

ПРЕ- И НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ И АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО

Панкова О.В.¹, Перельмутер В.М.^{1,2}, Тузиков С.А.^{1,2}, Денисов Е.В.^{1,3}

¹ НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре обобщены данные о современных взглядах на проблему предраковых изменений (эпителиальная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, пренеоплазия (дисплазия I степени) и неоплазия (дисплазии II–III степени)) при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого. Атипическая аденоматозная гиперплазия, считающаяся предраковым процессом для аденокарциномы легкого, в силу редкой встречаемости в обзоре не рассматривается. Акцентировано внимание на классификации, морфологическую характеристику предраковых изменений респираторного эпителия. Проведен анализ частоты встречаемости и обратимости пре- и неопластических изменений бронхиального эпителия. Рассматривается связь характера изменений респираторного эпителия в бронхах, развивающихся синхронно с плоскоклеточным раком или аденокарциномой легкого, с прогрессированием опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: предрак легкого, базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, пренеоплазия, неоплазия, дисплазия, респираторный эпителий.

Канцерогенез в бронхиальном эпителии – сложный многоступенчатый процесс, характеризующийся последовательным накоплением генетических и молекулярных нарушений, идущий параллельно с морфологическими изменениями от нормального эпителия к пренеоплазии, а затем к неоплазии. Риск и скорость прогрессирования пре- и неопластических поражений в инвазивный рак, а также механизм их прогрессии или регрессии еще не полностью понятны.

Важную роль в патогенезе предраковых изменений респираторного эпителия и рака легкого играет хроническое воспаление. Во многих обзорах демонстрируется прямая связь между продолжительностью хронического воспаления и развитием рака [1–6]. В пользу связи воспаления с канцерогенезом свидетельствуют исследования, в которых показано, что длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов приводит к снижению риска рака легкого [7, 8].

Длительно существующие воспалительные процессы являются проявлением хронических заболева-

ний (хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких), патогенетически связанных с раком легких. Роль хронического воспаления в канцерогенезе обусловлена секрецией клетками воспалительного инфильтрата, а также фибробластами различных факторов роста и цитокинов, способствующих пролиферации эпителия [9].

По данным эпидемиологического исследования, наиболее высокий риск развития рака легкого связан с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [3, 9–15]. Наличие ХОБЛ у курильщиков со стажем увеличивает риск развития рака легких в 4,5 раза [12, 16–19]. У 50–90% больных раком легкого выявляется ХОБЛ [14, 20, 21]. Пока не установлено, обусловлена ли эта взаимосвязь общими факторами риска (например, курением), участием генов, определяющих склонность к заболеваниям, или нарушением выведения канцерогенов [7]. На фоне ХОБЛ чаще всего происходят гиперпластические процессы, плоскоклеточная метаплазия (ПМ) и дисплазия (Д) бронхиального эпителия [9]. Так, по данным некоторых авторов, эти морфологические изменения эпителия были обнаружены у 70% больных ХОБЛ [22–24].

✉ Панкова Ольга Владимировна, тел. 8 (3822) 41-80-71;
e-mail: pancova@oncology.tomsk.ru

С риском развития рака легкого связывают и такие заболевания, как туберкулез и интерстициальная болезнь, при которых также происходят нарушения регенерации эпителия [3, 9, 25, 26].

Бронхиальная астма (БА) в меньшей степени ассоциирована с раком легкого, поскольку одним из основных факторов риска развития последнего является курение [27, 28]. Однако имеются сведения о том, что 10% случаев рака легкого не связаны с курением [28, 29]. В качестве возможного фактора риска развития рака легкого у таких пациентов может быть «атопическая конституция» [28, 30–32]. Другими исследователями такая точка зрения не поддерживается [33–35]. При БА структурные изменения эпителия связаны с ремоделированием бронхов. В результате нарушаются пролиферация, миграция, дифференцировка и барьерная функция эпителия [24, 36–39]. Частыми признаками ремоделирования бронхов являются утолщение и гиалиноз базальной мембраны, десквамация эпителия, эпителиальная гиперплазия и ПМ [37, 40]. Сведений в литературе о развитии дисплазии бронхиального эпителия при БА нам не встретилось.

Классификация, морфологическая характеристика предраковых изменений респираторного эпителия

В зависимости от интенсивности и длительности воспаления в эпителии бронхов наблюдается ряд последовательных изменений. Увеличивается число бокаловидных клеток в состоянии повышенной секреции вплоть до полного замещения ими реснитчатых клеток [41]. Усиливается пролиферативная активность эпителия. Делящиеся базальные клетки мигрируют в зону дефектов эпителиальной выстилки с последующей гиперплазией и метаплазией в многослойный плоский эпителий [41, 42]. Плоскоклеточная метаплазия ухудшает мукоцилиарный клиренс и способствует повышенному риску развития плоскоклеточного рака [11, 14]. При описании предопухолевых изменений, возникающих на фоне хронического воспаления в респираторном эпителии, в настоящее время наметилось два подхода. В первом случае большой группой исследователей в соответствии с концепцией, положенной в основу классификации ВОЗ, описываются более ранние изменения, возникающие еще до развития плоскоклеточной дисплазии и (или) рака *in situ* – эпителиальная гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия [43–49]. Во втором случае авторы предлагают классифицировать все предшествующие раку легкого изменения бронхиального эпителия как варианты дисплазий: «базальноклеточная дисплазия», «плоско-

клеточная дисплазия», «дисплазия переходного типа» [50, 51].

В соответствии с первой точкой зрения, эпителиальная гиперплазия – одно из первоначальных морфологически идентифицируемых изменений бронхиального эпителия, возникающих на фоне хронического воспаления. Выраженная пролиферация эпителия часто предшествует возникновению опухоли. Генетические изменения, такие как делеции хромосомных регионов, транслокации или генные мутации, могут возникать в гистологически нормальном эпителии и при гиперпластических процессах, а их число или выраженность увеличиваются по мере прогрессирования тяжести предопухолевых изменений [44, 46, 52–54]. Понятие эпителиальной гиперплазии включает в себя бокаловидноклеточную гиперплазию (ГБК) и базальноклеточную гиперплазию (БКГ) [55].

При морфологическом исследовании ГБК характеризуется увеличением числа бокаловидных клеток в слизистой оболочке бронха при наличии реснитчатых клеток. Бокаловидные клетки часто примыкают друг к другу, может появиться многослойность, ядро располагается базально, хроматин плотный, а цитоплазма обильная. Признаки клеточной атипичности отсутствуют [44–46, 52].

