

ОТЗЫВ

официального оппонента – д.м.н., профессора Нечипая Андрея Михайловича на диссертацию Топорковой Ольги Сергеевны «Холодная» петлевая эксцизия эпителиальных образований толстой кишки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – Хирургия.

Актуальность. Во всём мире продолжается неуклонный рост заболеваемости раком толстой кишки. Современные эндоскопические диагностические технологии и внутрипросветная эндоскопическая хирургия позволяют обнаруживать, идентифицировать и удалять выявленные и рассматриваемые в качестве предраковых эпителиальные образования толстой кишки, способствуя снижению уровней заболеваемости и смертности от рака этого органа. Таковым представляется ожидаемый результат вторичной профилактики колоректального рака (КРР). В отсутствие действенной первичной профилактики, максимальный ожидаемый эффект вторичной профилактики КРР может быть достигнут исключительно на основе реализации скрининговых программ. Возможно, когда-то так и будет. В реальности же, скрининга КРР, реализуемого в масштабах страны, равно как и первичной профилактики заболевания, нет. Эндоскопическое удаление незлокачественных эпителиальных новообразований толстой кишки большей частью осуществляется «спорадично»: удаляются случайно выявленные эпителиальные неоплазии толстой кишки у лиц, обратившихся по поводу иных заболеваний, у т.н. «симптомных» пациентов при их обследовании. Все эндоскопические способы внутрипросветного удаления эпителиальных неоплазий толстой кишки ещё «вчера» были основаны исключительно на электрохирургии. Несмотря на декларируемую малоинвазивность, электрохирургические полипэктомия, петлевая резекция слизистой с опухолью и др., тем не менее, сопряжены с риском развития таких интра- и послеоперационных осложнений, как кровотечение, перфорация стенки толстой кишки, посткоагуляционный синдром. Упомянутыми недостатками электрохирургических методик

обусловлены поиск и изучение альтернативных электрохирургии эффективных и безопасных эндоскопических способов удаления незлокачественных эпителиальных неоплазий толстой кишки. Таким образом, направленность обсуждаемого диссертационного исследования представляется актуальной, а само исследование – нужным и своевременным.

Содержание и оформление диссертационного исследования

Диссертация О.С.Топорковой посвящена изучению эффективности и безопасности методики «холодной» эксцизии доброкачественных эпителиальных новообразований толстой кишки размерами <1 см на широких основаниях, реализована на основе сравнительного анализа непосредственных результатов их «холодной» петлевой эксцизии (изучаемая методика) или электроэксцизии (рутинная методика).

Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 120 страницах текста, набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2016 для Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14; содержит 14 таблиц, иллюстрирована 31 рисунком. Указатель литературы содержит 130 источников, из которых 23 – отечественные публикации и 107 – зарубежные.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует его цель и задачи, научную новизну и практическую значимость.

Наименование диссертационной работы – «Холодная» петлевая эксцизия эпителиальных образований толстой кишки» – охватывает, в буквальном понимании, весь морфологический спектр эпителиальных неоплазий толстой кишки: неопухолевые (гиперпластические полипы), предраковые (аденоматозные полипы), злокачественные (карциномы, без уточнения их локорегионарной и системной распространенности). Формулировка наименования диссертации не содержит в себе, также, ограничений для удаления путём «холодной» эксцизии опухолей какого-либо

макроскопического типа, равно как и какого-либо диапазона размеров. А ведь известно: что не запрещено – то разрешено. В клинической же практике все обозначенные параметры (морфологическая структура, размеры и макроскопическая форма эпителиальной неоплазии) влияют на лечебную тактику в целом, и на выбор способа удаления новообразования, в частности. По указанным причинам методика «холодной» петлевой эксцизии может применяться лишь по существенно более узким показаниям, чем декларированный в наименовании работы неограниченный охват эпителиальных новообразований толстой кишки.

В рубрике «Дизайн исследования»: критерии включения клинических наблюдений ограничены исключительно аденомами и зубчатыми аденомами размером <10 мм, располагающимися на широких основаниях. В недостаточно детализованном описании этого раздела отсутствует мотивировка причин выбора автором установленного ограничения размеров эпителиальных образований и включения в исследование лишь части известных гистоструктурных и макроскопических типов колоректальных неоплазий.

В результате, за пределами исследования оставлены гиперпластические полипы, весь спектр карцином, эпителиальные новообразования толстой кишки любой морфоструктуры, обладающие иными, кроме 0-Is и 0-IIa (по Парижской классификации) макроскопическими характеристиками и размерами, превышающими 0,9 см. В массе своей, все перечисленные и оставшиеся «за бортом» исследования неоплазии представляют собой большую часть эпителиальных новообразований толстой кишки.

