

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Медяника Игоря Александровича на диссертационную работу 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.

Проблема терапии нейроэпителиальных опухолей головного мозга является сложной задачей, которая решается только при участии специалистов разных специальностей. Существующие в настоящий момент подходы в лечении этой категории пациентов как правило носят эмпирический характер, без учета молекулярно-генетических особенностей той или иной опухоли. Несмотря на значительные достижения в диагностике этих новообразований, совершенствования хирургической тактики с использованием операционных микроскопов, современных установок для ЛТ и различных химиотерапевтических подходов выживаемость больных с самой злокачественной нейроэпителиальной опухолью глиобластомой при комплексном лечении в среднем не превышает 12-16 месяцев. В редких исследованиях, основанных на индивидуальном подходе к терапии с использованием разных методик выживаемость достигает 18-24 мес. Для выполнения поставленной в исследовании цели – определение прогностической и предиктивной роли молекулярно-генетических маркеров в церебральных нейроэпителиальных опухолях и их влияние на выбор индивидуализированной лекарственной терапии автором были сформулированы следующие основные задачи: изучить молекулярно-генетические характеристики первичных нейроэпителиальных опухолей, таких как глиобластома, анапластическая астроцитома, диффузная астроцитома, олигодендроглиома и анапластическая олигодендроглиома и редких новообразований – анапластическая ганглиоглиома и эмбриональных опухолей ЦНС с супратенториальной локализацией с оценкой влияния разных факторов на выживаемость больных.

Особенностью диссертационной работы является ее проспективный характер с тщательным анализом МРТ больных на всех этапах лечения с оценкой объема оперативного вмешательства и эффективности проведенной лучевой и химиотерапии на протяжении всего периода наблюдения за пациентами с 2008 по 2019гг. Отличает данную работу проведенное молекулярно-генетическое исследование в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» у каждого больного, а в части случаев и при повторном оперативном вмешательстве после опухолевой прогрессии, с последующим анализом влияния выявленных изменений на безрецидивную и общую выживаемость.

Автором тщательно изучены морфологические особенности новообразований в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС (2016), которая существенно отличается от предыдущих изданий в части формулировки окончательного комплексного морфо-генетического диагноза.

При анализе результатов молекулярно-генетического исследования автором подтверждено наличие генетической гетерогенности как у разных больных с одной нозологией, так и в одном опухолевом узле. Данный аспект объясняет одну из возможных причин неизбежного рецидивирования глиальных опухолей.

Вдумчивое изучение роли гена репарации ДНК MGMT позволило автору выделить два биологических подтипа глиобластомы в зависимости от активности данного гена, что позволило индивидуализированно подойти к терапии самой злокачественной опухоли у человека. При низкой активности гена MGMT пациенты получали более интенсивное лечение (лучевая с темозоломидом от 6 до 15 циклов химиотерапии темозоломидом). В результате такого подхода процент больных с первичной глиобластомой и выживаемостью 3 года и более составил 19,6%. Так же убедительно доказана *предиктивная* роль гена MGMT – при отсутствии проводимой химиотерапии (в случае низкой активности гена) выживаемость больных не увеличивается.

Проведен детальный анализ клинических, морфологических и молекулярно-генетических особенностей в крайне редких опухолях у больных старше 18 лет – нейробластомах и ганглионейробластомах. Автором накоплен большой материал

– 31 случай, причем в некоторых анализах выживаемостей были получены статистически значимые различия. Неожиданным оказались более низкие показатели выживаемости в группе больных с ганглионейробластомой, при этом отмечена большая частота метастазирования по ликворопроводящим путям в отличие от нейробластом (14% и 8% соответственно). Проведен тщательный анализ генетических aberrаций в этих опухолях. Присутствие мутаций в генах IDH1/2 увеличивает показатели выживаемости в 2-3 раза. Статистическое влияние на прогноз оказали гены ERCC1, MGMT и VEGF. Исследования в литературе по данным генам в нейробластомах и ганглионейробластомах отсутствуют.

Автором также собран большой материал по другим редким опухолям – ганглиоглиомам GI и GIII (28 случаев), где доказано влияние на выживаемость морфологических и молекулярно-генетических маркеров. Работы по этой теме также отсутствуют.

Серьезной проблемой в нейроонкологии является неизбежность злокачественной трансформации диффузных астроцитом с увеличением степени анаплазии опухоли с соответствующим исходом заболевания. Соискателем проведен глубокий анализ клинических и молекулярно-генетических параметров с определением группы риска развития рецидива. Результаты подтверждены линейными и многофакторным анализами.

Исследователем проведен всесторонний анализ 277 больных с нейроэпителиальными опухолями, определены клинические факторы и молекулярно-генетические aberrации, влияющие на безрецидивную и общую выживаемость. Автор подробно остановился в каждой нозологии на анализе влияния таких клинических параметров как: объем хирургического вмешательства, локализация опухоли и степени распространенности процесса, проведение лучевой и химиотерапии в 1-й и последующих линиях, наличие ответа опухоли на терапию. Полученные результаты подтверждены методом Каплан-Майера. Выявлено значение молекулярно-генетических изменений на чувствительность опухолей к определенным противоопухолевым препаратам. В настоящее время лечение нейроонкологических больных проводится согласно

стандартам, но зная молекулярно-генетическую изменчивость опухолей исследования проведенные соискателем крайне важны и необходимы, так как исследования разрабатывают персонафицированный подход к терапии. Автором выделены биологические подтипы глиобластомы, которые при персонафицированном подходе повышают общую выживаемость больных.

Таким образом, поставленные в исследовании задачи успешно решены, а статистическая обработка материала свидетельствует о достоверности полученных данных.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений.

Работа написана хорошим языком, содержит качественный иллюстрированный материал, включающий морфологические фотографии высокого качества, достаточное число таблиц и рисунков. Выводы вытекают из материала исследования, хорошо аргументированы и обладают высокой достоверностью.

Наряду с общей положительной оценкой представленной диссертационной работы следует сделать ряд замечаний:

1. Количество задач можно было уменьшить за счет объединения некоторых из них.

2. В тексте обнаруживаются местами опечатки.

Указанные замечания не влияют на положительную оценку диссертационной работы М.В. Мацко.

Несомненно, данная диссертационная работа является существенным вкладом в развитие нейроонкологии и позволяет улучшить результаты лечения больных с нейроэпителиальными опухолями.

Я уверен, что в будущем противоопухолевая терапия нейроонкологических больных будет проводиться не на основе стандартов, а будет основываться на индивидуальном подходе, который в том числе будет учитывать молекулярно-генетический «портрет» опухоли. И соискателем уже сделан значимый вклад в разработку такого подхода.

Представляется целесообразным на основе диссертации написать практических руководств и монографии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Полученные в результате всестороннего анализа данные имеют большое практическое значение. На этом основании диссертационную работу Мацко Марины Витальевны «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук, следует считать законченным научным трудом, отвечающим требованиям ВАК РФ, который может быть представлен к публичной защите на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник группы микронеурохирургии  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский  
университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук

И.А. Медяник

13.02. 2020 г.

Подпись официального оппонента, доктора медицинских наук  
Медяника И.А. удостоверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский  
университет» Минздрава России.  
Доктор биологических наук, профессор

Н.Н. Андреева

Адрес организации: 603005, г. Нижний Новгород,  
пл. Минина и Пожарского, 10/1  
электронная почта: rector@pimunn.ru