

## **Відгук**

офіційного опонента на дисертацію Шкарбана Віктора Павловича «Обґрунтування хірургічної тактики у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.03 – хірургія.

### **1. Актуальність теми дисертації.**

Частота виявлення нейроендокринних пухлин невідомо зростає з кожним роком. За даними сучасних досліджень за останні 30 років захворюваність нейроендокринними пухлинами збільшилась на 500%. Це пов'язано в першу чергу з покращенням діагностичних можливостей та впровадження нових специфічних методів обстеження пацієнтів з підозрою на нейроендокринні пухлини. Не винятком є і нейроендокринні пухлини підшлункової залози, частка яких не тільки зросла в структурі пухлинної патології підшлункової залози, а й перерозподілилась в напрямку збільшення нефункціонуючих нейроендокринних пухлин по відношенню до гормональноактивних.

В зв'язку з цим, за останнє десятиріччя, захворювання на нейроендокринні пухлини виділили в окрему проблему, що дало змогу кардинально змінити тактичні підходи до діагностики та лікування даної патології.

Наявні алгоритми діагностики та лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози не враховують сучасного розуміння біологічних особливостей даних пухлин, а лікування, особливо нефункціонуючих нейроендокринних пухлин виконують в більшості випадків за стандартними онкологічними принципами, як при аденокарциномах підшлункової залози.

Виконання стандартних оперативних втручань супроводжується високою частотою післяопераційних ускладнень та рівнем летальності, що є значною медико-соціальною проблемою. Впровадження нових мініінвазивних та органозберігаючих оперативних втручань при даній патології є достатньо перспективним, однак до теперішнього часу є достатньо дискусійним, що вперше чергу пов'язано з обмеженим досвідом лікування такої патології в неспеціалізованих хірургічних установах. Також надзвичайно актуальним є вивчення можливостей хірургічних методів лікування у пацієнтів з розповсюдженими формами захворювання, що за даними деяких дослідників дозволяє збільшити відсоток резектабельності даних пухлин.

Однак все це потребує подальшого більш поглибленого вивчення даної проблеми на достатньому об'ємі клінічного матеріалу з метою розробки сучасних діагностично-лікувальних алгоритмів у пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, що є надзвичайно актуальними завданнями сучасної хірургічної панкреатології.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до тематичного плану науково-дослідних робіт Національного інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України і є фрагментом комплексних тем: «Розробити методи діагностики та лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози» (номер державної реєстрації 0111U002779), «Вивчити та обґрунтувати хірургічну тактику лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози» (номер державної реєстрації 0113U006512).

## **3. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Вперше створено системний підхід до розв'язання проблеми лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози з

використанням вибору індивідуалізованої тактики хірургічного лікування в залежності від стадії процесу, локалізації пухлини, проліферативної та гормональної активності новоутворення.

Розроблено нові ефективні діагностичні алгоритми для пацієнтів з підозрою на гормонально активні та нефункціонуючі нейроендокринні пухлини підшлункової залози, що базуються на результатах оцінки ефективності сучасних методів обстеження.

Визначено особливості морфологічної діагностики та диференційної діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози, оцінено її можливості на етапі передопераційного обстеження та прогнозування перебігу захворювання.

Розроблена та доведена ефективність лікувальної тактики у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози з використанням індивідуалізованого підходу, сучасних нових мініінвазивних та стандартних методів оперативних втручань, з урахуванням факторів прогнозу післяопераційних ускладнень та впроваджених методів їх профілактики.

#### **4. Теоретичне значення результатів дослідження.**

Вперше в Україні визначено частоту і структуру захворюваності на нейроендокринні пухлини підшлункової залози.

Визначено патогенетичні механізми, що впливають на розвиток ранніх післяопераційних ускладнень у хворих після радикальних оперативних втручань при нейроендокринних пухлинах підшлункової залози.

Визначено морфологічні особливості нейроендокринних пухлин підшлункової залози, прогностичні фактори та визначено індивідуалізовану тактику лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози в залежності від морфологічних особливостей процесу.

## **5. Практичне значення результатів дослідження.**

Покращено можливості передопераційної діагностики у хворих з НЕП підшлункової залози, що дозволило в досліджуваній групі майже у 98% пацієнтів з гормональноактивними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, на доопераційному етапі, встановити точний топічний діагноз. У 20% пацієнтів з нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами підшлункової залози провести доопераційну верифікацію діагнозу та вибрати оптимальний вид та метод оперативного втручання.

