

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук Кузьмичева Дмитрия Владимировича, ведущего научного сотрудника отделения абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», на диссертационную работу Гончарова Сергея Владимировича «Клинико-молекулярные фенотипы как основа дифференцированного подхода к лечению колоректального рака», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа С.В. Гончарова посвящена изучению клинико-молекулярных фенотипов колоректального рака и их роли в дифференцированном подходе к его лечению.

Согласно актуальным эпидемиологическим данным, колоректальный рак, включающий в себя рак ободочной и прямой кишки, сохраняет лидирующие показатели в структуре онкологической заболеваемости и смертности, несмотря на очевидные успехи, достигнутые в последнее время за счет внедрения эффективных технологий его выявления и лечения. Тем не менее, если обсуждать проблемы обнаружения КРР и предопухолевых заболеваний толстой кишки, сохраняется насущная потребность совершенствования методик, используемых в рамках программ диспансеризации у фокусных групп риска, что связано с экономическими, организационными и техническими сложностями проведения массового эндоскопического обследования населения, особенно в условиях малых или удаленных населенных пунктов. В этой связи, предложенная автором диагностическая методика дифференциальной диагностики изменений слизистой всех отделов толстой кишки на основе исследования профилей экспрессии образцов щеточной биопсии нижнеампулярного отдела прямой кишки представляет существенный практический интерес.

Второй актуальной проблемой, затрагиваемой автором в работе, является разработка способов прогнозирования течения колоректального рака на основе предиктивных математических моделей. Нынешнее столетие ознаменовалось интенсивным поиском биологических предикторов прогноза различных

онкологических заболеваний. Колоректальный рак не стал исключением и молекулярно-генетические исследования колоректальной аденокарциномы, а впоследствии и ее микроокружения, позволили, с одной стороны, глубже понять ее гетерогенность, а с другой, дифференцировать различные варианты течения этого заболевания. И здесь основная роль принадлежит клинико-молекулярным фенотипам, позволяющим приблизиться к практической реализации идеи персонализированной медицины в онкологии и тем самым улучшить результаты лечения.

Таким образом, проведенное Гончаровым Сергеем Владимировичем исследование, несомненно, является актуальным.

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

Автором исследованы молекулярно-генетические показатели не только образцов колоректальной аденокарциномы, отобранные у пациентов в локальных стадиях этого заболевания, но и, что представляется весьма важным с позиций системности протекающих в процессе канцерогенеза изменений, образцы слизистой здоровых людей, пациентов с гиперпролиферативными и воспалительными заболеваниями толстой кишки, а также образцы слизистой оболочки при колоректальном раке без опухолевого роста. При этом качество проведения пробоподготовки, самой ОТ-ПЦР, наличия необходимых контролей и сам объем исследования, включая медиану наблюдения за пациентами с КРР в локальных стадиях достаточны для решения задач, поставленных в работе и обоснования положений и выводов, сформулированных в диссертации.

Степень достоверности полученных результатов

Для статистической обработки результатов исследования Гончаровым С.В. были использованы современные методы математического прогностического моделирования, включая регрессионный и дискриминантный анализ, импутацию, методы «бинарного дерева классификации» и «случайных лесов».

Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейшего поиска

биологических предикторов прогноза колоректального рака и системность процессов стартовавшего канцерогенеза с вовлечением в него всей толстой кишки как единого органа.

Выводы работы полностью соответствуют полученным результатам и согласуются с поставленными в исследовании задачами.

Научная новизна

Автором изучены и предложены для практического применения профили экспрессии мРНК образцов щеточного соскоба неизменной слизистой оболочки прямой кишки при колоректальном раке, предраковых, гиперпролиферативных, воспалительных заболеваниях толстой кишки.

Установлено, что показатели экспрессии мРНК генов-участников прогностических моделей имеют критические значения, которые также были определены в результате работы.

Получены доказательства, свидетельствующие о появлении молекулярно-генетических изменений в опухоли и ее окружении, зависящие от эмбрионально-анатомического отдела толстой кишки, в котором она возникла, и формирующих прогноз течения КРР.

Практическая значимость работы

Практическая значимость работы заключается в разработке нового метода молекулярной диагностики патологии толстой кишки, в основе которого лежит исследование профилей экспрессии мРНК разных панелей генов. Использование этого метода может способствовать улучшению результатов выявления колоректального рака в ряде случаев, особенно когда использованием традиционных диагностических методик по тем или иным причинам затруднено. В исследовании также предложены прогностические математические модели, оценивающие прогноз течения КРР, которые полезно использовать при формировании программ диспансерного наблюдения после лечения с целью своевременного выявления метастатической болезни, а также при оценки эффективности той или иной терапевтической стратегии.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Гончарова С.В. оформлена в соответствии с текущими требованиями на 285 страницах машинописного текста, иллюстрирована 76 таблицами, 19 диаграммами, 26 рисунками и включает в себя введение, четыре основные главы: обзор литературы, материал и методы лечения, клинкоморфологическую характеристику обследованных пациентов, молекулярно-генетическую характеристику толстой кишки в норме и патологии, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Последний включает в себя 338 источников: из них 14 русскоязычных, 314 зарубежных.

Во введении диссертационной работы отражены актуальность изучаемых проблем, научная новизна и практическая значимость исследования. Цель и задачи сформулированы четко.

