

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 03 июня 2025 года № 25
о присуждении Сысоеву Андрею Евгеньевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.

Диссертация «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности рецидивов медуллобластомы у детей и подростков» по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия в виде рукописи принята к защите 28 марта 2025 года (протокол № 11) 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, от 9 июля 2024 №680/нк об изменении состава).

Соискатель Сысоев Андрей Евгеньевич, 1990 года рождения, в 2014 году с отличием окончил лечебный факультет федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело». С 2015 по 2017 гг.

проходил обучение в клинической ординатуре Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Детская онкология». С 2017 по 2023 гг. соискатель работал в отделении гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в должности врача-детского онколога. С 2024 года по настоящее время работает в отделении нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в должности заместителя заведующего отделением – врача-детского онколога, совмещая практическую работу с научной деятельностью в отделе оптимизации терапии опухолей ЦНС ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в должности лаборанта-исследователя.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в отделе оптимизации терапии опухолей ЦНС ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Научные руководители:

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

Папуша Людмила Ивановна – кандидат медицинских наук, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей ЦНС, заведующая отделением нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Конопля Наталья Евгеньевна – 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.

Скоробогатова Елена Владимировна – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию. В отзывах указано, что диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в рамках которой решена важная научная проблема, актуальная для детской онкологии. Выделены клинически значимые особенности рецидивов медуллобластомы у детей и подростков в зависимости от молекулярно-генетических групп опухоли. Выявлена высокая корреляция локальных рецидивов с группой SHH, а метастатических и смешанных с Группой 3 и Группой 4. На основании самых ранних сроков развития рецидива заболевания и наихудшего показателя кумулятивной частоты смерти от прогрессии болезни установлено более агрессивное поведение рецидивов медуллобластомы Группы 3. В результате оценки эффективности и переносимости разных опций противорецидивного лечения предложены рекомендации по определению терапевтической тактики для детей и подростков с рецидивами медуллобластомы. Доказано статистически значимое улучшение выживаемости пациентов при проведении лучевой терапии, особенно в случаях первого облучения при рецидиве заболевания. Установлена равнозначная эффективность при лучшем контроле токсичности метронормальной терапии МЕММАТ в сравнении с высокодозной химиотерапией (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

В отзывах оппонентов указано, что результаты диссертации основаны на собственном репрезентативном уникальном материале. Достоверность и

обоснованность выводов, представленных в работе, не вызывает сомнений, исходя из большого объема выполненных исследований, современных диагностических методик и методов статистического анализа. Принципиальных замечаний и возражений в отношении материалов диссертации, а также сделанным автором выводам нет, но формулировка практических рекомендаций представляется недостаточно полной. Практическую рекомендацию №1 можно было расширить, подробнее раскрыв значение и роль молекулярно-генетических характеристик опухоли в будущей стратификации пациентов на группы риска, а также их место в лечебно-диагностическом алгоритме. Практическая рекомендация №2 могла быть представлена в более развернутом виде с указанием крайне важного значения КСО в противорецидивном лечении. Имеются отдельные стилистические погрешности и опечатки, на которые указано автору. Отмеченные замечания и уточнения не снижают ценности работы. Результаты исследования имеют несомненный научный и практический интерес.

Отмечено, что по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что официальный оппонент, доктор медицинских наук, Конопля Наталья Евгеньевна – один из ведущих специалистов в области детской онкологии, является главным научным сотрудником лаборатории противоопухолевой лекарственной терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, ведет научную работу и имеет большое количество публикаций, в том числе в области детской нейроонкологии. Официальный оппонент, доктор медицинских наук, Скоробогатова Елена Владимировна, является ведущим

специалистом в области педиатрии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, заведующей отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, имеет большой опыт в организации и проведении исследований, а также написании научных статей, близких к теме защищаемой диссертации. Официальные оппоненты дали свое письменное согласие.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России) в своём положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Кулевой Светланой Александровной, ведущим научным сотрудником научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующей детским онкологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, главным внештатным детским специалистом-онкологом Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга отметила: впервые в Российской Федерации проведено углубленное изучение клинической и молекулярно-генетической гетерогенности рецидивов медуллобластомы у детей и подростков, выполнен анализ выживаемости пациентов в зависимости от принадлежности к молекулярно-генетическим группам опухоли и результатов лечения с применением разных противорецидивных опций (лучевая терапия, ВДХТ с ауто-ТГСК, метрономная терапия МЕММАТ). В рамках проведенного анализа доказано, что молекулярно-генетические группы медуллобластомы имеют значение для прогнозирования клинического поведения не только первичных форм заболевания, но и его рецидивов. Установлена более высокая корреляция

локальных рецидивов с группой SHH; напротив, медуллобластомы Группы 3 и Группы 4 чаще демонстрируют рецидивы с метастатическим компонентом. Более агрессивное поведение рецидивов медуллобластомы Группы 3 подтверждено самыми ранними сроками развития рецидива заболевания, а также наихудшим показателем кумулятивной частоты смерти от прогрессии болезни. Результаты исследования доказывают превосходство метрономной терапии МЕММАТ перед ВДХТ с ауто-ТГСК в отношении частоты и степени тяжести гематологической токсичности и инфекционных осложнений при равнозначной эффективности; а также крайне важную роль лучевой терапии в противорецидивном лечении, особенно у пациентов без облучения в анамнезе.

Таким образом, диссертационная работа Сыроева Андрея Евгеньевича 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 директором ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором Беляевым А.М.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России известно своими исследованиями и публикациями в области детской онкологии.

Автором опубликованы 3 полнотекстные статьи в изданиях из перечня для публикации диссертационных исследований, рекомендуемого ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Во всех вышеуказанных работах отмечается высокая степень личного участия автора: формирование базы данных, составление целей и задач исследования,

проанализированы данные литературы, проведена статистическая обработка и анализ полученных данных. Авторский вклад 88%.

Научные работы по теме диссертации:

1. **Сысоев, А.Е.** Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении рецидивов медуллобластомы у детей / А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, А.В. Процветкина, А.А. Меришавян, И.Г. Вилесова, Г.В. Терещенко, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – № 23(2). – Стр. 40–46.
2. **Сысоев, А.Е.** Эпидемиология, клинические особенности и прогноз рецидивов медуллобластомы разных молекулярно-генетических групп у детей и подростков / А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, А.И. Карачунский, А.В. Процветкина, Н.Б. Юдина, Л.Г. Фечина, Г.Р. Казарян, О.Е. Никонова, А.А. Меришавян, И.Г. Вилесова, Е.А. Сальникова, А.В. Нечеснюк, А.В. Артемов, А.Е. Друй, Г.А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – № 23(3). – Стр. 24–35.
3. **Сысоев, А.Е.** Эффективность стереотаксических методов облучения с последующей метронормальной терапией МЕММАТ у детей с олигометастатическим рецидивом медуллобластомы / А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, А.В. Нечеснюк, И.Г. Вилесова, Г.В. Терещенко, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – № 22(4). – Стр. 108–113.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

Киргизова Кирилла Игоревича – кандидата медицинских наук, заместителя директора по научной работе, и.о. заведующего отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Литвинова Дмитрия Витальевича – доктора медицинских наук, главного врача ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

Мазеркиной Надежды Александровны – доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника, врача-эндокринолога 1 нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия), профессора кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» 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:

- **доказано**, что клинические и прогностические различия рецидивов медуллобластомы зависели от молекулярно-генетических характеристик опухоли;
- **показано**, что медуллобластомы SHH чаще имели изолированные рецидивы в опухолевом ложе. Среди 21 случая локальных рецидивов в исследуемой группе 11 (52,4%) относились к медуллобластомам SHH;
- **показано**, что медуллобластомы Группы 3 и медуллобластомы Группы 4 обычно рецидивировали с метастатическим компонентом. Среди 79 случаев метастатических и смешанных рецидивов в исследуемой группе 68 (86,1%) относились к медуллобластомам Группы 3 и медуллобластомам Группы 4;
- **установлено**, что рецидивы медуллобластомы Группы 4 и медуллобластомы SHH оказались более поздними, чем медуллобластомы Группы 3 (время до рецидива: медуллобластома Группа 3 vs медуллобластома SHH: $p=0,07$; медуллобластома Группа 3 vs медуллобластома Группа 4: $p=0,0012$);

- **отмечено**, что наиболее агрессивными были рецидивы медуллобластомы Группы 3. Среди пациентов с рецидивами медуллобластомы Группы 3 летальность от прогрессирования заболевания составила 75,8%, что в 1,5–2 раза превышало соответствующие показатели пациентов с рецидивами медуллобластомы других молекулярно-генетических групп ($p=0,023$);
- **доказано**, что выживаемость пациентов с лучевой терапией при рецидиве медуллобластомы оказалась выше, по сравнению с теми, кому в рамках противорецидивного лечения облучение не проводилось (пострецидивная общая выживаемость и бессобытийная выживаемость: лучевая терапия только при рецидиве vs лучевая терапия только первично: $p=0,002$ и $p=0,002$ соответственно; лучевая терапия первично и при рецидиве vs лучевая терапия только первично: $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно);
- **установлено**, что среди пациентов с лучевой терапией при рецидиве медуллобластомы выживаемость была выше у тех, кому не проводилось облучение в рамках первичного лечения (пострецидивная общая выживаемость и бессобытийная выживаемость: лучевая терапия только при рецидиве vs лучевая терапия первично и при рецидиве: $p=0,062$ и $p=0,013$ соответственно);
- **показано**, что метрономная терапия МЕММАТ продемонстрировала равнозначную ВДХТ с ауто-ТГСК эффективность. При анализе выживаемости статистически значимого превосходства одного метода перед другим обнаружено не было (пострецидивная общая выживаемость и бессобытийная выживаемость: метрономная терапия МЕММАТ vs ВДХТ с ауто-ТГСК: $p=0,9$ и $p=0,3$ соответственно);
- **установлено**, что частота и степень тяжести гематологической токсичности и инфекционных осложнений в группе пациентов с метрономной терапией МЕММАТ оказались ниже, чем в группе с ВДХТ с ауто-ТГСК. Серьезные нежелательные явления наблюдались в 100% случаев применения ВДХТ с ауто-ТГСК и в 72,4% случаев применения метрономной терапии МЕММАТ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- у пациентов с рецидивами медуллобластомы **представлен** детальный анализ клинических и прогностических различий в зависимости от молекулярно-генетических характеристик опухоли;
- **установлена** корреляция между анатомической локализацией рецидивной опухоли, сроками развития рецидива заболевания, пострецидивной выживаемостью пациентов и молекулярно-генетическими группами медуллобластомы;
- **проведен** анализ эффективности различных методов лечения детей и подростков с рецидивами медуллобластомы.

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

- **выделены** клинически значимые особенности рецидивов медуллобластомы у детей и подростков в зависимости от молекулярно-генетических групп опухоли, которые позволяют прогнозировать течение и исход заболевания;
- **установлено**, что молекулярно-генетические характеристики опухоли должны быть учтены при разработке стратификации на группы риска для детей и подростков с рецидивами медуллобластомы;
- **предложены** рекомендации по определению терапевтической тактики для детей и подростков с рецидивами медуллобластомы на основании результатов оценки эффективности и переносимости разных опций противорецидивного лечения;
- **доказана** низкая куративная эффективность и выраженная токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении рецидивов медуллобластомы, что ставит под сомнение ее применение в клинической практике;
- **установлено**, что важное место в противорецидивном лечении медуллобластомы должно отводиться метронормной терапии МЕММАТ,

которая выступает альтернативной ВДХТ с ауто-ТГСК опцией, демонстрирующей менее выраженную токсичность;

- **доказана** важная роль лучевой терапии в лечении пациентов с рецидивами медуллобластомы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- идея базируется на обобщении передового опыта по лечению пациентов с рецидивами медуллобластомы;
- 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 диагностике и различным вариантам терапии рецидивов медуллобластомы;
- установлена тесная взаимосвязь авторских и литературных данных по рассматриваемой тематике, а также их взаимодополняемость;
- использованы современные, высокотехнологичные методы клинко-лабораторных исследований, сбора информации и 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, непосредственном участии в лечении пациентов, сборе клинических и лабораторных данных, создании базы данных, обработке и интерпретации полученных данных, анализе результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях различного уровня.

В рамках дискуссии оппонентами были заданы вопросы:

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 лучевой терапии при рецидиве (5-летняя пострецидивная общая выживаемость 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 лучевой терапией?

Соискатель Сысоев Андрей Евгеньевич аргументированно ответил на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло вопросов в 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 требования пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями в редакциях Постановлений Правительства Российской Федерации) «Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании диссертационного совета 21.1.025.01 от 03 июня 2025 года за решение научной задачи по улучшению прогнозирования клинического поведения рецидивов медуллобластомы и оптимизации лечения детей и подростков с рецидивами медуллобластомы, имеющей большое значение для развития детской нейроонкологии, диссертационный совет принял решение

присудить Сысоеву Андрею Евгеньевичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из которых 7 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 4 доктора наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – 19, против присуждения учёной степени – 0.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Галина Анатольевна Новичкова



Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Николай Владимирович Жуков

03.06.2025