Базальноклеточная гиперплазия характеризуется наличием трех и более слоев базальных клеток [45, 46]. Ядра, как правило, мелкие, округлой формы, цитоплазма скудная. Цилиндрические реснитчатые клетки присутствуют на поверхности. Дифференциальная диагностика БКГ бывает затруднительна. Иногда базальная мембрана может быть сильно утолщена, а базальные клетки заменяют весь эпителиальный слой. В этих случаях важно не путать БКГ не только с дисплазией, но и раком *in situ* [45, 52]. Как отмечает К.М. Kerr, при БКГ обычно нет ороговения, клетки не формируют межклеточных мостиков, признаки атипичности отсутствуют. При этом подчеркивается, что не редки случаи, когда при БКГ имеются межклеточные мостики, но сохраняются дифференцированные реснитчатые клетки на поверхности. Данная картина напоминает незрелую плоскоклеточную метаплазию шейки матки, которая не описывается классификацией ВОЗ для изменений респираторного эпителия [45, 46]. Такая незрелая плоскоклеточная метаплазия, по описанию S. Dacic [52], похожа на базальноклеточную гиперплазию. При этом метапластический эпителий занимает почти всю толщину эпителия. По сравнению со зрелой плоскоклеточной метаплазией, цитоплазма клеток скудная и не кератинизирована. Реснитчатые клетки могут удерживаться на поверхности эпителия, но бокаловидные клетки, как правило, отсутствуют.

Плоскоклеточная метаплазия (зрелая ПМ) характеризуется заменой цилиндрического мерцательного респиаторного зрелым плоским эпителием. Наблюдается созревание эпителиальных клеток базального слоя, зона промежуточных клеток типа шиповатых четко определена. Эпителиальные клетки поверхностного слоя ориентированы параллельно базальной мембране. Характерны межклеточные мостики. Клеточная атипия отсутствует или незначительна [46, 52, 55].

Плоскоклеточная дисплазия и (или) рак *in situ* предшествуют плоскоклеточному раку [56]. Дифференциальные морфологические критерии каждого из этих процессов определены ВОЗ, однако, как отмечают многие патологи, остаются довольно сложными [43, 45–47, 52]. Плоскоклеточную дисплазию подразделяют на степени в зависимости от тяжести патологических изменений. Плоскоклеточная дисплазия слабой степени характеризуется минимальными архитектурными и клеточными нарушениями, ограниченными нижней третью эпителиального слоя. Наблюдается умеренный анизоцитоз и полиморфизм клеток. Промежуточная зона интактна и различима. Ядерноцитоплазматическое соотношение существенно не изменяется. Хроматин мелкозернистый. Ядрышки отсутствуют или незаметны. Митозов нет или встречаются крайне редко [45, 52, 55, 56].

При умеренной плоскоклеточной дисплазии нарушается дифференцировка клеток, отмечается умеренный полиморфизм. Изменения охватывают две трети эпителиального пласта. Ядерноцитоплазматическое соотношение сдвинуто в сторону ядра. Хроматин мелкозернистый. Ядрышки, как правило, отсутствуют. Митозы находятся в нижней трети эпителиального пласта [46, 55, 56].

Тяжелой степени дисплазии свойственна выраженная клеточная атипия, распространяющаяся вплоть до верхнего эпителиального слоя. Отмечается ядерный полиморфизм, могут быть видны ядрышки. Митозы наблюдаются в двух нижних эпителиальных слоях. Для рака *in situ* характерны полная потеря клеточной ориентации, клеточная «скученность», выраженный клеточный и ядерный полиморфизм. Митозы наблюдаются по всей толщине эпителиального пласта [45, 56].

Таким образом, суть классификации и критерии для микроскопического диагноза плоскоклеточной дисплазии и рака *in situ* основаны на делении эпителия на слои: нижний, средний и верхний, а также распределении некоторых морфологических признаков в пределах этих слоев. Оценка толщины эпителиального слоя, размера клеток, изменения в их созревании и

ориентации, а также ядерных параметров неизбежно связаны с некоторым субъективизмом. Применение правила «трети» может быть проблематичным [45]. ПМ нередко возникает при длительно существующем воспалении дыхательных путей и в таком эпителии наблюдаются атипичные клетки. Подобная реактивная атипия может быть ошибочно истолкована патологом как дисплазия [45, 46]. Плоскоклеточные изменения могут произойти в нижней части бронхиального эпителия, в базальной зоне, и дифференцированные цилиндрические клетки сохраняются в метапластическом или диспластическом эпителии. В связи с этим, подчеркивает К.М. Керг (2008), ПМ и БКГ могут быть неправильно оценены как дисплазия. В то же время дисплазию II–III степени и рак *in situ* зачастую сложно дифференцировать друг от друга [45, 55].

Как отмечалось выше, существует еще один вариант трактовки предшествующих раку легкого изменений респиаторного эпителия. По мнению G.F. Wang (2006) и M.D. Lai (2009), изменения бронхиального эпителия, предшествующие раку легкого, следует классифицировать как «базальноклеточную дисплазию», «цилиндрическую дисплазию», «плоскоклеточную дисплазию» и «бронхиальную эпителиальную дисплазию переходного типа» («Bronchial epithelial dysplasia TD-type» (transitional differentiation)). Последняя, по мнению авторов, сочетает в себе морфологические особенности дифференцировки базальных, цилиндрических клеток и (или) плоского эпителия [50, 51]. Авторы предлагают двухуровневую систему градации каждого типа дисплазии (низкая и высокая степень), основываясь на таких параметрах как «степень ядерной атипии и неравномерность расположения клеток» [50, 51].

