

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Семиглазовой Татьяны Юрьевны на диссертационную работу Хакимовой Гулноз Голибовны «Клинико – иммунологическая характеристика рака желудка», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы диссертации не вызывает сомнения. Очевидно, что установление надежных прогностических факторов при раке желудка (РЖ) имеет решающее значение для выбора персонализированных, пациент-центрированных и проблемно-ориентированных методов лечения. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали роль иммунной системы в регуляции роста злокачественных новообразований желудка, а также в эффективности различных видов противоопухолевой системной терапии, включая химиотерапию. При детальном изучении взаимодействия иммунной системы с опухолью было показано, что лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (ЛИО), и CD8⁺ Т-клетки определяются как эффекторная популяция ЛИО. Однако, расхождения в клинической и аналитической валидации ЛИО при различных злокачественных новообразованиях, все еще достаточно велики, что препятствует использованию этого показателя в повседневной клинической практике. Следует также учесть значение как локального, так и системного иммунитета. Несомненный интерес представляет определение прогностической значимости системных воспалительных индексов, основанных на подсчете соотношений нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови пациентов. Проведенная автором комплексная оценка показателей системного и локального иммунитета, факторов воспаления и клинических характеристик у больных РЖ также важна.

Все выше изложенное и определило актуальность и своевременность данного исследования, целью которого является изучение клинико-иммунологических и прогностических характеристик циркулирующих лимфоцитов периферической крови и лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль у больных раком желудка.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки»), области исследования п.2 «Исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, 8 основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.)».

Результаты работы внедрены в лечебную практику онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии) и лабораторию клинической иммунологии отдела клинико-лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. По материалам диссертации опубликованы 2 научные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

С целью получения достоверных результатов в проспективное исследование включено 45 больных, получавших лечение в онкологическом отделении хирургических методов лечения №6 абдоминальной онкологии, онкологическом отделении лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 и №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2018 гг.

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, четко обоснованы в тексте диссертации. В качестве методологической основы исследования автором были использованы многопараметровая (четырехцветная) количественная проточная цитометрия для анализа субпопуляционной структуры циркулирующих лимфоцитов периферической крови и лимфоцитов,

инфилtrирующих опухоль, больных раком желудка; иммуногистохимический анализ структуры лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, больных раком желудка и математические методы анализа и обработки результатов, полученных в ходе проспективного исследования.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием современных технологий. Методология и качество статистической обработки не вызывает никаких нареканий. Внутреннее единство работы прослеживается во всех ее разделах, начиная от формулировки актуальности, цели и задач исследования и заканчивая выводами, которые полностью соответствуют задачам, закономерно вытекают из материалов работы и обозначают достижение ее цели.

Научная новизна диссертационного исследования

В рамках данной диссертационной работы впервые дано определение 3 основных уровней иммунологических нарушений структуры клеток лимфоидной дифференцировки у больных раком желудка.

При проведении сравнительного анализа впервые показано, что структура циркулирующих лимфоцитов периферической крови и лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, больных ранними, местно-распространенными и метастатическими формами рака желудка принципиально отличаются.

Определены факторы благоприятного и неблагоприятного прогнозов среди показателей системного и локального иммунитета у больных с ранними, местно-распространенными и метастатическими формами рака желудка.

Показано, что изменения NKT-клеток имеют разнонаправленный характер: увеличение в опухолевой ткани и напротив, снижение в периферической крови больных I-II групп.

Выявлено, что у больных с метастатическим раком желудка низкий уровень цитотоксического и перфоринового потенциалов эффекторных CD16 клеток в опухолевой ткани и CD8 Т-регуляторных клеток в периферической крови до

начала химиотерапии свидетельствует о высоком риске и вероятности прогрессирования до 6 месяцев.

Дана многопараметровая характеристика иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови и опухолевой ткани до и в процессе проведения полихимиотерапии.

