

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора член – кореспондента НАМН України, **Ничитайло Михайло Юхимовича** дисертаційну роботу кандидата медичних наук, **Бурлаки Антона Анатолійовича** “**Метаболічні та стромальні предиктори метастатичного колоректального раку із метакронним ураженням печінки: контроль раннього прогресування, обґрунтування методології комбінованого лікування**” представлену до спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – «Онкологія», 22 – Охорона здоров'я, (222 – Медицина)

Актуальність теми

Колоректальний рак (КРР) є соціальною проблемою світового масштабу оскільки щороку в світі у більш ніж у 1,2 мільйона пацієнтів діагностується КРР, і майже 0,6 мільйона хворих гине, що робить дану онкопатологію третьою за поширеністю і четвертою за причиною смертності. Більше того, доведено, що близько $\frac{1}{2}$ хворих на КРР мають ізольоване метастатичне ураження печінки. На сьогодні резекція печінки залишається золотим стандартом лікування хворих із первинним та вторинним ураженням органу злоякісними новоутвореннями, в тому числі і при колоректальному раку із метастатичним ураженням печінки (мКРР). Завдяки невпинному вдосконаленню хірургічних та анестезіологічних технологій, хірургічні центри рутинно виконують резекцію та реконструкцію судин (портальної вени, нижньої порожнистої вени (НПВ), печінкових артерій/вен (ПВ)) та жовчних протоків таким пацієнтам. Основним критерієм резектабельності при метастатичному ураженні печінки вважають можливість залишити достатній об'єм здорової паренхіми печінки з адекватним притоком та відтоком крові, дренаванням жовчного “деревя”. Вважається, що об'єм умовно здорової паренхіми має становити 25 – 40%, тоді як при патологічному її ураженні (цироз, стеатоз, жирова дистрофія, синдром синусоїдального пошкодження та ін.) $\geq 40\%$.

Новітні протоколи лікування та сучасна ефективна хіміотерапія дозволили значно розширити покази до виконання R0-резекції печінки. Слід виділяти окрему когорту хворих на мКРР із білобарним множинним метастатичним ураженням, коли резекція печінки супроводжується високим

ризиком гострої печінкової недостатності внаслідок видалення значної кількості паренхіми органу. З метою запобігання таким загрозливим післяопераційним ускладненням була запропонована методика двохетапної резекції (ДЕР) печінки. За останні 10 років світова клінічна практика продемонструвала ефективність та безпечність ДЕР у порівнянні із стандартними “великими” резекціями печінки. Однак недоліками такого хірургічного підходу вважають можливість прогресування хвороби після першого етапу, що в зарубіжній літературі прийнято називати “dropout” і, як наслідок, таким хворим не виконують повне видалення метастазів. Внаслідок чого, більшість хворих з огрупи “dropout” не переживають навіть 3 роки. Також нині активно вивчають ефективність стратегію асоційованого розсічення печінки та лігування портальної вени (ALPPS) та резекції печінки із інтраопераційною ультразвуковою навігацією за принципами збереження паренхіми. ALPPS продемонструвала зниження кількості незавершених оперативних втручань проте досі асоціюється із високим рівнем післяопераційної летальності та смертності. Крім того, підхід ALPPS не вирішив до кінця проблему ГПН в післяопераційному періоді, оскільки було показано, що збільшений об’єм гепатоцитів на 7-11 з моменту лігування портальної вени (перший етап ALPPS), не корелює із покращенням функції перспективного залишку печінки. А морфологічні дослідження продемонстрували “незрілість” формених елементів паренхіми, зокрема гепатоцитів незалежно від даних волюметрії перед другим етапом волюметрії [F. Tomassini et al., 2019].

Із появою спіральної комп’ютерної томографії вдосконалення спеціалізованого софту, розуміння тривимірної анатомії та фізіології органу та рутинний розрахунок посегментного об’єму печінки на передопераційному етапі значно знизили рівень післяопераційних ускладнень та смертності. Більше того, такі технології у поєднанні інтраопераційною ультразвуковою навігацією дозволили планувати парнехімозберігаючі резекції печінки навіть для метастатичних вогнищ, локалізованих глибоко в паренхімі правої долі печінки, що до цього часу вважалось ефективним тільки для периферично локалізованих

метастазів. Однак до цього часу не проводились клінічні дослідження з вивчення хірургічної безпечності та онкологічної ефективності резекцій печінки за принципами паренхімозбереження в межах центральних сайтів печінки. Останнє потребує активного вивчення оскільки на сучасному етапі розвитку хірургії печінки та онкології має потенціал забезпечити найбільш фізіологічний та персоніфікований підхід у ліування даної патології.

Відомо, що більшість резекцій печінки виконують в умовах обмеження притоку крові до органу, що передбачає виконання класичного чи модифікованого маневру Прінгла (МП). Найчастіше хірурги використовують методику перерваного МП, коли перетискання структур гепатодуоденальної зв'язки (15-30 хв.) чередують із реперфузією (3-5 хв.). Оскільки МП передбачає короточасні періоди ішемії/реперфузії (I/P) печінкової тканини та зниження центрального венозного тиску, то часто стає причиною пошкодження гепатоцитів та потенціює виникнення ГПН у післяопераційний період. Дослідження в галузі патофізіології печінки показали, що ішемія при виконанні МП викликає виснаження енергетичних резервів гепатоцитів, внутрішньоклітинне накопичення натрію та кальцію, генерування активних форм кисню та оксиду азоту, спричиняючи пошкодження життєво важливих органел клітин [А.П. Бурлака та співавт. 2019, М.В. Jiménez-Castro et al., 2020]. Тоді як реперфузія зумовлює морфофункціональні зміни на молекулярному рівні, спрямовані на утилізацію ішемізованої тканини. Гепатоцити продовжують продукувати високі рівні активних форм кисню, підвищується проникність мітохондріальної мембрани, знижується рН. Активація продукції цитокінів, системи комплементу, накопичення вільних радикалів, виснаження антиоксидантних систем внаслідок I/P є пусковим механізмом апоптозу та некрозу гепатоцитів, який, як наслідок, призводить до ГПН [С Peralta et al., 2019]. Таким чином, однією з основних неподоланих проблем при технічно складних резекціях печінки є ГПН внаслідок I/P. За даними низки метааналізів, безпечна тривалість ішемії печінки, тобто при якій ризик розвитку ГПН у післяопераційний період є мінімальним, становить 90-120 хв. та, згідно з різними джерелами, може бути подовжена до 300 хв для здорової паренхіми та

до 200 хв для патологічно зміненої печінки [PB Olthof et al., 2016]. Ризик виникнення пошкодження печінки та пострезекційної ГПН прямо пропорційний загальному часу ішемії та підвищений у пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки.

