

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, Гривцовой Людмилы Юрьевны на диссертационную работу Джуманазарова Темирбека Матчановича на тему «Иммунорфологическая характеристика костного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Актуальность темы

Рак легкого вот уже многие годы занимает лидирующие позиции заболеваемости и смертности в структуре онкологической патологии. Ежегодно регистрируется более 2 млн. новых случаев рака легкого. Высокая заболеваемость отмечается как в странах Европы, США, так и в России. Лидирующие позиции рака легкого в структуре заболеваемости и смертности онкологических больных диктуют необходимость постоянного изучения данного заболевания.

При НМРЛ используются все существующие методы лечения: хирургический, лучевой, лекарственный, и тактика лечения зависит от стадии заболевания и общего состояния пациента. Однако вопрос персонализации программ комбинированного и комплексного лечения НМРЛ и оптимальной последовательности применения различных методов в рамках этих программ изучен недостаточно и требует обсуждения. Следует отметить, даже после радикальной операции частота локальных и регионарных рецидивов, а также отдаленных метастазов остается достаточно высокой. Клинико-биологические особенности НМРЛ (разнообразие гистологических форм, способность к распространению как лимфогенным, так и гематогенным путем) позволяют добиться успеха в лечении этого заболевания только тогда, когда опухолевый процесс не вышел за пределы пораженного органа и ближайших зон регионарного метастазирования. В случаях диагностики рака легкого на ранних

стадиях, благодаря возможности выполнения хирургического вмешательства, 5-летняя выживаемость может достигать 50%.

Естественно, ожидать благоприятных результатов лечения при выявлении опухоли на ранних стадиях. Ранняя диагностика заболевания и точное определение распространенности НМРЛ определяет эффективность лечения и имеют решающее значение при выборе лечебной тактики.

Диагностика гематогенного распространения злокачественных новообразований на ранних стадиях – одна из главных проблем современной онкологии. Морфологически единичные опухолевые клетки не определяются, и требуется применение высокочувствительных иммунологических методов. Накопленные данные литературы свидетельствуют о том, что количественное определение и характеристика диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) служат источником важной прогностической информации при многих опухолях негемопоэтической природы и доказана неоднократно. В многочисленных клинических исследованиях выявлена достоверная корреляция между наличием ДОК в костном мозге и ухудшением выживаемости больных. ДОК являются единственным признаком болезни и считаются предвестниками метастазирования, оставаясь в течение длительного периода времени бессимптомными. Но даже наличие единичных ДОК в организме таит в себе большую угрозу, поскольку, сохранив пролиферативный потенциал, они могут реализоваться в клинические метастазы спустя годы.

Подводя итоги имеющихся на сегодня результатов лечения НМРЛ, следует отметить, что его эффективность довольно скромна и существуют большие трудности на пути достижения значимых улучшений в выживаемости больных данной категории и требует тщательной диагностики и лечения больных НМРЛ.

Научная новизна диссертационной работы

В данной работе, впервые в России в костном мозге изучено диссеминированные опухолевые клетки, субпопуляция лимфоцитов и гемопоэз

у больных НМРЛ. Выявлено, что наличие диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге коррелирует с высокой степенью дифференцировки НМРЛ. Достоверно показано, что диссеминированные опухолевые клетки более часто выявляются при аденокарциноме, чем при плоскоклеточном раке. Показано, при плоскоклеточном раке отмечается более высокое содержание костномозговых Т- и НК-клеток, а аденокарцинома характеризовалась В-клеточной реакцией. Также описывается наличие CD4-позитивных цитотоксических лимфоцитов и экспрессия на эффекторах CD27 при аденокарциноме.

Тем самым, в перспективе полученные автором результаты могут более точно оценивать степень распространенности опухолевого процесса у больных НМРЛ, выявляя ранний процесс гематогенной диссеминации опухоли, и могут стать основой для разработки индивидуальных подходов и рассмотрения вопроса о дополнительном лекарственном лечении у данной категории больных.

Степень обоснованности научных положений и выводов сформулированных в диссертации, их достоверность

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки). На достаточном клиническом материале с использованием широкой панели моноклональных антител, автором изучен диссеминированные опухолевые клетки и субпопуляции лимфоцитов в костном мозге больных НМРЛ как локализованных, так и распространенных стадий.

Иммунологическое исследование костного мозга проводилось методом многопараметровой проточной цитометрии, позволяющей проводить анализ большого числа событий с высокой скоростью. Морфологический метод заключался в подсчете миелограмм, поиск опухолевых клеток в костном мозге.

Работа основана на результатах проспективного исследования (68 больных НМРЛ), проведенного в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2018-2019 гг. Автор указывает, что наличие диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге достоверно коррелирует с высокой степенью дифференцировки НМРЛ.

Достоверность результатов данной работы обеспечена высоким методологическим уровнем, использованием современных высокоинформативных методов исследования и статистического анализа. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, сформулированные выводы и методология обозначают достижение поставленной цели.

Общая характеристика работы

Работа изложена по традиционной схеме на 136 листах машинописного текста, состоит из введения, главы литературного обзора, материала и методов, результата исследования, обсуждения результатов и выводов. Список литературы включает 188 отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 39 таблицами.

Во **введении** описана актуальность научного труда, изложены цель и задачи работы, обоснована научная новизна и практическая значимость исследования, определены основные положения, выносимые на защиту. Замечаний по разделу не имеется.