Определены предикторные и прогностические факторы в отношении показателей выживаемости (OB, ВБП) при проведении химиотерапии у больных раком желудка.

В перспективе полученные в работе данные могут стать основой для разработки индивидуальных подходов к лечению больных раком желудка с учетом функционирования иммунокомпетентных клеток, что является актуальной, социально-значимой проблемой российского здравоохранения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные знания о функционировании различных клеток лимфоидной дифференцировки в периферической крови и в опухолевой ткани позволят установить направление генерации иммунных реакций у больных раком желудка на системном и тканевом уровне. Выяснение баланса иммунокомпетентных клеток, контролирующих процессы активации и/или супрессии, в сочетании с клинико-морфологическими данными и их взаимосвязи с показателями выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости послужит основой для определения прогностических и предиктивных факторов клинического течения заболевания и противоопухолевого контроля болезни. Оценка динамики изменения количественного состава лимфоцитов периферической крови и опухолевой ткани в процессе химиотерапии позволит определить влияние цитотоксических агентов на субпопуляции Т-лимфоцитов.

Общая характеристика работы

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа изложена в классическом стиле на 167 машинописных страницах, состоит из введения, глав литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, общих выводов, а также списка использованной литературы, где представлены 187 источника из них 164 – на иностранном языке. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 57 таблицами.

Во введении раскрывается научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, методология и методы исследования, формулируются цель и задачи исследования.

В I главе дана характеристика современного состояния проблемы лечения больных раком желудка, роли иммунной системы в механизмах распознавания и уничтожения перманентно возникающих трансформированных клеток. В данной главе автор излагает сложную систему взаимодействия опухоли и иммунитета и значения различных популяций иммунокомпетентных клеток в противоопухолевом иммунитете. Приводит данные различных исследований, в которых клеточный состав микроокружения опухоли коррелирует с прогнозированием и признаками прогрессирования заболевания. Автор приводит анализ функционирования клеточных популяций на разных стадиях иммунного ответа.

Глава II посвящена характеристике материала и методов клинико-иммунологического исследования больных раком желудка и основана на проспективном анализе 45 больных, находившихся на лечении в НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2017 по 2018 гг. Глава представляет собой описание вошедших в исследование группы больных, клинической картины, методов обследования, а также методико-статистического анализа и обработку полученных данных. Рассматриваются критерии включения и

исключения из исследования в зависимости от гистологически подтвержденного диагноза и сведений о больных.

Глава III посвящена подробному анализу иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови больных раком желудка до проведения хирургического этапа лечения. В данной главе автор проводит сравнительный анализ основных линейных популяций лимфоцитов периферической крови больных раком желудка с разной степенью распространенности процесса, разными стадиями заболевания и представляет результаты анализа факторов системного воспаления, взаимосвязи клинико-морфологических факторов с показателями системного иммунитета; данные, полученные при определении прогностического значения параметров системного иммунитета: связь с прогрессированием заболевания и выживаемостью пациентов.

Глава IV содержит результаты исследования локального иммунитета. В работе сравнение проводилось между группой пациентов с местным и местно-распространенным РЖ (группа I, хирургическое лечение) и больными с мРЖ (группа II, химиотерапия). Следует отметить, что все данные, представленные в этих двух главах, были получены до начала лечения пациентов. Это важно, так как хорошо известно, что именно исходное состояние иммунной системы, до начала терапии, во многом определяет исход заболевания и результаты лечения.

В главе V проведено иммуногистохимическое исследование CD4⁺ и CD8⁺ ЛИО, при этом основное внимание было уделено определению прогностической значимости этих клеток в зависимости от их локализации в опухолевом узле: интрапатуморальные (иЛИО) стромальные (слиО). Было установлено, что величина соотношения CD4⁺/CD8⁺ иЛИО является фактором неблагоприятного прогноза для выживаемости без прогрессирования у больных ранним и местно-распространенным РЖ.

