

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Конопки Натальи Евгеньевны на диссертационную работу Сысоева Андрея Евгеньевича «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности рецидивов медуллобластомы у детей и подростков», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.**

Диссертация Сысоева А.Е., выполненная на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее — НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), представляет собой значительный вклад в область детской нейроонкологии. Работа посвящена изучению молекулярно-генетических особенностей рецидивов медуллобластомы у детей и подростков, а также оценке эффективности и переносимости различных методов противорецидивной терапии.

### **Актуальность темы исследования**

Медуллобластома является высокоагрессивной опухолью, занимающей первое место в структуре злокачественных новообразований центральной нервной системы у пациентов детского и подросткового возраста. Примерно у трети пациентов с медуллобластомой, несмотря на комплексную терапию первичного заболевания, наблюдается прогрессия болезни или рецидив. Согласно международным данным, показатели 7-летней пострецидивной общей выживаемости детей с рецидивами медуллобластомы составляют менее 10%. В отличие от первичных опухолей, при рецидивах отсутствует стратификация на группы риска и единый алгоритм ведения пациентов. Первоначальным этапом в решении этих вопросов является изучение

взаимосвязи между молекулярно-генетическими особенностями опухоли и клинической картиной рецидива для обоснования выделения групп риска в будущих исследованиях, а также оценка эффективности различных методов противорецидивной терапии для создания лечебного алгоритма. Эти факторы подтверждают актуальность исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также обоснованность поставленных цели и задач.

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

Сформулированная цель и поставленные в соответствии с целью задачи были решены на основе результатов ретро- и проспективного исследования, включающего анализ поведения рецидивов медуллобластомы (анатомическая локализация рецидивной опухоли, время до рецидива и пострецидивная выживаемость) в зависимости от принадлежности к той или иной молекулярно-генетической группе и эффективности разных опций противорецидивной терапии у 100 пациентов с гистологически и/или радиологически подтвержденными рецидивами заболевания. Результаты, полученные с помощью современных методов статистического анализа, не вызывают сомнений. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из цели, задач и результатов исследования.

Основные результаты диссертации были представлены на российских научно-практических конференциях. Автором опубликовано 3 работы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертаций.

## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Исследование включило 100 пациентов детского и подросткового возраста (возраст не превышал 18 лет на момент диагностики рецидива) с подтвержденными рецидивами МБ, обследованных и лечившихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Молекулярно-генетическая классификация (WNT, SHH, Группа 3, Группа 4) проводилась на основе анализа экспрессии генов (технология NanoString), высокопроизводительного секвенирования ДНК, иммуногистохимии (ИГХ) и флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).

Основные результаты представленного диссертационного исследования касаются следующих аспектов:

1. Установление клинической и молекулярно-генетической гетерогенности рецидивов медуллобластомы, а именно:

- рецидивы медуллобластомы с активацией сигнального пути Sonic Hedgehog (SHH) чаще имеют изолированный характер (11 из 21 локальных рецидивов), тогда как медуллобластомы Группы 3 и Группы 4 преимущественно метастатические (68 из 79 случаев).

- временные характеристики показали, что рецидивы Группы 3 являются самыми ранними (медиана времени до рецидива 1,53 года), тогда как Группы 4 и SHH — более поздними (2,32 и 2,07 года соответственно,  $p=0,0012$  для Группы 3 vs Группа 4).

- агрессивность рецидивов Группы 3 подтверждена высокой кумулятивной частотой смерти от прогрессии болезни (75,8%,  $p=0,023$ ), с медианой пострецидивной общей выживаемости (ПОВ) 1,6 года и 5-летней ПОВ 12%.

2. Анализ эффективности и токсичности используемой терапии рецидивов медуллобластомы, а именно:

- лучевая терапия (ЛТ) при рецидиве значительно улучшила выживаемость (5-летняя ПОВ 55% при облучении только при рецидиве vs 15%

при повторном облучении,  $p=0,002$ ). Особенно эффективна ЛТ у пациентов без предшествующего облучения.

- метрономная терапия МЕММАТ (Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial) продемонстрировала равнозначную с высокодозной химиотерапией (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) эффективность (медиана ПОВ 2,6 года vs 1,7 года,  $p=0,9$ ), но с меньшей токсичностью (серьезные нежелательные явления — НЯ — в 72,4% случаев vs 100%).

