

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

аспіранта ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім.

О.О. Шалімова НАМН України» Савицького Андрія

«Обґрунтування вибору методу лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин»,

поданої на апробацію для здобуття наукового ступеню доктора філософії
(PhD)

Науковий керівник: Провідний науковий співробітник відділу хірургії
підшлункової залози та жовчних проток, доктор медичних наук, професор
Шкарбан В.П.

1. Актуальність теми дисертації.

Тема дисертаційної роботи є актуальною в питаннях сучасної онкохірургії. Проблема злоякісних пухлин головки підшлункової залози та периампулярної зони залишається надзвичайно важливою в контексті сучасної хірургічної панкреатології. Протокова аденокарцинома підшлункової залози одне з найбільш агресивних злоякісних захворювань шлунково-кишкового тракту, що має вкрай несприятливий прогноз

Показники виживаності напряду корелюють із статусом радикальності проведеного оперативного втручання. Мікроскопічно позитивні краї резекції (R1) після проведеного оперативного лікування асоціюються з виникненням раннього рецидиву та низькою загальною виживаністю. За даними різних джерел на момент встановлення діагнозу до 60% пацієнтів мають віддалене вторинне ураження, що відповідає IV стадії захворювання. Близько 30% пацієнтів мають місцеворозповсюджені форми протокового раку, тоді як, лише 10-15% діагностованих випадків підлягають радикальному хірургічному лікуванню. У пацієнтів з гранично-резектабельними формами протокового раку головки

підшлункової залози рівень позитивних судинних країв резекції після проведеного оперативного лікування, сягає 60% випадків. Досвід хірургічного лікування злоякісних пухлин підшлункової залози налічує, більш ніж, 140 років. Перші резекції підшлункової залози були виконані Trendelenburg (1882), Bilroth (1884) і Монастирським Н.Д. (1887), Шалімовим О.О., (1970). Розширений об'єм операцій в даній зоні з одномоментною судинною резекцією бере початок з 1951 року, коли G.E. Moore вперше успішно виконав резекцію верхньої брижової вени, наступною портопластикоюз, приводу раку підшлункової залози. В 1973 році американський хірург сформував концепцію «regional pancreatectomy», згідно з якою панкреатодуоденектомію доповнюють резекцією ворітної вени.

На сьогоднішній день комп'ютерна томографія відіграє важливу роль у діагностиці та оцінці стадії раку підшлункової залози. КТ оцінка інфільтрації перипанкреатичних судин є важливим параметром, завдяки якому можна оцінити резектабельність пухлини. Резектабельність протокової аденокарциноми залишається предметом дискусії, особливо в тих випадках коли пухлина вражає крупні судинні структури. Пухлина з інвазією у ВБВ/ВВ по даним МСКТ з в/в контрастуванням, включаючи коротку оклюзію сегмента вени та достатньою довжиною для реконструкції класифікується, як гранично резектабельна.

Дослідження останніх десятиліть резекцій правого або лівого анатомічних сегментів підшлункової залози з резекцією ВБВ/ВВ підтверджують дану концепцію. Загальна виживаність та рівень післяопераційних ускладнень в порівнянні зі стандартними оперативними втручаннями при проведенні у спеціалізованих центрах достовірно не відрізняються. Багато досліджень вказують на позитивний вплив резекції ВБВ/ВВ на загальну виживаність при відсутності пухлинної інвазії, пояснюючи це тим, що внаслідок резекції судини покращується показники лімфо- та нейродисекції.

Визначальними краями резекції панкреатодуоденального комплексу є судинні краї, що довгий час були упущенні з планового патоморфологічного дослідження. Лише у 1992 році Ishikawa et al. запропонували визначати розповсюдженість пухлинного процесу вздовж венозної борозни ВБВ/ВВ, а в 2002

році дослідники MD Anderson University (Texas, USA) провели ретроспективне дослідження судинних країв резекції панкреатодуоденального комплексу і прийшли до висновку, що дані краї вражаються частіше пухлинним клітинами та являються частим місцем локо-регіонального рецидиву. Складна топографічна анатомія панкреатобіліарної зони та безпосередня близькість розташування ключових магістральних судин є основою проблематики відсутності можливості розширення резекційних меж з боку венозного та артеріального краю панкреатодуоденального комплексу.

Лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин залишається невирішеною проблемою в сучасній панкреатології. Відсутній консенсус щодо оптимальних підходів до лікування пацієнтів з місцеворозповсюдженими формами протокового раку головки підшлункової залози. Наявні дані переважно ґрунтуються на ретроспективних дослідженнях з невеликими вибірками, які часто суперечать один одному. Не встановлено ані оптимального методу хірургічного лікування, ані чітких показань та термінів для проведення хірургічних втручань у пацієнтів з високим ризиком позитивних судинних країв резекції.

2. Новизна дослідження та одержаних результатів.

