

Утверждаю  
Заместитель директора по научной  
и образовательной деятельности

ФГБУ «НМИЦ» онкологии  
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

д.м.н., доцент

А.В. Петровский



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности 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 ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6 Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.

#### Актуальность темы исследования

Актуальность темы исследования определяется, с одной стороны, частотой встречаемости глиальных новообразований у детей, которые составляют более половины всех опухолей ЦНС, с другой – трудностями разработки дифференцированного подхода к терапии этих заболеваний. При этом результаты общепринятых ранее методов лечения (хирургическое удаление, лучевая терапия, химиотерапия) остаются неудовлетворительными. У пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, несмотря на высокие показатели 5 – летней общей выживаемости – 85%, выживаемость без

прогрессии составляет всего лишь 45% при использовании химиотерапии. У пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, 5-летняя общая выживаемость при применении агрессивной мультимодальной терапии не превышает 15-25%.

Как в Российской Федерации, так и в мире, несмотря на накопленные знания о молекулярном патогенезе глиом, до настоящего времени не разработан единый подход к выбору тактики лечения и принятию терапевтических решений по ведению этих пациентов с учетом клинической ситуации, возраста и данных молекулярно-генетических характеристик опухоли. Окончательно не определена прогностическая значимость отдельных генетических маркеров, отсутствуют четкие рекомендации по выявлению основных точек приложения для применения таргетных препаратов.

На территории Российской Федерации ранее не проводились исследования, посвященные анализу молекулярно-генетических характеристик глиом низкой степени злокачественности и редких видов глиом высокой степени злокачественности, таких как инфантильные полушарные глиомы и плеоморфные ксантоастроцитомы. Отсутствуют исследования по анализу эффективности и безопасности таргетной терапии у этих пациентов. Таким образом, тема исследования является актуальной и имеет существенное значение для улучшения результатов лечения глиальных опухолей у детей.

### **Новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые в РФ проведен анализ клинических, молекулярно-генетических и терапевтических аспектов лечения педиатрических пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и редкими видами глиом высокой степени злокачественности на достаточно крупной когорте пациентов (290 пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, 33 пациента с редкими глиомами высокой степени злокачественности). Определены факторы неблагоприятного прогноза при проведении динамического наблюдения и стандартной

химиотерапии по протоколу SIOP LGG у пациентов с ГНСЗ. Систематизированный анализ молекулярно-генетических изменений, характеризующих различные варианты глиом низкой степени злокачественности, позволил автору сформировать оптимальный алгоритм поиска генетических aberrаций после гистологической верификации диагноза.

Разработана оригинальная система стратификации на группы риска пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, учитывающая клинические и молекулярно-генетические характеристики опухоли.

Впервые в РФ соискателем выполнен всесторонний, углубленный анализ большой группы пациентов с редкими видами глиом высокой степени злокачественности, определены основные клинические, морфологические, рентгенологические и молекулярно-генетические особенности, оценены показатели эффективности стандартных методов терапии (химиотерапия и лучевая терапия). Продемонстрирована вариабельность морфологической картины инфантильных полушарных глиом и значимость молекулярно-генетических исследований для точной верификации диагноза.

Впервые в РФ была проведена оценка эффективности и безопасности таргетной терапии BRAF, MEK, NTRK, ALK, ROS1 ингибиторами у детей с глиальными опухолями. Данный вид терапии в исследовании получили 122 пациента (102 – с глиомами низкой степени злокачественности и 20 – с редкими глиомами высокой степени злокачественности). Детально проанализирована токсичность и переносимость терапии. Показано преимущество таргетной терапии BRAF и MEK ингибиторами над стандартной химиотерапией у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности. 3-летняя выживаемость без прогрессии у детей, получивших комбинированную таргетную терапию, составила 83%, что значительно превышает результаты, полученные в результате применения стандартной химиотерапии – режима «карбоплатин и винкристин» – 54%. 3-летняя выживаемость без прогрессии при монотерапии MEK-ингибитором траметинибом в первой линии достигала 67%, а при стандартной химиотерапии – лишь 40%. Кроме того, назначение

монотерапии траметинибом во второй линии оказалось более эффективным по сравнению с химиотерапией второй линии. Продемонстрирована возможность эффективного использования таргетной терапии у пациентов с прогрессиями редких глиом высокой степени злокачественности, что значительно улучшает выживаемость у этой группы пациентов с неблагоприятным прогнозом. Переносимость терапии оказалась удовлетворительной. Полученные данные позволяют рекомендовать таргетную терапию для широкого внедрения в клиническую практику не только в федеральных, но и в региональных специализированных онкологических отделениях.

Достоверность полученных результатов подтверждается системной проработкой изучаемой проблемы, репрезентативностью выборки и тщательно проведенным статистическим анализом полученных данных. В диссертации использован обширный материал, охватывающий клинические и молекулярно-генетические сведения о 323 пациентах с глиальными опухолями (290 – с глиомами низкой степени злокачественности, 33 – с редкими глиомами высокой степени злокачественности), проводивших этапы диагностики и лечения, а также катамнестическое наблюдение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. В работе подробно освещены все этапы исследования.