I/P за теплових (фізіологічних) температур за звичай має більш пошкоджуючий вплив на клітини та молекулярні шляхи, тоді як холодова в більшості несе не такі негативні наслідки, оскільки потреба в клітинному АТФ значно знижена в умовах знижених температур. Значне підвищення рівня генерування радикальних форм кисню (РФК) під час теплової ішемії та дещо нижчі показники окисного стресу при холодовій [M. Drefs et al., 2020]. Рівні NADH/NAD⁺ знижуються, тоді як РФК генерування зростає, що відбувається у відповідь на зниження флавіну з комплексом I та кисню через необхідність генерування супероксиду (O₂⁻) [L. Kussmaul et al., 2018]. РФК, такі як перекис водню та гідроксильні радикали можуть пошкоджувати тканини печінки також і в умовах холодової ішемії [Cursio R]. Відомо, що основним джерелом позаклітинних РФК є нейтрофіли та клітини Купфера, які також виступають в якості медіаторів токсичного пошкодження I/P. Саме тому РФК та їхні похідні відіграють важливу роль в молекулярній токсичності патологічного ефекту I/P [I.N. Hines et al., 2020]. В той же час, підвищені показники генерування РФК зареєстровані в клітинах аденокарциноми мКРР, де вони ініціюють їх розвиток та супроводжують прогресування. В пухлинних клітинах рівень активації РФК-залежних сигнальних каскадів підвищений, так як вони беруть участь у реалізації росту клітин/проліферації, диференціації, синтезі білків, метаболізмі глюкози, виживання клітин і запаленні, а РФК при цьому є ключовими сигнальними молекулами для клітин аденокарциноми [H. Sies et al., 2020]. Саме тому дисертант поставив за мету вивчити вплив ефекту I/P та пострезекційної ішемії у хворих мКРР на онкологічний прогноз. Враховуючи всі приведені дані вважаю оборану тему актуальною та сучасною та вважаю, що дисертаційна робота А. А. Бурлаки присвячена вирішенню комплексних задач в онкології – покращанню безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на КРР із метастатичним ураженням печінки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами

Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Національного інституту раку «Розробити методи хірургічного та ад'ювантного лікування хворих на злоякісні пухлини органів черевної порожнини» (номер державної реєстрації 0115U000810, шифр теми ВН.14.01.07.140-12, 2015–2017 рр.) та «Розроблення нових методів комбінованого лікування хворих із метастатичними новоутвореннями черевної порожнини, заочеревинного простору та малого таза» (номер державної реєстрації 0118U003734, шифр теми ВН.14.01.07.140-12, 2018–2020 рр.).

Наукова новизна одержаних результатів

Дисертант взяв собі за мету поліпшити результати лікування хворих на мКРР у яких уражена метастазами печінка і для цього поставив перед собою цілу низку завдань, які успішно виконав. В результаті проведених наукової роботи та клінічних досліджень та автор дисертації довів ефективність ПЗХ при видаленні метастазів в центральних сайтах печінки та показав, що такий підхід значно знижує ризики 90-денної післяопераційної летальності, що у групі ЦСП склала 1,2%, а ускладнення \geq III ступеню за шкалою Clavien-Dindo склали 24,4 %.

Вперше було показано, що паренхімозберігаюча хірургія дозволяє ефективніше видаляти множинні метастази (≥ 15 метастатичних вогнищ за 1 етап) незалежно від їх локалізації, а загальна 3-річна кумулятивна виживаність для груп хворих із периферично та центрально локалізованими метастазами склала $(53 \pm 9) \% / (59 \pm 15) \%$, $p=0,3$.

Автор значно поглибив наукові дані щодо методики судинної “скелетизації” із статусом краю резекції R1v показавши, що 3-річна безрецидивна виживаність для хворих групи ЦСП із краєм резекції R1v та R0 склала відповідно $(25 \pm 13) \%$ та $(33 \pm 9) \%$, $p=0,36$.

А.А. Бурлака вперше показав, що ішемія/реперфузія сприяє пухлинному росту (*in vivo*) шляхом активації порушення функціонування дихального

ланцюга мітохондрій та зростання швидкості генерування супероксидних радикалів.

Проводячи дослідження на ЕПР спектрометрі з застосуванням сучасних технологічних підходів А.А. Бурлака встановив, що у гепатоцитах оперованої печінки реєструється перепрограмування метаболізму мітохондрій з окисного фосфорилування на гліколіз, наслідком чого відбувається формування клітинної гіпоксії.

Автором перше визначено, що норма-ішемія тривалістю ≥ 45 хв при I/P потенціює порушення функціонування електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ) мітохондрій та корелює з вираженими порушення функціонування гепатоцитів.

Виконуючи дисертаційну роботу автор поглибив дані щодо динаміки змін рівня маркера окисного пошкодження ДНК при резекціях печінки у хворих на КРР; за результатами статистичної обробки значущий вплив на рівень 8-оксогуаніну мали об'єм метастатичної тканини в печінці ($B=(0,48 \pm 0,04)$, $p=0,037$), тривалість норма-ішемії під час трансекції паренхіми печінки ($B=(0,35 \pm 0,02)$, $p=0,001$) та тривалість оперативного втручання ($B=(0,34 \pm 0,001)$, $p=0,006$).

Практична значення отриманих результатів.

Виконана дисертаційна робота має практичну спрямованість на основі нових експериментальних розробок, адже автором розроблено та оптимізовано покращену методику хірургічного лікування мКРР. Впроваджені методи дозволили покращити онкологічні результати лікування хворих. Розкриття патофізіологічних механізмів взаємодії хірургічного стресу та молекулярних шляхів активації дисемінованих клітин аденокарциномв мКРР дозволило довести ефективність ПЗХ. Визначено панель предиктивних біомаркерів для контролю гострої печінкової недостатності та виживаності хворих. Адаптація розробленої хірургічної методики в клінічну практику Національного інституту раку (м. Київ), в Чернігівському медичному центрі сучасної онкології Чернігівської обласної ради, Львівського онкологічного регіонального

лікувально-діагностичного центру, в педагогічний процес кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри онкології і радіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького дозволила більш широко та безпечно застосовувати резекції печінки при КРР із метастатичним ураженням печінки в обласних онкологічних диспансерах, що збільшило кількість хворих, яким надали якісну високоспеціалізовану допомогу.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій

Дисеріаційна робота Бурлаки А.А. виконана на високому науково-методичному рівні. Мета та завдання дослідження чітко визначені та сформульовані. Методи дослідження є сучасними, повністю відповідають завданням роботи. Основні положення дисертаційної роботи, висновки і рекомендації базуються на достатньому фактичному клінічному матеріалі. Дизайн дослідження включає дослідження *in vivo*, фрагмент ретроспективного аналізу 285 клінічних випадків резекцій печінки з приводу метастатичного ураження КРР, які були оперовані в умовах Національного інституту раку з 2005 по 2015 р. Ретроспективні дані надані Національним канцер-реєстром України, інформаційно-аналітичним відділенням медичної статистики. Ретроспективний фрагмент включав порівняльну оцінку впливу принципів резекції печінки (анатомічно-орієнтовані ($n = 145$) та атипові резекції ($n = 142$) на показники виживаності.