В обзоре литературы автором обобщены вопросы эпидемиологии и факторов риска колоректального рака, патогенетические его механизмы развития, проблемы и возможности его выявления и лечения в локализованных стадиях. С критической точки зрения отражены перспективы использования молекулярно-генетических исследований в диагностике и лечении КРР.

В главе, посвященной материалам и методам работы, дано исчерпывающее изложение использованных методик, в том числе диагностических, лекарственных, лучевых и хирургических. Охарактеризован объект исследования, а также сформулированы критерии включения и исключения из него. Отдельно представлена роль исследованных генов, описана методика пробоподготовки биологических образцов. Подробно обсужден примененный арсенал математических и статистических методов.

В главе «Клинкоморфологическая характеристика обследованных пациентов» наглядно отражена структура изучаемой группы пациентов с КРР, продемонстрированы варианты неoadьювантного и адьювантного лечения и представлена подробная морфологическая характеристика имевшихся гистологических вариантов опухоли.

С главы «Молекулярно-генетическая характеристика слизистой толстой

кишки в норме и патологии» начинается представление собственных результатов исследования. Эта глава состоит из пяти частей. Первый посвящен анализу молекулярно-генетических показателей слизистой оболочки толстой кишки у здоровых людей и пациентов с колоректальным раком вне опухоли. В этой части Гончаровым С.В. обнаружена связь профилей экспрессии мРНК использованной панели генов-участников сигнальных путей канцерогенеза в изучаемых образцах с эмбрионально-анатомическим отделом толстой кишки, возрастом, наличием гиперпролиферативных изменений. Автор обращает внимание, что прямая кишка имеет особый молекулярный экспрессионный профиль. В последующем, это открытие позволило оценить возможность использования профиля экспрессии в образцах щеточной биопсии прямой кишки с целью молекулярной диагностики патологических изменений слизистой всей толстой кишки. Было выявлено, что изучение молекулярных изменений слизистой толстой кишки может с точностью до 96,7% выявлять колоректальный рак любой локализации. Третья часть этой главы представляет результаты оценки экспрессии генов в образцах колоректального рака в локальных стадиях согласно задачам работы. Была обнаружена связь изменений экспрессии с глубиной инвазии опухоли, степенью дифференцировки и лимфогенным метастазированием. Также проведена оценка профилей экспрессии в зависимости от характера мутаций в генах *RAS*. Автором был выявлен специфический профиль экспрессии, характерный для мутантного *RAS*, который характеризуется повышением агрессивности течения КРР, усилением роста опухоли, инвазии и метастазирования.

Украшением диссертационной работы является четвертая часть этой главы, где проведена оценка риска прогрессирования колоректального рака с использованием полученных молекулярно-генетических данных. Именно здесь продемонстрированы созданные автором клинико-молекулярные фенотипы с использованием объединенного массива показателей экспрессии панели генов, полученных для образцов колоректального рака и образцов неизменной слизистой и проведена оценка их клинической значимости с точки зрения прогнозирования результатов лечения. Здесь автором отдельно обсуждается не

влияние отдельных клинико-морфологических или молекулярно-генетических показателей на срок безрецидивной выживаемости при КРР в локальных стадиях, а их групп, объединенных общими функциональными свойствами и обращается внимание на достаточно низкий коэффициент влияния адьювантной лекарственной терапии на нее, что еще больше актуализирует вопрос об объективизации показаний к ее проведению, особенно при 2 и 3 стадиях заболевания.

Финальная, пятая часть этой главы представляет возможности прогнозирования развития прогрессирования при колоректальном раке на основе логистических прогностических математических моделей с оценкой их качества и определением критических значений включенных в них переменных.

В заключении С.В. Гончаров обобщает полученные результаты и сравнивает их с отечественными и зарубежными научными работами и исследованиями.

Полученные данные интересны с фундаментальной и с практической точки зрения. В работе продемонстрированы перспективы использования молекулярных методик для эффективного решения насущных вопросов вторичной и третичной профилактики КРР. Автором выполнено законченное исследование, все поставленные задачи решены, цель работы успешно достигнута.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 18 печатных работ, среди которых 11 статей в рейтинговых рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа С.В. Гончарова «Клинико-молекулярные фенотипы как основа дифференцированного подхода к лечению колоректального рака» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема - определены возможности

дифференцированного подхода к лечению и профилактике прогрессирования колоректального рака на основе определения молекулярно-генетических показателей различных эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки, что имеет существенное значение для онкологии, соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 26.09.2022 № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор - Гончаров Сергей Владимирович - заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник

отделения абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии)

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

д.м.н.

Кузьмичев Дмитрий Владимирович

Подпись д.м.н. Д.В. Кузьмичева Д.В. заверяю:

Ученый секретарь



ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Кубасова Ирина Юрьевна

05.06.2024

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
тел. +7 (499) 324-24-24
e-mail: info@ronc.ru

В диссертационный совет 21.1.056.01
на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации С.В. Гончарова «Клинико-молекулярные фенотипы как основа дифференцированного подхода к лечению колоректального рака», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Фамилия, имя, отчество	Кузьмичев Дмитрий Владимирович
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник, отделение абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии)
Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон E-mail	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115522, г. Москва, Каширское шоссе 23 +7 (499) 324-24-24 info@ronc.ru
Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация	Доктор медицинских наук 14.01.12 – Онкология
Ученое звание	
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<ol style="list-style-type: none">1. Хирургические аспекты формирования кишечных стом в онкологии. Обзор литературы / А. С. Горбунова, Д. В. Кузьмичев, З. З. Мамедли [и др.] // Тазовая хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 54-59. – DOI 10.17650/2686-9594-2023-13-2-54-59.2. Консолидирующая химиотерапия в режиме CapOx после химиолучевой терапии улучшает выживаемость пациентов с местнораспространенным раком прямой

