

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертацію**

**Лукашенко Андрія Володимировича «Оптимізація хірургічного лікування злоякісних пухлин підшлункової залози та пухлин периампулярної зони»,**

**подану в спеціалізовану вчену раду Національного інституту раку на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія**

### **Актуальність обраної теми.**

Проблема лікування хворих на рак підшлункової залози є надзвичайно актуальною. Незважаючи на значні успіхи сучасної абдомінальної хірургії, втручання на підшлунковій залозі залишаються одними з найскладніших, що пов'язано з великим ризиком цілої низки специфічних післяопераційних ускладнень, у тому числі і таких загрозливих, як перитоніт та кровотеча, що можуть виникати як у ранньому, так і у віддаленому післяопераційному періоді. Даний факт значною мірою обмежує проведення радикальних оперативних втручань з приводу раку підшлункової залози в умовах більшості регіонарних клінік, і тільки в окремих високоспеціалізованих центрах країни виконують хірургічне лікування даної категорії хворих із допустимим рівнем післяопераційних ускладнень та низькими показниками післяопераційної летальності.

Водночас, не слід забувати, що у хворих на пухлинами підшлункової залози та пухлинами периампулярної зони радикальне хірургічне втручання це є єдиний шлях до вилікування. Паліативні методи, такі як хіміотерапія або поєднання хіміотерапії із променевою терапією, за своїми результатами у більшості випадків не дозволяють отримати навіть річної виживаності .

Дисертація Лукашенка А.В. присвячена актуальній проблемі онкології – покращанню результатів хірургічного лікування хворих зі злоякісними пухлинами підшлункової залози та пухлинами периампулярної зони. Захворюваність в нашій країні на дану патологію залишається майже без змін в останні 20 років. Щороку виявлять до 5000 нових випадків раку підшлункової залози, з яких дві третини хворих не проживають більше одного року. Слід звернути увагу, що серед вперше виявлених хворих дві третини складають хворі з першою, другою та третьою стадіями, які можуть бути радикально прооперовані.

Таким чином, основні питання, які формулює для вирішення автор дисертаційної роботи, є надзвичайно важливими, їх наукове вирішення та подальше втілення в практичну роботу регіонарних спеціалізованих центрів потенційно вплине на поширення методів сучасного хірургічного лікування в хворих на пухлини підшлункової залози, дозволить підвищити безпеку оперативних втручань, покращити загальні результати виживаності.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота Лукашенка А.В. виконувалась за планом державних наукових програм Національного інституту раку «Розробити методи лікування хворих на злоякісні пухлини органів черевної порожнини» (держреєстрація 0112U000017, шифр ВН.14.01.07.140–12; 2012–2014 рр.); «Розробити методи хірургічного та ад'ювантного лікування хворих на злоякісні пухлини органів черевної порожнини» (держреєстрація 0115U000810, шифр ВН.14.01.07.160–15; 2015–2017 рр.).

#### **Наукова новизна отриманих результатів, теоретичне і практичне значення.**

У роботі розроблена запропонована модифікація реконструктивного етапу панкреатодуоденальної резекції: ізольована фізіологічна реконструкція, показано, що використання даної методики зменшує

післяопераційні ускладнення і летальність та покращує якість життя хворих.

Автором оптимізовано комплекс “хірургії швидкого відновлення” для втручань на підшлунковій залозі в онкологічних хворих, дослідження ефективності застосування якого показало зменшення тривалості перебування хворих у стаціонарі.

Розроблені алгоритми поєднаного використання сучасних передопераційних методів променевої діагностики з інтраопераційним УЗД, а також проведена кореляція даних методів із методами цитоморфології, що значно підвищило специфічність та чутливість діагностичного комплексу.

Вперше надано обґрунтування активного хірургічного підходу в лікуванні хворих з пухлинами підшлункової залози та з віддаленими метастазами.

Автором вперше на сучасному рівні надано наукове теоретичне обґрунтування до виконання розширених лімфодисекцій при втручаннях на підшлунковій залозі із частковим збереженням мезентеріальних нервових сплетень.

Вперше запропоновані алгоритми комплексної підготовки хворих з пухлинами підшлункової залози, ускладненими механічною жовтяницею, до виконання радикальних операцій. Показано, що їх застосування дозволяє зменшити кількість післяопераційних ускладнень.

Вперше здійснено оптимізацію хірургічних підходів при пухлинах підшлункової залози в дитячому віці.

Наукова новизна роботи відображена в 12 патентах України на способи оперативних втручань та технологію їх проведення.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Лукашенка А.В. базується на результатах клінічного спостереження 336 хворих на пухлини підшлункової залози та

пухлини периампулярної зони, загальна кількість яких цілком дозволяє провести відповідні дослідження та отримати достовірні результати.

Хворі були рандомізовані на групи та перебували під динамічним спостереженням протягом тривалого часу із проведенням численних лабораторних досліджень, а також постійного анкетування для оцінки якості життя. Загальна кількість залучених хворих, частота та ретельність проведених тестів є достатніми для адекватної статистичної оцінки результатів. Результати, які отримав автор у представленій роботі, є достовірними, отримані із застосуванням сучасних методів (експериментальні, загальноновизнані клінічні, біохімічний, гістоморфологічні, рентгенологічні, мікробіологічний, мікроскопічні, інструментальні, статистичні та ін.), висновки відповідають поставленим завданням, які повністю розкривають шляхи розв'язання поставленої проблеми.

#### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертації автором опубліковано 23 наукових статті у фахових журналах, рекомендованих ДАК України (з них 9 – у виданнях інших держав та вітчизняних, включених до міжнародних наукометричних баз); монографію; методичні рекомендації; 12 – тези вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів та з'їздів. Отримано 19 патентів (Україна), які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертації.

В опублікованих працях ґрунтовно висвітлено основні висновки та положення дисертаційної роботи. Тобто, усі основні положення дисертації викладені в наукових працях у повному обсязі.

#### **Характеристика дисертаційної роботи. Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення.**

Дисертація представлена на 351 сторінці комп'ютерного машинопису. Робота побудована за загальноприйнятою схемою та включає наступні розділи: “Вступ”, “Огляд літератури”, “Матеріали та методи дослідження”,

два розділи з результатами власних досліджень, “Аналіз та узагальнення результатів дослідження”, “Висновки”, “Практичні рекомендації і “Список використаних джерел”, містить 32 таблиці та 76 рисунків.

У **Вступі** сформульована актуальність роботи, мета і задачі дослідження, наукова новизна, практична значущість роботи. Мета роботи сформульована чітко, завдання дослідження лаконічні.

Перший розділ **«ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПУХЛИН ПЕРИАМПУЛЯРНОЇ ЗОНИ. СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ТА ПРОБЛЕМИ (огляд літератури)»**.

Автором проведений аналіз 302 літературних джерел здебільшого закордонних авторів, за результатами яких здобувач робить аргументовані висновки про необхідність пошуку нових шляхів більш «фізіологічної» реконструкції при проведенні панкреатодуоденальної резекції. Аналізуючи сучасну світову літературу, здобувач довів, що робіт, присвячених пошуку фізіологічних методів реконструкції після панкреатодуоденальної резекції, на сьогодні майже не існує. Також в даному розділі автор розкриває патофізіологічні механізми розвитку неспроможності анастомозів підшлункової залози і характеризує існуючі способи формування панкреатодигестивних анастомозів. Наприкінці огляду літератури обґрунтовує обраний напрям досліджень.

Огляд літератури відповідає темі дисертаційної роботи, охоплює всі етапи розвитку наукових поглядів на тему, обрану для дослідження.

У другому розділі **«ХАРАКТЕРИСТИКА ВИВЧЕНОГО КОНТИНГЕНТУ ХВОРИХ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ, ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ»** автором надана порівняльна характеристику груп хворих, залучених у дослідженнях, ретельно описані методи обстеження, методики лікування, надана характеристика особливостей запропонованих оперативних втручань, методики їх виконання, наведено опис інноваційних діагностичних методів. У даному розділі автор характеризує методи оцінки післяопераційних змін у хворих

після радикальної операції та реконструкції, даний розділ виконано із застосуванням сучасних методів променевої діагностики з 3-Д реконструкціями, вивченням ендокринної та екзокринної функцій кукси підшлункової залози, детальною інформацією щодо методик післяопераційного відновлення. При виникненні післяопераційних ускладнень – детально описані алгоритми їх лікування із застосуванням методів малоінвазивної хірургії. В розділі автором докладно описана методика та особливості фізіологічної реконструкції при виконанні панкреатодуоденальної резекції.

В розділі 3 **«ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ПРАКТИЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДИК ХІРУРГІЇ ШВИДКОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПРИ ВИКОНАННІ РЕЗЕКЦІЙ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ»**. Автор адаптував сучасні протоколи хірургії швидкого відновлення при операціях на товстій кишці, що зарекомендували себе дуже добре, до хірургічних втручань при пухлинах підшлункової залози та периампулярної зони з урахуванням специфіки втручань та патофізіології хірургічної травми при операціях у гепатопанкреатодуоденальній зоні. Проведено порівняльний метааналіз провідних методик, що формують протокол “хірургії швидкого відновлення” для подальшої адаптації даного протоколу при втручаннях на підшлунковій залозі. Розділ присвячений порівняльному аналізу безпосередніх та віддалених результатів хірургічного лікування хворих на пухлини підшлункової залози та пухлини периампулярної зони із застосуванням заходів передопераційної підготовки, інтраопераційного та післяопераційного супроводу у хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей гепатопанкреатобіліарної зони.

Комплексне використання методик раннього відновлення сприяло скороченню тривалості перебування хворих у стаціонарі після травматичних втручань на підшлунковій залозі в середньому з 14 до 8 діб.

Автором наведено ретельний порівняльний аналіз якості життя хворих за провідними сучасними шкалами. Результати дослідження свідчать, що застосування методик хірургії швидкого відновлення у хворих з пухлинами підшлункової залози та периампулярної зони призвело до зменшення кількості післяопераційних ускладнень.