Основний фрагмент роботи виконано в рамках проспективного одноцентрового когортного дослідження, куди включили 185 хворих на КРР із метастатичним ураженням печінки. Всі резекції печінки виконувались в умовах Національного інституту раку із січня 2015 по серпень 2020 р. Проспективне когортне дослідження зареєстровано в міжнародній базі (<https://www.researchregistry.com/browse-the-registry>) як «Parenchyma sparing liver surgery in colorectal cancer patients with metastasis in hard to reach anatomic sites». Проведення даного наукового дослідження схвалено Комісією з питань етики при Національному інституті раку.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 44 наукових праці: 29 статей (7 – у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus, 3 – у міжнародних); 10 – тези з'їздів, конгресів та конференцій; 1 – методичні рекомендації; 4 – патенти України на корисну модель.

Огляд результатів та висновків дисертації, аналіз дисертації за розділами

За структурою дисертація Бурлаки А.А. викладена українською мовою на 371 сторінках машинопису і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 4 розділів результатів власного дослідження, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 32 таблицями та 95 рисунками. Список використаних джерел містить 363 наукових публікації, у т. ч. 51 кирилицею та 312 латиницею.

У вступі автором визначена актуальність роботи, мета дослідження, якій відповідають всі поставлені завдання, наведена наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, матеріали апробації та публікації за темою дисертації.

Перший розділ (огляд літератури) дисертації викладено відповідно до теми дисертаційної роботи з урахуванням всіх завдань. Де автор детально аналізує переваги і недоліки різних методів хірургічного лікування метастатичного КРР. Також висвітлена проблема ішемії-реперфузії, роль супероксидних радикалів, оксиду азоту та матриксних металопротеїназ у механізмах пошкоджуючого впливу на клітини печінки. Автор дисертації широко розглянув анатомо-фізіологічні аспекти хірургії печінки, методи контролю періопераційної крововтрати при виконанні транссекції печінки та стратегії резекцій печінки при її метастатичному ураженні колоректальним раком. Особливу увагу дисертант приділив аналізу поширення та виживання клітин аденокарциноми колоректального раку в організмі хворого, як основній

причині загибелі онкологічних хворих. Значну частину огляду літератури присв'ячено ролі супероксидних радикалів у механізмах ініціації та прогресуванні злоякісних пухлин та молекулярних шляхах відповіді стерильним запаленням на патологічний ефект ішемії-реперфузії та хірургічне пошкодження тканини печінки. Автор зробив аналіз існуючих методів адаптації печінки до патологічного ефекту ішемії-реперфузії та їх ефективності у клініці. На завершення огляду літератури автор зробив аналіз стану паренхімозберігаючої хірургії у світі та обґрунтував обраний напрям дослідження. В цілому, вступ та огляд літератури написані та проілюстровані критично та містять необхідну інформацію, а зауважень не викликають.

У другому розділі “Матеріали та методи дослідження” дисертації автор привів дизайн досліджень, критерії включення та виключення, первинні та вторинні кінцеві точки дослідження, клінічну характеристику хворих усіх етапів дослідження, клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, морфологічні та біофізичні дослідження, методи лікування. Добре описаний дизайн експериментальної частини досліджень на тваринах дослідження молекулярних механізмів росту метастазів у печінці, регулювання ефектів ішемії-реперфузії. Матеріали розділу написані змістовно, з достатньою кількістю таблиць, рисунків, фото, схем. У клінічній характеристиці хворих достовірно доведена однорідність груп, що аналізуються. Описані методи статистичної обробки даних.

У розділі 3 “Дослідження *in vivo* впливу патологічного ефекту ішемії-реперфузії за умов росту пухлин MC38 та аденокарциноми Герена у печінці тварин” автор детально розкриває онкологічну проблему потенціювання пухлинного росту внаслідок патологічного ефекту ішемії-реперфузії. Отримані автором дані *in vivo* показали, що клітинна регенерація печінки внаслідок хірургічного стресу та нормо-ішемії може бути стимулом до активації росту малих прихованих депозитів клітинних пухлин, які неможливо виявити за допомогою стандартних методів обстеження хворих в клініці. А швидкість генерування прямо пропорційно корелює із активацією пухлинного росту та потенціюється I/P. Тоді як інтраперитонеальне додавання

спротивредуючих полімерів (СРП) тваринам призводить до всмоктування останнього в кров'яне русло та перерозподілу формених елементів крові в судинному просвіті. Отримані морфологічні дані підтверджують, що моделювання І/Р всієї печінки чи її окремої долі у тварин супроводжується пошкодженням здорової паренхіми органу І/Р. В той же час, застосування малих доз СРП в умовах експерименту дозволило значно редукувати вищевказані патологічні впливи І/Р і, тим самим зменшити його вплив на ступінь пошкодження паренхіми та швидкість росту прищепленої лінії аденокарциноми Герена у щурів Wistar. Базуючись на всіх вищеописаних таких даних, ми вважаємо, що застосування СРП має потенціал до зниження гіпоксичного, та про-туморогенного ефектів. Дисертант довів, що СР є ключовим регулятоно-пошкоджуючим фактором в І/Р, який ініціює індукцію апоптозу клітин, зокрема гепатоцитів. Крім того, стійкий окисний стрес сприяє патологічній прогресії фіброзу печінки і підвищенню ризику неспроможності оперованого органа виконувати функції.

В Розділі 4, “Паренхімозберігаюча стратегія при метастатичному ураженні печінки: когортне проспективне дослідження”, А.А. Бурлака приводить результати порівняльного аналізу паренхімозберігаючих резекцій у 185 осіб стратифікуючи дані за локалізацією метастатичних вогнищ. Автором детально описує поширеність онкологічного процесу. Зокрема приводить дані, щодо кількості видалених метастатичних вогнищ в групах порівняння ЦСП та ПЛМ де медіана склала відповідно 6 (1–16) та 7 (2–19) $p = 0,16$. Серед оперованих хворих, солітарні (одиничі) метастази видалили у 22 (11,8 %) хворих, 9 (11,5 %) групи ЦСП та 13 (12,3 %) у групі порівняння ($p = 0,9$). Тоді як білобарне метастатичне ураження було виявлено у 29 (37,2 %) та 31 (28,9 %) хворого відповідно ЦСП та ПЛМ ($p = 0,24$).

