

**Отзыв  
Официального оппонента на диссертацию  
Сетдиковой Галии Равильевны**

**«Морфогенез и дифференциальная диагностика ампулярных и периампулярных карцином гепато-панкреатодуodenальной зоны»,  
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских  
наук по специальности 14.03.02. – патологическая анатомия**

**Актуальность темы выполненной работы**

Диссертация Сетдиковой Г.Р. посвящена решению актуальной проблемы – установлению морфогенеза и дифференциальной диагностике ампулярных и периампулярных карцином гепато-панкреатодуodenальной области, так как летальность и смертность при данных опухолях высоки.

Для достижения поставленной цели автор поставил и оригинально решил ряд задач. Установить особенности эпителиального и стромального компонентов опухолей ампулярных и периампулярных карцином гепато-панкреатодуodenальной зоны морфологически, иммуногистохимически, электронно-микроскопически. Определить МУС в ампулярных и периампулярных карциномах молекулярно-генетическим методом, установить различия иммунофенотипа эпителия в ампулярных и периампулярных карциномах, разработать критерии дифференциальной диагностики хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы, создать алгоритм описания ампулярных и периампулярных карцином.

В литературе недостаточно освещены вопросы дифференциальной диагностики протоковой карциномы и хронического панкреатита, особенно эти критерии имеют значение в связи с применением толсто-игольных биопсий на этапе обследования для постановки диагноза. Не определен иммунофенотип ампулярных и периампулярных карцином, а также эмбриогенез их развития. Нет данных о значении анапластического компонента в протоковой карциноме поджелудочной железы. В связи с этим диссертационное исследование является актуальным.

**Научная новизна работы**

Научная новизна работы заключается в комплексном морфологическом (макро-микроскопическом) и иммуногистохимическом исследовании ампулярных и периампулярных карцином гепато-панкреатодуodenальной зоны. Автором разработан алгоритм описания ампулярных и периампулярных карцином, предложены молекулярные маркеры цитокератинов и муцинов для определения иммунофенотипа опухоли.

Важным моментом является установление факта амплификации гена MYC при ампулярных и периампулярных карциномах, обуславливающих их более злокачественное течение. Установление диплоидного набора при ампулярных карциномах, вероятно, свидетельствует о меньшей их агрессивности. Работы по изучению транскрипционных факторов при опухолях различных локализаций приобретают в последнее время большое значение и рассматриваются как терапевтические мишени. Отмечается, что повышенная экспрессия генов MYC связана с активацией пролиферации клеток и их злокачественной трансформацией.

Показано значение анапластического компонента в протоковой карциноме поджелудочной железы и определены ее морфологические критерии. Установлены имmunогистохимические маркеры, позволяющие определить данный компонент. По мнению автора, наличие данного компонента обусловлено мезенхимально-эпителиальным переходом. Определение анапластического компонента в протоковых карциномах поджелудочной железы необходимо, так как присутствие его приводит к неблагоприятному прогнозу и требует от клинициста целенаправленной терапии.

Важным моментом в исследовании является установление дифференциально-диагностических критериев протоковой карциномы и хронического панкреатита на операционном материале. Кроме того, в данном разделе был использован ультраструктурный метод, позволивший определить тонкие механизмы при протоковой карциноме и хроническом панкреатите.

Определение кишечного и панкреатобилиарного типов эпителия прослежено на эмбрионах человека различных сроков гестации, что делает данное исследование уникальным.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Материал, использованный в диссертационной работе, достаточен и включает исследование 177 панкреато-дуodenальных комплексов операционного материала. Протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы - 100 наблюдений, ампулярная карцинома – 30, внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль – 2, карцинома дистального отдела общего желчного протока – 4, карцинома малого дуоденального сосочка – 1, хронический панкреатит – 30.

Для сравнительного анализа было изучено 15 образцов ткани неизмененной поджелудочной железы (автопсийный материал лиц, не страдавших заболеваниями поджелудочной железы, а также 14 эмбрионов человека на сроках 6-21 акушерской недели беременности для изучения сравнительной характеристики кишечного иммунофенотипа ампулярных и

периампулярных карцином. Ультрамикроскопически изучены протоковые аденокарциномы поджелудочной железы и хронический панкреатит по 10 наблюдений. В каждой из групп ампулярных и периампулярных карцином проведено исследование молекулярно-биологических маркеров (цитокератинов и муцинов) для определения иммунофенотипа опухоли. Данна подробная характеристика дифференциальной диагностики протоковой карциномы поджелудочной железы и хронического панкреатита с применением ультраструктурных характеристик.

Результаты исследования используются в работе патоморфологических отделов г. Москвы: ГБУЗ Городской клинической больнице им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Первой Городской больнице им. Н.И. Пирогова, ГБУЗ Московский Клинический Центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы.

Основные положения диссертации изложены в 41 печатной работе, при этом 21 из них отражены в изданиях из Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук.

Результаты исследований доложены на многочисленных съездах, конференциях патологоанатомов, онкологов, как в России, так и зарубежных.

Проведенные исследования обеспечивают достоверность и обоснованность полученных результатов. Весь материал статистически обработан. Все вышеизложенное позволяет сделать заключение о репрезентативности результатов и выводов диссертации.

