

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

д.м.н. профессор Беляев Алексей Михайлович



2019 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Диссертация «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение» выполнена в научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по специальности: 14.01.12 – онкология.

В период работы над диссертацией соискатель Мацко Марина Витальевна работала старшим научным сотрудником сектора клинической морфологии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова (с 2015 года – «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России). В 2000 году окончила Смоленскую медицинскую Академию по специальности «лечебное дело». С 2004 по 2007 гг. проходила обучение в аспирантуре Российского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова. В 2008 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Раны мягких тканей головы и их роль в возникновении внутричерепных воспалительных осложнений у больных с черепно-мозговой травмой» по специальности «нейрохирургия». С 2009г по 2012г работала врачом-нейрохирургом в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» Минздрава РФ. В 2009 г. прошла 4-месячное обучение на рабочем месте в отделении химиотерапии на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, после чего в том же

году обучалась на цикле профессиональной переподготовки (504 часа) по специальности «Онкология» на базе ГОУ ДПО «СПб МАПО» (с 2011 года – ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России). С 2010 по 2012 гг. прошла курс обучения в ординатуре по специальности «онкология» в ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России, получив сертификат врача-онколога.

С 2012г по настоящее время является старшим научным сотрудником сектора клинической морфологии (с 2018г – научно-исследовательская лаборатория нейроонкологии) и с 2014г работает врачом-онкологом нейрохирургического отделения №4 ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. С 2015 года является доцентом кафедры онкологии ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» и с 2017 года по настоящее время работает ассистентом кафедры онкологии Санкт-Петербургского государственного университета.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Евгений Наумович Имянитов

доктор медицинских наук, главный внештатный специалист нейрохирург Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой нейрохирургии «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, директор «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России Алексей Юрьевич Улитин.

Тема диссертации «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение» утверждена на заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России протокол № 12 от 18.11.2014г.

По результатам рассмотрения диссертации «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение» принято следующее заключение: диссертационное исследование Мацко Марины Витальевны, представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой изучены молекулярно-генетические особенности и морфологические характеристики нейроэпителиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации и определено их прогностическое значение.

### **Актуальность исследования**

Актуальность данной работы продиктована низкой выживаемостью больных с нейроэпителиальными опухолями ЦНС, неизбежным их рецидивированием и отсутствием персонафицированного подхода в лечении.

### **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах выполнения работы. Автор самостоятельно изучил и проанализировал отечественную и зарубежную литературу по теме диссертации. Научно-исследовательская работа, проведенная соискателем, носила проспективный характер. Все пациенты, которые были включены в исследование, наблюдались автором лично от момента постановки диагноза до развития рецидива заболевания или смерти больного в большинстве случаев. Автор лично принимал участие в проведении морфологического исследования операционного материала. Молекулярно-генетическое исследование с определением экспрессии мРНК генов: TP, ERCC1,  $\beta$ III-тубулина, PDGFR- $\alpha$ , C-kit, MGMT, VEGF, TOP2A; мутаций в генах IDH1/2; и сочетанной делеции 1p19q, выполнен совместно с сотрудниками научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Автор самостоятельно разработал «протокол ведения пациентов на дооперационном и послеоперационном периодах», составил электронную базу данных, провел статистическую обработку материала, обобщил, систематизировал и проанализировал полученные результаты. В соответствии с полученными данными сформулированы выводы, практические рекомендации и оформлена диссертация.

### **Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации**

В основу настоящей работы положены результаты молекулярно-генетического исследования 277 больных с нейроэпителиальными опухолями головного мозга при супратенториальной их локализации с оценкой их клинического значения. Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждается использованием современных лечебно-диагностических методик и адекватной статистической обработкой материала. Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным объемом обработанного материала и тщательной проработкой специальной

литературы. Полученные выводы вытекают из поставленных задач, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации четко аргументированы.

