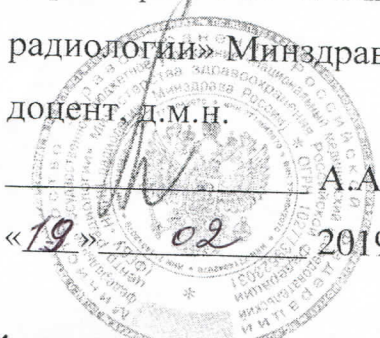


«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель генерального
директора ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России
доцент, д.м.н.


А.А. Костин
«19» 02 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-
практической ценности диссертации Сетдиковой Галии Равиловны
«Морфогенез и дифференциальная диагностика ампулярных и
периапулярных карцином гепато-панкреатодуоденальной зоны»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Сетдиковой Г.Р. посвящена решению одной из наиболее актуальных проблем современной панкреатологии, а именно улучшению патоморфологической диагностики ампулярной и периапулярных карцином в их дифференциальной диагностики с хроническим панкреатитом. Согласно имеющимся литературным данным рак периапулярной локализации, в частности протоковая аденокарцинома поджелудочной железы к 2030 году станет второй ведущей причиной онкологической смертности. Однако исследований, посвящённых изучению опухолей панкреатодуоденальной зоны во взаимосвязи с морфогенезом отсутствуют. Это затрудняет понимание этапов гистогенеза опухолей данной области.

В связи с бурным развитием фармакологии, появлением таргетной и иммунотерапии в лечении онкологических заболеваний, именно детализация вопросов морфогенеза ампулярных и периапулярных карцином является основой для их успешного применения. В связи с изложенным данная проблема является крайне актуальной в панкреатологии.

Связь темы диссертации с планами отраслей медицинской науки.

Тема диссертации Сетдиковой Г.Р. выполнена в соответствии с планом ФГБНУ НИИ морфологии человека.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автором впервые проведена сравнительная оценка кишечного и панкреато-билиарного типов эпителия с использованием типов муцинов, при этом установлено отсутствие истинного панкреато-билиарного фенотипа в ампулярных карциномах. Определение иммунофенотипа при ампулярной карциноме на основе экспрессии различных типов муцинов способствует более персонализированному подходу к химиотерапевтическому лечению больных ампулярными карциномами.

Показана прогностическая роль анапластического компонента при протоковом раке поджелудочной железы в аспекте эпителиального-мезенхимального перехода. Приобретение мезенхимальных свойств карциномами с одномоментной потерей клеточной адгезии действительно приводит к развитию ранних локорегионарных рецидивов.

В работе выявлены различия по наличию амплификации гена MYC. Установлено, что для ампулярных карцином не характерна амплификация данного гена, что подтверждает более низкий злокачественный потенциал и высокую выживаемость по сравнению с периапулярными карциномами с панкреатобилиарным типом. Данный факт изменения гена MYC необходимо использовать в дифференциальной диагностике между двумя типами опухолей.

Проведенный автором множественный регрессионный анализ позволил выявить, что архитектура, форма желез, упорядоченность стромального компонента и наличие фигур митоза являются достоверными дифференциально-диагностическими признаками хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы. Разработанные критерии играют важную роль в предоперационной диагностике и при изучении толсто-игольных биоптатов.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационное исследование основано на изучении клинического и операционного материала. Достоинством работы являются проведенные клинико-морфологические сопоставления, которые позволили автору получить новые данные о морфогенезе ампулярных и периапулярных карцином.

С помощью комплексного морфологического исследования операционного материала автором разработаны критерии дифференциальной диагностики хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, что позволит проводить корректную морфологическую диагностику при малом объеме диагностического материала.

Разработан стандартизированный (унифицированный) алгоритм и гистологический протокол детального морфологического исследования операционного материала резецированного гастро-панкреатодуоденального комплекса при злокачественных опухолях протоковой системы поджелудочной железы.

Ампулярная область является сложной анатомической структурой, включающей в себя структуры двух органов, то для четкого определения локализации опухоли автор сделал акцент на подробном макроскопическом исследовании резецированного органоконплекса с обязательным применением специальных чернил фирмы «MARK-IT tissue

marking dye» для маркировки поверхностей, что позволяет избежать субъективную оценку R- статуса.

