

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России Данилова Валерия Ивановича на автореферат диссертации Мацко Марины Витальевны на тему: «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Последние десятилетия обусловлены ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями вообще и опухолями ЦНС в частности.

Персонафицированный подход в лечении больных с этой патологией подразумевает не только удаление максимально возможного объема опухоли, проведение стандартной лучевой терапии или протонной терапии и химиотерапии, а в первую очередь - определение прогностических и предиктивных факторов, которые оказывают влияние на продолжительность жизни больных. Эти факторы могут быть как клиничко-демографические, нейро-визуализационные, так и морфологические, и молекулярно-генетические. Последние позволяют выделять биологические подтипы разных новообразований для более точного понимания прогноза заболевания и определения лечебной тактики.

Чем менее дифференцированная опухоль, чем она агрессивнее по своему биологическому поведению, тем интенсивнее должна быть лучевая терапия и лекарственная терапия, а проведение нейрохирургического вмешательства все больше сводится к получению опухолевого материала для постановки морфологического диагноза и выполнения молекулярно-генетического исследования. Исключением является срочное удаление объема опухоли по жизненным показаниям. Расположение опухоли в функционально-значимых зонах является непреодолимым препятствием для выполнения адекватной циторедукции, в этом случае остается надеяться только на лучевую терапию и химиотерапию.

Диссертационное исследование М.В.Мацко базируется на детальном анализе морфологических и молекулярно-генетических характеристик нейроэпителиальных опухолей головного мозга у взрослых. Установлено, что нейроэпителиальные опухоли характеризуются молекулярно-генетической гетерогенностью, а именно – разной экспрессией мРНК целого ряда генов (MGMT, VEGF, PDGFR, TP,  $\beta$ III-тубулин, ERCC1, c-kit, TOP2A) у разных больных даже в рамках одной нозологии.

Изучено значение мутации в генах IDH1/2 не только у больных с первичной глиобластомой, анапластической астроцитомой, диффузной астроцитомой, но и у пациентов с крайне редкой патологией у взрослых -

нейробластомой, ганглионейробластомой, и анапластической ганглиogliомой. Проведен анализ влияния на безрецидивную и общую продолжительность жизни экспрессии мРНК генов VEGF, ERCC1, MGMT у пациентов с эмбриональными опухолями ЦНС супратенториальной локализации старше 18 лет. Выявлена корреляция уровня экспрессии мРНК гена VEGF с пролиферацией сосудов и эндотелия в опухоли, а также взаимосвязь экспрессии гена VEGF с накоплением контрастного вещества опухолью по данным дооперационной МРТ. Впервые автор обратила внимание на то, что в 71,4% опухоль не коптит контраст вообще или накапливает его слабо/фокально, относясь при этом к grade IV. Данный факт имеет большое практическое значение, поскольку по дооперационным МРТ можно ошибочно решить, что у пациента доброкачественная опухоль и вместо оперативного вмешательства рекомендовать динамическое наблюдение. Публикации по этим вопросам отсутствуют, что является неоспоримой новизной работы.

Пристальное внимание уделено роли гена MGMT у больных с первичной глиобластомой в зависимости от степени радикальности удаления опухоли, проведения лучевой терапии (как с радиосенсибилизацией в виде ежедневного приема темозоломида, так и без темозоломида) и разных режимов химиотерапии. В результате было выделено два биологических подтипа глиобластомы - с благоприятным течением заболевания (низкий уровень экспрессии гена MGMT) и с неблагоприятным прогнозом (высокий уровень экспрессии гена MGMT). Также отмечено, что низкий уровень экспрессии гена MGMT, не является залогом благоприятного течения заболевания без проведения лучевой терапии (с темозоломидом) и интенсивной химиотерапии темозоломидом. В конечном итоге автором были выделены факторы (клинические, демографические и молекулярно-генетические), которые способствуют продолжительности жизни больных с первичной глиобластомой 3 года и более.

В работе подробно освещены вопросы внутриопухолевой морфологической и молекулярно-генетической гетерогенности, как одной из причин развития рецидива заболевания и резистентности к терапии.

Новизной в исследовании является определение причин возникновения злокачественной трансформации доброкачественных опухолей. Анапластическая трансформация при рецидиве диффузной астроцитомы наблюдалась в 95%, что говорит о неизбежности процесса и большой важности в своевременном выделении больных, которые имеют большие риски развития раннего рецидива опухоли с ее трансформацией в отдельную группу. Кроме уже ранее известных факторов риска, таких как: «астроцитарная» дифференцировка опухоли (по сравнению с «олигодендроглиальной»), размеры опухоли (более 6 см) и накопление контраста образованием при первом МРТ-исследовании, посредством многофакторного анализа были определены молекулярно-генетические маркеры, которые достоверно влияли на скорость злокачественной трансформации диффузной астроцитомы: уровень экспрессии мРНК генов

MGMT, TP, и VEGF. Последние два гена являются маркерами неоплазии, что вполне соответствует степени анаплазии опухоли.

Несомненным успехом индивидуализированного подхода в лечении нейроэпителиальных опухолей на основе молекулярно-генетических маркеров явилось увеличение медианы безрецидивной и общей продолжительности жизни больных в 1,8-3,5 раза по сравнению с существующими стандартными подходами.

Автореферат содержит большое число информативных таблиц и рисунков, которые отражают суть работы.

Работа Мацко М.В. является несомненно актуальным исследованием.

Поставленная цель автором достигнута, полученные в результате тщательного анализа выводы сформулированы и соответствуют поставленным задачам.

Заключение.

Диссертационное исследование Мацко Марины Витальевны «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение» является завершенной научно-квалификационной работой, которая имеет большое научное и практическое значение. Работа соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, а соискатель заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук.

Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук (14.01.18 – нейрохирургия), профессор, действительный член академии инженерных наук им А.М. Прохорова, лауреат государственной премии в области науки и техники Республики Татарстан, заслуженный врач РФ и РТ.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49  
Тел. + 7 (917) 275-22-93, e-mail: asadullina\_z@mail.ru

26 февраля 2020 г.

*В. Данилов*

Данилов Валерий Иванович



Подпись профессора *В.И. Данилова* заверяю.

Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ  
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,  
д.м.н., доцент *О.Р. Радченко*  
« 26 » февраля 2020 г.