

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

аспіранта ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім.

О.О. Шалімова» НАМН України

Савицького Андрія Олеговича

«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.

Лікування пухлин периампулярної зони з інвазією магістральних судин є актуальною задачею в сучасній хірургії підшлункової залози. Показники захворюваності на протокову аденокарциному в Європі та США становлять приблизно 4,76 на 100 000 осіб і мають тенденцію до зростання.

Неоднозначні результати попередніх досліджень серед провідних панкреатологічних центрів щодо проведення операцій з приводу протокової аденокарциноми підшлункової залози з резекцією магістральних судин та її доцільністю викликані різною періодичністю, а також упущенню гістологічних та біологічних аспектів пухлинного росту.

Хірургічне втручання це єдиний радикальний метод лікування раку підшлункової залози. Проте, лише 15-20% діагностованих випадків мають показання до радикального хірургічного лікування, в той час, як інші вже рахуються не резектабельними

Загальна виживаність у пацієнтів з місцево-розповсюдженими формами пухлин головки підшлункової залози зі статусом резекцій R0, без попереднього

проведення неоадьювантної хіміотерапії в світовій літературі складає за різними даними від 24 до 36 місяців, а 5 – річна виживаність від 20 до 30%.

Протокова аденокарцинома головки підшлункової залози відрізняється дуже високим ступенем периневральної та лімфоваскулярної інвазії, що за різними світовими даними сягає більше 90% випадків прооперованих хворих. Значна кількість нервових стовбурів та лімфатичних протоків, що супроводжують основні магістральні судини панкреатобіліарної зони призводять до необхідності розширення оперативного втручання для досягнення радикальності лікування.

На сьогоднішній день периопераційний діагностичний алгоритм відіграє важливу роль у визначенні та оцінці стадії раку підшлункової залози. Оцінка інфільтрації перипанкреатичних судин за результатами МСКТ є важливим параметром, завдяки якому можна оцінити резектабельність пухлини. Однак відмінності у практичній візуалізації, інтерпретації, місцевому досвіді та етнічній приналежності пацієнтів створюють відмінності даних результатів.

Однією з молодосліджених анатомічних ділянок правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози є мезопанкреас. У світових панкреатологічних центрах ведуться дискусії з приводу меж дисекції та анатомічних границь даної структури. Радикальну мезопанкреатектомію пропонують деякі автори в своїх дослідженнях, зокрема Y. Inoue із статистично значим впливом на загальну виживаність після розширеного хірургічного лікування з тотальною мезопанкреатектомією, проте чітких меж видалення мезопанкреатичної зв'язки та рівня скелетизації магістральних судин для досягнення радикальності лімфонефродисекції не зазначається.

Наведене вище доводить актуальність дослідження Савицького Андрія Олеговича «Обґрунтування вибору методу лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин», в якому поставлена мета: покращення результатів хірургічного лікування хворих на пухлини головки підшлункової залози із залученням магістральних судин шляхом підвищення ефективності діагностики та розробки показів до конкретного

методу лікування з урахуванням біологічних властивостей пухлини (агресивність та інвазивність).

2. Новизна дослідження та одержаних результатів.

В роботі вперше здійснено систематичне вивчення розроблених МСКТ критеріїв судинної інвазії, їх порівняння з інтраопераційними даними та плановим патоморфологічним дослідженням. За результатами імplementованого в практику діагностичного алгоритму оцінено можливість проведення оперативного лікування в об'ємі R0. Крім того, на основі отриманих результатів дослідження були сформульовані чіткі покази до відкритого хірургічного лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин, що дозволило вдосконалити клінічну практику та покращити віддалені результати лікування даної патології.

В рамках дослідження на основі проведеного мультиваріантного аналізу визначені незалежні прогностичні фактори впливу на показники виживаності хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози, на їх основі розроблено індивідуальну тактику хірургічного лікування пацієнтів.

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 даних пацієнтів, збільшило частоту виконання радикальних оперативних втручань з приводу місцеворозповсюджених форм протокової аденокарциноми, покращило віддалені результати лікування.

Розробка та імплементація в практику нових методів оперативних втручань дозволило зменшити частоту ранніх післяопераційних ускладнень, об'єм інтраопераційної крововтрати, покращити віддалені результати лікування.

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

Матеріали та методи досліджень, а також статистичний аналіз, дозволяють судити про обґрунтованість та достовірність отриманих результатів. Висновки взаємопов'язані з результатами власних клінічних досліджень, сформульовані в повній мірі, вірно відображають суть, наукову новизну, теоретичну і практичну значимість дисертаційної роботи.

В дослідженні використані сучасні методи біостатистики, які надають достатню можливість оцінювати вірогідність запропонованих гіпотез. Кількісна оцінка показників під час обробки результатів у всіх без винятку розділах досліджень дозволили здобувачеві обґрунтовано та достовірно формулювати положення роботи та надавати послідовні рекомендації.

5. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертації опубліковані у співавторстві у 3 статтях опублікованих в наукових фахових журналах України та 1 статті опублікованій в закордонному науковому журналі, «Surgical Chronicles». За темою дисертації опубліковано 4 тез. Матеріали дисертаційного дослідження були представлені 4 рази на національних та закордонних конференціях і конгресах.

