

## О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Панковой О.В.

«Морфофункциональные особенности респираторного эпителия при немелкоклеточном раке легкого и хроническом воспалении и их связь с прогрессией опухолевого и предопухолевых процессов», представленную на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология

**Актуальность исследования.** Рак легкого – одно из частых онкологических заболеваний не только в России, но и в мире. Смертность от рака легкого – наиболее высокая из всех онкологических заболеваний. Результат лечения зависит от стадии заболевания на момент постановки диагноза. Более чем у 60% больных рак легкого диагностируется в III-IV стадии заболевания, когда радикальное лечение практически невозможно. Однако, даже в тех случаях, когда диагноз установлен на ранних стадиях заболевания, 30 - 50% больных в первые пять лет наблюдения умирают от местных рецидивов, метастазов во внутригрудные лимфоузлы или отдаленных метастазов. Одна из задач современной онкопульмонологии связана с диагностикой предшествующих раку легкого изменений и возможность определения вероятности развития злокачественной опухоли. Именно решению проблем прогноза исхода предопухолевых изменений, возникающих в условиях хронического воспаления, а также прогрессии немелкоклеточного рака легкого после радикального хирургического лечения посвящена анализируемая работа, которая, несомненно, является актуальным и важным исследованием.

**Научная новизна.** Автором впервые показано, что сочетание дисплазии с плоскоклеточной метаплазией, развивающееся в эпителии сегментарных бронхов при хронических воспалительных изменениях в их стенках, является неблагоприятным признаком, связанным с прогрессией и необратимостью дисплазии. В 47,7% случаев сочетания дисплазии различной степени тяжести и плоскоклеточной метаплазии выявлена прогрессия дисплазии до более высокой степени, а в 9,2% отмечен переход в плоскоклеточный рак в течение трех лет наблюдения.

В исследовании впервые установлено, что функциональные характеристики реактивных и предопухолевых изменений в респираторном эпителии (базальноклеточной гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии, дисплазии), возникающих в условиях хронического воспаления, зависят от варианта их сочетаний друг с другом. Каждому из процессов

свойственны свои особенности воспалительной реакции и набор специфических гипер- и гипоекспрессирующихся генов, регулирующих специфические биологические процессы.

Кроме того, автором впервые обнаружена взаимосвязь варианта сочетаний морфологических изменений респираторного эпителия, определяемых в мелких бронхах, отдаленных от опухоли, с прогрессией немелкоклеточного рака после радикальных хирургических операций. Показана сопряженность варианта сочетания базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии с высокой частотой рецидивов немелкоклеточного рака легкого – 46,7%, против 0,8% при других вариантах морфологических изменений эпителия мелких бронхов. Развитие гематогенных метастазов немелкоклеточного рака легкого связано с «изолированной» базальноклеточной гиперплазией (не сочетающейся с другими морфологическими изменениями), что имело место в 43,2% наблюдений. В то же время при плоскоклеточном раке легкого гематогенные метастазы возникали с частотой 19,4% при сочетании плоскоклеточной метаплазии и дисплазии.

**Научная и практическая значимость работы.** Результаты, полученные автором, связаны с изучением механизмов прогрессии предопухолевых процессов и немелкоклеточного рака легкого, поэтому носят фундаментальный характер. Выявленные морфологические критерии необратимости и прогрессии предопухолевых изменений респираторного эпителия позволяют прогнозировать развитие дисплазии, а также ее прогрессию в плоскоклеточную карциному. В этой связи у специалистов-онкологов и пульмонологов появляется возможность сформировать группу пациентов с высоким риском развития рака легкого, а также проводить скрининг предопухолевых изменений путем биопсии слизистой сегментарных бронхов при бронхоскопии. Обнаруженные особенности в морфофункциональных характеристиках, в составе воспалительной инфильтрации вблизи разных вариантов сочетаний базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии в бронхах мелкого калибра, отдаленных от первичной опухоли, свидетельствуют не только о различиях морфологически схожих процессов, но и позволяют предсказать вероятность развития локальных рецидивов и гематогенных метастазов у больных немелкоклеточным раком легкого.

