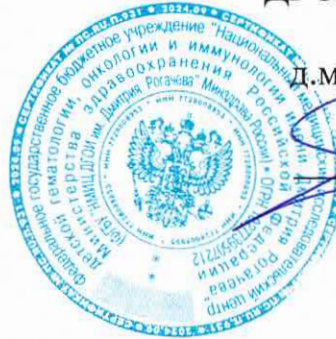


«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ
ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Д.м.н., профессор Грачев Н.С.



25/2/24 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу «Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей у детей как основа для выбора терапевтической стратегии»

Диссертационное исследование Папуши Людмилы Ивановны «Клинические и молекулярно-генетические характеристики глиальных опухолей у детей как основа для выбора терапевтической стратегии» выполнено в отделе оптимизации терапии опухолей ЦНС федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Папуша Л.И., 1979 года рождения, в 2002 году с отличием окончила Ростовский государственный медицинский университет по специальности «Педиатрия».

Защищена кандидатская диссертация по теме «Эндокринные нарушения у детей и подростков с гематологическими заболеваниями после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток». Получен диплом ДКН № 099505 от 15 января 2010 г.

В настоящее время соискатель Папуша Л.И. работает в должности заведующей отделением нейроонкологии, заведующей отделом оптимизации терапии опухолей ЦНС, доцента кафедры детской онкологии, клинической он-

кологии и радиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Научные консультанты – Новичкова Галина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель Центра.

Карачунский Александр Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Глиомы – самые распространенные опухоли центральной нервной системы у детей с чрезвычайно вариабельным клиническим течением и недостаточным ответом на стандартные методы лечения (химиотерапия, облучение). Важную роль в патогенезе глиом низкой степени злокачественности и некоторых вариантов глиом высокой степени злокачественности играют генетические aberrации в гене *BRAF* и генах рецепторных тирозинкиназ, что вызывает нарушения в различных внутриклеточных сигнальных путях. Прогностическое значение этих и других, более редких, молекулярно-генетических маркеров, как и клинических особенностей, недостаточно изучено. Многие из выявляемых aberrаций могут стать мишенью для таргетной терапии, но досконально ни показания, ни режимы проведения такой терапии пока не разработаны. Кроме того, отсутствует стратификация на группы риска, учитывающая молекулярно-генетические и клинические особенности опухоли.

Все это определяет актуальность темы диссертационного исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также правильность поставленной цели и задач исследования.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Папуша Л.И. принимала участие в формулировании цели и задач исследования. Диссертационное исследование, систематизация и обработка полученных результатов выполнено лично автором. Автор непосредственно участвовала в обследовании и лечении включенных в исследование пациентов, проводила динамическое наблюдение за пациентами на этапе катамнестического наблюдения. Диссертантом была разработана оригинальная база данных для регистрации пациентов с глиальными опухолями в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, проведен расчет и анализ полученных результатов, положенных в основу выводов данной работы. Папуша Л.И. участвовала в апробации результатов исследования на форумах всероссийского и международного уровня и опубликовала основные результаты исследования в рецензируемых научных изданиях (27), в том числе журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России (15).

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается значительным объемом выборки пациентов, адекватным статистическим анализом. В исследование было включено 290 пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, 33 пациента с редкими глиомами высокой степени (инфантильные полушарные глиомы, плеоморфные ксантоастроцитомы 3-ей степени злокачественности, диффузные глиомы высокой степени злокачественности). Научные положения и выводы диссертационной работы обоснованы и подтверждаются фактическим материалом.

