

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу

Ольги Владимировны Панковой

«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 – в течение ряда десятилетий удерживает первое место, как в общей структуре онкологической заболеваемости, так и среди причин смертности от злокачественных новообразований среди мужского населения. Эти показатели не имеют существенных географических различий в экономически развитых странах мира. Также в глобальном масштабе остается не решенной проблема ранней диагностики рака легкого. Если обратиться к данным национальных канцер-регистров, то окажется, что более чем у половины первичных больных, обративших в медицинских учреждения, выявляться рак легкого в III-IV стадии, что определяет низкую эффективность, а в большинстве случаев, невозможность специального лечения. При резектабельном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) отдаленные результаты лечения также оставляют желать лучшего, даже при ранних стадиях НМРЛ общая 5-летняя выживаемость не превышает 50%, достаточно часто наблюдается прогрессирование заболевания в виде локорегиональных рецидивов и/или гематогенных метастазов. Естественно, что актуальность темы представленного диссертационного исследования не вызывает сомнения в связи с высокой медико-социальной значимостью и широкой распространенностью рака легкого в общей популяции. Автор заостряет внимание на причинах формирования индивидуальных

особенностей злокачественного процесса в бронхо-легочной системе, акцентируя свой интерес на диспластических изменениях бронхиального эпителия, выступающих в качестве фоновых (предраковых) и оказывающих существенное влияние на течение ассоциированной патологии. Помимо этого, важным аспектом современной онкопульмонологии является прогноз течения злокачественной опухоли, которая вышла на стадию клинической манифестации, и подвергается лечебным воздействиям. Не ясно, что происходит с предопухолевыми изменениями после реализации триггерной функции, продолжает ли она оказывать влияние на дальнейшее течение злокачественного процесса? Решению проблем прогноза исхода предопухолевых изменений, возникающих в условиях хронического воспаления, и их влиянию на различные пути прогрессирования немелкоклеточного рака легкого посвящена анализируемая работа, что не позволяет усомниться в ее своевременности и целесообразности.

Научная новизна диссертационного исследования

Автором впервые установлены прогностически неблагоприятные варианты сочетания морфологических изменений бронхиального эпителия. Необратимость развития дисплазии, независимо от исходной степени ее тяжести, наблюдается при сочетании диспластических изменений с плоскоклеточной метаплазией, причем в 9,2% случаев это прогрессирует до трансформации в плоскоклеточный рак. При других вариантах сочетаний подобные изменения и злокачественная трансформация бронхиального эпителия наблюдаются редко.

Каждому из вариантов процессов в мелких бронхах, отдаленных от очага опухоли (НМРЛ) свойственны свои особенности воспалительной реакции, что отражает специфический генетический набор, который может характеризоваться как гипер-, так и гипозэкспрессией генов, отвечающих за регуляцию соответствующих биологических процессов.

При анализе влияния фоновых морфологических изменений респираторного эпителия на клиническое течение злокачественных опухолей легких автором выявлена взаимосвязь между типами их сочетания и вариантами прогрессирования немелкоклеточного рака. Причем установлены различия в частоте гематогенных метастазов у больных с плоскоклеточным раком легкого в отличие от аденокарциномы. Наиболее неблагоприятным сочетанием в отношении риска развития локорегионарных рецидивов, как при плоскоклеточном раке, так и при аденокарциноме легкого оказалось одновременное наличие базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии, при которой рецидивы реализовались в 46,7% случаев, при других вариантах морфологических изменений эпителия мелких бронхов данный феномен зарегистрирован лишь в 0,8% наблюдений. Важным аспектом представленной диссертации является состав воспалительного инфильтрата при различных сочетаниях морфологических изменений респираторного эпителия. Показаны его значимые отличия при изолированной и сочетанной с плоскоклеточной метаплазией базальноклеточной гиперплазии, что коррелировало с различными вариантами прогрессирования НМРЛ. В первом случае чаще наблюдались гематогенные метастазы, во втором – локорегионарные рецидивы.

Научная и практическая значимость работы

Несмотря на выраженный фундаментальный характер выполненного исследования, результаты диссертации позволяют сделать предложения для практического здравоохранения. Выявленные О.В.Панковой морфологические критерии необратимости и прогрессии предопухолевых изменений респираторного эпителия могут быть включены в алгоритм формирования групп риска по раку легкого и использоваться при диспансерном мониторинге больных с хроническим бронхитом. Возможно, что обнаруженные морфофункциональные особенности изменений в

бронхиальном эпителии, а также отличия в составе воспалительного инфильтрата, позволяющие предсказать риск прогрессирования немелкоклеточного рака легкого в отдаленные сроки после радикального или комбинированного лечения, следует учитывать при клиническом выборе объема и методов противоопухолевого воздействия.

Структура и содержание работы

Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, результатов собственных исследований (3 главы), заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа представляет собой том, состоящий из 288 страниц компьютерного текста, содержащий 57 таблиц, а также 43 рисунков и микрофотографий. Список литературы включает 429 источников, из них 49 работ, опубликованы в отечественных, 382 – в зарубежных изданиях.

Во введении представлены сведения, доказывающие актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, а также подчеркнуты научная новизна и практическая ценность диссертации. Задачи, поставленные автором, полностью соответствуют цели работы.

