

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.025.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 17 июня 2025 года № 28
о присуждении Папуша Людмиле Ивановне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия.

Диссертационная работа «Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей у детей как основа для выбора терапевтической стратегии» по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия в виде рукописи принята к защите 14 марта 2025 года (протокол № 8) диссертационным советом 21.1.025.01 (Д 208.050.02), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГСП-7, 117997, г. Москва, улица Саморы Машела, д. 1) приказ Минобрнауки от 24 мая 2017 г. №508/нк (приказ от 24 сентября 2021 г. №974/нк , от 07 декабря 2022 № 1700/нк, от 9 июля 2024 №680/нк об изменении состава).

Соискатель Папуша Людмила Ивановна, 1979 года рождения, в 2002 году с отличием окончила педиатрический факультет Ростовского государственного медицинского университета по специальности «Педиатрия». Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Эндокринные нарушения у детей и подростков с гематологическими заболеваниями после

аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» по специальности «Педиатрия» и «Эндокринология» защитила в 2009 году.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В период написания диссертации (2016-2023 гг) соискатель работала в должности врача-детского онколога, заведующей отделом оптимизации опухолей ЦНС. В настоящее время Папуша Людмила Ивановна заведует отделением нейроонкологии, и отделом оптимизации терапии опухолей ЦНС, является доцентом кафедры детской онкологии, клинической онкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

Новичкова Галина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Карачунский Александр Исаакович – доктор медицинских наук, профессор, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Кадыров Шавкат Умидович – доктор медицинских наук, врач-нейрохирург 1-го нейрохирургического отделения, ведущий научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Конопля Наталья Евгеньевна – 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;

Семенова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оппоненты дали положительные отзывы о диссертационной работе. В отзывах указано, что диссертация является завершенным научно-квалификационным трудом, посвященным важной научной проблеме, актуальной для детской онкологии – лечению пациентов с глиальными опухолями низкой и высокой степеней злокачественности. Отмечено, что разработан и предложен к применению четкий алгоритм молекулярно-генетического исследования опухолевой ткани у педиатрических пациентов с глиальными опухолями, позволяющий стратифицировать больных на группы риска и выявлять мишени для таргетной терапии. Разработаны и обоснованы дифференцированные подходы к лечению: для пациентов с глиомами низкой степени злокачественности срединных локализаций (преимущественно хиазмально-селлярной области) с высоким риском послеоперационных осложнений с целью снижения этих рисков предложено ограничение объема хирургического вмешательства до биопсии; для пациентов с радикально удаленными опухолями мозжечка и полушарий головного мозга рекомендована тактика динамического наблюдения, позволяющая избежать избыточной терапии. Подчеркнута и аргументирована важность применения таргетной терапии, включая возможность ее использования в первой линии лечения пациентов с глиальными опухолями. Разработаны стратегии преодоления резистентности к терапии, включающие повторные хирургические вмешательства, проведение молекулярно-генетических исследований при прогрессировании заболевания и назначение по их результатам таргетной терапии последующих поколений. Для пациентов с редкими формами глиом высокой степени злокачественности предложена обязательная программа

молекулярно-генетических исследований, направленная на поиск перестроек генов рецепторных тирозинкиназ с целью подбора эффективной таргетной терапии, что критически важно при резистентных к лечению формах. Впервые систематизированы подходы к диагностике и лечению редких форм опухолей, таких как инфантильные полушарные глиомы и плеоморфные ксантоастроцитомы. Акцентируется необходимость тщательного мониторинга токсичности на фоне таргетной терапии для обеспечения безопасности пациентов.

В отзывах оппонентов указано, что результаты диссертации основаны на собственном репрезентативном уникальном материале. Достоверность и обоснованность выводов, представленных в работе, не вызывает сомнений, исходя из большого объема выполненных исследований, современных диагностических методик и методов статистического анализа. Практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы. Результаты работы обладают несомненной научной новизной и практической ценностью для повышения эффективности и безопасности лечения детей с глиальными опухолями.