Агресивна хірургічна тактика наряду з використанням розробленого діагностичного алгоритму дозволило, в досліджуваній групі, переоцінити результати обстеження пацієнтів з розповсюдженими формами нейроендокринних пухлин підшлункової залози та підвищити відсоток виконання радикальних оперативних втручань на 10,9%.

Впроваджена індивідуалізована тактика хірургічного лікування пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози з урахуванням прогностичних факторів ризику післяопераційних ускладнень та розроблених методів профілактики дозволила зменшити рівень ранніх післяопераційних ускладнень на 21% в досліджуваній групі пацієнтів.

## **6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Робота проведена з використанням сучасних методик, апаратури, реактивів, хірургічного інструментарію, атестованих і дозволених до використання в медичній науці та практиці. Матеріали, методи досліджень та статистичної обробки результатів, положення дисертації, які подані здобувачем, дозволяють судити про достатню міру обґрунтованості та достовірності отриманих результатів. Запропоновані висновки логічно пов'язані з результатами власних клінічних досліджень, сформульовані лаконічно, вірно і в повній мірі відображають суть, наукову новизну, теоретичну та практичну значимість дисертаційної роботи.

Всі матеріали дослідження оброблено за допомогою сучасних статистичних методів, що використовуються в медичних дослідженнях, а кількісна оцінка показників під час обробки результатів, у всіх розділах дослідження, дозволила автору обґрунтовано і достовірно формулювати положення роботи та давати рекомендації.

## **7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

Основні результати дисертаційного дослідження в повному обсязі висвітлені в опублікованих особисто або у співавторстві 42 наукових працях: 23 статті у фахових наукових періодичних виданнях, що індексуються міжнародними науково-метричними базами даних, рекомендованих МОН України, 14 – у збірниках праць науково-практичних конференцій. За темою дисертації отримано 4 патенти на корисну модель України. Видані 1 методичні рекомендації.

Автореферат дисертації за структурою і змістом відповідає дисертаційній роботі.

У «Вступі» Шкарбан В.П. згідно вимог виклав актуальність і значимість проблеми з акцентом на невирішені питання, мету і завдання дослідження, вказавши предмет, об'єкт та методи дослідження, наукову новизну та практичну значимість роботи. Зазначено особистий внесок автора, наведено дані щодо апробації роботи і публікації основних її результатів.

Мета роботи сформульована чітко і грамотно. Відповідно до мети були сформовані завдання, їх 9, та підібрані високоінформативні та адекватні методи дослідження. Також, як основний метод лікування НЕП ПЗ, вибраний хірургічний у відкритому та лапароскопічному варіанті.

В Розділі «Огляд літератури» проаналізовано та викладено сучасний стан проблеми в науковій літературі, висвітлені наукові дослідження щодо поширеності нейроендокринних пухлин підшлункової залози, сучасних методів діагностики та хірургічного лікування. В цьому розділі автор

досконало висвітлив питання онкології, визначення рівня злоякісності і в залежності від цього вибір тактики хірургічного лікування.

З огляду літератури видно, що питання діагностики та лікування хворих з нейроендокринними пухлинами на теперішній час не лише залишається відкритим, а все більше є актуальним. Надзвичайно актуальним за даними літератури є впровадження оптимальної тактики лікування при різних видах НЕП ПЗ та стадіях захворювання. З кожним роком, за даними літератури, збільшуються можливості методів діагностики, що потребує упорядкування, оцінки їх ефективності та розробки діагностичних алгоритмів для різних типів НЕП. Також потрібно оцінити ефективність та безпечність мініінвазивних оперативних втручань та визначення їх місця в лікуванні нейроендокринних пухлин підшлункової залози.

В даному розділі автор переконливо довів необхідність проведених досліджень.

В Розділі 2, «Матеріали та методи», дано загальну характеристику груп хворих, наведено дизайн дослідження. Детально описані лабораторні та інструментальні методи, обґрунтовані покази до застосування, обговорені можливості. Автор ретельно описує методики оперативних втручань при НЕП ПЗ, як відкриті так і лапароскопічні. Також автор детально описує статистичну обробку отриманих даних.

