

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук

Раскина Григория Александровича

о диссертации

Сетдиковой Галии Равилевны

«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 исследования

Рак поджелудочной железы – одно из самых агрессивных онкологических заболеваний, манифестирует преимущественно на III-IV стадиях, когда эффективного лечения уже не существует. В то же время аденокарцинома двенадцатиперстной кишки отличается более благоприятным прогнозом. Гистологическая картина данных нозологий мало отличается друг от друга, а тактика лечения значительно варьирует.

Диссертация Сетдиковой Г.Р. направлена на совершенствование патоморфологической диагностики рака ампулярной и периапулярной локализации с учетом их морфогенеза. Для достижения указанной цели автор поставил и оригинально решил ряд задач. В частности, на основании подробного морфологического, электронного и молекулярного исследования дополнены знания о морфогенезе ампулярных и периапулярных опухолей. Кроме того, в карциномах данной локализации иммуногистохимически была изучена экспрессия и проведен сравнительный анализ маркеров, определяющих их иммунофенотип. В отечественной литературе отсутствуют работы, посвященные вопросу о различиях в фенотипе ампулярных и периапулярных карцином, хотя существуют убедительные данные о влиянии фенотипа опухоли на прогноз заболевания.

Дифференциальная диагностика индуративного панкреатита и протоковой аденокарциномы на материале трепан-биопсии – это одна из самых сложных задач патологической анатомии. Некоторые авторы считают, что в ряде случаев при ограниченности материала невозможно дифференцировать реактивные изменения в поджелудочной железе от протоковой аденокарциномы. Одной из задач работы Сетдиковой Г.Р. было разработать алгоритм дифференциальной диагностики индуративного панкреатита и аденокарциномы поджелудочной железы на материале трепан-биопсии.

В связи с вышеописанным актуальность выбранной темы не вызывает сомнений.

Оценка научной новизны и ценности полученных результатов

Научная новизна диссертации заключается в комплексном патоморфологическом, иммуногистохимическом, ультраструктурном и молекулярном исследовании морфогенеза ампулярных и периапулярных карцином.

Исследование подтвердило высказанное ранее мнение о том, что иммунофенотип ампулярных и периапулярных карцином различен. При этом автором впервые установлено, что иммунофенотип карцином данных локализаций необходимо определять по набору экспрессируемых муцинов (1,2 и 5АС типов), что позволит избежать ко-экспрессии, и как следствие завышенной диагностики смешанного типа карцином. Кроме того, автором показана четкая взаимосвязь между макротипом, локализацией и иммунофенотипом ампулярной карциномы.

Впервые дана фенотипическая характеристика анапластического компонента при протоковом раке поджелудочной железы. Автор предположил, что данный компонент является проявлением эпителиально-мезенхимального перехода и не зависит от размера первичного очага, иммунопрофиля и стадии опухолевого процесса. Выявленная положительная

иммуногистохимическая реакция с мезенхимальными маркерами (виментин, p63, гладкомышечный актин), не свойственная для нормального и опухолевого эпителия протоков, доказывает данный феномен, что, по-видимому, диктует более агрессивную тактику лечения данных пациентов.

Впервые предложен алгоритм исследования резецированного органокомплекса при злокачественных опухолях протоковой системы поджелудочной железы, что позволит достоверно оценить все прогностические факторы заболевания (радикальность операции, стадию заболевания, дифференцировку и биологический тип опухоли, наличие периневральной и сосудистой инвазии).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации, находится на высоком научном уровне. Это обусловлено глубоким анализом теоретико-методологических достижений исследователей, занимавшихся этой проблемой, обширной базой данных, обстоятельным и критическим обоснованием полученных данных и адекватным статистическим анализом. Выполнен анализ операционного материала больных, в период с 2006 по 2013 гг. Всего изучено 177 панкреатодуоденальных комплексов: протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы (ПАК ПЖ) - 100; ампулярная карцинома - 30; внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль - 10; внутрипротоковая тубуло-папиллярная опухоль - 2; карцинома дистального отдела общего желчного протока - 4; карцинома малого дуоденального сосочка - 1; хронический панкреатит - 30 случаев. В зависимости от задачи исследования для каждой группы применялись определенные иммуногистохимические и молекулярные маркеры. Силу и значимость связи между анализируемыми признаками оценивали с помощью корреляционного-регрессионного анализа. Для количественных признаков вычисляли корреляционный коэффициент Пирсона. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$ с использованием пакета программ Statistica для Microsoft Windows версия 6.0.

Таким образом, научные положения и выводы диссертации аргументированы и достоверны. Результаты работы по диагностике и диссекции панкреатодуоденального комплекса при ампулярных и периапулярных карциномах внедрены в работу патологоанатомических отделений ГБУЗ Городской клинической больницы им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России, Первая Градская больница имени Н. И. Пирогова, ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова ДЗМ.