Очевидно, что наименование диссертации (избыточно широкое) диссонирует с ее фактическим и действительно оправданным (узким) клиническим наполнением. Это несоответствие наименования работы ее фактическому содержанию могло быть легко устранено небольшой корректировкой наименования: «Холодная» петлевая эксцизия в лечении

больных с эпителиальными новообразованиями толстой кишки» вместо «Холодная» петлевая эксцизия эпителиальных образований толстой кишки».

Замечание обоснованное, однако не критичное в отношении прикладного значения и научно-практических результатов работы.

Цель исследования обозначена как «Улучшение результатов эндоскопического лечения больных с эпителиальными образованиями толстой кишки», однако могла бы (в случае соответствующего уточнения наименования работы) быть ориентирована на значительно более узкий охват микро-и макроструктурных типов эпителиальных неоплазий, отражающий не только фактическое наполнение содержательной части исследования, но и современный мировой тренд по этому вопросу.

Поставленные задачи не противоречат цели исследования, однако, с учетом уже сделанных выше замечаний, могли быть так же, как и цель, соответствующим образом уточнены.

Данные замечания, однако, не критичные в отношении прикладного значения и научно-практических результатов работы.

Научная новизна исследования присутствует, должным образом охарактеризована, равно как и практическая значимость работы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. В этом разделе указано: «... Основные положения работы доложены на конференции с международным участием «Современные эндоскопические технологии в колопроктологии» ... (г. Москва, 2018г.), и на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Российский колопроктологический форум» (г. Самара, 10-12 октября 2019г.). Противоречие выявлено при прочтении раздела «Материал и метод», где отмечено: «В период с сентября 2019 года по сентябрь 2020 года в «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в исследование было включено 160 больных...». Отсюда напрашивается предположение о том, что работа основана на ретроспективном материале, хотя в дизайне исследования оно обозначено

как проспективное рандомизированное (что исключает использование исторического материала). Остается лишь предполагать, что автор неуместно применил фразу «...основные положения работы доложены...» вместо «...планируемое исследование анонсировано на ...». Тем не менее, работа, выполненная под научным руководством и получившая рекомендации рецензентов к официальной защите, должна быть всесторонне выверенной и не содержать подобных нестыковок.

Описание личного вклада автора лаконичное, завершается пространным выражением благодарности разным адресатам. Текст подобного содержания не имеет отношения к личному вкладу автора, к научному или практическому результату исследования, не является рекомендованным, либо обязательным элементом структуры диссертационной работы (ГОСТ Р 7.0.11-2011). При желании автора и в полном согласии с регламентом процедуры официальной защиты, информация подобного рода традиционно озвучивается в заключительном слове диссертанта.

Первая глава: «Современное состояние проблемы удаления эпителиальных образований толстой кишки (обзор литературы)» (22 стр. машинописи). Представляет собой критический анализ данных специальной литературы, посвященной тактике лечения пациентов с эпителиальными неоплазиями толстой кишки, результатам применения с этой целью разных малоинвазивных методик удаления таких новообразований, оценке частоты развития послеоперационных осложнений. В достаточной мере освещены современные эндоскопические способы удаления эпителиальных неоплазий толстой кишки, а также мировой опыт применения в качестве альтернативы электрохирургическому способу методики «холодной» эксцизии, допускаемой для удаления образований определённого морфологического строения, диапазона размеров и макроскопической формы.

Однако, ни целью, ни задачами исследования не предусмотрено изучение диагностических аспектов проблемы, включая вопросы, относящиеся к

эндоскопической семиотике эпителиальных неоплазий толстой кишки. Поэтому в обзоре литературы – достаточно консервативном информационно-аналитическом разделе любой диссертации – обсуждение подобных, к тому же обильно иллюстрированных эндодифотграфиями (на 6-ти из 22 страниц главы), сведений представляется избыточным и неуместным. В то же время, представление таких сведений для характеристики современных принципов дооперационной уточняющей диагностики неоплазий толстой кишки, реализованных исполнителями при формировании основной и контрольной групп анализа в согласии с заявленными критериями включения в исследование, было бы не только уместным и оправданным в разделе «Материал и метод», но и необходимым.

Вторая глава: «Систематический обзор данных литературы и метаанализ сравнения методик «холодной» полипэктомии и эндоскопической электроэксцизии» (13 стр. машинописи), замечаний по существу не вызывает. Исключение составляют некоторые терминологические неточности: так, автор здесь и в других разделах работы применяет определение одной из методик удаления эпителиальных образований: «фрагментарная резекция образования». С учетом нормы русского языка, фрагментарная резекция буквально означает частичное, а не полное удаление, в отличие от понятия «пофрагментарная резекция», обозначающего полное удаление образования по частям (или пофрагментарно). Однако, к сожалению, отсутствие российских стандартов, относящихся к специальной медицинской терминологии, не позволяет избавиться тематическую литературу от подобных неточностей, которыми, как и в данном случае, грешат многие авторы.