**Структура и содержание работы.** Диссертация написана традиционно, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Диссертация изложена на 288 страницах, иллюстрирована 57 таблицами и 43 рисунками и микрофотографиями. Список литературы включает 429 источников, 49 публикаций отечественных и 382 зарубежных авторов.

Во **введении** автор аргументирует актуальность избранной темы исследования. Цель исследования сформулирована четко, поставленные задачи позволяют достичь обозначенной цели.

**В обзоре литературы** рассматривается вопрос предопухолевых изменений при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого, включая морфологическую характеристику разных вариантов предшествующих немелкоклеточному раку легкого процессов, их молекулярно-генетические особенности и прогностические параметры динамики изменений бронхиального эпителия. В заключительной части обзора литературы автор формулирует нерешенные на сегодняшний день вопросы, касающиеся предопухолевых изменений, возникающих в бронхиальном эпителии и подчеркивает отсутствие доказательств связи фоновых изменений бронхиального эпителия, выявляемых в отдалении от опухоли, с процессами метастазирования и рецидивирования плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого.

Во **второй главе** представлены материалы и методы исследования. В исследование включено 443 пациента. База данных для изучения предопухолевых изменений в сегментарных бронхах представлена 261 пациентом с хроническим бронхитом и 10 больными плоскоклеточным раком легкого. База данных для исследования характера морфологических изменений в мелких бронхах, отдаленных от опухоли, и связи этих изменений с прогрессией немелкоклеточного рака легкого представлена 172 больными (у 105 – плоскоклеточный рак, у 67 – аденокарцинома).

В работе использовались современные методы морфологического исследования: количественный цитометрический анализ, иммуногистохимическое исследование с применением панели антител, отражающих различные морфофункциональные характеристики и особенности состава воспалительного инфильтрата изучаемых процессов. Использование лазерной микродиссекции и микроматричного экспрессионного анализа позволило идентифицировать экспрессию специфических генов для каждого варианта изучаемых процессов.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена на хорошем методическом уровне.

**В третьей главе** рассматриваются предопухолевые изменения бронхиального эпителия в сегментарных бронхах, возникающие на фоне хронических воспалительных изменений, и вероятность их прогрессии. Использование количественного цитометрического метода исследования позволило автору впервые показать, что при сочетании дисплазии различной степени тяжести с плоскоклеточной метаплазией размеры клеток и ядер значительно больше по сравнению с дисплазией той же степени тяжести, но не сочетающейся с метаплазией. Основным итогом этого раздела диссертации является вывод о том, что сочетание дисплазии с плоскоклеточной метаплазией связано с необратимостью дисплазии и прогрессией до более тяжелой степени или плоскоклеточного рака легкого.

**В четвертой главе** дается подробная сравнительная характеристика различных вариантов сочетаний морфологических изменений эпителия мелких бронхов, отдаленных от плоскоклеточной карциномы или аденокарциномы легкого. Автором убедительно доказано, что морфофункциональные характеристики, выраженность и состав воспалительного инфильтрата различных морфологических изменений бронхиального эпителия (базальноклеточной гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии и дисплазии), зависят от варианта их сочетаний друг с другом. Генетическое исследование позволило впервые выявить гетерогенность одинаковых морфологических изменений эпителия, и для каждого из них определить экспрессию специфических генов, связанных с различными биологическими процессами и сигнальными путями.

Поскольку части больных, вошедших в исследование, проводилась неоадьювантная химиотерапия, автор исследует ее влияние на эпителий бронхов мелкого калибра, отдаленных от опухоли. На основании сравнительного анализа частоты встречаемости сочетаний морфологических изменений, их морфофункциональных параметров у пациентов с неоадьювантной химиотерапией и без таковой, показано отсутствие различий между этими группами.

