

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Первый заместитель генерального  
директора**

**ФГБУ «НМИЦ радиологии»**

**Минздрава России**

**профессор РАН, доцент, д.м.н.**

**А.А. Костин**



**2019 г.**

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве ведущей организации на диссертационную работу Ястребовой Елены Вячеславовны «Выбор метода лечения больных раком большого дуоденального сосочка», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология..**

#### **Актуальность темы**

Диссертация Ястребовой Елены Вячеславовны посвящена одной из актуальных проблем современной онкологии – улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения больных раком большого дуоденального сосочка (БДС). Осложнения со стороны культы поджелудочной железы, включая такое грозное осложнение, как панкреонекроз, встречаются чаще у больных раком БДС

по сравнению с больными, оперированными в том же объеме, например, по поводу рака головки поджелудочной железы. Несомненно, такие осложнения заслуживают пристального внимания со стороны хирургов, так как именно они могут значительно ухудшить течение послеоперационного периода и в ряде случаев привести к летальному исходу.

Современным стандартом хирургического лечения больных раком БДС является панкреатодуоденальная резекция. Однако было отмечено, что больные раком БДС живут неодинаково. Так, одни пациенты жили 5 лет и более, другие же погибали в течение первого года после операции. В последнее время стали выделять 2 гистоморфологических типа экзокринного рака БДС: кишечный и панкреато-билиарный, имеющих различные иммунофенотипические проявления. Тем не менее, иммунофенотипирование этих опухолей пока не доказало своего прогностического значения.

На сегодняшний день нет единой точки зрения на лечебную тактику больных раком БДС. Данные, представленные в литературе относительно применения адъювантной химиотерапии противоречивы. Также не рассмотрен в полной мере вопрос профилактики развития осложнений со стороны культы поджелудочной железы.

Выше сказанное, несомненно, обуславливает актуальность и значимость настоящего исследования.

### **Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Ястребовой Е.В. выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ кафедры онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) и НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и посвящена решению актуальной проблемы клинической онкологии – изучению непосредственных и отдаленных результатов лечения больных раком большого дуоденального сосочка. Тема диссертации Ястребовой Е.В. утверждена на заседании Ученого



Совета НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 7 от 07 ноября 2017 г.) и на заседании ученого совета лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (приказ №4348/АС-32 от 30 ноября 2015 г.).

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

На репрезентативной выборке в одном научно-практическом учреждении проведен детальный анализ результатов лечения больных раком БДС. Впервые выполнена ультразвуковая эластометрия для оценки «мягкости» паренхимы поджелудочной железы и определена граница между «мягкой» и «твердой» паренхимой, что позволило спрогнозировать риск развития осложнений со стороны культи поджелудочной железы. Диссертант подробно описал различия двух гистологических типов экзокринного рака БДС, разработал алгоритм их определения и выявил их прогностическую роль. Автор провел однофакторный и многофакторный анализ и выделил независимые факторы прогноза, а также доказал эффективность применения адъювантной химиотерапии в зависимости от гистоморфологического типа рака БДС.

Научная новизна исследования нашла отражение в выводах.

**Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Значимость работы заключается в том, что на репрезентативном материале ведущего онкологического учреждения России получены данные, касающиеся непосредственных и отдаленных результатов лечения больных раком большого дуоденального сосочка.

Полученные в исследовании данные имеют непосредственное практическое значение, позволяющие сформулировать современную тактику лечения больных раком большого дуоденального сосочка.

На основании проведенного исследования показано, что стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) по поводу рака БДС сопровождается достоверно более высокой частотой панкреонекроза (6,1% против 0,7%), несостоятельности панкреатического анастомоза (22,4% против 11,6%),

панкреатического свища (26,5% против 13,6%) по сравнению с аналогичной операцией при раке головки поджелудочной железы. Формирование панкреатикогастроанастомоза сопровождается достоверно меньшей частотой панкреонекроза (1%) по сравнению с частотой этого осложнения при формировании панкреатоэнтероанастомоза (22%) и панкреатикоэнтероанастомоза (8%), а также меньшей частотой несостоятельности панкреатического анастомоза (20% против 39% и 25%, соответственно) и панкреатического свища (23% против 39% и 26%, соответственно) после ГПДР по поводу рака БДС.