В **1 главе** описана характеристика проблемы и лечения больных немелкоклеточным раком легкого, полностью отражает состояние изучаемой проблемы. Особенно подробно описано молекулярно-биологические особенности опухоли, изучение диссеминированных опухолевых клеток и их прогностическая значимость при НМРЛ. В данной главе излагается сложная система взаимодействия опухоли и иммунитета и значения различных популяций иммунокомпетентных клеток. Также описываются особенности

гемопоза, что имеет немало важное значение при злокачественных новообразованиях. Автор использует сведения не только последних лет, но и более ранние источники, что позволяет проследить эволюцию взглядов, помогая сформировать и обосновать современные позиции в этом вопросе. Представленные данные и проведенный анализ свидетельствует о глубоком изучении и понимании автором вышеуказанной проблемы. Замечаний по главе нет.

В главе 2 представлена характеристика материала и методов клинико-иммунологического исследования 68 больных НМРЛ в ходе проспективного анализа с подробным распределением по анатомо-морфологическим критериям. Детально описаны иммунологические методы исследования. Для данного исследования всем больным под медикаментозной седацией выполнялась стерильная пункция. В работе диссеминированные опухолевые клетки выявлялись по отсутствию экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45 в сочетании с экспрессией EPCAM или KL-1 в костном мозге, популяции костномозговых Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-клеток изучены на основании экспрессии антигенов: CD3, CD2, CD4, CD8, CD19, CD20, CD16, CD27, CD25. Проведена тщательная статистическая обработка полученных результатов исследования.

Замечаний по этой главе нет.

Глава 3 - результаты исследования. Глава начинается с анализа морфологического состава костного мозга больных НМРЛ, подсчет миелограммы и поиск опухолевых клеток. Вторым этапом выполнялся иммунологическая оценка методом проточной цитометрии с пороговым уровнем значения 1 опухолевая клетка на 10млн. миелокариоцитов. Выявлено, что диссеминированные клетки обнаружены у 27 больных (43,5%). Автор указывает, что диссеминированные опухолевые клетки выявлены на всех стадиях НМРЛ, даже в I-II стадиях, наиболее перспективных в плане

положительных результатов лечения, данный факт свидетельствует о раннем процессе гематогенного метастазирования. Значительный интерес представляет исследование взаимосвязи таких признаков, как возраст, пол, стадия заболевания, размеры опухоли, статус регионарных лимфатических узлов, степень дифференцировки опухоли с наличием диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге. Результаты указывает, что взаимосвязи с полом и поражением костного мозга больных не выявлено. При аденокарциноме чаще выявлено поражение костного мозга диссеминированными опухолевыми клетками по сравнению с плоскоклеточным раком. При этом наибольшая частота диссеминированных опухолевых клеток выявлена при высокодифференцированном раке. При оценке взаимосвязи с N статусом установлено, что отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах не означало отсутствие диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге. В случаях, когда лимфатические узлы были интактны, поражение костного мозга установлено в 46,4% (13 из 28) случаев.

При изучении взаимосвязи размеров опухоли с характеристиками гранулоцитарного ростка обнаружено снижение индекса созревания нейтрофилов, которое наблюдалось чаще при небольших размерах первичной опухоли. При оценке средних значений показателей миелограмм в зависимости от ДОК статуса, достоверных отличий в группах с наличием и отсутствием диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге не выявлено. У 68,0% больных в КМ которых установлено наличие диссеминированных опухолевых клеток, был снижен индекс созревания гранулоцитов, в то время как при ДОК негативном статусе только у 56,3% больных отмечалось снижение индекса созревания гранулоцитов, разница не была статистически значимой. Вероятно, изменения в КМ происходят постепенно и зависят от количества диссеминированных опухолевых клеток и их активности.

В работе указывается, по результатам проведенного анализа отмечен факт преобладания зрелой Т-клеточной популяции лимфоцитов КМ (CD3), CD8+ лимфоцитов у мужчин, и при плоскоклеточном типе НМРЛ. При изучении взаимоотношений морфологического типа НМРЛ и уровня В-лимфоцитов обнаружилось, что CD20+CD45+ клетки также преобладали при АК легкого в сравнении с ПКР. Таким образом, есть все основания считать более высокие уровни зрелых костномозговых В-лимфоцитов характерными для АК легкого. Обнаружение CD4+Перфорин+, CD27+Перфорин+ лимфоцитов в КМ больных НМРЛ, а также наличие достоверной связи данных популяций с гистологическим типом опухоли является новым фактом, который требует более детального изучения и на большей выборке больных. Замечаний по главе нет.

В главе 4 автор проводит обсуждение полученных результатов. На фоне изложения содержания, автор акцентирует на главные положения работы резюмируя результаты своего исследования по отдельным позициям обосновывает свои выводы, которые четко отражают все основные полученные и значимые результаты. Замечаний по заключению и выводам не имею.

Таким образом, в данной работе автором получены абсолютно новые факты, как с практической, так и с фундаментальной точки зрения. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Заключение

Обобщая вышеизложенное можно заключить, что диссертационная работа Джуманазарова Темирбека Матчановича на тему «Иммунотоморфологическая характеристика костного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого» является самостоятельным законченным научным трудом, в котором сформулированы положения для решения актуальной задачи онкологии. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых

степеней» №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 2 августа 2016 года №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024 и от 01 октября 2018г. №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.

Заведующая отделом лабораторной медицины

и лабораторией клинической иммунологии

МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ

«НМИЦ радиологии» Минздрава России

доктор биологических наук

89168184487

grivtsova@mail.ru

Л.Ю.Гривцова

21.12.2020г.

Подпись д.б.н. Гривцовой Л.Ю. заверяю:

Ученый секретарь МРНЦ им. А.Ф. Цыба

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Кандидат медицинских наук

Н.А. Ненцова



Почтовый адрес: 249031, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4.

Тел.: +7 (484) 399-31-30, +7 (495) 150-11-22.

E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, сайт: <http://mrrc.nmicr.ru>