В случаях низкой степени «базальноклеточной дисплазии», например, отмечаются несколько увеличенные в размере клетки округлой формы, межклеточные мостики отсутствуют. Диаметр ядра несколько больше размера малого лимфоцита, хроматин в ядрах более плотный, ядрышки не определяются, ядерный полиморфизм не выражен. Реснитчатые цилиндрические клетки сохраняются на поверхности эпителиального пласта. При высокой степени «базальноклеточной дисплазии» наблюдается неупорядоченное расположение клеток. Ядра диаметром вдвое больше размера малого лимфоцита, характерен ядерный полиморфизм, хроматин грубый. В ядрах выявляются ядрышки [51]. По мнению Е.А. Коган (2003), случаи, когда наблюдается выраженная базальноклеточная гиперплазия с появлением атипичных клеток и отсутствием

признаков ороговения, следует относить к атипической базальноклеточной гиперплазии, которая может расцениваться как вариант дисплазии бронхиального эпителия [57]. Согласно классификации G.F. Wang (2006), при «плоскоклеточной дисплазии» низкой степени диспластические клетки занимают нижнюю половину эпителиального пласта. Ядра увеличены в размерах,

полиморфизм слабо выражен, ядрышки не определяются. При высокой степени дисплазии вся толщина эпителия вовлечена в процесс, имеются признаки клеточной и ядерной атипии [51]. По аналогичным критериям оценивается и «цилиндрическая дисплазия» и «дисплазия переходного типа». Что касается отличия «цилиндрической дисплазии» от реактивной гиперплазии то, как правило, последняя происходит во время острого и хронического воспаления слизистой бронхов, характеризуется только увеличением количества клеток, а плотное их расположение клеток и минимальная ядерная атипия – отличительные признаки дисплазии [51]. По мнению G.F. Wang (2006) и M.D. Lai (2009), дисплазия является предпочтительным термином для описания поражений с характеристиками гиперплазии потому, что гиперпластические изменения определялись в случаях первичного рака легкого, и показали наличие ядерной атипии. Кроме того, при этих процессах часто отмечалась повышенная экспрессия Ki-67 и p53 [51]. Однако морфологическая дифференциация предложенных авторами различных вариантов «дисплазий» крайне сложна и основана в большей степени на данных морфометрической оценки ядер. В публикациях этих авторов не говорится о базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии без признаков диспластических изменений – процессах, которые чаще всего встречаются на фоне хронического воспаления. Фактически классификация G.F. Wang (2006) под термином «дисплазия» объединяет два разных типа патологических процессов: дисрегенераторные и диспластические. Низкая степень бронхиальной дисплазии по морфологическим признакам на самом деле соответствует дисрегенераторным изменениям – либо гиперплазии, либо плоскоклеточной метаплазии. Высокая степень – истинным диспластическим изменениям.

В 2009 г. S. Lantuejoul и соавт. был предложен, на наш взгляд, более целесообразный подход к интерпретации изменений бронхиального эпителия, предшествующих раку легкого, который соответствует первому подходу классификации предраковых изменений респираторного эпителия. Они выделяют бронхиальную гиперплазию, включающую бокаловидноклеточную и

базальноклеточную гиперплазию, а также плоскоклеточную метаплазию, которые представляют обычные реактивные изменения и не должны рассматриваться как предраковые (preneoplastические). Истинным пре-neoplastическим изменением, вероятно, следует считать только дисплазию I степени. Дисплазию II–III степени и рак *in situ*, которые зачастую сложно дифференцировать друг от друга, следует относить к неоплазии с высоким риском инвазии [55].

Частота встречаемости и последовательность возникновения дисрегенераторных, пре- и неопластических изменений бронхиального эпителия

Базальноклеточная гиперплазия и ПМ встречаются во всех отделах бронхиального дерева [45, 58]. Показано, что в главном, долевым и сегментарным бронхам в операционном материале удаленного по поводу плоскоклеточного рака или аденокарциномы легкого встречаются разные варианты дисрегенераторных изменений респираторного эпителия: ГБК, БКГ, ПМ, а также пре- (Д I) и неоплазия (Д II–III) [59]. Все перечисленные изменения могут быть найдены в различных сочетаниях в одном и том же бронхе, в пределах одного исследуемого препарата. Иногда они отделены друг от друга участками нормального эпителия бронхов [45, 59]. ГБК, как правило, определяется как самостоятельный процесс. БКГ и ПМ наблюдаются как изолированно, так и в различных сочетаниях. Пре- и неопластические изменения чаще наблюдаются при плоскоклеточном раке легкого, чем при аденокарциноме, и только на фоне других дисрегенераторных процессов [59, 60]. По результатам исследований, проведенных S. Lantuejoul (2009), у одной трети пациентов с плоскоклеточным раком в операционном материале обнаруживаются очаги бронхиальной дисплазии тяжелой степени [55].

Дисплазия в интерпретации G.F. Wang [51] наиболее часто встречается в сегментарных и субсегментарных бронхах, особенно в проксимальных отделах. В долевым бронхам и бронхиолах она наблюдается значительно реже. Дисплазия низкой степени редко бывает изолированной и, как правило, сочетается с дисплазией высокой степени.

В описании последовательности возникновения предшествующих раку легкого изменений в бронхиальном эпителии также существуют разные точки зрения. Одна из них предполагает последовательное развитие изменений бронхиального эпителия от нормального через гиперплазию, метаплазию и дисплазию к раку легкого. По данным W. Pankiewicz (2007)

[47], морфологические изменения эпителия, ведущие к плоскоклеточному раку, «прогрессируют от эпителиально-клеточной гиперплазии, через плоскоклеточную метаплазию и сопровождающую ее дисплазию, к карциноме *in situ*». Метаплазия происходит в основном в том месте, где уже есть пролиферация базальных клеток. Эти клетки в результате процесса дифференциации создают слои характерные для многослойного плоского эпителия. Другими авторами поддерживается концепция нелинейной трансформации эпителия. В ответ на неспецифическое и специфическое канцерогенное воздействие (например, табачный дым) базальноклеточная гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия могут возникнуть независимо друг от друга в различных участках бронха. БКГ не обязательно предшествует ПМ. Бокаловидные клетки могут преобразовываться в плоские клетки непосредственно или же через промежуточную форму слизистых клеток. Каждый из этих процессов может развиваться в дисплазию или рак *in situ*. Рак *in situ* может возникнуть изначально без предшествующих изменений на месте нормальной слизистой бронха [45, 61, 62]. В одних случаях участки плоскоклеточной дисплазии и (или) рака *in situ* имеют признаки плоскоклеточной дифференциации, в других – базальноклеточную морфологию [45].

Обратимость пре- и неопластических изменений бронхиального эпителия

Вопрос об обратимости пренеопластических и неопластических процессов остается открытым. По данным К.М. Керг (2008), в течение 2 лет гиперпластические и метапластические изменения бронхиального эпителия в 30% случаев стали дисплазией легкой или умеренной степени, в 2% – CIS, а одно поражение – инвазивным плоскоклеточным раком. В тот же период времени лишь 3,5% слабых/умеренных дисплазий перешло в тяжелую степень. Большинство раков *in situ* – поражения стабильные, при этом ни в одном случае не было инвазии и через некоторое время они регрессировали [46].

