

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Кадырова Шавката Умидовича на диссертационную работу Папуши Людмилы Ивановны на тему: «Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей у детей как основа для выбора терапевтической стратегии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. – Педиатрия

Актуальность темы

Опухоли центральной нервной системы, и, в частности, глиальные опухоли низкой и высокой степеней злокачественности – это достаточно частые онкологические заболевания у детей. В то же время, в силу высокой генетической гетерогенности, их точная верификация представляет собой сложную клиническую задачу, а в выборе оптимальной стратегии лечения по-прежнему остается немало нерешенных проблем. Именно поэтому диссертационная работа Людмилы Ивановны Папуши представляет собой чрезвычайно актуальное и востребованное медицинской наукой и клинической практикой исследование. В актуальной классификации опухолей центральной нервной системы, разработанной экспертами Всемирной организации здравоохранения, которая была опубликована в 2021 году произошёл коренной пересмотр тактики формулировки диагноза с уходом от морфологии, как базисного метода, в пользу молекулярно-генетических методов исследования. Различия в генетических особенностях опухоли даже в рамках одного гистологического типа будут предопределять различия в прогнозе заболевания, и соответственно, и в тактике противоопухолевой терапии. Кроме этого, за последние годы более широко стали применяться современные визуализационные методы, повысился технологический уровень нейрохирургических операций, стала более ясна прогностическая роль неполной резекции, стали доступны препараты таргетного воздействия. Также нельзя не отметить, что существенный вклад в изучение редких форм глиальных опухолей

(например, таких как инфантильные полушарные глиомы и ряда других) сыграла кооперация, а в нашей стране – централизация патологоанатомических и молекулярно-генетических исследований в нескольких крупных центрах, включая НМИЦ ДГОИ им Д. Рогачева.

Принципиально новые подходы к диагностике с выявлением мишеней для таргетной терапии позволяют персонифицировать противоопухолевое лечение, что в настоящий момент представляется ключевым аспектом улучшения выживаемости данной категории больных. Однако в нашей стране, где в лечении детей с глиальными опухолями исторически использовались протоколы групп SIOP, POG и HIT, подобные исследования ранее не проводились. Также не был изучен генетический ландшафт глиом низкой степени злокачественности и редких вариантов глиом высокой степени злокачественности. Решению этих и многих других актуальных проблем посвящена диссертационная работа Людмилы Ивановны Папуши, которая представляет интерес, не только для детских онкологов, но и для педиатров, а также специалистов в области клинической лабораторной диагностики.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

Диссертационная работа Людмилы Ивановны Папуши посвящена всестороннему изучению как клинических, так и молекулярно-генетических характеристик глиальных опухолей у детей, а также накопленный за более чем 8-летний период наблюдения за пациентами с данной патологией опыт применения различных лечебных стратегий, включая таргетную терапию. В итоге была сформирована большая выборка пациентов (323 пациента в возрасте от 0 до 18 лет).

Безусловным новаторством автора является создание системы стратификации пациентов с глиомами низкой степени злокачественности на группы риска, учитывающая, в том числе, молекулярно-генетические характеристики опухоли. Также автор убедительно продемонстрировала значимость комплексного диагностического подхода с использованием данных

ПЦР и NGS, впервые в нашей стране показав эффективность и переносимость новых терапевтических опций, таких ингибиторы BRAF, MEK, NTRK, ALK, ROS1. Важной представляется находка о преимуществах таргетной терапии над стандартной химиотерапией у пациентов с *BRAF* V600E - позитивными глиомами низкой степени злокачественности. Отдельно хочется отметить, что впервые в нашей стране детально охарактеризована большая группа редких глиом высокой степени злокачественности, и в частности, инфантильных полушарных глиом. Также Людмила Ивановна впервые показала, что комбинированная терапия BRAF и MEK ингибиторами пациентам с *BRAF*-позитивными плеоморфными астроцитомами 3-ей степени злокачественности позволяет добиться высоких показателей выживаемости без прогрессии (2-летняя ВБП 57%).

Практическая значимость результатов диссертации, возможные пути их использования

Разработанная автором стратегия диагностики пациентов с глиомами низкой степени злокачественности с целью стратификации на группы риска и поиска мишеней для таргетной терапии представляет собой уникальный опыт, который, безусловно, должен быть взят на вооружение специалистами, занимающимися диагностикой и лечением опухолей ЦНС, и тиражирован в федеральных и крупных региональных детских онкологических центрах.

Важный акцент сделан Людмилой Ивановной и на хирургическом этапе лечения. Так, в частности, при глиомах низкой степени злокачественности срединных локализаций и высоком риске послеоперационных осложнений, объем операции может быть ограничен биопсией с последующим эффективным назначением таргетной терапии. Кроме того, у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности с локализацией в области мозжечка и полушарий головного мозга в случае радикального удаления опухоли (R0) во многих случаях будет достаточно только динамического наблюдения.

Автор показала, что у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности из группы высокого риска комбинированную терапию BRAF и MEK ингибиторами следует назначать уже в первой линии лечения.