Отмечено, что по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, Кадыров Шавкат Умидович, доктор медицинских наук, профессор Конопля Наталья Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент Семенова Елена Владимировна являются ведущими специалистами в области детской онкологии и педиатрии. Они работают в профильных подразделениях и возглавляют кафедру, известны своими публикациями, близкими к теме

настоящей диссертационной работы. Официальные оппоненты дали свое письменное согласие.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своём положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором, советником директора НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова Поляковым Владимиром Георгиевичем, доктором медицинских наук, заведующим отделением нейроонкологии Бекашевым Али Хасьяновичем отметили: впервые в Российской Федерации проведено комплексное исследование 323 педиатрических пациентов с глиальными опухолями (290 — низкой степени злокачественности, 33 — редкие формы высокой степени злокачественности), на основе которого разработан и внедрен алгоритм молекулярно-генетической диагностики, позволяющий идентифицировать драйверные мутации у более чем 95% больных. Разработана оригинальная система стратификации пациентов с глиомами низкой степени злокачественности на 4 группы риска с учетом клинико-молекулярных характеристик. Впервые в Российской Федерации доказана высокая эффективность таргетной терапии (BRAF, MEK, NTRK, ALK, ROS1 ингибиторами) у детей с глиальными опухолями. Для редких глиом высокой степени злокачественности (инфантильные полушарные, плеоморфные ксантоастроцитомы 3-ей степени злокачественности) установлены ключевые клинико-молекулярные особенности и показана эффективность таргетной терапии при прогрессировании. Подчеркнута важность мониторинга токсичности таргетных препаратов и возможность их амбулаторного применения, что улучшает качество жизни пациентов.

Таким образом, диссертационная работа Папуши Л.И. по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости соответствует критериям, удовлетворяющим требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №

842 (в ред. от 11.09.2021 г.) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

Отзыв утверждён заместителем директора по научной и образовательной деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, доцентом Петровским А.В. Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации.

Основные научные положения, изложенные в диссертации и выносимые на защиту, **опубликованы** в 27 научных работах, из них 15 статей – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

Общий объем публикаций 220 страниц, авторский вклад более 91%. Во всех вышеуказанных работах отмечается высокая степень личного участия автора: ведение базы данных пациентов, разработка дизайна исследований, формулировка их целей и задач, сбор материала, изучение и детальный анализ литературных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Анализ молекулярно-генетических aberrаций у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / Папуша Л.И., Зайцева М.А., Панферова А.В., Валиахметова Э.Ф., Воронин К.А., Сальникова Е.А., Вилесова И.Г., Друй А.Е., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. // Вопросы

- гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022. Т. 21. № 1. С. 12-18.
2. Инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области с диэнцефальным синдромом: трудности диагностики и терапии / Папуша Л.И., Меришавян А.А., Зайцева М.А., Дегтярев В.А., Алымова Ю.А., Друй А.Е., Карачунский А.И. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022. Т. 21. № 4. С. 118-123.
 3. Таргетная терапия инфантильных глиом полушарной локализации / Папуша Л.И., Сальникова Е.А., Панферова А.В., Зайцева М.А., Вилесова И.Г., Меришавян А.А., Друй А.Е., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021. Т. 20. № 3. С. 68-73.
 4. Инновационные технологии в детской нейроонкологии / Новичкова Г.А., Папуша Л.И., Друй А.Е. // Вестник Российской академии медицинских наук. 2023. Т. 78. № 5. С. 483-491.
 5. Молекулярно-генетические характеристики глиом у детей / Зайцева М.А., Ясько Л.А., Папуша Л.И., Друй А.Е. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019. Т. 18. № 4. С. 109-117.
 6. Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E в гене BRAF у детей: особенности клинического течения и возможности терапии / Папуша Л.И., Валиахметова Э.Ф., Друй А.Е., Ясько Л.А., Воронин К.А., Зайцева М.А., Сальникова Е.А., Райкина Е.В., Новичкова Г.А., Карачунский А.И. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020. Т. 19. № 4. С. 58-65.
 7. Анализ генетических aberrаций в глиомах высокой степени злокачественности у детей / Зайцева М.А., Шехтман А.П., Папуша