Определен оптимальный объем операции. Так, показано, что стандартная ГПДР по поводу рака БДС достоверно уступает расширенной ГПДР по продолжительности операции ( $250 \pm 78$  мин против  $351 \pm 104$  мин), объему кровопотери ( $1392 \pm 925$  мл против  $2563 \pm 1294$  мл) и сопровождается достоверно меньшим уровнем послеоперационных осложнений: 58,8% против 100%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Кроме того, стандартная ГПДР по поводу рака БДС обуславливает общую 5-тилетнюю выживаемость  $45 \pm 4\%$ , медиану 45 мес, что превосходит аналогичные показатели после расширенной ГПДР ( $17 \pm 15\%$  и 19 мес). Таким образом гастропанкреатодуоденальная резекция больжна выполняться в стандартном объеме.

Определена граница между «мягкой» и «твердой» паренхимой поджелудочной железы по данным ультразвуковой эластометрии, равная 1,77 м/с. Доказано, что уровень осложнений со стороны культи поджелудочной железы при «мягкой» паренхиме - 42%, при «твердой» - 18% ( $p < 0,05$ ).

Проанализированы различные виды анастомозов с поджелудочной железой и показано, что панкреатикогастроанастомоз является наиболее безопасным.

Показана необходимость разделения больных на кишечный и панкреатобилиарный типы при патоморфологическом исследовании. Разработан алгоритм определения типа рака БДС. Доказано, что выживаемость больных панкреатобилиарным типом рака БДС статистически достоверно хуже по сравнению с больными интестинальным типом рака БДС.

Применение адьювантной химиотерапии у больных панкреато-билирным типом рак БДС улучшает выживаемость. Больным интестинальным типом рака БДС достаточно проведения только хирургического лечения.

Выделены независимые факторы прогноза больных раком БДС: патоморфологический тип опухоли, размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, продолжительность операции более 270 минут, наличие осложнений со стороны культы поджелудочной железы, наличие адьювантной химиотерапии при ПБТ рака БДС, тип панкреатического соустья. Показано, что отдаленная выживаемость достоверно уменьшается при увеличении количества негативных независимых факторов прогноза.

### **Рекомендации по использованию результатов работы**

Целесообразно активное внедрение полученных автором результатов в разработанных на их основании практических рекомендаций в повседневную работу научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений, оказывающих помощь больным раком большого дуоденального сосочка, а также их использование в программах последипломного образования онкологов и онкохирургов в рамках лекционных курсов и для разработки методических рекомендаций и учебных пособий.

### **Заключение**

В-целом, по своей актуальности, современному методологическому уровню, научной новизне и практической значимости результаты, полученные в диссертации Ястребовой Е.В., следует рассматривать как существенный вклад в решение актуальной проблемы онкологии. Замечаний по работе нет. Автореферат и опубликованные статьи полностью отражают основные положения диссертационной работы (в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, опубликовано 4 статьи).

Диссертационная работа Ястребовой Елены Вячеславовны «Выбор метода лечения больных раком большого дуоденального сосочка» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований сформулированы научные положения,

совокупность которых может быть квалифицирована как крупное достижение в развитии клинической онкологии. Диссертация Ястребовой Е.В. соответствует всем требованиям п 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв обсужден на научно-практической конференции абдоминального хирургического отделения МНИОИ им П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 2 от 18 февраля 2019 г.).

Заведующий абдоминальным  
хирургическим отделением  
МНИОИ им П.А.Герцена –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России  
Доктор медицинских наук  
Шифр специальности 14.01.12 – онкология



Д.В. Сидоров

Ученый секретарь  
МНИОИ им П.А.Герцена –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России




Е.П. Жарова

## ОТЗЫВ

официального оппонента главного научного сотрудника научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» Минздрава России д.м.н., профессора Гурама Германовича Ахаладзе на диссертацию Ястребовой Е.В. «Выбор метода лечения больных раком большого дуоденального сосочка», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

### Актуальность научного исследования

Рак большого дуоденального, сосочка (БДС), является относительно редкой опухолью, составляя лишь 0,2 - 2% больных раком органов желудочно-кишечного тракта и примерно 6 % – 20 % больных всеми так называемыми периампулярными злокачественными опухолями. В России ежегодно выявляется 5 – 6 заболевших на 1 млн. народонаселения.

