

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Конопки Натальи Евгеньевны, на диссертационную работу Папуши Людмилы Ивановны «Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей у детей как основа для выбора терапевтической стратегии», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21. – Педиатрия

Актуальность темы исследования

Тема диссертационной работы Папуши Л.И. чрезвычайно значима и актуальна, что обусловлено значительной распространенностью опухолей центральной нервной системы (ЦНС) среди детского населения, которые составляют около 22% всех злокачественных новообразований в этой возрастной группе. Более половины этих опухолей относятся к глиомам, из которых 35–40% представлены глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ), а 15–20% — глиомами высокой степени злокачественности (ГВСЗ), включая редкие формы, такие как инфантильные полушарные глиомы (ИПГ) и плеоморфные ксантоастроцитомы (ПКА) 3-й степени злокачественности.

Актуальность исследования подчеркивается необходимостью интеграции современных молекулярно-генетических подходов к диагностике, что нашло отражение в обновленной классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. Однако, до настоящего момента нет четкой определенности в том, как учитывать молекулярно-генетические aberrации, лежащие в основе патогенеза глиом низкой и высокой степени злокачественности (ГНСЗ и ГВСЗ) в качестве прогностических маркеров для принятия терапевтических решений.

Данная работа посвящена изучению и разработке дифференцированного подхода к терапии глиом, что важно при современных возможностях таргетной молекулярно-направленной терапии. Учитывая ограниченность

исследований в российской популяции, проведенное исследование заполняет существенный пробел, предлагая новые пути улучшения выживаемости и качества жизни пациентов, что делает его особенно значимым в контексте национальной и международной медицинской практики.

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

В представленной работе впервые в Российской Федерации (РФ) на репрезентативной, с точки зрения возможностей получения статистически значимых данных, когорте больных с ГНВЗ и ГВСЗ проведен подробный анализ клинических факторов в сочетании с молекулярно-генетическими характеристиками опухоли для определения прогноза заболевания. Важным этапом проведенного исследования стала также оценка и анализ результатов стандартных подходов с применением химиотерапии и лучевой терапии.

Безусловно, современный вектор развития терапевтических интервенций у пациентов с глиальными опухолями направлен на отработку оптимальных подходов к проведению таргетной терапии. Один из этапов диссертационной работы посвящен изучению эффективности и безопасности терапии BRAF, MEK, NTRK, ALK, ROS1 ингибиторами, что стало новаторским исследовательским проектом, выполненным впервые в Российской Федерации.

Цель и задачи диссертационного исследования хорошо сформулированы и тщательно структурируют весь дальнейший алгоритм проведённой работы. Анализ полученных данных выполнен на высоком методологическом уровне с использованием современных статистических методов.

Положения, выносимые на защиту, полностью отражают значение научной работы с акцентом на научную и практическую ценность полученных результатов.

Выводы диссертационного исследования, сформулированные на основании проведенного анализа, свидетельствуют о решении задач и достижении цели работы, которые ранее были декларированы автором.

Апробация результатов на престижных международных и российских конференциях (например, ISPNO 2020, SIOP 2022, НОДГО 2024) подтверждает их научную значимость и признание профессиональным сообществом. По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, в том числе 26 статей в журналах, входящих в перечень ВАК.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, демонстрируют высокий уровень достоверности, опираясь на ретроспективно-перспективный анализ обширной когорты пациентов — 290 человек с ГНСЗ и 33 с редкими формами ГВСЗ. Этот значительный объем выборки обеспечивает статистическую репрезентативность и надежность полученных данных.

Новизна исследования проявляется в нескольких ключевых аспектах:

1. Впервые в Российской Федерации проведен комплексный анализ молекулярно-генетических характеристик глиом у детей, включая редкие формы ГВСЗ, что позволило установить частоту aberrаций и их прогностическую роль, а также разработать алгоритм молекулярно-генетической диагностики у пациентов с ГНСЗ.

2. Впервые разработана и внедрена оригинальная схема стратификации пациентов с ГНСЗ на 4 группы риска (низкая, промежуточная, высокая и сверхвысокая) с учетом генетических маркеров, и даны рекомендации по терапевтическим подходам к ним. Это представляет собой значительный шаг вперед в персонализированной медицине.

3. Также впервые продемонстрировано превосходство таргетной терапии над стандартной химиотерапией у пациентов с BRAF V600E-положительными опухолями. Так, 3-летняя ВВП на комбинированной таргетной терапии составила 83%, на стандартной химиотерапии – 54%, на лучевой терапии – 22%.

4. Подробно описаны характеристики пациентов с редкими формами ГВЗЗ (инфантильные полушарные глиомы, плеоморфная ксантоастроцитома). Выявлена высокая частота встречаемости молекулярно-генетических драйверов, являющихся мишенями для таргетной терапии у этой группы пациентов и доказана эффективность применения терапии NTRK/ROS1/ALK/MET-ингибиторами.