В дисертації представлені результати лікування 98 хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням портomesентеріального венозного сегменту та залученням судинних країв резекції. В роботі вперше на доопераційному етапі проведено систематичне визначення можливості проведення радикального хірургічного лікування пацієнтів з місцеворозповсюдженими формами протокового раку головки підшлункової залози, а також співставлення результатів периопераційної діагностики з результатами планового патоморфологічного дослідження. На основі отриманих результатів дослідження сформульовані чіткі показання для відкритого хірургічного лікування пухлин периампулярної зони з інвазією магістральних судин, що має потенціал для вдосконалення клінічної практики та підвищення ефективності терапії. В рамках

дослідження вперше проведено порівняння безпосередніх та віддалених результатів пацієнтів яким панкреатодуоденектомія доповнена венозною резекцією та тотальною мезопанкреатектомією і пацієнтів, що після стандартної панкреатодуоденектомії мали позитивні судинні краї резекції. Проведений порівняльний аналіз дозволив оцінити ефективність розширених оперативних втручань, проведена статистична обробка даних. Також були розроблені нові методи формування панкреатоєюноанастомозу під час виконання панкреатодуоденектомії на основі інтраопераційного визначення фіброзних змін паренхіми підшлункової залози, на які оформлено відповідні патенти на винахід.

3. Практичне значення результатів дослідження.

Визначення інформативності специфічних лабораторних та інструментальних досліджень дозволило покращити якість передопераційної діагностики у пацієнтів з пухлинами головки підшлункової залози. Впровадження розробленого сучасного діагностичного алгоритму у пацієнтів при підозрі на наявність судинної інвазії пухлин головки підшлункової залози та розробленої на його основі лікувальної тактики забезпечило покращення найближчих результатів хірургічного лікування пацієнтів, збільшення частоти виконання радикальних оперативних втручань з приводу місцеворозповсюджених форм протокової аденокарциноми, покращення віддалених результатів.

Впровадження в клінічну практику оптимального діагностично-лікувального моніторингу пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози, дозволило покращити доопераційну діагностику, вибрати оптимальний вид та метод оперативного втручання, покращити віддалені результати лікування.

4. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Матеріали та методи дослідження, а також статистична обробка результатів, свідчать про обґрунтованість та достовірність отриманих висновків. Формулювання висновків тісно пов'язане з результатами власних клінічних досліджень і в повній мірі відображає суть, наукову новизну, теоретичну та практичну значимість дисертаційної роботи.

У дослідженні застосовані сучасні методи біостатистики, що забезпечують можливість адекватної оцінки вірогідності запропонованих гіпотез. Кількісна оцінка показників у процесі обробки результатів у всіх розділах дослідження дозволила автору обґрунтовано і достовірно формулювати основні положення роботи та надавати відповідні рекомендації.

5. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковані 8 наукових праць, в тому числі 4 – у вигляді статей у фахових журналах, рекомендованих МОН України та індексованими у Scopus, 4 – у вигляді тез і доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних з'їздів, конгресів та конференцій. Видані методичні рекомендації для хірургів, інтернів та студентів старших курсів медичних університетів.

6. Аналіз структури роботи.

Дисертаційна робота оформлена в традиційній формі з наявністю вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, характеристики результатів власних досліджень, висновків та переліку використаних літературних джерел. Основна частина дисертаційної роботи представлена на 162 сторінках друкованого тексту з класичною структурою оформлення дисертаційної роботи. В роботі представлено 31 таблиця та 45 малюнків. Написана правильною літературною мовою.

У вступі автор коректно визначає актуальність проблеми та вказує на актуальні питання. Мета дослідження сформульована чітко та грамотно. Задачі роботи структуровані та відповідають обраній меті.

У першому розділі дисертаційної роботи, присвяченому огляду літератури, представлено сучасний стан хірургії пухлин головки підшлункової залози в Україні та світі, з акцентом на епідеміологію та етіологію цього захворювання. Розглянуто його класифікацію та діагностику. Окремий підрозділ присвячений периопераційній діагностиці інвазії магістральних судин. Розділ детально аналізує різні хірургічні підходи до розширення області резекції в ході панкреатодуоденектомії для досягнення радикальності оперативного лікування. Усі аспекти розділу ґрунтуються на значній кількості наукових джерел, що підкреслює актуальність і дискутабельність проблеми хірургічного лікування

хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин.

Матеріали та методи дослідження, викладені в другому розділі, займають 15 сторінок та містять повний і детальний опис характеристик двох груп пацієнтів, а також діагностичних алгоритмів і методів передопераційного обстеження. У розділі детально представлені діагностичні критерії пухлин периампулярної зони, методи оцінки судинної інвазії та періопераційного лікування пацієнтів. Це свідчить про ґрунтовність написання та всебічне висвітлення теми.

Третій розділ, який займає 31 сторінку, присвячений діагностиці пухлин головки підшлункової залози. У ньому розглядаються різні інструментальні методи дослідження, зокрема, оцінена діагностична цінність кожного описаного методу визначення інвазії магістральних судин. Розроблені радіологічні критерії інвазії ВБВ/ВВ. Проведено порівняльний аналіз оцінки стандартних та запропонованих критеріїв судинної інвазії. Доведена ефективність розроблених критеріїв. Створено та імплементовано в практику діагностичний алгоритм визначення можливості проведення оперативного втручання в об'ємі R0. Розділ акцентує увагу на важливості інтеграції гістологічних даних з радіологічними результатами для вибору оптимальних методів лікування хворих на протоковий рак головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин.

