

## **О Т З Ы В**

официального оппонента, доктора медицинских наук Раскина Григория Александровича 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 проблемы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

Актуальность проблемы диссертационного исследования Панковой О.В. определяется тем, что рак легкого является одной из ведущих локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости в России, а также лидером среди причин смертности от злокачественных опухолей в мире. Около 85% пациентов имеют длительное бессимптомное течение заболевания и позднюю клиническую манифестацию. Поэтому проблема ранней диагностики рака легкого остается на сегодняшний день нерешенной. В этой связи большое значение придается поиску эффективных способов диагностики предопухолевых процессов и разработке критериев прогноза их прогрессии в злокачественную опухоль.

В основе прогнозирования течения злокачественного заболевания лежат факторы, которые определяют распространённость опухолевого процесса и характеризуют биологические свойства первичной опухоли, отражающие характер взаимодействия опухоли и организма. Однако показано, что в группах больных с одинаковой стадией индивидуальный прогноз сильно варьирует. Это заставляет искать другие, более значимые прогностические факторы, которые могут оказать помощь в прогнозировании течения и исхода болезни у

конкретного пациента. Решению проблем прогноза исхода предопухолевых изменений при хроническом воспалении и прогрессии немелкоклеточного рака легкого посвящена анализируемая диссертационная работа, актуальность которой не вызывает сомнения.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированный в работе**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что полученные Панковой О.В. результаты позволили определить морфологические критерии риска прогрессии дисплазии бронхиального эпителия. Впервые показано, что сочетание дисплазии с плоскоклеточной метаплазией, возникающее при хроническом бронхите в эпителии сегментарных бронхов является неблагоприятным признаком, связанным с необратимостью и прогрессией дисплазии – в 47,7% случаев сочетания этих процессов происходит прогрессия дисплазии до более высокой степени, а в 9,2% – переход в плоскоклеточный рак.

Кроме того, автором впервые установлено, что морфофункциональные характеристики базальноклеточной гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии, дисплазии, возникающих в условиях хронического воспаления, зависят от варианта сочетаний этих процессов друг с другом. При каждом варианте свойственны свои особенности воспалительной реакции и набор специфических гипер- и гипозэкспрессирующихся генов, регулирующих специфические биологические процессы.

Новизна исследования заключается также в том, что впервые обнаружена связь варианта сочетаний морфологических изменений респираторного эпителия, определяемых в бронхах, отдаленных от опухоли, с прогрессией немелкоклеточного рака. Автором установлена сопряженность сочетания

базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии с развитием рецидивов, а «изолированной» базальноклеточной гиперплазией (не сочетающейся с другими морфологическими изменениями) – гематогенных метастазов НМРЛ. Показано, что при плоскоклеточном раке легкого развитие гематогенных метастазов связано с сочетанием плоскоклеточной метаплазии и дисплазии, определяемой в отдаленном от опухоли эпителии бронхов мелкого калибра.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Научная и практическая значимость работы не вызывают сомнения. Результаты диссертационной работы имеют фундаментальный характер и направлены на изучение механизмов прогрессии предопухолевых процессов и немелкоклеточного рака легкого. Выявленные автором морфологические критерии риска развития, прогрессии и необратимости предопухолевых изменений респираторного эпителия позволяют прогнозировать развитие дисплазии и плоскоклеточного рака легкого и следовательно дает возможность сформировать группу пациентов с высоким риском этой патологии. Установленные отличия в морфофункциональных характеристиках и составе воспалительной инфильтрации вблизи базальноклеточной гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии, дисплазии в зависимости от варианта их сочетаний, наблюдаемых в мелких бронхах отдаленных от НМРЛ, позволяют прогнозировать высокий риск развития рецидивов и гематогенных метастазов у больных немелкоклеточным раком легкого.

### **Структура и содержание работы:**

Диссертация написана в классическом стиле на 288 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы,

характеристики материала и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа достаточно хорошо иллюстрирована рисунками, микрофотографиями и таблицами. Список литературы представлен 429 источниками (49 отечественных и 382 иностранных авторов).

Во введении обосновывается актуальность, сформулированы цель и задачи исследования.

В обзоре литературы анализируются имеющиеся на сегодняшний день сведения о проблеме предрака легкого. Рассматриваются варианты трактовки возникающих в условиях хронического воспаления предопухолевых изменений – базальноклеточной гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии, дисплазии и дается их морфологическая характеристика, обсуждаются молекулярно-генетические аспекты предопухолевых процессов. Подчеркивается, что прогрессия предопухолевых изменений связана с нарушением процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток. Однако факторы, способствующие прогрессии дисплазии – не установлены. В заключении автором отмечается, что не нашел отражения в литературе и вопрос о связи предшествующих раку легкого процессов с прогрессией немелкоклеточного рака легкого. Отсутствие этих сведений определяет актуальность выпаленного исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Всего в исследование вошло 443 больных. База данных для изучения предшествующих раку легкого морфологических изменений эпителия сегментарных бронхов представлена 261 пациентом с хроническим бронхитом и 10 – с плоскоклеточным раком легкого. В базу данных для исследования характера морфологических изменений в бронхах мелкого калибра, отдаленных от плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого вошли 172 больных.

Для решения поставленных задач наряду с традиционным морфологическим и цитологическим исследованием были применены и другие методы. Количественный цитометрический анализ позволил определить размеры клеток и ядер разных вариантов предопухолевых изменений. Иммуногистохимическое исследование помогло автору выявить особенности в морфофункциональных параметрах и составе воспалительного инфильтрата в зависимости от варианта сочетаний базальноклеточной гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии, дисплазии бронхиального эпителия. Применение лазерной микродиссекции и микроматричного экспрессионного анализа позволило для каждого варианта сочетаний морфологических процессов определить экспрессию специфических генов.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена на современном методическом уровне с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0 for Windows».