**В пятой главе** рассматривается связь различных вариантов сочетаний морфологических изменений эпителия бронхов мелкого калибра с развитием локальных рецидивов и гематогенным метастазированием немелкоклеточного рака легкого после хирургических вмешательств. Автор анализирует связь развития рецидивов и гематогенных метастазов с клинико-морфологическими параметрами немелкоклеточного рака легкого и не выявляет зависимости прогрессии рака от стадии, размера опухолевого узла, наличия лимфогенных метастазов и степени дифференцировки опухоли, объясняя это тем, что

большинство пациентов, вошедших в исследование, имели III стадию заболевания – 67%, а при морфологическом исследовании чаще всего определялась опухоль умеренной степени дифференцировки – в 60% наблюдений. Развившиеся рецидивы и гематогенные метастазы диагностированы также, в основном, у больных III стадией заболевания и в случаях умеренно- и низкодифференцированных карцином. Автором установлена связь различных вариантов прогрессирования немелкоклеточного рака легкого с морфологическими изменениями эпителия бронхов, отдаленных от опухоли. Развитие локальных рецидивов сопряжено с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии, а гематогенных метастазов – с базальноклеточной гиперплазией, не сочетающейся ни с какими другими процессами. При плоскоклеточном раке легкого показана высокая частота возникновения гематогенных метастазов в тех случаях, когда в отдаленных от опухоли бронхах определяется сочетание плоскоклеточной метаплазии и дисплазии.

В разделе «**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**» диссертант дает обобщенную характеристику каждого из вариантов сочетаний морфологических процессов бронхиального эпителия, подводит итоги проведенного исследования, сопоставляя полученные результаты с данными литературы, приводит объяснения выявленным феноменам.

Выводы, их девять, полностью отражают полученные результаты, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации, их шесть, сформулированы по результатам диссертационной работы, конкретны, дают возможность специалистам прогнозировать не только высокий риск развития и прогрессии дисплазии, но и вероятность возникновения локальных рецидивов и гематогенных метастазов рака легкого после хирургического лечения в каждом конкретном случае.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научных региональных, всероссийских и международных съездах и конференциях. Автором по теме диссертации опубликовано 47 печатных работ, из них 18 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено 4 патента и оформлена 1 база данных.

Аннотация полностью отражает содержание работы.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В рамках дискуссии хотелось бы услышать ответы на следующие вопросы:

1. Что имеется в виду под диагнозом «хронический бронхит»?
2. Подтверждает ли автор влияние курения на развитие рака легкого?

3. Встречался ли хоть у оперированного одного больного Ca in situ в отдалении от первичной опухоли?

**Заключение.** Диссертационная работа Панковой О.В. «Морфофункциональные особенности респираторного эпителия при немелкоклеточном раке легкого и хроническом воспалении, и их связь с прогрессией опухолевого и предопухолевых процессов», базирующаяся на большом и репрезентативном клиническом материале является фундаментальным научно-квалификационным исследованием, позволившим решить актуальную проблему, касающуюся разработки новых подходов к оптимизации прогнозирования течения предраковых изменений и немелкоклеточного рака легкого. Основные положения диссертационной работы изложены в публикациях и автореферате. Результаты исследования и сформулированные на их основе выводы свидетельствуют о научной новизне и практической значимости работы.

Представленное исследование соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335, от 21.04.16.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор работы Панкова О.В. заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности: 14.01.12 – онкология.

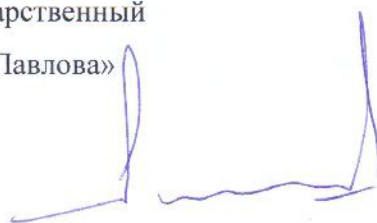
**Официальный оппонент:**

Руководитель отдела торакальной хирургии

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор



Акопов А.Л.

Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.: 8 (812) 338-78-95, Факс: 8 (812) 338-66-02, e-mail: akopovand@mail.ru



Подпись руки заверяю: Акопов А.Л.  
Спец. по кадрам Щурковская  
« 13 » 08 2018.