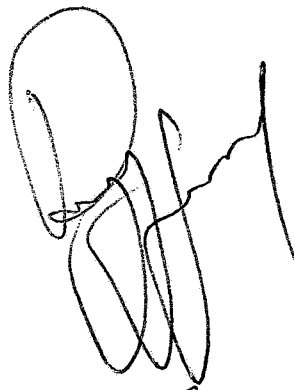
кишки / Д. В. Кузьмичев, З. З. Мамедли, М. В. Черных [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 59-63. – DOI 10.33266/1024-6177-2022-67-5-59-63.

3. Роль интенсификации неоадьювантного лечения больных местнораспространенным раком прямой кишки / А. В. Польшовский, Д. В. Кузьмичев, З. З. Мамедли [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 50-58. – DOI 10.12737/1024-6177-2021-66-5-50-58.
4. Частота достижения полного лечебного патоморфоза при использовании sandwich-терапии местнораспространенного рака прямой кишки / А. А. Анискин, Д. В. Кузьмичев, З. З. Мамедли [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9, № 1(31). – С. 45-54. – DOI 10.33029/2308-1198-2021-9-1-45-54.
5. Отдаленные 3-летние результаты использования sandwich-терапии у пациентов с местно-распространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки / А. А. Анискин, Д. В. Кузьмичев, З. З. Мамедли, А. В. Польшовский // Тазовая хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 29-35. – DOI 10.17650/2686-9594-2021-11-2-29-35.
6. Экстрамуральная сосудистая инвазия как фактор отдаленного метастазирования у больных местнораспространенным раком прямой кишки / А. В. Польшовский, Д. В. Кузьмичев, З. З. Мамедли [и др.] // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66, № 2. – С. 155-159. – DOI 10.37469/0507-3758-2020-66-2-155-159.
7. Возможность проведения комплексного лечения пациентов с осложненным местнораспространенным и рецидивным раком прямой кишки. исследование случай-контроль / В. А. Иванов, С. С. Гордеев, З. З. Мамедли [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 263-271.
8. Патент № 2701143 С1 Российская Федерация, МПК А61N 5/10, А61К 31/7068, А61Р 35/00. Способ лечения рака прямой кишки с использованием персонализированного подхода : № 2018141532 : заявл. 26.11.2018 : опубл.

	<p>25.09.2019 / З. З. Мамедли, С. С. Гордеев, Д. В. Кузьмичев [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России).</p>
--	---

Согласен на обработку персональных данных.

ведущий научный сотрудник отделения
абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии)
Д.М.Н.



Кузьмичев Д.В.

Подпись Кузьмичева Д.В. заверяю:

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



Кубасова И.Ю.

15.03.2024



ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,

доктора медицинских наук Новиковой Инны Арнольдовны, заместителя генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, на диссертационную работу Гончарова Сергея Владимировича «Клинико-молекулярные фенотипы как основа дифференцированного подхода к лечению колоректального рака», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы исследования. Диссертационная работа С.В. Гончарова посвящена исследованию роли клинико-молекулярных фенотипов в дифференцированном подходе к лечению колоректального рака (КРР).

В структуре онкологических заболеваний как в России, так и в мире, КРР сохраняет свою ведущую роль. Бурное развитие биомедицинских технологий позволило добиться существенного прогресса в диагностике и лечении КРР, но, по-прежнему, удовлетворенность отдаленными результатами далека от идеала. Однако именно молекулярно-генетические исследования в онкологии заложили прочный научный фундамент, позволяющий разрабатывать и совершенствовать дифференцированные терапевтические стратегии у пациентов с колоректальным раком и оценивать их эффективность. Кроме того, методы молекулярной диагностики КРР уже широко внедряются в нашей стране и в других развитых странах. Работами многих авторов доказано, что они конкурируют по эффективности с традиционным эндоскопическим исследованием и естественным образом предваряют его при проведении различных программ диспансеризации. Опираясь на некоторые организационно-технические аспекты, ограничивающие проведение распространенных биохимических и молекулярных диагностических исследований по раннему выявлению колоректальной аденокарциномы и предопухолевых заболеваний толстой кишки, в работе автором предложен оригинальный метод дифференциальной диагностики патологии толстой кишки на основании исследования профилей экспрессии щеточной биопсии слизистой

прямой кишки, что подчеркивает ее научную новизну.

Трудности третичной профилактики КРР, в основе которой лежит своевременное выявление метастатической болезни, напрямую связаны с колоссальной биологической неоднородностью колоректальной аденокарциномы, обусловленной различными путями канцерогенеза, активация которых привела к ее развитию. И именно молекулярно-генетические исследования позволяют обнаружить биологические маркеры прогноза этого заболевания и, таким образом, объективно его оценить и использовать в повседневной клинической практике. Решению этих задач посвящена вторая часть работы, сделанной автором. Представленные результаты позволяют наметить пути дальнейших исследований в этом направлении, а клинико-молекулярным фенотипам при этом принадлежит важнейшая роль.

Таким образом, работа Гончарова Сергея Владимировича является актуальной для современного практического здравоохранения и науки с точки зрения совершенствования вторичной и третичной профилактики колоректального рака.