S. Vota и соавт. (2001) исследовали 416 очагов бронхиальной «интраэпителиальной неоплазии». В 6 (16,7%) из 36 случаев нормальный бронхиальный эпителий превратился за 2 года наблюдения в «интраэпителиальную неоплазию». Из 152 случаев плоскоклеточной метаплазии в 47 (30,9%) развилась «интраэпителиальная неоплазия» низкой степени, в двух – рак *in situ* и 1 – инфильтрирующий рак. Из 169 наблюдений «интраэпителиальной неоплазии» слабой степени 6 (3,6%) прогрессировали в более высокую степень. При

этом 10 (37%) из 27 «интраэпителиальных неоплазий» высокой степени и 28 (87,5%) из 32 карцином *in situ* оставались в стабильном состоянии [63].

H. Hoshino и соавт. (2004) исследовали 99 случаев «интраэпителиальной неоплазии»: в 3 в дальнейшем был обнаружен плоскоклеточный рак, в 41 случае процесс оставался стабильным, в 6 изменения трансформировались в метапластические, в 14 стали простой гиперплазией, а в 35 случаях была зафиксирована регрессия [64].

A.K. Vanerjee и соавт. (2009) сообщили, что из 17 пациентов с раком *in situ* у пяти процесс прогрессировал в инвазивный рак в течение 6–48 мес, а у 12 остался стабильным [65]. A. Ponticello и соавт. (2000) также обнаружили, что за 4-летний период в 25, 50 и 75% случаев соответственно, слабая, умеренная и тяжелая дисплазии достигли инвазивного плоскоклеточного рака [66]. D. Moro-Sibilot и соавт. (2004) в проспективном исследовании 27 больных с тяжелой дисплазией или раком *in situ* нашли прогрессию в 17% случаев за 1 год и 63% – за 3 года [67].

V. Venmans и соавт. (2000) в период от 6 до 60 мес наблюдали за 6 пациентами с раком *in situ* (1978–1983 гг.). В двух случаях пациенты погибли от другой патологии. У 4 больных многократный забор биопсийного материала при бронхоскопии в течение пяти лет не выявил развития инвазивного рака, и даже отмечалось восстановление слизистой «до нормальной ткани». Тем не менее авторы проследили за судьбой этих пациентов и установили, что через 17–20 лет у всех развилась инвазивная карцинома [68].

R.H. Breuer (2005) исследовал 134 случая «пренеоплазии». Из них 52 – плоскоклеточной метаплазии/слабой степени дисплазии, 44 – умеренной/тяжелой дисплазии и 38 – рака *in situ*. При плоскоклеточной метаплазии/слабой дисплазии прогрессирование до тяжелой дисплазии отмечалось у 12 человек, регрессия – у 31 и в 9 случаях – процесс оставался стабильным за 10-летний период наблюдения. Тяжелая дисплазия прогрессировала в инвазивный рак в трех случаях. Регрессия наблюдалась у 5 пациентов, у остальных же, динамики отмечено не было. Рак *in situ* прогрессировал в инвазивный рак только в одном случае. На основании проведенных исследований автор делает вывод о том, что прогрессирование пренеопластических процессов в инвазивный рак происходит, но вероятно этот процесс может занимать от 10 лет и более [69].

Таким образом, прогрессирование пре- и неоплазии не является неизбежным: процесс может стабилизироваться, частично или полностью регрессировать. Прогрессия по времени занимает период от несколь-

ких месяцев до нескольких десятков лет. Каждый из этапов предшествующих раку легкого изменений может длиться значительный период времени, но скорость прогрессирования увеличивается с нарастанием тяжести процесса.

Когда процесс переходит в более высокую степень (тяжелая дисплазия и (или) рак *in situ*), регрессия менее вероятна, а более вероятно прогрессирование.

Связь характера изменений респираторного эпителия в бронхах, смежных с опухолью с прогрессией аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого

Представляет интерес определение связи между характером дисрегенераторных изменений, пре- или неопластических процессов, возникающих в смежном с опухолью бронхиальном эпителии, и прогрессией опухоли. Этот вопрос фактически не изучен и не освещен в литературе. Однако появились данные о том, что такая связь имеется. Показано, что частота возникновения рецидивов при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого находится в опосредованной связи с характером дисрегенерации респираторного эпителия в слизистой бронха вне опухоли. Рецидивы чаще всего возникают в тех случаях, когда в смежном с опухолью бронхиальном эпителии определяется сочетание базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией [70].

Заключение

Основное противоречие в трактовке предраковых изменений респираторного эпителия состоит в объединении всех вариантов нарушений нормального состояния эпителия термином «дисплазия» [50, 51] в противоположность иной точке зрения, предполагающей наличие наряду с диспластическими, подлинно предраковыми изменениями, менее выраженных дисрегенераторных нарушений [43, 45–47, 52, 55, 71].

Нам представляется более правильной и продуктивной точка зрения, предполагающая последовательное или независимое возникновение на фоне хронического воспаления ГБК, БКГ, ПМ, ДI, ДII, ДIII. Для ДI целесообразно использовать термин «preneолазия», а для ДII и ДIII – «неолазия» [55]. Следует считать установленным феномен одновременного наличия в респираторном эпителии разных вариантов гиперпластических состояний, плоскоклеточной метаплазии, пре- и неоплазии. Обратимость этих состояний возможна, хотя ее механизмы неизвестны, а попытки прогнозирования неэффективны. Имеется связь между характером предопухолевых изменений респиратор-

ного эпителия, развивающихся синхронно с плоскоклеточным раком или аденокарциномой легкого, и вероятностью развития рецидивов опухолей в послеоперационном периоде.

