

ОТЗЫВ

официального оппонента 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

Диссертационная работа Хакимовой Г.Г. посвящена актуальной и важной проблеме клинической онкологии – анализу прогностической и предиктивной значимости иммуноморфологических вариантов опухоли для показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных раком желудка.

Рак желудка (РЖ) занимает 5 место среди онкологических заболеваний (1.313.000 случаев) и является 3 причиной смертности от рака (819.000 случаев смерти) в мире среди взрослого населения. В настоящее время, стандартными клинико-морфологическими факторами, позволяющими прогнозировать течение рака желудка, остаются такие параметры как: размер опухоли, количество пораженных регионарных лимфатических узлов, степень злокачественности, тип по Lauren, микросателлитная нестабильность (MSI), экспрессия гена Her-2/neu и генов вируса Эпштейн-Барр. Разработаны оптимальные и эффективные лечебные алгоритмы для каждой конкретной стадии заболевания с учетом ключевых морфологических, клинических и молекулярно-биологических факторов. Вместе с тем, отдаленные результаты лечения РЖ остаются весьма скромными. В связи с этим, возрастают стремления ученых найти «ключ» к пониманию возможностей патогенетической регуляции процессов роста и дифференцировки опухолевой клетки. Особый интерес представляет оценка роли иммунной системы в контроле опухолевого роста и, соответственно, в прогнозе заболевания. Иммунная система и ее клетки, инфильтрирующие опухоль, являются объектом активного изучения, поскольку именно им отводится ключевая роль в формировании противоопухолевого иммунитета. Так, иммунная система способна распознавать

опухоль и генерировать как локальный так и системный иммунный ответ, направленный на подавление опухолевого роста. Но использование только этих знаний в настоящее время не позволяет в полной мере оптимизировать лечение больных раком желудка. В связи, с чем исследование дополнительных биомаркеров чрезвычайно востребовано, а проведенная автором сравнительная клинико-иммунологическая характеристика основных эфекторных и регуляторных популяций лимфоцитов периферической крови и опухоли, их взаимосвязь с клиническим прогнозом у больных раком желудка указывает на своевременность данной работы.

Таким образом, диссертационная работа Хакимовой Гулноз Голибовны посвящена одной из актуальных проблем современной клинической онкологии, направленность работы соответствует стратегии развития отечественного здравоохранения, основной целью которого является увеличение продолжительности и улучшение качества жизни населения.

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

На достаточном клиническом материале с использованием широкой панели моноклональных антител автором изучен иммунофенотип лимфоцитов периферической крови больных РЖ на фоне как локализованных, так и распространенных стадий, в том числе и на фоне полихимиотерапии. В работе 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. В проведенном исследовании определены факторы благоприятного и неблагоприятного прогнозов среди показателей системного и локального иммунитета у больных раком желудка. Следует особенно подчеркнуть, что

полученные результаты послужат основой для разработки программ иммунологического обследования больных РЖ для установления иммунологических предиктивных и прогностических маркеров.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований.

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечена достаточным количеством включенных в исследование больных раком желудка (45 пациентов) высоким методологическим уровнем, использованием современных высокоинформационных методов исследования и адекватных методов статистического анализа. В проспективное исследование включено 45 больных, получавших лечение в отделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 г. по 2018 г.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета лицензионных программ Statistica для Windows v. 10 (однофакторный анализ, корреляционный анализ по Спирмену, описательная статистика сравнения количественных показателей по Манну–Уитни, анализ Каплана–Майера) и SPSS v21 (ROC-кривые, многофакторный анализ). Количественные переменные отклонялись от нормального распределения (тест Колмогорова–Смирнова) и представлены медианой с указанием 25-го и 75-го квартилей. Категориальные переменные выражали в процентах и абсолютных значениях. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента, непараметрическим критериям Манна–Уитни и Вилкоксона. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Определение границ с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности выполняли методом построения ROC-кривой.

Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов.

Содержание и оформление диссертации.

Диссертационная работа Хакимовой Г.Г. написана в классическом стиле, изложена на 167 листах машинописного текста, состоит из введения, 8 глав, выводов, списка сокращений и списка литературы, написана грамотно и лаконично. Текст иллюстрирован 57 таблицами и 18 рисунками. Список литературы включает 187 источника, в том числе 164 работы зарубежных авторов.

В главе «*Введение*» диссидентом дана общая характеристика работы, обоснована актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, доказаны новизна и практическая значимость, обозначен личный вклад автора в выполнении работы. Задачи сформулированы автором корректно и грамотно, логично вытекают из цели работы.

В главе I «*Обзор литературы*» представлен анализ отечественных и зарубежных источников по рассматриваемой теме. В этой главе дано подробное описание клеточных популяций врожденного (NK- и NKT- клетки), адаптивного (популяции Т-клеток) иммунитета, эффекторных и регуляторных/супрессорных субпопуляций и их роли в развитии злокачественных опухолей, а также прогностического значения лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль. Глава написана доходчиво, хорошим литературным языком, читается легко.

В главе II «*Материалы и методы исследования*» представлено описание больных с ранними, местно-распространенными (I-группа) и метастатическими формами (II-группа) рака желудка, клинической картины, методов обследования, критериев оценки эффективности, иммунологических методов исследования, а также методико-статистического анализа и методов статистической обработки полученных результатов исследования. В ходе настоящей работы проведен проспективный анализ 45 больных adenокарциномой желудка, получавших

лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2018 годы.

В главе III представлены результаты анализа показателей системного иммунитета в зависимости от стадии заболевания, наличия прогрессирования в рамках I группы, факторов системного воспаления и выживаемости 45 больных РЖ, включенных в исследование. Анализ полученных данных показал, что для пациентов с метастатическим раком желудка характерно повышение уровня NK-клеток и CD16+ эфекторных Т-лимфоцитов с их цитотоксическим потенциалом, тогда как у больных с ранними и местно-распространенными формами РЖ отмечается увеличение уровня В-клеток и NKT-клеток. В то же время, у больных II группы с прогрессированием заболевания отмечается снижение уровня ЦТЛ за счет CD8+ Т-клеток, тогда как наибольший уровень Т-клеток отмечается у больных под наблюдением I группы. Помимо этого, у пациентов II группы с летальным исходом в течение времени наблюдения отмечается нарушение линейной структуры лимфоцитов со снижением Т-клеток и ростом NK-клеток, а у пациентов I группы напротив, при равнозначных показателях субпопуляций линейной структуры отмечается лишь снижение эфекторных Т-лимфоцитов.

В главе IV проведено исследование иммунофенотипа лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, у больных РЖ. В данном исследовании, определение популяции лимфоцитов в опухоли проводилось с помощью метода проточной цитометрии, который позволяет проводить исследование коэкспрессии антигенов на клетке и в клетке, и идентифицировать субпопуляционную структуру иммунокомpetентных клеток по многим параметрам и имеет высокую пропускную способность. Несомненно, исследование популяций лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, параллельно с исследованием этих же популяций в ПК представляет большой интерес. Так, анализ локального иммунитета показал, что у больных с ранними и местно-распространенными формами РЖ отмечается увеличение степени инфильтрации опухолевой ткани лимфоцитами, уровня В-клеток и Т-регуляторных клеток с фенотипами CD4+ и CD8+, а у пациентов с метастатическим РЖ напротив, увеличивается процентное содержание Т-клеток,

NK-клеток, NKT клеток, цитотоксических CD8+ лимфоцитов и эффекторных лимфоцитов и их цитотоксического потенциала. У больных с ранними и местно-распространенными формами РЖ увеличение процентного содержания Т-клеток является фактором благоприятного прогноза, напротив увеличение уровня NK-клеток отрицательно влияет на показатель выживаемости без прогрессирования. Для пациентов с метастатическим РЖ увеличение процентного содержания NK-клеток и NKT-клеток негативно влияют на показатель общей выживаемости. Увеличение возраста пациентов и степени инфильтрации опухолевой ткани лимфоцитами увеличивают вероятность прогрессирования у больных метастатическим раком желудка.

