

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «08» июня 2023г., № 16

О присуждении Темному Александру Сергеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Прогностическое значение клинических и молекулярно-биологических факторов при аденокарциноме у детей» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 06 апреля 2023 года (протокол заседания №11) диссертационным советом 21.1.032.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., №561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Темный Александр Сергеевич, «01» июня 1993 года рождения.

В 2017 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году соискатель окончил аспирантуру на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает в должности врача детского онколога детского онкологического отделения хирургических методов лечения №2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в кафедре детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель - доктор медицинских наук Казанцев Анатолий Петрович, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова, хирургическое отделение №4 (детей раннего возраста), заведующий отделением.

Официальные оппоненты:

Шароев Тимур Ахмедович, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», научно-организационного отдел, руководитель;

Кулева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный

медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, детское онкологическое отделение, заведующая, научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник.

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Рябовым Андреем Борисовичем, доктором медицинских наук, доцентом, заместителем генерального директора по хирургии, указала, что диссертационная работа является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена важная задача для развития детской онкологии – обоснование риск-адаптированного подхода к терапии аденокарциномы рака у детей на основании клинических и молекулярно-биологических факторов с целью улучшения результатов лечения. По своей актуальности, современному методологическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертация Темного А.С. соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Темный Александр Сергеевич, заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 3 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 3 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В опубликованных работах представлены результаты хирургического лечения локализованного и местно - распространенного адренокортикального рака у детей, проведена оценка роли хирургического лечения у детей с АКР IV стадией, представлены данные по изучению молекулярно – генетических факторов, их роль в течении и прогнозе адренокортикального рака у детей с локализованными и место-распространенными формами заболевания.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 80%, объем научных изданий составляет 1,08 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Темный, А.С.** Результаты хирургического лечения локализованного и местно - распространенного адренокортикального рака у детей / А.П. Казанцев, П.А. Керимов, Н.Ю. Калинин, М.В. Рубанская, С.А. Сардалова, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии (НОДГО). – 2021. – Т8, №2. – С. 42-52.

2. **Темный, А.С.** Роль хирургического лечения при АКР IV стадии / А.С. Темный, П.А. Керимов, А.П. Казанцев, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии (НОДГО). – 2021. – Т8, №4. – С. 31-38.

3. **Темный, А.С.** Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз локализованного и местно-распространенного адренокортикального рака у детей / А.С. Темный, А.П. Казанцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии (НОДГО). – 2022. – Т9, №2. – С. 39-45.

На диссертацию и автореферат поступил отзыв из:

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв подписан

Аллахвердиевым Арифом Керим оглы, доктором медицинских наук, руководителем отдела торакоабдоминальной хирургии. В отзыве указано, что диссертация Темного Александра Сергеевича является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения и детской онкологии. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан Сельчуком Владимиром Юрьевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования. В отзыве указано, что диссертация Темного Александра Сергеевича является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи детской онкологии – улучшения результатов лечения аденокарциномы желудка у детей на основе дифференцированного подхода к выбору метода терапии с учетом клинко-морфологических и молекулярно-биологических характеристик опухоли. Диссертация по своей актуальности, уровню и объёму проведённых исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября

2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года № 426, от 11 сентября 2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Шароев Тимур Ахмедович, доктор медицинских наук, и Кулева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, доцент, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны и внедрены в детскую онкологию новые подходы к своевременной диагностике и лечению аденокортикального рака у детей;

предложено выполнение оптимального алгоритма предоперационной диагностики. Проведение максимально радикальной хирургической резекции (R0) для улучшения выживаемости пациентов с локализованными стадиями аденокортикального рака, а также для профилактики локальных рецидивов у пациентов с диссеминированной формой АКР. Определение молекулярно-

биологических параметров и оценка их влияния на прогноз и выбор тактики лечения детей с аденокортикальным раком;

доказано, что хирургический метод является важнейшим этапом в лечении не только при локализованном и местно-распространенном аденокортикального рака у детей, но и при диссеминированных формах заболевания. Необходимо стремиться выполнить микроскопически радикальную резекцию первичной опухоли. Индекс Ki-67 ≥ 15 и наличие мутаций в гене IGF-2 являются факторами, которые достоверно негативно влияют на прогноз заболевания у больных с локализованным и местно-распространенным аденокортикальным раком ;