Литература

1. Aggarwal B.B., Shishodia S., Sandur S.K. et al. Inflammation and cancer: how hot is the link? // *Biochem. Pharmacol.* 2006. V. 72. P. 1605–21.
2. Bartsch H., Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair *Langenbecks // Arch. Surg.* 2006. V. 39. P. 499–510.
3. Blanco D., Vicent S., Fraga M. et al. Molecular Analysis of a Multistep Lung Cancer Model Induced by Chronic Inflammation Reveals Epigenetic Regulation of p16 and Activation of the DNA Damage Response Pathway // *Neoplasia.* 2007. V. 10. P. 840–852.
4. Coussens L., Werb Z. Inflammation and cancer // *Nature.* 2002. V. 420. P. 860–867.
5. Federico A., Morgillo F., Tuccillo C., Ciardiello F. et al. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis // *International Journal of Cancer.* 2007. V. 121 (11). P. 2381–2386.
6. Lu H., Ouyang W., Huang C. Inflammation, a key event in cancer development // *Mol. Cancer Res.* 2006. V. 4. P. 221–33.
7. Baron J., Sandler S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention // *Annu. Rev. Med.* 2000. V. 51. P. 511–523.
8. Garcia-Rodriguez L., Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs // *Epidemiology.* 2001. V. 1. P. 88–93.
9. *Болезни органов дыхания* / под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Е.А. Коган. Патология: учебник: в 2 т. М., 2010. Гл. 11. С. 255–285.
10. Kishi K., Gurney J., Schroeder D. et al. The correlation of emphysema or airway obstruction with the risk of lung cancer: a matched case-controlled study // *Eur. Respir. J.* 2002. V. 19. P. 1093–1098.
11. Adcock I., Caramori G. Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids // *Immunol. Cell. Biol.* 2001. V. 79 (4). P. 376–84.
12. Mannino D.M. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2005. V. 26. P. 204–210.
13. Mannino D., Watt G., Hole D. et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease // *Europ. Respir. J.* 2006. V. 27, № 3. P. 627–643.
14. Papi A., Casoni G., Caramori G., Guzzinati I., Boschetto P., Ravenna F. et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma // *Thorax.* 2004. V. 59. P. 679–681.
15. Stavem K., Aaser E., Sandvik L. et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males // *Eur. Respir. J.* 2005. V. 25, № 4. P. 618–25.
16. Ben-Zaken C.S., Pare P.D., Man S.F., Sin D.D. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. V. 176. P. 113–120.
17. Punturieri A., Szabo E., Croxton T., Shapiro S., Dubinett S.

- Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research // *J. Nat. Cancer Inst.* 2009. V. 101. P. 554–559.
18. *Purdue M., Gold L., Jarvholm B. et al.* Impaired lung function and lung cancer incidence in a cohort of Swedish construction workers // *Thorax.* 2007. V. 62. P. 51–56.
 19. *Sin D.D., Man S.F.* Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease // *Can. Physiol. Pharmacol.* 2007. V. 85. P. 141–147.
 20. *Yao H., Rahman I.* Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009. V. 9. P. 375–383.
 21. *Young R., Hopkins R., Christmas T., Black P. et al.* COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history // *Eur. Respir. J.* 2009. V. 4. P. 380–386.
 22. *Chung K., Adcock I.* Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction // *Eur. Respir. J.* 2008. V. 6. P. 1334–56.
 23. *Cappello S., Attardo A., Wu X. et al.* The Rho-GTPase cdc42 regulates neural progenitor fate at the apical surface // *Nature Neuroscience.* 2006. V. 9. P. 1099–1107.
 24. *Jeffery P.K.* Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004. V. 1 (3). P. 176–83.
 25. *Hofseth L., Ying L.* Identifying and defusing weapons of mass inflammation in carcinogenesis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. V. 1765. P. 74–84.
 26. *Schottenfeld D., Beebe-Dimmer J.* Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia // *CA Cancer J. Clin.* 2006. V. 56. P. 69–83.
 27. *Boffetta P., Ye W., Boman G. et al.* Lung cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for asthma in Sweden // *Eur. Respir. J.* 2002. V. 19. P. 127–133.
 28. *García Sanz M.T., González Barcala F.J., Álvarez Dobaño J.M. et al.* Asthma and risk of lung cancer // *Clin. Transl. Oncol.* 2011. V. 13. P. 728–730.
 29. *García Sanz M.T., Camargo C., Colditz G.* A metaanalysis of asthma and risk of lung cancer (United States) // *Cancer Causes Control.* 2003. V. 14. P. 327–334.
 30. *Gorlova O., Zhang Y., Schabath M. et al.* Never smokers and lung cancer risk: a case-control study of epidemiological factors // *Int. J. Cancer.* 2006. V. 118. P. 1798–1804.
 31. *Wang H., Diepgen T.* Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review from epidemiological studies // *Allergy.* 2005. V. 60. P. 1098–1111.
 32. *Wang X-R., Yu I., Chiu Y. et al.* Previous pulmonary disease and family cancer history increase the risk of lung cancer among Hong Kong women // *Cancer Causes Control.* 2009. V. 20. P. 757–763.
 33. *El-Zein M., Parent M., Kâ K. et al.* History of asthma or eczema and cancer risk among men: a population-based case-control study in Montreal, Quebec, Canada // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010. V. 104. P. 378–384.
 34. *Schabath M., Delclos G., Martynowicz M. et al.* Opposing effects of emphysema, hay fever, and select genetic variants on lung cancer risk // *Am. J. Epidemiol.* 2005. V. 161. P. 412–422.
 35. *Turner M., Chen Y., Krewski D. et al.* Cancer mortality among US men and women with asthma and hay fever // *Am. J. Epidemiol.* 2005. V. 162. P. 212–221.
 36. *Holgate S., Roberts G., Arshad H., Howarth P., Davies D.* The role of the airway epithelium and its interaction with environmental factors in asthma pathogenesis // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009. V. 6 (8). P. 655–9.
 37. *Нестерович И.И.* Нарушения апоптоза клеток-мишеней при различных вариантах бронхиальной астмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005. 30 с.
 38. *Davies D.E.* The Role of the Epithelium in Airway Remodeling in Asthma // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009. V. 6. P. 678–682.
 39. *Holgate S.T.* Epithelium dysfunction in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. V. 120 (6). P. 1233–44.
 40. *Кашинцева Т.В.* Апоптоз клеток воспаления и морфологические изменения при бронхиальной астме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012. 19 с.
 41. *Перцева Т.А., Ивах И.В.* Морфологические изменения слизистой оболочки бронхиального дерева при хроническом обструктивном заболевании легких и их значение в диагностике стадии заболевания // *Украинский пульмонолог. журн.* 2009. № 1. С. 50–51.
 42. *Puchelle E., Zahm J., Tournier J., Coraux C.* Airway Epithelial Repair, Regeneration, and Remodeling after Injury in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *The Proceedings of the American Thoracic Society.* 2006. V. 3. P. 726–733.
 43. *Greenberg A., Yee H., Rom W.* Preneoplastic lesions of the lung // *Respiratory Research.* 2002. V. 3, № 1. P. 1–10.
 44. *Kerr K.M.* Pulmonary preinvasive neoplasia // *Clin. Pathol.* 2001. V. 54. P. 257–271.
 45. *Kerr K.M., Popper H.H.* Pre-invasive lung lesions // *European Respiratory Monograph.* 2007. V. 12. Monograph 39. P. 37–63.
 46. *Kerr K.M.* Preneoplastic and Preinvasive Lesions // *Diagnostic Pulmonary Pathology. Lung Biology in Health and Disease* / eds. P.T. Cagle, T.C. Allen, M.B. Beasley. 2008. V. 226. P. 519–526.
 47. *Pankiewicz W., Minarowski L., Niklińska W. et al.* Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung // *Folia Histochemica et Cytobiologica.* 2007. V. 45, № 2. P. 65–74.
 48. *Törmänen U., Nuorva K., Soini Y., Pääkkö P.* Apoptotic activity is increased in parallel with the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the bronchial epithelium // *Br. J. Cancer.* 2001. V. 79, № 5–6. P. 996–1002.
 49. *Ulmeanu R., Răjnovănu R., Halic E. et al.* Natural course of preneoplastic bronchial lesions // *Pneumologia.* 2011. V. 60, № 2. P. 93–101.
 50. *Lai M.* Intraepithelial Neoplasia of the Lower Respiratory Tract // *Intraepithelial Neoplasia.* 2009. Chapter 1. P. 30–58.
 51. *Wang G.F., Lai M.D., Yang R.R. et al.* Histological types and significance of bronchial epithelial dysplasia // *Modern Pathology.* 2006. V. 19. P. 429–437.
 52. *Dacic S.* Pulmonary Preneoplasia // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008. V. 132. P. 1073–1078.
 53. *Ishizumi T., McWilliams A., MacAulay C., Gazdar A., Lam S.* Natural history of bronchial preinvasive lesions // *Cancer Metastasis Rev.* 2010. V. 29, № 1. P. 5–14.
 54. *Wistuba I.I., Gazdar A.F.* Lung cancer preneoplasia // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2006. V. 1. P. 331–348.
 55. *Lantuejoul S., Salameire D., Salon C., Brambilla E.* Pulmonary preneoplasia – sequential molecular carcinogenetic events // *Histopathology.* 2009. V. 54. P. 43–54.
 56. *Travis W., Brambilla E., Muller-Hermelink H., Harris C.* Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart // Lyon, France. 2004. World Health Organization Classification of Tumours.
 57. *Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Демура С.А., Попова Е.Н.* Цитогенетические варианты дисрегуляторных и предраковых изменений эпителия при хронических воспалительных заболеваниях легких // *Арх. пат.* 2003. № 4.

