

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.025.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 17 декабря 2024 года № 15 о присуждении Сидорову Илье Владимировичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. – Патологическая анатомия.

Диссертация «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 в виде рукописи принята к защите 17 октября 2024 года (протокол №13) диссертационным советом 21.1.025.01 (Д 208.050.02), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГСП-7, 117997, г. Москва, улица Саморы Машела, д. 1) приказ Минобрнауки от 24 мая 2017 г. №508/нк (приказ от 24 сентября 2021 г. №974/нк, от 07 декабря 2022 № 1700/нк, №680/нк от 09 июля 2024 об изменении состава).

Соискатель Сидоров Илья Владимирович, 1993 года рождения, в 2017 году окончил лечебный факультет по специальности «Лечебное дело» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2017 по 2019 гг. Сидоров Илья Владимирович прошел обучение в ординатуре по специальности 31.08.17 Патологическая анатомия в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В период выполнения диссертационной работы был прикреплен к кафедре детской онкологии, клинической онкологии и радиологии, с 2019 года работает врачом патологоанатомом в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Карачунский Александр Исаакович – доктор медицинских наук, профессор, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Коновалов Дмитрий Михайлович – кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Казанцев Анатолий Петрович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением с проведением химиотерапии (детей раннего возраста) ФГБУ «НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Тертычный Александр Семенович, доктор медицинских наук, профессор, профессор института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах указано, что диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в рамках которой рассмотрены важные научные проблемы, актуальные для детской онкологии и детской патологии. Оппонентами отмечен высокий уровень проведенного диссертационного исследования, в основе которого лежит научно-обоснованный дизайн, который предполагает поэтапное решение поставленных задач для

достижения единой научной цели. Оппонентами отмечена важность проведенного исследования для педиатрической практики, что подтверждается следующими основными положениями: актуальностью разработки и внедрения комплексного диагностического подхода к недифференцированным круглоклеточным саркомам, сочетающего морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы исследования; высокой научно-методической значимостью работы, основанной на анализе большой выборки (405 случаев); разработкой и внедрением нового алгоритма диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком, что позволяет улучшить точность диагностики и оптимизировать тактику лечения пациентов детского возраста; проведением первого комплексного анализа морфологических и иммуногистохимических признаков на большой группе педиатрических пациентов; определением показателей 5-летней выживаемости для различных типов сарком, что имеет важное прогностическое значение и подчеркивает важность диагностики разных типов недифференцированных круглоклеточных сарком; практической значимостью разработанных методов и алгоритмов, внедренных в ведущих медицинских центрах страны.

В отзывах оппонентов указано, что результаты диссертации основаны на собственном репрезентативном уникальном материале. Впервые в России в педиатрической практике было проведено исследование на большой выборке пациентов с недифференцированными круглоклеточными саркомами, что могло быть осуществимо только в условиях крупного специализированного учреждения. Достоверность полученных результатов подтверждена публикациями в рецензируемых научных изданиях и обеспечена достаточной выборкой пациентов, а также определением адекватных критериев для анализа и применением современных методов статистической обработки. Практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы. Результаты работы имеют несомненный научный и практический интерес.

Отмечено, что по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует критериям пунктов 9-

11, 13, 14 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями в последующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что официальный оппонент, доктор медицинских наук, Казанцев Анатолий Петрович - ведущий специалист в педиатрии и детской онкологии, является 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, ведет научную работу и имеет большое количество публикаций, в том числе в области детской онкологии. Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор, Тертычный Александр Семенович, является ведущим специалистом в области патоморфологии, является профессором Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), имеет большой опыт в организации и проведении исследований, а также написании научных статей, близких к теме защищаемой диссертации во взрослой онкологической практике. Официальные оппоненты дали свое письменное согласие.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России) в своём положительном отзыве, составленном кандидатом медицинских наук, Диникиной Юлией Валерьевной, заведующей отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей, доцентом кафедры факультетской хирургии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», заведующей НИЛ детской нейроиммунологии НЦМУ «Центр Персонализированной медицины», доктором медицинских наук Забродской Юлией Михайловной, заведующей НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала Центра Алмазова, заведующей референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований

онкологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, отметила актуальность темы исследования, связанную с необходимостью точной диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком для определения оптимальной тактики лечения и прогнозирования исхода заболевания. Подчеркнута научная новизна исследования, заключающаяся в проведении комплексного анализа клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик недифференцированных круглоклеточных сарком у детей. Отмечена высокая достоверность полученных результатов, обеспеченная использованием современных методов диагностики и обширной выборкой из 405 пациентов. Особо выделена практическая значимость работы, состоящая в разработке и внедрении нового алгоритма диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком, который успешно применяется в ведущих онкологических учреждениях. В отзыве указано, что результаты исследования выживаемости пациентов с различными типами недифференцированных круглоклеточных сарком продемонстрировали значимые различия между группами: наиболее неблагоприятный прогноз наблюдался у пациентов с *CIS*-перестроенными саркомами, тогда как группа пациентов с саркомами, характеризующимися альтерациями гена *BCOR*, показала более высокие показатели выживаемости.