Автором доработана более точная иммуногистохимическая панель для фенотипирования опухолей ампулярной области, с использованием определённых типов муцинов (MUC 1,2,5AC), а также продемонстрировано значение фенотипа для прогноза заболевания и предиктивности терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, так как в работе использован достаточный по числу наблюдений уникальный операционный материал больных ампулярными и периапулярными карциномами.

Для решения поставленных задач автором использован комплекс современных методов исследования: клинических, лабораторных, морфологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических с последующей корректной статистической обработкой количественных данных. Сформулированные автором выводы достоверны и логически следуют из результатов, полученных в ходе исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором данные по уточнению морфогенеза и дифференциальной диагностики ампулярных и периапулярных карцином являются фундаментальными. Результаты работы дают более полное представление о гистогенезе данных опухолей. Именно развитие из нескольких типов эпителия, кишечного, панкреатобилиарного и гибридного, является основой для понимания биологического потенциала карцином ампулярной области.

Важное значение для клиники имеет выделение анапластического компонента и компоновки данных опухолей в отдельную группу для персонализации лечения, поскольку у этой категории пациентов отмечена низкая безрецидивная выживаемость.

Разработанные автором морфологические критерии дифференциальной диагностики хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы с применением или использованием core-биоптатов, объективно позволяют улучшить диагностику этих заболеваний при малом объеме материала.

Стандартизация патологоанатомического исследования резецированного панкреатодуоденального комплекса путем внедрения разработанного алгоритма позволит онкологам достоверно оценить все прогностические факторы заболевания и прийти к объективному стандартизированному междисциплинарному консенсусу по данным нозологиям (при ампулярных карциномах, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, дистальной холангиокарциномы).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы.

Полученные автором результаты исследования могут быть использованы в патологоанатомической практике при диссекции гастропанкреатодуоденального комплекса, при изучении толстоигольных биоптатов при хроническом панкреатите и раке поджелудочной железы лечебных учреждений.

Разработанные протоколы детального гистологического заключения операционного материала при ампулярных и периапулярных карциномах позволят минимизировать диагностические ошибки в практической работе патологоанатомов, хирургов и онкологов.

Личный вклад соискателя состоит в планировании исследования, разработке идеи работы, анализе литературных источников по данной проблеме, формулировке цели и задач, проведении исследования, обработке и интерпретации полученных данных, формулировке практических рекомендаций и подготовке публикаций по теме выполненной работы.

Структура диссертации традиционная. Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована микрофотографиями отличного качества, графиками.

Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и задачам исследования. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Результаты исследования в полной мере опубликованы в 41 научной работе, из них 21 в журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Получено 2 патента на изобретение.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Заключение

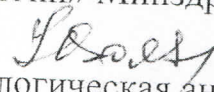
Диссертационная работа Сетдиковой Г.Р. «Морфогенез и дифференциальная диагностика ампулярных и периапулярных карцином гепато-панкреатодуоденальной зоны», выполненная при консультации д.м.н. Паклиной О.В., является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в области изучения морфогенеза и дифференциальной диагностики ампулярных и периапулярных карцином.

Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для патологической анатомии, хирургии, онкологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Сетдиковой Г.Р. полностью соответствует требованиям п. 9 положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 2 августа 2016 года № 748), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.12 патологическая анатомия, а сам автор заслуживает присвоения

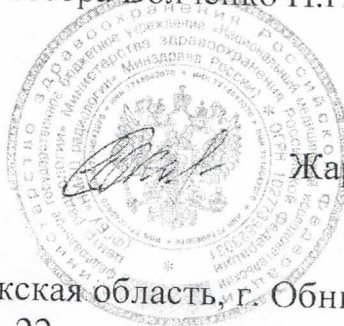
искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия.

Отзыв на диссертационную работу Г.Р. Сетдиковой обсужден на заседании патологоанатомического отделения Отдела онкоморфологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 3 от «18» 02 2019 г.).

Заведующая отделом онкоморфологии
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
профессор, д.м.н.  Волченко Н.Н.
по специальности 14.03.02 патологическая анатомия

Подпись д.м.н., профессора Волченко Н.Н. «заверяю»:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Жарова Е.П.

Адрес учреждения:
Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск ул. Королева, 4.
e-mail: тел. +7 (495) 150-11-22