

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Тер-Ованесова Михаила Дмитриевича, на диссертационную работу Быкова Игоря Игоревича «Аспекты персонализации лечения больных раком желудка с учетом молекулярных маркеров» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия и 1.5.7. – Генетика

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы выполненной Быковым Игорем Игоревичем диссертационной работы определяется растущей медико-социальной значимостью злокачественных новообразований. По данным ВОЗ, в 2020 г. наиболее распространенными по числу выявленных новых случаев видами рака стали рак молочной железы, рак легких, рак толстой и прямой кишки, рак предстательной железы, рак кожи и рак желудка. Наиболее распространенными причинами смерти от онкологических заболеваний в 2020 г. были рак легких, рак толстой и прямой кишки, рак печени, рак желудка и рак молочной железы.

Основой диагностики рака желудка является эндоскопическое исследование с морфологической верификацией, однако правильная трактовка морфологических изменений слизистой оболочки, особенно при тяжелой дисплазии в условиях хронического воспаления и при подслизистом росте опухоли, нередко представляет значительные трудности. В этой связи видится необходимым поиск более чувствительных и информативных методов диагностики, опирающихся в своей оценке на молекулярный уровень организации тканей и позволяющий дать большую детализацию структуры, чем гистологический или клеточный анализ. Молекулярный уровень исследования тканей позволяет судить о выявленных изменениях как по опухолевому окружению, где регистрируются определенные изменения, так и по крайне малому объему опухолевого образца, что может использоваться как на этапе диагностики заболевания, так на этапах лечения и мониторинга. Вышесказанное и определяет актуальность диссертационного исследования Быкова И.И.

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

Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современных методов обследования пациентов с раком желудка, что позволило обоснованно провести обобщения по работе, подтверждающие достоверность результатов проведенного исследования. В работе применены современные методики, адекватные цели и задачам исследования.

Научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований со статистической обработкой данных с помощью программ Microsoft Office-2013 и PASW Statistics 18.0 (SPSS Inc, США).

Достоверность первичных материалов не вызывает сомнения. Научные положения, полученные выводы и рекомендации обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. Автором проанализирован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Высокая степень достоверности результатов работы подтверждается большим объемом материала, использованием адекватных методов исследования и применением современных методик математико-статистической обработки данных.

Научная новизна исследования и полученных результатов заключается в том, что автором впервые предложен персонализированный подход одновременно к диагностике, лечению и оценке прогноза у больных раком желудка на основе изучения молекулярных маркеров.

Быковым И.И. впервые показано, что использование разработанного алгоритма определения тактики ведения пациентов с предварительным диагнозом Рак желудка, основанного на персонализированном подходе,

повышает степень онкологического радикализма и способствует увеличению продолжительности жизни у больных раком желудка.

Материалы работы использованы для выполнения гранта РФФИ «Молекулярное профилирование опухолей для выявления новых генов, отвечающих за развитие спорадического, наследственного и семейного рака желудка».

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором разработана методология использования маркеров для оценки молекулярных изменений с целью персонализации лечения больных с предварительным диагнозом Рак желудка, включающая метилирование генов *RASSF1A*, *MLH1*, экспрессию генов *hTERT*, *MMP7*, *BIRC5*, активность теломеразы, исследуемых в биоптатах полученных при эндоскопическом исследовании, на этапе дооперационного обследования, оценку полиморфных вариантов генов *TYMS* и *TP53* на этапе определения тактики ведения, при установленном диагнозе Рак желудка, и определения метилирования генов *TUSC3*, *CDH1* и *RUNX3* в слизистой культы желудка на этапе послеоперационного мониторинга.

Быковым И.И. разработан алгоритм выбора персонализированного подхода к лечению больных раком желудка на основе использования созданной панели молекулярных маркеров, а также апробирован и внедрен в клиническую практику унифицированный алгоритм персонализированного подхода, основанный на молекулярных маркерах диагностики, лечения и мониторинга больных раком желудка, использование которого улучшает результаты лечения больных и повышает его эффективность.

