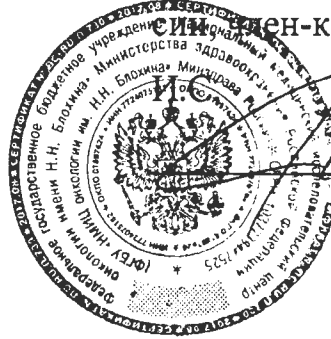


УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава Рос-

сии академик-корр. РАН, профессор Стилиди



[Handwritten signature]
01.03.2018

ОТЗЫВ

ведущей организации

о научно-практической значимости диссертационной работы

Ольги Владимировны Панковой

«Морфофункциональные особенности респираторного эпителия при немелкоклеточном раке легкого и хроническом воспалении и их связь с прогрессией опухолевого и предопухолевых процессов»,

представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы исследования

Рак легкого (РЛ) является одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем, в связи с его лидирующей позицией в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. На момент постановки диагноза 68,4% больных имеют местнораспространённый процесс, более чем у трети выявляется РЛ IV стадии, центральный рак легкого в стадии Tis и I диагностируется в 0,4% случаев. Приоритетным направлением онкопульмонологии является ранняя диагностика рака легкого, по-

сколькo уровень 5-летней выживаемости при центральном РЛ коррелирует со стадией заболевания, в частности при РЛ IA-IV стадии удается добиться излечения 70-80% больных. При микроинвазивном и прединвазивном раке (carcinoma in situ) этот показатель равен 90-95%.

В настоящее время утвердилось мнение, что выраженные диспластические процессы в слизистых оболочках различных органов могут рассматриваться как предраковые состояния. Активно изучаются генетические и молекулярные изменения, которые приводят к необратимым изменениям клеток покровного эпителия, что, в конечном итоге, реализуется в злокачественную трансформацию. К сожалению, у практических врачей не существует реального способа воздействия на диспластический процесс. С этих позиций, практически важным является изучение факторов, отражающих закономерности развития предраковых изменений бронхиального эпителия. При этом точное определение вектора направленности указанных изменений и степени их необратимости может оказаться дополнительным инструментом для профилактики рака легких. Кроме того, пристальное внимание приковано к оценке роли клеток микроокружения в условиях предраковых изменений эпителия или при наличии злокачественного новообразования. По мнению многих исследователей, остаются не до конца ясными механизмы воздействия структур воспалительного инфильтрата на процессы канцерогенеза, их возможное влияние на течение заболевания при уже реализовавшейся опухоли. Таким образом, проблема, рассматриваемая в докторской диссертации О.В. Панковой, является, безусловно, важной и актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций

Научная новизна диссертационной работы О.В. Панковой складывается из доказательства влияния варианта сочетания морфологических измене-