Нельзя не отметить что скорость прогрессии в ходе терапии вследствие возникновения мутаций устойчивости при наличии химерных генов с участием *ROS1* (и использовании *ROS1*-ингибиторов) заметно выше, чем при терапии *NTRK*-позитивных пациентов. Важно подчеркнуть, что полученные данные свидетельствуют в пользу проведения повторных операций и молекулярно-генетических исследований ткани опухоли в случаях прогрессии заболевания у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, получающими таргетную терапию *NTRK/ALK/ROS1*-ингибиторами. Эти результаты важны для педиатрии, онкологии и медицины в целом. Полученные Л.И. Папушей данные об уникальном профиле токсичности и риске развития серьезных нежелательных явлений демонстрируют необходимость первичного назначения этих препаратов в условиях стационара и под наблюдением опытного персонала, знакомого с токсичностью таргетной терапии.

Важной находкой представляется информация об эффективности повторного назначения таргетной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности в случаях прогрессии заболевания на фоне отмены терапии.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации автором опубликовано 15 научных статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. – Педиатрия,, а также и 11 статей в зарубежных научных журналах.

Промежуточные результаты диссертации неоднократно были доложены на

всероссийских и международных конференциях в период с 2019 по 2024 гг.

Достоверность результатов работы, выводов и практических рекомендаций

Полученные автором результаты обоснованы как большим количеством наблюдений (290 пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и 33 пациента с глиомами высокой степени злокачественности), так и использованием современных методов обследования и лечения. Статистический анализ проведен на высоком уровне. Все это делает полученные результаты и сформулированные на их основании выводы обоснованными, достоверными и значимыми. Результаты исследований хорошо систематизированы и тщательно проанализированы. Иллюстративный материал в виде таблиц и рисунков дополняет текстовую информацию в диссертации. Материалы исследований, начиная с 2019 года, представлялись на российских и международных научных конференциях и обсуждались с коллегами и научным сообществом. Цель, поставленная в диссертационной работе, реализована, сформулированные задачи были решены, положения, вынесенные на защиту, полностью обоснованы и являются краеугольным камнем диссертационной работы. Практические рекомендации научно обоснованы, достоверны и могут применяться в ежедневной практической работе.

Оценка содержания диссертации, степень завершенности и качество оформления диссертационного исследования

Текст диссертации написан по традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 291 странице машинописного текста, содержит 78 рисунков и 30 таблиц. Список литературы состоит из 591 источника, которые были опубликованы до 2024 года включительно; из этого числа 13

отечественных работ и 333 иностранных.

Во «Введении» автор описывает актуальность научной проблемы, формулирует цель и задачи исследования, а также представляет информацию о научной новизне, теоретической и практической значимости работы. Также в этом разделе приведены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о внедрении результатов в практическую деятельность и их апробации, указан личный вклад автора. Замечаний и комментариев по этой части диссертационной работы не возникло.

В главе «обзор литературы» содержатся сведения о существующих способах лечения глиом высокой и низкой степеней злокачественности, включая хирургическое лечение, химио- и лучевую терапию. Отдельное внимание автор уделяет молекулярно-генетическим характеристикам глиальных опухолей, разделяя их на известные подгруппы. Глава четко структурирована, написана хорошим литературным языком, читается легко и интересно. Замечаний нет.

В главе «Материалы и методы исследования» приведены данные о клинических и лабораторных показателях 323 пациентов, включенных в диссертационную работу, дано определение типам событий для оценки прогностической значимости, указаны использованные методики лабораторной и инструментальной диагностики, статистического анализа.

В главе «Результаты» по отдельности проанализированы результаты терапии, как стандартной химиотерапии (карбоплатин+винкристин, бевацизумаб+винбластин), лучевой терапии, так и современных подходов с целенаправленным назначением киназных ингибиторов в зависимости от степени злокачественности, локализации опухоли и выявленного молекулярно-генетического маркера. Показано неблагоприятное прогностическое значение нерадикальной хирургической резекции. Изучена частота встречаемости и прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров у пациентов с глиомами низкой и высокой степеней злокачественности. На основании этого сформулирована стратегия молекулярно-генетической диагностики у пациентов и лечения пациентов с глиальными опухолями. Приведены отдельные клинические

примеры диагностики и лечения ряда нозологий. Изучен профиль токсичности отдельных киназных ингибиторов. Показан феномен ускользания опухоли из-под действия таргетной терапии вследствие возникновения мутаций резистентности.

В главе «Обсуждение» Людмила Ивановна суммировала полученные результаты, сопоставила их с имеющимися на текущий момент времени результатами исследований.

В разделе «Заключение» автор еще раз приводит ключевые результаты диссертационной работы. Заключение полностью отражает суть диссертации и не требует изменений. Все 12 выводов диссертационной работы логичны и обоснованы и полностью вытекают из представленных результатов исследования.

