

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

члена-корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук Восканяна Сергея Эдуардовича на диссертационную работу Каприна Дмитрия Андреевича на тему «Предоперационные интервенционные внутрисосудистые вмешательства в комбинированном лечении больных раком головки поджелудочной железы», представленную в диссертационный совет 21.2.006.02 на базе ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.9 – Хирургия, 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования поджелудочной железы остаются одними из тяжелых заболеваний, имеющих неблагоприятный прогноз. В связи с поздней диагностикой заболевания отмечается высокая частота местного распространения опухоли, агрессивный рост опухоли и высокая частота метастатического распространения, что в большинстве случаев приводит к низкой резектабельности опухоли (около 15%). Лечение протоковой аденокарциномы поджелудочной железы является не решенной до настоящего времени проблемой с неблагоприятным прогнозом. При этом, несмотря на развитие различных прогрессивных методов лечения рака поджелудочной железы, как хирургических, так и химиотерапевтических, существенного улучшения в выживаемости пациентов достичь не удалось. Важнейшими проблемами лечения рака поджелудочной железы являются необходимость увеличения частоты резектабельности опухоли, увеличению частоты безрецидивного периода и продолжительности жизни пациентов.

Учитывая вышесказанное, следует отметить, что диссертационная работа Каприна Дмитрия Андреевича, посвященная улучшению результатов комбинированного лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы является актуальной и своевременной.

Целью диссертационного исследования явилось улучшение результатов комбинированного лечения пациентов протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы путем разработки и внедрения в клиническую практику новой неoadьювантной методики селективной внутрисосудистой химиоэмболизации. Для поставленной цели были решены соответствующие задачи.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность проведенного исследования определяется формированием достаточного количества клинических наблюдений – 92 пациента верифицированным диагнозом протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы, проходивших лечение в отделении хирургии печени и поджелудочной железы №50 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы в период с 2014 по 2017 годы. В зависимости от выбора способа лечения все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – пациенты после радикального хирургического лечения с последующей адьювантной химиотерапией, 2 группа – пациенты с масляной химиоэмболизацией первым этапом лечением с последующим радикальным хирургическим лечением с последующей адьювантной химиотерапией. В свою очередь 2 группа дополнительно была разделена на 2 подгруппы в зависимости от метода масляной химиоэмболизации, в том числе с использованием усовершенствованной методики. Полученные результаты обработаны современными методами статистического анализа.

Проведенное обследование включало в себя клинические, инструментальные, лабораторные, морфологические и статистические методы исследования. Полученный объем клинического материала позволил соискателю аргументировано сформулировать основные положения и выводы, представленные в диссертации.

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что исследование проведено в полном объеме с анализом достаточного количества материала, сформулированные основные положения диссертации не вызывают сомнений и возражений, что обусловило достоверность и обоснованность приводимых в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций.

Новизна исследования и его результатов определяется полученными в результате исследования новыми научными данными, значимыми для медицинской науки и практического здравоохранения.

Автором усовершенствован и внедрен в клиническую практику метод селективной масляной химиоэмболизации артерий поджелудочной железы при резектабельной форме протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы.

Автором впервые при помощи ультразвуковых доплеровских методов исследования проведена сравнительная оценка изменений регионарного кровотока в общей печеночной артерии и в правой желудочно-сальниковой артерии у операбельных пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы, которым в неoadьювантном режиме выполнялись два варианта масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы.

Впервые при помощи нативной мультиспиральной компьютерной томографии изучены особенности накопления химиоэмболизата в ткани головки поджелудочной железы при проведении масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы на фоне временного, или постоянного выключения кровотока в правой желудочно-сальниковой артерии.