6. Аналіз структури роботи.

В дисертації використана традиційна форма: вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, характеристика результатів власних досліджень, висновки, список використаних літературних джерел. Дисертаційну роботу викладено на 167 сторінках структурованого тексту, ілюстровано 31 таблицею та 45 малюнками.

У вступі автор правильно визначає актуальність задачі, вказує на невирішені питання. Мета роботи сформульована чітко й грамотно. Задачі дослідження структуровані та відповідають обраній меті.

У першому розділі (огляд літератури) дисертаційної роботи представлено сучасний стан лікування місцеворозповсюджених форм протокового раку головки підшлункової залози в Україні та світі, зокрема акцентовано увагу на епідеміології та етіології цього захворювання, а також розглянуто діагностичні критерії судинної інвазії. В окремому підрозділі висвітлено питання розширених резекцій парвого анатоמו-хірургічного сегменту підшлункової залози, включаючи специфіку його виконання. В розділі представлені сучасні аспекти проведення планового патоморфологічного дослідження та його вплив на ступінь радикальності проведеного оперативного лікування. Усі аспекти розділу базуються на великій кількості наукових джерел, що підкреслює актуальність та дискутабельність проблеми хірургічного лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин та залученням судинних країв резекції.

Матеріали та методи дослідження в 2 розділі викладені на 15 сторінках, написані повно та докладно представляють характеристику та опис двох груп пацієнтів, діагностичні алгоритми, методи передопераційного обстеження. Детально описані методи лабораторної та інструментальної діагностики, проведений детальний аналіз вікової складової пацієнтів, визначення коморбідності та периопераційного лікування пацієнтів з протоковим раком головки підшлункової залози. Розділ написаний ґрунтовно та добре висвітлений.

Розділ 3 представлений на 31 сторінці. У розділі розглянуто інструментальні методи скринінгу та діагностики пухлин головки підшлункової залози. Окремо розглянуті даїгностичні можливості з приводу визначення ступеню та характеру судинної інвазії. Описані розроблені КТ-критерії судинної інвазії. Проведено порівняльний аналіз розроблених критерії із стандартним визначенням ураження магістральних судин. На основі даного аналізу та результатів планового патоморфологічного дослідження доведена ефективність розроблених критерії.

Розділ також підкреслює важливість інтеграції гістологічних даних з радіологічною картиною для кореляції визначення статусу резектабельності на периопераційному етапі.

Розділ 4 присвячений результатам хірургічного лікування хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози та висвітлений на 24 сторінках в яких автор демонструє розроблену розширену методику панкреатодуоденектомії. Для досягнення поставлених задач на основі проведених досліджень визначено чіткі анатомо-ембріологічні межі правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози. За рахунок імплементації в практику панкреатодуоденектомії доповненої венозною резекцією та тотальною мезопанкреатектомією з судинно-орієнтованою лімфонеуродисекцією було досягнуто статусу R0 у 43 (84,3%) пацієнтів.

Результати наочно демонструють необхідність систематичного видалення структур мезопанкреас у хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин та залученням судинних країв резекції.

П'ятий розділ дисертаційної роботи викладений на 19 сторінках та присвячений проведенню планового патоморфологічного дослідження панкреатодуоденального комплексу. Визначено основні інвазивні краї пухлинного росту та частоту їх виявлення. На мікроскопічному рівні за допомогою імуногістохімічного аналізу визначено втрату пухлинними клітинами маркерів епітеліального фенотипу, що обумовлює агресивну біологічну складову даної форми раку та можливість до швидкого розповсюдження та метастазування. Розділ написаний докладно та обґрунтовано.

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.

В розділі обґрунтована перевага 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 хворих на протокову аденокарциному головки підшлункової залози з ураженням магістральних судин, акцентуючи на важливості комплексного підходу в діагностиці, використанні розроблених розширених методів Панкреатодуоденектомії для досягнення радикальності оперативного втручання.

Автор наголошує на необхідності індивідуалізації підходу до лікування кожного пацієнта, що є ключовим фактором для підвищення кількості радикально прооперованих хворих та зниження ризику виникнення 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. Чим обґрунтовано виконання тотальної мезопанкреатектомії у хворих на протокову аденокарциному з топічною локалізацією у першийку або гачкоподібному відростку підшлункової залози?

2. В своєму дослідженні ви описуєте методику видалення екстрарегіонарних лімфатичних колекторів для правого анатомо-хірургічного сегменту підшлункової залози в контрольній групі дослідження, зокрема 9 та 16 груп. У якому відсотку випадків було діагностовано віддалене вторинне ураження?

3. Якою була хірургічна тактика у випадках коли інвазія судин була діагностована лише інтраопераційно?

8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Практичні рекомендації можуть бути впроваджені в відділеннях абдомінально хірургії, хірургії підшлункової залози, 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 зобуття наукового ступеню доктора філософії (PhD) та після виправлення виявлених недоліків може бути подана до офіційного захисту.

Провідний науковий співробітник
відділу хірургії підшлункової залози, лапароскопічної
та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток
ДУ «ННЦХТ ім. О.О. Шалімова» НАМН України,
д. мед. н., професор

Литвиненко О. М.