

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель генерального
директора ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.
Бурназяна ФМБА России,
доктор медицинских наук, профессор



Бушманов Андрей Юрьевич

«14» ноября 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Быкова Игоря Игоревича на тему «Аспекты персонализации лечения больных раком желудка с учетом молекулярных маркеров», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 1.5.7. Генетика

Актуальность темы выполненной работы

Одним из современных подходов в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями является персонализация диагностики и лечения для каждого пациента, в основе которой лежит стратегия профилактики, диагностики и лечения болезней на основе данных о биомаркерах организма, определяемых молекулярно-генетическими особенностями конкретного человека.

Применение молекулярных маркеров, основанных на использовании геномных технологий, является принципиально новым уровнем постановки диагноза, при котором оценивается экспрессия отдельных генов, их мутации, продукты биосинтеза.

В диссертационной работе Быкова И.И. работе проведен поиск путей реализации принципа персонализированного подхода в определении тактики ведения больных раком желудка и улучшения результатов лечения посредством перспективных молекулярных маркеров, которые позволят одновременно решать вопросы диагностики, лечения и мониторинга данной категории пациентов.

Все вышесказанное подтверждает актуальность и своевременность диссертационного исследования, цель которого – улучшить результаты лечения больных раком желудка, используя персонализированный подход на основе молекулярных маркеров.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Работа Быкова И.И. «Аспекты персонализации лечения больных раком желудка с учетом молекулярных маркеров» является частью исследований, которые проводятся на кафедре онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые предложен персонализированный подход к диагностике, хирургическому и комбинированному лечению, оценке прогноза у больных раком желудка на основе изучения молекулярных маркеров, впервые разработан и апробирован алгоритм персонализированного подхода к лечению больных раком желудка на основе системы молекулярных маркеров.

Впервые показано, что использование основанного на персонализированном подходе алгоритма определения тактики ведения пациентов с предварительным диагнозом Рак желудка, который в свою очередь построен на использовании молекулярных маркеров, при выполнении резекций желудка в объеме R0 и при условии расширенной лимфаденэктомии правомочно и повышает степень онкологического радикализма и продолжительность жизни у больных раком желудка.

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).

Материалы работы использованы для выполнения гранта РФФИ №18-015-0033А «Молекулярное профилирование опухолей для выявления новых генов, отвечающих за развитие спорадического, наследственного и семейного рака желудка».

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость диссертационного исследований Быкова И.И. состоит в том, что полученные результаты создают теоретические и методологические основы совершенствования организационных механизмов улучшения оказания онкологической помощи населению, в частности больным с раком желудка.

Автором проведена оценка возможности применения молекулярных маркеров у больных раком желудка с целью выбора персонализированного подхода к диагностике, лечению и прогнозу заболевания, проведено адаптирование панели молекулярных маркеров рака желудка с целью их использования для диагностики, оценки эффективности комбинированного лечения и прогнозирования развития рецидива заболевания, а также показана целесообразность определения молекулярных маркеров для персонализации лечения больных раком желудка.

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).

Личный вклад автора

Доля личного участия автора соответствует требованиям, предъявляемым к авторам диссертационного исследования.

Исследователем лично определено направление исследования, сформулированы цели и задачи, разработан план исследования, выбраны методы для его реализации. Быковым И.И. самостоятельно проведен отбор пациентов, собраны анамнестические данные, определены клинико-диагностические исследования, осуществлено наблюдение больных в динамике.

Быков И.И. самостоятельно обработал полученные клинические данные, провел статистический анализ и обобщение полученных данных исследований, сопоставил результаты собственной работы с имеющимися в литературе данными, изложил результаты исследования в тексте диссертации.

Автором лично проведена большая часть клинических наблюдений, комплексное обследование и лечение (включая предоперационную подготовку, многие из оперативных вмешательств, послеоперационный период), а также ведение больных при контрольном обследовании. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования от постановки цели и задач до обсуждения результатов, и формулировки выводов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Исходя из многогранности диссертационного исследования, включающего в себя изучение широкий спектр молекулярных маркеров рака желудка с целью использования для диагностики, оценки эффективности комбинированного лечения и прогнозирования развития рецидива заболевания, выводы и основные положения работы могут быть успешно использованы как в практической работе медицинских организаций

онкологического профиля, так и в учебном процессе кафедр фундаментального и клинического профилей.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 25 научных работ, в том числе 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 – 12; статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, др.) – 3; публикаций в сборниках материалов международных научных конференций – 2; статей в иных изданиях – 5; а также патент, монография и руководство.

Структура и содержание работы

Диссертация Быкова И.И. написана в традиционном стиле, изложена на 242 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 284 источников, из них 76 – отечественных и 208 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 16 рисунками.

