

**Отзыв главного научного сотрудника отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий им. А.М. Гранова» доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Кориловой Луизы Ибрагимовны на диссертацию Мацко Марины Витальевны "Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение", представленную на соискание ученой степени доктор медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология**

### **1. Актуальность**

Актуальность исследования определяется биологическими особенностями нейроэпителиальных опухолей головного мозга, их инфильтративным, замещающим типом роста, невозможностью радикального хирургического удаления, высоким риском рецидива заболевания, сопряженным с постепенным развитием резистентности к химиотерапии. По данным регистра опухолей мозга США, заболеваемость этой патологией у молодых людей (15-39 лет) находится на 3 месте, уступая раку молочной железы и раку щитовидной железы. У населения старше 40 лет - на 8 месте с ростом заболеваемости к 70-75 годам.

Последние годы ознаменовались активным развитием молекулярной биологии, усовершенствованием стандартов лечения и динамического наблюдения за пациентами с нейроэпителиальными опухолями, однако, показатели 5-летней выживаемости остаются по-прежнему невысокими: с диффузной астроцитомой (ДАG2) -50,1%, с анапластической астроцитомой (AG3) - 29,8%, а с первичной глиобластомой (ГБ G4) всего 5,5%.

### **2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы, так как доказываются результатами обследования 277 пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга с различной гистологической структурой.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, автором применены современные методы исследования, а также их адекватная статистическая



обработка. Полученные результаты позволили оценить чувствительность, специфичность, диагностическую точность, предсказательную ценность положительных и отрицательных результатов работы. На основании полученных данных диссертанта предлагается исследование мутаций IDH1 у больных с диффузной астроцитомой, так как автором установлено, что от уровня экспрессии гена зависит безрецидивная и общая продолжительность жизни пациента. У больных с анапластической астроцитомой автор считает необходимым исследование уровня экспрессии этого же гена, так как от него зависит БПВ и ОПВ. Автор так же предлагает исследование этого гена при первичных глиобластомах, при его увеличении отмечено увеличение БПВ. В то же время автор установила влияние гена VEGF у больных с эмбриональными опухолями на ВПЖ, а на ОПЖ влияли 3 гена: ERCC1, MGMT, и VEGF. Таким образом, использование индивидуализированного подхода на этапах диагностики, лечения и динамического наблюдения способствовали увеличению безрецидивной и общей продолжительности жизни больных с нейроэпителиальными опухолями.

### **3. Степень обоснованности и новизны полученных результатов**

Достоверность полученных автором данных обусловлена достаточным количеством наблюдений (277 пациентов) с глиальными опухолями головного мозга и использованием адекватных методологических подходов к обработке и анализу полученных данных. Впервые автором было установлено наличие зависимости общей и безрецидивной выживаемости от мутации в генах IDH1/2 у больных со смешанными нейроглиальными новообразованиями (анапластической ганглиоглиомой G3) и негативное влияние пролиферации сосудов в опухоли на выживаемость пациентов. Впервые установлена молекулярно-генетическая гетерогенность в рамках одного опухолевого узла с изменением X CT генов MGMT, ERCC1, PDGFR- $\alpha$ , VEGF, TOP2A, c-kit - в 93,5% с изменениями уровня экспрессии генов в 41,7% случаев. Наличие феномена морфогенетической гетерогенности нейроэпителиальных опухолей соискателем убедительно доказана. Особую ценность данной работе заключается в получении материала по редким нейроэпителиальным опухолям - ЦНС нейробластома, ЦНС ганглионейробластома, смешанные нейрональные и нейронально глиальные опухоли. Стандарты лечения в России и в мире по этим опухолям отсутствуют.

Автором было выделено 2 биологических подтипа глиобластомы. После проведения тщательного анализа клинических и молекулярно-генетических



особенностей опухоли в зависимости от активности гена MGMT: при низких показателях активности гена 3 летняя выживаемость больных составила 19,6%; при средних показателях от 2 до 12 %. Автором так же исследована группа больных с первичной глиобластомой с изучением роли различных клинических факторов и гена MGMT с акцентированием роли циторедукции при повторном оперативном вмешательстве.