В настоящее время выявлены два морфологических типа аденокарцином фатерова сосочка: интестинальный (кишечный) и панкреатобилиарный (поджелудочно-желчный) тип, имеющих характерные иммунофенотипические проявления.

Современным стандартом хирургического лечения больных раком БДС является панкреатодуоденальная резекция, выполняемая в стандартном или расширенном объеме.

При анализе непосредственных результатов операций, представленных в литературе, выявлено, что расширенная ПДР сопровождается худшей переносимостью по сравнению со стандартным объёмом операции за счет более высокой частоты послеоперационной диареи. Также отмечается более высокая частота осложнений со стороны культи поджелудочной железы и панкреатикодигестивного анастомоза среди перенесших ПДР по поводу рака

БДС, по сравнению с оперированными в данном объёме по поводу, рака поджелудочной железы, что может быть объяснено менее выраженным фиброзом железы и более узким главным панкреатическим протоком при раке БДС. Таким образом, проблема несостоятельности панкреатикодигестивного соустья после ПДР по поводу рака БДС остаётся особенно острой.

Показатели общей 5-летней выживаемости после хирургического лечения колеблются в очень широких пределах: 24 % – 68 %, медиана общей продолжительности жизни 22 – 55 месяцев.

К настоящему времени нет убедительных данных, свидетельствующих о достаточной эффективности адъювантной химиотерапии при раке БДС в зависимости от морфологического типа опухоли.

Таким образом, необходимо доказать целесообразность проведения адъювантной химиотерапии у больных раком БДС, а также разработать меры профилактики развития осложнений со стороны культи поджелудочной железы и определить факторы отдаленного прогноза.

Решению данной проблемы и посвящена диссертация Ястребовой Е.В. «Выбор метода лечения больных раком большого дуоденального сосочка», в которой рассматриваются вопросы, связанные с выбором лечения больных раком БДС. Несомненно, что диссертационная работа Ястребовой Е.В., представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, имеет большое научно-практическое значение и является актуальной, современной и востребованной для повседневной клинической работы в медицинских учреждениях онкологического профиля России.

### **Научная новизна диссертационного исследования**

На большом клиническом опыте в одном научно-практическом учреждении определён объём и характер панкреатодуоденальной резекции, максимально обеспечивающий профилактику локорегионарного рецидива с приемлемым функциональным результатом, обеспечивающим возможность адъювантной химиотерапии. Диссертантом впервые исследована дооперационная

ультразвуковая эластометрия поджелудочной железы для прогнозирования осложнений со стороны культи поджелудочной железы у больных раком БДС. Автором установлена прогностическая роль гистоморфологических типов рака большого дуоденального сосочка. На основе однофакторного и многофакторного анализа прогностической значимости демографических, патоморфологических, клинических и лабораторных факторов разработана шкала отдалённого прогноза больных раком большого дуоденального сосочка.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Автором определён объём и характер панкреатодуоденальной резекции при раке БДС, максимально обеспечивающий профилактику локорегионарного рецидива с приемлемым функциональным результатом, обеспечивающим возможность адъювантной химиотерапии, когда последняя необходима. Диссертант впервые исследовал дооперационную ультразвуковую эластометрию поджелудочной железы для прогнозирования осложнений со стороны культи поджелудочной железы. Автором установлена прогностическая роль морфологических типов рака большого дуоденального сосочка. На основе однофакторного и многофакторного анализа прогностической значимости демографических, патоморфологических, клинических и лабораторных факторов разработана шкала отдалённого прогноза больных раком большого дуоденального сосочка.

### **Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Изложенные в диссертации результаты, научные положения и выводы получены в результате всестороннего анализа результатов комплексного обследования и лечения 253 больных раком большого дуоденального сосочка, наблюдавшихся в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина в период с 1976 по 2017 год.



Методология исследования выполнена на высоком современном уровне. Основные положения диссертации и выводы конкретны, обоснованы и логично вытекают из анализа результатов проведенного исследования. Диссертантом использована общепринятая сейчас в медико-биологических исследованиях статистическая обработка данных.

