

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Соловьев Владимир Алексеевич

«30» ноября 2020



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, о научно – практической значимости диссертационной работы 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 выполненной работы**

Диагностика и лечение наиболее распространенной опухоли человека, рака легкого остается проблемой клинической онкологии. Хирургическое лечение является основным методом, который позволяет надеяться на полное излечение больного преимущественно на ранних стадиях заболевания и при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Немелкоклеточный рак легкого является гетерогенной опухолью и составляет подавляющее число случаев злокачественных новообразований легкого, достигая 80%. Однако даже при выявлении НМРЛ на ранних стадиях (I-II) заболевания у 20 - 40 % больных не удается достичь полного излечения или 5-летней безрецидивной выживаемости. Причиной неудач при хирургическом лечении больных раком легкого является прогрессирование опухоли, в основном, реализация отдаленных метастазов, которые не удалось выявить на доклинической стадии, даже с применением всех современных методов

диагностики. Дополнительная лучевая терапия у больных раком легкого на ранних стадиях заболевания без метастазов в регионарных лимфатических узлах не улучшила отдаленные результаты лечения, так как она, как и хирургический метод, является местным методом воздействия на болезнь. Высокая заболеваемость, смертность и агрессивность рака легкого дают повод для поиска новых подходов в диагностике, прогнозировании и лечении этого заболевания. На протяжении уже многих десятилетий одной из главных проблем в онкологии, по-прежнему требующей решения, является гематогенное метастазирование рака легкого, одним из проявлений которого является обнаружение диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозгу (КМ). Эта проблема до настоящего времени остается малоизученным аспектом биологии рака легкого, так как метастазы в костный мозг остаются частой причиной смерти больных раком легкого.

На современном этапе развития онкологической науки, взгляды ученых устремлены на понимание механизмов канцерогенеза и выявление новых мишеней для таргетной и иммунотерапии в онкологии. При этом важное значение отводится изучению субпопуляционного состава лимфоцитов у онкологических больных. Исследования направлены на анализ популяций лимфоцитов, как циркулирующих в периферической крови, так и инфильтрирующих опухоль. Особое внимание в последние десятилетия уделяется изучению лимфоцитарных популяций костного мозга, что существенно изменяет взгляд на концепцию взаимодействия опухоли и иммунной системы. Открываются совершенно новые аспекты противоопухолевого ответа, которые выявляют двойственный характер этих взаимодействий. Следует отметить, что по результатам ряда исследований субпопуляций лимфоцитов костного мозга становится очевидной важность изучения субпопуляций лимфоцитов у онкологических больных при наличии поражения костного мозга. Данные нескольких работ свидетельствуют, что иммунокомпетентные клетки в костном мозге могут играть важную роль в предотвращении развития микрометастатических очагов.

Учитывая выше изложенное, диссертационная работа Джуманазарова Т.М., в которой использованы морфологический и иммунологический методы определения

диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге (подсчет миелограмм, поиск опухолевых клеток в КМ; иммунологическое исследование КМ, многопараметровая проточная цитометрия в 8-цветной панели антител) позволяющие более точно оценивать степень распространенности опухолевого процесса у больных НМРЛ, выявляя ранний процесс гематогенной диссеминации опухоли, является актуальной темой исследования в клинической онкологии, имеющей важное научное и практическое значение.

### **Связь темы диссертации с планом основных научных работ**

Диссертационная работа Джуманазарова Темирбека Матчановича на тему «Иммуноморфологическая характеристика костного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов сформулированных в диссертации.**

Научная новизна диссертационной работы, выполненной Т.М. Джуманазаровым очевидна. Автором выполнено проспективное исследование, включающее анализ 68 пациентов немелкоклеточным раком легкого, которые прошли обследование и получали лечение в отделении торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2018 по 2019 гг. Впервые в России проведено изучение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге, субпопуляций костномозговых лимфоцитов и изучение гемопоэза у больных НМРЛ.