Изучено влияние интервенционных внутрисосудистых вмешательств, выполняемых в неoadьювантном режиме на частоту и особенности послеоперационных осложнений после радикального хирургического лечения пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Теория исследования базируется на анализе сведений об улучшении результатов комбинированного лечения больных раком головки поджелудочной железы при применении предоперационных интервенционных внутрисосудистых вмешательств. Исследование направлено на изучение исходов лечения (ближайших и отдаленных результатов) при неоадьювантном использовании усовершенствованного метода селективной масляной химиоэмболизации артерий поджелудочной железы (патент №2624323) в сравнении с применением стандартной методики логорегионарной химиотерапии. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной выборкой обследуемых пациентов, тщательностью качественного и количественного анализа первичных данных, согласованностью разработанного дизайна поставленным цели и задачам исследования, использованием ультразвуковых методов исследования кровотока поджелудочной железы, применением мультиспиральной компьютерной томографии тканей опухоли поджелудочной железы, системностью исследовательских действий.

Полученные результаты исследования позволили автору убедительно обосновать основные научные положения и выводы, изложенные в диссертации. Основные данные представлены в виде достаточно информативных таблиц и наглядных иллюстраций. Сформулированные выводы обоснованы и логично вытекают из результатов работы, полностью соответствуют анализу фактического материала, подтверждены статистическими методами. Практические рекомендации конкретны, изложены кратко и содержательно. Работа написана доступным, понятным языком, легко читается.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Полученные диссертантом данные актуальны и имеют практическое значение.

Обоснована возможность и целесообразность применения в предоперационном периоде при комбинированном лечении пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы интервенционных внутрисосудистых вмешательств. Разработанная и внедренная в клиническую практику методика обратимого временного выключения окклюдизирующим баллоном кровотока в правой желудочно-сальниковой артерии во время масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы не ухудшает непосредственные результаты хирургического лечения, и достоверно увеличивает общую и безрецидивную выживаемость, кроме того, разработанный усовершенствованный метод селективной масляной химиоэмболизации артерий поджелудочной железы не имеет аналогов.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и используются в отделении хирургии печени и поджелудочной железы №50 и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, а также используются в учебном процессе в лекционном курсе «Высокотехнологичные методы диагностики и способы лечения в гепатопанкреатобилиарной хирургии», новые научные данные, касающиеся лечения пациентов с раком поджелудочной железы включены в профессиональную образовательную программу по специальности «Онкология, лучевая терапия», в учебные планы циклов повышения квалификации врачей по направлению «Онкология, лучевая терапия», «Регионарные методы введения химиотерапевтических препаратов у больных с раком поджелудочной железы». Автором получен патент Российской Федерации на изобретение №2624323 «Способ селективной химиоэмболизации злокачественных опухолей поджелудочной железы». Все это подтверждает значимость работы Каприна Д.А. для практического здравоохранения.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалу и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений.

Во **введении** на основании анализа достаточного количества литературных источников обоснована актуальность и новизна проведенного исследования, конкретно сформулированы цель и задачи исследования, доказана практическая значимость полученных результатов, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Цель и задачи работы сформулированы корректно, методически грамотно и соответствуют содержанию диссертации.

В **главе 1 «Обзор литературы»** проведен анализ имеющихся литературных источников. Описаны особенности канцерогенеза и клинического течения рака поджелудочной железы, выбора оптимального объема комбинированного лечения данной патологии. Описаны методы диагностики протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы. Отображены современные подходы к комбинированному лечению рака поджелудочной железы с помощью локорегионарных хирургических вмешательств.

В **главе 2 «Материалы и методы исследования»** диссертант подробно описывает используемые материалы и методы исследования, дает исчерпывающую характеристику уровня методического обеспечения, приводит критерии включения и исключения, описание лабораторных и инструментальных методов исследования, использованных индексов и шкал, статистических методов. Статистические методы описаны автором корректно, в полном объеме и соответствуют приведенным результатам расчетов. Методы исследования современны, информативны и в комплексе позволяют решить поставленные задачи.