### **Полнота отражения основных положений и результатов диссертации в публикациях**

Основные положения работы доложены и обсуждены на международном конгрессе и 5-й Научно-практической школе IASGO «Достижения современной гепатопанкреатобилиарной хирургии, хирургии пищеварительного тракта и трансплантологии» (г. Москва, 2016 г), на IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Минск, 2016 г.), на XXI российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 2017 г.), на конференции отделения хирургического № 7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, 2018 г). Диссертация апробирована на совместной научной конференции кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, отделения хирургического № 7 опухолей печени и поджелудочной железы, отделения хирургического № 6 абдоминальной онкологии торако-абдоминального отдела, отделения ультразвуковой диагностики, отделения химиотерапии, отделения клинической фармакологии и химиотерапии, отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, отделения хирургического диагностики опухолей, отделения радиохимиотерапии, отделения патологоанатомического, лаборатории интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (27 сентября 2018 года).

Материалы и результаты исследования представлены в 15 научных изданиях, в том числе в 4-х статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях.

## **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена в классическом стиле на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 2 схемами, 11 рисунками и 87 таблицами. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 2 приложений. При анализе диссертационной работы Е.В.Ястребовой принципиальных замечаний не выявлено. Автором проделана большая работа, проведен достаточный объем исследований и детальный анализ полученных результатов, что позволило решить поставленные задачи и цели.

### **Введение**

Автором кратко описана актуальность исследования, приведено описание морфологических и иммуногистохимических характеристик двух основных типов рака БДС, представлены основные методы хирургического лечения. Диссертант описывает относительно новый метод оценки плотности паренхимы поджелудочной железы в цифровом выражении – ультразвуковую эластометрию. Указаны различия в выживаемости больных раком БДС в зависимости от гистоморфологического типа опухоли, а также представлены противоречивые данные о применении адъювантной химиотерапии. Сформулированы цели и задачи исследования.

### **I глава «Обзор литературы»**

Анализ отечественных и зарубежных литературных источников представляется достаточно полным. Читается легко, понятно, отражает современные данные об эпидемиологических, демографических, гистотопографических и патоморфологических особенностях рака БДС.

Приведено подробное описание гистологических и иммуногистохимических характеристик кишечного и панкреато-билиарного типов рака БДС.

Приведена современная подробная классификация опухоли, представлены клиническое течение и методы диагностики больных раком БДС, отражен взгляд различных авторов на целесообразность применения различных методов лечения, а также представлена информация о нерешенных вопросах, касающихся эффективности различных методов лечения и факторах, влияющих на прогноз заболевания.

Не вызывает сомнений знание диссертантом современной научной литературы, что позволяет выделить наименее изученные, спорные, требующие своего уточнения вопросы в проблеме хирургического и комбинированного лечения рассматриваемой категории больных.

Автору удалось убедительно показать тактические сложности в лечебном подходе у больных раком БДС.

Принципиальных замечаний нет.

## **II глава «Материалы и методы исследования»**

В данной главе дана подробная характеристика 253 больных раком БДС, которые обследовались и получали лечение с 1976 по 2017 год в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина. Представлена информация о распределении больных по полу, возрасту, гистологическому строению, гистологическому типу опухоли БДС, стадии заболевания, варианту билиарной декомпрессии. Подробно представлена методикам и этапы стандартной и расширенной панкреатодуоденальной резекции, принятые в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Также представлена характеристика 410 больных группы сравнения: 302 больных раком головки поджелудочной железы (ГПЖ), 63 больных раком дистального отдела холедоха (ДХ) и 45 больных раком двенадцатиперстной кишки (ДПК). Кроме того, автор приводит характеристику 61 больного раком

органов билиопанкреатодуоденальной зоны, оперированных в объеме ПДР, которым была выполнена эластометрия поджелудочной железы на дооперационном этапе.

Замечаний по главе нет.

### **III глава «Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком БДС»**

Автор описывает и анализирует непосредственные результаты лечения 253 больных раком БДС, из которых ст ПДР была выполнена 245 больным и расширенная ГПДР – 8 больным. Непосредственные результаты лечения больных раком БДС, которым ПДР была выполнена в стандартном объеме, сравниваются с больными раком ГПЖ, ДХ и ДПК (302, 63 и 45м наблюдений, соответственно).

