



**УТВЕРЖДАЮ**

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ онкологии»

Минздрава России,

д.м.н., профессор, академик РАН

Кит О.И.

« 14 » июля 2023 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы 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 выполненной работы**

Рак молочной железы – лидер в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. В 2019 году в Российской Федерации было зарегистрировано 73918 новых случаев развития рака молочной железы, что соответствует доле в 21,2% от числа всех выявленных злокачественных новообразований у женщин. Кумулятивный риск заболеть раком молочной железы для женщин в нашей стране составляет 6,1%. При этом за последние 10 лет прирост заболеваемости составил 21,6%, однако, несмотря на рост заболеваемости, показатель смертности постепенно снижается. В 2019 году было отмечено 21720 случаев смерти, за прошедшие 10 лет снижение смертности составило 20,7%. Во многом такие результаты обеспечило более точное понимание биологии опухолевого роста при раке молочной железы и



разработанные на этом базисе инновационные методы диагностики и лечения данного заболевания.

По мере расширения возможностей лечения рака молочной железы краеугольным камнем лечения пациенток становится не только увеличение продолжительности жизни, но и поддержания высокого качества жизни пациенток после завершения противоопухолевого лечения. Широко известно, что отдаленные последствия хирургического лечения могут оказывать негативное влияние на качество жизни пациенток спустя много лет после его проведения – например, до 40% пациенток могут испытывать отдаленные последствия лимфодиссекции спустя 10 лет после хирургического лечения по поводу рака молочной железы. В то же время, использования современных хирургических методик и методов послеоперационной лучевой и лекарственной терапии позволяет избавить значительную часть пациенток от избыточно агрессивного локального лечения, что, в свою очередь, нивелирует многие негативные последствия. Постоянно увеличивающийся объем значений об эффективности и безопасности органосохраняющих вмешательств при раке молочной железы закономерно ведет к расширению показаний к их выполнению – с одновременным возникновением новых вопросов и вызовов, на которые еще только предстоит найти ответы клиницистам и исследователям. Нерешенными остаются многие вопросы, связанные с онкологическим радикализмом иссечения первичной опухоли и достижением «чистых» краев резекции с одновременным обеспечением наилучших эстетических результатов хирургического лечения, вопросы о роли срочного интраоперационного патоморфологического исследования, а также практическом применении современных знаний о молекулярно-биологических особенностях опухоли в процессе принятия решений об объеме хирургического лечения, оптимальных сроках выполнения операции, а также лечении пациенток с исходно-неоперабельным раком молочной железы.



## **Связь с планом научно-исследовательской работы, в рамках которой выполнена диссертационная работа**

Диссертационное исследование Петровского Александра Валерьевича «Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака молочной железы после неoadъювантной лекарственной терапии» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

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

На большом клиническом материале было продемонстрировано, что в современных условиях проведение эффективной системной противоопухолевой терапии позволяет осуществить «конверсию» у 74,4% пациенток. Оперативное вмешательство было успешно проведено 693 пациенткам с первично-нерезектабельным местно-распространенным раком молочной железы. 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 местно-распространенных 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.

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.

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.

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

В диссертационной работе сформулированы оптимальные сроки проведения хирургического лечения после окончания неoadъювантной лекарственной терапии, которые составляют 3-6 недель, что должно найти свое отражение в клинических рекомендациях. Продемонстрировано, что при сохраняющемся отеке кожи или надключичной или подключичной лимфаденопатии после неoadъювантного лекарственного лечения предпочтительно проводить операцию с последующей лучевой терапией, так как данный подход улучшает безрецидивную выживаемость пациентов. Показано, что от проведения интраоперационного морфологического исследования можно отказаться в пользу планового гистологического заключения, не увеличивая при этом частоту выполнения повторных хирургических вмешательств у пациенток после неoadъювантной лекарственной терапии.

Получены данные по значимому улучшению качества жизни пациенток на фоне выполнения органосохраняющих вмешательств. Было 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.

Валидационное исследование возможности выполнения биопсии сторожевых лимфатических узлов служит основой для проведения дополнительных изысканий в направлении функционально-щадящих операций у больных местно-распространенным раком молочной железы.

#### **Личный вклад автора**

Автором сформулирована тема диссертационной работы, определена цель и дизайн исследования, поставлены задачи. 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 органосохраняющих и функционально-щадящих операций у больных местно-распространенным раком молочной железы.

