

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук**

**Цуканова Алексея Сергеевича 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, 1.5.7. Генетика**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа Быкова Игоря Игоревича посвящена актуальной проблеме современной медицины – персонализации лечения больных раком желудка с учетом молекулярных маркеров.

Злокачественные новообразования считаются одной из самых значимых медико-социальных проблем, занимая в структуре причин смерти приоритетные места как в России, так и во всем мире. Рак желудка входит в пятерку мировых лидеров среди злокачественных новообразований как по показателям заболеваемости, так и по смертности.

Несмотря на общепринятую онкологическую настороженность рак желудка в настоящее время диагностируется достаточно поздно, в России более половины пациентов с диагнозом Рак желудка поступают на лечение с третьей и четвертой стадиями заболевания, когда хирургический метод лечения становится малоэффективным. В этой связи своевременная диагностика и лечение как первичной опухоли данной локализации, так и ее рецидива становятся одной из актуальнейших проблем абдоминальной хирургии, онкологии, а также молекулярной генетики и биохимии.

Вышесказанное требует более активного внедрения новых методов ранней диагностики и схем скрининга рака желудка для своевременного выбора оптимальной тактики его лечения, в том числе с применением молекулярных маркеров, что и определяет актуальность и своевременность диссертационного исследования Быкова И.И.

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

Достоверность результатов исследований не вызывает сомнений. В работе использовано достаточное для получения репрезентативных результатов количество клинического материала, исследования характеризуются высоким методологическим уровнем с использованием высокотехнологичных методов исследования.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы имеют высокую степень обоснованности. Автором использован современный методологический подход к дизайну и выполнению исследований. Обоснованность научных положений подтверждается результатами исследований, их подробным описанием и тщательным статистическим анализом.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Быковым И.И. проведен глубокий анализ литературы, посвященной эпидемиологии рака желудка, роли бактерий и вирусов в его патогенезе, молекулярным основам канцерогенеза желудка, а также значению наследственного фактора в развитии рака желудка.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается большим числом наблюдений – всего 1808 больных раком желудка, из которых в первый этап исследования было включено 800 пациентов, проходивших обследование, лечение и находившихся на динамическом наблюдении с целью определения молекулярных маркеров, которые могут быть включены в комплексную панель для формирования алгоритма персональной диагностики, лечения и определения прогноза рака желудка; из этой группы впоследствии было отобрано 289 пациентов для исследования образцов на молекулярные маркеры, которые были разделены на три подгруппы. Необходимо отметить, что впервые оценка молекулярных маркеров для персонализации



хирургического и комбинированного лечения больных с предварительным диагнозом Рак желудка осуществлена на российской выборке пациентов.

Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы фактическими данными. Статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов, оформление текста диссертации проведены автором лично на высоком уровне.

Результаты, полученные в ходе собственных исследований, полностью соответствуют поставленным задачам.

На основе полученных в результате исследования данных автором впервые предложен персонализированный подход одновременно к диагностике, хирургическому и комбинированному лечению, оценке прогноза у больных раком желудка на основе изучения молекулярных маркеров; разработан и апробирован алгоритм персонализированного подхода к лечению больных раком желудка на основе системы молекулярных маркеров, позволяющий повысить степень онкологического радикализма и продолжительность жизни у больных раком желудка.

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

Автором проведена оценка возможности применения молекулярных маркеров у больных раком желудка с целью выбора персонализированного подхода к диагностике, лечению и оценке прогноза у данной категории больных.

Быковым И.И. проведено адаптирование панели молекулярных маркеров рака желудка с целью использования для диагностики, оценки эффективности комбинированного лечения и прогнозирования развития рецидива заболевания, а также изучена целесообразность определения молекулярных маркеров для персонализации лечения больных раком желудка.

Автором разработан, апробирован и внедрен в клиническую практику алгоритм персонализированного подхода к определению тактики ведения

больных раком желудка, основанный на молекулярных маркерах, позволяющий в более короткие сроки определить план диагностики, лечения и мониторинга данной категории пациентов, а также разработан алгоритм персонализированного выбора объема операции на желудке и комбинированного лечения с учетом молекулярных маркеров.

Быковым И.И. проведена оценка адекватности проводимого хирургического и химиотерапевтического лечения у пациентов с местно-распространенным раком желудка с использованием персонализированного подхода, в основе которого лежат не только морфологические критерии, но и молекулярные маркеры.

Результаты исследования 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).

Материалы диссертационного исследования использовались при выполнении НИР по государственному заказу «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармакологическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований» (Рег. № 01.2.006.06352), а также при выполнении гранта РФФИ №18-015-0033А «Молекулярное профилирование опухолей для выявления новых генов, отвечающих за развитие спорадического, наследственного и семейного рака желудка».

Также по результатам исследования получен патент №2713907 на изобретение «Способа персонализации медицинской помощи пациентам с



раком желудка» (дата регистрации 11 февраля 2020 года, срок действия до 26 ноября 2039 года).

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

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.

