

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Казачкова Евгения Леонидовича
о научно-практической значимости диссертационной работы
Дуровой Анастасии Алексеевны на тему «Клинико-морфологические
особенности немелкоклеточного рака легкого, ассоциированные с
распространением опухоли по воздушным пространствам»,
представленной к защите на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям
3.1.6. Онкология, лучевая терапия,
3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Актуальность темы, ее связь с планами медицинских отраслей науки здравоохранения

Анализ статистических показателей при онкологических заболеваниях в России показывает, что рак легкого находится на третьем месте по частоте возникновения и на первом месте по смертности населения нашей страны от злокачественных новообразований, причём независимо от пола пациентов.

Что касается частоты встречаемости рака лёгкого в клинической практике, следует отметить, что наиболее часто регистрируется немелкоклеточная лёгочная карцинома. Ранние стадии немелкоклеточного рака позволяют сформировать так называемый «хирургический контингент» пациентов с карциномой лёгкого, которые являются кандидатами для оперативного лечения. В ряде случаев достаточно только хирургического вмешательства, при которых адъювантная химиотерапия не требуется. При этом важно отметить, что у пациентов данной категории существует вероятность развития рецидива, связанного с распространением опухоли по воздушным пространствам (spread through hair spaces – STAS).

Распространение опухоли по воздушным пространствам сопровождается появлением опухолевых клеток в просветах альвеол за пределами края опухоли. Длительное время такую морфологическую картину считали артефактом и связывали исключительно с механическим распространением опухолевых клеток во время оперативного вмешательства или во время вырезки операционного материала. Однако в современной онкологии феномен STAS рассматривается как критерий инвазии, ассоциированный с высоким риском рецидивов у больных с немелкоклеточным раком лёгкого на ранней стадии, который должен учитываться после резекции легкого. При этом многие авторы настоятельно рекомендуют его включение в девятое издание классификации TNM рака легких.

Таким образом, на современном этапе в клинической практике предпринимаются большие усилия для объективизации диагностики распространения опухоли по воздушным пространствам. Имеется потребность в изучении биологических свойств опухолевой ткани в зоне распространения её элементов по воздушным пространствам и уточнения прогностической значимости STAS при раке легкого II–III стадий, включая плоскоклеточный рак, что позволяет считать рецензируемое исследование безусловно актуальным.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В исследовании Дуровой А.А. было установлено, что распространение опухоли по воздушным пространствам при немелкоклеточном раке лёгкого ассоциировано с особенностями воспалительной инфильтрации паренхиматозного компонента, со степенью дифференцировки первичной опухоли и зависит от её гистологического типа. При этом показано, что распространение опухоли по воздушным пространствам ассоциирована с наличием CD68+ макрофагов и количеством CD4+ лимфоцитов в воспалительном инфильтрате паренхиматозного компонента, причём данная закономерность подкреплена математической моделью. Обнаружено, что пролиферативная активность элементов немелкоклеточного рака лёгкого в зоне STAS выше в сравнении с пролиферативной активностью опухоли в целом. Автором выявлена ассоциация гематогенного метастазирования при аденокарциноме легкого с распространением опухолевых элементов по воздушным пространствам.

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

Работа Дуровой А.А. выполнялась с использованием современных методических подходов, которые позволяют достичь цели путём решения шести поставленных задач. В исследование включено 88 пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого T1–3N0–1M0, стадии IA–IIIA. Больные в период с 2014 по 2019 годы получали комбинированное лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ. Оценивался операционный материал с изучением первичного опухолевого узла с прилежащей тканью легкого и все удаленные в соответствии с выполненным объемом операции лимфатические узлы. Критерии включения и исключения сформулированы четко. Дизайн исследования продуман и последователен. Исследование опирается на современные передовые молекулярно-

биологические методы, в частности, иммуногистохимический анализ со скрупулёзным проведением морфометрических расчётов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных подходов, что позволило автору при формулировании выводов диссертации опираться на статистически значимые параметры. Полученные результаты наглядно иллюстрированы рисунками, обилием таблиц и высококачественными микрофотографиями.

Результаты диссертационного исследования изложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Структура и общая характеристика диссертации

Объем диссертационного исследования Дуровой А.А составляет 144 страницы машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, который включает 125 источников, из них 2 – отечественных и 123 – зарубежных. Работа содержит 65 таблиц и 14 рисунков.