Розділ 3, «Периопераційна діагностика нейроендокринних пухлин підшлункової залози», складається із 7 підрозділів і відображає найсучасніше обстеження таких пацієнтів як до так і під час операції. Детально охарактеризована клінічна картина у пацієнтів основної групи. Використані сучасні лабораторні тести, а саме визначення С-пептиду, проінсуліну, проба з голодуванням. В підрозділі 3.3 автор ретельно описує і обговорює результати інструментальних обстежень, які виконуються в алгоритмі від простого до складного і від неінвазивного до інвазивного методу. В роботі використовується УЗД, мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ), МРТ, ендоскопічна ультрасонографія, ангіографія. Надзвичайно

перспективним є те, що в більшості пацієнтів використовували всі вище перераховані інструментальні обстеження. Надзвичайно інформативним методом є ангіографічні дослідження (целіакографія, мезентерікографія) з одночасною стимуляцією глюконатом кальцію і забором крові з печінкових вен з наступним визначенням рівня інсуліну. В роботі детально вивчено і проаналізовано рівень онкологічних маркерів (СА 19-9, раково-ембріональний антиген, хромогранін А), це дає частково уже до операції припустити ступінь злоякісності. Також у невеликої кількості пацієнтів в роботі застосовувались ПЕТ-КТ. Даний метод є надзвичайно інформативним, особливо в післяопераційному періоді.

Як позитивне слід відмітити підрозділ інтраопераційної діагностики. Досить широко і ретельно в роботі використовується інтраопераційна ультрасонографія, що дає можливість підтвердити або виключити пухлинну інвазію в судини, а також відношення до протоку. Автор дуже інформативно представив всі методи діагностики, як до так і інтраопераційні у пацієнтів основної та контрольної групи, визначив їх чутливість та специфічність. На основі представлених методів обстеження автор розробив і впровадив клініко-діагностичний алгоритм для хворих з гормонально активними та нефункціонуючими пухлинами. Алгоритм простий, інформативний і може використовуватись в закладах міських та обласних лікарень.

В Розділі 4, «Хірургічне лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози», перед операцією автор детально та комплексно проводить передопераційне лікування, а саме: корекція глікемії, противиразкове лікування, ліквідація наслідків діареї та зневоднення. Перед операцією проводилась корекція жовтяниці малоінвазивними методиками.

Основними методами операцій з гормонально активними пухлинами були органозберігаючі операції. Автор вперше в Україні виконав лапароскопічну енуклеацію інсуломи і на сьогоднішній день вже виконано 9 операцій. У групі з гормонально активними пухлинами виконувались всі можливі операції на підшлунковій залозі, але перевага надавалась енуклеації

як у відкритому так і лапароскопічному варіантах. Також автор виконав лапароскопічну дистальну резекцію підшлункової залози з спленектомією. Оперативні втручання в основної групи і групи порівняння були ідентичні, за виключенням операцій в лапароскопічному варіанті.

В главі розділу 4 детально описані приклади повторних операцій, які були пов'язані з пролонгацією процесу або недиагностованою пухлиною, або метастазами.

В підрозділі 4.3 автор представив результати хірургічного лікування нефункціонуючих нейроендокринних пухлин. Виконувався весь спектр втручань: від енукеації до ПДР, а також операції на сумісних органах. В цій групі хворих автор також віддав перевагу органозберігаючим операціям, в тому числі в лапароскопічному варіанті – лапароскопічна центральна та дистальна резекція підшлункової залози.

В підрозділі 4.4 наведено хірургічне лікування метастатичних форм нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Відомо, що нейроендокринні пухлини мають більш доброякісний характер і кращий прогноз. Це дозволяє не всі розповсюджені форми оцінювати як нерезектабельні. Автор в цьому розділі переконливо довів, що розповсюдження нейроендокринної пухлини підшлункової залози з метастазами в печінку не є абсолютним протипоказом до операції. Успіх в таких ситуаціях можливий коли втручання виконується в спеціалізованих центрах мультидисциплінарною командою.

В цьому ж розділі автор представив результати повторних операцій, які були виконані в період від 2 тижнів до 8 років. В основному це були виконані ПДР, інші резекційні операції, а також втручання на шлунку, судинах. Автор дотримується індивідуального підходу при показах до операції, а також у виборі об'єму втручань і доводить, що не завжди великі об'ємні пухлини мають інвазію в судини або сусідні органи, тобто можливі радикальні та умовнорадикальні оперативні втручання.