ний бронхиального эпителия на течение предопухолевых процессов. С помощью современных методов математического анализа, автором убедительно показано, что наличие плоскоклеточной метаплазии является крайне неблагоприятным признаком, при ее комбинации с дисплазией бронхиального эпителия риск злокачественной трансформации в плоскоклеточный рак составляет 9,2%. В работе детально проанализированы цитометрические, морфофункциональные и генетические параметры различных вариантов сочетания морфологических изменений эпителия бронхов, как в условиях предопухолевого процесса, так и у больных с манифестирующим раком легкого. Выявлено, что указанные изменения не только влияют на прогноз необратимости диспластических изменений, но и коррелируют с клинической картиной течения злокачественной опухоли. Выделены прогностически неблагоприятные варианты сочетания предопухолевых изменений бронхиального эпителия, прогрессирующие до более тяжелых изменений, вплоть до развития плоскоклеточной карциномы. Важное теоретическое значение имеют разделы диссертации, посвященные анализу состава клеток воспалительного инфильтрата. Полнотранскриптомное профилирование различных образцов измененного бронхиального эпителия, позволило выявить ряд связанных с этими процессами специфических генов, отличающихся как гиперэкспрессией, так и гипоекспрессией. Данные параметры позволяют объяснить существующие различия в каждом конкретном случае варианта воспаления в стенке бронха и типе реагирования бронхиального эпителия на воспалительные цитокины. Эти индивидуальные особенности иммунной системы пациента связаны с персональным характером воспалительного микроокружения в строме карциномы, что, в конечном итоге, вероятно, влияет на выраженность лимфогенной распространенности первичной опухоли и вариант прогрессирования немелкоклеточного рака легких в отдаленные сроки после комбинированного и хирургического лечения.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы О.В. Панковой состоит в получении новых данных о механизмах прогрессирования предопухолевых изменений эпителия бронхиального дерева. В диссертации представлены достоверные цитометрические и морфофункциональные признаки необратимости прогрессирования предопухолевых изменений бронхиального эпителия. Кроме того, выявлен ряд факторов, сопряженных с риском и характером прогрессирования опухолевого процесса в реальной клинической практике. В частности установлено, что гипозэкспрессия генов, определяющих уровень иммунновоспалительной реакции, при «изолированной» базальноклеточной гиперплазии и дисплазии эпителия сочетается с высокой вероятностью развития отдаленных гематогенных метастазов при немелкоклеточном раке легкого. Эти данные носят не только важное фундаментальное значение, но и могут послужить основой для практического применения в качестве дополнительных критериев формирования «групп риска» по раку легкого, а также при разработке критериев прогноза развития и эффективности лечения НМРЛ. Автором предложены практические рекомендации, позволяющие с высокой чувствительностью (90-91%) и специфичностью (80-95%) прогнозировать риск формирования локорегиональных рецидивов в зависимости от имеющихся сочетаний морфологических изменений эпителия мелких бронхов и при различных гистотипах рака легких.

Результаты представленного исследования могут быть реализованы в практической работе специализированных онкологических лечебных учреждениях, а также в учебном процессе медицинских вузов и учреждениях постдипломного образования.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Диссертационная работа О.В. Панковой выполнена на высоком методологическом уровне и достаточном количестве исследованного материала (в анализ включены биопсийный и операционный материал, полученных от 443 пациентов, из них 261 больных с хроническим бронхитом и предопухолевыми изменениями слизистой сегментарных бронхов и 182 больных немелкоклеточным раком легкого, получавших хирургическое и комбинированное лечение). Автором использованы современные методы цитологического, морфологического, иммуногистохимического и генетического исследования, в последнем случае с использованием высокотехнологичных методик лазерной микродиссекции и микроматричного экспрессионного анализа. Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, содержащиеся в диссертации, научно обоснованы и достоверны. На высоком уровне проведена статистическая обработка результатов исследования с использованием пакета прикладных компьютерных программ. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, она обоснована высоким методическим уровнем работы, большим объемом проведенных исследований.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научно-практических конференциях различного уровня. Результаты исследования опубликованы в 47 печатных работах, в том числе имеются 18 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 статья в зарубежном журнале. Автором получено 4 патента РФ на изобретения и 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Выводы, в количестве – 9 и практические рекомендации – 6, соответствуют поставленным цели и задачам исследования, сформулированы корректно, отражают суть проведенного исследования. Автореферат содержит

основные результаты исследований и полностью соответствует содержанию диссертации.

Замечания

При описании результатов 3-х летнего динамического наблюдения (0,5, 1, 1,5, 2 и 3 года) группы из 65 больных с сочетанием дисплазии и плоскоклеточной метаплазии автором было установлено, что в 87,7% случаев исход диспластического процесса носил неблагоприятный характер, выражавшийся в нарастании тяжести дисплазии (47,7%), переходе в инвазивный плоскоклеточный рак (9,2%), отсутствии динамики (30,8%). Необходимо отметить, что расценивание стабилизации диспластических изменений в слизистой бронхов как неблагоприятного исхода процесса представляется методически неверным, т.к. в данном случае отсутствуют истинные признаки прогрессирования заболевания.