Результаты исследования Быкова И.И. внедрены в лечебный процесс онкологического отделения противоопухолевой терапии, онкологического отделения хирургических методов лечения, хирургического отделения Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а

также в учебный процесс кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа посвящена изучению вопросов персонализации лечения больных раком желудка с учетом молекулярных маркеров. Задачи и положения, выносимые на защиту диссертационной работы, полученные результаты в диагностике и лечении рака желудка соответствуют специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия и 1.5.7. – Генетика.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 25 работ, в том числе 12 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 5 статей в иных изданиях, 1 патент, 2 публикации в сборниках материалов международных научных конференций, 1 монография, 1 руководство. Получен патент №2713907 на изобретение «Способ персонализации медицинской помощи пациентам с раком желудка».

Оформление и содержание работы

Диссертационное исследование Быкова И.И. имеет четкую логичную структуру, в нем изложены как литературные данные по изучаемой проблеме, так и результаты собственных исследований. Выводы

соответствуют цели и задачам исследования и отражают основные результаты работы.

Диссертационная работа изложена на 242 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 16 рисунками, содержит 23 таблицы, список литературы включает 284 источника: 76 отечественных и 208 зарубежных.

Во **введении** обоснована актуальность избранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, охарактеризованы научная новизна и теоретическая и практическая значимость работы. Задачи исследования взаимосвязаны, что позволило автору сформулировать положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** представлен обзор литературы, посвященный этиологии и патогенезу, а также эпидемиологии рака желудка. Особое внимание автор уделяет молекулярным основам канцерогенеза желудка.

Быков И.И. подчеркивает значимость полногеномных исследований, направленных на изучение сразу множества генов и белков, составляющих молекулярный профиль опухоли. Анализ литературных данных подводит автора к актуальности проблемы разработки методологии использования маркеров для оценки молекулярных изменений с целью персонализации хирургического и комбинированного методов лечения больных с раком желудка.

Во **второй главе** представлены материалы и методы исследования, подробное описание сформированных подгрупп пациентов. Автор приводит характеристику молекулярных маркеров, применимых для диагностики рака, а также для определения тактики лечения при раке желудка, раскрывает методики их анализа.

В **третьей главе** представлены результаты собственных исследований.

В *первой подгруппе* исследования, включившей 106 пациентов с предполагаемым диагнозом Рак желудка, было проведено исследование

метиляции генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *TUSC3*, *DAPK*, экспрессии генов *hTERT*, *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *PTGS2*, *TP53*, активности теломеразы. Материал, полученный от пациентов данной подгруппы, послужил основой для определения и оценки молекулярных маркеров комплексной дифференциальной диагностики рака на дооперационном этапе с целью персонализации последующего хирургического и комбинированного лечения.

Быковым И.И. показана достоверная разница в показателях маркеров при наличии опухолевого процесса по сравнению с группой контроля (пациенты с желчнокаменной болезнью).

Также было проведено сопоставление уровней маркеров в материале, полученном интраоперационно, с показателями маркеров у тех же пациентов в материале, полученном на дооперационном этапе при эндоскопическом исследовании. Отсутствие достоверной разницы в показателях дает основание использования маркеров на дооперационном этапе, в рамках дооперационной диагностики.

Во *вторую подгруппу* вошли 80 больных раком желудка; материал, полученный от пациентов данной подгруппы, послужил основой для определения полиморфных вариантов гена *TUMS* и гена *TP53* и их связи с эффективностью комбинированного лечения, включающего радикальное оперативное лечение и адъювантную химиотерапию на основе 5-фторурацила. Автором проведена оценка возможного комбинированного лечения и значения определения молекулярных маркеров у больных с местно-распространенным раком желудка для последующего анализа и комбинированного лечения на основании полученных показателей.

В *третью подгруппу* исследования вошли 103 больных раком желудка, оперированных по поводу рака желудка в объеме резекции желудка. Пациентам этой подгруппы проведено исследование метилирования генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *TUSC3*, *DAPK*, *RUNX3* в слизистой культе желудка. Материал, полученный от пациентов этой подгруппы, послужил основой

определения и оценки молекулярных маркеров прогноза заболевания с целью последующего мониторинга для оценки риска возникновения рецидива заболевания.

На основании проведенных исследований автором разработан алгоритм персонализированного подхода к выбору тактики ведения больных с предполагаемым диагнозом Рак желудка, который подробно представлен в работе.

В четвертой главе обсуждены результаты исследования.

Автором проведена оценка применения алгоритма, основанного на использовании молекулярных маркеров, для персонализированного ведения больных с предполагаемым диагнозом Рак желудка. Для этого в исследование было дополнительно включено 150 пациентов с предполагаемым диагнозом Рак желудка, которые были разделены на экспериментальные подгруппы: 50 пациентов, у которых маркеры определялись на этапе диагностики из материала, полученного при эндоскопическом исследовании; 50 пациентов, которым проведено определение маркеров и в последующем выполнено комбинированное лечение по поводу рака желудка с учетом показателей маркеров; 50 пациентов, оперированных по поводу первичной опухоли желудка в объеме резекции желудка, а в ходе последующего мониторинга за данными пациентами помимо стандартных исследований выполнялось определение молекулярных маркеров в материале, полученном при эндоскопическом исследовании слизистой культуры желудка.

Основным критерием оценки эффективности диагностики с применением молекулярных маркеров был избран срок установления клинического диагноза, который достоверно уменьшился (в среднем по медиане на 4 дня по сравнению со стандартным обследованием данной категории пациентов), что свидетельствует об эффективности диагностического компонента предложенного алгоритма и обеспечивает пациенту возможность получения специализированной или

высокотехнологичной помощи в более ранние сроки.

Результаты оценки эффективности комбинированного лечения рака желудка с применением молекулярных маркеров во второй экспериментальной и второй сравнительной подгрупп показало, что количество осложнений, сроки пребывания в стационаре и ОРИТ во второй экспериментальной подгруппе достоверно меньше, чем во второй подгруппе сравнения, для пациентов экспериментальной подгруппы достоверно меньше. Также отмечено достоверное итоговое увеличение трехлетней безрецидивной выживаемости и общей выживаемости для пациентов, у которых тактику лечения определяли с использованием показателей молекулярных маркеров.

Результаты оценки эффективности диагностики рецидива заболевания показали достоверное снижение срока установления рецидива заболевания у пациентов в третьей экспериментальной группе, что с учетом увеличения трехлетней общей выживаемости пациентов, для мониторинга которых использовались маркеры, помимо стандартного обследования, свидетельствует об эффективности прогностического компонента предложенного алгоритма.

В заключении автором обобщены результаты проведенной работы.

В ходе собственного исследования автором разработана система маркеров для реализации персонализированного подхода к лечению больных раком желудка, которая внедрена в практику и заложена в алгоритм ведения пациентов.

Выводы диссертационной работы четко сформулированы, обоснованы, полностью отражают содержание работы, соответствуют цели и задачам исследования, а также положениям, выносимым на защиту.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью отражает суть диссертационной работы и соответствует положениям, выносимым на защиту.

Достоинства и недостатки в содежрании и оформлени диссертации

Диссертация и автореферат содержат исчерпывающую информацию по изучаемой проблеме, материал работы изложен хорошим научным языком.

Диссертационная работа является логичным, законченным, самостоятельным исследованием, имеющим как научную новизну, так и практическую значимость.

Принципиальных замечаний, способных повлиять на общую положительную оценку работы, не возникло.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Быкова Игоря Игоревича на тему «Аспекты персонализации лечения больных раком желудка с учетом молекулярных маркеров» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии онкологии и генетики и осуществлено решение крупной научной проблемы персонализации лечения больных раком желудка с учетом молекулярных маркеров, имеющей важное значение для медицины, что соответствует требованиям п.15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Быков Игорь Игоревич, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия и 1.5.7. – Генетика.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных.

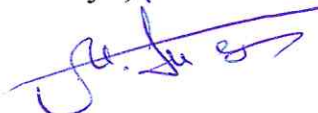
Официальный оппонент

Заведующий кафедрой онкологии и гематологии
Факультета непрерывного медицинского образования
Медицинского института

Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования

«Российский университет дружбы народов»,
доктор медицинских наук, (З.И.В. Ойколюш)

профессор



Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Тер-Ованесова М.Д.
заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
Факультета непрерывного

медицинского образования

медицинского института Рудн

доцент,

кандидат медицинских наук



Доготарь Олеся Александровна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Тел. +7 (499) 936-87-87

E-mail: dekanat.fpkmr@rudn.ru