-ВДХТ с ауто-ТГСК характеризуется низкой куративной эффективностью и выраженной гематологической токсичностью, что делает ее менее предпочтительной.

Анализ выполнен на высоком методическом уровне с использованием современных методов статистической обработки данных. Достоверность данных обеспечена регулярной проактивной фиксацией событий в базе данных, проведением во всех случаях морфологического и молекулярно-генетического исследований, а также референса МРТ в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

### **Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы**

Диссертационная работа Сыроева Андрея Евгеньевича оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, построена по традиционному плану, изложена на 159 страницах машинописного текста и содержит в себе введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы. Последний включает в себя 101 источник, в том числе 4 отечественных и 97 зарубежных. Работа иллюстрирована 52 рисунками и 63 таблицами.

Во введении автором обоснована актуальность темы работы,

сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту, представлены данные об апробации, соответствии диссертационной работы паспорту специальности и личном вкладе автора.

Обзор литературы содержит необходимые данные для последовательного введения читателя в курс темы, понимания ее актуальности. На основании анализа результатов сопоставимых зарубежных работ сформированы основные проблемы и продемонстрирована необходимость их решения.

В главе «Материалы и методы» подробно изложены критерии включения и невключения в анализ, описаны принципы отбора пациентов для формирования исследуемых групп, перечислены использованные методы молекулярно-генетического исследования медуллобластомы, представлены характеристика противорецидивного лечения (хирургическое лечение, лучевая терапия, ВДХТ с ауто-ТГСК, метрономная терапия МЕММАТ), критерии оценки его эффективности, методы статистического анализа данных.

Глава «Результаты» содержит подробное описание характеристик 100 включенных пациентов и скрупулезный анализ результатов их лечения. Проведена оценка взаимосвязи клинических и молекулярно-генетических характеристик медуллобластомы на момент рецидива заболевания, а также продемонстрированы результаты применения лучевой терапии, ВДХТ с ауто-ТГСК и метрономного режима МЕММАТ с представлением показателей выживаемости пациентов и профиля нежелательных явлений.

В главе «Обсуждение результатов» автор подводит итоги работы, проводит сравнение собственных результатов с результатами, описанными в литературе, обосновывает выводы и практические рекомендации.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенных исследований, соответствуя поставленным задачам.

## **Значимость работы для науки и практики**

Представленное диссертационное исследование вносит вклад в понимание особенностей клинического течения и прогноза рецидивов медуллобластомы у детей и подростков в зависимости от молекулярно-генетических характеристик опухоли. Полученные результаты расширяют научные данные о молекулярно-генетической гетерогенности медуллобластомы и ее влиянии на поведение заболевания в момент его рецидива.

Результаты сравнения эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК и метрономной терапией МЕММАТ, а также лучевой терапии при ее первом и повторном применении открывают перспективы для научно обоснованной стандартизации противорецидивного лечения.

Таким образом, результаты диссертационной работы могут быть использованы в создании стратификации на группы риска и лечебно-диагностического алгоритма для детей и подростков с рецидивами медуллобластомы в Российской Федерации.

## **Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации**

Автореферат изложен на 41 странице машинописного текста и содержит главные положения работы, принципиально важные результаты, выводы и практические рекомендации. Оформление произведено с соблюдением необходимых требований.

## **Замечания**

Принципиальных замечаний и возражений материалы диссертации, а также сделанные автором выводы и практические рекомендации не вызывают. В целом, диссертационная работа Сысоева Андрея Евгеньевича заслуживает положительной оценки. Есть несколько вопросов к диссертанту:

1. Планируете ли Вы проведение рандомизированного

контролируемого испытания для подтверждения полученных результатов анализа эффективности и переносимости ВДХТ с ауто-ТГСК и метрономной терапии МЕММАТ?

2. Вы показали значительное улучшение выживаемости при применении ЛТ при рецидиве (5-летняя ПОВ 55% у пациентов без предшествующего облучения), однако повторное облучение дало менее выраженный эффект (15%). Как Вы объясняете различия в исходах, и были ли проведены детальные анализы кумулятивной нейротоксичности или риска вторичных опухолей в группе с повторной ЛТ?