Новизна и практическая значимость исследования

Впервые в Российской Федерации проанализированы клинические и молекулярно-генетические характеристики одной из самых репрезентативных когорт детского населения со спорадическими глиомами низкой степени злокачественности, а также впервые охарактеризована группа редких глиом высокой степени злокачественности. Показано, что для глиом низкой степени злокачественности срединных локализаций характерно хроническое рецидивирующее течение заболевания и необходимость множественных линий терапии. Определены основные клинические неблагоприятные факторы, которыми являются возраст младше 3 лет, наличие диэнцефальной кахексии и метастазов. Доказано, что среди молекулярно-генетических aberrаций у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности особо важное прогностическое значение имеет мутация *BRAFV600E*, а также ее сочетание с делецией *CDKN2A/B*, наличие перестроек генов рецепторных тирозинкиназ (*NTRK/ALK/ROS1*) и мутации H3K27M. На основании полученных результатов впервые разработана клинко-биологическая стратификация пациентов с глиомами низкой степени злокачественности на группы риска. Впервые в Российской Федерации на большой когорте пациентов проведена оценка эффективности и безопасности таргетной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами, NTRK/ALK/ROS1-ингибиторами. Впервые показано преимущество таргетной терапии над стандартной химиотерапией у пациентов с *BRAF V600E* – позитивными глиомами низкой степени злокачественности. Впервые продемонстрирована высокая эффективность таргетной терапии у пациентов с прогрессией глиом высокой степени злокачественности. Впервые описаны механизмы формирования резистентности к антиROS1 препаратам у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности с наличием перестроек гена ROS1, а также предложены способы ее преодоления.

Ценность научной работы соискателя

Заключается в том, что в диссертационной работе представлен всесторонний анализ, направленный на улучшение диагностики, лечения и прогноза

педиатрических пациентов с глиальными опухолями различной степени злокачественности.

На основании результатов исследования разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм молекулярно-генетической диагностики для пациентов с глиальными опухолями, позволяющий идентифицировать молекулярно-генетический драйвер у 95% пациентов. Разработан алгоритм ведения пациентов с глиальными опухолями с учетом новых современных диагностических и терапевтических подходов. Определены группы пациентов с глиальными опухолями, для которых назначение таргетной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами является приоритетным и может быть рассмотрено в качестве терапии первой линии. Полученные результаты о высокой эффективности таргетной терапии как у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, так и у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, позволили рекомендовать ее для внедрения в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 27 научных работ, из них 16 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований. В работах в достаточном объеме отражены результаты проведенного исследования, обсуждаемые на Всероссийских, межрегиональных научно-практических конференциях и симпозиумах.

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Папуша Л. И. Анализ молекулярно-генетических aberrаций у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / **Л.И. Папуша**, М.А. Зайцева, А.В. Панферова, Э.Ф. Валиахметова, К.А. Воронин, Е.А. Сальникова, И.Г. Вилесова, А.Е. Друй, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – №. 1. – С. 12-18.

2. Папуша Л. И. Инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области с дизэнцефальным синдромом: трудности диагностики и терапии / **Л.И. Папуша**, А.А. Меришавян, М.А. Зайцева, В.А. Дегтярев, Ю.А. Алымова, А.Е. Друй, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – №. 4. – С. 118-123.

3. Папуша Л. И. Таргетная терапия инфантильных глиом полушарной локализации / **Л.И. Папуша**, Е.А. Сальникова, А.В. Панферова, М.А. Зайцева, И.Г. Вилесова, А.А. Меришавян, А.Е. Друй, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т. 20. – №. 3. – С. 68-73.

4. Зайцева М. А. Молекулярно-генетические характеристики глиом у детей / М.А. Зайцева, Л.А. Ясько, **Л.И. Папуша**, А.Е. Друй. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 18. – №. 4. – С. 109-117.

5. Папуша Л. И. Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E в гене BRAF у детей: особенности клинического течения и возможности терапии / **Л.И. Папуша**, Э.Ф. Валиахметова, А.Е. Друй, Л.А. Ясько, К.А. Воронин, М.А. Зайцева, Е.А. Сальникова, Е.В. Райкина, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – №. 4. – С. 58-65.