Основываясь на проведенном анализе, автором сделано заключение, что сочетание дисплазии и плоскоклеточной метаплазии является неблагоприятным морфологическим признаком, ассоциированным с необратимостью дисплазии и большой вероятностью ее прогрессии. Принимая во внимание характер и объем взятого на первичное исследование биопсийного материала (только бронхобиоптаты и цитологические мазки-отпечатки), не позволяющие достоверно отразить всю полноту картины предопухолевых изменений в слизистой бронхов, полученные результаты цитометрического и морфологического анализа, следует считать предварительными и недостаточными для окончательного суждения о связи выявленных изменений в слизистой с прогрессированием заболевания. В связи с тем, что в разделе «Материалы и методы» не отражено, бралась ли бронхобиопсия из одного участка бронха или нескольких, можно считать, что материал был взят только из одного участка бронха, что также снижает степень полноты выявленных морфологических изменений.

Наиболее частым патологическим изменением в слизистой мелких бронхов как у больных плоскоклеточным раком, так и аденокарциномой была изолированная базальноклеточная гиперплазия – 55,2% случаев. Автором подтверждена известная закономерность о повышении показателей иммуногистохимической экспрессии Ki-67, p53 и bcl2 в очагах базальноклеточной гиперплазии по сравнению с морфологически неизменной слизистой независимо от гистологического варианта НМКРЛ (плоскоклеточный рак или аденокарцинома). На основании сравнительного анализа экспрессии CD138 в очагах базальноклеточной гиперплазии и в морфологически неизменной слизистой бронхов независимо от гистологического варианта НМКРЛ, автором сделано заключение о наличии в базальноклеточной гиперплазии признаков нарушения дифференцировки и появлении менее зрелых клеток. Однако необходимо учитывать, что клеточные элементы в очагах базальноклеточной гиперплазии, независимо от ее характера (регенераторная или предопухолевая), всегда являются менее дифференцированными по сравнению с клетками неизменной слизистой, а истинный характер опухолевой гиперплазии может быть достоверно установлен на основании молекулярно-генетических исследований (появление устойчивых генетических аномалий).

При сравнительном анализе иммуногистохимической экспрессии маркеров пролиферативной (Ki-67), антиапоптатической активности (p53, bcl2) и клеточной дифференцировки (CD138) в очагах базальноклеточной гиперплазии, базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией, сочетании плоскоклеточной метаплазии с дисплазией автором была подтверждена закономерность о повышении показателей иммуногистохимической экспрессии Ki-67, p53 и bcl2 и снижении экспрессии CD138 в последовательности «базальноклеточная гиперплазия - сочетанная базальноклеточная гиперплазия - плоскоклеточная метаплазия с дисплазией – дисплазия II-III степени» независимо от имеющегося у больного гистологического варианта НМКРЛ. Основываясь на полученных результатах, автором сделано допуще-

ние, что полученные результаты могут отражать нарушение обратимости базальноклеточной гиперплазии и развитие плоскоклеточной метаплазии в данных участках слизистой оболочки бронхов. Полученные в диссертационной работе результаты контрастируют с многочисленными данными международных исследований, показавшими отсутствие прогностической ценности оценки экспрессии маркеров пролиферативной (Ki-67) и антиапоптатической активности (p53) в предопухолевых процессах слизистой оболочки бронхов.

У 12,8% (22/171) больных НМКРЛ был выявлен рецидив заболевания, в т.ч. у 14,4% больных плоскоклеточным раком и 10,5% больных аденокарциномой. В 81,8% случаев рецидив был представлен метакронными лимфогенными метастазами, в 18,2% - местным рецидивом опухоли в культе бронха. Согласно полученным результатам, вероятность рецидивирования НМКРЛ была ассоциирована с сочетанием базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией – на данную группу приходилось 46,7% всех рецидивов. У больных плоскоклеточным раком легкого рецидив заболевания был выявлен в 93,3% случаев при сочетании базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией, при изолированной базальноклеточной гиперплазии – в 6,7% случаев. У больных аденокарциномой легкого рецидив заболевания был выявлен в 100% случаев только при сочетании базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией слизистой оболочки бронхов. Полученные результаты исследования демонстрируют резкий контраст с многочисленными данными мировой литературы, показавшими отсутствие прогностической ценности выявляемых морфологических изменений в слизистой бронхов при оценке риска развития рецидива заболевания.