### **Заключение**

Диссертационная работа Сыроева Андрея Евгеньевича «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности рецидивов медуллобластомы у детей и подростков», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Карачунского Александра Исааковича и кандидата медицинских наук Папуша Людмилы Ивановны является логически законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная научная задача – улучшение результатов лечения детей и подростков с рецидивами медуллобластомы на основании изучения эффективности различных подходов к противорецидивной терапии и молекулярно-генетических характеристик опухоли, что имеет важное значение для дальнейшего развития темы исследования, направленного на разработку стратификации на группы риска и лечебно-диагностического алгоритма для детей и подростков с рецидивами заболевания.

Диссертация выполнена на хорошем методическом уровне и достаточным образом снабжена иллюстративным материалом. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации и позволяет составить целостное и объективное впечатление о работе. Принципиальных замечаний

нет.

Представленная работа по актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, объему публикаций в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ 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 Сысоев Андрей Евгеньевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,

главный научный сотрудник

лаборатории противоопухолевой лекарственной

терапии государственного учреждения

«Республиканский научно-практический центр

онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.

Александрова»; Республика Беларусь



Конопля Н.Е.

"06" мая 2025 г.

**Адрес:** аг. Лесной, Минский район, 223040, Республика Беларусь

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Эл. почта:** oncobel@omr.by

**Интернет-сайт:** www.omr.by

**Телефон рабочий:** +375 (17) 389-99-00

Телефон личный: +375 44 750-06-18

E-mail личный: Nkonoplya@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Конопля Натальи  
Евгеньевны заверяю:



*С.И. Конопля*  
*М.И. Конопля*

"06" мая 2025 г.

## СВЕДЕНИЯ

### об официальном оппоненте

по диссертации Сысоева Андрея Евгеньевича на тему: «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности рецидивов медуллобластомы у детей и подростков» по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.21. Педиатрия на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место работы, должность	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищалась диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах (за последние 5 лет)
Конопля Наталья Евгеньевна	20.05.1966 Республика Беларусь	Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, главный научный сотрудник	Доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология)	Профессор	1. Гурьянова И.Е., Макаревич О.О., Литвинова Д.Ю., Мигас А.А., <b>Конопля Н.Е.</b> Роль генетических нарушений гена RB1 в патогенезе ретинобластомы//Евразийский онкологический журнал 2021, том 9, N 2, стр113-126. 2. Михалевская Т.М., Капуза Д.Р., <b>Конопля Н.Е.</b> , Быданов О.И., Алейникова О.В. Прогностическое значение суррогатной

		<p>лаборатории противоопухолевой лекарственной терапии</p>			<p>молекулярной подписи диффузных астроцитом у детей.// Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(4).</p> <p>3. Спектр сосудистых поражений мозга при диффузных глиомах у детей (на англ. яз.). / Михалевская Т.М., Капуза Д.Р., <b>Конопля Н.Е.</b>, Быданов О.И. // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2022. –Т. 19, №2. – С. 240-47.</p> <p>4. Редкие глионейрональные опухоли у детей с признаками анаплазии: патогистологическое, клиническое и прогностическое исследование (на англ. яз.). / Михалевская Т.М., Капуза Д.Р., Пунько А.В., Сицинская С.М., Быданов О.И. <b>Конопля Н.Е.</b> // Онколог. Журн. - 2022. – Т16, №1. – С.5-12.</p> <p>5. Гурьянова И.Е., Любушкин А.В., Макаревич О.О., Литвинова Д.Ю.,</p>
--	--	--	--	--	--

					Вертелко В.Р., Волочник Е.В., Полякова Е.А., Мигас А.А., <b>Конопля Н.Е.</b> Первые результаты проведения генетического скрининга и изучения генотип- фенотипических корреляций у пациентов с ретинобластомой из Беларуси// Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(2), стр. 78-88.
--	--	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертной комиссии ВАК. На обработку персональных данных согласна  
 Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник  
 лаборатории противоопухолевой лекарственной терапии государственного  
 учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и  
 медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь

*Н.Е.*

Конопля Н.Е.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Конопля Натальи Евгеньевны заверяю:

*Сычманская И. В. Тоскисавва*



«27» марта 2025 г.