Важливо, що дисертант співпрацюючи із рентгенологами та використав сучасне програмне забезпечення, що дозволило виконати посегменту волюметрію печінки та метастатичної тканини оперованих пацієнтів. Зокрема А.А. Бурлака на основі волюметричних даних підтвердив однорідність досліджуваних груп, за показником об'єму метастатичної тканини, де медіана склала 259 (12–1865)

см³ в групі ЦСП та 216 (3–2210) см³ в групі ПЛМ, $p = 0,23$. Дисертант також демонструє, що у 50 % хворих групи ЦСП метастатичне ураження носило синхронний характер, тоді як у хворих ПЛМ цей показник склав 64 (59,8 %), $p = 0,18$. Відповідно метахронні метастатичні вогнища оперували у 50 % та 40,2 % випадках. Хірургія первинних пухлин КРР здійснювалась лапароскопічно у 57 (73,1 %) та 78 (72,8 %) випадках серед ЦСП та ПЛМ хворих. Одномоментно первинна пухлина та метастази в печінці видаляли у 14 (17,9 %) випадках групи ЦСП та 19 (17,7 %) – для хворих ПЛМ, $p = 0,97$. З приводу первинних пухлин мКРР 145 (78,4 %) хворих були оперовані в умовах відділення онкоколопроктології Національного інституту раку, розподіл між групами ЦСП та ПЛМ був відповідно 66 (84,6 %) та 79 (73,8 %) хворих.

Також детально проаналізовано та представлено в графічно отримані дані щодо безпосередніх результатів лікування (спосіб виконання лапаротомії, статус краю резекції, частоту застосування судинної скелетизації при контакті із метастатичними утворами, тривалість операції та норма-ішемізації, об'єм періопераційної крововтрати тощо). Зокрема хірурги найчастіше застосовували J-подібну лапаротомію в обох групах (ЦСП (87,2 %) та ПЛМ (85,1 %), $p = 0,28$). А принцип ПЗХ резекцій в групі ЦСП корелював із більш частим застосуванням стратегії R1v. Показано, що підхід було імplementовано у 24 (30,7 %) випадках при центральнолокалізованих метастазах та в 6 (5,6 %) групи ПЛМ ($p = 0,001$). Автор дисертації демонструє перевагу тактики збереження паренхіми для центральних сайтів печінки, вказуючи на низький рівень гострої печінкової недостатності, що на протипагу при великих та анатомічно-орієнтованих резекціях стала основним гепатоспецифічним ускладненням. Цікавий факт, що тривалість операції не залежала від переважної локалізації метастатичних вогнищ КРР, а медіана цього показника склала 306 хв та 285 хв відповідно для ЦСП та ПЛМ груп ($p = 0,08$). А видалення ≥ 3 анатомічних сегментів печінки виконали у 5 (6,4 %) та 14 (13,1 %) випадках для групи ЦСП та ПЛМ відповідно ($p = 0,14$).

Безпечність центральних ПЗХ резекції А.А. Бурлака доводить також за відсутністю асоціації останніх з більшою крововтратою чи показником

периопераційної гемотрансфузії а 1 (1,3 %) випадок смертності за 30-денний післяопераційний період був зареєстрований серед оперованих хворих групи ЦСП та був спричинений мезентеріальним тромбозом на 5-ту післяопераційну добу. Більше того, рівень смертності за 90-денний період склав 1,3 % та 0,9 % для хворих групи ЦСП та ПЛМ відповідно. Отже отримані дані беззаперечно демонструють перевагу ПЗХ хірургії з точки зору безпеки хворого.

В Таблиці 4.3 А.А. Бурлака приводить надзвичайно прецизійний аналіз виживаності хворих, проаналізувавши вплив 12 незалежних факторів на показники виживаності в групах порівняння. Достовірний негативний вплив на виживаність 187 оперованих хворих на КРР був тільки наявність білобарного метастазування. Зокрема, білобарне метастатичне ураження було представлено у 29 хворих групи ЦСП, середній показник загальної виживаності склав $(20,5 \pm 3,6) \%$ (95 % ДІ: 13,5–27,6), медіана загальної виживаності, $(14,6 \pm 5,1)$ міс. (95 % ДІ: 4,7–24,6), показник 3-річної кумулятивної виживаності склав $(24 \pm 11) \%$ для даної групи. Тоді як середнє значення, медіана та загальна 3-річна виживаність в групі ПЛМ при білобарному метастатичному ураженні дорівнювали $(34,9 \pm 3,7) \%$ (95 % ДІ: 27,5–42,3), 39,2 міс. та $(41 \pm 19) \%$ відповідно, $p = 0,02$.

Віддалені результати в групах порівняння довели онкологічну ефективність ПЗХ стратегії для метастатичних вогнищ в межах ЦСП. За даними які приводить А.А. Бурлака, загальна 3-річна кумулятивна виживаність та середнє значення цього показника в групах порівняння ЦСП/ПЛМ склали $(53 \pm 9) \%$ / $(59 \pm 15) \%$ та $(32,9 \pm 3,2) \%$ (95 % ДІ: 26,9–74,4) / $(35,2 \pm 2,2) \%$ (95 % ДІ: 30,9–39,1), $p = 0,23$.

Більше того, автор приводить додатковий аналіз впливу на виживаність методу видалення метастазу за розробленими принципами судинної скелетизації, коли відсутні рентгенологічні ознаки інвазії в стінку судинних структур 1-3 порядку. Так, 3-річна виживаність для когорт R0 та R1v склала $(64 \pm 7) \%$ та $(36 \pm 17) \%$ відповідно ($p = 0,44$). Середнє значення тривалості виживаності та медіана виживання за період спостереження в когортах R0/R1v групи ЦСП склали $(35,8 \pm 1,8) \%$ (95 % ДІ: 16,4–39,9) / $(23 \pm 5,3) \%$ (95 % ДІ:

12,8–33,7) та $(31,5 \pm 2,7)$ міс. (95 % ДІ: 7,4–39,9) / $(20,1 \pm 6,9)$ міс. (95 % ДІ: 6,3–33,7) відповідно ($p = 0,44$).

Однією із задач поставлених автором для вирішення було дослідити онкологічний ефект ішемії-реперфузії. В 4-му розділі дисертант приводить результати аналізу виживання хворих залежно від тривалості нормо-ішемії при МП. А.А. Бурлака показав, що тривалість ішемізації ≥ 45 хв тканин достовірно погіршує показники загальної кумулятивної виживаності хворих на КРР. Так, рівні виживаності 185 оперованих хворих незалежно від групи порівняння в когортах, де МП не використовували (тривалість ішемії – 0 хв ($n = 52$), в когорті із тривалістю ішемії < 45 хв ($n = 94$) та ≥ 45 хв ($n = 39$) рівень загальної 3-річної кумулятивної виживаності склав (49 ± 21) міс., (59 ± 8) міс. та (31 ± 13) міс. відповідно ($p = 0,04$). Середні значення кумулятивної виживаності для аналогічних когорт КРР склали $0 - (37,8 \pm 2,7) \%$ (95 % ДІ: 32,4–43,3); $(53,5 \pm 6,9)$ (95 % ДІ: 49,7–57,2) та $(22,1 \pm 4,3)$ (95 % ДІ: 13,5–30,4), ($p = 0,04$).

