

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Казанцева
Анатолия Петровича на диссертационную работу Сидорова Ильи
Владимировича «Клинико-морфологическая характеристика саркомы
Юинга, саркомы с альтерациями гена *BCOR* и *CIC*-перестроенной саркомы»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия,
3.3.2 – Патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Проблема диагностики и лечения недифференцированных круглоклеточных сарком остаётся одной из самых актуальных в современной онкологии. С момента первого описания опухоли Д. Юингом в 1921 году до классификации ВОЗ 2020 года, научные представления об этих новообразованиях значительно эволюционировали. Термин "опухоль семейства саркомы Юинга" исторически включал несколько морфологически схожих опухолей, таких как классическая саркома Юинга (СЮ), примитивная нейроэктодермальная опухоль и опухоль Аскина. Прогресс молекулярно-генетических исследований показал, что СЮ представляет собой единую нозологическую единицу с идентичными генетическими абберациями, морфологией, иммунофенотипом и прогнозом.

С развитием молекулярно-генетических методов произошли важные изменения в классификации "юингоподобных" сарком, что привело к выделению в классификации ВОЗ 2020 года группу недифференцированных круглоклеточных сарком (прежний термин был признан устаревшим). Эти саркомы помимо СЮ включают три подтипа: круглоклеточные саркомы с *EWSR1*-non-*ETS*-перестройками, *CIC*-перестроенную саркому и саркому с альтерациями гена *BCOR*. Несмотря на морфологическую и иммуногистохимическую схожесть, эти опухоли варьируются по клиническому течению и прогнозу, что подчёркивает необходимость точной диагностики для оптимального лечения.

Современные исследования направлены на разработку алгоритмов диагностики и лечения этих опухолей. Текущие терапевтические подходы для этих новообразований недостаточно разнообразны, но ведутся активные исследования по созданию новых опций лечения для каждого типа недифференцированных круглоклеточных сарком. Иммуногистохимический метод играет ключевую роль в диагностике, так как опухоли демонстрируют различные профили экспрессии антител.

Необходимость разработки оптимального алгоритма догенетической диагностики, учитывающего морфологические и иммуногистохимические особенности, обуславливает актуальность данного исследования. Это позволит улучшить и ускорить диагностику и лечение пациентов с данной группой злокачественных новообразований. Кроме того, требуется разработка новых терапевтических стратегий.

Стоит отметить, что исследование недифференцированных круглоклеточных сарком остаётся важной задачей современной онкологии. Комплексный подход, включающий морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы, позволит улучшить диагностику и лечение этой группы опухолей, что в конечном итоге положительно скажется на прогнозе и качестве жизни пациентов.

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

Для достижения целей и решения поставленных задач соискателем было проведено комплексное клинико-морфологическое исследование, включившее 405 пациентов, разделённых на три группы: пациенты с СЮ (369 случаев), с саркомой, ассоциированной с альтерациями гена *BCOR* (20 случаев) и с *CIC*-перестроенной саркомой (16 случаев). Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных методов молекулярно-генетической, иммуногистохимической и гистологической диагностики. Цель и

задачи работы четко сформулированы и соответствуют положениям, выносимым на защиту.

Автором впервые в рамках одного исследования представлены результаты анализа клинико-морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик широкого спектра недифференцированных круглоклеточных сарком (НКС). Были проведены детальные сравнения структуры, морфологических признаков и клинических исходов различных подтипов НКС, что позволило выявить значимые аспекты их диагностики.

В рамках исследования был проведён всесторонний анализ экспрессии иммуногистохимических маркеров, таких как CD99, NKX2.2, BCOR, SATB2 и других, что позволило установить специфические паттерны экспрессии антител для различных типов сарком. Этот анализ помог не только в дифференциации этих типов опухолей, но и в установлении связи морфологических и иммуногистохимических особенностей с клиническими данными и прогнозом заболевания.

Разработанный алгоритм диагностики был оригинально структурирован и включал комплексный анализ клинических данных, морфологических особенностей, иммуногистохимических результатов и генетических маркеров, что значительно повысило точность диагностики различных подтипов НКС.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на российских научно-практических конференциях, а также изложены в 5 печатных работах, в том числе в 4 печатных работах в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, издано учебное пособие. Это подтверждает высокий уровень внедрения полученных данных в научное сообщество и их практическую значимость для медицинской онкологической практики.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов основывается на обширной выборке, включающей 405 пациентов с недифференцированными

круглоклеточными саркомами, среди которых 369 случаев СЮ, 20 случаев сарком с альтерациями гена *BCOR* и 16 случаев *CIC*-перестроенных сарком. Использование современных методов молекулярно-генетического анализа, таких как FISH-исследование, ПЦР и РНК-секвенирование, обеспечило высокую точность и воспроизводимость результатов.

Репрезентативность полученных данных подтверждена широким охватом возрастных и половых групп пациентов, а также различными вариантами локализации опухолей. Правильный выбор методов статистического анализа данных способствовал объективной оценке значимости различий и взаимосвязей между переменными.

