

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, Семеновой Елены Владимировны, 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

Поиск новых терапевтических подходов в лечении опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей является важной и актуальной задачей детской онкологии, что обусловлено распространенностью этих заболеваний, а также недостаточно высокими показателями выживаемости и выраженными отдаленными побочными эффектами лучевой и химиотерапии.

Глиомы – самые распространенные опухоли ЦНС у детей. Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) составляют 30-35% всех интракраниальных опухолей и характеризуются чрезвычайно вариабельным клиническим течением – от индолентного до крайне агрессивного. Наиболее неблагоприятной группой среди глиом низкой степени злокачественности считаются пациенты младшего возраста (до 1 года) со срединной локализацией опухоли, показатели общей выживаемости в этой группе не превышают 70 - 80%. Глиомы высокой степени злокачественности (ГВСЗ) составляют 10-15% от всех опухолей ЦНС у детей, при этом на долю редких глиом высокой степени злокачественности приходится менее 1%. Прогноз у пациентов с ГВСЗ крайне неблагоприятный, прогрессирование и рецидивы этих опухолей, как правило, приводят к летальному исходу.

В классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года молекулярно-генетические aberrации играют значимую роль, однако, остаются нерешенные вопросы, связанные с возможностью использовать их в качестве прогностических маркеров для персонализированного лечения ГНСЗ и ГВСЗ.

Несмотря на рост числа международных исследований, посвященных изучению эффективности таргетной терапии глиом, в настоящий момент отечественных научных работ о возможности применения препаратов, действующих на соответствующую мишень у детей с глиальными опухолями, не существует. Диссертационная работа Папуши Л.И. позволяет систематизировать представления о молекулярно-генетической диагностике глиом и таргетной терапии в соответствии с выявленными абберрациями, что позволит улучшить показатели выживаемости и качество жизни пациентов.

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

Диссертационная работа представляет собой уникальное исследование, проведенное впервые в Российской Федерации и направленное на изучение клинического течения и прогнозирования исходов заболеваний у пациентов детского возраста с глиальными новообразованиями. Исследование включало детальное рассмотрение различных аспектов болезни, начиная от клинической картины и заканчивая молекулярно-генетическими характеристиками опухолей. Одним из ключевых моментов исследования была идентификация молекулярно-генетических абберраций, которые влияют на развитие и прогрессирование ГНСЗ. Впервые в российской популяции пациентов определена частота встречаемости и прогностическое значение молекулярно-генетических абберраций (мутация *BRAFV600E*, *KIAA1549::BRAF*, перестройки генов рецепторных тирозинкиназ и др) у пациентов с ГНСЗ в зависимости от локализации опухоли. Анализ результатов стандартного подхода к лечению, включающего химиотерапию и лучевую терапию, позволил выявить недостаточную эффективность этих методов. На основании анализа клинических и молекулярно-генетических факторов, влияющих на выживаемость без прогрессирования (ВБП) на стандартных линиях терапии и в группе динамического наблюдения были

выделены группы риска и сформирована клинико-биологическая стратификация.

Отдельный этап диссертационной работы посвящен изучению эффективности и профилю безопасности молекулярно-направленной терапии BRAF, MEK, NTRK, ALK, ROS1 ингибиторами.

Автором были тщательно сформулированы основная цель и задачи исследования. Анализ полученных данных был выполнен на высоком методологическом уровне с использованием современных статистических методов и с проведением однофакторного и многофакторного анализа. В ходе выполнения диссертационной работы на защиту были вынесены семь положений, которые четко демонстрируют полученные результаты и выводы. Все данные представлены в таблицах и графиках и отражены в тексте диссертации.

Выводы диссертационного исследования, основанные на проведенном анализе, подтверждают решение поставленных задач и достижение цели работы, ранее заявленных автором.

Материалы диссертации многократно представлены на российских и международных научно-практических конференциях. 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

В исследование было включено 290 пациентов с установленным диагнозом ГНСЗ и 33 пациента с редкими ГВСЗ, что безусловно свидетельствует в пользу репрезентативности количества пациентов, участвующих в исследовании, достаточном для получения статистически обоснованных результатов.