Впервые в мире доказано, что молекулярногенетические факторы при диффузной астроцитоме достоверно влияют на скорость рецидива со злокачественной трансформацией.

Впервые в России разработан алгоритм индивидуализированной терапии нейроэпителиальной опухоли головного мозга в зависимости от их "молекулярного портрета".

#### **4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Данные, полученные автором в ходе работы, позволяют автору утверждать, что лечение нейроэпителиальных опухолей с учетом молекулярно-генетических маркеров обеспечивает увеличение медианы безрецидивной и общей продолжительности жизни в 1,8-3,5 раза по сравнению со стандартным лечением

#### **5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Выбор терапевтической тактики у пациентов с первичной глиобластомой должен основываться на данных молекулярногенетического исследования. При низкой активности гена MGMT необходимо проводить максимально интенсивное лечение в первой линии. Химиолучевое с темозоламидом и монокимия темозоламидом 6 циклов и более, так как достижение ответа на терапию 1 линии достоверно увеличивает медиану общей продолжительности жизни. Гены MGMT и ERCC1 являются предиктивными маркерами в лечении эмбриональных опухолей ЦНС. при наличии ганглионейробластомы целесообразно проводить краниоспинальное облучение для предотвращения отсевов по ликворным путям. При наличии диффузной астроцитомы и олигодендроглиомы рекомендуется выявлять группу повышенного риска развития раннего рецидива со злокачественной трансформацией. При наличии

2 факторов риска и более после проведения лучевой терапии таким больным необходимо назначать химиотерапию препаратами алкильной группы.

## **6. Содержание диссертации и ее завершенность**

Диссертация написана в классическом стиле. состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы и представляет собой завершенный научно-исследовательский труд

## **7. Характеристика публикаций автора по теме диссертации**

Основные результаты диссертации представлены в 71 печатной работе, из них 15 опубликовано в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных исследований

## **8. Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации.**

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты диссертационного исследования

## **9. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.**

Диссертация оформлена в соответствии с требованием п. 9 (положение ВАК), написана грамотно. Вопросы к автору по прочтении диссертации:

1. Поскольку диссертация защищается по специальности «онкология», хотелось бы получить пояснения как автор может обосновать худшие показатели выживаемости после тотального удаления ГБ по сравнению с не тотальным в части случаев с точки зрения классической онкологии?
2. Как объяснить улучшение результатов лечения при рецидивах после повторного хирургического лечения по сравнению с основной группой?
3. Как обосновать прогностическое значение пожилого возраста при глиобластомах, если большинство таких пациентов, как правило, не получает полного стандартного лечения?



## **10. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

Результаты и выводы диссертационного исследования Марины Витальевны Мацко целесообразно внедрять в работу медицинских учреждений нейрохирургического и онкологического профиля, занимающихся диагностикой и лечением пациентов с опухолями головного мозга, генетических и иммуногенетических лабораторий, а также целесообразно включить в лечебные курсы медицинских ВУЗов, курсов повышения квалификации врачей, клинических ординаторов и аспирантов.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Мацко Марины Витальевны "Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение", представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 - "онкология" является законченным научно-квалификационным трудом, в котором представлено решение научной проблемы, имеющей существенное социальное значение - повышение диагностики и лечения больных с церебральными нейроэпителиальными опухолями путем определения роли молекулярно-генетических маркеров в индивидуализации лечения. Работа Мацко Марины Витальевны соответствует п.9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановления Правительства РФ "О порядке присуждения ученых степеней № 842 от 24.09.2013" в редакции "Постановления Правительства от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748 и от 01.10.2018 № 1168", предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 - "онкология".

дата *18 февраля 2011.*

Главный научный сотрудник  
отдела лучевых и комбинированных  
методов лечения ФГБУ  
«Российский Научный Центр  
Радиологии и Хирургических  
Технологий им. А.М. Гранова»

д.м.н., проф., з.д.н.

Л.И. Корытова

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

ученый секретарь ФГБУ



д.м.н. О.А. Бланк

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный улица Ленинградская,  
дом 70

Тел: (812) 596-84-62

e-mail: [info@rrcrst.ru](mailto:info@rrcrst.ru)