

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Желудковой Ольги Григорьевны на диссертационную работу Мацко Марины Витальевны «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.

Диссертационное исследование Мацко М.В. посвящено актуальной проблеме в нейроонкологии – лечению больных с нейроэпителиальными опухолями. Удельный вес данной патологии в структуре общей онкологии не высок, при этом обращает на себя внимание неуклонный рост заболеваемости опухолями мозга с возрастом населения. Комплексное лечение этой категории больных, которое включает хирургическое удаление опухоли с последующей лучевой и химиотерапией у всех пациентов не одинаково эффективно. Причина этого кроется в генетическом многообразии нейроэпителиальных новообразований, что учитывается далеко не во всех клиниках. Особую сложность в нейроонкологии представляет диагностика и лечение редких нозологий, таких как нейробластома ЦНС GIV, ганглионейробластома ЦНС GIV. В новой классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2016) этим заболеваниям у взрослых уделено менее страницы, в монографии проф. Д.Е. Мацко и атласе AFIP – несколько страниц. Исследования в мире единичны и, как правило, это наблюдения из практики. Автором удалось накопить и проанализировать 31 случай пациентов с этой патологией. В диссертационное исследование включены больные и с другой редкой патологией – ганглиоглиомы GI/GIII в количестве 28 наблюдений. Работы в мире также единичны с числом больных значительно меньшим, чем у диссертанта, и они не дают представления об оптимальной тактике лечения. Стандарты лечения больных с нейробластомой ЦНС GIV, ганглионейробластомой ЦНС GIV и ганглиоглиомой GI/GIII отсутствуют. С этой точки зрения представленная работа имеет большую ценность. Кроме всего прочего эмбриональные опухоли ЦНС у взрослых при супратенториальной локализации, и ганглиоглиомы GI/GIII сложны для гистологической

верификации. Все гистологические материалы были пересмотрены нейроморфологом проф. Д.Е. Мацко, поэтому правильность диагноза и анализируемого автором материала не вызывает сомнений.

Для реализации цели диссертационного исследования – определение прогностической и предиктивной роли молекулярно-генетических маркеров в церебральных нейроэпителиальных опухолях и их влияние на выбор индивидуализированной лекарственной терапии, автором были поставлены задачи, направленные на изучение частоты встречаемости мутаций в генах IDH1/2 и определение уровней экспрессии генов (MGMT, ERCC1, PDGFR- $\alpha$ , VEGF, TOP2A, C-kit,  $\beta$ -тубулин, TP) в первичной глиобластоме GIV, анапластической астроцитоме GIII, диффузной астроцитоме GII, олигодендроглиоме GII, анапластической олигодендроглиоме GIII, ганглиоглиомах GI/GIII, эмбриональных опухолях ЦНС GIV и исследование их роли в прогнозе и выживаемости больных. Кроме этого для каждой нозологии автором изучалось влияние целого ряда клинко-демографических факторов на медианы безрецидивной и общей выживаемости с использованием метода Каплан-Майера (пол, возраст, степень распространенности опухолевого процесса, объем циторедукции, проводимая лучевая и химиотерапия, число линий ЛТ и ХТ, влияние на общую выживаемость наличия объективного ответа на терапию 1-й линии).

Каждый пациент наблюдался автором лично, с оценкой МРТ в динамике на всех этапах лечения с 2008 по 2019гг. Обращает на себя внимание то, что молекулярно-генетическое исследование проводилось у всех больных начиная с 2008г, когда современные представления об основных генетических aberrациях в первичных опухолях ЦНС только стали формироваться за рубежом, и до выхода современного пересмотра классификации ВОЗ опухолей ЦНС было еще 8 лет.

Диссертантом проведен тщательный анализ морфологических особенностей 277 нейроэпителиальных опухолей в соответствии с новой классификацией ВОЗ опухолей ЦНС (2016). Во всех случаях исследовался материал от последующих операций с повторным выполнением молекулярно-генетического исследования.

Таким образом, у исследователя сформировалась группа больных с рецидивом первичной глиобластомы с анализом влияния на выживаемость клиничко-демографических и генетических факторов и группа пациентов со злокачественной трансформацией высокодифференцированных глиом в злокачественные. Посвященные этому главы в разделе «собственные исследования» представляют собой не только теоретическую, но и практическую ценность.

Раскрыта одна из причин неизбежного рецидивирования глиальных опухолей – внутриопухолевая гетерогенность. Автором проведено оригинальное исследование с предоставлением морфологических фотографий высокого качества, что не только украшает диссертацию, но и является визуальным доказательством наличия морфологической гетерогенности в опухоли от grade II до grade IV в одном опухолевом узле. Данный факт необходимо учитывать при заборе материала для гистологического и последующих исследований.

Выделение в первичной глиобластоме двух биологических подтипов на основании активности гена MGMT и персонифицированный подход в лечении этих больных, которое выразалось в проведении лучевой терапии преимущественно с темозоломидом и интенсивная химиотерапия темозоломидом (6 – 15 циклов), привело к лучшим показателям безрецидивной и общей выживаемости. Кроме этого, выживаемость пациентов с самой злокачественной опухолью у человека глиобластомой 3 года и более составила 19,6%, что стало возможным благодаря именно индивидуализированному подходу.

Убедительно, на примере глиом доказана предиктивная роль гена MGMT, на примере эмбриональных опухолей ЦНС – MGMT и ERCC1.

Автором проведен тщательный анализ клинических, морфологических и молекулярно-генетических особенностей больных с нейробластомой и ганглионейробластомой ЦНС. Определена роль мутаций в генах IDH1/2 на выживаемость и влияние на прогноз генов ERCC1, MGMT и VEGF. Неожиданным оказались наличие корреляции низкой экспрессии гена VEGF с отсутствием пролиферации сосудов в опухоли и пролиферацией эндотелия.

Таким образом, поставленная в диссертационной работе задача успешно решена, а статистическая обработка материала свидетельствует о достоверности полученных данных.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений.

Работа изложена хорошим языком, легко воспринимается, содержит большой иллюстративный материал, включающий морфологические фотографии, таблицы и рисунки. Выводы вытекают из поставленных задач и материала диссертации, хорошо аргументированы и обладают высокой степенью достоверности.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Учитывая актуальность темы исследования и полученные результаты, данная диссертационная работа вносит существенный вклад в повышение эффективности лечения пациентов с первичными нейроэпителиальными опухолями.

Замечания к диссертационной работе:

1. Исследования касаются гистологических вариантов не только опухолей головного, но и спинного мозга, поэтому целесообразно указывать опухоли центральной нервной системы.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Полученные в исследовании результаты вносят вклад в развитие современной онкологии и имеют большое практическое значение. Диссертационная работа Мацко Марины Витальевны «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенным научным трудом и полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям

на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Департамента здравоохранения города Москвы»,

Доктор медицинских наук, профессор

О.Г. Желудкова



12 февраля 2020 г.

Директор

ГБУЗ «Научно-практический центр

специализированной медицинской помощи детям ДЗМ»

Доктор медицинских наук, профессор



А.Г. Притыко

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ»)

119620, г. Москва, ул.Авиаторов, д. 38

Тел.: 8 (495) 735-09-57

E-mail: npcprakt@mail.ru