Во введении автором изложена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна и научно-практическая значимость результатов исследования, раскрыты методология и методы исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту, обоснована степень достоверности результатов проведенных исследований, а также показаны данные об апробации полученных результатов и внедрении их в практику.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором не только приводятся, но и критически оцениваются современные данные, касающиеся

эпидемиологии, этиологии и патогенеза рака желудка, а также предраковых повреждений слизистой оболочки желудка, исторические этапы молекулярных исследований рака желудка, молекулярные основы канцерогенеза желудка, значение наследственного фактора в развитии рака желудка.

Глава написана хорошим языком, читается с интересом и свидетельствует о глубоком понимании автором освещенных работ.

Во второй главе представлена характеристика использованного в работе клинического материала и методов исследований. Статистическая обработка массива данных проводилась с помощью современных программ. Глава содержательна, представлена очень четко.

В третьей главе представлены основные результаты исследования. Проведен анализ молекулярных маркеров и выбраны наиболее перспективные маркеры для определения у пациентов с предполагаемым диагнозом Рак желудка. На отдельных подгруппах проведена оценка возможности применения комплекса молекулярных маркеров у больных с предполагаемым диагнозом Рак желудка с целью проведения дифференциальной диагностики заболевания, проведена оценка возможности использования маркеров в тактики ведения пациентов с установленным диагнозом Рак желудка, а также применения маркеров для мониторинга пациентов после проведенного лечения по поводу рака желудка. Автором разработать алгоритм персонализированного подхода к выбору тактики ведения больных с предполагаемым диагнозом Рак желудка.

Глава четвертая посвящена обсуждению результатов исследования и оценке эффективности использования предложенного алгоритма персонализированного подхода к тактике ведения пациент с предполагаемым диагнозом Рак желудка основанного на применении молекулярных маркеров.

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

пациентов. В данную систему вошли следующие показатели: метилирование генов *RASSF1A*, *MLH1*, экспрессия генов *MMP7*, *hTERT*, *BIRC5*, а также активность теломеразы, определяемые при подозрении на рак желудка с целью улучшения диагностики, оценка полиморфизмов генов *TYMS* и *TP53*, при подтверждении диагноза Рак желудка с целью выбора адекватной комбинированной терапии; метилирование генов *CDH1*, *TUSC3*, *RUNX3*, определяемые в рамках динамического наблюдения за пациентами, которым проведено лечение по поводу рака желудка, с целью оценки прогноза, исключения рецидива и генерализации опухолевого процесса в отдаленном послеоперационном периоде для более раннего выявления рецидива.

Автор убедительно доказывает эффективность алгоритма, основанного на использовании молекулярных маркеров для персонализированного ведения больных с предполагаемым диагнозом Рак желудка, что позволяет повысить эффективность ведения пациентов как на этапе диагностики, так на этапах лечения и мониторинга.

В заключении обобщены результаты проведенной работы.

Сформулированные выводы отражают содержание работы, соответствуют цели и задачам исследования, в полной мере отражая результаты проделанного научного поиска.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями и соответствует содержанию диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Результаты исследований изложены в диссертационной работе ясно и подробно, их достоверность определена выбором современных компьютерных программ обработки данных (Microsoft Office и статистический пакет PASW Statistics 18.0 (SPSS Inc, США), репрезентативным объемом наблюдений и обоснованным использованием статистических методов, адекватных цели и задачам исследования.

Автором выполнен большой объем наблюдений и проведен детальный анализ полученных результатов, что в совокупности позволило решить поставленные задачи и достигнуть цели исследования. Выводы полностью соответствуют цели и задачам работы, четко сформулированы и непротиворечивы. Практические рекомендации основываются на полученных результатах исследования, определяют научно-практические перспективы проведенного исследования.

Принципиальных замечаний по сути представленной диссертации нет. Имеются отдельные редакционные погрешности в тексте диссертации, что не снижает научной и практической ценности диссертационной работы.

Рекомендации по использованию материалов диссертации в учебных целях

Материалы диссертации могут использоваться как информационная база для обучения студентов, ординаторов, аспирантов, а также врачей, проходящих курсы повышения квалификации.

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 как в онкологии, так и в генетике, посвященное решению крупной научной проблемы, имеющей важное социально-экономическое значение.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении

высшего образования Первый Московский государственный медицинский 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 ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 1.5.7. Генетика.

Отзыв на диссертацию И.И. Быкова заслушан и утвержден на заседании Секции по клиническим и биомедицинским технологиям Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» от 09 ноября 2022 года, протокол № 11-1.

Заместитель главного врача по хирургической помощи –
руководитель Центра хирургии и трансплантологии
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии,
эндоскопии, хирургической патологии,
клинической трансплантологии и органного донорства
МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.

 С.Э. Восканян

Подпись Члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н. С.Э. Восканяна
заверяю

Заведующий Научно-организационным отделом –
Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
к.м.н

 Е.В. Голобородько

Восканян Сергей Эдуардович. Член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук. Заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова 23., E-mail: fmbc@fmbamail.ru. Сайт: <http://fmbafmbc.ru/>, тел. +7 (499) 236-90-80.