Третья глава: «Характеристика клинических наблюдений и методов исследования» (24 стр. машинописи). Представлена характеристика 160 пациентов, обследованных и пролеченных в рамках настоящего исследования по поводу эпителиальных образований толстой кишки размерами до 1,0 см. Приведен дизайн исследования, оценена морфологическая характеристика

выявленных образований толстой кишки, охарактеризованы методы обследования и подготовка пациентов к эндоскопической операции, описаны методики «холодной» эксцизии и эндоскопической электроэксцизии.

Замечания по подразделу «Дизайн исследования», относящиеся к пожеланиям более детализованного представления методик эндоскопической идентификации эпителиальных новообразований для формирования групп сравнительного анализа согласно критериям включения, были сделаны выше. Данные замечания не критичны для качества полученных автором научно-практических результатов.

В четвертой главе: «Результаты выполнения «холодной» эксцизии и электроэксцизии эпителиальных образований толстой кишки» (22 стр. машинописи) проведен сравнительный анализ факторов риска, характера и частоты осложнений эндоскопического удаления эпителиальных образований методиками «холодной» эксцизии и электроэксцизии, изучена частота извлечения операционных препаратов после удаления полипов толстой кишки каждой из двух методик. На основании результатов патоморфологического исследования операционных препаратов изучена частота R0, R1, R_x резекции.

Обращает на себя внимание сравнение R0-результатов применения методики «холодной» эксцизии новообразований толстой кишки, эффективность которой (негативные края резекции) составила 54%. Поскольку цель исследования направлена на улучшение результатов эндоскопического удаления эпителиальных опухолей толстой кишки, эффективность оцениваемой по частоте радикальных эксцизий (R0) «холодной» эксцизии представляется явно не удовлетворительной, хотя и сопоставимой с результатами электроэксцизии таких новообразований (56,4%). Такой же частотой характеризуется вероятность выпадения той или иной стороны монеты при спортивной жеребьевке способом «орёл-решка».

Какой же радикальностью (R0), в таком случае, обладали рутинно применяющиеся в отделе эндоскопической хирургии методики

электроэксцизии полипов до выполнения данной диссертации, если по результатам последней, цель которой обозначена как «Улучшение результатов лечения...», их радикальность (R0) составила лишь 56,4%?

Следует ли считать такой результат (R0=54%) «холодной» эксцизии искомым и свидетельствующим о достижении поставленной перед настоящим исследованием цели («Улучшение результатов лечения...»)?

Ответ на этот риторический вопрос даёт выдержка из «Обзора литературы»: «...по результатам исследования Kim J.S полнота резекции (R0) была значительно выше в группе «холодной» петлевой эксцизии по сравнению с щипцовой биопсией – 96,6% и 82,6%, соответственно. Вместе с тем, не было выявлено существенных различий в R0 резекции при удалении полипов до 4 мм в диаметре – 100% и 96,9%, а при размерах 5-7 мм – показатели R0 – 93,8% и 70,3%...» (конец цитаты) [Kim, J.S. Cold snare polypectomy versus cold forceps polypectomy for diminutive and small colorectal polyps: a randomized controlled trial. / J.S.Kim, B.I.Lee, H.Choi et al. // Gastrointest. Endoscopy. - 2015. - vol. 81(3). - p. 741-747]. Эффективность методики «холодной» эксцизии в процитированном и опубликованном еще в 2015 г. прототипе оппонируемого исследования была близка к абсолютной и кратно превышала полученный О.С. Топорковой показатель радикальности (R0) «холодной» эксцизии полипов.

Возможная причина такого расхождения – применение в ходе оппонируемого исследования иных методических подходов к выполнению резекционных методик, отличающихся от примененных в прототипе [Kim, J.S., 2015], обеспечивавшем получение радикальности (R0), близкой к абсолютной.

Отсутствие в тексте данной главы анализа столь значимых различий в результатах применения разными исполнителями одинаковых методик, не вскрывает причину расхождений, а ухудшает восприятие всей работы в целом.

При описании **клинического примера** на стр.86 (больная К, 68 лет, и/б 2218/19) можно обнаружить: «При ЭГДС от 2019 г. – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический гастрит. Метаплазия желудка. Дуодено-

гастральный рефлюкс.». Хочется полагать, что словосочетание «метаплазия желудка» это случайная, досадная и не устраненная описка, а не свидетельство реального уровня медицинской грамотности диссертанта.