### **Научная новизна**

Научная новизна исследования заключается в изучении экспрессии мРНК генов: TP, ERCC1,  $\beta$ III-тубулин, PDGFR- $\alpha$ , C-kit, MGMT, VEGF, TOP2A, а также мутаций в генах IDH1/2 в нейроэпителиальных опухолях головного мозга с подтверждением генетической гетерогенности этих новообразований. Выполнен сравнительный молекулярно-генетический анализ образцов опухоли, представленный материалами от обеих операций, при злокачественной трансформации диффузной астроцитомы и олигодендроглиомы в анапластическую астроцитому или анапластическую олигодендроглиому и вторичную глиобластому, а также трансформации анапластической астроцитомы и анапластической олигодендроглиомы во вторичную глиобластому. У больных с диффузной астроцитомой определены молекулярно-генетические факторы, которые достоверно влияют на скорость рецидива со злокачественной трансформацией. Проведен анализ влияния генетических и морфологических характеристик на прогноз заболевания в редких нейроэпителиальных опухолях: нейробластоме, ганглионейробластоме и анапластической ганглиоглиоме. Изучена внутриопухолевая морфологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность у впервые оперированных больных с диффузной астроцитомой, анапластической астроцитомой и первичной глиобластомой.

### **Научно-практическое значение работы**

В результате настоящей диссертационной работы изучена чувствительность нейроэпителиальных опухолей к некоторым цитостатикам (темозоломид, препараты платины, винкристин, схема PCV) и таргетным препаратам (бевацизумаб) на основе проведенного молекулярно-генетического исследования. У пациентов с диффузной астроцитомой предложено выделять группу риска развития раннего рецидива, на основании выявленных клинических и молекулярно-генетических факторов, достоверно влияющих на скорость рецидива со злокачественной трансформацией. Определены статистически достоверные факторы, влияющие на длительность выживания больных с первичной глиобластомой (три года и более). Индивидуализированный подход в лечении нейроэпителиальных опухолей на основе молекулярно-генетических маркеров способствует увеличению медианы безрецидивной и общей продолжительности жизни в 2-3 раза по сравнению со стандартным подходом.

### **Ценность научных работ соискателя**

Ценность научной работы соискателя заключается в решении актуальной научно-практической задачи в медицине. Для ее осуществления была поставлена цель и сформулированы направления по изучению молекулярно-генетических характеристик нейроэпителиальных опухолей у взрослых с оценкой их клинического значения. Работа является целостным и комплексным исследованием, в ходе которого получены новые результаты в данной области медицины.

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором**

По теме диссертации опубликована 71 печатная работа, 60 опубликовано в отечественной и 11 – в зарубежной печати, включая 15 работ в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, включенных ВАК Минобрнауки РФ в список изданий, рекомендуемых для публикаций основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, из них 6 работ опубликовано в журналах, входящих в базу данных Scopus и 6 глав в монографиях.

Публикации соответствуют требованиям, предъявляемым к освящению основных научных результатов диссертации, предусмотренных пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней.

### **Соответствие содержания исследования заявленной специальности**

Исследование Мацко М.В. на тему «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение» соответствует специальности: 14.01.12 – онкология.

### **Список основных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Мацко М. В., Лучин Е. И., Иевлева А. Г., Бахолдин Д. В., Абышева С. Н., Завгородняя Е. В, Потапова О. Н, Имянитов Е. Н., Улитин А. Ю., Мацко Д. Е. Значимый регресс глиобластомы с низкой экспрессией гена MGMT при химиолучевой терапии. // Вопр. Онкол. – 2011. – № 2. – С. 245–249.
2. Мацко Д. Е., Имянитов Е. Н., Мацко М. В., Иевлева А.Г., Соколова И. А., Иванцов А. О. Морфо-молекулярные основы индивидуализированной терапии опухолей головного мозга. // Вопр. онкологии. – 2012. – Т. 58. – № 2. – С. 292–296.