Степень обоснованности научных положений. Благодаря всесторонней молекулярно-генетической оценке 1286 биологических образцов, включающих образцы колоректальной аденокарциномы и неизменённой слизистой толстой кишки у здоровых людей и при различной патологии, качества их проведения, объем исследования достаточен для решения задач, поставленных в работе и обоснования положений и выводов в ней сформулированных.

Современные методы математического моделирования и оценки зависимостей были использованы автором для оценки результатов проведенных исследований. Полученные результаты подтверждают опубликованные данные о необходимости дальнейшего поиска маркеров прогноза течения колоректального рака вне патоморфологической стадии с кластеризацией получаемого массива клинико-морфологических и молекулярно-генетических данных в специфические опухолевые фенотипы,

позволяющие дифференцировать (персонифицировать) заболевание. Выводы работы соответствуют полученным результатам и согласуются с современными представлениями о важности молекулярно-генетических показателей колоректальной аденокарциномы и ее окружения для оценки эффективности существующих и перспективных терапевтических стратегий и прогнозирования течения КРР.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Использование для обработки полученных данных современных методов математической статистики обеспечивает их достоверность.

Выявление критических показателей экспрессии мРНК генов-участников прогностических математических моделей и проверка их качества продемонстрированы в представленном исследовании, что подтверждает высокую теоретическую значимость работы Гончарова С.В. Данное исследование расширяет наши представления о возможностях молекулярно-генетических исследований колоректальной аденокарциномы с учетом ее эмбрионально-анатомической локализации в разработке дифференцированных терапевтических стратегий, оценки их эффективности и повышении качества прогнозирования течения КРР.

Автором представлен ряд результатов, обладающих научной новизной: изучены экспрессионные профили панели исследуемых генов образцов щеточного соскоба неизменной слизистой оболочки прямой кишки при патологических изменениях слизистой толстой кишки, включая колоректальный рак, а также у здоровых людей и обоснована целесообразность проведения молекулярно-генетического исследования не только опухолевых образцов, но и образцов из опухолевого окружения.

Практическая значимость работы. Данное исследование обладает высокой практической значимостью, так как способствует дальнейшему развитию молекулярно-генетических исследований для совершенствования

диагностики и лечения колоректального рака.

В диссертации представлены комплексные предложения, направленные на повышение эффективности мер вторичной и третичной профилактики колоректального рака. Разработанный метод диагностики может быть использован при обследовании контингентов фокусных групп риска путем молекулярно-генетического исследования клеточного материала щеточной биопсии слизистой прямой кишки, полученного в простых амбулаторных условиях, не требующих специального оснащения и предварительной подготовки пациента с подозрением на патологию в толстой кишке.

Повышение эффективности мер третичной профилактики колоректального рака предложено достигнуть путем использования разработанной автором прогностической математической модели риска его прогрессирования с включением клиничко-патоморфологических показателей аденокарциномы и оценкой экспрессии мРНК ряда генов в опухолевых образцах, для которых определены критические пороговые значения, формирующие индивидуальный прогноз при КРР.

Материалы диссертационной работы Гончарова С.В. могут быть использованы в работе врачей первичного медицинского звена и практикующих онкологов. Их целесообразно включить в программу постдипломного обучения клинических ординаторов и аспирантов по специальности «онкология и лучевая терапия».

Оценка содержания диссертации. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, клиничко-морфологическую характеристику обследованных пациентов, молекулярно-генетическую характеристику толстой кишки в норме и патологии, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы.

Во введении автор логично обосновывает актуальность выбранных направлений исследования. Исчерпывающий анализ литературы отражает современное представление о теме исследования, наглядно демонстрирует существующие достижения и результаты, полученные отечественными и зарубежными коллегами по излагаемым проблемам. К недостаткам можно отнести излишнюю подробность описания и детализацию различных факторов риска в главе «Обзор литературы», однако это не умаляет ценности изложенной информации для последующего восприятия материала и не влияет на качество диссертации.

Глава «Материал и методы» изложена подробно и полно. Она детально характеризует исследованные биологические образцы и пациентов, у которых они были отобраны, критерии включения и исключения из исследования. Глава дает клинико-биологическую характеристику исследованных генов, описывает методику выделения мРНК из биологических образцов. В работе использован широкий спектр различных математических и статистических методов, включающий бинарный регрессионный анализ с построением прогностических моделей. В отдельном разделе подробно описаны используемые методы лечения.

В последующих главах прослеживается логичная цепочка изложения результатов и следование избранному оригинальному дизайну исследования. Отдельного внимания заслуживает глава, посвященная онкологическим результатам лечения анализируемых пациентов. Автор не ограничился анализом безрецидивной выживаемости общей группы больных КРР, а детально в отдельной подглаве охарактеризовал группы факторов, на нее влияющие, используя при этом специальный статистический прием.

Глава «Клинико-морфологическая характеристика обследованных пациентов» демонстрирует особенности изучаемой группы больных КРР, биологические образцы которых и были объектом исследования в работе. В ней автором описаны методики неоадьювантной и адьювантной терапии, а также

дана подробная морфологическая характеристика изучаемых образцов.

Основная глава «Молекулярно-генетическая характеристика слизистой толстой кишки в норме и патологии» посвящена результатам исследования.

