

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук, профессора Куликова Евгения Петровича
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

В настоящее время рак желудка остается одним из самых распространенных онкологических заболеваний как в России, так и во всем мире. При этом ранние формы рака желудка характеризуются отсутствием патогномичных клинических симптомов и низкой дифференциально-диагностической ролью лабораторных исследований. Улучшение результатов лечения рака желудка во многом связывают с диагностикой и лечением ранних стадий этого заболевания. В этой связи необходимы поиск новых методов диагностики и разработка новых принципов тактики ведения больных раком желудка, в том числе на основе персонализации диагностики и лечения пациента, что не исключает стандартных приемов и общих принципов ведения пациентов с данной нозологией.

Вышесказанное и определяет актуальность диссертационного исследований Быкова И.И.

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

Автором использованы современные методологические подходы к дизайну и проведению исследования. Исследование характеризуется высоким методологическим уровнем. Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, имеют научное и практическое значение. Обоснованность их подтверждается использованием большого количества клинического материала для исследования, применением современных методов обработки и анализа полученных

данных.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Научная новизна исследования, а также цели и задачи работы подробно и убедительно обоснованы автором во введении диссертации.

Научная новизна диссертационного исследования Быкова И.И. заключается в том, что автором впервые разработан и апробирован алгоритм персонализированного подхода к лечению больных раком желудка на основе системы молекулярных маркеров, а также доказана его эффективность.

Автором впервые осуществлена оценка молекулярных маркеров для персонализации лечения больных с предварительным диагнозом Рак желудка на российской выборке пациентов.

Новизна и достоверность диссертационной работы подтверждена патентом на изобретение «Способ персонализации медицинской помощи пациентам с раком желудка», №2713907 (дата регистрации 11 февраля 2020 года).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенная автором оценка возможности применения молекулярных маркеров у больных раком желудка позволяет осуществлять выбор персонализированного подхода к диагностике, лечению и оценке прогноза у данной категории больных.

Быковым И.И. адаптирована панель молекулярных маркеров рака желудка с целью использования для диагностики, оценки эффективности комбинированного лечения и прогнозирования развития рецидива заболевания.

Разработанный и внедренный автором в клиническую практику алгоритм персонализированного подхода к определению тактики ведения больных раком желудка, основанный на молекулярных маркерах, позволяет в

более короткие сроки наметить план диагностики, определить тактику ведения данной категории пациентов и оптимизировать их лечение.

Результаты диссертационного исследования Быкова И.И. внедрены в лечебный процесс онкологического отделения противоопухолевой терапии, онкологического отделения хирургических методов лечения, хирургического отделения УКБ №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

Диссертационное исследование посвящено проблеме совершенствования диагностики, лечения и оценки прогноза больных раком желудка на основе 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 диссертационного 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, 5 статей в иных изданиях, 2 публикации в сборниках материалов международных научных конференций, получен 1 патент, издана 1 монография, 1 руководство.

Оформление и содержание работы

Представленное диссертационное исследование Быкова И.И. состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 242 страницах машинописного текста. Список литературы включает в себя 284 источника, из них 76 отечественных и 208 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 23 таблицами.

Во **введении** представлена актуальность исследования. Автором сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту. Также во введении представлены сведения об апробации и внедрении в практику полученных результатов. Описание личного вклада автора свидетельствует об определяющей роли Быкова И.И. во всех этапах исследования.

Первая глава представляет собой обзор литературы, посвященный вопросам эпидемиологии, этиологии и патогенеза рака желудка. Автор обобщает современные представления о молекулярных основах канцерогенеза рака желудка, раскрывает значение наследственного фактора в развитии заболевания, приводит перспективы молекулярных исследований рака желудка.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Автор подробно описывает дизайн исследования, сформированные группы пациентов, критерии включения и исключения пациентов. Особого внимания заслуживает подробная характеристика методов оценки молекулярных маркеров и выполненных оперативных вмешательств.

В **третьей главе** представлены результаты собственных исследований маркеров диагностики рака желудка, молекулярных маркеров и лечения локализованных форм рака желудка, молекулярных маркеров в определении прогноза рецидива рака желудка, позволившие разработать алгоритм выбора

персонализированного подхода к лечению больных раком желудка.

На первом этапе в исследование было включено 800 пациентов с предварительным диагнозом Рак желудка, из них у 289 пациентов были отобраны для исследования образцов ткани на молекулярные маркеры и у 226 было выполнено данное исследование. Помимо определения маркеров в материале, полученном интраоперационно, у 93 пациентов было осуществлено определение молекулярных маркеров на дооперационном этапе в материале, полученном при эндоскопической биопсии.

Затем 289 пациентов были разделены на три подгруппы:

- 106 пациентов, материал от которых послужил основой для оценки возможности определения маркеров в рамках дифференциальной диагностики рака желудка (метилование генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *TUSC3*, *DAPK*, экспрессия генов *hTERT*, *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *PTGS2*, *TP53*, активность теломеразы). Сопоставление показателей маркеров проводилось с контрольной группой из 50 пациентов, страдавших желчнокаменной болезнью, в отсутствии возможных поражений слизистой желудка.

- 80 пациентов, у которых определялись полиморфизмы генов *TYMS* и *TP53* с целью оценки значения данных параметров для проведения комбинированного лечения.

- 103 пациента, у которых проводилось определение метилирования генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *TUSC3*, *DAPK*, *RUNX3* с целью прогнозирования возможного возникновения рецидива заболевания после проведенного лечения.

По результатам была сформирована панель маркеров персонализированного подхода к проведению диагностики, тактики комбинированного лечения и оценке возникновения рецидива заболевания, она была использована для формирования алгоритма ведения пациентов с предполагаемым диагнозом Рак желудка.

В четвертой главе обсуждены результаты исследования.

На этом этапе в группу исследования было введено 150 пациентов,

соответственно по 50 пациентов в каждой подгруппе, для оценки каждого из компонентов системы: диагностического, лечебного и прогностического. В последующем это дало возможность оценить значение разработанной системы молекулярных маркеров для персонализированного подхода к диагностике, лечению и оценке возможного рецидива у больных с предполагаемым диагнозом Рак желудка.

В заключении автором обобщены результаты проведенной работы.

Автора делает вывод о том, что для дооперационной оценки молекулярных изменений слизистой у больных раком желудка целесообразно использовать маркеры различных стадий канцерогенеза. Определение метилирования генов *RASSF1A*, *MLH1*, экспрессии генов *MMP7*, *hTERT*, *BIRC5*, а также активности теломеразы следует использовать для персонализированной диагностики рака желудка в сочетании с другими методами исследования, что приводит к уменьшению срока установления клинического диагноза повышению эффективности лечения.

В качестве критерия выбора терапии в рамках алгоритма персонализированного ведения больных раком желудка возможно использовать оценку полиморфизмов генов *TYMS* и *TP53*, что приводит к уменьшению срока госпитализации и пребывания пациента в ОРИТ, а также достоверно повышает трехлетнюю безрецидивную выживаемость и трехлетнюю общую выживаемость больных раком желудка.

В качестве критерия возможного показателя рецидива болезни после проведенного лечения по поводу первичного опухолевого процесса целесообразно применять определение метилирования генов *TUSC3*, *CDH1*, *RUNX3*, что приводит к уменьшению срока выявления рецидива заболевания и достоверно повышает трехлетнюю общую выживаемость больных раком желудка.

Выводы, сформулированные по результатам диссертационного исследования, соответствуют поставленным цели, задачам, положениям, выносимым на защиту и в целом абсолютно содержательно отражают

научный труд.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат кратко и содержательно отражает полный объем диссертационной работы, оформлен в соответствии с установленными требованиями.

Достоинства и недостатки в содежрании и оформлени диссертации

Высоко оценивая диссертационную работу в целом, следует отметить ее истинную новизну, высокую значимость затронутых в исследовании вопросов анализа молекулярных маркеров у пациентов с предполагаемым диагнозом Рак желудка и персонализации лечения этой категории больных, высокий уровень методического, научного и практического содержания и выполнения.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет, имеющиеся технические недочеты и стилистические погрешности не умаляют достоинств работы.

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 как онкологии, так 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 № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Быков Игорь Игоревич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика.

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

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой онкологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Евгений Петрович Куликов

08.11.2022

Подпись д.м.н., профессора Куликова Е.П. заверяю:
ректор
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России



Роман Евгеньевич Калинин



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

Адрес: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Тел. +8(4912) 97-18-01

E-mail: rzgmu@rzgmu.ru