### **Значимость для науки и практической медицины полученных автором результатов**

Диссертация Сетдиковой Г.Р. является значимым исследованием, результаты которого вносят существенный вклад в решение проблем онкоморфологии, в частности изучения опухолей панкреатобилиодигистивной зоны. Полученные автором данные расширяют теоретические представления о морфогенезе ампулярных и периампулярных карцином, различном их фенотипе, особенностях кишечного и панкреатобилиарного типов карцином. Применение молекулярно-биологических маркеров цитокератинов и муцинов позволило автору выделить особенности их экспрессии при ампулярных и периампулярных карциномах. Особая роль принадлежит анапластическому компоненту в протоковых карциномах поджелудочной железы, определяющему агрессивное течение опухолевого процесса. Приоритетным исследованием

является определение гена MYC в ампулярных и периампулярных карциномах, с наличием амплификации его в последних. Наличие анеуплоидии в периампулярных карциномах обуславливает их агрессивное поведение.

Практическая значимость диссертации заключается в том, что автором предложен алгоритм описания макро-микро-иммуноморфологический для ампулярных и периампулярных карцином. Оба способа описания алгоритмов при ампулярных и периампулярных карциномах защищены патентами Российской Федерации. Разработаны дифференциально-диагностические критерии протоковой карциномы и хронического панкреатита.

Личный вклад соискателя состоит в планировании исследования, разработке алгоритмов описания макро-микроскопического и имmunогистохимического исследования ампулярных и периампулярных карцином гепато-панкреатодуоденальной зоны, электронно-микроскопического и молекулярно-генетического исследования, статистическом анализе полученных данных, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций по выполненной работе

Диссертация построена по традиционному плану. Состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. III глава посвящена результатам собственных исследований. Состоит из морфологической и иммуногистохимической диагностики опухолей протоковой системы поджелудочной железы, протоковой adenокарциномы поджелудочной железы, карциномы дистального отдела общего желчного протока, карциномы малого duodenального сосочка, ампулярных карцином, дифференциальной диагностики опухолей протоковой системы поджелудочной железы, диссекции органокомплекса при опухолях панкреатодуоденальной зоны. Приводятся клинические наблюдения с подробным описанием клинических и морфологических данных.

В приложении (1-3) предлагаются протоколы заключений при исследовании операционного материала протокового рака поджелудочной железы, ампулярной карциномы, карциномы общего желчного протока (макро-микроскопическое исследование, иммуногистохимическое исследование с определением иммунофенотипа).

Работа изложена на 219 страницах, иллюстрирована 153 рисунками, микрофотографиями хорошего качества, содержит 22 таблицы. Список цитируемой литературы включает 226 источников.

В автореферате и опубликованных работах отражены основные положения диссертации. По материалам диссертационной работы опубликовано 41 печатная работа, в том числе 21 в журналах из Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук. Получено 2 патента на изобретение.

### **Замечания**

Как любое исследование, диссертация содержит неудачные стилистические выражения, опечатки, формулировки.

Работа очень многогранна, содержит большое количество разнообразного материала (электронно-микроскопические данные, исследования человеческих эмбрионов на разных сроках гестации), однако эти данные, к сожалению, не получили отражения в выводах.

Чрезвычайно интересно представлены результаты по дифференциальной диагностике протоковой карциномы и хронического панкреатита. Исследование проведено на операционном материале с применением электронной микроскопии. Однако в дальнейшем в обсуждении эти результаты экстраполируются на толстоигольных биоптаты. Возникает вопрос: «какое количество данных биоптатов с протоковой карциномой и хроническим панкреатитом было исследовано и были ли отличия от изменений в операционном материале?»

Указанные замечания носят непринципиальный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Нам представляется, что алгоритм макро-микроскопического и имmunогистохимического исследования, разработанный автором, может быть представлен в виде методических рекомендаций для патологоанатомов, работающих в хирургических, онкологических учреждениях, в которых выполняются операции на поджелудочной железе с резекцией гастро-панкреатодуоденального, панкреатодуоденального комплексов.

### **Заключение**

Диссертация Сетдиковой Г.Р. «Морфогенез и дифференциальная диагностика ампулярных и периампулярных карцином гепато-панкреатодуоденальной зоны» 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 патологической анатомии, а именно в изучении пато- и морфогенеза ампулярных и периампулярных карциномах.

Результаты диссертационного исследования имеют большое теоретическое и практическое значение для патологической анатомии, онкологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Сетдиковой Г.Р. «Морфогенез и дифференциальная диагностика ампулярных и периампулярных карцином гепато-панкреатодуodenальной зоны» соответствует требованиям п.п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней». Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 г. №1024, предъявленным к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Врач-патологоанатом  
патологоанатомического отделения  
доктор медицинских, профессор  
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России,  
Адрес: 344037. г. Ростов-на-Дону,  
Ул. 14 –линия, д.63  
Тел. 8(863)3000-200, доб.571

Согласна на сбор, обработку,  
хранение и передачу моих  
персональных данных  
*Евгения Непомнящая*  
Непомнящая Е.М.

Данные об авторе отзыва: Непомнящая Евгения Марковна - врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, д.м.н. (14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия), профессор, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России  
344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-  
линия, 63.  
Тел.+7 (863)200-10-00, +7 (863)300-10-00  
e-mail: [onko-sekretar@mail.ru](mailto:onko-sekretar@mail.ru)

Подпись Непомнящей Е.М. заверяю  
Ученый секретарь ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России  
д.б.н., доцент

Дженкова Е.А.