Розділ викладений детально, добре ілюстрований.

**Розділ 4 «КЛІНІКА, ТАКТИКА ТА ПІДХОДИ У ЛІКУВАННІ РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ПУХЛИН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, ОПТИМІЗАЦІЯ ВИКОНАННЯ РОЗШИРЕНИХ ЛІМФОДИСЕКЦІЙ, ПОКАЗАННЯ ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАЗІВ».**

Даний розділ відображає сучасні тенденції пошуку шляхів покращення результатів лікування раку підшлункової залози IV стадії – хірургічного видалення віддалених метастазів. Автором проведено адаптацію підходів до лікування метастазів колоректального раку, ефективність яких добре відома відповідно, до хірургічного лікування пухлин підшлункової залози. В розділі автором проведено мультиваріантний аналіз для виявлення певних прогностичних груп, у яких хірургічне лікування потенційно буде позитивно впливати на віддалені результати лікування, наведено усі етапи діагностики та лікування залучених хворих, проведено аналіз виживаності.

У 5 розділі **«МЕТОДИ ПІДГОТОВКИ ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПЕРИАМПУЛЯРНОЇ ЗОНИ, УСКЛАДНЕНИМИ МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ, ДО РАДИКАЛЬНОГО ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ»** наведено опис сучасних стратегій у хворих на пухлини підшлункової залози та пухлини периампулярної зони, ускладнені механічною жовтяницею. Автор наводить адаптацію сучасних алгоритмів діагностики та лікування гострих холангітів у комплекс заходів з підготовки хворих до панкреатодуоденальної резекції. Ретельно описані методики черезшкірного черезпечінкового дренивання, їх супровід, профілактика та

лікування ускладнень, вибір часу для виконання радикального втручання. Розділ добре ілюстрований рисунками та таблицями.

У 6 розділі дисертації **«ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНИХ ПІДХОДІВ ПРИ ПУХЛИНАХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ДИТЯЧОМУ ВІСІ»** автор аналізує відносно рідкісну патологію – пухлини підшлункової залози в дітей. Автор надає ретроспективний аналіз власних досліджень і порівнює кумулятивний досвід Національного інституту раку із провідними центрами світу, причому зазначає, що світовий досвід виконання даних оперативних втручань у дітей також є незначним. Розділ викладений чітко, послідовно. Представлена інформація викликає надзвичайну зацікавленість унаслідок наведення ретельного опису кожного конкретного клінічного випадку із послідовним викладенням всіх діагностичних лікувальних та відновних методик.

Загальний аналіз отриманих результатів безпосередньої та віддаленої виживаності, а також якості життя хворих при використанні запропонованого комплексу методів оптимізації хірургічного лікування злоякісних пухлин підшлункової залози та пухлин периампулярної зони, показав переконливу наукову та практичну цінність представленого дослідження.

У заключному 7 розділі дисертації **«ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ В ХВОРИХ НА ПУХЛИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПЕРИАМПУЛЯРНОЇ ЗОНИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РОЗРОБЛЕНИХ МЕТОДИК»** (аналіз та обговорення результатів дослідження) присвячений узагальненню отриманих результатів та їх обговоренню. Розділ викладений чітко, аналітично, послідовно підсумовуючи та аналізуючи результати застосування активної хірургічної тактики в лікуванні хворих на колоректальний рак з метастазами в печінку. Наприкінці розділу автором з метою порівняння досліджених даних, наведено таблицю результатів лікування хворих раком підшлункової залози та периампулярної зони в інших клініках, що є дуже доцільним.



До роботи є наступні зауваження:

1. Запропонована методика реконструктивного етапу панкреатодуоденальної резекції – ізольованої реконструкції по Ру, є методом, який показав початкові позитивні результати у зменшенні кількості післяопераційних ускладнень, що потребує подальшого дослідження із ретельним вивченням впливу на загальний результат кожного окремого етапу реконструкції.

2. Рекомендації до вибору того чи того методу біліарної декомпресії повинні враховувати технічні можливості клініки та досвід хірургів, які виконують малоінвазивні хірургічні втручання.

#### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Лукашенка Андрія Володимировича «Оптимізація хірургічного лікування злоякісних пухлин підшлункової залози та пухлин периампулярної зони» є завершеним науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливу проблему клінічної онкології – підвищення ефективності комплексного лікування хворих на пухлини підшлункової залози та периампулярної зони шляхом впровадження нових методик проведення хірургічних втручань, що дозволяють зменшити кількість післяопераційних ускладнень, подовжити загальну тривалість та підвищити якість життя після хірургічних втручань.

Вона за формою та повнотою викладених наукових результатів повністю відповідає п. 10 “Порядку присудження наукових ступенів”,

затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, які висуваються щодо наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.07 – онкологія.

Заступник директора з наукової роботи  
ДУ «Національний інститут хірургії  
та трансплантології  
імені О. О Шалімова НАМН України»,  
керівник відділу  
лапароскопічної хірургії та холелітіазу  
доктор медичних наук, професор

