

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Тел./факс +7 (812) 702-37-30

e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

18.11.2024 № 02-05-13065/24
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального
директора по научной работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр имени
В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН



А.О. Конради

2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Сидорова Ильи Владимировича на тему: «Клинико-морфологическая характеристика саркомы Юинга, саркомы с альтерациями гена *BCOR* и *SIC*-перестроенной саркомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:

3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

Саркома Юинга (СЮ) представляет собой редкое и агрессивное злокачественное новообразование, история изучения которого насчитывает более века. На протяжении этого времени понимание природы данного заболевания претерпело значительные изменения, что обусловлено активными дискуссиями о его происхождении и диагностических критериях.

К концу XX века сформировалось понятие "семейство опухолей Юинга", объединяющее классическую костную форму, примитивную

нейроэктодермальную опухоль и опухоль Аскина. Это стало важным шагом в систематизации знаний о данной группе новообразований.

Существенный прорыв в изучении СЮ произошел благодаря развитию молекулярно-генетических методов исследования. Выявление характерных генетических транслокаций позволило окончательно подтвердить статус СЮ как отдельной нозологической единицы, что имеет ключевое значение для точной диагностики и выбора оптимальной тактики лечения.

В последние годы наблюдается растущая тенденция к более точной классификации различных типов недифференцированных круглоклеточных сарком (данная группа включает помимо СЮ, *CIC*-перестроенную саркому, саркому с альтерациями гена *BCOR* и круглоклеточные саркомы с перестройками *EWSR1-non ETS*).

Несмотря на некоторое морфологическое сходство с СЮ, эти опухоли демонстрируют уникальные характеристики в клиническом течении и прогнозе. Они также имеют значительные отличия от СЮ в морфологии и иммунофенотипе. В результате этих существенных различий термин "юингоподобные саркомы" признан устаревшим и неточным, и больше не рекомендуется к использованию в современной классификации.

Точная диагностика этих новообразований приобретает ключевое значение для определения оптимальной тактики лечения и прогнозирования исхода заболевания.

В связи с этим, разработка оптимального алгоритма диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком с учетом их морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик является крайне актуальной задачей в современной онкологии. Решение этой задачи позволит повысить точность диагностики, оптимизировать тактику лечения и, как следствие, улучшить прогноз для пациентов с данной группой злокачественных новообразований.

Научная новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования заключается в проведении комплексного анализа клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик недифференцированных круглоклеточных сарком у детей (СЮ, саркомы с альтерациями гена *BCOR*, *CIC*-перестроенной саркомы). Впервые была проведена оценка выживаемости пациентов в зависимости от типа опухоли, а также выявлены специфические иммунофенотипические и морфологические признаки для различных типов новообразований.

Высокая достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных методов молекулярно-генетического анализа, включая FISH-исследование, ПЦР и РНК-секвенирование. Обширная выборка из 405 пациентов, охватывающая различные возрастные и половые группы, а также варианты локализации опухолей, гарантирует репрезентативность данных. Правильный выбор методов статистического анализа способствовал объективной оценке значимости различий и взаимосвязей между переменными.

На основе полученных результатов был разработан и внедрен новый алгоритм диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком. Этот алгоритм успешно апробирован в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и применяется в ведущих онкологических и научных учреждениях.

Практическая значимость работы заключается в совершенствовании диагностических методик, что позволяет повысить точность и эффективность диагностики данных заболеваний. Внедрение алгоритма дифференциальной диагностики способствует оптимизации терапевтических подходов, улучшая качество медицинской помощи и прогноз для пациентов.

Применяемые методы исследования, включающие комплексный патоморфологический, иммуногистохимический и молекулярно-генетический анализы, соответствуют современным стандартам и обладают высокой информативностью. Положения, выносимые на защиту, аргументированы и подкреплены убедительными экспериментальными данными, что подтверждает высокую степень достоверности и точности полученных результатов.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальностей

Область диссертационного исследования соответствует паспорту научных специальностей: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (П.2, П.6),

3.3.2. Патологическая анатомия (П.2, П.5, П.6).

