

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Папуши Людмилы Ивановны на тему «Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей как основа для выбора терапевтической стратегии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия

Глиальные опухоли у детей представляют собой гетерогенную группу опухолей различной степени злокачественности, значительно отличающихся друг от друга клиническим течением. При этом, глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) являются наиболее распространенными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) у детей и составляют 35% в их структуре, на долю глиом высокой степени злокачественности приходится 15% всех опухолей ЦНС. Стандартные подходы к терапии глиом не менялись на протяжении последних десятилетий и представлены преимущественно химиотерапией для пациентов с ГНСЗ, и лучевой терапией для пациентов с ГВСЗ. При этом, несмотря на знания о биологии этих опухолей, они не интегрированы в современные клинические рекомендации и не влияют на принятие терапевтических решений.

Поэтому детальный анализ прогностического значения основных клинических и биологических факторов до сих пор остается актуальной проблемой в изучении глиальных опухолей у детей.

Впервые в Российской Федерации на большом количестве больных (в анализ в диссертационной работе включено 323 пациента с глиальными опухолями) представлен подробный анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик и их прогностическое значение. Впервые определена частота встречаемости молекулярно-генетических aberrаций у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и редкими глиомами высокой степени злокачественности. Анализ полученных результатов проведен с использованием методов современной статистики, прогностические факторы определены при проведении однофакторного и многофакторного анализа. Основными неблагоприятными клиническими факторами, ассоциированными

с низкой ВБП на стандартной химиотерапии по протоколу SIOP LGG у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности определены возраст младше 3 лет, наличие диэцефальной кахексии и метастазов, для пациентов, находящихся на динамическом наблюдении - локализация опухоли в таламусах и 2-ая степень злокачественности опухоли. Негативное прогностическое значение мутации *BRAFV600E* у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности определено при локализации опухоли в стволе головного мозга, а также при полушарной локализации опухоли у пациентов с плеоморфными ксантоастроцитомами при наличии делеции *CDKN2A/B*.

Впервые детально охарактеризованы редкие глиомы высокой степени злокачественности – инфантильные полушарные глиомы и злокачественные плеоморфные ксантоастроцитомы. Интересно, что в 40% случаев инфантильные полушарные глиомы были выявлены в качестве случайной находки при проведении плановой нейросонографии, что указывает на чрезвычайную важность этого метода скринингового обследования для раннего выявления данного типа опухоли и своевременного начала терапии. Эффективность схем стандартной химио- и лучевой терапии у этих пациентов невысока. Продемонстрировано, что проведение химиотерапии у пациентов с инфантильными полушарными глиомами может быть эффективно только при радикальном удалении опухоли, при этом оперативное вмешательство у этой группы пациентов ассоциировано с высоким риском интраоперационных осложнений.

Впервые были показаны результаты применения таргетной терапии BRAF, MEK, NTRK, ALK, ROS1 ингибиторами у детей с глиальными опухолями. Автором было показано, что проведение комбинированной таргетной терапии BRAF и MEK ингибиторами статистически значимо улучшило 3-летнюю ВБП до 83% ($p=0,042$) у пациентов с *BRAFV600E* позитивными глиомами низкой степени злокачественности. Назначение таргетной терапии при прогрессии редких глиом высокой степени злокачественности оказалось эффективным

при опухолях с перестройками генов NTRK, ROS1 и BRAF. При этом анализ переносимости и токсичности молекулярно – направленной терапии позволяет рекомендовать ее для широкого внедрения в клиническую практику.

Использованный в работе подход к анализу данных научно обоснован и подкреплен литературными источниками. Выводы, сделанные в работе, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации четко сформулированы.

По теме диссертации опубликовано 27 научных работ. Результаты работы были представлены на российских и зарубежных конференциях.

Автореферат диссертационной работы написан хорошим литературным языком, имеет стандартное оформление, в работе содержатся информативные таблицы и рисунки, позволяющие четко оценить результаты выполненной научно-исследовательской работы.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

Проведенный автором объем исследований позволяет сделать вывод, что диссертанту удалось решить поставленные задачи. Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Папуши Людмилы Ивановны на тему «Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей как основа для выбора терапевтической стратегии» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, решающее важную проблему детской онкологии, полностью соответствует требованиям п.9, п.10, п.11, п.13 и п.14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденному постановлением Правительства РФ от 24.09.13 № 842 (со всеми изменениями и дополнениями), а ее автор Папуша Людмила Ивановна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия

Кандидат медицинских наук, врач-детский онколог, врач-трансфузиолог Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем имени Сергея Березина

Фасеева Наталья Дмитриевна

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43

Телефон: +7 (812) 244-31-21

e-mail: faseeva@ldc.ru

Подпись к.м.н. Фасеевой Н.Д. заверяю:

Генеральный директор ООО «ИДЦ МИБС»



Архипкина М.М.

Дата

25.06.2025г.