5. Изучены и описаны механизмы развития резистентности к таргетным препаратам у пациентов с ROS1-положительными ГВЗЗ, а также предложен алгоритм дальнейшей тактики при прогрессии заболевания у этих пациентов для подбора персонализированной терапии.

Все выше изложенное добавляет новые данные в мировую науку.

В целом, проведенный анализ эффективности и безопасности таргетной терапии BRAF, MEK, NTRK, ALK, ROS1 ингибиторами у пациентов с глиальными опухолями, позволяет рекомендовать ее для широкого внедрения в клиническую практику.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Диссертация Папуши Л.И. построена по классическому формату, оформлена в соответствии с текущими требованиями и изложена на 291 печатной странице. Результаты исследования проиллюстрированы 78 рисунками и 30 таблицами. Работа состоит из литературного обзора, материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения полученных данных и выводов исследования. Список литературы состоит из 13 отечественных и 333 зарубежных литературных источников.

Во введении диссертации четко изложена актуальность исследования, научная новизна и практическая значимость, четко сформулированы цель и задачи исследования.

В обзоре литературы представлены подходы к лечению пациентов с глиальными опухолями, дана характеристика и показаны современные данные об эффективности хирургического лечения, химиотерапии и лучевой терапии. Особое внимание уделено современному вектору развития нейроонкологии и достижениям таргетной терапии. Данные крупных исследований, представленные автором, демонстрируют эффективность существующих подходов.

В главе материалы и методы исследования представлены критерии отбора пациентов в исследование, подробно описаны все этапы выполненной работы, а также методы статистической обработки данных.

В главе Результаты автор продемонстрировал общую характеристику больных, включенных в исследование. В данном разделе проведена оценка прогностических факторов и молекулярно-генетического профиля опухоли. Продемонстрирована связь между возрастом и локализацией опухоли, показаны корреляции между локализацией и общей выживаемостью.

Подробно описана большая группа пациентов с редкими глиомами высокой степени злокачественности, их клинические и молекулярно-генетические характеристики. Выделены мишени для таргетной терапии

Подробно представлены основные терапевтические элементы. Представлены результаты стандартной химиотерапии и лучевой терапии по протоколу SIOP LGG, комбинации бевацизумаб и винбластин у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности. Показано, что результаты использования этих терапевтических опций являются неудовлетворительными. Описаны результаты хирургического лечения и динамического наблюдения у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности. Полученные данные подчеркивают важность

радикального удаления опухоли у пациентов с мозжечковой и полушарной локализацией опухоли.

У пациентов с редкими вариантами ГВСЗ (ИПГ, ПКА 3-ей степени злокачественности), включенных в данное исследование, продемонстрирована низкая эффективность стандартных методов терапии (химиотерапия, лучевая терапия).

Инновационными являются результаты применения молекулярно-направленной терапии BRAF и MEK ингибиторами у пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности, а также NTRK/ALK/ROS1/MET ингибиторов у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности.

В обсуждении детально проанализированы полученные результаты и проведено сравнение с литературными данными из других (зарубежных исследований).

В заключении кратко резюмированы итоги выполненного исследования, представлены перспективы дальнейшей разработки темы диссертации.

Выводы соответствуют задачам исследования и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

Практические рекомендации соответствуют полученным в исследовании результатам и носят прикладной характер.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются обоснованными, достоверными и могут быть использованы в клинической практике для совершенствования диагностики и лечения глиальных опухолей у детей.

Работа оформлена с соблюдением всех требований к научным квалификационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Автореферат отражает основные положения диссертационной работы.

Значимость результатов работы для науки и практики

Результаты диссертационного исследования имеют исключительную научную и практическую значимость.

Разработанный алгоритм молекулярно-генетической диагностики, позволяющий идентифицировать молекулярные драйверы у 95% пациентов с глиальными опухолями, уже внедрен в клиническую практику НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и используется в специализированных подразделениях региональных и федеральных клиник.

Установление частоты встречаемости различных генетических aberrаций в зависимости от локализации и гистологического варианта опухоли (например, KIAA1549::BRAF в 81% ГНСЗ, NTRK/ALK/ROS1 в ИПГ) открывает новые горизонты для персонализированной медицины и служит основой для разработки клинических рекомендаций.

Доказанная эффективность таргетной терапии, особенно комбинации дабрафениба и траметиниба у пациентов с BRAF V600E-позитивными ГНСЗ и энтректиниба у пациентов с NTRK-позитивными ИПГ, значительно превосходит результаты стандартной химиотерапии, что может изменить подходы к лечению не только в России, но и за ее пределами.

Кроме того, работа внесла вклад в понимание редких ГНСЗ, таких как ИПГ и ПКА, описав их клинические, морфологические и генетические характеристики на крупнейшей в России когорте.