Значимость полученных автором диссертации результатов для науки и клинической практики

Результаты, представленные в данной диссертационной работе, имеют важное практическое значение для науки и клинической практики, направленных на диагностику и лечение недифференцированных круглоклеточных сарком (СЮ, саркомы с альтерациями гена *BCOR*, *CIC*-перестроенной саркомы). Анализ половозрастной структуры пациентов выявил преимущественную заболеваемость в подростковом возрасте (11-18 лет) с небольшим преобладанием мужского пола. Гетерогенность морфологической картины этих сарком акцентирует важность морфологического анализа в дифференциальной диагностике. Обнаруженное иммунофенотипическое сходство между разными типами опухолей подтверждает необходимость комплексного подхода к их идентификации. Изучение прогноза выживаемости среди различных групп пациентов показало, что пациенты с *CIC*-перестроенной саркомой имеют худший прогноз, в то время как пациенты с альтерациями гена *BCOR* демонстрируют лучшие показатели выживаемости. Разработанный алгоритм позволяет достоверно верифицировать недифференцированные круглоклеточные

саркомы на основании комплексного анализа цитологических, морфологических и иммунофенотипических данных. Введение комплексной диагностической стратегии в специализированных референс-центрах, включающей иммунофенотипирование и молекулярную диагностику, дополняет и расширяет возможности традиционной онкологической практики.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанный алгоритм дифференциальной диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком (СЮ, СИС -перестроенная саркома и саркома с альтерациями гена BCOR) может быть рекомендован к использованию в практике врачей патоморфологов и специалистов по молекулярной генетике диагностических лабораторий федеральных и городских учреждений, специализирующихся на оказании помощи пациентам онкологического профиля. При этом, несмотря на высокую значимость иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностики, определяющим критерием дифференциальной диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком являются цитологические признаки их клеток.

Наиболее ценны и информативны представленные алгоритмы в отношении детской популяции, в то время как для взрослых при всех описанных типах морфологического строения опухоли в первую очередь рекомендовано исключать опухоли с эпителиальной дифференцировкой и меланому.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, основной части и заключения.

Введение состоит из актуальности, формулировки цели и задач исследования, научной новизны и значимости работы, а также из положений выносимых на защиту, степени достоверности результатов, апробации и внедрения результатов, указанием на количество опубликованных работ (в том числе, в

изданиях, рекомендованных ВАК). Основная часть диссертации состоит из обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения. Заключение состоит из обобщения полученных результатов (выводов и практических рекомендаций). Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, содержит 34 рисунка и 18 таблиц. Библиографический список состоит из 221 литературного источника (из которых 17 отечественных и 204 зарубежных публикаций). Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Публикации

По теме диссертации было опубликовано 4 печатные работы в изданиях, рекомендованных ВАК, опубликовано учебное пособие «Саркома Юинга и «юингоподобные» саркомы. Диагностика, дифференциальная диагностика» ISBN 978-5-6048339. Результаты диссертационной работы доложены на международном форуме «Инновационная онкология» 6-9 сентября 2023 г.; на ежегодном форуме «Московского регионального общества онкопатологов и онкогенетиков» 20-21 октября 2023 г.

Замечания и вопросы

Работа заслуживает положительной оценки. Замечаний по определенным автором цели и задачам, выбранным методам и материалам исследования, полученным результатам, а также сформулированным положениям и выводам, нет.

В процессе изучения представленной диссертационной работы в порядке научной дискуссии к автору возникли следующие вопросы:

1. Автором подчеркнута высокая значимость идентификации конкретного варианта недифференцированной круглоклеточной саркомы (саркома Юинга, BCOR, CIC-перестроенная саркома) в аспекте выбора адекватной терапевтической стратегии. В чем будут заключаться различия в тактике

лечения и существуют ли на сегодняшний день утвержденные алгоритмы для указанной когорты пациентов?

2. Может ли инициальное выполнение молекулярно-генетической диагностики образца опухолевой ткани заменить выполнение иммуногистохимического исследования в рекомендуемом объеме?

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, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных соискателем исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для отечественной детской онкологии и патологической анатомии: определены клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности круглоклеточных опухолей, включая СЮ, *CIC*-перестроенные саркомы и саркомы с альтерациями гена *BCOR*.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа «Клинико-морфологическая характеристика саркомы Юинга, саркомы с альтерациями гена *BCOR* и *CIC*-перестроенной саркомы» соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (со всеми изменениями и дополнениями в последующих редакциях), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Сидоров Илья Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры факультетской хирургии с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования Центра Алмазова и НИЛ патоморфологии нервной системы Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова (филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации). Протокол № 3/23-25 от 15 ноября 2024г.

Заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой ИМО ФГБУ, заведующая НИЛ детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр Персонализированной медицины»

к.м.н., доцент

Юлия Валерьевна Диникина

Заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала Центра Алмазова, заведующая референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований онкологических заболеваний, д.м.н.

Юлия Михайловна Забродская

Подписи доктора медицинских наук Забродской Юлии Михайловны и кандидата медицинских наук, доцента Диникиной Юлии Валерьевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
д.м.н., профессор



Александр Олегович Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2.
тел. 8 (812) 702-37-30
E-mail: fmrc@almazovcentre.ru

В диссертационный совет 21.1.025.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Шляхто Евгений Владимирович Генеральный директор доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации	Конради Александра Олеговна Заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученой звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Диникина Юлия Валерьевна заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой ИМО ФГБУ, заведующая НИЛ детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр Персонализированной

	<p>медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России</p> <p>кандидат медицинских наук, доцент</p> <p>Забродская Юлия Михайловна</p> <p>Заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала Центра Алмазова, заведующая референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований онкологических заболеваний, д.м.н.</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова. Возможности персонализации терапии в детской онкологии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.8, №4. – Москва. – 2021. – С. 71-80. 2. Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова, И.Е. Говоров, З.Х. Гамзатова, Т.М. Первунина, Э.В. Комличенко. Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.6, №3. – Москва. – 2019. – С. 59-67. 3. Ю.В. Диникина, О.В. Шадринова, М.Б. Белогурова, С.М. Игнатьева, Т.С. Богомолова, Н.Н. Клишко. Инвазивный кандидоз на фоне антифунгальной профилактики у ребенка с саркомой Юинга: описание клинического случая и обзор литературы. Онкогематология. 2019; 14(4): 59-66. 4. Ю.В. Диникина, Имянитов Е.Н., Белогурова М.Б., Никитина И.Л. Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления

токсичности противоопухолевой терапии. Лечащий врач. 2023; Т.26, №12. – Москва. – С. 50-56.

5. Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын, О.Г. Желудкова, М.Б. Белогурова, И.Л. Никитина. Клинические аспекты молекулярно-генетического тестирования в детской онкологии. Медицинский совет. 2023; Т.17, №22. – Москва. – С. 122-128.

6. О.М.Воробьева, Д.А. Ситовская, О.Ю. Размологова, Т.В. Жукова, С.Н. Рябцева, Ю.М. Забродская. Сравнительный анализ прецизионности различных методик подсчета пролиферативной активности (Ki67) в глиобластомах с учетом их гетерогенности. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022; Т. 14, №2: С. 37–43.

7. А.Ю. Орлов, А.С. Назаров, А.А. Долгушин, Д.А. Мурзаева, Ю.В. Беляков, Е.А. Олейник, А.В. Кудзиев, Ю.М. Забродская. Критерии прогнозирования развития опухолей оболочек периферических нервов. Сибирский онкологический журнал. 2024; Т. 23, №3: С. 32-43.

8. Е.Н. Скитева, О.В. Туртикова, С.А. Тыганов, Ю.М. Забродская, Б.С. Шенкман, Л.Н. Доброгорская. Морфологические особенности мышц пациентов с хроническим нарушением сознания. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. 2023; 15(S1).

9. Ушанов В.В., Куканов К.К., Пальцев А.А., Цындяйкина А.С., Заячковский Н.А., Пряников М.В.,

	Забродская Ю.М. Интегральный нейроонкологический диагноз как основа персонализированного лечения опухолей головного мозга (на примере глиом у детей). Трансляционная медицина. 2024; Т. 11 №1: С. 65-76. 10. Н.Е. Широкова, Р.И. Королев, Ю.Г. Беликова, А.В. Симонов. Клинико-эпидемиологическая и патоморфологическая характеристика трижды негативных карцином молочной железы. Медицина будущего. Сборник материалов. Владивосток, 2024; 212-215.
Адрес организации	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2
Телефон	+7 (812) 702-37-30
Адрес электронной почты	fmrc@almazovcentre.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	http://www.almazovcentre.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
д.м.н., профессор




Александр Олегович Недошивин