Вступительная часть работы демонстрирует актуальность выбранной темы, определяет цель и шесть конкретных задач. В ней также подчеркивается научная новизна, устанавливается теоретическая и практическая значимость, излагаются методологические принципы и применяемые методы, и формулируются главные тезисы, подлежащие защите. В обзоре литературы автор обобщает и анализирует последние достижения в области исследуемой проблемы. Однако следует подчеркнуть вольное обращение со ссылками на цитируемые в тексте источники: либо приводятся авторы с указанием в круглых скобках года публикации, либо в квадратных скобках фигурирует порядковый номер публикации из библиографического списка. И то и другое приемлемо, но подход к форме цитирования источников в главах диссертации следовало бы унифицировать.

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны: состав исследуемой когорты пациентов, критерии отбора и исключения, методика формирования групп, а также их клинико-морфологические особенности. Однако вызывает некоторое недоумение отсутствие каких-либо ссылок на авторов методов, методик и подходов, используемых в работе. Кроме того, полагаю, что 13 микрофотографий отменного качества логичнее было бы привести в главе 3

«Результаты собственных исследований и обсуждение», а не во второй главе работы.

Глава «Результаты собственных исследований и их обсуждение» содержит изложение полученных диссертантом результатов исследования, а именно взаимосвязи идентифицированного феномена распространения опухоли по воздушным пространствам с клинико-морфологическими особенностями немелкоклеточного рака легкого, включая особенности воспалительной инфильтрации паренхиматозного компонента, степень дифференцировки первичной опухоли, пролиферативную активность и гематогенное метастазирование при аденокарциноме легкого. Именно в этой главе были бы уместны микрофотографии, причём в большем количестве, чем приведено в работе. В третьей главе тщательно проанализированы все изучаемые параметры, их количественная характеристика представлена в виде 65 информативных и наглядных таблиц. Однако, вопреки названию этой главы, в ней на 70 страницах текста полностью отсутствует обсуждение полученных результатов. Автор лишь констатирует получение тех или иных показателей, но их интерпретация без приведения литературных источников крайне затруднена.

Попытка обсуждения результатов собственных исследований предпринята автором в главе «Заключение», которая перегружена литературными источниками, поскольку изложена на 5 страницах машинописного текста.

Вместе с тем по результатам выполненного исследования предложены разработанные авторские математические модели для прогнозирования вероятности распространения опухоли по воздушным пространствам, а также гематогенного метастазирования у больных с немелкоклеточным раком лёгкого, что имеет большое значение как стратегическая основа для проведения тактических мероприятий клиницистами-онкологами.

Проведенная работа позволила сформулировать шесть выводов, которые доказательно обоснованы и полностью подтверждены результатами исследования, что обеспечивает их полное соответствие поставленным цели и задачам.

Значимость для медицинской науки и практики полученных в диссертации результатов

В результате пошагового анализа удалось разработать две математические модели. Одна из них может способствовать прогнозированию вероятности развития STAS у больных немелкоклеточным раком легкого. Показано, что для этого предиктивную значимость имеют такие показатели, как наличие инфильтрации CD68⁺ макрофагами паренхимы первичной опухоли и степень

дифференцировки новообразования. При этом степень достоверности построенной модели оказалась высокой.

Вторая математическая модель позволяет прогнозировать вероятность гематогенного метастазирования у больных с аденокарциномой легкого стадии IA-IIIА. В этой модели прогностически значимыми оказались такие показатели, как наличие распространения опухоли по воздушным пространствам, критерий Т, критерий N, наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли, степень дифференцировки первичного опухолевого узла. Степень достоверности полученной модели также оказалось высокой.

Таким образом, диссертационная работа Дуровой А.А. отличается высокой степенью актуальности. Представленные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации подкреплены убедительными доказательствами и не вызывают сомнений в своей достоверности. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и дает представление об основных результатах работы.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет. Однако по ходу знакомства с текстом исследования возникли некоторые вопросы, которые хотелось бы обсудить.

1. В списке литературы, приведенном в диссертации, поименовано лишь 2 отечественных источника из 125 публикаций. Однако есть все основания полагать, что в доступной литературе по оппонируемой теме отечественных работ никак не меньше зарубежных. Причём как оригинальных исследований, так и фундаментальных работ по изучаемой проблеме.

2. В новизне рецензируемого исследования автор подчёркивает приоритетность выявленных закономерностей и положений, указывая на ряд впервые выполненных разделов работы. Однако истинного доказательства данных утверждений в виде патентов на изобретение, полезную модель, свидетельств о программах для ЭВМ в работе не приведено.

3. Как Вы объясните отсутствие ссылок на авторов методов и методик, поименованных в главе «Материалы и методы исследования»? Это упущение или все методы, методики и подходы к решению задач исследования следует считать авторскими? В последнем случае, чем подтверждается авторство методов и методик?