В Таблиці 4.4 автор приводить важливі результати однофакторно аналізу за Каплан-Мейєром та багатофакторно регресійного аналізу кумулятивної виживаності за Коксом. За уноваріантним аналізом ($X^2 = 3,61$, $p = 0,59$) та регресійною моделлю Кокса (Exp. (B), 95 % ДІ: 0,78 ($0,35 \pm 1,73$), $p = 0,54$) загальна кумулятивна виживаність достовірно не залежала від переважної локалізації метастатичних вогнищ, а саме групи порівняння (ЦСП/ПЛМ). Автор показав, що пацієнти в групі ПЛМ мають кращі шанси загальної виживаності – 0,78 разів ($p = 0,54$). За уноваріантним ($X^2 = 2,35$, $p = 0,14$) та мультivarіантним (Exp. (B), 95 % ДІ: 2,8 ($0,66 \pm 11,88$), $p = 0,16$) аналізом виживаність 185 оперованих хворих не мала статистично достовірної залежності від ембріонального походження первинної пухлини, однак за мультivarіантним аналізом виявлено, що хворі із лівобічно локалізованими пухлинами мають ризик загинути в 2,8 рази більший, ніж із правобічно локалізованим КРР ($p = 0,16$). Крім того, статус краю резекції (R0 / R1v) в уно- та мультivarіантному аналізах не показали достовірного впливу на виживаність ($X^2 = 3,77$ $p = 0,52$; (Exp. (B), 95 % ДІ: 0,97 ($0,45 \pm 2,07$) $p = 0,94$), де показано, що пацієнти із краєм резекції R1v мають у 0,97 більше шансів померти порівняно з R0 ($p = 0,94$).

Також А.А. Бурлака демонструє, що не впливав на виживання і фактор розміру метастатичних вогнищ (уноваріантний аналіз: $\chi^2 = 0,76$, $p = 0,78$; мультіваріантний аналіз Ехр. (В), 95 % ДІ: 1,3 ($0,69 \pm 2,44$), $p = 0,42$), де показано, що наявність метастатичних вогнищ ≥ 50 мм збільшує в 0,69 рази ризик погіршення виживаності порівняно з метастазами діаметром < 50 мм ($p = 0,42$).

Розділі 4.1. “Аналіз ретроспективних даних Національного канцер-реєстру України 2005–2015 рр.” Дисертант присвятив ретроспективному етапу дисертаційної роботи куди включав аналіз вибірки 287 хворих на КРР, яких було стратифіковано у 2 групи порівняння за характером виконаної резекції печінки: 145 хворих увійшло в групу анатомічних резекцій та 142 – в групу атипівних резекцій. Великі резекції (*major liver surgery*) було виконано 114 (32,8 %) хворим, інші увійшли в групу анатомічних резекцій. В групі анатомічних резекцій об’єм видалення включав розширену правобічну гемігепатектомію, розширену лівобічну гемігепатектомію, правобічну гемігепатектомію, лівобічну гемігепатектомію, резекцію ≥ 4 та в межах 3 анатомічних сегментів печінки у 21 (14,5 %), 5 (3,4 %), 58 (40,0 %), 19 (13,1 %), 11 (7,6 %) та 31 (21,4 %) хворих відповідно. В групі атипівних резекцій розподіл був 34 (23,9 %), 25 (17,6 %) та 83 (58,5 %) для хворих, яким видалили метастатичні вогнища в межах 1, 2 сегментів печінки та здійснили ПЗХ хірургію.

А.А. Бурлака демонструє, що тяжкі ускладнення (\geq III ступеня за класифікацією Clavien–Dindo) та післяопераційна смертність склали 31 (21,4 %) / 6 (4,2 %) та 13 (9,0 %) / 2 (1,4 %) відповідно для груп анатомічних/атипівних резекцій ($p < 0,05$). В групі анатомічних резекцій зареєстрували ГПН ступеня В та С у 9 (6,2 %) випадках, тоді як у групі порівняння даний вид ускладнення тяжкого ступеня не визначався. Повторна госпіталізація була достовірно частішою в групі анатомічних резекцій – 24 (16,6 %) проти 2 (1,4 %) випадків відповідно ($p < 0,05$). Швидкість післяопераційного відновлення хворих була гіршою серед хворих групи анатомічно-орієнтованих резекцій, тривалість перебування в умовах стаціонару складала 12 (6–35) діб та 8 (4–21) діб відповідно

для когорти анатомічних та атипівих резекцій, ($p < 0,05$). Статус гістологічної чистоти краю резекції відповідав R0 у 123 (84,8 %) та 121 (85,2 %) клінічних випадках для груп анатомічних та атипівих резекцій, тоді як R1 виявили у 32 (22,1 %) та 11 (7,7 %) хворих аналогічних груп ($p < 0,05$). Отже враховуючи отримані дані можна стверджувати, що дотримання принципів анатомічної резекції печінки не корелює із зменшенням частоти статусу краю резекції R1, що референтно світовим даним.

Незважаючи на ретроспективний характер автор демонструє важливі для медицини та онкології показники виживаності, де медіана загального виживання склала $(48,6 \pm 4,7)$ (95 % ДІ: 39,3–57,9) міс. та $(32,2 \pm 42,6)$ (95 % ДІ: 25,5–35,8) міс., а 3- / 5-річна кумулятивна виживаність склала (54 ± 6) / (40 ± 5) % та (46 ± 9) / (33 ± 6) % відповідно для групи атипівих та анатомічних резекцій ($p=0,03$). При тому, що кількість хворих із білобарним метастатичним ураженням склали ≤ 7 %, а комбіновані резекції печінки із радіочастотною абляцією виконали в 25 (8,7 %). Провівши ретроспективний дисертант встановив, що атипіві резекції мають задовільні онкологічні результати (5-річна кумулятивна виживаність склала (40 ± 5) % та (33 ± 6) % відповідно для групи атипівих та анатомічних резекцій, $p=0,03$). Розроблені принципи ПЗХ дозволяють безпечно та ефективно видаляти метастатичні вогнища в межах правого венозного ядра печінки, порталного та кавального конфлюенсу, паракавальної та каудальної частин S1, глибоких сайтах S4, S5, S8 центральних сайтах печінки (ускладнення \geq III ступеня склали 24,4 % та 21,8 % в групах ЦСП та ПЛМ відповідно, $p = 0,15$; 90-денна летальність склала 1,2 %). Резекція центральних сайтів печінки за принципами ПЗХ дозволила 193 запобігти розвитку гострої печінкової недостатності та синдрому «малої печінки» (великі резекції печінки склали 6,4 % в групі ЦСП). Реалізація ПЗХ для хворих із метастатичним ураженням ЦСП призводить до підвищення імовірності реалізації ре-резекцій печінки у випадку неконтрольованого росту мінімальної залишкової хвороби в оперованій печінці (кількість ре-резекцій склала 54/81 в групах ЦСП/ПЛМ). Адаптація ПЗХ стратегії у хворих із множинним (медіана кількості видалених метастатичних вогнищ склала 7 (2– 15) білобарним