Тщательная обработка полученных данных свидетельствует о высокой вовлеченности автора в изучение поставленных вопросов и, как следствие,

демонстрирует достоверность полученных в ходе работы результатов. Проведенные однофакторный и многофакторный анализы прогностических маркеров (клинические и молекулярно-генетические маркеры) у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности позволили достоверно выделить группы риска в отношении пациентов, получающих стандартную терапию.

Полученные данные имеют важное научно-практическое значение. В частности, впервые в Российской Федерации разработанная система стратификации на группы риска при ГНСЗ позволяет подобрать терапию необходимой интенсивности. Подробно описаны характеристики пациентов с редкими формами ГВСЗ, что выполнено впервые в Российской Федерации. Выявлена высокая частота встречаемости молекулярно-генетических драйверов, являющихся мишенями для таргетной терапии у этой группы пациентов. Продемонстрировано, что у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности срединных локализаций с наличием остаточного компонента опухоли отмечается хроническое течение заболевания, что обуславливает назначение нескольких линий терапии и требует поиска альтернативных методов лечения. У пациентов с редкими глиомами высокой степени злокачественности выявлена низкая эффективность химиотерапии (у пациентов с инфантильными полушарными глиомами) и лучевой терапии (у пациентов с плеоморфными ксантоастроцитомами 3-ей степени злокачественности).

Впервые в РФ продемонстрирована высокая эффективность таргетной терапии BRAF и MEK ингибиторами у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности в виде увеличения показателей выживаемости без прогрессии, а для детей с инфантильными глиомами хиазмально-селлярной области достигнута общая выживаемость 100%, что значительно выше в сравнении с ранее доступными методами терапии. У пациентов с редкими глиомами высокой степени злокачественности таргетная терапия BRAF,

NTRK, ROS1 и мультикиназными ингибиторами оказалась эффективной при развитии прогрессий заболевания.

Несмотря на появление в арсенале таргетных препаратов, проблема резистентности может стать препятствием к достижению результата. В данном исследовании подробно изучены и описаны механизмы развития резистентности к таргетным препаратам у пациентов с ROS1 позитивными ГВСЗ, а также предложен алгоритм дальнейшей тактики при прогрессии заболевания у этих пациентов для подбора персонифицированной терапии.

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

Таким образом, результаты, полученные в работе, содержат большой объем новой и чрезвычайно важной научной информации, на основании которой выстроен алгоритм диагностики и лечения детей с глиальными опухолями.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Структура диссертации выстроена в соответствии с классическими стандартами оформления научной работы: введение, литературный обзор, разделы по материалам и методам, результаты, обсуждение, заключение. Исследование охватывает 291 страницу и включает большое количество иллюстративного материала – 78 рисунков и 30 таблиц, что подтверждает визуальную полноту изложения результатов. Библиографическая база включает 346 источников, из которых 333 – зарубежные. Во введении диссертации последовательно обосновывается актуальность диссертационного исследования, указаны его цели и задачи, а также научная новизна и практическая значимость. Представлена информация о соответствии диссертационного исследования паспортам специальностей,

указаны сведения о личном вкладе автора и публикациях основных результатов исследования.

Обзор литературы тщательно охватывает ключевые аспекты лечения глиальных опухолей, включая современные подходы к хирургическому лечению, химиотерапии и лучевой терапии, а также последние достижения в области таргетной терапии, демонстрируя глубокое понимание автором контекста проблемы.