В **третьей главе «Результаты исследования»** автор описывает сравнительные результаты оценки линейной скорости кровотока в общей

печеночной артерии после химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы на фоне постоянного или временного исключения антеградного кровотока в желудочно-сальниковой артерии, сравнительные результаты оценки накопления химиоэмболизата в ткани головки поджелудочной железы после применения различных интервенционных методик, сравнительную оценку стандартной и усовершенствованной методик масляной химиоэмболизации головки поджелудочной железы, а также непосредственные и отдаленные результаты радикального хирургического лечения пациентов с раком головки поджелудочной железы.

В главе «Обсуждение результатов» обоснована необходимость выполнения исследования, проводится анализ и обсуждение полученных результатов.

В заключении содержатся основные положения диссертации с обсуждением полученных результатов.

В финальной части диссертации приводятся выводы соответствующие поставленным задачам, содержанию работы и полученным результатам, которые сформулированы достаточно четко и логически обоснованы.

Список литературы состоит из 230 источников – 58 отечественных и 172 иностранных авторов.

В приложениях автор приводит классификацию послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo, классификацию гастростаза по ISGPS (2007), классификацию панкреатической фистулы и послеоперационных кровотечений по ISGPS (2007), а так же полученный патент РФ на изобретение «Способ селективной химиоэмболизации злокачественных опухолей поджелудочной железы».

Работа иллюстрирована 34 рисунками и 8 таблицами, отражающими все материалы исследования.

Диссертация хорошо оформлена, написана грамотным литературным языком. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Также получен патент РФ №2624323 от 03.07.2017 на изобретение «Способ селективной химиоэмболизации злокачественных опухолей поджелудочной железы». Основные положения диссертации доложены на совместном заседании сотрудников кафедры госпитальной хирургии РМАПО и ГКБ им. С.П. Боткина, на III Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» (Москва, 2016), на 2-ом Российском онкологическом научнообразовательном форуме с международным участием «Белые Ночи – 2016» (СанктПетербург, 2016), на VII Научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Шаг в завтра» (Москва, 2016), на IV Конференции молодых ученых «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии» (Обнинск, 2018).

Замечания: Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные по восприятию предложения, отмечается некоторая перегруженность списка литературы. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

Анализ диссертационного исследования

В представленном исследовании было доказано, что при комбинированном лечении рака головки поджелудочной железы возможно и целесообразно использовать в предоперационном периоде интервенционные внутрисосудистые вмешательства. Продемонстрировано, что усовершенствованный способ масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы не оказывает неблагоприятного влияния на регионарную гемодинамику и позволяет увеличить накопление химиоэмболизата в ткани опухоли. Установлено, что течение послеоперационного периода у пациентов, перенесших панкреатогастродуоденальную резекцию после неoadьювантной

химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы, не влияет на частоту специфических и общих послеоперационных осложнений. Кроме того, было обосновано, что применение масляной химиоэмболизации артерий головки поджелудочной железы на фоне временной окклюзии баллоном правой желудочно-сальниковой артерии позволяет повысить двухлетнюю и трехлетнюю общую и безрецидивную выживаемость пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы.

Полученные автором результаты исследования по применению усовершенствованной методики регионарной масляной химиоэмболизации артерий поджелудочной железы у пациентов с операбельной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, а также практические рекомендации, предложенные автором, могут быть использованы в онкологической практике.

Представленное к защите исследование весьма своевременно и вносит существенный вклад в развитие комбинированных методов лечения рака поджелудочной железы. Полученные автором результаты достоверны, выводы и практические рекомендации обоснованы.

Содержание автореферата и публикаций адекватно отражают основное содержание диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Каприна Дмитрия Андреевича «Предоперационные интервенционные внутрисосудистые вмешательства в комбинированном лечении больных раком головки поджелудочной железы» является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по улучшению результатов комбинированного лечения больных протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы путем разработки и внедрения в клиническую практику новой усовершенствованной неoadьювантной методики селективной внутрисосудистой химиоэмболизации головки поджелудочной железы, что имеет существенное значение для хирургии и онкологии.