ураженням печінки продемонструвала онкологічну безпеку (3- річна загальна та безрецидивна виживаність склали $(53 \pm 9) \%$ та $(31 \pm 8) \%$ відповідно). Стратегія R1v у поєднанні із сучасними схемами поліхіміотерапії може бути ефективним методом, який зменшить когорту нерезектабельних хворих (3-річна безрецидивна виживаність для хворих групи ЦСП із краєм резекції R1v ($n = 24$) / R0 ($n = 54$) склала відповідно $(25 \pm 13) \%$ / $(33 \pm 9) \%$ ($p = 0,36$).

В розділі 4.2. “Ішемія оперованої печінки – фактор онкологічного прогнозу хворих на метастатичний колоректальний рак”. Дисертант досліджував ефекти ішемії-реперфузії у печінці, яка виникає на різних етапах резекцій і залежить від хірургічної техніки та мети оперативного втручання. Результати ретроспективних досліджень дисертанта демонструють наявність негативного впливу МП та патологічного ефекту I/P на онкологічний та загальний прогноз оперованих хворих на мКРР. Резекції печінки з приводу метастатичного ураження КРР є методом контролю перебігу захворювання. Проте хірургія цього органа в більшості випадків Log Rank (Mantel-Cox), $p = 0,01$ 200 супроводжується створенням зон I/P та ІОП. В останні роки цей феномен пояснювався впливом прозапальних цитокінів на процеси пухлинного росту та ангіогенезу. Отримані автором результати свідчать про потенційно негативний вплив I/P на виживаність хворих на КРР, Медіана тривалості життя для груп із застосуванням МП та без нього склала відповідно $(24,03 \pm 3,7)$ міс. та $(37,8 \pm 3,6)$ міс., ($p = 0,05$), що потребує подальших досліджень. А.А. Бурлака робить висновок, що ішемія оперованої печінки може бути новим фактором онкологічного прогнозу.

Розділ 5. “Патологічний ефект ішемії-реперфузії: відновлення функції, онкологічний вплив” присвячений дослідженню маркерів, які дозволяють оцінити швидкість відновлення функціонування гепатоцитів, зокрема функціональний стан електронотранспортного ланцюга (ЕТЛ, NO-FeS-білки) мітохондрій, (цитохром P-450 (окиснена та низькоспінова форми),) та загальноприйнятих молекулярних маркерів цитолізу та детоксикаційної функції гепатоцитів (аланінамінотрансфераза (АЛТ), білірубін (БЛ) та лактат крові у тканині оперованої печінки).

Було встановлено, що динаміка змін рівня трансамінази АЛТ в плазмі крові оперованих пацієнтів на 1-шу, 3-тю та 5-ту післяопераційні доби склали відповідно $(178,8 \pm 151,5)$ (26–72) од/л; $(135,3 \pm 111,7)$ (13–552) од/л; та $75,6 \pm 68,8$ (431–68,8) од/л. Для оцінки рівня гіпоксії та токсичного ураження органу визначали рівень лактату на системному (сироватка венозної крові впродовж перших 24 год з моменту завершення операції) та тканинному (умовно-здорової паренхіми оперованої печінки в межах 1 год з моменту завершення трансекції) рівнях. Так, рівень лактату в крові та тканині печінки склали відповідно $(1,8 \pm 0,6)$ (0,8–3,9) ммоль/л та $(2,1 \pm 0,4)$ (1,1–3,9) мкМ/г тканини. Рівні FeS кластерних білків та NO-FeS білків в умовноздоровій паренхімі впродовж 1 год з моменту закінчення оперативного втручання склали $(0,32 \pm 0,06)$ (0,13–0,48) відн. од. та $(0,34 \pm 0,02)$ (0,12–0,61) відн. од. відповідно (рис. 5.3). За результатами досліджень у тканинах культури печінки виявлено функціональне виснаження детоксикаційної спроможності гепатоцитів. Зокрема, рівні низькоспінової та окисненої форм цитохрому P-450 в умовно-здоровій паренхімі печінки склали $(1,13 \pm 0,14)$ (0,9 – 1,3) відн. од. та $(0,34 \pm 0,08)$ (0,16 – 0,65) відн. од. В рамках проведених досліджень виконали багатофакторний лінійний регресійний аналіз з вивчення асоціативного зв'язку між тривалістю застосованої нормо-ішемії та рівнями досліджуваних молекулярних маркерів. Результат багатофакторного регресійного рівняння показав наявність помірного позитивного зв'язку за вільним коефіцієнтом (Intercept): Оцінка (Estimate) була $(23,21 \pm 19,68)$ (95 % ДІ: -15,89 до 62,32) $p = 0,24$. За результатами досліджень виявлено статистично значущу відмінність показників досліджуваних молекулярних маркерів, що відповідають за функціонування дихального ланцюга мітохондрій в когортах хворих, де тривалість нормо-ішемії була ≥ 45 хв, із хворими які мали меншу тривалість ішемізації – < 45 хв чи узагалі її не мали (0 хв). Такий розподіл використали, враховуючи дані регресійного аналізу за Коксом, що продемонстрував достовірну відмінність виживаності серед груп оперованих хворих на КРР залежно від тривалості нормо-ішемії. Де показано наявність прямого впливу на показники виживаності оперованих хворих на КРР тривалості нормо-ішемії та I/P під час МП.

Підсумовуючи слід зазначити, що у залишковій тканині печінки автором виявлено зниження ефективності функціонування системи детоксикації та енергозабезпечення гепатоцитів (рівні низькоспінової та окисненої форм цитохрому P-450 в умовно здоровій 210 паренхімі печінки склали $(1,13 \pm 0,14)$ $(0,9-1,3)$ відн. од. та $(0,34 \pm 0,08)$ $(0,16-0,65)$ відн. од.). В гепатоцитах оперованої печінки реєструється перепрограмування метаболізму мітохондрій з окисного фосфорилування на гліколіз, наслідком чого є формування клітинної гіпоксії (рівень лактату у венозній крові та тканині печінки через (1 год) дорівнювали відповідно $(1,8 \pm 0,6)$ $(0,8-3,9)$ ммоль/л та $(2,1 \pm 0,4)$ $(1,1-3,9)$ мкМ/г тк.). Тривалість нормо-ішемії потенціє порушення функціонування ЕТЛ мітохондрій та корелює з вираженими порушеннями функціонування гепатоцитів вже при ≥ 45 хв (кінцевий результат мультиваріаційного рівняння показав наявність стійкого негативного зв'язку тривалості нормо-ішемії печінки з рівнем низькоспінового цитохрому P-450 $(-44,26 \pm 13,97)$ (95 % ДІ: -72,01 до -16,52) та NO-модифікованих Fe-S білків $(-25,05 \pm 13,92)$ (95 % ДІ: -52,71 до 2,61))

У підрозділі “Перспективні патогенетичні мішені для корегування патологічного ефекту ішемії-реперфузії при резеціях печінки” було проведено дослідження рівнів швидкості генерування CP, активації родини желатиназ (ММП-2 та ММП-9), рівні швидкості генерування оксиду азоту (NO) та окисного пошкодження однієї з 5 основних азотистих основ ДНК, гуаніну (8-оксогуанін та -оксогуанозин).