Установлено, что наличие диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге достоверно коррелирует с высокой степенью дифференцировки НМРЛ. Частота выявления диссеминированных опухолевых клеток при аденокарциноме была несколько выше, чем при плоскоклеточном раке. Показано, что субпопуляционный состав клеток костного мозга имеет взаимосвязь с гистологическим вариантом НМРЛ. Впервые установлено, что эффекторные (перфорин-содержащие) популяции лимфоцитов костного мозга имели связь с гистологическим вариантом НМРЛ: - для

аденокарциномы было характерно наличие CD4-позитивных цитотоксических лимфоцитов и экспрессия на эффекторах CD27.

Также, по результатам проведенного анализа взаимосвязи ДОК статуса с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, установлено, что диссеминированные опухолевые клетки при НМРЛ выявлены в 43,5% случаях, при этом даже у больных с локализованным опухолевым процессом.

Детальный анализ, с применением современных компьютерных и статистических методов обработки полученных результатов свидетельствует об их несомненной достоверности и выполнены на высоком научно-методическом уровне. Выводы диссертационной работы четко сформулированы, аргументированы, обоснованы и соответствуют поставленным задачам исследования.

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

Результаты диссертационного исследования имеют существенное значение как для науки, так и для практического здравоохранения. Определение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге позволяет более точно оценивать степень распространенности опухолевого процесса у больных НМРЛ. Это может служить основанием для рассмотрения вопроса о дополнительном лекарственном лечении у этой категории больных. Выявленная связь эффекторных субпопуляций лимфоцитов КМ (CD27+перфорин+) с гистологическим вариантом рака легкого позволяет выделить группу потенциальных кандидатов для иммунотерапии агонистами CD27.

Учитывая полученные результаты в отношении лимфоцитарных популяций КМ, целесообразно принять во внимание, что для разных гистологических форм характерны разные варианты иммунного ответа (Т-, НК-клеточного или гуморального). Это поможет более направленно планировать таргетную и иммунотерапию у больных НМРЛ, выбирая препараты, влияющие на гуморальное или клеточное звено противоопухолевого ответа.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные диссертантом результаты могут быть внедрены в клиническую практику для прогнозирования течения немелкоклеточного рака легкого, а также создают теоритическую базу для применения иммунотерапии агонистами CD27. Вместе с тем идентификацию диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных НМРЛ необходимо рассматривать не только с позиций скрининга больных для выбора тактики лечения, но и с точки зрения потенциальной мишени для новых подходов в лекарственной терапии.

### **Структура и содержание работы**


Диссертация оформлена в традиционном стиле, изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования собственных результатов, обсуждения, выводов и указателя литературы. Список использованной литературы включает 188 источника, среди которых 30 отечественных и 158 зарубежных. Текст иллюстрирован 19 рисунками и 39 таблицами. Цель и задачи исследования сформулированы логично, выводы полностью отражают содержание работы. В автореферате представлены все разделы диссертации, и полностью отражает содержание диссертации. В 3 печатных работах, опубликованных в рецензируемых научных журналах, материалы исследования отражены с достаточной полнотой. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

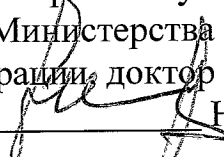
### **Заключение**

Диссертация Джуманазарова Т.М. на тему «Иммуноморфологическая характеристика костного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором анализа осуществлено решение актуальной научной и практической задачи онкологии: прогнозирование течения немелкоклеточного рака легкого. Диссертационная работа соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской

Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на научной конференции хирургической клиники, отделения хирургии опухолей кожи, мягких тканей, шеи с койками торакальной онкологии и койками хирургии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства Здравоохранения РФ (протокол № 11 от «27» ноября 2020года).

Заведующий научно - исследовательским отделом хирургии и хирургических технологий в онкологии  
ФГБУ «РНЦРР» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  Чиквадзе Владимир Давидович

Подпись профессора В.Д. Чиквадзе «заверяю»  
Заместитель директора по научной работе  
ФГБУ «РНЦРР» Министерства Здравоохранения  
Российской Федерации, доктор медицинских наук  
профессор  Нуднов Николай Васильевич



117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России  
+7 (495) 333-91-20, +7 (499) 120-65-10  
[mailbox@rncrr.ru](mailto:mailbox@rncrr.ru)