### **Оформление и содержание работы**

Клинический материал для основного этапа исследования составили 800 пациентов с предварительным диагнозом Рак желудка, проходивших обследование и лечение с 2008 по 2016 гг. Из них у 289 пациентов были отобраны для исследования образцы ткани на молекулярные маркеры и у 226 было выполнено данное исследование. В дальнейшем 289 пациентов были разделены на три подгруппы. В первую подгруппу вошли 106 пациентов, материал от которых послужил основой для оценки возможности определения маркеров в рамках дифференциальной диагностики рака

желудка, что включало определение метилирования генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *TUSC3*, *DAPK*, экспрессии генов *hTERT*, *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *PTGS2*, *TP53*, активности теломеразы; сопоставление показателей маркеров проводилось с контрольной группой из 50 пациентов, страдавших желчнокаменной болезнью, в отсутствие возможных поражений слизистой желудка. Во вторую подгруппу вошли 80 пациентов, у которых определялись полиморфизмы генов *TYMS* и *TP53* с целью оценки значения данных параметров для проведения комбинированного лечения. В третью подгруппу вошли 103 пациента, у которых проводилось определение метилирования генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *TUSC3*, *DAPK*, *RUNX3* с целью прогнозирования возможного возникновения рецидива заболевания после проведенного лечения.

Диссертационная работа Быкова И.И. изложена на 242 страницах, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 284 источника, из них 76 отечественных и 208 зарубежных.

Работа иллюстрирована 16 рисунками и 23 таблицами. Диссертация логично выстроена, изложена хорошим научным языком, содержит ясные и четкие формулировки.

Во **введении** автором обоснована актуальность проблемы, обозначены цель и задачи исследования, изложена научная новизна и научно-практическая значимость результатов исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, обоснована степень достоверности результатов проведенных исследований, представлены данные о внедрении в практику, а также об апробации результатов исследования.

В **первой главе** представлен обзор литературы, посвященный



эпидемиологии рака желудка, проблеме мультифакториальности рака желудка, роли бактерий и вирусов в патогенезе рака желудка. Автором представлена характеристика предраковых повреждений слизистой оболочки желудка, изложены исторические этапы молекулярных исследований рака желудка, молекулярные основы канцерогенеза желудка, показано значение наследственного фактора в развитии рака желудка, а также описаны полногеномные исследования при раке желудка. По результатам анализа литературы автором были намечены пути решения задач по выбору набора генов, информативного для предоперационного подтверждения злокачественной трансформации слизистой оболочки, для обоснованности органосохраняющих операций, определения генетической чувствительности пациента к избираемому варианту химиотерапии и определению прогноза заболевания с целью персонализации тактики ведения пациентов с предполагаемым диагнозом «рак желудка».

Во второй главе приведена характеристика использованного в работе клинического материала и методов исследования. В статистической обработке данных автором использованы современные компьютерные программы.

В третьей главе представлены основные результаты проведенного исследования.

В ходе исследования показана возможность использования метилирования генов *RASSF1A*, *MLH1*, экспрессии генов *MMP7*, *hTERT*, *BIRC5* и активности теломеразы для дооперационной дифференциальной диагностики у пациентов с предварительным диагнозом Рак желудка.

Показана возможность использования определения полиморфизмов генов *TYMS* и *TP53* в качестве критерия выбора комбинированного лечения больных местно-распространенным раком желудка, которым после радикальной операции планируется химиотерапия с применением схем на основе фторпиримидинов. Автором показано, что генотипы 3R/2R, Arg/Pro и Arg/Arg связаны с лучшей эффективностью схем химиотерапии на основе

фторпиримидинов, а генотипы 3R/3R и Pro/Pro – с худшей.

В ходе исследования показана возможность использования определения аномального метилирования генов *CDH1*, *TUSC3*, *RUNX3* для оценки состояния слизистой оболочки культи желудка после проведенного оперативного лечения для динамического наблюдения за больными с целью раннего выявления рецидива заболевания.

Предложен алгоритм персонализированного ведения пациентов с предполагаемым диагнозом – Рак желудка, основанный на использовании молекулярных маркеров, предполагающий возможность диагностики, определения тактики ведения пациента и последующего мониторинга.

В четвертой главе обсуждены результаты исследования и проведена оценка применения алгоритма, основанного на использовании молекулярных маркеров, для персонализированного ведения больных с предполагаемым диагнозом Рак желудка, при этом автор отдельно анализирует компоненты алгоритма, используемые для персонализации диагностики, персонализации подхода к комбинированному лечению и персонализации мониторинга и выявления рецидива заболевания. Автор показывает, что применение алгоритма, основанного на использовании молекулярных маркеров для персонализированного ведения больных с предполагаемым диагнозом Рак желудка, улучшает эффективность ведения как на этапе диагностики, так на этапах лечения и мониторинга.

В заключении автором обобщены результаты проведенной работы. Быков И.И. подчеркивает, что улучшение результатов лечения больных раком желудка во многом связано с применением персонализированного подхода, который должен быть применен как на этапе диагностики заболевания, так и в процессе лечения и дальнейшего наблюдения за пациентом. Одним из основных инструментов данного персонализированного подхода являются молекулярные маркеры, при этом 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 отражают содержание работы, соответствуют цели, задачам исследования и положениям, выносимым на защиту, в полной мере отражая результаты научного поиска.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями и в полной мере отражает основные положения диссертации.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию Быкова И.И. нет.

### **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.

**Официальный оппонент**

руководитель отдела лабораторной генетики  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук

Цуканов Алексей Сергеевич

Подпись д.м.н. Цуканова А.С. заверяю

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук

Титов Александр Юрьевич

15.11.2022

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Почтовый адрес: 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 1

Телефон: 8 (499) 642-54-41 (доб. 1332)

E-mail: info@gnck.ru