В главе Материалы и методы исследования представлены методология сбора материала и критерии включения пациентов в исследование, подробно описаны схемы стандартной терапии по протоколам SIOP LGG, Baby POG и обозначены критерии назначения таргетной терапии. В разделе Статистические методы подробно описаны методы статистического анализа

В главе Результаты автор приводит исчерпывающий анализ клинико-генетических характеристик глиальных опухолей. Отдельное внимание автор уделил клинической презентации глиом низкой степени злокачественности. Интересным является указание на длительное изолированное наличие дизэнцефальной кахексии у 25% детей младшего возраста с локализацией опухоли в хиазмально-селлярной области, что привело к существенной задержке постановки диагноза. Продемонстрированы трудности в диагностике диффузных лептоменингеальных глионейрональных опухолей, связанные с клиническими и рентгенологическими (диффузное поражение оболочек головного и спинного мозга) проявлениями заболевания, которые зачастую мимикрируют под течение инфекционного процесса (менингит, менингоэнцефалит). Представленные клинические данные имеют большое значение для педиатрической практики, что может способствовать своевременной постановке диагноза.

Подробно описана большая группа пациентов с редкими глиомами высокой степени злокачественности. Интересным фактом является то, что в 40% инфантильные полушарные глиомы выявили в качестве случайной находки при проведении плановой скрининговой нейросонографии, что

указывает на чрезвычайную важность этого метода исследования для раннего выявления данного типа опухоли и своевременного начала терапии. 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.

Особое внимание заслуживает внедрение таргетной терапии (BRAF, MEK, NTRK, ALK, ROS1, MET ингибиторы) и оценка их клинической эффективности – это не только подтверждает научную новизну работы, но и открывает перспективы для трансляции результатов в клиническую практику.

Раздел обсуждения отличается аналитичностью и демонстрирует критическое осмысление полученных данных с учетом мировой практики.

Заключение логично резюмирует основные положения. Выводы диссертационного исследования логично следуют из поставленных цели и задач исследования и обоснованны. Доказательность подтверждается использованием современных методов статистического анализа данных.

Диссертация оформлена в соответствии с существующими требованиями к научным квалификационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Положения, выносимые на защиту, полученные результаты и сформулированные на их основе выводы достоверны, практически применимы и значимы.

В автореферате автор резюмирует научно-клинический материал с представлением основных результатов исследования, на основании которых формулирует выводы и практические рекомендации. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Значимость результатов работы для науки и практики

Проведенное диссертантом исследование имеет большое научное и практическое значение.

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте выявляемости, стремящейся к 100%, молекулярно-генетических aberrаций, являющихся мишенями для таргетной терапии в случаях глиом низкой степени злокачественности и в рассматриваемых случаях глиом высокой степени злокачественности. Воспроизводимый спектр мутаций рекомендует проведение поэтапной диагностики, начиная с наиболее доступных методов – ПЦР, а в случае невыявления – использование высокопроизводительных технологий NGS.

Предложенная система клиничко – биологической стратификации больных с глиомами низкой степени злокачественности имеет безусловную практическую значимость. Она позволяет более точно определить пациентов, для которых проведение таргетной терапии будет наиболее эффективным, что, в свою очередь, способствует оптимизации лечебной тактики и повышению качества медицинской помощи.

Продемонстрированный автором профиль токсичности и высокая эффективность различных видов молекулярно-направленной терапии делает ее методом выбора для лечения пациентов с глиальными опухолями при наличии мишени для данного вида терапии.

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

Принципиальных замечаний по работе нет.

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 Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (со всеми изменениями и дополнениями в последующих редакциях), 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,
доцент, заведующий кафедрой педиатрии,
декан педиатрического факультета
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России,

Е.В.Семенова

Подпись д.м.н. Семеновой Е.В. заверяю:

Начальник управления кадров и
гражданской службы



В.В.Коцур

20 мая 2025 г.

Адрес:

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8;

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Эл. почта: info@1spbgmu.ru

Интернет-сайт: www.1spbgmu.ru

Телефон рабочий: +7(812)338-78-95; факс: 8(812)338-66-02 ,

Телефон личный: 8 921 420 46 22

E-mail личный: alena-semenova@yandex.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