В этом же клиническом примере эндоскопическая электроэксцизия новообразования восходящей ободочной кишки на 2-е сутки осложнилась её отсроченной перфорацией. Очевидная причина осложнения – невыполнение гидролифтинга, несмотря на то, что в разделе «Материал и метод» гидролифтинг был декларирован как обязательный элемент методики электроэксцизии полипов на широком основании в правых отделах толстой кишки. Следовательно, не недостатки электрохирургического способа удаления новообразования, на что указывает автор, а отступление от рекомендованной методичности выполнения таких вмешательств в тонкостенных правых отделах толстой кишки повлекло за собой серьезное хирургическое осложнение. При соблюдении же регламентированной методичности эндоскопического вмешательства такого осложнения можно было избежать.

В табл. 14, характеризующей морфологическую структуру удаленных эпителиальных новообразований, представлены три наблюдения неоплазий, противоречащие установленным критериям включения пациентов в исследование, и, следовательно, в сравнительный анализ:

1. Подслизистая лейомиома (электроэксцизия).
2. Слизистая аденокарцинома на фоне тубуло-ворсинчатой аденомы (электроэксцизия).
3. Аденокарцинома G2 на фоне тубулярной аденомы – pT1Rx (электроэксцизия).

Соглашусь с тем, что возможности современных эндоскопических визуализирующих экспертных технологий, эффективность которых приближается к 100%, тем не менее, не абсолютны. Но, известный всем беспрецедентно высокий уровень этих технологий, порождает **вопрос**: в чем, с учетом завидной технологической и кадровой вооруженности отдела

эндоскопической хирургии головного учреждения колопроктологического профиля, возглавляемого лидером направления толстокишечной эндоскопии нашей страны проф. В.В. Веселовым, состояла сложность дооперационной идентификации этих опухолей для невключения их в научный анализ?

Даже в случае добросовестного заблуждения или допущенной ошибки, после получения результата морфологического исследования по операционному материалу эти, пусть и необоснованно включенные в исследование, наблюдения следовало, оставив в составе контрольной группы, исключить из статистического сравнительного анализа, как противоречащие декларированным критериям включения. И это не придирка оппонента, а формальная логика научного анализа: сравнительной оценке эффективности изучаемой и рутинной методик удаления доброкачественных эпителиальных новообразований подлежат результаты экцизии сопоставимых и однородных объектов. Мезенхимальная же опухоль (лейомиома) и аденокарциномы, о которых идёт речь и которые вошли в контрольную группу, коренным образом отличаются от доброкачественных аденом, составляющих основную группу анализа, нарушая однородность этих групп, и не должны сопоставляться.

Коль уж патоморфологи идентифицировали обсуждаемые после их эндоскопического удаления опухоли, установив их несоответствие критериям включения, а диссертант, всё же, сохранил данные наблюдения в контрольной группе, возникает закономерный **вопрос**: почему эти случаи в тексте диссертации не приведены в качестве клинических наблюдений? Это было бы полезным для вскрытия и понимания причины диагностических ошибок, которые, в конечном итоге, могли повлиять на «чистоту» сравнительного анализа? На мой взгляд, в дизайн исследования при его планировании, кроме критериев включения и невключения, можно было предусмотреть и критерии исключения из исследования. Последние позволили бы обеспечить однородность групп сравнения исключением из сравнительного статистического анализа наблюдения, противоречащие критериям включения (в

данном случае – подслизистую лейомиому и 2 аденокарциномы). Но это уже – свидетельствующее о несбывшихся возможностях сослагательное наклонение.

В Заключении кратко охарактеризованы основные положения диссертационной работы.

Выводы (четыре) вытекают из реального содержания исследования и согласуются со сформулированными автором целью и задачами.

Практические рекомендации сформулированы четко и понятно, что позволяет использовать их в практической работе.

В автореферате и в опубликованных научных работах отражены основные положения диссертационного исследования.

Совокупность сделанных **замечаний**, тем не менее, не повлияла, на научно-практические результаты данной работы, а лишь усложнила их восприятие, породив ряд вопросов, на которые следует ответить исполнителю диссертационного исследования. Лежащие в основе замечаний недостатки, очевидно, обусловлены отсутствием опыта представления материалов исследования подобного уровня, т.к. у автора это, в известном смысле слова, первая научно-квалификационная работа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Топорковой Ольги Сергеевны на тему «Холодная» петлевая эксцизия эпителиальных образований толстой кишки», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи современной хирургии – повышение эффективности и безопасности вторичной профилактики рака толстой кишки применением малоинвазивных эндоскопических технологий.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Топорковой О.С. соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24

сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024, от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 г. №426)», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата/доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9. Хирургия.

Д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой последипломного образования
врачей Департамента профессионального образования
централизованных вспомогательных подразделений
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

А.М. Нечипай

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.М. Нечипая заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,



И.Ю. Кубасова

к.м.н.

« 29 » сентября 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения
Российской Федерации.

Адрес: 115478, г. Москва, ул. Каширское шоссе, дом 24

Тел.: 8-499-324-15-30

Mail: kanc@ronc.ru

Сайт: www.ronc.ru