- С. 12–18.
58. *Коган Е.А.* Молекулярная патология предрака и рака легкого // Вестник Рос. онк. науч. центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003. № 1. С. 13–21.
59. *Панкова О.В., Перельмутер В.М., Литвяков Н.В. и др.* Взаимосвязь неопластических изменений с базальноклеточной гиперплазией бронхиального эпителия при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого // Сиб. онкол. журн. 2011. № 5. С. 36–41.
60. *Панкова О.В., Перельмутер В.М., Савенкова О.В.* Характеристика экспрессии маркеров пролиферации и регуляции апоптоза в зависимости от характера дисрегенераторных изменений в эпителии бронхов при плоскоклеточном раке легкого // Сиб. онкол. журн. 2010. № 5. С. 36–41.
61. *Melamed M.R.* Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study // *Cancer*. 2000. V. 89, № 1. P. 2356–2362.
62. *Trump B., McDowell E., Glavin F. et al.* The respiratory epithelium. III Histogenesis of epidermoid metaplasia and carcinoma in situ in the human // *J. Natl. Cancer Inst.* 1978. V. 61. P. 563–575.
63. *Bota S., Auliac J.-B., Paris C. et al.* Follow-up of bronchial precancerous lesions an carcinoma in situ using fluorescence endoscopy // *Am. J. Crit. Care Med.* 2001. V. 164. P. 1688–1693.
64. *Hoshino H., Shibuya K., Chiyo M. et al.* Biological features of bronchial squamous dysplasia followed up by autofluorescence bronchoscopy // *Lung Cancer*. 2004. V. 46. P. 187–196.
65. *Banerjee A.K.* Preinvasive lesions of the bronchus // *Thorac. Oncol.* 2009. V. 4. P. 45–51.
66. *Ponticciello A., Barra E., Giani U. et al.* P53 immunohistochemistry can identify bronchial dysplastic lesions proceeding to lung cancer: a prospective study // *Eur. Respir. J.* 2000. V. 15. P. 547–552.
67. *Moro-Sibilot D., Fievet F., Jeanmart M. et al.* Clinical prognostic indicators of high-grade pre-invasive bronchial lesions // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 24. P. 24–29.
68. *Venmans B., Van der Linden J., Elbers J. et al.* Observer variability in histopathological reporting of bronchial biopsy specimens: influence on the results of autofluorescence bronchoscopy in detection of bronchial neoplasia // *J. Bronchol.* 2000. V. 7. P. 210–214.
69. *Breuer R., Pasic A., Smit E. et al.* The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium // *Clin. Cancer Res.* 2005. V. 11. P. 537–543.
70. *Панкова О.В., Перельмутер В.М., Денисов Е.В., Тузиков С.А., Миллер С.В., Васильев С.А., Скрябин Н.А.* Связь рецидивирования плоскоклеточной и железистой карциномы легкого с характером дисрегенераторных изменений в респираторном эпителии бронхов вблизи опухоли // Сиб. онкол. журн. 2013. № 6. С. 26–30.
71. *Chyczewski L., Niklinski J., Chyczewska E., Niklinska W.* Morphological aspects of carcinogenesis in the lung // *Histopathology*. 2001. V. 39, № 2. P. 149–52.
72. *Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): пер. с англ. / под ред. А.С. Белевского.* М.: Рос. респираторное общество, 2012. 80 с.

Поступила в редакцию 21.03.2014 г.

Утверждена к печати 07.05.2014 г.

Панкова Ольга Владимировна (✉) – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Перельмутер Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск), профессор кафедры патологической анатомии СибГМУ (г. Томск).

Тузиков Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения торакоабдоминальной онкологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск), профессор кафедры онкологии СибГМУ (г. Томск).

Денисов Евгений Владимирович – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник отделения молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск), ст. науч. сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ТГУ (г. Томск).

✉ **Панкова Ольга Владимировна**, тел. 8 (3822) 41-80-71; e-mail: pancova@oncology.tomsk.ru

PRE-NEOPLASTIC AND NEOPLASTIC CHANGES IN BRONCHIAL EPITHELIUM OF PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL LUNG CANCER AND LUNG ADENOCARCINOMA

Pankova O.V.¹, Perelmuter V.M.^{1,2}, Tuzikov S.A.^{1,2}, Denisov Ye.V.^{1,3}

¹ Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The data on modern views on the problem of pre-cancerous changes (epithelial hyperplasia, squamous metaplasia, preneoplasia (dysplasia I) and neoplasia (dysplasia II-III) when squamous cell cancer and adenocarcinoma of the lung are summarized in the present review. Atypical adenomatous hyperplasia, which is considered precancerous process for adenocarcinoma of the lung, due to the rare occurrence in the review is not considered. The attention is focused on the classification of morphological characteristics of precancerous changes in respiratory epithelium. The analysis of frequency and reversibility of pre- and neoplastic changes in bronchial epithelium. We discuss the connection between the nature of the changes of respiratory epithelium in the bronchi, developing simultaneously with squamous cell cancer or adenocarcinoma of the lung, with tumour progression.