Розділ 4 присвячений результатам хірургічного лікування протокового раку підшлункової залози та висвітлений на 24 сторінках в яких автор демонструє результати передопераційної хірургічної підготовки хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин, що має свої особливості. Автор описує метод розширеної панкреатодуоденектомії з тотальною мезопанкреатектомією доповненою лімфонеїродисекцією, що обґрунтована анатомо-ембріологічними межами вентрального зачатку підшлункової залози. Підкреслюється важливість венозної резекції для досягнення мікроскопічно негативних країв резекції. Проведений аналіз способів резекції та наступної портопластики з визначенням факторів, що сприяють циркулярній резекції венозного сегменту. Розроблений інтраопераційний діагностично-

технічний алгоритм вибору способу формування панкреатоєюноанастомозу, що зменшує ризик виникнення таких грізних післяопераційних ускладнень, як неспроможність панкреатоєюноанастомозу та панкреатична фістула.

П'ятий розділ дисертаційної роботи, який висвітлено на 19 сторінках, присвячений аналізу патоморфологічного дослідження, оцінці інвазивних країв пухлини, а також імунгістохімічному аналізу, що доводить несприятливу біологічну складову та агресивність протокової аденокарциноми. Проведено порівняльний аналіз інвазивних країв пухлини у двох групах дослідження. Доведено ефективність розробленого розширеного методу хірургічного лікування на основі результатів гістологічного та імуногістохімічного аналізу судинних країв резекції. Детально описані результати інтраопераційної оцінки ступеню фіброзу та кількості ацинарних клітин паренхіми підшлункової залози, що впливає на спосіб формування панкреатоєюноанастомозу.

У шостому розділі дисертаційної роботи автор висвітлює найближчі та віддалені результати лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин. Проведено аналіз ранніх післяопераційних ускладнень, розроблені методи їх профілактики. Оцінена загальна виживаність та загальна специфічна виживаність за допомогою кривих Каплана-Мейера та Log-Rank тесту, що доводить ефективність запропонованих методів хірургічного лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин та залученням судинних країв резекції.

Автор обґрунтовує перевагу розширеної панкреатодуоденектомії, що доповнена венозною резекцією, тотальною мезопанкреатектомією та судинно-орієнтованою лімфонеїродисекцією. Ці факти доводять необхідність видалення панкреатодуоденального комплексу в його анатомо-ембріологічних межах у досліджуваних хворих. Розділ написаний детально та обґрунтовано.

У висновках дослідження автор підсумовує результати, щодо діагностики та лікування протокової аденокарциноми головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин, підкреслюючи важливість комплексного підходу до

діагностики, використання патоморфологічних аналізу для оцінки клінічного перебігу захворювання та ефективності розширених методів хірургічного лікування. Автор наводить аргументовані докази вибору хірургічного лікування на основі періопераційного діагностичного алгоритму та проведеного патоморфологічного аналізу залучених судинних країв резекції панкреатодуоденального комплексу. Автор наголошує на необхідності індивідуалізації підходу до лікування кожного пацієнта, що є ключовим фактором для підвищення кількості радикально прооперованих хворих та зниження ризику ускладнень.

7. Недоліки дисертації, щодо їх змісту та оформлення.

Значних принципових зауважень щодо написання та оформлення дисертаційної роботи не виявлено. Однак, слід відзначити деякі недоліки, які не знижують загальну цінність дослідження. У всіх розділах можна знайти окремі стилістичні та орфографічні помилки, а також є певні зауваження щодо форматування тексту та таблиць. Після виправлення та корекції зазначених недоліків, дисертаційна робота Савицького А.О. представлена до офіційного захисту.

В якості дискусії хотілось би почути відповіді на наступні запитання:

1. В яких випадках резекції портоспленомезентеріального конфлюенсу було виконано лігування селезінкової вени?
2. Чи були ускладнення, що стосувалися венозних резекцій?
3. Які рівні мезопанкреатектомії були застосовані у пацієнтів основної групи дослідження?

8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Практичні рекомендації можуть бути впроваджені в відділеннях абдомінальної хірургії, хірургії підшлункової залози та гастроентерології, а також у навчальних програмах на кафедрах хірургії медичних університетів і академіях післядипломної освіти.

9. Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеню доктора філософії (PhD).

Дисертація Савицького А.О. «Обґрунтування вибору методу лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин» є завершеною науковою працею, яка вирішує актуальну проблему в медицині, виконана на високому методологічному рівні та достатньому фактичному матеріалі.

Дисертація за своєю науковою новизною та практичними значеннями повністю відповідає вимогам МОН України, що пред'являються до дисертаційних робіт поданих на здобуття наукового ступеню доктора філософії (PhD) та після виправлення виявлених недоліків може бути подана до офіційного захисту.

Керівник відділу трансплантації та хірургії печінки
ДУ «ННЦХТ ім. О.О. Шалімова»

к. мед. н.,

Гриненко О.В.