3. Мацко М. В. Темодал – цитостатик алкилирующего действия. Эффективность у больных со злокачественными глиомами. // *Вопр. онкологии.* – 2012. – Т. 58. – № 3. – С. 425–428.
4. Мацко Д. Е., Желбунова Е. А., Мацко М. В., Улитин А. Ю., Пальцев А. А., Иевлева А. Г., Имянитов Е. Н. Редкая эмбриональная опухоль головного мозга у больной 27 лет. // *Педиатр.* – 2012. – Т. III. – № 4. – С.88–91.
5. Мацко М. В., Мацко Д. Е., Имянитов Е. Н., Олюшин В. Е., Улитин А. Ю., Иевлева А. Г. Роль морфо-молекулярной диагностики для выбора лекарственной терапии опухолей головного мозга. // *Злокачественные опухоли.* – 2012 – Т. II. – № 2. – С. 99–102.
6. Мацко Д. Е., Мацко М. В., Свистов Д. В., Улитин А. Ю., Иевлева А. Г., Желбунова Е. А., Кальменс В. Я., Мартынов Б. В., Беляков К. В., Имянитов Е. Н. Глиосаркома: морфология, молекулярная генетика, лечение, обзор литературы. // *Российский нейрохирургический журнал* – 2013 – Т. V. – № 2. – С. 52–58.
7. Мацко М. В. «Лекарственная терапия первичных опухолей центральной нервной системы». // *Практическая онкология.* – 2013 – Т. 14. – № 3. – С. 166–174.
8. Matsko M. V., Matsko D. E., Imyanitov E. N., Volkov N. M., Zhelbunova E. A., Ievleva A. G., Zavgorodnyaya E. V. A case of exceptionally long progression-free survival after radiation and chemotherapy in the patient with glioblastoma with very low MGMT expression. // *Virchows Arch.* – 2014. – Suppl. 465. – S. 255.
9. Matsko D. E., Matsko M. V., Imyanitov E. N., Volkov N. M., Zhelbunova E. A., Ievleva A. G., Yanus G. A. Expression of some genes in adult supratentorial primitive neuroectodermal tumors. // *Virchows Arch.* – 2014. – Suppl. 465. – S.324.
10. Matsko M. V., Matsko D. E., Volkov N. M., Zhelbunova E. A., Ulitin A. Yu., Ievleva A. G., Yanus G. A., Imyanitov E. N. Expression of some genes in anaplastic gangliogliomas. // *Journal of Carcinogenesis.* – 2015. – V International Conference «Molecular Pathways to Therapeutics: Paradigms and Challenges in Oncology». – P 19-20.
11. Matsko M. V., Matsko D. E., Ulitin A. Yu., Ievleva A. G., Volkov N. M., Imyanitov E. N. Changes of a molecular genetic profile in the neuroepithelial tumors in the brain after their malignant transformation. // *European Journal of Cancer* – 2015. – Vol. 51. – Suppl. S3. – S.587.
12. Matsko M. V., Matsko D. E., Ulitin A. Yu., Ievleva A. G., Volkov N. M., Imyanitov E. N. Changes of a molecular genetic profile of patients with a glioblastoma after radiotherapy and chemotherapy. // *European Journal of Cancer* – 2015. – Vol. 51. – Suppl. S3. – S.591.

13. Matsko M. Immunohistochemical and molecular genetic characterization of multicentric gliomas. // *European Journal of Cancer* – 2015. – Vol. 51. – Suppl. S3. – S.590.
14. Matsko M. Intratumor heterogeneity in adult anaplastic gliomas. // *European Journal of Cancer* – 2015. – Vol. 51. – Suppl. S3. – S.590.
15. Matsko D. E., Shelekhova K. V., Matsko M. V., Shcherbuk A. Yu., Iyevleva A. G., Mitin N. P., Eroshenko M. E., Imyanitov E. N. Peculiar small blue cell tumor of the brain with prevailing sarcomatous component in a 79-year old man. // *Virchows Archiv.* – 2015. – Vol. 467. – Suppl 1. – S.211.
16. Matsko D. E., Matsko M. V., Ulitin A. Yu., Zrelov A. A., Iyevleva A. G., Imyanitov E. N. Transformation of the histological type of diffuse astrocytoma with IDH-mutation in a patient with Gilber's syndrome. // *Virchows Archiv.* – 2016. – Vol. 469. – Suppl 1. – S.175.
17. Мацко Д. Е., Мацко М. В., Улитин А. Ю., Имянитов Е. Н. Новая классификация ВОЗ опухолей центральной нервной системы (2016) — вызов нейрохирургам, нейроморфологам и нейроонкологам. // *Российский нейрохирургический журнал* – 2016 – Т. VIII. – № 3. – С. 5–9.
18. Мацко Д. Е., Мацко М. В., Улитин А. Ю., Иевлева А. Г., Имянитов Е. Н. К вопросу о так называемых долгоживущих глиобластомах. // *Клиническая и экспериментальная морфология.* – 2016. – № 4. – С. 21–25.
19. Мацко М. В., Мацко Д. Е., Моисеенко В. М., Улитин А. Ю., Иевлева А. Г., Имянитов Е. Н. Молекулярная генетика нейроэпителиальных опухолей в свете новой классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016). // *Злокачественные опухоли* – 2016 – Т. 21 – № 4, спецвыпуск 1 – С. 297–298.
20. Мацко Д. Е., Мацко М. В., Имянитов Е. Н. Классификация опухолей центральной нервной системы ВОЗ (2016) – текст. // *Российский нейрохирургический журнал.* – 2016. – Т. VIII. – № 4. – С. 5-11.
21. Мацко Д. Е., Мацко М. В., Имянитов Е. Н. Нейроонкология. // *Практическая онкология.* 2017. – Т. 18. – № 1. – С. 103–114.
22. Matsko D. E., Matsko M. V., Ulitin A. Yu., Zrelov A. A., Iyevleva A. G., Imyanitov E. N. Proliferative activity (Ki-67) and level of VEGF gene expression in gemistocytic astrocytomas. // *Virchows Arch.* – 2017. – Vol. 471. (Suppl. 1). – S.221.
23. Мацко М. В., Мацко Д. Е., Волков Н. М., Улитин А. Ю., Иевлева А. Г. Влияние клинических характеристик и объема циторедукции у больных с первичной глиобластомой на выживаемость свыше 3-х лет. // *Вопр. онкологии.* – 2017. – Т. 63. – № 6. – С. 907–914.
24. Мацко Д. Е., Зрелов А. А., Улитин А. Ю., Мацко М. В., Бакшеева А. О., Имянитов Е. Н. Гемистоцитарные астроцитомы: случай из практики и обзор литературы. // *Архив патологии* – 2018. – № 4. – С. 27–38.