KEY WORDS: lung pre-cancers, basal cell hyperplasia, squamous metaplasia, preneoplasia, neoplasia, dysplasia, respiratory epithelium.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 100–110

References

- Aggarwal B.B., Shishodia S., Sandur S.K. et al. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem. Pharmacol.*, 2006, vol. 72, pp. 1605–21.
- Bartsch H., Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair Langenbecks. *Arch. Surg.*, 2006, vol. 39, pp. 499–510.
- Blanco D., Vicent S., Fraga M. et al. Molecular Analysis of a Multistep Lung Cancer Model Induced by Chronic Inflammation Reveals Epigenetic Regulation of p16 and Activation of the DNA Damage Response Pathway. *Neoplasia*, 2007, vol. 10, pp. 840–852.
- Coussens L., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*, 2002, vol. 420, pp. 860–867.
- Federico A., Morgillo F., Tuccillo C., Ciardiello F. et al. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *International Journal of Cancer*, 2007, vol. 121 (11), pp. 2381–2386.
- Lu H., Ouyang W., Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol. Cancer Res.*, 2006, vol. 4, pp. 221–33.
- Baron J., Sandler S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention. *Annu. Rev. Med.*, 2000, vol. 51, pp. 511–523.
- García-Rodríguez L., Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology*, 2001, vol. 1, pp. 88–93.
- Diseases of breathing organs*. Eds. M.A. Paltsev, V.S. Paukov, Ye.A. Kogan. Pathology. Moscow, 2010. Chapter 10, pp. 255–285 (in Russian).
- Kishi K., Gurney J., Schroeder D. et al. The correlation of emphysema or airway obstruction with the risk of lung cancer: a matched case-controlled study. *Eur. Respir. J.*, 2002, vol. 19, pp. 1093–1098.
- Adcock I., Caramori G. Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids. *Immunol. Cell. Biol.*, 2001, vol. 79 (4), pp. 376–84.
- Mannino D.M. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, vol. 26, pp. 204–210.
- Mannino D., Watt G., Hole D. et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Europ. Respir. J.*, 2006, vol. 27, № 3, pp. 627–643.
- Papi A., Casoni G., Caramori G., Guzzinati I., Boschetto P., Ravenna F. et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax.*, 2004, vol. 59, pp. 679–681.
- Stavem K., Aaser E., Sandvik L. et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 25, no. 4, pp. 618–25.
- Ben-Zaken C.S., Pare P.D., Man S.F., Sin D.D. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 176, pp. 113–120.
- Punturieri A., Szabo E., Croxton T., Shapiro S., Dubinett S. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research. *J. Nat. Cancer Inst.*, 2009, vol. 101, pp. 554–559.
- Purdue M., Gold L., Jarvholm B. et al. Impaired

