотерапии при различных подтипах опухоли, проведение которой позволило достигнуть полной патоморфологической регрессии злокачественной опухоли у значительного процента пациенток. Автором подчеркивается, что важной задачей проведения системной противоопухолевой терапии в неoadьювантном режиме является уменьшение размеров опухоли, что позволяет перевести опухоль из исходно нерезектабельной в резектабельное состояние. Автор выделяет три группы пациенток по степени достигнутой после проведенной неoadьювантной полихимиотерапии «резектабельности опухоли».

Фактор «резектабельности» опухоли, по мнению автора, становится весьма значимым для прогноза и перспектив снижения локо-регионарного рецидива. Пациентки, достигшие «полноценного» резектабельного статуса характеризуются наилучшим прогнозом по сравнению с нерезектабельными и условно-резектабельными пациентками. С помощью многофакторного анализа автору удалось четко аргументировать свой взгляд на возможность выполнения органосохранного лечения в группе пациенток с местно-



распространенным РМЖ после тщательного рационального отбора для данного варианта хирургического лечения.

Автор обращает внимание на наличие факта негативного влияния на частоту локо-регионарных рецидивов неизвестного статуса мутаций в генах BRCA1/2, что лишний раз подчеркивает необходимость изучения генетического статуса во всех случаях при исходном планировании лечения.

Результаты сравнительного анализа общей и безрецидивной выживаемости, представленные автором, демонстрируют отсутствие статистически достоверных различий в зависимости от выбранного варианта хирургического лечения (выполнения мастэктомии или органосохраняющего варианта). При более углубленном анализе было вновь показана значимость адекватно проведенной неоадьювантной химиотерапии и соответственно достижение полного патоморфологического ответа для улучшения показателей выживаемости пациенток.

Глава 5 настоящей работы посвящена анализу влияния сроков выполнения хирургического лечения. Проанализировано 874 наблюдений за пациентками с IIIA-IIIС стадиями РМЖ. Ответа на вопрос, каков оптимальный срок проведения второго этапа лечения, хирургического, после завершения неоадьювантной химиотерапии, в литературных обзорах в полной мере не представлено. В этой связи автор справедливо отмечает необходимость подробного изучения данного вопроса. Медиана времени до проведения хирургического лечения в общей популяции исследования составила 30 дней. По результатам проведенного автором регрессионного анализа было показано, что наиболее выраженное снижение шансов на достижение полной патоморфологической регрессии опухоли отмечалось при задержке выполнения оперативного лечения  $\geq 42$  дней с момента завершения химиотерапии. Последующий анализ показал, что задержка на указанный срок хирургического лечения ассоциируется со значимым снижением безрецидивной выживаемости пациенток. Обращает на себя внимание тот факт, что для пациенток с тройным негативным вариантом

РМЖ время до хирургического лечения имеет наибольшее клиническое значение.

Рассмотрел в данной главе автор и частоту операционных осложнений в исследуемой группе пациенток с учетом того же временного интервала. Автором использовались 3 временных периода между завершением химиотерапии и выполнением хирургического лечения и было установлено, что риски осложнений были максимальными у тех пациенток, которые были прооперированы в короткие сроки, до 21 дня с момента завершения противоопухолевой химиотерапии. Однако, автором не были выявлены различия в выживаемости между временными периодами 0-21 и 22-42 днями до выполнения хирургического лечения. Автором показано, что срок выполнения хирургического лечения до 42 дней (6 недель) ассоциируется с благоприятными непосредственными и отдаленными результатами лечения пациенток даже с «агрессивными» гистотипами РМЖ. Таким образом, автором проведен весьма важный анализ, позволяющий более четко планировать сроки хирургического лечения с минимальными осложнениями.

