

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Полоцкого Бориса Евсеевича на диссертационную работу Джуманазарова Темирбека Матчановича на тему «Иммунотоморфологическая характеристика костного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Актуальность темы исследования. Проблема лечения рака легкого представляют собой одну из самых значимых медицинских и общественных проблем как в России, так и в большинстве стран Мира. В течение многих лет хирургический метод лечения рака легкого остается золотым стандартом и ведущим даже в составе комбинированной и комплексной терапии. В тоже время обобщенная 5-летняя выживаемость больных даже с относительно ранними стадиями (I - IIА) рака легкого, после хирургического лечения, составляет около 50% с последующим развитием отдаленных метастазов.

Безусловно, скрининг (там, где он возможен) и максимально более раннее выявление опухолей являются основным значимым шансом на выздоровление и основой (на сегодняшний день и обозримое будущее) "стратегического" успеха лечения больных злокачественными образованиями в целом и рака легкого в том числе. Возможности современной клинической онкологии позволяют значимо приблизиться к определению распространения опухоли, стадировать новообразование в соответствии с современной классификацией и использовать лечение по сегодняшними стандартами.

В то же время опухоль, даже совсем небольшая, уже может дать микроскопические отсевы (микрочелюстактазы) в отдаленные органы и ткани, что определяется ее изначальной биологией; т.е. иметь системный характер. Именно метастазы являются основной причиной смерти онкологических больных. И если хотя бы несколько жизнеспособных опухолевых клеток останутся в организме пациента даже после R0 операции, то неминуемо

приведет к неудовлетворительным результатам, так как этот метод воздействия на опухоль (как и лучевой) являются локальными. Известно, что даже после радикальной операции при размерах опухоли менее 1 см без поражения региональных лимфатических узлов, пациенты имеют неоптимальный прогноз: 8% пациентов умирают от заболевания, а у более 25% болезнь рецидивирует в течение 5 лет. Неудовлетворительные результаты лечения больных раком легкого не только в распространенных, но и при относительно ограниченных стадиях заболевания, а также высокая летальность подталкивает онкологов к поиску новых, более углубленных патогенетически обоснованных подходов к уточнению распространенности опухоли (стадированию), прогнозированию этого заболевания и совершенствованию лечения.

На протяжении последних десятилетий одним из перспективных направлений является диагностика гематогенного метастазирования в костный мозг. Установлено, что диссеминированные опухолевые клетки (ДОК), колонизирующие костный мозг (КМ), приобретая новые биологические свойства, имеют большой метастатический потенциал. В настоящее время усилия ученых направлены на разработку различных стратегий повышения эффективности противоопухолевого иммунного ответа, и значительная доля научных исследований посвящена изучению иммунобиологических механизмов гематогенного метастазирования. В этом контексте интересно, что ДОК в КМ по своим характеристикам схожи со стволовыми клетками. Они могут экспрессировать стволовклеточные антигены, обладают пластичностью, способны к самоподдержанию и обратимому состоянию покоя, а также проявляют устойчивость к химио-лучевому лечению.

Последние годы углубленно изучаются и позиционируются как приоритетные направления – мультимодальные подходы: иммунотерапия + химиотерапия, иммунотерапия + иммунотерапия, химиотерапия + радиотерапия + иммунотерапия. Но пожалуй, самым многообещающим является неoadьювантное использование иммунотерапии при локализованных

и местно-распространенных опухолевых процессах. Все это позволяет увидеть эволюцию наших взглядов и определяет перманентную необходимость оценки и систематизации методологических аспектов. Совершенствование эффективного расширенного подхода к уточнению распространенности опухоли (стадированию) вкупе с развитием онкоиммунологии позволит оптимизировать лечение больных немелкоклеточным раком легкого. Именно это обосновывает актуальность и необходимость данного исследования.

Степень обоснованности научных положений и выводов по диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа обладает высокой научно-практической значимостью, безусловно обосновывает продолжение многообещающих научных разработок в этом и смежных направлениях и уже сегодня может быть использована в клинической онкологии.

Автор провел проспективное исследование в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2018-2019 гг., включившего 68 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), которым были выполнены различные объемы оперативного вмешательства. Для исследования костного мозга применена широкая панель моноклональных антител для иммунофенотипирования КМ у этих пациентов. В работе были использованы морфологический и иммунологический методы. Морфологический метод включал в себя подсчет миелограмм. Для иммунологического исследования костного мозга использована многопараметровая проточная цитометрия. Впервые в России проведено изучение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге, субпопуляций костномозговых лимфоцитов и изучение гемопоэза при НМРЛ.

Анализ результатов исследования показал взаимосвязь статуса ДОК с клиничко-морфологическими характеристиками опухоли; установлено, что ДОК при НМРЛ выявляются в 43,5% случаев, при этом даже у больных с локализованным опухолевым процессом. Последнее отражает то, что

гематогенное метастазирование начинается уже на ранних этапах развития НМРЛ. Отмечено, что ДОК достоверно чаще обнаруживаются при высоко дифференцированном раке, и что они несколько чаще отмечались при аденокарциноме, чем при плоскоклеточном раке. Впервые показано, что субпопуляционный состав клеток костного мозга имеет взаимосвязь с гистологическим вариантом НМРЛ.

Все полученные результаты и выводы, научно обоснованы и достоверны, что обеспечено достаточным числом наблюдений и использованием современных методов статистического анализа.

Оценка содержания работы.

Диссертационная работа построена по традиционной схеме, изложена на 136 листах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав и выводов. Указатель литературы включает 188 источника: 30 отечественных и 158 зарубежных. Текст иллюстрирован 19 рисунками и 39 таблицами.

Во **введении** автором изложены актуальность проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, научно-практическое значение, указаны методы и методология исследования, обоснована степень достоверности и апробация полученных результатов, структура диссертации.

В **главе 1 «Обзор литературы»** представлен подробный обзор отечественных и зарубежных источников по рассматриваемой теме. Детально описано изучение микрометастатических очагов (диссеминированных опухолевых клеток), микроокружения опухоли, иммунологических факторов организма больного, включая популяционный состав лимфоцитов костного мозга и особенностей гемопоэза при НМРЛ, что может дать ответы на назревшие вопросы. Также, представлена прогностическая роль диссеминированных опухолевых клеток при НМРЛ, обнаружена связь между наличием поражения костного мозга и ухудшением общей выживаемости или высокой частотой рецидивов. Глава написана подробно, хорошим языком,

читается с интересом. Свидетельствует о глубоком понимании автором этой проблемы.

В главе 2 «Материалы и методы» разносторонне представлены клинико-анатомическая характеристика 68 больных НМРЛ, методы обследования, а также иммунологические методы исследования, методико-статистическая обработка полученных результатов исследования.

Всем больным под медикаментозной седацией выполнялась стерильная пункция. В костномозговом пунктате определялись диссеминированные клетки (CD45-ЕрСАМ+(KL-1+)); популяции костномозговых Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-клеток изучены на основании экспрессии следующих антигенов: CD3, CD2, CD4, CD8, CD19, CD20, CD16, CD27, CD25.

Принципиальных замечаний по этой главе нет, на стилистические погрешности указано автору.

В Главе 3 «Результаты исследования» автор детально описывает диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге у больных НМРЛ и их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Первым этапом в работе проводилось морфологическое изучение костного мозга, далее выполнена иммунологическая оценка методом проточной цитометрии.

В результате выявлено, что диссеминированные клетки обнаружены в 43,5% случаев. Также были исследованы взаимосвязи таких признаков, как возраст пациента, пол, стадия заболевания, характеристика первичной опухоли (Т), статус регионарных лимфатических узлов (N), степень дифференцировки опухоли (G) с наличием диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных НМРЛ. Автор указывает, что взаимосвязи с полом и поражением костного мозга больных не выявил. Интересным и принципиально важным фактом оказалось то, что диссеминированные опухолевые клетки выявлены на всех стадиях НМРЛ. Этот факт свидетельствует о раннем процессе гематогенного микрометастазирования,

даже в I-II стадиях, наиболее перспективных в плане положительных результатов лечения.

Оценка наличия диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге в зависимости от гистологического вида опухоли обнаружила, что поражение костного мозга чаще наблюдалось при аденокарциноме, чем при плоскоклеточном раке. Также чаще (ДОК) отмечены при высокодифференцированном раке (G1).

В работе проведена анализ наличия взаимосвязи между ДОК статусом и показателями миелограммы больных НМРЛ. Следует признать, что есть тенденция к перестройке костномозгового микроокружения диссеминированными опухолевыми клетками, однако не все описанные наблюдения носили достоверный характер. Следует подчеркнуть, что при исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга, автором впервые показано, что плоскоклеточный рак характеризуется в большей степени Т- и НК-клеточными проявлениями иммунитета, а аденокарцинома – гуморального иммунитета. Помимо этого, установлен факт достоверно более высоких показателей CD27-позитивных клеток, экспрессирующих перфорин, при аденокарциноме легкого. Принципиальных замечаний по главе нет, анализ полученных результатов логичен и корректен.

В главе 4 «Обсуждение результатов и заключение» автор излагает основные положения и резюмирует результаты своего исследования как в целом, так и по отдельным позициям. В работе оценены, как традиционные субпопуляции лимфоцитов – Т-клетки (CD3) и их субпопуляции (CD4, CD8), зрелые В-лимфоциты (CD20), НК-клетки, так и ряд минорных или эффекторных популяций (CD4+CD25++, CD27, Perforin+).

Впервые проведено исследование костного мозга больных раком легкого с параллельным детальным изучением миелограммы пациентов.

Оценена взаимосвязь состояния кроветворения с наличием диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных НМРЛ. Установлена достоверная взаимосвязь между общим количеством клеток

гранулоцитарного роста и наличием диссеминированных опухолевых клеток. При их наличии реже наблюдались случаи снижения или повышения уровней клеток гранулоцитарного роста.

Изложенные факты представляются интересными и требуют дальнейшего изучения с целью оценки прогностической значимости диссеминированных опухолевых клеток при НМРЛ и анализа выбора ресурсов иммунотерапии.

Таким образом, на сегодняшний день диссеминированные опухолевые клетки в КМ рассматриваются как перспективная мишень для совершенствования стадирования, прогнозирования течения заболевания и лекарственной терапии, и НМРЛ не является исключением.

Сформулированные выводы отражают содержание работы, цель и задачи исследования. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Джуманазарова Темирбека Матчановича на тему «Иммуноморфологическая характеристика костного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором анализа осуществлено решение актуальной задачи онкологии, получены новые научные данные, представляющие несомненный практический интерес для онкологии. По актуальности проблемы, достаточному объему исследования, современному методологическому уровню, принципиальной новизне результатов и их высокой научно-практической значимости работа соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 года (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 искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Заместитель главного врача по онкологии

КБ1 Акционерного общества «Группа компаний «МЕДСИ»

доктор медицинских наук, профессор

(14.01.12 – онкология. polotskiy.boris@yandex.ru)

Б.Е. Полоцкий

21.12.2020г.

Подпись д.м.н., профессора Полоцкого Бориса Евсеевича «ЗАВЕРЯЮ»

Старший специалист управления трудовых отношений

Акционерного общества

«Группа компаний «МЕДСИ»



Е.Н. Косенкова

Почтовый адрес: 125464, Московская область,

Красногорский район, Пятницкое шоссе, 6 км.

Телефон: +7 (495) 730-57-36. www.meds.ru