Диссертантом проведено сравнение по продолжительности операции и объему кровопотери. Было показано, что ГПДР, выполненная в стандартном объеме не отличалась в основной группе и группах сравнения. ПДР, выполненная в расширенном объеме, была больше по сравнению со ст ПДР.

При анализе осложнений отмечено, что при раке БДС и раке ДХ осложнения со стороны культи поджелудочной железы развиваются чаще.

Также автор доказал, что панкреатикогастроанастомоз обеспечивает статистически значимо меньший риск развития панкреонекроза.

Диссертант вводит понятие «мягкости» паренхимы поджелудочной железы и определяет границу между «мягкой» и «твердой» паренхимой поджелудочной железы по данным ультразвуковой эластометрии, которая равна 1,77 м/с.

Замечаний по главе нет.

### **IV глава «Результаты патоморфологического исследования рака БДС»**

В данной главе подробно представлены гистологические и иммуногистохимические характеристики основных типов рака БДС: кишечного и панкреато-билиарного. Автор разработал алгоритм определения типа рака БДС, что может быть использовано в клинической практике.

Также диссертантом выявлены патоморфологические характеристики кишечного и панкреато-билиарного типов рака БДС.

Замечаний по главе нет.

#### **V глава «Отдаленные результаты лечения больных раком большого дуоденального сосочка»**

В данной главе отражены отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения больных раком БДС. Оценены общие показатели и медиана. Представлена выживаемость пациентов в зависимости от демографических, патоморфологических и клинических характеристик, а также проведен однофакторный и многофакторный анализы, выявлены факторы отдаленного прогноза. Глава хорошо иллюстрирована. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Результаты, полученные автором имеют прикладное значение.

Замечаний по главе нет.

**Заключение** представлено в виде краткого изложения материалов диссертации.

**Сформулированные выводы** полностью отражают содержание работы, цель и задачи исследования.

В заключении следует отметить, что тема работы, актуальна, поскольку посвящена вопросу улучшения результатов лечения достаточно сложной категории больных, а именно, больных раком большого дуоденального сосочка. Материал достаточен для выводов. Методическая работа выполнена без существенных замечаний. Задачи сформулированы четко и выполнены в ходе исследования. Представленные выводы соответствуют поставленным задачам.

Характеризуя диссертационную работу Ястребовой Е.В. необходимо сказать, что она представляет собой законченный труд, а решенные в ее рамках задачи, несомненно, внесут определенный вклад в раздел лечения больных раком большого дуоденального сосочка.

**Автореферат** достаточно полно отражает содержание диссертации.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Диссертационная работа обладает высокой научно-практической значимостью, может быть использована в клинической онкологии, является важным научным исследованием. Автор внес большой вклад в оптимизацию лечебной тактики больных раком большого дуоденального сосочка.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Ястребовой Елены Вячеславовны «Выбор метода лечения больных раком большого дуоденального сосочка», является научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Котельникова А.Г. и доктора медицинских наук Поликарповой С. Б., в которой на основании анализа осуществлено решение актуальной научной и практической задачи онкологии – улучшения результатов лечения больных раком большого дуоденального сосочка и осуществлен выбор метода лечения в зависимости от гистологического типа рака БДС.

По актуальности, объему исследования, современному методологическому и техническому уровню, принципиальной новизне результатов и их высокой научно-практической значимости работа соответствует требованиям п 9

«Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Главный научный сотрудник  
научно-исследовательского отдела хирургии  
и хирургических технологий в онкологии  
ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии»

Минздрава России

Доктор медицинских наук,

профессор

Шифр специальности 14.01.17 – хирургия

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86

Email: [gur371ax@gmail.ru](mailto:gur371ax@gmail.ru) Тел.: +7(903)590-06-86

Ахаладзе Гурам Германович

15 февраля 2019 г.

Ученый секретарь ФГБУ «Российский  
научный центр рентгенрадиологии»

Минздрава России,

доктор медицинских наук,

профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна



## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего отделением хирургии печени, желчных протоков и поджелудочной железы центра абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России д.м.н., профессора Вишневского Владимира Александровича на диссертацию Ястребовой Елены Вячеславовны «Выбор метода лечения больных раком большого дуоденального сосочка», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

**Актуальность** темы исследования связана с неудовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами лечения больных раком большого дуоденального сосочка (БДС), высоким уровнем осложнений со стороны культы поджелудочной железы, включая такое грозное осложнение, как панкреонекроз, после хирургического лечения больных раком БДС, недостаточной изученностью мер профилактики развития послеоперационных осложнений со стороны культы поджелудочной железы, отсутствием чётко определённой роли адъювантной химиотерапии в зависимости от гистологического типа рака БДС.