25. Зрелов А. А., Мацко М. В., Мацко Д. Е., Улитин А. Ю., Бакшеева А. О., Имянитов Е. Н., Тастанбеков М. М. Проллиферативная активность (Ki-67) и уровень экспрессии гена сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в гемистоцитарных астроцитомах. // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5. – № 1. – С. 44–52.
26. Зрелов А. А., Мацко М. В., Мацко Д. Е., Улитин А. Ю., Бакшеева А. О., Имянитов Е. Н. Клиническое значение морфо-молекулярных характеристик в гемистоцитарных астроцитомах. // Российский нейрохирургический журнал имени проф. А.Л. Поленова. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 17–26.
27. Мацко М. В., Мацко Д. Е., Волков Н. М., Улитин А. Ю., Иевлева А. Г., Моисеенко В. М., Имянитов Е. Н. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобластом у пациентов с необычно высокой продолжительностью жизни. // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т.18. – №3. – С. 34–44.
28. Мацко М. В., Мацко Д. Е., Имянитов Е. Н., Иевлева А. Г. Случай длительной продолжительности жизни (более 10 лет) у пациента с первичной глиобластомой с мутацией в гене IDH1(R132H) после лучевой и химиотерапии без хирургического удаления опухоли. Российский нейрохирургический журнал имени проф. А.Л. Поленова. – 2019. – Т. 11. №3. С. 67-72.
29. Мацко М.В., Мацко Д.Е., Имянитов Е.Н., Иевлева А.Г. Случай длительной продолжительности жизни (более 10 лет) у пациента с первичной глиобластомой с мутацией в гене IDH1(R132H) после лучевой и химиотерапии без хирургического удаления опухоли. Российский нейрохирургический журнал имени проф. А.Л. Поленова. – 2019. – Т. 11. №3. С. 67-72.

### Заключение

Диссертация «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение» Мацко Марины Витальевны является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства от 1.10.2018г., №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология, в диссертационном совете Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.



Заключение принято на расширенном заседании научного отдела биологии опухолевого роста протокол № 15 от 16 октября 2019 года.

Результаты голосования:

Присутствовало на заседании – 19 человек.

Результаты голосования: «за» – 19, «против» – нет, «воздержались» – нет.

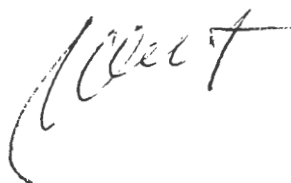
Решение принято единогласно.

Заведующий научным отделением

общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России

д.м.н.



Г.И. Гафтон