введены значимые для определения тактики терапии аденокортикального рака у детей клинические и молекулярно-биологические факторы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что клинические, молекулярно-биологические и генетические факторы, достоверно влияющие на выживаемость детей с аденокортикальным раком – это стадия заболевания и связанные с ней объем опухоли, её распространенность за пределы псевдокапсулы в окружающие ткани и органы, уровень экспрессии Ki-67, мутации в гене IGF-2 и радикальность хирургического вмешательства. Микроскопически полная резекция аденокортикального рака I-III стадий обеспечивает достоверно более высокую выживаемость детей. При диссеминированном опухолевом процессе R0-резекция достоверно снижает частоту локальных рецидивов. Индекс Ki-67 ≥ 15 , наличие мутаций в гене IGF-2 и сочетание мутаций в генах IGF-2 и TP-53 являются негативными факторами прогноза АКР I-III стадий у детей;

изложены доказательства преимущества риск-адаптированного подхода к терапии аденокортикального рака у детей;

раскрыта важность роли клинических и молекулярно-биологических факторов в прогнозе и планировании тактики терапии детей больных аденокортикальным раком. Определена роль хирургии в локализованном,

местнораспространенном и диссеминированном адренокортикальным раком у детей;

изучены биологические и молекулярно-генетические параметры адренокортикального рака у детей; эффективность лечения различных групп пациентов детского возраста в зависимости от стадии заболевания, радикальности хирургического лечения, а так же послеоперационной противоопухолевой терапии:

проведена модернизация существующих подходов в диагностике и лечении адренокортикального рака у детей, на основании клинических и молекулярно-биологических факторов.

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

разработаны практические рекомендации по лечению адренокортикального рака у детей и **внедрены** в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, используются в педагогическом процессе кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

определены перспективы практического применения результатов для создания национального протокола лечения детей с адренокортикальным раком, направленного на оптимизацию биологических и морфологических подходов к распределению пациентов по группам риска и введению понятия «риск-адаптированный подход к терапии»;

создан алгоритм диагностики детей с адренокортикальным раком;

представлены научно-обоснованные практические рекомендации по лечению адренокортикального рака у детей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основана на большом для данной патологии материале - 38 пациентов, явился самым крупным в России.

теория построена на известных данных о аденокортикальном раке у детей, что согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе практики и обобщении передового опыта применения в диагностике и лечении аденокортикального рака у детей;

использованы современные данные литературы, согласно которым использование риск адаптированного подхода на основании полученных данных позволит улучшить результаты лечения аденокортикального рака у детей;

установлено, что новые подходы с использованием молекулярно-генетических и клинических факторов позволят правильно планировать лечебную тактику пациентов как на дооперационном этапе, так и в послеоперационном периоде;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета SPSS Statistics — 23.0. Корреляционный анализ проведен с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построены по методу Kaplan-Meier. Оценка параметрических данных проводилась с использованием критерия Стюдента, непараметрических — по критерию χ^2 Пирсона при помощи построения таблиц сопряженности признаков. Различия между кривыми выживаемости оценивались по методу log-rank. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Личный вклад соискателя состоит в планировании и организации всех этапов исследования, проведении анализа литературы; разработке дизайна исследования и этапов работы; сборе материала и глубоком анализе медицинской документации, организации проведения морфологических, иммуногистохимических и генетических исследований; анализе и интерпретации полученных данных, а так же оценке результатов; публикации результатов

исследования и их представлении на российских и международных научных конференциях. Автор принимал активное участие в лечении, проводил оперативные вмешательства детям с аденокортикальным раком, вошедших в исследование. Совокупность сформулированных в диссертации научных положений вносит весомый вклад и дает ответы на многие важные практические вопросы современного лечения аденокортикального рака у детей.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания.

Соискатель Темный Александр Сергеевич согласился с замечаниями и ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию.

На заседании «08» июня 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи - разработка и обоснование дифференцированного подхода к выбору метода терапии аденокортикального рака у детей на основании клинических и молекулярно-биологических факторов с целью улучшения результатов лечения, имеющей важное значение для развития детской онкологии, присудить Темному А.С. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 12 докторов наук по научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий
диссертационного совета,
д.б.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор
08 июня 2023 г.

Красильников М.А.



Кадалидзе З.Г.