В Розділі 5 детально представлена характеристика морфологічної будови нейроендокринних пухлин функціонуючих та нефункціонуючих. Автор ретельно представив морфологічну картину інсуломи, віпомі, гастриноми з визначенням проліферативної активності, що дало можливість провести класифікацію пухлин за ступенем злоякісності.

В Розділі 5.5 автор представив диференційну діагностику нейроендокринних пухлин з іншими пухлинами, це як правило аденокарциноми, але бувають і змішані пухлини. В цьому розділі представлена інформація про роль експресії клітинами нейроендокринних пухлин соматостатинових рецепторів 2,А та 5 типу. Але майже у 19 % автор не виявив таких рецепторів, що доводить неефективність призначення біотерапії препаратами аналогами соматостатину. Тому імуногістохімія при таких пухлинах обов'язкова. Підсумовуючи розділ 5 можна зауважити, що використання сучасних патоморфологічних методів обстеження покращує рівень діагностики нейроендокринних пухлин підшлункової залози, що дозволяє підвищити ефективність лікування пацієнтів.

В Розділі 6, «Оцінка найближчих результатів лікування пацієнтів з НЕП ПЗ», автор представляє загальну характеристику післяопераційних ускладнень. Відомо, що операції на підшлунковій залозі супроводжуються високим ризиком післяопераційних ускладнень, що обумовлено анатомічною будовою підшлункової залози та високою травматичністю. В розділі дисертант чесно представив і проаналізував ранні післяопераційні ускладнення. Найхарактерніші з них нориця, післяопераційний панкреатит, внутрішньочеревна кровотеча, інфекційні ускладнення. В наявній групі ранні післяопераційні ускладнення спостерігались у 15%, а в контрольній 36,8% - це значний прогрес і досягнення. Автор детально розглядає кожне післяопераційне ускладнення, аналізує причини його виникнення, порівнює з результатами контрольної групи.

При порівняльному аналізі післяопераційних ускладнень в залежності від виду оперативних втручань (органозберігаючі чи резекційні) автор вказує

на достовірно вищі показники при органозберігаючих операціях, як в основній так і в контрольній групах, що на думку автора пов'язане з більшою травмою підшлункової залози, не завжди діагностованих часткових пошкоджень головної панкреатичної протоки під час операції.

В цьому розділі дисертант представив результати прогнозу та профілактики післяопераційних ускладнень. Автор розробив прогностичний алгоритм виявлення післяопераційних ускладнень і відповідно методи їх профілактики. Найбільш значущими ознаками в багатофакторному аналізі алгоритму при нейроендокринних пухлинах є щільність залози та інтраопераційна кровотеча. В той час діаметр панкреатичної протоки не був важливим фактором прогнозу ризику післяопераційних ускладнень.

В цьому розділі автор представив на основі свого матеріалу методи та способи профілактики післяопераційних ускладнень. Основними способами профілактики на думку автора є розроблена та удосконалена ним ПДР, де значно зменшується кровотеча та надійно формується панкреатоєюноанастомоз. До профілактичних мір автор відносить профілактику гнійно-септичних ускладнень, застосування препаратів аналогів соматостатину. Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм пацієнтів з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози дозволив достовірно зменшити загальну кількість післяопераційних ускладнень.

В Розділі 7, «Віддалені результати лікування хворих з нейроендокринними пухлинам підшлункової залози», автором проведена оцінка специфічного виживання через 3-5 років за методом Каплана-Мейера. За даними автора у пацієнтів з гормонально активними НЕП ПЗ трьохрічне виживання становить у 90,9%, п'ятирічне – 81,8%. Найбільш сприятливий прогноз мають інсулінпродукуючі пухлини. Розрахована медіана виживання у пацієнтів з гормонально неактивними НЕП склала 76 місяців, трьохрічне виживання – 67,7%, п'ятирічне – 56,5%. Автор відмічає, що основними факторами, які впливають на віддалені результати пацієнтів з НЕП ПЗ є

радикальність втручання, ступінь диференціації пухлини, розмір пухлини, гормональна активність.

Розділ «Аналіз узагальнених результатів дослідження» написано обґрунтовано, автор кваліфіковано аналізує отримані результати. Автор робить заключення в розділі, що лікування НЕП ПЗ повинно базуватись на даних комплексного обстеження з використанням сучасних специфічних методів дослідження, що дозволяє встановити правильний діагноз та на основі мультидисциплінарного підходу виконання хірургічного лікування.

Висновки повністю розкривають зміст дисертації. Всі висунуті положення логічно ґрунтуються на проведеному аналізі сучасної наукової літератури та підтверджуються матеріалами власних досліджень, виконаних на високому методичному рівні.

Одержані результати дослідження лягли в основу практичних рекомендацій, які оптимізують прогнозування та базуються на індивідуалізованому підході до лікування.

Список джерел літератури оформлений згідно останніх вимог ДАК МОН України і становить 338 джерел.

## **8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.**

Необхідно звернути увагу на окремі недоліки дисертації, які не знижують цінності роботи.

Огляд літератури дещо обтяжений детальним описом історичного розвитку проблеми, що є достатньо цікавим, проте не несе в собі важливого наукового змісту.

В розділі 2, матеріали та методи, багато уваги автор приділяє опису стандартних методик оперативних втручань на підшлунковій залозі, що є загальновідомими, не є специфічними для даної патології та може бути виключено без втрати наукової цінності роботи.

В розділі 3, на сторінках 80, 82 та 88 інформація вказана тільки у відсотках, що не дає в повній мірі її порівнювати та аналізувати.

В розділі 4, враховуючи складність та об'єм втручань при НЕП ПЗ, доцільно було представити і проаналізувати інтраопераційні ускладнення як лапароскопічних так і відкритих оперативних втручань та їх профілактику. Також в даному розділі доцільно вказати середній термін виконання лапароскопічних втручань на підшлунковій залозі.

В розділі 5.1 детально описана морфологічна характеристика нейроендокринних пухлин підшлункової залози, але він не несе наукової інформації, що має відношення до роботи і його можливо було б перенести в огляд літератури або скоротити.

У порядку дискусії хотілося б почути від дисертанта відповіді на наступні запитання:

1. Які покази і протипокази до застосування лапароскопічного варіанту втручань при НЕП ПЗ?
2. Яка чутливість нейроендокринних пухлин підшлункової залози високого ступеня злоякісності до різних схем хіміотерапії?
3. Ваше відношення до виконання операції ПДР із збереженням воротаря?

Ці зауваження не носять принципового характеру, частина з них виділена в дискусійній формі, вони не зменшують наукової цінності виконаної роботи та суттєво не впливають на загальне позитивне враження від неї.

## **9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Робота має безсумнівне практичне значення, як одне з перших ґрунтовних досліджень хірургічного лікування хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози. Клінічний матеріал достатній, висновки по суті змістовні, результати стимулюватимуть послідовників автора, тим

більше, що вони ґрунтуються на досвіді найбільшої хірургічної клініки країни, що займається зазначеною в дисертації проблемою.

Представлена робота виводить проблему діагностики та лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози на сучасний рівень в нашій країні. Впевнений, що вона ляже в основу сучасних протоколів лікування пацієнтів з даною патологією та буде цікава не лише хірургам, а й лікарям інших спеціальностей, що в своїй практиці стикаються з даною патологією.

#### **10. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.**

Дисертацію написано у традиційній та доступній до сприйняття формі. Вона має передбачені розділи: вступ, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки та список використаної літератури. Всі ці розділи написано зі знанням матеріалу, автор проявив себе як зрілий дослідник, що опанував всі сторони проблеми, чітко уявивши переваги і недоліки попередніх досліджень в своїй галузі.

Робота є завершеною науковою працею, в якій отримані обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують на сучасному етапі проблему діагностики та лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Отримані автором обґрунтовані клінічні результати є суттєвими для розвитку хірургічної науки та практики. Проведене дослідження дозволяє впровадити в клінічну практику нові методи оперативних втручань у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози, що значно покращить результати лікування даної категорії пацієнтів.

Дисертаційна робота Шкарбана Віктора Павловича «Обґрунтування хірургічної тактики у хворих з нейроендокринними пухлинами підшлункової залози» є завершеною науковою працею, яка за актуальністю, обсягом досліджень, одержаними результатами, практичним значенням та науковою новизною цілком відповідає вимогам МОН України, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор

заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.03 – хірургія.

Офіційний опонент

декан факультету післядипломної освіти

Вінницького національного медичного

університету імені М. І. Пирогова

МОЗ України

д.мед.н. професор

А. І. Суходоля

Відгук надійшов до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01

“ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2016 р.

Вчений секретар спецради Д 26.561.01

доктор медичних наук

О. С. Тивончук