

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Мацко Марины Витальевны на тему: «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.**

Необходимость комплексного подхода при лечении нейроэпителиальных опухолей головного мозга очевидна. Однако, несмотря на достигнутые успехи в хирургической тактике, применение современной лучевой терапии и химиотерапии, медиана продолжительности жизни с анапластическими опухолями по-прежнему невысока. А в разработанных стандартах лечения пациентов с опухолями ЦНС не всем нозологиям уделено внимание.

При современном подходе к терапии опухолей мозга определение молекулярно-генетических маркеров является неотъемлемой частью, поскольку эмпирический подход в лечении онкологического пациента вообще сопряжен с низкой продолжительностью жизни.

В диссертационной работе Мацко М.В. выполнен тщательный анализ клиничко-визуализационных, морфологических и молекулярно-генетических особенностей в каждой нозологической группе, включая редкие опухоли головного мозга у взрослых, такие как: нейробластома GIV, ганглионейробластома GIV, ганглиоглиома GI и анапластическая ганглиоглиома GIII. Автором накоплен большой материал по эмбриональным опухолям ЦНС супратенториальной локализации у взрослых (18 лет и старше) в количестве 31 случай, и 28 больных с ганглиоглиомой GI/GIII. Впервые в мире дана оценка роли мутации в генах IDH1/2 в этих редких новообразованиях. Определены молекулярно-генетические факторы, влияющие на скорость рецидива со злокачественной трансформацией. Кроме того, раскрыто значение экспрессии мРНК генов ERCC1 и MGMT как маркеров чувствительности опухоли к препаратам платины и препаратам алкильной группы соответственно при лечении пациентов с нейробластомой

GIV и ганглионейробластомой GIV. Впервые в России в нейроэпителиальных опухолях определены уровни экспрессии генов  $\beta$ III-тубулин, TP, ERCC1, VEGF, TOP2A и разработан алгоритм индивидуальной терапии нейроэпителиальных опухолей в зависимости от их молекулярно-генетических особенностей. Впервые установлено, что ганглионейробластома протекает более агрессивно, чаще дает отсевы по ликворопроводящим путям, что объясняет лучшие показатели продолжительности жизни при проведении краниоспинального облучения, по сравнению с проведением ЛТ на ложе удаленной опухоли. У пациентов с эмбриональными опухолями ЦНС определено влияние на безрецидивную и общую продолжительность жизни экспрессии мРНК генов VEGF, ERCC1 и MGMT. Публикации в мире отсутствуют.

Раскрыта одна из причин развития резистентности к терапии астроцитарных опухолей - внутриопухолевая морфологическая и генетическая гетерогенность. Высокая частота морфологической гетерогенности (72,7%) заставляет задуматься о точности постановки гистологического диагноза, особенно в случае проведения СТБ, когда объем материала существенно ограничен. Автором успешно решена поставленная задача и предложено оптимальное число забираемых интраоперационно кусочков опухоли для исследования. При этом отмечено, что внутриопухолевая молекулярно-генетическая гетерогенность выражена существенно меньше (41,7%).

Обращает на себя внимание и тщательное изучение анапластической трансформации опухоли. Впервые в мире проведен сравнительный молекулярно-генетический анализ образцов опухоли при злокачественной трансформации диффузной астроцитомы и олигодендроглиомы в анапластическую астроцитому, анапластическую олигодендроглиому и вторичную глиобластомуявление, определены молекулярно-генетические факторы, способствующие перерождению диффузной астроцитомы и олигодендроглиомы (GII) в анапластическую астроцитому и анапластическую

олигодендроглиому (GIII) и вторичную глиобластому GIV, что позволило обоснованно выделять пациентов с повышенным риском развития рецидива со злокачественной трансформацией в отдельную группу, с проведением более интенсивного лечения (назначения ХТ).

Подробно изучено влияние экспрессии мРНК гена MGMT на выживаемость больных с первичной глиобластомой в зависимости от проведения ЛТ (с темозоломидом и без него), первой линии ХТ темозоломидом (разной интенсивности терапии) и ПХТ по схеме PCV/CV. В России подобные исследования не проводились.

В рамках диссертационной работы выполнено отдельное, очень значимое для практического здравоохранения исследование, посвященное определению клинических и молекулярно-генетических факторов, которые способствуют продолжительности жизни у больных с первичной глиобластомой 3 года и более. Данный показатель составил 19,6% (20/102), что безусловно, является доказательством преимущества индивидуализированного подхода перед эмпирическим.

Следует отметить проспективный характер исследования. Каждый больной наблюдался лично от момента постановки гистологического диагноза до наступления рецидива заболевания или смерти.

Согласно полученным результатам автором предложены практические рекомендации и сформулированы выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам.

Диссертационное исследование несомненно имеет научную новизну в индивидуализации подхода в лечении нейроэпителиальных опухолей на основе молекулярно-генетических маркеров, чем объясняется чувствительность опухолей к химиопрепаратам различных групп: алкилирующим препаратам, платиносодержащим, винкаалкалоидам, противоопухолевым антибиотикам, таргетным препаратам, что имеет большое практическое значение.