- Л.И., Валиахметова Э.Ф., Ясько Л.А., Друй А.Е. // Успехи молекулярной онкологии. 2020. Т. 7. № 3. С. 37-47.
8. Перспективы таргетной терапии глиом низкой степени злокачественности у детей / Валиахметова Э.Ф., Ясько Л.А., Папуша Л.И., Друй А.Е., Карачунский А.И. // Успехи молекулярной онкологии. 2019. Т. 6. № 2. С. 28-41.
9. Midline Low-Grade Gliomas of Early Childhood: Focus on Targeted Therapies / Papusha L., Zaytseva M., Panferova A., Salnikova E., Samarin A., Vilesova I., Voronin K., Protsvetkina A., Podlipaeva S., Zakharov I., Usman N., Hwang E., Karachunskiy A., Packer R.J., Novichkova G., Druy A. //JCO Precision Oncology. – 2024. – Т. 8. – С. e2300590.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

Желудковой Ольги Григорьевны – доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»;

Белогуровой Маргариты Борисовны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»;

Цаура Григория Анатольевича – доктора медицинских наук, заведующего лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница»;

Фасеевой Натальи Дмитриевны-кандидата медицинских наук, врача-детского онколога, врача трансфузиолога Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем имени Сергея Березина.

Отзывы положительные, без критических замечаний. В отзывах отмечена актуальность выбранной темы, обоснованность сформулированных выводов и рекомендаций, подчеркнута важное научно-практическое значение полученных результатов.

Отмечено, что впервые в Российской Федерации на большой когорте пациентов проведена оценка молекулярно-генетических изменений у детей с глиальными опухолями и их соотнесение с клинической картиной заболевания. Так же в работе показано, что помимо точной верификации диагноза, молекулярно-генетическая классификация служит основой для подбора таргетной терапии, которая имеет более низкую токсичность при высокой эффективности, что также продемонстрировано в данной работе впервые для российских пациентов. Количество клинических наблюдений в работе достаточно для получения достоверных результатов исследования выживаемости в этой группе пациентов. Соответственно, преимущество таргетной терапии перед стандартными протоколами химиотерапии, благодаря работе Л. И. Папуши, можно считать доказанным, что позволяет рекомендовать применение BRAF-, MEK-, NTRK-, ALK- и ROS1-ингибиторов в качестве эффективного метода лечения глиальных опухолей. Также в работе дополнительно подчеркивается важная роль хирургического этапа лечения, а именно степени резекции опухоли. Отмечено, что при глиомах низкой степени злокачественности срединных локализаций имеется высокий риск послеоперационных осложнений, поэтому объем операции предпочтительно ограничить биопсией. А у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности с локализацией в области мозжечка и полушарий головного мозга при радикальном удалении опухоли во многих случаях будет достаточно только динамического наблюдения. Проведенный в работе анализ редких вариантов глиом высокой степени злокачественности – инфантильных

полушарных глиом, которые в момент диагностики часто имеют большие размеры и обильную васкуляризацию, показал, что в этой группе радикальное удаление также имеет преимущество для исхода терапии, однако риск фатальных интраоперационных кровотечений у этих пациентов крайне высок, поэтому таких детей предпочтительно направлять в специализированные центры нейрохирургии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработаны** практические рекомендации по ведению пациентов с глиальными опухолями ЦНС, включая обязательное раннее молекулярно-генетическое профилирование, приоритет таргетной терапии в группах высокого риска, объем хирургического вмешательства (биопсия или резекция), мониторинг токсичности и преодоление приобретенной резистентности к таргетной терапии;
- **доказана** высокая эффективность таргетной терапии у пациентов с глиальными опухолями ЦНС;
- **предложены** ключевые неблагоприятные клинические и молекулярные прогностические факторы для различных локализаций глиом низкой степени злокачественности (возраст <3 лет, диэнцефальный синдром, метастазы, нерадикальное удаление, степень злокачественности, специфические мутации);
- **доказана** неудовлетворительная эффективность стандартных методов терапии (химиотерапия карбоплатин+винкристин, лучевая терапия) для всей когорты пациентов с глиомами низкой степени злокачественности (3-летняя ВВП 42% и 48% соответственно) и особенно для пациентов с инфантильными глиомами низкой степени злокачественности хиазмально-селлярной области (3-летняя ВВП 28%) и редкими глиомами высокой степени злокачественности (отсутствие ремиссии в большинстве случаев);
- **показано** увеличение показателей выживаемости без прогрессии и общей выживаемости на таргетной терапии в сравнении со стандартной терапией пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и редкими глиомами высокой степени злокачественности;