Автором було встановлено, що у тканині метастатичних вогнищ, прилеглих до неї та умовно здоровій паренхімі оперованої печінки, виявлено дефекти електронтранспортного ланцюга мітохондрій, що формує дисфункцію органел $R^2 = 0,54$ 95 % ДІ: $0,037 - 0,091$ $p < 0,01$). Встановлено, що тканина метастаза та печінки, що його оточує, характеризується активацією джерел генерування редокс-молекул: CP, NO та ММП-2, ММП-9, порівняно з такими самими показниками в тканині печінки на відстані 5 смЗ. Формування метастатичного мікрооточення в печінці забезпечуються CP- та NO-активацією ММП і ремоделюванням міжклітинного матриксу, з одного боку, та зростанням

швидкості генерування CP та накопичення 8-оксогуаніну, які є сигналом для активації проліферативних процесів у клітинах, з іншого боку. Показано, що середні показники виживаності оперованих хворих залежать від рівня швидкості генерування CP мітохондріями гепатоцитів хворих на КРР. Встановлено, що статистично значущий вплив на рівні швидкості утворення 8-oxodGu в організмі хворих мали об'єм метастатичної тканини в печінці ($p=0,037$), тривалість теплової ішемії під час трансекції паренхіми печінки ($p = 0,001$) та тривалість оперативного втручання ($p = 0,006$). Досліджені показники редокс-стану печінки, оперованої з приводу метастазів КРР, можуть бути використані для оцінки функціонального стану органів та тканин віддаленого метастазування, ризиків виникнення рецидивів онкологічних захворювань та удосконалення терапевтичних підходів.

У розділі 6 “Паренхімозберігаюча хірургія печінки та альтернативні стратегії резекції”, який складається із 4 підрозділів.

У першому підрозділі, який називається “Двоетапна розширена резекція S2 печінки із резекцією лівої печінкової вени, збереженням S3 та вени умбілікальної щілини, паренхімозберігаюча хірургія правого венозного ядра печінки”

За результатами власних досліджень автор довів, що ПЗХ є ефективною як метод, що нівелює ризики гострої печінкової недостатності, синдрому малої печінки і, разом з тим, онкологічну безпеку. Він вважає, що успішною резекцією слід розглядати таку, яка привела до збереження адекватної відсоткової частки відповідно до маси тіла пацієнта ($30\text{--}40\%$ від загального об'єму функціонуючої паренхіми печінки чи індекс співвідношення об'єму ПЗП (см^3)/маса тіла (кг) $\geq 0,8$) та має не тільки адекватний притік крові через систему печінкової артерії та портальної вени, але й ефективне дренивання її в систему НПВ. Уникнення венозної конгестії, що викликає дисфункцію, потенціює реакцію запалення та регенерацію, а в найгірших випадках – некроз тканин, що слід враховувати при плануванні ПЗХ. Загальноприйнятою хірургічною тактикою при метастатичному ураженні S2 печінки, з одночасною інвазією в зоні устя основної лівої печінкової вени (ЛПВ), вважають резекцію

лівої латеральної секції печінки (S2, S3). Резекція S2, S3, а не тільки S2, у таких випадках була обґрунтована ризиками венозної конгестії для паренхіми третього сегмента. Адаптована в рамках виконання дисертаційної роботи стратегія ПЗХ дозволила розробити альтернативний хірургічний підхід, що передбачає виконання розширеної анатомічної резекції 231 S2 печінки з резекцією ЛПВ із збереженням S3 за рахунок дренивання крові через вену умбілікальної щілини. Автор приводить клінічний випадок нестандартизованої резекції печінки у хворого К. на КРР із метахронним метастатичним ураженням печінки, який отримав комбіноване лікування в 2019 р. в клініці № 1 Національного інституту раку.

У підрозділі 6.2. “Системна розширена задня правобічна секціонектомія – паренхімозберігаюча альтернатива правобічній гемігепатектомії”. У цьому фрагменті роботи дисертант досліджує системну розширену задню правобічну секціонектомію (СРЗПС) як альтернативну хірургічну техніку, що передбачає виконання системного видалення задньої секції печінки із дорсальною частиною передньої секції S5d та S8d. Адаптований та використаний ПЗХ метод в рамках дисертаційної роботи, який виконано в 11 клінічних випадках за період з 2018 по 2020 рр. Показами до такого виду резекцій вважаємо поширення пухлини (метастаза) на праву ППВ не дистальніше, ніж 4 см від гепато-кавального конфлюенсу, з 240 одночасним ураженням паренхіми S6 та S7 (рис. 6.7). Важливо перед початком трансекції виконати іУЗД з оцінкою портального кровотоку в глісоновій ніжці S6, у випадку перетискання ППВ та ознак гепато-фугального кровотоку. У випадку варіативної анатомії (присутність нижньої правої печінкової вени) слід розглядати можливість збереження паренхіми S6. За період виконання дисертаційної роботи автором успішно виконано 11 оперативних втручань за принципами СРЗПС: у 10 випадках – з приводу метастатичного ураження КРР, у 1-го хворого – з приводу гепатоцелюлярної карциноми. Такий підхід забезпечив збереження більшої частини паренхіми передньої секції печінки, зокрема вентральної частини S5 та S8 (S5v, S8v) порівняно з класичною стратегією (правобічна гемігепатектомія). У таких хворих нівелювали прояви ГПН та синдрому малої печінки. Вважаємо

вагомим той факт, що застосування такого принципу хірургії дозволило уникати складних судинних інтервенцій (ЕПВ чи ALPPS), онкологічні принципи яких досі маловивчені.