**Научная новизна.** Автором определен оптимальный объем и характер панкреатодуоденальной резекции, максимально обеспечивающий профилактику локорегионарного рецидива, показана роль дооперационной ультразвуковой эластометрии поджелудочной железы как предиктора развития осложнений со стороны культы поджелудочной железы, осуществлен выбор наиболее безопасного вида анастомоза с поджелудочной железой для профилактики развития панкреонекроза. Диссертантом определена прогностическая роль гистоморфологических типов рака БДС и разработан алгоритм их определения, разработана шкала отдалённого прогноза на основе однофакторного и многофакторного анализа, осуществлен выбор метода

лечения больных раком БДС в зависимости от гистоморфологического типа опухоли.

**Практическая значимость диссертационного исследования.** Показано, что стандартная панкреатодуоденальная резекция, выполняемая с адекватным объёмом нейро- и лимфодиссекции в достаточной степени обеспечивает профилактику локорегионарного рецидива и не приводит к ухудшению функционального статуса, исключающего проведение адъювантной химиотерапии, которая в конечном счёте оказывает главное влияние на показатели выживаемости. Определено, что данные дооперационной ультразвуковой эластометрии поджелудочной железы помогают в выборе соустья между поджелудочной железой и пищеварительным трактом во время операции и позволяют прогнозировать послеоперационные осложнения, ограничивающие проведение адъювантной химиотерапии, когда это необходимо. Сформулирован алгоритм определения патоморфологического типа рака БДС, что позволяет выбрать тот или иной вариант профилактической химиотерапии. Разработана шкала отдалённого прогноза, которая наряду с предложенной схемой комбинированного лечения, обеспечивает наилучшие показатели выживаемости больных раком большого дуоденального сосочка.

**Достоверность** результатов и выводов исследования обусловлена анализом большого клинического опыта – 253 больных раком большого дуоденального сосочка, современными методами исследования, которые соответствуют сформулированным в работе целям и задачам. Автор использовал общепринятую сейчас в медико-биологических исследованиях статистическую обработку данных. Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации представляются обоснованными.

**Оценка структуры и содержания** диссертационной работы. Диссертация изложена на 150 страницах. Структура диссертации традиционная: введение, пять глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, библиографический список, приложения. Название диссертации, исходя из решаемых задач, достаточно точно отражает содержание работы.

Во **введении** автор в лаконичной форме раскрывает актуальность исследования, описывает особенности морфологических и иммуногистохимических характеристик двух основных типов рака БДС: кишечного и панкреато-билиарного. Рассмотрены основные методы хирургического лечения. Описаны данные об эластометрии – методе позволяющем оценить «жесткость» паренхимы поджелудочной железы в цифровом выражении (в м/с). Диссертант указывает на различия в выживаемости в зависимости от гистоморфологического типа рака БДС, приводит противоречивые данные об эффективности адьювантной химиотерапии. Формулирует цель и задачи исследования.

**I глава** диссертации – обзор литературы. В первой главе диссертации представлены данные об эпидемиологических, демографических, гистотопографических и патоморфологических особенностях рака БДС. Подробно описаны гистологические и иммуногистохимические характеристики двух основных типов рака БДС: кишечного и панкреато-билиарного. Так, указано, что для интестинального типа рака БДС характерен следующий иммунофенотип: более или менее выраженная экспрессия СК 20, MUC 2, CDX 2, V-catenin. Для панкреато-билиарного типа – СК 7, в меньшей степени MUC 1. Также отмечено, что, по данным литературы, в большинстве случаев для дифференциальной патоморфологической диагностики типов аденокарцином БДС достаточно рутинной микроскопии. Автор приводит 7-ю редакцию классификации TNM международного противоракового союза (2009 г) и приводит критические комментарии относительно регионарных лимфатических узлов. Достаточно подробно представлены клиническое течение и методы диагностики больных раком БДС. Приведены непосредственные результаты лечения больных раком БДС. Рассмотрены основные виды хирургических операций по поводу рака БДС, включая папиллэктомию, которая допустима лишь при тяжелом общем состоянии больного локализованным раком БДС, не позволяющем надеяться на благоприятный исход стандартной панкреатодуоденальной резекции (ПДР), которая является операцией выбора у