Обработка полученных результатов проведена с использованием современных методов статистики и корректным их выбором в соответствии с поставленными задачами.

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, имеют большое значение для практической медицины. Разработанная система стратификации на группы риска, учитывающая молекулярно-генетические маркеры, может быть использована в клинической практике для персонализации лечения и оптимизации терапевтических стратегий. Полученные данные о прогностической значимости различных клинических факторов и молекулярно-генетических маркеров могут помочь врачам детским

онкологам в выборе оптимальной тактики лечения для каждого конкретного пациента.

### **Соответствие содержания диссертации паспорту научных специальностей**

Область диссертационного исследования соответствует паспорту научной специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, направлению исследований пп. 4,5,7,10, и научной специальности 3.1.21 Педиатрия направлению исследований п.3.

### **Практическая значимость полученных автором диссертации результатов для науки и клинической практики**

Диссертационная работа Папуши Л.И. позволила получить новые достоверные данные о высокой эффективности нехимиотерапевтических подходов (таргетная терапия) в лечении глиальных опухолей у детей.

На основании полученных результатов был разработан и внедрен в практику алгоритм молекулярно-генетической диагностики глиальных опухолей у детей, позволяющий идентифицировать молекулярно-генетический драйвер более чем у 95% пациентов.

Разработанная клинико-биологическая стратификация пациентов с глиомами низкой степени злокачественности позволила выделить 4 группы риска и определить пациентов, для которых назначение таргетной терапии может быть рассмотрено в первой линии, учитывая множественные прогрессии на стандартных линиях терапии.

Приемлемый профиль токсичности позволяет проводить таргетную терапию в амбулаторном режиме, что положительно влияет на качество жизни пациентов.

Разработанная стратегия терапии глиальных опухолей у детей внедрена в клиническую практику и активно применяется в ведущих медицинских центрах и в региональных клиниках.

Таким образом, диссертационная работа имеет несомненную научную теоретическую и практическую ценность и значимость.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основные положения работы представляют интерес как для клинической, так и образовательной работы. Алгоритмы диагностики и терапии пациентов с глиальными опухолями, сформулированные с учетом доказательности полученных результатов и выводов диссертационной работы, успешно применяются в детской онкологической практике в РФ.

Полученные в диссертационной работе достоверные данные могут быть использованы для разработки клинических рекомендаций, а также для учебного процесса последипломного профессионального образования врачей.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 291 странице машинописного текста, содержит 78 рисунков и 30 таблиц, информативно иллюстрирующих результаты выполненной работы. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Библиографический указатель содержит 346 источников литературы, включая 13 отечественных и 333 зарубежных. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 27 научных работ, из них 15 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Полученные результаты представлены в виде устных докладов и

постерных сообщений на российских и международных научных конференциях и конгрессах.

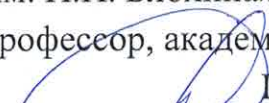
### **Недостатки по содержанию и оформлению работы**


Работа заслуживает безусловной положительной оценки. Замечаний по сформулированным диссертантом цели и задачам, выбранным методам и материалам исследования, полученным результатам, а также сформулированным положениям и выводам нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Папуши Людмилы Ивановны на тему: «Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей у детей как основа для выбора терапевтической стратегии» является законченным самостоятельным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных соискателем исследований решена актуальная научно-практическая проблема оптимизации лечения детей с глиальными опухолями на основе внедрения современных методов диагностики и терапии, имеющая важное значение для развития онкологии и педиатрии. Таким образом, диссертационная работа Папуши Людмилы Ивановны по своей актуальности, новизне, методическому уровню проведенных исследований, полноте изложения и обоснованности выводов, практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Папуша Людмила Ивановна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-практической конференции с участием онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова и отделения нейроонкологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России «28» апреля 2025 года, протокол № 4.

Советник директора НИИ детской онкологии и гематологии  
имени академика РАМН Л.А. Дурнова  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН  
  
Поляков Владимир Георгиевич

Заведующий отделением нейроонкологии  
НИИ клинической онкологии имени  
академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
доктор медицинских наук  
  
Бекашев Али Хасьянович

Подписи д.м.н., профессора, академика РАН Полякова В.Г. и д.м.н. Бекашева Х.А. заверяю

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
кандидат медицинских наук  
  
Кубасова Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. Тел. 8-499-324-11-14, mail: kanc@ronc.ru, www.ronc.ru.