Первый раздел этой главы представляет экспрессионные профили образцов морфологически неизменной слизистой оболочки толстой кишки у здоровых людей и пациентов с колоректальным раком. Авторам обнаружена их ассоциация с эмбрионально-анатомическим отделом толстой кишки, из которого они отбирались, возрастом, наличием гиперпролиферативных заболеваний. Также автором определен особый молекулярный профиль прямой кишки, что позволило логически продолжить изыскания в этом направлении и провести оценку возможностей использования образцов щеточной биопсии прямой кишки для молекулярной диагностики патологических изменений слизистой всей толстой кишки. Эти результаты продемонстрированы во втором разделе главы.

Третий раздел «Молекулярно-генетической характеристики слизистой толстой кишки в норме и патологии» исследует профили экспрессии мРНК панели изучаемых генов в образцах колоректального рака в локальных стадиях. Исследованы молекулярные параллели с глубиной инвазии опухоли, степенью дифференцировки и лимфогенным метастазированием.

В четвертом разделе этой главы проведена комплексная оценка риска прогрессирования колоректального рака с использованием молекулярно-генетических технологий. Автором использованы морфологические и молекулярно-генетические показатели опухоли и ее окружения для оценки риска его прогрессирования. Данные объединенного массива показателей экспрессии панели генов, полученных для образцов колоректального рака и образцов неизменной слизистой, кластеризованы и на этой основе созданы три молекулярно-генетические фенотипа. В последующем осуществлена оценка клинической значимости выделенных фенотипов с точки зрения прогнозирования результатов лечения.

И, наконец, пятый раздел основной главы демонстрирует возможности прогнозирования развития прогрессирования при колоректальном раке. В этом разделе автор оценивает возможности объективного формирования риска прогрессирования КРР на основе логистических прогностических математических моделей. Качество прогнозирования течения колоректального рака становится удовлетворительным при включении в вышеупомянутые модели в качестве объясняющих переменных не только клинко-морфологические показатели опухоли, но и молекулярно-генетические в виде относительных значений экспрессии ряда генов, участников сигнальных путей канцерогенеза. При этом эти показатели имеют критические значения.

В заключительной главе С.В. Гончаров с критической точки зрения оценивает полученные результаты и логично обосновывает перспективы развития молекулярно-генетических технологий в диагностике и лечении КРР.

По теме диссертационной работы опубликовано 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций, которые в полной мере отражают основные положения диссертационной работы.

Принципиальных замечаний к изложению и содержанию диссертационной работы нет.

Для продолжения дискуссии, я бы хотела задать несколько вопросов:

1. Какое биологическое обоснование лежит в основе предлагаемого метода дифференциальной диагностики патологии толстой кишки на основании исследования экспрессионного профиля материала щеточной биопсии слизистой прямой кишки?

2. На основании каких критериев образы КРР были классифицированы на CMS-подтипы?

3. Учитывалась ли при разработке прогностической математической модели с включением показателей экспрессии мРНК стадия заболевания?

Заключение. Таким образом, диссертационная работа Гончарова Сергея Владимировича «Клинико-молекулярные фенотипы как основа дифференцированного подхода к лечению колоректального рака» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема - реализованы возможности дифференцированного подхода к лечению и профилактике прогрессирования колоректального рака на основе определения молекулярно-генетических показателей различных эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки, что имеет существенное значение для онкологии.

Диссертационная работа С.В. Гончарова соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ № 62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заместитель генерального директора по науке
ФГБУ «НИМЦ онкологии» Минздрава России
доктор медицинских наук

Новикова Инна Арнольдовна

« 08 » 06. 2024 г.

Подпись д.м.н. Новиковой И.А. *И.А. Новикова*

Ученый секретарь
ФГБУ «НИМЦ онкологии» Минздрава России
доктор биологических наук, профессор

Е.А. Дженкова
Дженкова Елена Алексеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИМЦ онкологии» Минздрава России)

344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Тел. +7 (863) 200 1000, +7 (863) 3000 200; E-mail: onko-sekretar@mail.ru

В диссертационный совет 21.1.056.01
на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации С.В. Гончарова «Клинико-молекулярные фенотипы как основа дифференцированного подхода к лечению колоректального рака», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Фамилия, имя, отчество	Новикова Инна Арнольдовна
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по науке
Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон E-mail	ФГБУ «НИМЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63 +7 (863) 200 1000, +7 (863) 3000 200 onko-sekretar@mail.ru
Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация	Доктор медицинских наук, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия
Ученое звание	-
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Оценка ассоциации полиморфизма RS1048943 гена CYP1A1 при колоректальном раке: мета-анализ / О. И. Кит, С. В. Тимофеева, А. О. Ситковская, С.Ю. Филиппова, И.А. Новикова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27, № 2. – С. 37-43. – DOI 10.17116/profmed20242702137. 2. Патент № 2789968 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/574, G01N 33/577. Способ прогнозирования неблагоприятного исхода

локального и местно-распространенного рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения : № 2022118295 : заявл. 05.07.2022 : опубл. 14.02.2023 / О. И. Кит, Е. Ю. Златник, И. А. Новикова [и др.] ; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

3. Изменение цитокинового профиля у пациентов с колоректальным раком на фоне антиVEGF терапии / О. И. Кит, Л. Ю. Владимирова, А. Б. Сагакянц, А.В. Тишина, О.Г. Шульгина, К.М. Закарян, Е.П. Ульянова, И.А. Новикова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 6. – С. 1049-1056. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1049-1056.