Автором обнаружена статистически достоверная связь между появлением рецидива аденокарциномы легкого и пониженным содержанием CD138-позитивных плазматических клеток. Также в работе было показано, что появление гематогенных метастазов достоверно ассоциировано с повышенной иммуногистохимической экспрессией p53 в очагах базальноклеточ-

ной гиперплазии независимо от гистологического варианта НМКРЛ. Несмотря на выявленную корреляционную зависимость исследуемых параметров, действенное теоретическое или практически доказанное обоснование связи между ними как в представленной работе, так и в мировой литературе отсутствует. Последнее не позволяет полностью исключить случайный характер выявленной статической зависимости.

У 28,1% (48/171) больных НМКРЛ были обнаружены гематогенные метастазы, в т.ч. у 29,8% больных плоскоклеточным раком и у 25,4% больных аденокарциномой. Согласно полученным результатам, гематогенные метастазы НМКРЛ преобладали у больных с изолированной базальноклеточной гиперплазией – на данную группу приходилось 43,2% случаев. У больных плоскоклеточным раком гематогенные метастазы были выявлены в 80,6% случаев при наличии изолированной базальноклеточной гиперплазии, при дисплазии с плоскоклеточной метаплазией – в 19,4% случаев. У больных аденокарциномой гематогенные метастазы были выявлены в 94,1% случаев при изолированной базальноклеточной гиперплазии, в 5,9% случаев при сочетании базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией. В данном случае, аналогично описанию связи рецидива заболевания с морфологическими изменениями слизистой оболочки бронхов, автор не дает логичного теоретического обоснования, как и не упоминает об имеющемся практически подтвержденном основании для выявленной закономерности. Данное обстоятельство вновь не позволяет полностью исключить случайный характер выявленной статической зависимости между исследуемыми параметрами. Кроме того, будучи хорошо ознакомленной с современной концепцией отдельных моделей канцерогенеза для плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого, что видно по обзору литературы, докторант считает допустимым проводить корреляционные параллели между появлением рецидивов и гематогенных метастазов аденокарциномы, имеющей свои собственные предопухолевые процессы, с предопухолевыми процессами в бронхиальном

эпителии, которые ассоциированы исключительно с плоскоклеточным раком. Т.о. попытка установить связь между плоскоклеточными диспластическими процессами и развитием аденогенного рака является методически неверной, а выявленные закономерности требуют пересмотра концепции для интерпретации полученных результатов.

Принципиальных замечаний нет.

Заключение

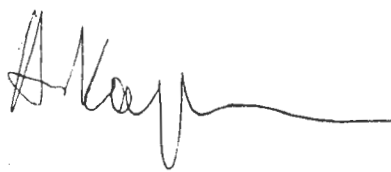
Таким образом, диссертационная работа Ольги Владимировны Панковой «Морфофункциональные особенности респираторного эпителия при немелкоклеточном раке легкого и хроническом воспалении и их связь с прогрессией опухолевого и предопухолевых процессов» выполнена на высоком методологическом уровне, является законченной научно-исследовательской работой, в котором решена актуальная научная проблема по оценке влияния различных сочетаний изменения бронхиального эпителия при немелкоклеточном раке легкого и хроническом воспалении на дивергентный характер прогрессии предопухолевых изменений слизистой оболочки бронхиального дерева и риск развития рецидивов и гематогенных метастазов у больных с немелкоклеточным раком легкого.

По актуальности, объему, уровню проведенных исследований и значимости полученных результатов представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Автор работы О.В. Панковой заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности: 14.01.12 – онкология.

Отзыв на диссертационную работу О.В. Панковой обсужден на заседа-

нии патологоанатомического отделения и лаборатории молекулярной патологии отдела патологической анатомии опухолей человека (протокол №7 от 26.02.2018 г.).

Ведущий научный сотрудник
лаборатории молекулярной
патологии отдела патологической
анатомии опухолей человека,
профессор, д.м.н. Карселадзе А.И.



Подпись «Заверяю»

Ученый секретарь ФГБУ

«НМИЦ онкологии им

Н.Н. Блохина» Минздрава

России, к.м.н. Кубасова И.



115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.24. 8(499)324-11-14 kanc@ronc.ru