Глава 6 посвящена одному из важнейших вопросов патоморфологической диагностики – срочному интраоперационному исследованию. Автор справедливо отмечает спорность необходимости выполнения данного варианта исследования при проведении органосохранных операций. Срочное патоморфологическое исследование выполнялось 106 (59,2%) пациенткам из группы органосохранных операций, однако автор не выявил достоверного влияния его выполнения на частоту возникновения локорегионарных рецидивов РМЖ. По результатам проведенного автором многофакторного анализа было выявлено, что выполнение срочного патоморфологического исследования обладает независимым влиянием на длительность выполнения хирургического вмешательства при РМЖ.

Автор справедливо замечает, что основными целями лечения онкологических пациентов являются две цели – увеличение продолжительности жизни и повышение её качества. Глава 7 посвящена



анализу качества жизни пациенток, включенных в диссертационную работу. При помощи двух общеизвестных валидированных шкал, разработанных кооперативной исследовательской группой EORTC, автор проводит оценку различных аспектов жизни пациенток, от физических показателей до психологического комфорта больной. При сравнении качества жизни пациенток в различных группах исследования были отмечены статистически достоверные различия между пациентками, которым была выполнена радикальная мастэктомия и органосохраняющее лечения. Восприятие пациентками собственного тела, оценка выраженности симптомов со стороны молочной железы, выраженность симптомов со стороны верхней конечности значительно различались в обеих группах. Интересен тот факт, что различия между группами пациенток после выполнения мастэктомии и органосохраняющих вариантов хирургического лечения по ряду оценочных шкал качества жизни нивелируются за счет выполнения реконструктивно-пластических вмешательств. Доводы автора подтверждаются высокоточными статистическими расчетами.

В главе 8 автор рассматривает необходимость выполнения разметки первичной опухоли до начала проведения неoadьювантной полихимиотерапии. Сам по себе факт выполнения предварительной «разметки» первичной опухоли или регионарных лимфатических узлов не оказывал достоверного влияния на локорегионарную безрецидивную выживаемость. Однако, автор с помощью проведенного однофакторного линейного регрессионного анализа доказал, что наличие установленной метки оказалось единственным фактором, оказывающим достоверное влияние на объем резецируемой ткани, что в свою очередь благотворно сказывалось на прогнозе. А выполнение предварительной «разметки» первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов позволило сократить объем оперативного вмешательства на молочной железе и регионарных лимфатических коллекторах без снижения онкологического радикализма.

В заключении автор подводит итоги проведенного исследования в виде краткого обзора выполненной работы, анализируя полученные результаты.

По завершению исследования сформулированы 13 выводов и 6 практических рекомендации, логично вытекающие из цели, задач и содержания диссертационной работы, которые могут быть применены в клинической практике.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

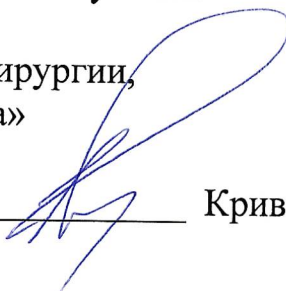
Диссертационная работа Петровского Александра Валерьевича на тему: «Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака молочной железы после неoadьювантной лекарственной терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение имеющей важное медицинское, социальное и народно-хозяйственное значение научно-практической проблемы современной онкологии, относящейся к обеспечению возможности эффективного лечения больных с местно-распространёнными формами одного из наиболее частых злокачественных новообразований человека – рака молочной железы путём внедрения новых и совершенствования известных методов диагностики и лечения.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, методическому уровню и сложности решенных задач диссертация Петровского А.В. полностью соответствует всем требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0692 /Р от 06.06.2022 предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а



ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Ведущий научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, заведующий хирургическим отделением опухолей молочной железы, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор

  
Криворотько П.В.

Подпись д.м.н., профессора Криворотько П.В. «заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России  
д.м.н.



  
Иванцов А.О.

«15» июня 2023 г.

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Тел. +7(812)439-95-55

Сайт: <https://www.niioncologii.ru>

e-mail: [dr.krivorotko@niioncologii.ru](mailto:dr.krivorotko@niioncologii.ru)