Третья глава результатов собственного исследования посвящена предопухолевым изменениям эпителия сегментарных бронхов, развившихся на фоне хронического бронхита. С помощью количественного цитометрического анализа автором впервые было показано, что размеры клеток и ядер при дисплазии одной и той же степени тяжести зависят от того, сочетается она с плоскоклеточной метаплазией или нет. В последнем случае размеры клеток и ядер значительно больше. Разделение пациентов на группы в зависимости не только от степени тяжести диспластических изменений, но и с учетом сочетания ее или не сочетания с плоскоклеточной метаплазией, позволило Панковой О.В. установить, что сочетание дисплазии с плоскоклеточной метаплазией является фактором, связанным с необратимостью и прогрессией дисплазии. Способ прогнозирования риска прогрессии и необратимости дисплазии бронхиального эпителия подтвержден патентом РФ.

В четвертой главе рассматриваются варианты морфологических изменений эпителия бронхов мелкого калибра, отдаленных от немелкоклеточного рака легкого. Интересным с позиции морфолога является то, что автор формирует группы наблюдения в зависимости от варианта сочетаний базальноклеточной гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии, дисплазии друг с другом и дает сравнительную характеристику каждого из сочетаний бронхиального эпителия. Использование подобного подхода позволило Панковой О.В. выявить различия между одинаковыми морфологическими изменениями эпителия. Установлено, что характер экспрессии иммуногистохимических маркеров связанных с пролиферативной активностью, апоптозом, клеточной дифференцировкой отличается при одинаковом морфологическом процессе и зависит от варианта сочетаний этих изменений. Кроме того показаны различия в составе воспалительного инфильтрата между вариантами сочетаний базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии.

Генетическое исследование с использованием микроматричного экспрессионного анализа позволило впервые показать существование гетерогенности внутри одних и тех же типов морфологических изменений и выявить для каждого из вариантов сочетаний бронхиального эпителия экспрессию специфических генов, связанных с различными биологическими процессами.

Учитывая тот факт, что половине больных, вошедших в исследование, в предоперационном периоде проводилась неoadьювантная химиотерапия, воздействующая на опухоль, в разделе 4.4. данной главы автор исследует ее влияние на эпителий бронхов мелкого калибра, отдаленного от опухоли. Сравнительный анализ частоты встречаемости сочетаний морфологических изменений, изменений в характере экспрессии маркеров пролиферативной

активности, апоптоза, клеточной дифференцировки у пациентов с неoadьювантной химиотерапией и без таковой, позволил автору сделать вывод об отсутствии различий между этими группами.

В пятой главе анализируется связь вариантов сочетаний морфологических изменений обнаруженных в бронхах отдаленных от плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого с различными типами опухолевой прогрессии. Автором показана сопряженность различных вариантов сочетаний морфологических изменений бронхиального эпителия с разными видами прогрессии немелкоклеточного рака легкого. Развитие рецидивов НМРЛ связано с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии, гематогенных метастазов – с «изолированной» базальноклеточной гиперплазией, которая не сочетается ни с какими другими процессами. При плоскоклеточном раке легкого установлена высокая частота возникновения гематогенных метастазов при сочетании плоскоклеточной метаплазии с дисплазией. Способы прогнозирования высокого риска развития рецидивов немелкоклеточного рака легкого и гематогенных метастазов плоскоклеточного рака подтверждены патентами РФ.

В заключении автор обобщил и проанализировал полученные результаты исследования, сопоставил их с данными литературы, дал обобщающую характеристику каждого из вариантов сочетаний морфологических изменений бронхиального эпителия.

Выводы следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны, могут позволить специалистам прогнозировать высокую вероятность возникновения плоскоклеточной метаплазии и дисплазии, прогрессии дисплазии, а также определить риск развития рецидивов и гематогенных метастазов НМРЛ у конкретного больного.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научных региональных, всероссийских и международных съездах и конференциях. По теме диссертационной работы автором опубликовано 47 печатных работ, из них 18 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 1 статья в зарубежном журнале, получено 4 патента и оформлена 1 база данных.

Автореферат полностью отражает содержание работы, хорошо иллюстрирован.

В ходе прочтения работы возник следующий вопрос: можно ли считать мозаичную иммуногистохимическую реакцию на p53 выявлением мутантного белка, не может ли это быть стабилизированный дикий тип?

Данный вопрос носит локальный характер и не снижают общее положительное впечатление от работы.

**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» представляет фундаментальное, самостоятельное научно-квалификационное исследование, в котором решена научная проблема – выявлены морфологические признаки поля канцеризации, предсказывающие возникновение рака. Основные положения диссертационной работы представлены в публикациях и автореферате. Результаты исследования и сформулированные на их основе выводы свидетельствуют о научной новизне и практической значимости работы.

По актуальности, новизне полученных результатов, научной и практической значимости рецензируемая работа 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  
соискатель работы Панкова О.В. заслуживает присуждения искомой степени  
доктора биологических наук по специальностям: 14.01.12 – онкология.

**Официальный оппонент:**

Руководитель лаборатории иммуногистохимии  
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических  
технологий имени академика А.М. Гранова» МЗ РФ  
доктор медицинских наук



Раскин Г.А.

Адрес: 197758, Россия, Ленинградская область, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул.  
Ленинградская, 70. Тел. +7 (812) 596-90-73, e-mail: [rasking@list.ru](mailto:rasking@list.ru)

Подпись д.м.н. Раскина Г.А. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова», д.м.н.  
«15» февраля 2018 г.



О.А. Бланк