Заключение

Диссертация Дуровой Анастасии Алексеевны «Клинико-морфологические особенности немелкоклеточного рака легкого, ассоциированные с распространением опухоли по воздушным пространствам» представляет собой завершённое и самостоятельное научное исследование, в котором решена актуальная для онкологии и патологической анатомии задача, связанная с

изучением феномена STAS и его взаимосвязи с ключевыми клинико-морфологическими характеристиками немелкоклеточного рака легкого, а также с особенностями воспалительной инфильтрации, пролиферативной активности и гематогенного метастазирования.

По актуальности, объему, методическому уровню проведенного исследования и значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям пп. 9-14 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 16.10.2024) "О порядке присуждения ученых степеней", предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Дурова А.А., заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Заведующий кафедрой патологической анатомии
и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко
ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный
медицинский университет" Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Е.Л. Казачков

«17» ноября 2025

Подпись профессора Казачкова Е.Л. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО "Южно-Уральский
государственный медицинский университет" Минздрава России
доктор исторических наук

М.В. Егорова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес организации: 454141, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

Телефон: +7 (351) 240-20-20. Электронная почта: kanc@susmu.su.
<https://susmu.su/>

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Козлова Вадима Викторовича
о научно-практической значимости диссертационной работы
Дуровой Анастасии Алексеевны «Клинико-морфологические особенности
немелкоклеточного рака легкого, ассоциированные с распространением опухоли по
воздушным пространствам», представленной к защите на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая
терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Актуальность темы, ее связь с планами медицинских отраслей науки здравоохранения

Рак легкого занимает третье место в структуре онкологических заболеваний и лидирует среди всех злокачественных новообразований по смертности в России, затрагивая как мужчин, так и женщин.

В клинической практике немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является наиболее распространенным типом. Больные с ранними стадиями считаются резектабельными, а для ряда пациентов может быть выполнено только хирургическое лечение без адъювантной химиотерапии. Тем не менее, у этих пациентов существует риск рецидива, который может быть обусловлен, в частности, распространением опухоли по воздушным пространствам (Spread Through Air Spaces – STAS).

Распространение опухоли по воздушным пространствам – это наличие опухолевых клеток в просветах альвеол за пределами края опухоли. Долгое время ошибочно полагали, что данная морфологическая картина не является истинным отражением биологических процессов, а представляет собой лишь артефакт, вызванный механическим переносом опухолевых клеток в ходе операции или во время вырезки операционного материала. Современные представления рассматривают распространение опухоли по воздушным пространствам как критерий инвазии, ассоциированный с высоким риском рецидивов у больных с немелкоклеточным раком легкого на ранней стадии после резекции легкого. Многие авторы настойчиво рекомендуют его включение в девятое издание классификации TNM рака легких.

Таким образом, большие усилия предпринимаются для объективизации диагностики распространения опухоли по воздушным пространствам в клинической практике. Имеется потребность в изучении биологических свойств опухолевой ткани в зоне распространения по воздушным пространствам и уточнения прогностической значимости STAS при раке легкого II–III стадий, включая плоскоклеточный рак.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные результаты диссертационного исследования продемонстрировали наличие ассоциации распространения опухоли НМРЛ по воздушным пространствам с особенностями воспалительной инфильтрации паренхиматозного компонента и степенью дифференцировки первичной опухоли. В результате проведенного исследования было выявлено, что пролиферативная активность опухоли в зоне STAS превышает пролиферативную активность опухоли в целом. Кроме того, была замечена корреляция распространением опухолевых элементов по воздушным пространствам с гематогенным метастазированием при аденокарциноме легкого.

Степень обоснованности научных положений. Выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Включенные в исследование пациенты (n=88) с диагнозом НМРЛ (T1–3N0–1M0, стадии IA–IIIA) в период с 2014 по 2019 годы получали комбинированное лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ, в последующем производилась оценка операционного материала, включающего первичный опухолевый узел с прилегающей легочной тканью и все лимфатические узлы, удаленные в ходе операции. Сроки наблюдения за пациентами с момента постановки диагноза составили 5 лет. При планировании работы были четко определены условия включения и исключения пациентов, тщательно и логично разработана методология исследования.

Для проведения исследования был задействован современный молекулярно-биологический инструментарий, включая детальный иммуногистохимический анализ. Обработка полученных данных осуществлялась с применением комплекса передовых статистических методов, обеспечивающих точность анализа. Результаты представлены в наглядной форме, дополненные иллюстративными рисунками, таблицами и высококачественными микрофотографиями, демонстрирующими ключевые аспекты. Научные положения и выводы, сформулированные по итогам работы, являются обоснованными и статистически достоверными.