#### **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования Петровского Александра Валерьевича внедрены в клиническую практику 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 (Акт о внедрении результатов исследования от 28 марта 2023 года). Результаты диссертационного исследования Петровского А.В. могут быть рекомендованы к внедрению в медицинские организации, оказывающие лечение больным раком молочной железы.

#### **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.**

По результатам исследования автором опубликовано 22 работы, в том числе 14 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 4 иных публикации по результатам исследования, получен 1 патент Российской Федерации на изобретение.

#### **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация Петровского Александра Валерьевича на тему: «Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака молочной железы после неoadьювантной лекарственной терапии» на соискание ученой степени доктора медицинских наук соответствует научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Направленность исследований п.4 Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний и п.10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов).

#### **Степень обоснованности и достоверности полученных результатов**

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» Минздрава России 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 неoadьювантной 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. Каждая глава диссертационной работы полноценно раскрывает соответствующую ее часть. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из текста диссертации и соответствуют поставленным задачам. Диссертационная работа написана хорошим литературным языком, представленные таблицы (83) и рисунки (75) наглядно отражают представленные в тексте результаты.

Все данные анамнеза, катамнеза, клинического и инструментального обследования формализованы при помощи специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных на основе электронных таблиц Excel. Статистический анализ и обработка полученных результатов проводились при помощи использования следующих пакетов программ и программного обеспечения:

- R version 4.2.1[128].
- RStudio version 2022.07.2 (b. 576, “Spotted Wakerobin);



- MedCalc Statistical Software version 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014);
- IBM SPSS Statistics version 26 (IBM Corp).

Доверительные границы к частоте и медиане определялись на основании биномиального распределения. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия «хи-квадрат», для таблиц 2 на 2 – в точном решении Фишера. Для числовых характеристик использовали представление  $M \pm m$ , или «среднее арифметическое»  $\pm$  «статистическая погрешность среднего». Для сравнения средних величин использовался метод линейного регрессионного анализа с расчетом среднего значения, доверительного интервала, стандартной ошибки и достоверности получаемых различий для константы и оцениваемых ковариат. Альтернативно мог использоваться t-критерий. Выживаемость оценена с помощью метода Каплан-Мейера, сравнение кривых выживаемости проведено с помощью Лог-ранг теста. Применялся 95% доверительный интервал и двусторонний P. Факторы риска, влияющие на выживаемость, искали при помощи регрессии Кокса (одно- и многофакторный анализы). Различия считали достоверными (статистически значимыми) при  $p < 0,05$ .

Недостатков в содержании, оформлении и статистическом анализе материала диссертационной работы не выявлено.

#### **Рекомендации по использованию материалов диссертационной работы в учебных целях**

Результаты диссертационного исследования Петровского Александра Валерьевича внедрены в учебный процесс кафедры последипломного образования врачей Департамента профессионального образования централизованных вспомогательных подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (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, Оренбургская область, по направлению подготовки (специальности) 31.08.57 Онкология.

Основные научные положения, выводы и рекомендации докторской диссертации Петровского Александра Валерьевича на тему: «Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака молочной железы после неoadъювантной лекарственной терапии» внедрены в учебный процесс кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Онкология», преподаваемой студентам, ординаторам, аспирантам по направлению подготовки 31.06.01. Клиническая медицина. Направленность Онкология (Акт о внедрении результатов диссертации в учебный процесс от 24 марта 2023 года), а также могут быть рекомендованы к внедрению в программы обучения студентов по специальности онкология других образовательных учреждений страны.

### **Заключение**

Диссертация Петровского Александра Валерьевича 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, 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.

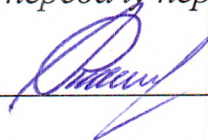
Отзыв и диссертационная работа Петровского А.В. обсуждены на научно-практической конференции отдела опухолей мягких тканей и костей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Протокол №\_6\_ от «14» июня 2023 г.

Заведующая отделом  
опухолей мягких тканей и костей  
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор,  
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63  
Тел. 8(863) 200-10-00  
onko-sekretar@mail.ru



Лариса Николаевна Ващенко

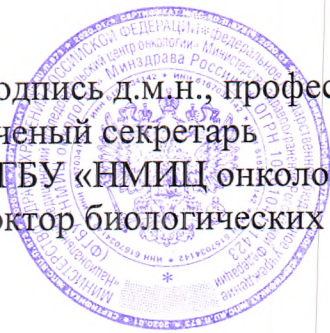
*Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных.*



Л.Н. Ващенко

Подпись д.м.н., профессора Л.Н. Ващенко «заверяю».

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России  
доктор биологических наук, профессор



Елена Алексеевна Дженкова