больных раком БДС. Отмечен высокий уровень осложнений со стороны культы поджелудочной железы после хирургического лечения у больных раком БДС по сравнению с больными опухолями других локализаций, в частности, раком головки поджелудочной железы после ПДР. Представлена современная классификация панкреатических свищей в зависимости от клинического течения международной группы по исследованию панкреатических свищей (ISGPF 2016), что имеет практический интерес при лечении больных опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны. Введены термины «мягкой» и «жесткой» паренхимы поджелудочной железы. Описан относительно новый метод, позволяющий проводить объективную количественную оценку «жесткости» паренхимы поджелудочной железы – ультразвуковая эластометрия. Представлены данные литературы об отдаленных результатах лечения, которые являются противоречивыми, в частности остается дискуссионным вопрос о применении адъювантной химиотерапии. В целом I глава объективно отражает современное состояние широкого круга вопросов эпидемиологических, демографических, гистотопографических и патоморфологических характеристик, диагностики и хирургического лечения больных раком большого дуоденального сосочка. Все литературные источники «свежие». Принципиальных замечаний нет.

**II глава** диссертации «Материалы и методы исследования» характеризует клинический опыт – 253 наблюдения. Из них у 6 больных (2,4%) опухоль была нейроэндокринной. С учетом редкости данного вида опухоли, такой опыт можно рассматривать как один из крупнейших не только в России, но и в мире. Для пересмотра и иммуногистохимического (ИГХ) исследования был доступен биопсийный материал 142 больных, из которых у 50% больных интестинальным типом опухоли было 50%, панкреато-билиарным 45,8% и у 4,2% опухоль была нейроэндокринной. Следует отметить, что больных с I и II стадиями заболевания было наибольшее количество: 33,2% и 36,8%, соответственно. В 85% случаев у больных раком БДС был отмечен синдром механической желтухи, предварительная билиарная декомпрессия была выполнена в 88%

случаев. Автор подробно представил методику и этапы стандартной и расширенной гастропанкреатодуоденальной (ГПДР), принятых в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Автором представлена характеристика 410 больных группы сравнения, которые включали больных раком головки поджелудочной железы (ГПЖ), дистального отдела холедоха (ДХ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), оперированных в объеме стандартной ГПДР без резекции сосудов: 302, 63 и 45 наблюдений, соответственно. А также 61 больного раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны, оперированных в объеме ГПДР, которым была выполнена эластометрия поджелудочной железы на дооперационном этапе. Принципиальных замечаний нет.

**III глава** диссертации посвящена непосредственным результатам стандартная ГПДР у 245 больных раком БДС и 410 больных раком ГПЖ, ДХ и ДПК. Автором проведена сравнительная характеристика по продолжительности операции и объему кровопотери при стандартной ГПДР в основной группе и группах сравнения и показано, что медиана была одинаковой и составила 240 минут и 1200 мл, соответственно. При сравнении стандартной и расширенной ГПДР у больных раком БДС по продолжительности операции и объему кровопотери, было выявлено, что показатели были больше при последней. Эта же тенденция сохраняется и при анализе осложнений. Однако, малая группа больных, которым была выполнена расширенная ГПДР требует более критического отношения к полученным данным. Диссертант подробно анализирует уровень послеоперационных осложнений и летальности у больных раком БДС и раком ГПЖ, ДХ и ДПК после стандартной ГПДР и приходит к выводу, что при раке БДС панкреонекроз, несостоятельность соустья с поджелудочной железой развивались значительно чаще. А также отмечено, что в 45,8% случаев причиной послеоперационной летальности был панкреонекроз. Зависимость осложнений со стороны культи поджелудочной железы автор связывает с видом сформированного панкреатодигестивного соустья. Автором убедительно показано, что на реконструктивном этапе ГПДР методом выбора

является панкреатикогастроанастомоз. Другим фактором, влияющим на частоту осложнений, является так называемая «мягкость» паренхимы поджелудочной железы. Диссертантом определена граница между «мягкой» и «твердой» паренхимой поджелудочной железы по данным ультразвуковой эластометрии, равная 1,77 м/с, имеющая практическое значение, и показано, что пациенты со скоростью сдвиговой волны менее 1,77 м/с на уровне перешейка поджелудочной железы входят в группу повышенного риска развития осложнений со стороны культи поджелудочной железы. Осложнения со стороны культи поджелудочной железы у таких пациентов возникают статистически достоверно чаще.