Результаты, полученные в рамках диссертационного исследования, были представлены и получили освещение на научно-практических конференциях, различного уровня. По теме работы опубликовано 5 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Структура и общая характеристика диссертации

Диссертация представлена на 144 страницах машинописного текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литератур, характеристика

материалов и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, который включает 125 источников, из них 2 – отечественных и 123 – зарубежных. Работа содержит 65 таблиц и 14 рисунков. Во введении обоснована актуальность исследования, определены его цель и шесть задач, раскрыта научная новизна, установлена теоретическая и практическая значимость, описаны методология и примененные методы, а также сформулированы ключевые положения, подлежащие защите.

Представленный обзор литературы посвящен анализу актуальной информации по рассматриваемой проблеме. Глава «Материалы и методы» включает детальное описание: совокупности клинических данных, условий отбора и исключения пациентов, подходов к формированию групп исследования, а также их клинических и морфологических показателей.

В разделе «Результаты собственных исследований и их обсуждение» представлены данные о корреляции между распространением опухоли по воздушным пространствам и клинико-морфологическими характеристиками немелкоклеточного рака легкого. Особое внимание уделено особенностям воспалительной инфильтрации, степени дифференцировки опухоли, ее пролиферативной активности и гематогенному метастазированию при аденокарциноме легкого. По результатам проделанной работы были сделаны шесть выводов, отличающихся высокой степенью обоснованности. Эти выводы полностью подтверждаются данными исследования и соответствуют намеченным целям и задачам.

Значимость для медицинской науки и практики полученных в диссертации результатов

Полученные результаты позволили разработать две математические модели. Первая модель, с высокой степенью достоверности, прогнозирует вероятность развития STAS у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в которую вошли такие показатели, как наличие инфильтрации CD68+ макрофагами паренхимы первичной опухоли и степень дифференцировки новообразования. Вторая модель, также с высокой степенью достоверности, прогнозирует вероятность гематогенного метастазирования у пациентов с аденокарциномой легкого стадий IA-IIIА, с такими показателями как, наличие распространения опухоли по воздушным пространствам, критерий Т, критерий N, наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли, степень дифференцировки первичного опухолевого узла.

В целом необходимо отметить, что диссертационная работа Дуровой Анастасии Алексеевны является своевременной и значимой, а научные положения, выводы и рекомендации, представленные в ней, полностью аргументированы и обладают высокой степенью достоверности.

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертационной работы и дает представление об основных ее разделах и полученных результатах.

Однако в работе можно отметить небольшое количество замечаний, которые не снижают научной ценности полученных результатов и хорошего впечатления от работы. Присутствует некоторое количество опечаток, неправильных падежей и стилистические ошибки. Некорректно расшифровывается на английском языке аббревиатура STAS, используется понятия секторальная резекция легкого, сублобэктомия.

Включение в работу пациентов с объемом вмешательства сегментэктомия и/или атипичная резекция позволило бы более глубоко изучить значение STAS, как фактор локо-регионарного рецидива при НМРЛ, что играет важную практическую значимость.

При прочтении работы возникли следующие вопросы:

1. В вашей работе все ли пациенты с IB стадией получали адъювантную химиотерапию? Или с учетом факторов неблагоприятного прогноза?
2. Изучалась ли в вашей работе разница по влиянию на риск гематогенного и лимфогенного метастазирования в зависимости от ограниченного или обширного распространения STAS?
3. Подразумевает ли использование математическое модели для прогнозирования вероятности распространения опухоли по воздушным пространствам при немелкоклеточном раке легкого трансторакальной трепан-биопсии опухоли? Возможны ли технические особенности этой процедуры?
4. У пациентов с IA стадией (19 пациентов) было ли выявлено STAS?

Заключение

Представленная на соискание степени кандидата медицинских наук диссертация Дуровой А.А. «Клинико-морфологические особенности немелкоклеточного рака легкого, ассоциированные с распространением опухоли по воздушным пространствам» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой. Данное исследование предлагает решение актуальной для онкологии и патологической анатомии задачи - определение корреляционных связей между развитием феномена STAS и клинико-морфологическими характеристиками немелкоклеточного рака легкого, особенностями воспалительной инфильтрации, пролиферативной активности и гематогенного метастазирования данного вида опухоли.

По актуальности, объему, методическому уровню проведенного исследования, значимости полученных результатов работа полностью

соответствует требованиям пп. 9-14 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 16.10.2024) "О порядке присуждения ученых степеней", предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Дурова Анастасия Алексеевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук

В.В. Козлов

«19» сентября 2025

Подпись д.м.н. Козлова В.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

М.Ф. Осипенко



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес организации: 630091, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. <https://ngmu.ru/> Телефон: +7 (383) 222-32-04, Электронная почта: rector@ngmu.ru.