В отзыве ведущей организации были заданы следующие вопросы:

1. Автором подчеркнута высокая значимость идентификации конкретного варианта недифференцированной круглоклеточной саркомы (саркома Юинга, *BCOR*, *CIS*-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?

Таким образом, диссертационная работа по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости соответствует критериям, удовлетворяющим требования пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней,

утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Отзыв утверждён заместителем генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, академиком РАН, д.м.н., профессором Конради А.О.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы 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 2024 года.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России известен своими исследованиями и публикациями в области детской онкологии.

Автором опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 печатные работы в изданиях, рекомендованных ВАК, опубликовано учебное пособие «Саркома Юинага и «юингоподобные» саркомы. Диагностика, дифференциальная диагностика» ISBN 978-5-6048339. Авторский вклад 87%

Научные работы по теме диссертации:

1. Сидоров И.В. Саркома с альтерациями гена BCOR (BCOR-ITD) с изолированным поражением L3-позвонка у мальчика 8 лет / Сидоров И.В., Федорова А.С., Макарова Н.П., Коноплева Е.И., Шарлай А.С., Панферова А.В., Друй А.Е., Коновалов Д.М. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2022. - Т.21. - №3 - С. 84-89. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-3-84-89>

2. Сидоров И.В. Саркома правой бедренной кости с гетерогенной морфологией, схожей с миоэпителиальной карциномой и амплификацией гена EWSR1 у мальчика 15 лет. Клиническое наблюдение и обзор литературы / Сидоров И.В., Федорова А.С., Коноплева Е.И., Шарлай А.С., Коновалов Д.М. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2022. - Т.9. - №4 - С. 102-106. <https://doi.org/10.21682/23111267-2022-9-4-102-106>
3. Сидоров И.В. СИС-перестроенная саркома: клиническое наблюдение и обзор литературы / Сидоров И.В., Федорова А.С., Коноплева Е.И., Макарова Н.П., Шарлай А.С., Коновалов Д.М. // Архив патологии. - 2023. - Т.85. - №3 - С. 64-70. <https://doi.org/10.17116/patol20238503164>
4. Сидоров И.В. Клинико-морфологическая характеристика саркомы Юинга и алгоритм диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком / Сидоров И.В., Федорова А.С., Шарлай А.С., Коновалов Д.М. // Архив патологии. - 2023. - Т.85. - №5 - С. 13-21. <https://doi.org/10.17116/patol20238505113>
5. Sinichenkova, K. Rapid but nondurable response of a BRAF exon 15 doublemutated spindle cell sarcoma to a combination of BRAF and MEK inhibitors. / Sinichenkova, K., Sidorov, I., Kriventsova, N., Konovalov, D., Abasov, R., Usman, N. [et al] // Oncotarget. – 2024. – V.15. – P. 493-500. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28606>
6. Саркома Юинга и «юингоподобные» саркомы. Диагностика, дифференциальная диагностика: учебное пособие/ Сидоров И.В., Федорова А.С., Панферова А.В., Синиченкова К.Ю., Друй А.Е., Качанов Д.Ю., Коновалов Д.М., Л. - М.: ФГБУ НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ. 2023. - 32с.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

Андреевой Юлии Юрьевны- доктора медицинских наук, профессора кафедры патологической анатомии ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Забозлаева Федора Георгиевича- доктора медицинских наук, Заслуженного врача РФ, профессора кафедры клинической лабораторной диагностики и

патологической анатомии Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, главного внештатного специалиста по патологической анатомии ФМБА России, заведующего патологоанатомическим отделением ФНКЦ ФМБА России

Андреевой Натальи Александровны- кандидата медицинских наук, научного сотрудника лаборатории молекулярной онкологии, врача детского онколога отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Отзывы положительные, без критических замечаний. В отзывах отмечена актуальность выбранной темы, обоснованность сформулированных выводов и рекомендаций, подчеркнута важное научно-практическое значение полученных результатов. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **выявлены** различия в клинических характеристиках (пол, возраст, локализация) между саркомой Юинга, саркомой с альтерациями гена *BCOR* и *CIC*-перестроенной саркомой, имеющие важное диагностическое значение. Большинство пациентов с саркомой Юинга составили лица мужского пола в возрасте от 5 месяцев до 22 лет (медиана 11 лет) с преимущественной костной локализацией опухоли (66,4% случаев), в основном в бедренной кости (21,22%). Саркома с альтерациями гена *BCOR* чаще встречалась у мальчиков (90% случаев) в возрасте от 5 месяцев до 16 лет (медиана 13 лет) и имела преимущественно мягкотканную локализацию (70%), чаще всего в забрюшинном пространстве (50%). *CIC*-перестроенная саркома наблюдалась с равной частотой у мальчиков и девочек в возрасте от 9 до 16 лет (медиана 13,5 лет) и имела исключительно мягкотканную локализацию, преимущественно в мягких тканях бедра (42,9%).