Підрозділ 6.3. “Одномоментна системна розширена задня прававобічна секціонектомія з резекцією дорсального субсегмента S1d”

Це альтернативна хірургічна стратегія в рамках ПЗХ, що передбачає виконання вже попередньо описаної інтервенції СРЗПС, та відрізняється тим, що виконується повна мобілізація підпечінкового сегмента НПВ по типу Piggy-back на рівні дорсальної (паракавальної) частини S1d (IX сегмент за С. COUINAUD) та її подальша резекція. IX сегмент, анатомічна зона виповнена паренхімою (має незалежний притік через систему правої портальної вени) та обмежена задньою поверхнею ППВ, СПВ та переднім підпечінковим сегментом НПВ, медіально в косій площині від рівня ППоВ до термінальних відділів (устя) головних печінкових вен. Автор представляє клінічний випадок хворої С. з метахронним білобарним метастатичним ураженням печінки (11 метастатичних вогнищ). Первинна пухлина була локалізована у верхньоампулярному відділі прямої кишки. Попереднє лікування включало передопераційну передню резекцію прямої кишки (виконана за 11 міс. до маніфестації метастатичної хвороби). За результатами real-time ПЛР аналізу у хворої С. визначався дикий тип K-Ras гену. Враховуючи білобарне поширення та множинне ураження хворій 243 спланували проведення 3 курсів ХТ (FOLFOX-6) з подальшим оперативним лікуванням за умови досягнення стабілізації росту на фоні системної протипухлинної терапії. За даними КТ оцінки ХТ на фоні 3 курсів FOLFOX-6 ефект відповідав стабілізації росту (RECIST 1.1). На момент завершення ХТ у хворої зберігались 11 метастатичних вогнищ. Сумарна тривалість нормо-ішемії для хворої С. склала 65 хв, крововтрата була 275 мл. Післяопераційний період протікав гладко.

Підрозділ 6.4. “Субсегментектомія S8d та паренхімозберігаючі резекції лівої долі печінки”.

Контакт метастазу(ів) з магістральним судинами печінки та ураження її центральних сайтів в більшості випадків спонукають хірургів до планування

анатомічних великих резекцій або розцінення клінічного випадку нерезектабельним. Останнє призводить до призначення довготривалого системного протипухлинного лікування, що покращує медіану виживаності хворих на КРР на 6–8 міс. Водночас адаптація ПЗХ та стратегія R1v скелетизації, у поєднанні із сучасними схемами ХТ та таргетної терапії, дозволяють оперувати хворих, яких не розцінювали перспективними для хірургії за класичними критеріями резектабельності. Дисертантом представлено клінічний випадок субсегментектомії S8d та паренхімозберігаючих резекцій правої долі печінки. Тривалість нормо-ішемії під час транссекції склала 45 хв, крововтрата 155 мл. Післяопераційний період протікав гладко, хворий виписаний на 5 післяопераційну добу. Післяопераційний безрецидивний період спостереження склав > 24 міс., без ознак прогресування в зоні виконаної скелетизації судинних структур та в паренхімі в цілому.

Варто зазначити, що застосування R1 скелетизії до цього часу не входить в стандарти лікування для хворих із метастатичним ураженням КРР. Однак все більше передових центрів країн Євросоюзу та США демонструють доцільність застосування такого хірургічного підходу, формуючи локальні консенсуси. В даних клінічних випадках ми продемонстрували ефективність альтернативної хірургічної стратегії, у тому числі двоетапну паренхімозберігаючу резекцію печінки, без застосування складних методів гіпертрофування печінки. Такий підхід став можливим тільки завдяки застосуванню прогресивної хірургічної техніки R1v скелетизації, застосування іУЗД навігації з метою чіткого розуміння судинної анатомії 1–4 порядку.

Роблячи висновок, щодо отриманих результатів у цьому розділі автор робить висновки в яких зазначає, що паренхімозберігаюча хірургічна техніка дозволяє успішно виконувати повне видалення множинних білобарних метастазів без застосування емболізації портальної вени. Розширена резекція 2-го сегмента печінки із резекцією ЛПВ та збереженням ВУЩ є ефективним альтернативним паренхімозберігаючим підходом при резекціях печінки. Системна розширена задня права секціонектомія – нова та ефективна ПЗХ резекція, що дозволяє виконувати повне видалення метастатичних вогнищ,

навіть при білобарному та центральному метастатичному ураженні печінки. ПЗХ стратегія дозволяє виконувати менш травматичні та безпечні резекції печінки при КРР. Стратегія R1v скелетизації стала необхідним елементом багатофакторної стратегії хірургії печінки при метастатичному ураженні колоректальним раком.

У розділі 7 “Узагальнення та аналіз результатів дослідження” дисертант зробив аналіз отриманих результатів та обговорив їх. Зауважень до розділу не маю.

Недоліки, зауваження і питання

Суттєвих недоліків у дисертаційній роботі та в авторефераті не виявлено. Робота залишає позитивне враження, матеріал дисертації добре ілюстрований таблицями та рисунками, детально оброблений статистично, кількість технічних помилок мінімальна.

У порядку дискусії вважаю за необхідне поставити автору наступні запитання:

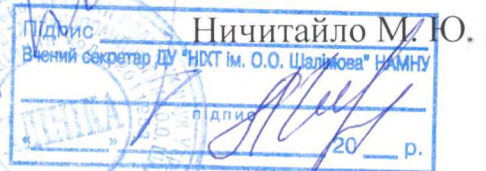
1. Як саме ви проводили оцінку онкологічної безпечності хірургічного прийому сидинної скелетизації ?
2. Які критеріями (алгоритмами) ви користувались при плануванні краю резекції R1v та які основні проблеми ви зустрічали при видаленні за принципами ПЗХ вогнищ що контактують із магістральними судинним структурами в межах центральних сайтів ?
3. Яке спеціальне обладнання ви застосовували при ПЗХ резекціях ?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Бурлаки Антона Анатолійовича “Метаболічні та стромальні предиктори метастатичного колоректального раку із метакронним ураженням печінки: контроль раннього прогресування, обґрунтування методології комбінованого лікування” є самостійним закінченим науковим дослідженням, у якому вирішується важливе та актуальне наукове завдання – покращання результатів лікування хворих на мКРР. Робота базується на достатньому обсязі клінічного матеріалу, застосовані сучасні методики

дослідження, обстеження та лікування. Оформлення і структура дисертації та автореферату повністю відповідають встановленим вимогам. За актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю результатів, обсягом досліджень та ступенем достовірності висновків дисертаційна робота Бурлаки Антона Анатолійовича “Метаболічні та стромальні предиктори метастатичного колоректального раку із метакронним ураженням печінки: контроль раннього прогресування, обґрунтування методології комбінованого лікування” повністю відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року, № 567 від 27.07.2017 року та вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.07 – онкологія.

Головний науковий співробітник
відділу хірургії підшлункової залози,
лапароскопічної та реконструктивної
хірургії жовчовивідних проток
Національного інституту хірургії та
трансплантології імені О.О. Шалімова
НАМН України,
доктор медичних наук, професор
член – кореспондент НАМН України



Бурлака Анатолійович

17.02.2021 р.

В.о. секретар Лабрин (Лабрин Г.В.)