Научная новизна работы заключается в первичном проведении комплексного изучения клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик недифференцированных круглоклеточных сарком у детей, а также в выявлении специфических иммунофенотипических и морфологических признаков для различных типов опухолей. В работе впервые у детей была проведена оценка выживаемости пациентов с недифференцированными круглоклеточными саркомами в зависимости от типа опухоли.

На основании полученных результатов был разработан и внедрен новый алгоритм диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком. Алгоритм был апробирован и отработан в патологоанатомическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, а также успешно применяется в ведущих онкологических и научных учреждениях.

Применяемые методы исследования, включая комплексный патоморфологический, иммуногистохимический и молекулярно-генетический анализы, соответствуют современным стандартам и являются высокоинформативными. Положения, выносимые на защиту, четко аргументированы и подкреплены убедительными экспериментальными данными,

что подтверждается высокой степенью достоверности и точности полученных результатов.

Практическая значимость работы заключается в развитии диагностических методик, которые позволяют улучшить точность и эффективность диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком. Внедрение алгоритма дифференциальной диагностики способствует оптимизации терапевтических подходов, повышая качество медицинской помощи и улучшая прогноз для пациентов с данной патологией.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Работа построена в традиционном стиле и на 141 странице содержит введение, четыре главы, описывающих обзор литературы, материалы и методы и проведенное исследование, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованных сокращений и список литературы.

В вводной части автор обозначает актуальность выбранной темы, формулирует цели и задачи исследования, научную новизну и практическую ценность работы, основные положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» содержит достаточно глубокое исследование проблемы по данным как отечественной (17 источников), так и зарубежной (221 источник) литературы. В основном, представлены исследования, выполненные за последнее десятилетие, однако, описаны и исследования, отраженные в литературе более раннего времени как историческая справка.

В главе «Материалы и методы» описываются критерии включения в исследование, общая характеристика включенных в исследование пациентов, на каком материале проводилось исследование, подробно описываются использованные иммуногистохимическое исследование, молекулярно-генетические методы и интерпретация полученных результатов, а также методы статистического анализа.

Третья глава «Результаты собственных исследований» содержит детальное описание как клинических, так и морфологических, иммуногистохимических и

молекулярно-генетических особенностей всех исследованных групп пациентов (СЮ, *CIC*-перестроенная саркома, саркома с альтерациями гена *BCOR*). В референс-центре на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России применены различные методы анализа биопсийного материала, включая гистологическое и иммуногистохимическое исследования, завершающиеся молекулярно-генетическими тестами.

Среди 405 случаев исследовались различные виды недифференцированных круглоклеточных сарком: СЮ, саркомы с альтерациями гена *BCOR*, *CIC*-перестроенные саркомы. В общей выборке преобладали мужчины (55,8%), возраст пациентов варьировался от 5 месяцев до 22 лет. Основная масса опухолей локализовалась в костях (66,67%), преимущественно в бедренной кости.

Молекулярно-генетический анализ выявил, что экспрессия антител, таких как CD99 и NKX2.2, была характерна для СЮ. В случаях сарком с альтерациями гена *BCOR* выделялась выраженная экспрессия *BCOR*, *SATB2* и *TLE1*. Для *CIC*-перестроенных сарком характерна коэкспрессия *WT1* и *ETV4*.

В разделе, касающийся выживаемости, анализ пятилетней общей и бессобытийной выживаемости показал лучшие результаты у пациентов с СЮ и саркомой с альтерациями гена *BCOR* по сравнению с *CIC*-перестроенными саркомами.

Алгоритм диагностики выполнен согласно комплексному подходу, который интегрирует различные типы данных для окончательного диагноза.

Таким образом, глава «Результаты собственных исследований» подчеркивает важность многоуровневого подхода и детализирует результаты генетических анализов, что имеет критическое значение для диагностики и лечения пациентов с недифференцированными круглоклеточными саркомами.

Результаты диссертационного исследования были применены в клинической практике в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, других ведущих онкологических центров, транслированы в регионы.

18 таблиц и 34 рисунка дополняют текстовую информацию диссертационного исследования и являются объективной иллюстрацией к представленной информации.

Заключение, выводы и практические рекомендации соответствуют проведенным исследованиям и отражают полученные результаты. В заключении автор изложил основные положения диссертационной работы. Выводы основаны на полученных статистически значимых результатах и логично следуют из содержания диссертации. Практические рекомендации сформулированы четко и понятно, что позволяет применять их в клинической деятельности.

Автореферат полностью отражает основные положения работы, наиболее важные и существенные результаты, написан с соблюдением необходимых требований.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет. Имеются отдельные стилистические погрешности и опечатки, на которые автору дано указание. Выделенные замечания и уточнения не снижают ценности работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Сидорова Ильи Владимировича «Клинико-морфологическая характеристика саркомы Юинга, саркомы с альтерациями гена *BCOR* и *CIC*-перестроенной саркомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. – Патологическая анатомия, выполненная под руководством д.м.н., профессора Карачунского Александра Исааковича и к.м.н. Коновалова Дмитрия Михайловича, является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для развития онкологии актуальная научно-практическая задача по улучшению диагностики и прогнозирования течения разных типов недифференцированных

круглоклеточных сарком, что позволяет оптимизировать терапевтические подходы и повысить качество жизни пациентов с данной патологией.