Практическая значимость усиливается использованием материалов диссертации в образовательных программах для подготовки клинических ординаторов и переподготовки врачей-онкологов и гематологов, что способствует распространению инновационных подходов в медицинском сообществе.

Полученные результаты о высокой частоте выявления молекулярно-генетических драйверов (мишеней для таргетной терапии) позволяют рекомендовать проведение молекулярно-генетических исследований ткани опухоли всем пациентам с глиальными опухолями для улучшения результатов

терапии. Разработанная клинико-биологическая стратификация на группы риска пациентов с глиомами низкой степени злокачественности позволяет выделить пациентов, для которых назначение таргетной терапии является наиболее актуальным.

Продемонстрированная автором приемлемая токсичность и эффективность различных видов таргетной терапии позволяет рекомендовать ее в качестве терапевтической опции с возможностью выполнения в региональных специализированных отделениях.

Основные результаты работы докладывались на российских и международных научно-практических конференциях.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако есть несколько вопросов к диссертанту:

1. Вы отметили значительное преимущество комбинированной таргетной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами (дабрафениб и траметиниб) у пациентов с BRAF V600E-позитивными ГНСЗ. Как Вы оцениваете потенциальные долгосрочные токсические эффекты этой терапии, особенно в контексте растущего организма детей, и какие дополнительные исследования могли бы уточнить этот аспект?

2. Включены ли те инновации, которые вы получили в данной работе в клинические рекомендации по терапии глиальных опухолей у детей?

Проведенное настоящее исследование имеет большое научное и практическое значение не только для онкологии, но и для организации здравоохранения и особенно педиатрии. По результатам диссертации необходимо подготовить методическое пособие для врачей амбулаторного звена по вопросу диагностики глиальных опухолей у детей. Руководство для врачей онкологов и педиатров по проведению таргетной терапии и мониторингу нежелательных явлений на фоне таргетной терапии.

Заключение

Диссертационная работа Папуши Людмилы Ивановны «Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей у детей как основа для выбора терапевтической стратегии» представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21. – Педиатрия является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальных научных проблем в лечении детей с глиальными опухолями, основанных на разработке прогностических критериев и внедрении новых методов терапии и диагностики.

Диссертационная работа Папуши Л.И. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённому постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539, от 26.09.2022 №1690, от 26.01.2023 №101, от 18.03.2023 №415, от 26.10.2023 №1786, от 25.01.2024 №62), а её автор Папуша Людмила Ивановна заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 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.

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:



*Исполнитель по поручению
Н.В. Ресникова*

«06» июля

2025 г.

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)
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 лаборатории противоопухолевой	Доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология)	Профессор	1. Гурьянова И.Е., Макаревич О.О., Литвинова Д.Ю., Мигас А.А., Конопля Н.Е. Роль генетических нарушений гена RB1 в патогенезе ретинобластомы // Евразийский онкологический журнал. – 2021. - том 9, N 2, стр113-126. 2. Михайловская Т.М., Волочник Е.В., Конопля Н.Е. , Буданов О.И. Клиническое значение молекулярных маркеров - мутации BRAF V600E и делеции CDKN2A - при низкоккачественных глиомах у

		<p>лекарственной терапии</p>			<p>детей: когортное исследование // Онкопедиатрия. – 2019. – Т. 6. – №. 1. – С. 34-44.</p> <p>3. Михалевская Т.М., Капуза Д.Р., Конопля Н.Е., Быданов О.И., Алейникова О.В. Прогностическое значение суррогатной молекулярной подписи диффузных астроцитом у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т. 20. – №. 4. – С. 69-77.</p> <p>4. Михалевская Т.М., Капуза Д.Р., Конопля Н.Е., Быданов О.И. Спектр сосудистых поражений мозга при диффузных глиомах у детей // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2022. – Т. 19. – №. 2. – С. 240-247.</p> <p>5. Гурьянова И.Е., Любушкин А.В., Макаревич О.О., Литвинова Д.Ю., Вертелко В.Р., Волочник Е.В., Полякова Е.А., Мигас А.А., Конопля Н.Е. Первые результаты проведения генетического скрининга и изучения генотип-фенотипических корреляций у пациентов с ретинобластомой из</p>
--	--	----------------------------------	--	--	--

					Беларуси // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – №. 2. – С. 78-88. 6. Saliyeva S, Boranbayeva R, Конопля N, Bulegenova M, Blau O, Belousov V, Granica J, Mukushkina D, Altynbayeva G. Pediatric Extracranial Germ Cell Tumors: Expression of microRNA. J Pediatr Hematol Oncol. 2023 Mar 1;45(2):e174-e179.
--	--	--	--	--	--

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.К.

Конопля Н.Е.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Конопля Натальи Евгеньевны заверяю:

«13» марта 2025 г.

Подпись
удостоверяю
Евгений Николаевич
Евгений Николаевич