**IV глава** диссертации посвящена изучению гистологической и ИГХ характеристики интестинального и панкреато-билиарного типов рака БДС. Подробно представлены гистологические и ИГХ характеристики двух типов рака. Выполнен пересмотр 142 из 253 гистологических препаратов. ИГХ исследование несомненно позволяет уточнить тип рака БДС, что, как показано автором далее, имеет значение для определения прогноза и выбора метода лечения. Автором разработан алгоритм определения типа рака БДС с применением световой микроскопии и иммуногистохимического исследования, имеющий прикладное практическое значение. Также подробно проанализированы патоморфологические характеристики интестинального и панкреато-билиарного типов опухоли и выявлены соответствующие различия. Принципиальных замечаний к главе нет.

**V глава** диссертации посвящена отдаленным результатам лечения больных раком БДС. Автором проанализированы данные о выживаемости больных раком БДС в зависимости от демографических, патоморфологических и клинических характеристик. Глава хорошо структурирована, содержит графический материал, облегчающий восприятие материала. Проведен однофакторный и многофакторный анализ, в соответствии с которыми выявлены факторы отдаленного прогноза. Заслуживают внимания лучшие показатели выживаемости у больных интестинальным типом рака БДС по



сравнению с панкреато-билиарным и у пациентов с панкреато-билиарным типом рака БДС в группе комбинированного лечения (с адъювантной химиотерапией) по сравнению с группой только хирургического лечения. Глава читается с интересом. За исключением незначительных синтаксических и пунктуационных ошибок принципиальных замечаний нет. В целом, результаты исследования в данной главе представляют значительный научный интерес.

Заключение диссертации в предельно сжатом виде содержит основные положения работы. Замечаний нет. Выводы соответствуют задачам исследования и отражают его основные итоги. Практические рекомендации, заключающие диссертацию, логичны, имеют важное клиническое значение для практикующих онкологов и хирургов, занимающихся лечением больных опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны.

**Рекомендации по внедрению.** Полученные в ходе исследования данные могут быть рекомендованы для практического применения в онкологических стационарах, а также использоваться в учебном процессе на соответствующих кафедрах медицинских вузов и последипломного образования.

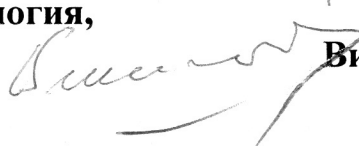
Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

**Заключение.** Диссертационная работа Ястребовой Елены Вячеславовны «Выбор метода лечения больных раком большого дуоденального сосочка», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Котельникова А.Г. и доктора медицинских наук Поликарповой С.Б., в которой содержится решение актуальной задачи – улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения больных раком большого дуоденального сосочка, имеющей существенное значение для клинической онкологии. Актуальность проблемы, значительный объём исследований, их современный методологический и технический уровень, принципиальная новизна и их высокая научно-практическая значимость соответствуют требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции



постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 02 августа 2016 г. №748), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

**Заведующий отделением хирургии печени,  
желчных протоков и поджелудочной железы  
Центра абдоминальной хирургии ФГБУ  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии  
им. А.В. Вишневого» Минздрава России  
доктор медицинских наук по специальности  
14.01.12 – онкология,  
профессор**



**Вишневецкий Владимир Александрович**

*18.02.2019г.*

**Место работы:**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневого»  
Минздрава России  
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27  
Email: v-vishnevskii@mail.ru, Тел.: +7(499)236-80-54**

**Подпись д.м.н., проф. Вишневецкого В.А.  
«ЗАВЕРЯЮ»**

**Ученый секретарь ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр хирургии  
им. А.В. Вишневецкого» Минздрава России,  
доктор медицинских наук**



**Степанова Юлия Александровна**