Диссертационная работа Сидорова Ильи Владимировича полностью соответствует критериям п. 9-11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (с изменениями и дополнениями в последующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Сидоров Илья Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидат медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.3.2 – Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология),
заведующий хирургическим отделением с проведением
химиотерапии (детей раннего возраста)

НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Казанцев Анатолий Петрович

Подпись доктора медицинских наук, Казанцева Анатолия Петровича заверяю:
Ученый секретарь

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

К.м.н.

Кубасова Ирина Юрьевна



«26» ноября 2024

Адрес учреждения: федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.
Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

11522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Телефон: +7 (499) 324-24-24

Сайт учреждения: <https://www.ronc.ru/>

e-mail: kanc1@ronc.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Сидорова Ильи Владимировича на тему «Клинико-морфологическая характеристика саркомы Юинга, саркомы с альтерациями гена *BCOR* и *CIC*-перестроенной саркомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия, 3.3.2 – Патологическая анатомия

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства, ведомства, города, должности)	Ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация	Ученое звание по специальности, по кафедре	Шшифр специальности в совете, отрасль науки	Основные работы
Казанцев Анатолий Петрович	1972 гр. Российская Федерация	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России г. Москва, Заведующий хирургическим отделением с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН	14.01.12 – Онкология	-	-	1. Михайлова С.Н., Заева Г.Е., Гавриленко Т.Ф., Синягина Ю.В., Казанцев А.П. Катамнез пациентов, в детстве излеченных от злокачественных новообразований торакоабдоминальной локализации // Современная Онкология. – 2018. – №3. – С. 35-42. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.35-42 2. Сагоян Г.Б., Рубанская

Л.А. Дурнова
Каширское шоссе, д.
24
Тел. + 7 (499) 444-
24- 24,
e-mail:
orgmetodniidog@ronc
.ru

М.В., Керимов П.А., Капкова
О.А., Рубанский М.А., Шевцов
Д.В., Сулейманова А.М.,
Пименов Р.И., Тёмный А.С.,
Матинян Н.В., Михайлова Е.В.,
Казанцев А.П., Варфоломеева
С.Р. Врожденная инфантильная
фибросаркома мягких тканей
грудной стенки слева (описание
клинического случая и обзор
литературы) // Российский
журнал детской гематологии и
онкологии. – 2020. – №7(1). – С.
75-81. DOI: 10.21682/2311-1267-
2020-7-1-75-81

3. Сардалова С.А., Рубанская
М.В., Темный А.С., Капкова О.А.,
Игнатенко О.А., **Казанцев А.П.**,
Михайлова С.Н., Рыбакова Д.В.,
Жуманиёзов Х.И., Керимов П.А.,
Рубанский М.А., Рябов А.Б.,
Фигурин К.М. Пример позднего
осложнения цистпростатэктомии
у пациента с урогенитальной
рабдомиосаркомой //
Онкоурология. – 2020. – №16(4).
– С. 155-159. DOI: 10.17650/1726-

					<p>9776-2020-16-4-155-159</p> <p>4. Тёмный А.С., Казанцев А.П. Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз локализованного и местно-распространенного адренокортикального рака у детей // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – №9(2). – С. 39-45. DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-2-39-45</p> <p>5. Т.З. Алиев, К.И. Киргизов, Е.Б. Мачнева, И.О. Костарева, К.А. Сергеенко, Д.С. Смирнова, Н.А. Бурлака, Ю.В. Лозован, И.Ю. Трушкова, А.Ю. Елфимова, К.В. Митраков, Т.И. Потемкина, М.Д. Малова, Р.Р. Фатхуллин, Н.Г. Степанян, О.А. Капкова, Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, Н.В. Матинян, Г.М. Муфтахова, А.П. Казанцев, О.М. Романцова, М.В. Рубанская, Т.Л. Ушакова, А.Д. Родина, В.В. Жогов, В.Ш. Ванесян, Ю.В. Скворцова, И.В. Казанцев, А.С. Слинин, Т.В.</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>Горбунова, Т.Т. Валиев, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева. Осложнения высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями: опыт одного Центра // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии – 2024 – №23(2) – С. 116-127. https://doi.org/10.24287/1726-1708-2024-23-2-116-127</p>
--	--	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертного совета ВАК. На обработку персональных данных согласен

Доктор медицинский наук

Подпись д.м.н., Казанцева Анатолия Петровича заверяю:
Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н.
«16» октября, 2024 г.

Адрес: 115522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
Тел.: + 7 (499) 444-24-24 Эл. почта: kanc1@ronc.ru, Интернет-сайт: <https://www.ronc.ru/>



Казанцев Анатолий Петрович



Кубасова И.Ю.