Основные положения диссертации изложены в 41 печатной работе, при этом 21 из них в журналах, входящие в Официальный Перечень РФ рецензируемых научных изданий, входящих в список рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией, для публикации основных научных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. В автореферате и опубликованных работах отражены основные положения диссертации. Получено 2 патента на изобретение. Автореферат по своему содержанию соответствует материалам, изложенным в тексте диссертации.

Научно-практическая значимость

Диссертация Г.Р. Сетдиковой является фундаментальным исследованием, результаты которого вносят значимый вклад в решение ряда актуальных проблем патоморфологии и поднимают на новый качественный уровень знания о морфогенезе ампулярной и периапулярных карциномах. Полученные автором данные расширяют теоретические представления о морфо-функциональной полиморфности карцином этой локализации. При этом убедительно доказано, что злокачественный потенциал протокового рака поджелудочной железы, в отличие от ампулярной карциномы, обусловлен рядом факторов, в числе которых наличие аббераций гена MUC, отсутствие истинной кишечной дифференцировки опухоли, наличие

анапластического компонента, как проявление эпителиально-мезенхимального перехода.

Практическая значимость диссертации заключается в том, что автором предложен эффективный способ определения иммунопрофиля ампулярных и периапулярных карцином с использованием генов муцинов. Разработаны четкие дифференциально-диагностические критерии для трепан-биоптатов между индуративным хроническим панкреатитом и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Предложенный Сетдиковой Г.Р. алгоритм диссекции панкреатодуоденального комплекса понятен, легко воспроизводим, логичен, при соблюдении которого повышается объективность гистологических заключений, что позволяет персонализировать дальнейшую тактику лечения больных.

Результаты по морфо-функциональной полиморфности ампулярных и периапулярных карцином следует включить в курс лекций по патологической анатомии на кафедрах медицинских вузов, алгоритм диссекции резецированного панкреатодуоденального комплекса и критерии дифференциальной диагностики, разработанные для исследования трепан-биоптатов следует использовать в работе патологоанатомических отделений.

Диссертация написана по классической схеме, изложена на 219 страницах и состоит из «Введения», главы «Обзор литературы», главы с изложением собственного материала, «Заключения», «Выводов» и «Списка литературы». Список литературы включает 226 работ (44 отечественных и 182 зарубежных), из которых большинство работ опубликованы за последние 7 лет. Иллюстративный материал представлен 153 рисунками высокого качества, содержит подробные и легко читаемые таблицы и диаграммы. Проведен анализ изучаемой проблемы, рассмотрен и проанализирован широкий спектр существующих подходов по ее исследованию. Не менее важным обстоятельством, обеспечивающим новизну и достоверность полученных автором выводов, является использование, наряду с традиционными, современных высокоинформативных методов

морфологического исследования, таких как иммуногистохимия, электронная микроскопия и FISH-анализ. Использование в работе сконструированных автором тканевых матриц для изучения большей выборки, с целью уточнения гистогенеза опухоли, также указывает на хорошее владение современными методами диагностики.

Личный вклад соискателя состоит в планировании исследования, соискатель проводил разработку идеи работы, анализ литературных источников по данной проблеме, сформулировал цель и задачи. Самостоятельно выбрал методы исследования, провел морфологическое исследование, выполнил статистическую обработку данных. По полученным результатам сформулировал выводы, научные и практические рекомендации. Подготовил публикации по теме выполненной работы.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Заключение

Диссертация Г.Р. Сетдиковой «Морфогенез и дифференциальная диагностика ампулярных и периапулярных 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 изучения морфогенеза и дифференциальной диагностики ампулярных и периапулярных карцином панкреато-дуоденальной зоны. Результаты исследования имеют важное теоретическое и практическое значение для патологической анатомии, а также онкологии и хирургии.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Галии Равилевны Сетдиковой соответствует требованиям п. 9-14 Постановления Правительства РФ «О порядке

присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Руководитель лаборатории иммуногистохимии «Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова», д.м.н. по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия

Раскин Г.А.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

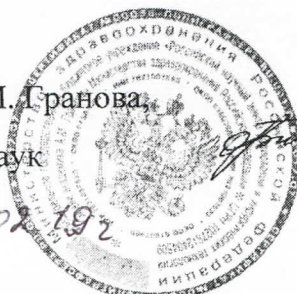
Подпись доктора медицинских наук

Раскина Григория Александровича «заверяю»:

Ученый секретарь

РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова,

доктор медицинских наук



Бланк О.А.

Данные об оппоненте:

Раскин Григорий Александрович - доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология, 14.03.02 - патологическая анатомия;), руководитель лаборатории иммуногистохимии.

Адрес места работы:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М.Гранова» Минздрава России)

Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

тел. +7 (812) 596-90-73, e-mail: info@rrcrst.ru, сайт: <https://rrcrst.ru/>