В диссертационный совет 21.1.025.01, созданный на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Сведения о ведущей организации

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

<p>Полное и сокращенное название ведущей организации</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации  (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)</p>
<p>Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации, должность</p>	<p>Стилиди Иван Сократович доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.</p>
<p>Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, отрасль науки, ученая степень, ученое звание, ученые специальности, по которым им защищена диссертация, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом работы</p>	<p>Петровский Александр Валерьевич «медицинские науки» 3.1.6. Онкология, лучевая терапия доктор медицинских наук, доцент Заместитель директора по научной и образовательной деятельности ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России  Согласен на обработку персональных данных</p>
<p>Фамилия Имя Отчество лица, составившего отзыв ведущей организации, отрасль науки, ученая специальность, по которым им защищена</p>	<p>Поляков Владимир Георгиевич, «медицинские науки» 14.01.12 – Онкология доктор медицинских наук, профессор академик РАН</p>

диссертация, ученая степень, ученое звание сотрудника, должность	советник директора НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России  Согласен на обработку персональных данных
Фамилия Имя Отчество лица, составившего отзыв ведущей организации, отрасль науки, ученая специальность, по которым им защищена диссертация, ученая степень, ученое звание сотрудника, должность	Бекашев А.Х. «медицинские науки» 14.01.18 - Нейрохирургия доктор медицинских наук заведующий отделением нейроонкологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России  Согласен на обработку персональных данных

#### Адрес ведущей организации

Индекс	115522
Объект	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Город	Москва
Улица	Каширское шоссе
Дом	24
Телефон	+7 (499) 324-24-24
e-mail	info@ronc.ru
Web-сайт	<a href="https://www.ronc.ru/">https://www.ronc.ru/</a>

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации Папуша Людмилы Ивановны в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет

№ п/п	Наименование статьи	Авторы	Наименование журнала, год публикации статьи
1	Опыт применения протокола like-SJMB03 в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе	Левашов А. С., Загидуллина С. Р., Валиев Т. Т., Строганова А. М., Хоченков Д. А., Григоренко В. А.,	Современная онкология, 2024

№ п/п	Наименование статьи	Авторы	Наименование журнала, год публикации статьи
	старше 3 лет: результаты межцентрового пилотного исследования	Михайлова Е.В, Тюрина Е.В, Рыжова М.В., Горельшев С.К., Кадыров Ш.У., Поляков В.Г.	
2	Оценка безопасности и эффективности методики мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток у детей разных возрастных групп со злокачественными новообразованиями: опыт одного центра	Степанян Н.Г., Киргизов К.И., Мачнева Е.Б., Фатхуллин Р.Р., Алиев Т.З., Костарева И.О., Казанцев А.П., Матинян Н.В., Жогов В.В., Рубанская М.В., Романцова О.М., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Горбунова Т.В., Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р.	Педиатрия им. Г.Н. Сперанского, 2024
3	Современный взгляд на феномен трилатеральной ретинобластомы с позиций офтальмоонкологии и нейроонкологии. Часть I. Обзор литературы	Левашов А. С., Серов Ю. А., Ушакова Т. Л., Зеленова Е. Е., Горовцова О. В., Югай О. В., Поляков В.Г. и др.	Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2024
4	Анализ дифференциально-диагностических особенностей ретинобластомы и глазной патологии, имитирующей ретинобластому	Ушакова Т. Л., Поляков В. Г., Югай О. В., Кюн Ю. А., Артеменко Ю. В., Панферова Т. Р. и др.	Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2024
5	Международный опыт применения протоколов SJMB в лечении детей с медуллобластомой в возрастной группе старше 3 лет (обзор литературы)	Левашов А. С., Загидуллина С. Р., Валиев Т. Т., Строганова А. М., Хоченков Д. А., Григоренко В. А. и др.	Современная онкология, 2023

№ п/п	Наименование статьи	Авторы	Наименование журнала, год публикации статьи
6	Ранняя диагностика в детской онкологии/гематологии	Ердомаева Я. А., Киргизов К. И., Коган С. А., Сагоян Г. Б., Валиев Т. Т., Поляков В. Г. и др.	Педиатрия им. Г.Н. Сперанского, 2023
7	Risk Factors of Ischemic Stroke in Children with Head and Neck Tumors: A Clinical Case Description with a Literature Review	A. D. Rodina, V. S. Vanesyanyan, T. V. Gorbunova, N. V. Ivanova, V. G. Polyakov	American Journal of Pediatrics, 2021
8	Современный взгляд на оценку и коррекцию нутритивного статуса детей первого года жизни с опухолевыми новообразованиями	Шумакова О. В., Грошева Е. В., Сагоян Г. Б., Рубанская М. В., Казанцев А. П., Матинян Н. В., Киргизов К.И., Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р.	Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2020
9	Анализ общей выживаемости больных первичной глиобластомой головного мозга с учетом содержания глиального фибриллярного кислого протеина в сыворотке крови	Клейменова О. Н., Алферов А. А., Любимова Н. В., Митрофанов А. А., Бекашев А. Х., Ковалева О. В., Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е., Стилиди И. С.	Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2025.
10	Концентрации глиального фибриллярного кислого белка в сыворотке крови больных глиобластомой головного мозга.	Клейменова О.Н., Алферов А.А., Ковалева О.В., Любимова Н.В., Митрофанов А.А., Бекашев А.Х., Кушлинский Н.Е	Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2024.
11	Использование резервуара Оммаи в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением головного	Алешин В.А., Белов Д.М., Насхлеташвили Д.Р., Митрофанов А.А., Прозоренко Е.В., Севян Н.В., Бекашев А.Х.	Вопросы онкологии. 2023

№ п/п	Наименование статьи	Авторы	Наименование журнала, год публикации статьи
	мозга		

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
К.М.Н.



И.Ю. Кубасова

« 28 » апреля 2025 г.