В главе V проведен иммуногистохимический анализ интратуморальных (iTILs) и стромальных (sTILs) субпопуляций лимфоцитов CD4+TILs; CD8+TILs, соотношения CD4+/CD8+TILs у 45 больных РЖ. Интересно, что повышение соотношения CD4+/CD8+iTILs явилось неблагоприятным прогностическим фактором в отношении ВБП у больных с ранними и местно-распространенными формами РЖ. В то время как, увеличение соотношения CD4+sTILs/CD8+sTILs и уровня CD4+/CD8+iTILs явились неблагоприятным прогностическим фактором для больных с прогрессированием заболевания и в отношении ВБП у этих больных. При анализе конкордантности метода проточной цитометрии и иммуногистохимии по определению CD4+TILs и CD8+TILs выявлено, что измерение CD4+TILs имеет разнонаправленный характер.

В главе VI, которая озаглавлена «Динамика показателей системного и локального иммунитета до и в процессе лечения у больных раком желудка» автор обнаружил, что данные изменения показателей локального и системного иммунитета в динамике указывают на увеличение цитотоксических CD8+ лимфоцитов, NKT-клеток и Т-регуляторных клеток в периферической крови и опухолевой ткани в процессе лечения. Однако, высокий уровень CD8+ Т-регуляторных клеток в периферической крови и низкий уровень перфоринового потенциала эффекторных CD16+ клеток и их цитотоксического потенциала в опухолевой ткани до начала лечения свидетельствуют о низком и высоком риске

и вероятности прогрессирования до 6 месяцев соответственно. В то же время, повышение уровня эффекторных CD16-клеток в периферической крови и опухолевой ткани до и в процессе лечения является благоприятным прогностическим фактором и увеличивает вероятность прогрессирования после 9 месяцев. Напротив, увеличение Т-клеток, NKT-клеток и Т-регуляторных клеток в опухолевой ткани характерно для больных мРЖ с вероятностью прогрессирования до 9 месяцев.

Глава VII названа соискателем «Комплексная оценка влияния иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови, факторов воспаления, иммунофенотипа лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, и клинических показателей на показатели выживаемости у больных раком желудка». Несомненно, отмечено позитивное влияние Т-клеток и негативное влияние NK-клеток на показатель выживаемости без прогрессирования больных I группы, тогда как увеличение инфильтрации опухолевой ткани NK-клетками снижает показатель ОВ, а увеличение возраста и тромбоцитов – показатель ВБП больных II-группы.

В главе VIII, автор обобщает полученные данные, анализирует и подчеркивает значение полученных в диссертационной работе результатов в клинической практике.

Диссертация логично завершается 8 выводами, которые соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Хакимовой Гулноз Голибовны на тему: «Клинико-иммунологическая характеристика рака желудка» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача онкологии: получены новые научные данные, представляющие несомненный практический интерес для онкологии.

Диссертация соответствует всем требованиям «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.

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

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой хирургии и онкологии
ФНМО МИ ФГАОУ ВО Российского университета
дружбы народов, доктор медицинских наук
(14.01.12 – онкология), доцент



К.С. Титов
09.09.2020г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Титова К.С. заверяю:

Ученый секретарь
ФНМО МИ ФГАОУ ВО Российского
университета дружбы народов, к.м.н., доцент



О.А. Доготарь

Адрес: 117198, г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 21, к. 3.

ФГАОУ ВО Российской университет дружбы народов.

Медицинский институт. Факультет непрерывного медицинского образования
Тел: 8 (495) 787-38-03. E-mail: programma.fkpmr@rudn.ru