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Учёная степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Учёное звание (по специальности или по кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные работы
Семенова Елена Владимировна	1973 г., Российская Федерация	Заведующий кафедрой педиатрии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства	Доктор медицинских наук Докторская диссертация защищена по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3.1.21.	Доцент по специальности гематология и переливание крови	3.1.21. Педиатрия	1. Левковский, Н.В. Иммуноадаптивный эффект индуцированной инфузией донорских лимфоцитов острой реакции «трансплантат против хозяина» у детей с острыми лейкозами / Н.В. Левковский, Л.А. Цветкова, О.В. Паина, А.В. Евдокимов, И.М. Бархатов, О.С. Епифановская, Е.В. Бабенко, Н.Е. Иванова, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.А. Осипова, Т.Л. Гиндина, Е.В. Семенова , А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская // <i>Вопросы гематологии/онкологии</i>

		здравоохранения РФ	Педиатрия		<p><i>и иммунопатологии в педиатрии.</i> – 2024. – Т. 23. № 4. – С. 95-106. – DOI 10.24287/1726-1708-2024-23-4-95-106. – EDN: LYNVQK</p> <p>2. Kozhokar, P.V. Successful skin alloplasty and allogeneic finger phalanx transplantation from haploidentical donor in ALL patient with severe chronic GvHD / P.V. Kozhokar, O.V. Paina, N.N. Gurgenedze, O.V. Goloshapov, A.N. Shvetcov, V.I. Zavarukhin, A.G. Volkova, Z.Z. Rakhmanova, J.A. Rodneva, I.B. Baranova, T.A. Bykova, I.S. Moiseev, E.V. Semenova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya // <i>Cell Ther Transplant.</i> – 2024. – Vol. 13, No. 2. – P. 47-57. – DOI 10.18620/ctt-1866-8836-2024-13-2-47-57. – EDN: GDBKMD</p> <p>3. Паина, О.В. Инотузумаб озогамидин в качестве "bridge"-терапии у детей с резистентным и рецидивирующим течением острого В-лимфобластного лейкоза перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток / О.В. Паина, Л.А. Цветкова, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.А. Осипова, А.В. Евдокимов, О.С. Епифановская, Т.Л. Гиндина, Е.В. Семенова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская // <i>Вопросы</i></p>
--	--	-----------------------	-----------	--	---

					<p>гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 60-70. – DOI 10.24287/1726-1708-2024-23-2-60-70. – EDN: XXETQQ</p> <p>4. Borovkova, A.S. Post-transplant cyclophosphamide after matched donor hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia / A.S. Borovkova, O.V. Paina, E.V. Semenova, T.A. Bykova, A.A. Osipova, O.A. Slesarchuk, P.V. Kozhokar, L.A. Tsvetkova, Z.Z. Rakhmanova, A.V. Kozlov, A.B. Chukhlovin, I.V. Kazantsev, M.A. Estrina, O.V. Goloshchapov, S.N. Bondarenko, I.S. Moiseev, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya // <i>Clinical Transplantation</i>. – 2024. – Vol. 38, No. 1. – P. e15181. – DOI 10.1111/ctr.15181. – EDN: ARIUKA</p> <p>5. Osipova, A.A. Efficacy of hypomethylating therapy prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation upon clinical outcomes in patients with juvenile myelomonocytic leukemia / A.A. Osipova, L.A. Tsvetkova, O.V. Paina, P.V. Kozhokar, Z.Z. Rakhmanova, A.V. Evdokimov, I.M. Barkhatov, O.A. Slesarchuk, T.A. Bykova, B.I. Smirnov, E.V. Semenova, A.D. Kulagin, L.S.</p>
--	--	--	--	--	---

						Zubarovskaya // Cell Therapy and Transplantation. – 2023. – Vol. 12, No. 4. – P. 24-30. – DOI 10.18620/ctt-1866-8836-2023-12-4-24-30. - EDN: IZVSRB
--	--	--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

На обработку персональных данных согласен.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук,



Семенова Елена Владимировна

13 января 2025 г.

Почтовый адрес места работ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8;

Сайт учреждения: www.1spbgmu.ru

Телефон: +7(812)338-78-95; **факс:** 8(812)338-66-02,

Адрес электронной почты: info@1spbgmu.ru

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. М. Павлова
Минздрава России,
д.м.н.




А.Д.Кулагин