

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы  
Папуши Людмилы Ивановны на тему  
«Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей у детей  
как основа для выбора терапевтической стратегии»,  
представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по спе-  
циальностям

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия.

Диссертационная работа Папуши Л.И. посвящена одному из актуальных разделов детской онкологии. Глиальные опухоли (глиомы) являются самыми распространенными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) у детей, при этом глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ), включающие опухоли 1 и 2 степеней, составляют 35-40% всех глиом, тогда как на долю глиом высокой степени злокачественности (ГВСЗ) (опухоли 3 и 4 степеней) приходится около 15-20%. ГНСЗ могут развиваться во всех структурах ЦНС, чем обусловлена крайне разнообразная клиническая картина, при этом наихудший прогноз имеют пациенты с инфантильными ГНСЗ срединной локализации (преимущественно, хиазмально-селлярной области) с 5-летней общей выживаемостью (ОВ), не превышающей 70-80%.

Несмотря на то, что патогенез ГНСЗ к настоящему времени известен и подробно изучен, прогностическая значимость выявляемых генетических aberrаций (химерного гена *KIAA1549::BRAF*, активирующих мутаций в гене *BRAF*) остается недостаточно определенной, особенно в отношении влияния на выживаемость. В отличие от ГНСЗ, ГВСЗ имеют крайне неблагоприятный прогноз с ОВ не более 25% и характеризуются, в целом, редкой детекцией мишеней для таргетной терапии. Исключение составляют инфантильные полушарные глиомы (ИПГ) с перестройками генов *ALK*, *ROS1* и *NTRK1/2/3*, впервые выделенные в качестве самостоятельной нозологической единицы в актуальной (пятой) версии классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года, а также злокачественные плеоморфные ксантоастроцитомы (ПКА 3 степени) с мутацией *BRAFV600E*.

Перспективным методом лечения глиом является таргетная терапия, условием проведения которой является идентификация в ткани опухоли соответствующей мишени (то есть выявление конкретной молекулярно-генетической aberrации). Эффективность таргетной терапии активно изучается в международных клинических исследованиях, а также подтверждается отдельными клиническими случаями успешного назначения пациентам детского возраста с различными глиальными опухолями.

В рамках диссертационной работы Папуши Л.И. впервые в Российской Федерации на репрезентативной когорте больных (в исследование включено 290 пациентов с ГНСЗ и

33 пациента с редкими ГВСЗ (ИПГ, ПКА 3-ей степени злокачественности, диффузные ГВСЗ)) представлена подробная характеристика клинических проявлений заболевания, изучены молекулярно-генетические характеристики опухоли и их влияние на прогноз заболевания, детально проанализированы этапы проводимого лечения. Стоит отметить, что группа педиатрических пациентов с редкими ГВСЗ охарактеризована впервые. Анализ полученных результатов проведен с использованием методов современной статистики. Прогностические факторы определены при проведении однофакторного и многофакторного анализа.

Автором продемонстрировано, что ГНСЗ срединных локализаций являются заболеванием с хроническим рецидивирующим течением, что определяет необходимость множественных линий терапии для таких пациентов в течение жизни. Среди неблагоприятных клинических факторов выделены возраст младше 3 лет, наличие диэнцефальной кахексии, наличие метастазов. Среди молекулярно-генетических aberrаций для пациентов с ГНСЗ показана особо важная прогностическая роль мутации *BRAFV600E*, ее сочетания с делецией *CDKN2A/B*, наличия перестроек генов рецепторных тирозинкиназ (*NTRK/ALK/ROS1*) и мутации *H3K27M*. Полученные результаты позволили автору разработать клинко-биологическую стратификацию пациентов с ГНСЗ на группы риска.

Была определена частота встречаемости различных генетических aberrаций в зависимости от локализации и гистологического варианта опухоли, при этом показано, что большинство выявляемых молекулярно-генетических aberrаций является мишенями для таргетной терапии.

Одним из важнейших этапов диссертационного исследования Папуши Л.И. явилось проведение на большой группе пациентов оценки эффективности и безопасности таргетной терапии *BRAF*- и *MEK*-ингибиторами, *NTRK/ALK/ROS1*-ингибиторами. При этом впервые было доказано преимущество таргетной терапии над стандартной химиотерапией у пациентов с *BRAF V600E* – позитивными ГНСЗ и впервые продемонстрировано, что применение таргетной терапии у пациентов с инфантильными глиомами хиазмально-селлярной области с наличием aberrаций гена *BRAF* позволяет достичь показателей ОВ, существенно превосходящих результаты ранее доступной терапии. Также в рамках данной диссертационной работы впервые были описаны механизмы формирования резистентности к анти*ROS1* препаратам у больных с ГВСЗ с наличием перестроек гена *ROS1*, а также предложены возможные стратегии ее преодоления.

На основании полученных результатов проведенного исследования автором был разработан и успешно внедрен в клиническую практику алгоритм молекулярно-генетической диагностики для пациентов с глиальными опухолями, позволяющий иден-

тифицировать молекулярно-генетический драйвер в абсолютном большинстве случаев (более 90%). Для пациентов с редкими формами ГВСЗ предлагается проведение молекулярно-генетических исследований с целью возможной детекции перестроек генов рецепторных тирозинкиназ, что позволяет подобрать эффективную молекулярно-направленную терапию в каждом конкретном клиническом случае, что является особо актуальной и критически важной задачей для пациентов с резистентными формами заболевания.

Также был разработан алгоритм ведения пациентов с глиальными опухолями с учетом современных диагностических (молекулярно-генетические исследования) и терапевтических (молекулярно-направленная терапия) подходов. Полученные результаты высокой эффективности таргетной терапии позволили рекомендовать ее для внедрения в клиническую практику, при этом подчеркивается роль тщательного мониторинга токсичности проводимой терапии. Важно отметить, что до проведения данного диссертационного исследования выявляемые в глиомах генетические aberrации не учитывались в стратификации пациентов на группы риска, а таргетная терапия не рассматривалась в качестве альтернативной терапевтической опции для детей с глиомами.

Практическая ценность диссертационной работы Папуши Л.И. очевидна и вытекает из полученных результатов. Практические рекомендации сформулированы четко. Использованный в работе подход к анализу данных научно обоснован и подкреплен литературными источниками. Выводы, сделанные в работе, соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 27 научных работы, из них 16 статей в центральных медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ. Результаты работы были неоднократно представлены на российских и зарубежных конференциях.

Автореферат написан логично, последовательно и соответствует установленным требованиям. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

### **Заключение**

Автореферат Папуши Людмилы Ивановны «Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей у детей как основа для выбора терапевтической стратегии» полностью соответствует п.9, п.10, п.11, п.13 и п.14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (со всеми изменениями и дополнениями), а ее автор Папуша Людмила Ивановна заслуживает присуждения ей искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия.

Главный научный сотрудник научно-организационного отдела ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ города Москвы» доктор медицинских наук, профессор Ольга Григорьевна Желудкова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ») 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д.38. Тел. 8 (495) 735-09-57 E-mail: nprprakt@mail.ru

Директор

ГБУЗ «Научно-практический центр

Специализированной медицинской помощи детям

Имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»,

доктор медицинских наук

«15» мая 2025г



Алексей Игорьевич Крапивкин