6. Зайцева М. А. Анализ генетических aberrаций в глиомах высокой степени злокачественности у детей / М. А. Зайцева, А. П. Шехтман, **Л. И. Папуша**, Э. Ф. Валиахметова, Л. А. Ясько, А. Е. Друй // Успехи молекулярной онкологии. – 2020. – Т. 7. – №. 3. – С. 37-47.

7. Валиахметова Э. Ф. Перспективы таргетной терапии глиом низкой степени злокачественности у детей / Э. Ф. Валиахметова, Л. А. Ясько, **Л. И. Папуша**, А. Е. Друй, А. И. Карачунский // Успехи молекулярной онкологии. – 2019. – Т. 6. – №. 2. – С. 28-41.

8. Рыжова М. В. Принципы современной диагностики опухолей головного мозга у детей, определяющие назначение лекарственной терапии / М.

В. Рыжова, Л. В. Ольхова, Л. В. Шишкина, А. В. Голанов, О. Г. Желудкова, Э. В. Кумирова, А. Н. Кисляков, Д. А. Скобеев, М. Б. Белогурова, Ю. В. Диникина, Ю. М. Забродская, В. А. Григоренко, А. Е. Друй, **Л. И. Папуша** //Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2023. – Т. 10. – №. 2. – С. 71-76.

9. Валиахметова Э. Ф. Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль у детей: МРТ и молекулярно-генетические характеристики, клинические особенности и исход заболевания. Описание 4 клинических случаев / Э. Ф. Валиахметова, **Л. И. Папуша**, А. В. Артёмов, Г. В. Терещенко, Е. А. Сальникова, Л. А. Ясько, А. Е. Друй, А. П. Шехтман, Г. А. Новичкова, А. И. Карачунский //Российский биотерапевтический журнал. – 2021. – Т. 20. – №. 1. – С. 42-55.

10. Валиахметова Э. Ф. Глиомы зрительного пути у детей: диэнцефальная кахексия / Э. Ф. Валиахметова, Н. А. Мазеркина, **Л. И. Папуша**, О. И. Быданов, Е. М. Тарасова, О. А. Медведева, Н. К. Серова, Л. А. Лазарева, Л. В. Шишкина, Ю. Ю. Трунин, Г. А. Новичкова, С. К. Горельшев, А. И. Карачунский //Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20. – №. 1. – С. 34-45.

11. Меришавян А. А. Случай пилоидной астроцитомы ствола головного мозга / А. А. Меришавян, **Л. И. Папуша**, Э. Ф. Валиахметова, А. Е. Друй, Л. А. Ясько, В. В. Бриллиантова, А. В. Артемов, А. И. Карачунский //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – №. 4. – С. 120-124.

12. Папуша Л. И. Глиомы низкой степени злокачественности ствола головного мозга у детей: стратификация на группы риска и оценка эффективности таргетной терапии / **Л. И. Папуша**, А. Е. Друй, Е. А. Сальникова, А. А. Меришавян, А. В. Санакоева, А. В. Артемов, И. Н. Касич, И. Г. Вилесова, А. Н. Флегонтов, А. В. Процветкина, А. В. Нечеснюк, В. В. Горностаев, А. В. Пшонкин, П. В. Андреев, Е. Н. Гришина, И. В. Доронина, Ж. Х. Кумыкова, В. Б. Махонин, М. В. Мушинская, О. А. Побережная, И. В. Безъязычная, А. И.

Карачунский, Г. А. Новичкова //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23. – №. 3. – С. 14-23.

13. Валиахметова Э. Ф. Глиомы зрительного пути у детей: прогностические факторы, оценка ответа и роль двухкомпонентной химиотерапии / Э. Ф. Валиахметова, О. И. Быданов, С. К. Горельшев, Н. К. Серова, Л. А. Лазарева, Л. В. Шишкина, Н. А. Мазеркина, Ю. Ю. Трунин, С. В. Чулкова, Н. В. Грищенко, А. В. Егорова, **Л. И. Папуша**, Г. А. Новичкова, А. И. Карачунский //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 18. – №. 1. – С. 62-72.