4. Профиль экспрессии микроРНК в изолированных циркулирующих опухолевых клетках при колоректальном раке / О. И. Кит, И. А. Новикова, Н. Н. Тимошкина [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2023. – Т. 10, № 1. – С. 49-56. – DOI 10.17650/2313-805X-2023-10-1-49-56.

5. Основные и минорные популяции лимфоцитов: локальные особенности при различных стадиях рака ободочной кишки / А.Б. Сагакянц, Е.А. Дженкова, Э.А. Мирзоян, И.А. Новикова [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. - 2023. - Т. 4. - № 1. - С. 34-42. - DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-4>.

6. Характеристика системного и локального иммунитета и стволовых опухолевых клеток у больных колоректальным раком с различной распространенностью, динамикой и прогнозом / Е. Ю. Златник, И. А. Новикова, Е. С. Бондаренко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 121-134. – DOI 10.15789/1563-0625-COL-2352.

7. Общая выживаемость больных раком ободочной кишки с различным уровнем циркулирующих опухолевых клеток и возможности повышения его прогностической значимости / О. И. Кит, Е. Ю. Златник, И. А. Новикова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 32-39. – DOI 10.21294/1814-4861-2022-21-4-32-39.

8. Новикова, И.А. Особенности экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода -

	<p>Е-кадгерина и ZEB1 - при колоректальном раке / И.А. Новикова, О.И. Кит // Исследования и практика в медицине. - 2021. - Т. 8. - № 2. - С. 23-33. - DOI: https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-2.</p> <p>9. Корреляционный анализ показателей локального иммунитета и эпителиально-мезенхимального перехода больных колоректальным раком в зависимости от уровня циркулирующих опухолевых клеток / А.О. Ситковская, И.А. Новикова, Е.Ю. Златник [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2020. - № 5. - С. 90. - Режим доступа: URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=30107. - DOI: 10.17513/spno.3010.</p> <p>10. Новикова, И.А. Дифференциальная экспрессия микроРНК в опухолевых и нормальных тканях толстой кишки / И.А. Новикова, Н.Н. Тимошкина, Д.С. Кутилин // Якутский медицинский журнал. - 2020. - № 4(72). - С. 74-82. - DOI: 10.25789/YMJ.2020.72.19.</p>
--	---

Согласна на обработку персональных данных.

Заместитель генерального директора по науке,
ФГБУ «НИМЦ онкологии» Минздрава России
доктор медицинских наук

Новикова И.А.

Подпись доктора медицинских наук Новиковой Ирины Арнольдовны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НИМЦ онкологии» Минздрава России
доктор биологических наук, профессор



Дженкова Е.А.

13.03.2024

М.П.

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Цуканова Алексея Сергеевича на диссертационную работу Гончарова Сергея Владимировича «Клинико-молекулярные фенотипы как основа дифференцированного подхода к лечению колоректального рака», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Темой диссертационной работы С.В. Гончарова является изучение роли клинико-молекулярных фенотипов в дифференцированном подходе к лечению колоректального рака.

Колоректальный рак был и остается одним из ведущих заболеваний в структуре онкологической заболеваемости в России и в мире. Несмотря на достигнутый существенный прогресс в диагностике и разработку инновационных терапевтических стратегий отдаленные результаты его лечения нельзя признать полностью удовлетворительными. Достижения молекулярной медицины последних лет позволили глубже понять и объяснить причины сложившейся ситуации, а также наметить пути выхода из нее. Так, широкое распространение в качестве методов молекулярной диагностики уже получили биохимические и иммуногистохимические тесты по обнаружению скрытой крови в кале обследуемого. Активно разрабатываются и внедряются в диагностическую практику тесты по выявлению метилированной ДНК в плазме крови. Однако целый ряд организационно-технических аспектов проведения молекулярных тестов иногда ограничивает полную реализацию возможностей, что позволило автору предложить новый метод молекулярной дифференциальной диагностики патологии толстой кишки на основании исследования профилей экспрессии щеточной биопсии слизистой прямой кишки.

Еще одним важным обстоятельством, предопределяющим значительные трудности в диагностике и лечении колоректального рака является его крайняя анатомическая и фенотипическая неоднородность, обусловленная сложным эмбриогенезом толстой кишки с вовлечением всех трех зародышевых листков и

различных молекулярных сигнальных путей. При развитии КРР эта неоднородность еще больше проявляется сложным геномным ландшафтом, проявляющимся специфическими генетическими и фенотипическими характеристиками опухоли в различных популяциях пациентов.

В таких условиях формирование клинико-молекулярных фенотипов колоректального рака позволит как выявить общие закономерности его течения, так и дифференцировать подход к лечению сделав еще один шаг к развитию персонализированной онкологии.

Таким образом, работа Гончарова Сергея Владимировича, несомненно, является актуальной.

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

Выбор адекватных методов исследования образцов колоректальной аденокарциномы и неизменённой слизистой толстой кишки у здоровых людей и при различной патологии, качество их проведения, наличие всех необходимых контролей и, наконец, объем исследования достаточны для решения задач, поставленных в работе и обоснования положений и выводов, сформулированных в диссертации.

Для обработки собранных данных автором были использованы современные методы математического прогностического моделирования. Полученные результаты хорошо согласуются с отдельными опубликованными данными о системности процессов канцерогенеза при колоректальном раке с вовлечением в него всей толстой кишки как единого органа. Выводы работы полностью соответствуют полученным результатам и хорошо согласуются с современными представлениями о системности канцерогенезе при колоректальном раке.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Применение для обработки полученных данных современных методов математической статистики и соответствие полученных результатов отдельным опубликованным работам свидетельствует об их достоверности.

Имеющаяся гипотеза о необходимости поиска эффективных предикторов

прогноза течения колоректального рака вне его патоморфологической стадии экспериментально доказана в представленном исследовании, что подтверждает высокую теоретическую значимость работы Гончарова С.В. Представленное исследование расширяет наши представления о возможностях молекулярно-генетических исследований колоректальной аденокарциномы с учетом ее эмбрионально-анатомической локализации в разработке дифференцированных терапевтических стратегий.

Научная новизна

В представленной работе, благодаря проведению всестороннего молекулярно-генетического анализа большого количества образцов слизистой при колоректальном раке, предраковых, гиперпролиферативных, воспалительных заболеваниях толстой кишки, а также в норме, автором определены особенности экспрессии ряда генов, участников сигнальных путей канцерогенеза, позволившие выявить их связь с патологическими изменениями толстой кишки, в том числе с основными характеристиками злокачественной опухоли: глубиной инвазии, степенью дифференцировки, метастазированием. Оценка профилей экспрессии опухолевых образцов и ее микроокружения позволяет выделить основные варианты течения КРР с позиций предсуществующего риска прогрессирования, сформировав характерные клиничко-молекулярные фенотипы заболевания.

Практическая значимость работы

Данное исследование обладает высокой практической значимостью, так как будет способствовать дальнейшему развитию молекулярно-генетических исследований в онкоколопроктологии и определению оптимальной панели биологических маркеров прогноза колоректального рака.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по классическому плану и включает в себя введение, четыре основные главы: обзор литературы, материал и методы лечения, клиничко-морфологическую характеристику обследованных пациентов, молекулярно-генетическую характеристику толстой кишки в норме и патологии, заключение, выводы и практические рекомендации. Текст диссертации изложен на 285

страницах машинописного текста, иллюстрирован 76 таблицами, 19 диаграммами, 26 рисунками. Библиографический указатель включает 338 источников: из них 14 русскоязычных, 314 зарубежных.

В главе «Обзор литературы» автор рассматривает общие вопросы эпидемиологии и факторов риска колоректального рака, патогенетические механизмы развития, проблемы и возможности его выявления и лечения в локализованных стадиях, а также перспективы использования молекулярно-генетических исследований для решения задач вторичной и третичной профилактики КРР. Обзор написан понятным литературным языком, облегчающим восприятие представленного материала.

Глава «Материал и методы» содержит исчерпывающее изложение всех использованных методик в работе. Характеризует объект исследования, критерии включения и исключения из него. Дает клинико-биологическую характеристику исследованных генов, описывает методику выделения мРНК из биологических образцов. В работе использован широкий арсенал современных математических и статистических методик, включающий регрессионный анализ с построением прогностических моделей. В отдельном разделе подробно описаны используемые методы лечения.

Глава «Клинико-морфологическая характеристика обследованных пациентов» самым подробным образом описывает структуру имеющейся выборки больных КРР, биологические образцы которых были объектом исследования в работе. В ней продемонстрированы используемые методики проведенного неоадьювантного и адьювантного лечения и дана подробная морфологическая характеристика имевшихся вариантов колоректальной аденокарциномы.

Основная глава «Молекулярно-генетическая характеристика слизистой толстой кишки в норме и патологии» представляет результаты исследования. Она состоит из пяти основных разделов. Первый посвящен анализу молекулярно-генетических характеристик морфологически неизменной слизистой оболочки толстой кишки у здоровых людей и пациентов с колоректальным раком. Установлена ассоциация профилей экспрессии использованной панели генов в

изучаемых образцах с эмбрионально-анатомическим отделом толстой кишки, возрастом, наличием гиперпролиферативных изменений. Автором установлено, что прямая кишка имеет особый молекулярный профиль. Это обстоятельство позволило провести оценку возможностей использования образцов щеточной биопсии прямой кишки для молекулярной диагностики патологических изменений слизистой всей толстой кишки во втором разделе этой главы. Выявлено, что изучение молекулярных изменений слизистой толстой кишки может с высокой вероятностью выявлять различную патологию толстой кишки, включая колоректальный рак любой локализации. Третий раздел главы посвящен оценке экспрессии генов в образцах колоректального рака в локальных стадиях. Исследованы молекулярные параллели с глубиной инвазии опухоли, степенью дифференцировки и лимфогенным метастазированием. Также проведена оценка профилей экспрессии в зависимости от характера мутаций в генах *RAS*. Выявлен специфический профиль экспрессии, характерный для мутантного *RAS*. Автор предполагает, что нарушения экспрессии генов *CCND1* и *HER2*, характерные для мутированного фенотипа (*RAS-mut*), могут влиять на другие сигнальные пути и считает, что одновременное проявление гиперэкспрессии *CCND1* и мутации *RAS* может синергетически усиливать рост опухоли, инвазию и метастазирование.

В четвертом разделе проводится оценка риска прогрессирования колоректального рака с использованием молекулярно-генетических технологий. Были использованы морфологические и молекулярно-генетические характеристики аденокарциномы и ее окружения, выявленные в результате работы, для оценки риска его прогрессирования. Методом кластеризации k-средних, используя данные объединенного массива показателей экспрессии панели генов, полученных для образцов колоректального рака и образцов неизменной слизистой, автором были созданы три молекулярно-генетические фенотипа (кластера) и проведена оценка их клинической значимости с точки зрения прогнозирования результатов лечения.

И, наконец, пятый раздел основной главы демонстрирует возможности прогнозирования развития прогрессирования при колоректальном раке. В этом

разделе автор оценивает возможности объективного формирования риска прогрессирования КРР на основе логистических прогностических математических моделей. И основной вывод, который он сделал: данных традиционного патоморфологического исследования недостаточно для прогнозирования. Используя лишь морфологические данные точность прогноза оказывается невысока. Молекулярно-генетические показатели колоректальной аденокарциномы и ее окружения являются эффективными предикторами прогноза и их включение в прогностические модели повышает их точность до 80%.

В главе «Заключение» С.В. Гончаров анализирует полученные результаты и сравнивает их с клиническими исследованиями и научными работами, опубликованными в рецензируемых научных изданиях.

Полученные данные интересны и важны не только с фундаментальной, но и с практической точки зрения, т.к. в ходе работы построены конкретные прогностические математические модели прогрессирования КРР, позволяющие объективно оценивать его риск и использоваться в комплексе мер третичной профилактики. Автором выполнено законченное исследование, все поставленные задачи решены, цель работы успешно достигнута.

По результатам диссертации опубликовано 18 печатных работ: из них 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

К соискателю есть 2 вопроса: по какому принципу отбирались образцы пациентов для исследования статуса микросателлитной нестабильности и чем можно объяснить более низкий процент встречаемости статуса MSI по сравнению с литературными данными, согласно которым ее частота составляет до 15%?

В диссертации имеются незначительные опечатки и единичные грамматические ошибки. Данные вопросы и замечания носят уточняющий характер и не подвергают сомнению научную и практическую значимость результатов диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, вышеуказанная диссертационная работа С.В. Гончарова является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в

которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема – на основании определения молекулярно-генетических показателей различных эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки установлены и реализованы возможности дифференцированного подхода к лечению и профилактике прогрессирования колоректального рака, что имеет существенное значение для онкологии.

По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, научно-практической значимости выше упомянутая диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 26.09.2022 № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор - Гончаров Сергей Владимирович - заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник отдела лабораторной генетики
ФГБУ «НМИЦ 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
ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук


Бутов Александр Юрьевич

«31» мая 2024 г.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения
Российской Федерации 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила д. 2 +7 (499) 199-69-98
E-mail: info@gncr.ru

В диссертационный совет 21.1.056.01
на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации С.В. Гончарова «Клинико-молекулярные фенотипы как основа дифференцированного подхода к лечению колоректального рака», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Фамилия, имя, отчество	Цуканов Алексей Сергеевич
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник отдела лабораторной генетики
Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон, E-mail	ФГБУ «НИМЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила д. 2 +7 (499) 199-69-98 info@gnck.ru
Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация	Доктор медицинских наук, 1.5.7 – Генетика
Ученое звание	
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<ol style="list-style-type: none">1. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки / М. Ю. Федянин, О. А. Гладков, С. С. Гордеев, А.С. Цуканов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 3S2-1. – С. 425-482. – DOI 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482.2. Особенности получения и перспективы применения опухолей колоректального рака / М. Г. Краснова, А. С. Ефремова, Т. Б. Бухарова, А.С. Цуканов [и др.] // Гены и Клетки. – 2022. – Т. 17, № 4. – С. 47-62. – DOI 10.23868/gc352561.3. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки / М. Ю. Федянин, О. А. Гладков, С. С. Гордеев, А.С. Цуканов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3S2-1. – С. 401-454. – DOI 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454.4. Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового

	<p>исследования / М. Ю. Федянин, Х. М. Эльснукеева, И. А. Демидова, А.С. Цуканов [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № S4. – С. 52-63. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63.</p> <p>5. Изучение влияния соматических мутаций генов KRAS, NRAS, BRAF и статуса микросателлитной нестабильности на выживаемость больных колоректальным раком с перитонеальным карциноматозом / В. П. Шубин, Ю. А. Шельгин, С. И. Ачкасов, А.С. Цуканов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 61-67. – DOI 10.21294/1814-4861-2020-19-5-61-67.</p> <p>6. Принципы диагностики и персонализированного лечения наследственных форм колоректального рака / А. С. Цуканов, Ю. А. Шельгин, С. И. Ачкасов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, № 2. – С. 118-124. – DOI 10.15690/vramn1083.</p> <p>7. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки / М. Ю. Федянин, Е. В. Артамонова, Ю. А. Барсуков, А.С. Цуканов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3S2-1. – С. 373-421. – DOI 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-23.</p> <p>8. Протяженные перестройки в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, MUTYH- ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца–Егерса у российских пациентов / Логинова А.Н., Шельгин Ю.А., Шубин В.П., Кузьминов А.М., Пикун Д.Ю., Савельева Т.А., Цуканов А.С. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33, № 1. – С. 59-67. – DOI 10.22416/1382-4376-2023-33-1-59-67</p>
--	---

Согласен на обработку персональных данных.

Главный научный сотрудник отдела лабораторной генетики
 ФГБУ «НИМЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 д.м.н.

Подпись Цуканова А.С. заверяю:
 Ученый секретарь
 ФГБУ «НИМЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 д.м.н.

М.П.



Цуканов А.С.

14.03.24

Титов А.Ю.