В первой главе, традиционно посвященной аналитическому анализу современной литературы, содержит достаточно подробную информацию по современному состоянию изучаемой проблемы. Автор приводит тщательную характеристику разных вариантов предраковых изменений в бронхиальном дереве, увязывая их молекулярно-генетические параметры с возможностью прогноза направленности дальнейшего развития этих процессов, из которых наибольший клинический интерес представляет риск злокачественной трансформации. Заключая анализ литературы, О.В. Панкова делает акцент на отсутствие сведений о связи предопухолевых изменений бронхиального

эпителия, с процессами метастазирования и рецидивирования НМРЛ, что еще раз подчеркивает актуальность и малоизученность данной проблемы. Диссертант показывает высокую эрудицию и хорошее знание литературы по изучаемым вопросам.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Во второй главе представлена подробная характеристика клинического материала, распределение больных в сравнимых группах в зависимости от степени и вариантов сочетания предопухолевых изменений бронхиального эпителия, в этот раздел работы включены данные о 261 пациенте с хроническим бронхитом и 10 больных с плоскоклеточным раком легкого. При оценке влияния морфологических изменений в мелких бронхах на течение немелкоклеточного рака легкого анализировались результаты лечения 172 больных, из них у 105 диагностирован плоскоклеточный рак, у 67 – аденокарцинома. База данных всего исследования включает 443 пациента. Автором приводятся методики использованных морфологических, генетических тестов, а также и статистической оценки полученных результатов. Объем обработанных клинических и лабораторных данных достаточен для решения цели и задач, поставленных при планировании диссертации. В работе применялись современные и адекватные методы исследования.

В третьей главе представлены данные о результатах использования количественного цитометрического анализа предопухолевых изменения бронхиального эпителия в сегментарных бронхах, возникающих на фоне хронического бронхита и вероятность их прогрессии. В итоге автором были определены прогностически благоприятные и неблагоприятные варианты сочетания данных изменений. Автор совершенно аргументировано делает вывод о связи сочетания плоскоклеточной метаплазией с дисплазии, с необратимостью прогрессии последней в ряду: «нормальный бронхиальный эпителий – предраковые изменения – рак легкого», что наблюдается в 87,7%

случаев и значимо реже, чем при «изолированной» дисплазии – в 35,2% наблюдений ($p=0,0000$).

В четвертой главе дается сравнительная характеристика всех выявленных вариантов сочетаний морфологических изменений бронхиального эпителия. Показаны их морфофункциональные особенности, различия в составе воспалительного инфильтрата. Использование методов генетического анализа 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.

С клинических позиций наибольший интерес представляет **пятая глава**, в которой предпринимается попытка установить связь реального развития НМРЛ, частоты возникновения локорегионарных рецидивов и гематогенных метастазов с вариантом сочетаний морфологических изменений эпителия бронхов, вне локализации первичной опухоли. При анализе материалов этой главы следует сделать заключение о том, что автору удалось решить поставленную задачу. Оказалось, что большинство случаев рецидивов НМРЛ сопряжено с наличием сочетанной базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии, а гематогенных метастазов – с изолированной базальноклеточной гиперплазией. При этом не отмечено зависимости прогрессии НМРЛ от стадии, размера опухолевого узла, наличия лимфогенных метастазов и степени дифференцировки опухоли, возможно, этот феномен связан с особенностями отбора больных в исследование. Интересно, что имеются различия, влияющие на клинический исход злокачественного процесса, не только в виде вариантов сочетания морфологических изменений эпителия бронхов мелкого калибра различных, но для гистотипа первичной опухоли. В частности установлено, что при плоскоклеточном раке легкого показана высокая частота гематогенных метастазов при сочетании плоскоклеточной метаплазии и дисплазии в эпителии бронхах, отдаленных от опухоли. Кроме того, при генетическом

анализе у данной когорты больных выявлена гиперэкспрессия гена, связанного с метастазированием НМРЛ. Данный факт требует дальнейшего осмысления и клинического наблюдения, возможно, что его придется учитывать при формировании алгоритма комбинированного лечения.

Следует отметить, что главы диссертации, отражающие результаты собственных исследований, хорошо иллюстрированы, содержат большое количество микрофотографий очень хорошего качества, что наглядно подтверждает высокий уровень исследования и профессиональные качества диссертанта как врача-цитолога.

В разделе «Заключение» представлен обобщающий анализ данных, полученных в работе, проводится сопоставление собственных результатов с данными мировой литературы. Текст главы легко воспринимается, автор путем логично построенных умозаключений, обоснованно подводит к выводам в количестве – 9 и практическим рекомендациям – 6, которые полностью отражают задачи исследования, соответствуют фактическому материалу, что позволяет считать достигнутой цель запланированного исследования.

Автореферат содержит основные результаты исследований, хорошо иллюстрирован и полностью соответствует содержанию диссертации.

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 списком ВАК РФ и соответствующих профилю заявленной научной специальности, в том числе 1 статья напечатана в зарубежном журнале. Получено 4 патента РФ на изобретения и 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Существенных замечаний нет. Отдельные стилистические ошибки не снижают ценность 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» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная проблема онкологии, заключающаяся в разработке оценки риска малигнизации и прогноза течения предраковых изменений, а также вариантов прогрессирования рака немелкоклеточного рака легкого.

Актуальность решённой проблемы, высокий методологический уровень исследования, научная и практическая значимость полученных результатов свидетельствуют о том, что рецензируемая работа отвечает требованиям ВАК 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 специальностям: 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент:

Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
медицинской приматологии»
член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор



Орлов С.В.

Адрес: 354376, Российская Федерация, Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский район, с. Веселое, ул. Мира, д. 177

Тел.: 8 (862) 243-20-31, e-mail: orloff-sv@mail.ru

20.07.2018