14. Кумирова Э. В. Врожденные опухоли центральной нервной системы. Обзор литературы и собственный опыт / Э.В. Кумирова, С.С. Озеров, Е.А. Сальникова, Л.А. Хачатрян, Г.В. Терещенко, А.В. Пшонкин, А.Е. Самарин, И.Д. Бородина, В.В. Емцова, **Л.И. Папуша**, Ж.С. Супик, А.П. Эктова, И.Э. Гербек, А.И. Карачунский, А.Г. Румянцев //Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. – №. 3. – С. 43-50.

15. М.Б. Белогурова, К.Ф. Бойко, Н.А. Воробьев, В.А. Григоренко, Р.В. Грозов, Ю.В. Диникова, А.Е. Друй, О.Г. Желудкова, Ю.М. Забрадская, И.В. Казашев, А.В. Ким, К.И. Киргизов, С.А. Кулева, Э.В. Кумирова, Ю.М. Мареева, Д.А. Моргачева, **Л.И. Папуша**, Г.Г. Радулеску, М.В. Рыжова, А.В. Смирнова, А.Ю. Смирнова, А.З. Столпнер. Резолюция научно-практической конференции с международным участием «Таргетная и иммунотерапия опухолей центральной нервной системы у детей» (г. Санкт-Петербург, 31 марта 2023 г., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России). – 2017.

Публикации в индексируемых иностранных изданиях:

1. Papusha L. Midline Low-Grade Gliomas of Early Childhood: Focus on Targeted Therapies / **L. Papusha**, M. Zaytseva, A. Panferova, E. Salnikova, A. Samarina, I. Vilesova, K. Voronin, A. Protsvetkina, S. Podlipaeva, I. Zakharov, N. Usman, E. Hwang, A. Karachunskiy, R.J. Packer, G. Novichkova, A. Druy //JCO Precision Oncology. – 2024. – Т. 8. – С. e2300590.

2. Papusha L. Cabozantinib in children with recurrent diffuse gliomas / **L. Papusha**, M. Zaytseva, M. Senchenko, A. Sanakoeva, A. Panferova, T. Sharanda, I. Vilesova, A. Tarakanova, E. Salnikova, N. Usman, A. Artemov, A. Karachunskiy, A. Maschan, E. Hwang, R.J. Packer, G. Novichkova, A. Druy //Pediatric blood & cancer. – 2024. – T. 71. – №. 9. – C. e31149.

3. Zaytseva M. Methodological challenges of digital PCR detection of the histone H3 K27M somatic variant in cerebrospinal fluid / M. Zaytseva, N. Usman, E. Salnikova, A. Sanakoeva, A. Valiakhmetova, A. Chervova, **L. Papusha**, G. Novichkova, A. Druy //Pathology and Oncology Research. – 2022. – T. 28. – C. 1610024.

4. Papusha L. Two clinically distinct cases of infant hemispheric glioma carrying ZCCHC8: ROS1 fusion and responding to entrectinib / **L. Papusha**, M. Zaytseva, A. Panferova, A. Druy, A. Valiakhmetova, A. Artemov, E. Salnikova, A. Kislyakov, E. Imyanitov, A. Karachunsky, A. Maschan, E.I. Hwang, G. Novichkova, R.J. Packer //Neuro-oncology. – 2022. – T. 24. – №. 6. – C. 1029-1031.

5. Papusha L. The experience of successful treatment of ETV6-NTRK3-positive infant glioblastoma with entrectinib / **L. Papusha**, M. Zaytseva, A. Druy, A. Valiakhmetova, L. Yasko, E. Salnikova, A. Shekhtman, A. Karachunsky, A. Maschan, E.I. Hwang, G. Novichkova, R.J. Packer //Neuro-Oncology Advances. – 2021. – T. 3. – №. 1. – C. vdab022.