Практические рекомендации логично вытекают из результатов выполненной научной работы и будут востребованы специалистами, занимающимися лечением и исследованием глиальных опухолей у детей.

В целом представленная диссертация заслуживает положительной оценки. Работа выполнена на современном методическом уровне. Обзор литературы, проведенные исследования, статистический анализ свидетельствуют о хорошей теоретической и методической подготовленности автора. Диссертация оформлена в соответствии с существующими требованиями к научным квалификационным работам на соискание учёной степени доктора наук. Автореферат диссертации изложен на 52 страницах, и полностью отражает основные положения диссертации.

На отдельные стилистические погрешности и опечатки автору даны указания. Замечания в работе обсуждены с автором и не являются принципиальными.

Заключение

Диссертационная работа Людмила Ивановны Папуши на тему: «Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей у детей как основа для выбора терапевтической стратегии» по специальностям 3.1.6. – онкология, лучевая терапия и 3.1.21. – педиатрия, является законченной научной квалификационной работой, в которой решена важная проблема – создание

стратегии диагностики и лечения глиальных опухолей у детей – которая имеет существенное значение для педиатрии и онкологии. По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями в редакции от 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Людмила Ивановна Папуша, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – онкология, лучевая терапия и 3.1.21. – педиатрия

Врач-нейрохирург,
ведущий научный сотрудник
1 нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия)
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
доктор медицинских наук

« 13 » мая 2025 г.


Кадыров Шавкат Умидович

Согласен на обработку моих персональных данных 

Подпись д.м.н. Ш.У. Кадырова заверяю.

Ученый секретарь
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
Кандидат медицинских наук


Данилов Глеб Валерьевич

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская 16

e-mail:info@nsi.ru

Сведения

об официальном оппоненте

по защите диссертационной работы Папуша Людмилы Ивановны на тему «Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей у детей как основа для выбора терапевтической стратегии», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21. – Педиатрия

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)
Кадыров Шавкат Умидович	1977, Российская Федерация	Ведущий научный сотрудник ФГАУ Национальный исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения РФ	Доктор медицинских наук Докторская диссертация защищена по специальности 3.1.10. - Нейрохирургия		<p>1. Р.А. Каххаров, Ш.У. Кадыров, А.А. Огурцова, А.А. Баев, Р.М. Афандиев, И.Н. Пронин. Актуальные вопросы хирургического лечения опухолей головного мозга, прилегающих к кортикоспинальному тракту у детей // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2024. – Т. 88, № 1. – С. 97–102.</p> <p>2. А.А. Дациева, Ш.У. Кадыров, А.Ю. Лубнин. Хирургическое лечение гигантских опухолей больших полушарий головного мозга у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 11. – С. 24–28.</p>

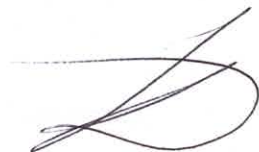
				<p>3. Э.В. Кумирова, С.С. Озеров, М.В. Рыжова, Д.М. Коновалов, А.П. Шехтман, В.В. Емцова, Ю.В. Вязова, М.М. Андрианов, Е.В. Аббасова, А.А. Гвоздев, Ш.У. Кадыров, А.Л. Карманов, Ю.В. Кушель, А.В. Нечеснюк, О.И. Пушкарев, А.П. Шапочник, А.В. Штукерт, М.Б. Белогурова, О.И. Щербенко, А.Г. Румянцев. Редкая эмбриональная опухоль центральной нервной системы – нейробластома с активацией FOXR2 // <i>РЖДГиО</i>. – 2022. – Т. 9, № 2. – С. 11–21.</p> <p>4. Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, И.Н. Пронин, Р.И. Загиров, М.В. Рыжова, Ш.У. Кадыров, Е.Н. Игошина. Стереотаксическое облучение в комплексном лечении пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами // <i>Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко</i>. – 2021. – Т. 85, № 2. – С. 34–46.</p> <p>5. А.С. Левашов, С.Р. Загидуллина, А.М. Строганова, Д.А. Хоченков, М.В. Рыжова, С.К. Горельшев, Ш.У. Кадыров, С.С. Бабеян, В.А. Григоренко, Д.А. Сидельников, Н.Н. Субботина, В.В. Дайлидите,</p>
--	--	--	--	--

					Г.Л. Менткевич. Лечение детей с медуллобластомой без метастатического поражения в возрастной группе старше 3 лет: международный опыт и результаты межцентрового исследования // Современная онкология. – 2020. – Т. 22. – №. 1. – С. 66-76.
--	--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертной комиссии ВАК. Согласен на обработку персональных данных.

Врач-нейрохирург,
ведущий научный сотрудник
1 нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия)
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
доктор медицинских наук

« 13 » мая 2025 г.



Кадыров Шавкат Умидович

Подпись д.м.н. Ш.У. Кадырова заверяю.

Ученый секретарь
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,
Кандидат медицинских наук



Данилов Глеб Валерьевич

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская 16
e-mail: info@nsi.ru