- **установлены** морфологические особенности каждого типа недифференцированных круглоклеточных сарком. Для саркомы Юинга в 91% случаев была характерна типичная морфология с мелкими округлыми клетками, в 7% - эпителиоидноклеточное строение, в 2% - смешанное круглоклеточно-

веретеночлеточное строение. Саркомы с альтерациями гена *BCOR* в 30% случаев имели круглоклеточную морфологию, в 70% - круглоклеточно-веретеночлеточную. *CIC*-перестроенные саркомы в 50% случаев имели круглоклеточную морфологию, в 31,25% - эпителиоидноклеточную, в 6,25% - веретеночлеточную, в 6,25% - круглоклеточно-веретеночлеточную и в 6,25% - круглоклеточно-эпителиоидноклеточную.

- **выявлены** уникальные комбинации иммуногистохимических маркеров, обладающих высокой диагностической значимостью для каждого типа недифференцированных круглоклеточных сарком. Для саркомы Юинга наиболее специфична коэкспрессия CD99 и NKX2.2, выявленная в 96% случаев. Саркомы с альтерациями гена *BCOR* характеризуются 100% коэкспрессией *BCOR*, *TLE1* и *SATB2*, а *CIC*-перестроенные саркомы - частой экспрессией *WT1* (70%) и *ETV4* (50%).

- **показаны** статистически значимые различия выживаемости между группами недифференцированных круглоклеточных сарком. Более высокая пятилетняя бессобытийная выживаемость наблюдалась у больных саркомой с альтерациями гена *BCOR* (74%±12%), более низкая отмечалась в группе саркомы Юинга (59%±3%) и в группе *CIC*-перестроенной саркомы (38%±14%). Наиболее высокий показатель общей пятилетней выживаемости был у больных саркомой с альтерациями гена *BCOR* (80%±18%), более низкий у пациентов с саркомой Юинга (79%±3%) и *CIC*-перестроенной саркомой (47%±17%).

- **разработан** алгоритм дифференциальной диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком, основанный на оценке морфологических особенностей и иммуногистохимических маркеров. Данный алгоритм позволяет достичь высокой точности в диагностике.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **были получены** новые данные о морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристиках недифференцированных круглоклеточных сарком, таких как саркома Юинга, саркома с альтерациями гена *BCOR* и *CIC*-перестроенная саркома.

- **был разработан** алгоритм дифференциальной диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком, который интегрирует данные морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований. Такой комплексный подход может значительно повысить точность диагностики, ускорить процесс выявления и улучшить исходы лечения пациентов.

- **продемонстрировано** значительное различие в выживаемости между различными типами сарком, что создает предпосылки индивидуализированного подхода к лечению.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **разработан и внедрен** алгоритм дифференциальной диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком на основании интеграции морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических признаков. Этот алгоритм позволяет врачам-патологам значительно повысить точность и оперативность постановки диагноза.

- **выявлены** специфические иммуногистохимические маркеры для различных типов сарком: коэкспрессия CD99 и NKX2.2 для саркомы Юинга, а также комбинации маркеров *BCOR*, *SATB2* и *TLE1* для сарком с альтерациями гена *BCOR* и экспрессия *ETV4* и *WT1* для *CIC*-перестроенных сарком. Это позволяет исключить необходимость проведения более дорогих и ресурсоемких молекулярно-генетических исследований при наличии характерного иммуногистохимического профиля, что оптимизирует использование медицинских ресурсов.

- **установлены** различия в выживаемости между типами сарком, что позволяет врачам более точно прогнозировать исход заболевания и выбирать наиболее эффективные стратегии лечения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- **теория** построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными независимыми данными по теме диссертации;
- **использовано** сравнение результатов, полученных автором в процессе диссертационного исследования и результатов, представленных ранее в работах, посвященных изучению недифференцированных круглоклеточных сарком;
- **установлена** взаимосвязь авторских и литературных данных по рассматриваемой тематике, а также их взаимодополняемость;
- **использованы** современные методы статистической обработки полученных данных, позволившие выполнить и представить результаты исследования на высоком научном и методическом уровне.

Личный вклад соискателя состоит в формировании цели и задач работы, разработки дизайна диссертационной работы, ретроспективном пересмотре всех гистологических препаратов пациентов с разными типами недифференцированных круглоклеточных сарком, сборе клинико-анамнестических данных, участии в статистической обработке и анализе полученных результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях различного уровня.

Соискатель Сидоров Илья Владимирович аргументированно ответил на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло вопросов о высокой значимости, актуальности и новизне работы.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается сформулированными обоснованными выводами, логично вытекающими из полученных результатов.

Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, удовлетворяющим требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями в