6. Bouffet E. et al. Dabrafenib plus trametinib in pediatric glioma with BRAF V600 mutations / E. Bouffet, J.R. Hansford, M.L. Garrè, J. Hara, A. Plant-Fox, I. Aerts, F. Locatelli, J. van der Lugt, **L. Papusha**, F. Sahm, U. Tabori, K.J. Cohen, R.J. Packer, O. Witt, L. Sandalic, A.B. Pereira da Silva, M. Russo, D.R. Hargrave //New England Journal of Medicine. – 2023. – T. 389. – №. 12. – C. 1108-1120.

7. Fangusaro J. Response assessment in paediatric low-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAP-NO) working group / J. Fangusaro, O. Witt, P. Hernáiz Driever, A. K. Bag, P. de Blank, N. Kadom, L. Kilburn, R. M. Lober, N. J. Robison, M. J. Fisher, R. J. Pack-

er, T. Y. Poussaint, **L. Papusha**, S. Avula, A. A. Brandes, E. Bouffet, D. Bowers, A. Artemov, M. Chintagumpala, D. Zurakowski, M. van den Bent, B. Bison, K. W. Yeom, W. Taal, K. E. Warren //The lancet oncology. – 2020. – Т. 21. – №. 6. – С. e305-e316.

8. Papusha L. HGG-30. Targeted therapy of pediatric high grade gliomas / **L. Papusha**, A. Druy, E. Salnikova, M. Zaytseva, A. Panferova, I. Vilesova, A. Flegontov, I. Kasich, A. Merishavyan, A. Sysoev, V. Degtyarev, M. Koldasheva, A. Sanakoeva, A. Artemov, A. Procvetkina, A. Karachunskiy, E. Hwang, R. Packer, G. Novichkova //Neuro-Oncology. – 2024. – Т. 26. – №. Suppl 4. – С. 0.

9. Papusha L. HGG-12. Infant hemispheric glioma: clinical and molecular characteristics and results of targeted therapy / **L. Papusha**, A. Druy, M. Zaytseva, E. Salnikova, A. Panferova, A. Samarin, G. Novichkova, E. Hwang, R. Packer //Neuro-Oncology. – 2023. – Т. 25. – №. Suppl 1. – С. i41.

10. Panferova A. *TEAD1::NCOA2* fusion driver in primary central nervous system malignancy: case report / A. Panferova, M. Senchenko, M. Zaytseva, Y. Rasskazova, R. Abasov, A. Tarakanova, N. Usman, **L. Papusha**, A. Druy //Acta Neuropathologica. – 2025. – Т. 149. – №. 1. – С. 15.

11. Zaytseva M. Supratentorial tumor resembling anaplastic ependymoma in an adolescent / M. Zaytseva, **L. Papusha**, A. Panferova, A. Valiakhmetova, A. Shekhtman, S. Obydennyi, I. Kireev, G. Novichkova, A. Druy //Brain Pathology. – 2023. – Т. 33. – №. 2. – С. e13137.

Специальности, которым соответствует диссертация

Диссертационное исследование соответствует Паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и Паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия.

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

Заключение принято на расширенном совместном заседании Экспертной комиссии по онкологии, лучевой диагностике и лучевой терапии и Экспертной комиссии по гематологии, иммунологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации с участием сотрудников отделения нейронкологии, стационара кратковременного лечения.

Присутствовало на заседании 25 человек, в т. ч. докторов наук по рассматриваемым специальностям 11 человек.

Результаты голосования: «за» 25 чел., «против» нет, «воздержались» нет, протокол № 8 от «25» декабря 2024 г.

Председатель заседания

Заведующая отделом исследования эмбриональных опухолей ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева Минздрава России, д.м.н., доцент

Т.В. Шаманская

Подпись Т.В. Шаманской заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева Минздрава России, д.м.н., доцент

Д.С. Блинов