Глава VI представляет результаты исследования влияния химиотерапии на показатели системного и локального иммунитета у больных мРЖ. Результаты продемонстрировали снижение числа NK-клеток и их функционально активной популяции в ПК, а также и рост процента CD3⁺CD8⁺ Т-клеток в опухоли под

влиянием химиотерапии. Автор подробно анализирует значение характера изменений показателей иммунитета под влиянием химиотерапии и рассматривает их положительное и отрицательное значение для развития раннего и позднего прогрессирования у больных мРЖ.

В главе VII представлены результаты комплексной оценки влияния иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови, факторов воспаления, иммунофенотипа лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, и клинических показателей на показатели выживаемости у больных раком желудка. С помощью многофакторного регрессионного анализа автор установил, что для больных I группы увеличение процентного содержания Т-клеток в опухолевой ткани является благоприятным фактором прогноза для ВБП, а увеличение уровня NK-клеток, напротив негативно влияет на этот показатель. У больных с метастатическим раком желудка было выявлено, что увеличение уровня нейтрофилов является фактором неблагоприятного прогноза, как для ОВ, так и для ВБП. Кроме этого, увеличение инфильтрации опухолевой ткани NK-клетками снижает показатель ОВ, а увеличение возраста и тромбоцитов - показатель ВБП.

В главе VIII автор проводит обсуждение полученных результатов. Автор подчеркивает их значение для практической деятельности, сопоставляет их с данными других авторов.

Диссертация логично завершается 8 выводами, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования, носят четкий и информативный характер, обоснованы и убедительны.

Автореферат и опубликованные по данной теме научные работы отражают основные положения диссертации. Отсутствуют практические рекомендации.

Отмечен однократный сбой нумерации таблиц. В списке литературы указаны несколько источников, ссылок на которые нет в самом тексте диссертации. Указанные замечания не влияют на значимость и результаты проведенного исследования. В целом работа заслуживает положительной оценки.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Вопросы

Проблема соответствия морфологических методов всем остальным неинвазивным и инвазивным методам исследований в онкологии является глобальной, это касается и проточной цитометрии. Обладая высокой диагностической ценностью морфологический метод имеет и довольно значительные ограничения, которые зачастую нивелируют все преимущества.

На Ваш взгляд, каковы перспективы оценки иммунного ответа, который рассматривается как перспективный маркер противоопухолевого ответа на проводимую терапию, указанными методами: морфологическим, имmunогистохимическим и методом проточной цитометрии гистологического материала опухоли?

Заменят ли два неморфологических метода (проточная цитометрия материала опухоли и проточная цитометрия периферической крови) в критериях прогностической ценности морфологическое исследование?

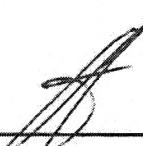
Заключение

Диссертационная работа Хакимовой Г.Г. «Клинико – иммунологическая характеристика рака желудка» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая решает актуальную задачу клинической онкологии. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует требованиям 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент:

Заведующий научным отделом – ведущий научный сотрудник
научного отдела инновационных методов терапевтической
онкологии и реабилитации, заведующий отделением реабилитации
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент  Т.Ю. Семиглазова

20 октября 2020 г.

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, дом 68. Телефон: (812) 439-95-15.
Факс: (812) 596-89-47.

Эл. почта: oncl@rion.spb.ru

Web-сайт: <https://www.niioncologii.ru/>

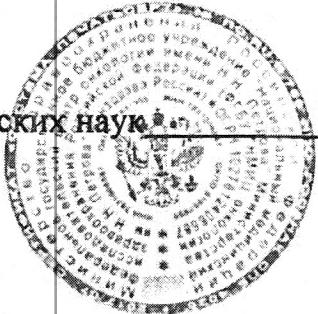
Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент 

Т.Ю. Семиглазова

Подпись Т.Ю. Семиглазовой удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России,

кандидат биологических наук 

 Г.С. Киреева