- lung function and lung cancer incidence in a cohort of Swedish construction workers. *Thorax.*, 2007, vol. 62, pp. 51–56.
19. Sin D.D., Man S.F. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Physiol. Pharmacol.*, 2007, vol. 85, pp. 141–147.
 20. Yao H., Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2009, vol. 9, pp. 375–383.
 21. Young R., Hopkins R., Christmas T., Black P. et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 4, pp. 380–386.
 22. Chung K., Adcock I. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur. Respir. J.*, 2008, vol. 6, pp. 1334–56.
 23. Cappello S., Attardo A., Wu X. et al. The Rho-GTPase cdc42 regulates neural progenitor fate at the apical surface. *Nature Neuroscience*, 2006, vol. 9, pp. 1099–1107.
 24. Jeffery P.K. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2004, vol. 1 (3), pp. 176–83.
 25. Hofseth L., Ying L. Identifying and defusing weapons of mass inflammation in carcinogenesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, vol. 1765, pp. 74–84.
 26. Schottenfeld D., Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J. Clin.*, 2006, vol. 56, pp. 69–83.
 27. Boffetta P., Ye W., Boman G. et al. Lung cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for asthma in Sweden. *Eur. Respir. J.*, 2002, vol. 19, pp. 127–133.
 28. García Sanz M.T., González Barcala F.J., Álvarez Do-baño J.M. et al. Asthma and risk of lung cancer. *Clin. Transl. Oncol.*, 2011, vol. 13, pp. 728–730.
 29. García Sanz M.T., Camargo C., Colditz G. A metaanalysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer Causes Control*, 2003, vol. 14, pp. 327–334.
 30. Gorlova O., Zhang Y., Schabath M. et al. Never smokers and lung cancer risk: a case-control study of epidemiological factors. *Int. J. Cancer*, 2006, vol. 118, pp. 1798–1804.
 31. Wang H., Diepgen T. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review from epidemiological studies. *Allergy*, 2005, vol. 60, pp. 1098–1111.
 32. Wang X-R., Yu. I., Chiu Y. et al. Previous pulmonary disease and family cancer history increase the risk of lung cancer among Hong Kong women. *Cancer Causes Control*, 2009, vol. 20, pp. 757–763.
 33. El-Zein M., Parent M., Kâ K. et al. History of asthma or eczema and cancer risk among men: a population-based case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2010, vol. 104, pp. 378–384.
 34. Schabath M., Delclos G., Martynowicz M. et al. Opposing effects of emphysema, hay fever, and select genetic variants on lung cancer risk. *Am. J. Epidemiol.*, 2005, vol. 161, pp. 412–422.
 35. Turner M., Chen Y., Krewski D. et al. Cancer mortality among US men and women with asthma and hay fever. *Am. J. Epidemiol.*, 2005, vol. 162, pp. 212–221.
 36. Holgate S., Roberts G., Arshad H., Howarth P., Davies D. The role of the airway epithelium and its interaction with environmental factors in asthma pathogenesis. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2009, vol. 6 (8), pp. 655–9.
 37. Nesterovich I.I. *Violations of apoptosis of target cells in different types of bronchial asthma*. Author. Dis. Dr. med. Sci. St. Petersburg, 2005. 30 p.
 38. Davies D.E. The Role of the Epithelium in Airway Remodeling in Asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2009, vol. 6, pp. 678–682.
 39. Holgate S.T. Epithelium dysfunction in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, vol. 120 (6), pp. 1233–44.
 40. Kashintseva T.V. *Apoptosis of inflammation cells and morphological changes in bronchial asthma*. Author. dis. cand. med. sci. St. Petersburg, 2012. 19 p. (in Russian).
 41. Pertseva T.A., Ivakh I.V. *Ukrainian Pulmonology Journal*, 2009, no. 1, pp. 50–51 (in Russian).
 42. Puchelle E., Zahm J., Tournier J., Coraux C. Airway Epithelial Repair, Regeneration, and Remodeling after Injury in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006, vol. 3, pp. 726–733.
 43. Greenberg A., Yee H., Rom W. Preneoplastic lesions of the lung. *Respiratory Research*, 2002, vol. 3, no. 1, pp. 1–10.
 44. Kerr K.M. Pulmonary preinvasive neoplasia. *Clin. Pathol.*, 2001, vol. 54, pp. 257–271.
 45. Kerr K.M., Popper H.H. Pre-invasive lung lesions. *European Respiratory Monograph*. 2007, vol. 12. Monograph 39, pp. 37–63.
 46. Kerr K.M. *Preneoplastic and Preinvasive Lesions. Diagnostic Pulmonary Pathology. Lung Biology in Health and Disease*. Eds. P.T. Cagle, T.C. Allen, M.B. Beasley. 2008, vol. 226, pp. 519–526.
 47. Pankiewicz W., Minarowski L., Niklińska W. et al. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 2007, vol. 45, no. 2, pp. 65–74.
 48. Törmänen U., Nuorva K., Soini Y., Pääkkö P. Apoptotic activity is increased in parallel with the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the bronchial epithelium. *Br. J. Cancer*, 2001, vol. 79, no. 5–6, pp. 996–1002.
 49. Ulmeanu R., Răjnovceanu R., Halic E. et al. Natural course of preneoplastic bronchial lesions. *Pneumologia*, 2011, vol. 60, no. 2, pp. 93–101.
 50. Lai M. Intraepithelial Neoplasia of the Lower Respiratory Tract. *Intraepithelial Neoplasia*, 2009, Chapter 1, pp. 30–58.
 51. Wang G.F., Lai M.D., Yang R.R. et al. Histological types and significance of bronchial epithelial dysplasia. *Modern Pathology*, 2006, vol. 19, pp. 429–437.
 52. Dacic S. Pulmonary Preneoplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2008, vol. 132, pp. 1073–1078.
 53. Ishizumi T., McWilliams A., MacAulay C., Gazdar A., Lam S. Natural history of bronchial preinvasive lesions. *Cancer Metastasis Rev.*, 2010, vol. 29, no. 1, pp. 5–14.
 54. Wistuba I.I., Gazdar A.F. Lung cancer preneoplasia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2006, vol. 1, pp. 331–348.
 55. Lantuejoul S., Salameire D., Salon C., Brambilla E. Pulmonary preneoplasia – sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology*, 2009, vol. 54, pp. 43–54.
 56. Travis W., Brambilla E., Muller-Hermelink H., Harris C. *Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France, 2004. World Health Organization Classification of Tumours.
 57. Kogan Ye.A., Paramonova N.B., Demura S.A., Popova Ye.N.

- Arkhiv Patologii – Archive of Pathology*, 2003, no. 4, pp. 12–18 (in Russian).
58. Kogan Ye.A. *Herald of N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS*, 2003, no. 1, pp. 13–21 (in Russian).
59. Pankova O.V., Perelmuter V.M., Litvyakov N.V. et al. *Siberian Journal of Oncology*, 2011, no. 5, pp. 36–41 (in Russian).
60. Pankova O.V., Perelmuter V.M., Savenkova O.V. *Siberian Journal of Oncology*, 2010, no. 5, pp. 36–41 (in Russian).
61. Melamed M.R. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. *Cancer*, 2000, vol. 89, no. 1, pp. 2356–2362.
62. Trump B., McDowell E., Glavin F. et al. The respiratory epithelium. III Histogenesis of epidermoid metaplasia and carcinoma in situ in the human. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1978, vol. 61, pp. 563–575.
63. Bota S., Auliac J.-B., Paris C. et al. Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. *Am. J. Crit. Care Med.*, 2001, vol. 164, pp. 1688–1693.
64. Hoshino H., Shibuya K., Chiyo M. et al. Biological features of bronchial squamous dysplasia followed up by autofluorescence bronchoscopy. *Lung Cancer*, 2004, vol. 46, pp. 187–196.
65. Banerjee A.K. Preinvasive lesions of the bronchus. *Thorac. Oncol.*, 2009, vol. 4, pp. 45–51.
66. Ponticello A., Barra E., Giani U. et al. P53 immunohistochemistry can identify bronchial dysplastic lesions proceeding to lung cancer: a prospective study. *Eur. Respir. J.*, 2000, vol. 15, pp. 547–552.
67. Moro-Sibilot D., Fievet F., Jeanmart M. et al. Clinical prognostic indicators of high-grade pre-invasive bronchial lesions. *Eur. Respir. J.*, 2004, vol. 24, pp. 24–29.
68. Venmans B., Van der Linden J., Elbers J. et al. Observer variability in histopathological reporting of bronchial biopsy specimens: influence on the results of autofluorescence bronchoscopy in detection of bronchial neoplasia. *J. Bronchol.*, 2000, vol. 7, pp. 210–214.
69. Breuer R., Pasic A., Smit E. et al. The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium. *Clin. Cancer Res.*, 2005, vol. 11, pp. 537–543.
70. Pankova O.V., Perelmuter V.M., Denisov Ye.V., Tuzikov S.A., Miller S.V., Vasiliyev S.A., Skryabin N.A. *Siberian Journal of Oncology*, 2013, no. 6, pp. 26–30 (in Russian).
71. Chyczewski L., Niklinski J., Chyczewska E., Niklinska W. Morphological aspects of carcinogenesis in the lung. *Histopathology*, 2001, vol. 39, no. 2, pp. 149–52.
72. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011): translation from English. Ed. by. A.S. Belevsky. Moscow, Russian Respiratory Society, 2012. 80 p. (in Russian).

Pankova Olga V. (✉), Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Perelmuter Vladimir M., Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation; Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Tuzikov Sergei A., Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation; Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Denisov Yevgeny V., Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation; National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation;

✉ **Pankova Olga V.**, Ph. +7 (3822) 41-80-71; e-mail: pancova@oncology.tomsk.ru