- **показана** значимость нейросонографии для диагностики бессимптомных инфантильных полушарных глиом;
- **введен** алгоритм молекулярно-генетической диагностики глиальных опухолей центральной нервной системы у детей (глиом низкой степени злокачественности и редких глиом высокой степени злокачественности), позволивший идентифицировать мишени для таргетной терапии более чем в 90% случаев.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказана** взаимосвязь между локализацией опухоли, гистологическим вариантом, молекулярно-генетическими характеристиками (в первую очередь абберациями гена BRAF и других киназ, мутацией N3K27M) и клиническим течением/прогнозом глиальных опухолей ЦНС у детей;

- **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс существующих клиничко-лабораторных методов исследований, в том числе молекулярно-генетические, гистологические и иммуногистохимические методы исследований; статистические методы анализа;

- **изложены** аспекты, касающиеся клинической презентации заболевания, срок установления диагноза и начала терапии, клинические характеристики опухоли и молекулярно-генетический профиль, этапы лечения пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности, а также сроки развития и характер рецидивов;

- **раскрыто**, что интеграция таргетной терапии (BRAF-, MEK-, NTRK-, ALK-, ROS1-, MET-ингибиторы) в стратегию лечения принципиально меняет прогноз для конкретных молекулярно-определенных подгрупп пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и редкими глиомами высокой степени злокачественности, особенно с неудовлетворительными результатами на стандартной терапии;

- **модернизирован** подход к диагностике и стратификации глиальных опухолей ЦНС у детей путем обязательного включения молекулярно-генетического тестирования на ранних этапах как неотъемлемого компонента для определения прогноза и выбора терапии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **разработан и внедрен в практику** алгоритм молекулярно-генетической диагностики с целью стратификации пациентов с глиальными опухолями на группы риска и поиска мишеней для таргетной терапии;

- **определены** группы пациентов, для которых таргетная терапия является наиболее актуальной и эффективной, а также группы, где стандартная терапия неэффективна (например, редкие глиомы высокой степени злокачественности, инфантильные глиомы низкой степени злокачественности хиазмально-селлярной области);

- **созданы** конкретные практические рекомендации по объему хирургического вмешательства, тактике динамического наблюдения после радикального удаления, мониторингу токсичности таргетной терапии, стратегии при прогрессии на фоне таргетной терапии, обязательному молекулярно-генетическому профилированию ткани опухоли, ведению пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и редкими глиомами высокой степени злокачественности.

- **представлены** доказательства более высокой эффективности таргетной терапии в лечении пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности в сравнении со стандартными режимами лечения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- **теория** построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными независимыми данными по теме диссертации;

- **идея базируется** на обобщении передового опыта по лечению пациентов с глиальными опухолями низкой и высокой степени злокачественности;

- **использовано** сравнение результатов, полученных автором в процессе диссертационного исследования и результатов, представленных ранее в работах, посвященных различным вариантам диагностики и терапии глиом высокой степени злокачественности у детей;

- **установлена** тесная взаимосвязь авторских и литературных данных по рассматриваемой тематике, а также их взаимодополняемость;

- **использованы** современные, высокотехнологичные методы клинико-лабораторных исследований, сбора информации и статистической обработки полученных клинических, лабораторных и диагностических данных, позволившие выполнить и представить результаты исследования на высоком научном и методическом уровне.

Личный вклад соискателя состоит в формировании цели и задач работы, создании клинических исследовательских протоколов, участии в сборе клинических и лабораторных данных, обработке и интерпретации полученных данных, непосредственном участии в лечении пациентов, апробации и анализе полученных результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях различного уровня.

В рамках дискуссии оппонентами были заданы вопросы:

1. Вы отметили значительное преимущество комбинированной таргетной терапии BRAF и MEK ингибиторами (дабрафениб и траметиниб) у пациентов с BRAFV600E –позитивными глиомами низкой степени злокачественности. 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?

Соискатель Папуша Людмила Ивановна аргументированно ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло вопросов в высокой значимости, актуальности и новизне работы.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается

