



УТВЕРЖДАЮ
Директор Томского НИМЦ
Академик РАН, профессор

Е.Л. Чойнзонов

11 июля 2017 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научно-исследовательского института онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Диссертация Панковой Ольги Владимировны на тему «Морфофункциональные особенности респираторного эпителия при немелкоклеточном раке легкого и хроническом воспалении и их связь с прогрессией опухолевого и предопухолевых процессов» выполнена в отделении общей и молекулярной патологии научно-исследовательского института онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

В период подготовки диссертации соискатель Панкова Ольга Владимировна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» в научно-исследовательском институте в отделении общей и молекулярной патологии в должности старшего научного сотрудника.

В 1997 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему «Комплексная морфометрическая оценка дисплазии слизистой оболочки при предопухолевых заболеваниях и раке желудка» в Научно-исследовательском институте онкологии Томского научного центра СО РАМН.

Научные консультанты - Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор заведующий отделением общей и молекулярной патологии НИИ онкологии Томского НИМЦ

- Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор заведующий торако-абдоминальным отделением НИИ онкологии Томского НИМЦ.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность Рак легкого в структуре онкологических заболеваний занимает одно из первых мест в мире. На долю немелкоклеточного рака легкого приходится ~ 80–85% новообразований данной локализации. На момент постановки диагноза лишь у 20-25% больных опухоль оказывается резектабельной. Выявление первичной опухоли на ранней стадии существенно улучшает отдаленные результаты лечения, хотя и не гарантирует отсутствие риска прогрессирования новообразования. Закономерности развития

предопухолевых процессов в бронхиальном эпителии остаются на сегодняшний день важной и интенсивно изучаемой проблемой. Базальноклеточная гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия – одни из первых морфологически идентифицируемых изменений бронхиального эпителия. Известно, что в основе появления и прогрессии этих процессов лежит генетическая нестабильность. Она базируется на нарушениях механизмов репарации ДНК, изменениях регуляции клеточного цикла и апоптоза. Потеря контроля над процессами пролиферации, дифференцировки и гибели клеток коррелирует с развитием дисплазии и увеличением степени ее тяжести. Особое значение имеет плоскоклеточная метаплазия, которая, как правило, является основой для последующего развития диспластических изменений. Однако в доступной литературе достоверные критерии вероятности развития плоскоклеточной метаплазии в условиях хронического воспаления, как и ее трансформации в дисплазию отсутствуют. Считается, что базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, а также, в большинстве случаев легкие и умеренные диспластические изменения, могут подвергаться спонтанной регрессии. Тяжелая дисплазия имеет высокий потенциал малигнизации. Переход из одного уровня изменений к другому может занимать различное время. По данным литературы продолжительность этих временных отрезков существенно различается – от полугода до нескольких десятков лет. Какие характеристики базальноклеточной гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии и дисплазии связаны с их трансформацией из одного состояния в другое и делают процессы необратимыми, до сих пор неизвестно. В этой связи необходимы дальнейшие исследования, посвященные поиску новых прогностических признаков вероятности прогрессирования морфологических изменений респираторного эпителия до дисплазии III степени у больных хроническим бронхитом. Развитие и прогрессия предопухолевых изменений зависят от влияния клеток микроокружения, в частности, воздействия цитокинов воспалительного инфильтрата. Известно, что предопухолевые изменения развиваются в условиях хронического воспаления как проявления ускоренной регенерации и замедления дифференцировки эпителия. Изучение связи между вариантом предопухолевых изменений респираторного эпителия и типом воспалительной реакции, выяснение клеточных и молекулярногенетических особенностей альтернативных вариантов воспаления может внести вклад в понимание механизмов развития диспластических процессов в респираторном эпителии. Прогрессирование предопухолевых процессов может быть связано не только с воздействием клеток микроокружения, но и с генетическими или эпигенетическими нарушениями в самих клетках эпителия, в конечном счете, приводящими к изменению экспрессионного профиля. Однако сведения в литературе о существовании специфической экспрессии генов, свойственной определенному варианту морфологических изменений бронхиального эпителия, отсутствуют. Выявление таких различий с помощью полнотранскриптомного анализа даст возможность определить гены, изменение экспрессии которых может детерминировать конкретный вариант предопухолевых изменений в бронхиальном эпителии. Различные варианты морфологических изменений часто выявляются в бронхах, непосредственно не контактирующих с очагами немелкоклеточного рака легкого. Однако особенности и значимость характера этих процессов недостаточно изучены. Базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия и дисплазия могут одновременно обнаруживаться при морфологическом исследовании в одном бронхе. Сочетания данных процессов бывают различными и, по-видимому, имеют неслучайный,

пока еще неизвестный характер. Практически нет исследований, в которых изучались бы особенности воспалительной реакции в зависимости от варианта сочетания разных типов реактивных процессов дисплазии. Значимость каждого из вариантов сочетания рассматриваемых морфологических изменений в прогрессии немелкоклеточного рака в отдаленном периоде после завершения лечения неизвестна.

Научная новизна Впервые показано, что цитометрические показатели (площадь, периметр ядра и клетки) дисплазии I-III, сочетающейся с плоскоклеточной метаплазией (Д+ПМ+), превышают аналогичные параметры дисплазии I-III степени, не сочетающейся с плоскоклеточной метаплазией (Д+ПМ-). Впервые установлено, что сочетание дисплазии с плоскоклеточной метаплазией является неблагоприятным признаком, связанным с прогрессией и необратимостью дисплазии: в 47,7% случаев дисплазия прогрессировала до более высокой степени, а в 9,2% – перешла в плоскоклеточный рак.

Установлено, что диффузная плоскоклеточная метаплазия ассоциирована с высокой вероятностью прогрессии в дисплазию. В 76,2% случаев диффузная плоскоклеточная метаплазия перешла в дисплазию I-II степени против 23,8% при очаговой ПМ. Установлено, что в слизистой бронхов мелкого калибра, отдаленных от НМРЛ, дисплазия чаще всего встречается при плоскоклеточной раке и в тех случаях, когда определяется плоскоклеточная метаплазия, но отсутствует базальноклеточная гиперплазия (БКГ-ПМ+Д+) – 81,8% случаев; при других вариантах морфологических изменений бронхиального эпителия дисплазия определялась в 1,1% наблюдений. Впервые оценен характер экспрессии маркеров пролиферативной активности, апоптоза и дифференцировки плоского эпителия при различных вариантах сочетания базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии. Установлено, что морфофункциональные характеристики (экспрессия Ki-67, p53, Vcl-2, CD138) базальноклеточной гиперплазии зависят от варианта ее сочетания с плоскоклеточной метаплазией. При базальноклеточной гиперплазии, сочетающейся с плоскоклеточной метаплазией (БКГ+ПМ+Д-) уровень экспрессии маркеров Ki-67, p53, Vcl-2 выше, а CD138 ниже, чем при изолированной базальноклеточной гиперплазии (БКГ+ПМ-Д-). Впервые установлено, что при плоскоклеточной метаплазии и дисплазии в бронхах мелкого калибра, в отдалении от немелкоклеточного рака, отсутствует экспрессия маркера дифференцировки плоского эпителия CD138. Установлено, что выраженность и состав воспалительного инфильтрата зависят от варианта сочетания морфологических изменений респираторного эпителия, определяемых в бронхах, отдаленных от НМРЛ. Показано, в воспалительном инфильтрате вблизи БКГ сочетанной с ПМ (БКГ+ПМ+Д-) меньше – CD68+ макрофагов, больше, CD3+ Т- и CD20+ В- лимфоцитов и CD138+ плазматических клеток по сравнению с изолированной базальноклеточной гиперплазией (БКГ+ПМ-Д-). При плоскоклеточной метаплазии в сравнении с сочетающейся с ней базальноклеточной гиперплазией вблизи первой меньше инфильтрация Т- и В- лимфоцитами, плазматическими клетками, CD68+ макрофагами. При сочетании в бронхах мелкого калибра дисплазии II-III степени с плоскоклеточной метаплазией (БКГ-ПМ+Д+) вблизи первой меньше инфильтрация Т- и В- лимфоцитами, чем при плоскоклеточной метаплазии. Впервые установлено, что для каждого из вариантов сочетания базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии характерен свой набор специфических гипер- и гипозэкспрессирующихся генов, регулирующих специфические биологические процессы.

Впервые установлено, что различные варианты сочетаний морфологических изменений респираторного эпителия характеризуются разной степенью связи с прогрессией немелкоклеточного рака. Показана сопряженность варианта сочетания: базальноклеточная гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия (БКГ+ПМ+Д- с рецидивированием НМРЛ – 46,7% случаев, против 0,8% при других вариантах морфологических изменений эпителия мелких бронхов. Впервые показано, что развитие гематогенных метастазов сопряжено с изолированной базальноклеточной гиперплазией (БКГ+ПМ-Д-) при НМРЛ (43,2% случаев). Установлено, что при плоскоклеточном раке легкого развитие гематогенных метастазов сопряжено также с сочетанием плоскоклеточная метаплазия и дисплазия (БКГПМ+Д+), выявляемого в бронхах, отдаленных от опухоли –19,4% случаев.

Практическая значимость Выявленные морфологические критерии риска развития, необратимости и прогрессии предопухолевых изменений респираторного эпителия определяют возможность прогнозировать развитие дисплазии в сегментарных бронхах, что позволяет сформировать группу риска по немелкоклеточному раку легкого. Выявленные морфофункциональные особенности, различия в составе воспалительного инфильтрата и характере экспрессии генов различных вариантов сочетаний морфологических изменений, наблюдаемых в отдаленном от опухоли бронхиальном эпителии, позволяют предсказать вероятность развития локорегионарных рецидивов и гематогенных метастазов у больных немелкоклеточным раком легкого.

Степень достоверности результатов проведенных исследований Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждается использованием соответствующей методологии, изучением достаточного объема научной литературы.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения научно-исследовательской работы. Автор самостоятельно собрал первичный материал, изучил и проанализировал литературу по теме диссертации, провел диагностическое цитологическое исследование мазков-отпечатков с бронхобиопсий, гистологическое исследование биопсийного материала, взятого у пациентов с хроническим бронхитом, а также материала, взятого из бронхов мелкого калибра у пациентов НМРЛ. Автор лично проводил цитометрический анализ, выполнял на иммуногистохимических микропрепаратах оценку уровня экспрессии маркеров Ki-67, p53, Vcl-2, CD138, CD68, CD3, CD20. Принимал участие в проведении морфологического исследования на этапах динамического наблюдения за пациентами.

Автор самостоятельно составил электронную базу данных, провел статистическую обработку полученных результатов, обобщил, систематизировал и проанализировал результаты исследования, сформулировал выводы, практические рекомендации и оформил диссертационную работу.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации опубликовано 47 печатных работ, из которых 17 в рецензируемом издании, рекомендованном ВАК Минобрнауки России, 1 статья в зарубежном издании, зарегистрировано 4 патента, получено свидетельство о государственной регистрации 1 базы данных.

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 14.01.12 – онкология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Диссертация Панковой Ольги Владимировны «Морфофункциональные особенности респираторного эпителия при немелкоклеточном раке легкого и хроническом воспалении и их связь с прогрессией опухолевого и предопухолевых процессов», является законченной научно-исследовательской работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

Заключение принято на заседании научно-экспертного совета Научно-исследовательского института онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Присутствовало на заседании 21 человек. Результаты голосования: «за» –21 чел., «против» –0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 5 от 28 июня 2017 г.

Председатель научно-экспертного совета
Научно-исследовательского института
онкологии Томского НИМЦ
Заслуженный деятель науки,
д.м.н., профессор,

Коломиец Л. А.

Подпись *Кондратьева* заверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ
/к.б.н. Хитринская И.Ю.

М.П.



11 июня 2017