

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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.

Работа Мацко М.В. посвящена проблеме лечения нейроэпителиальных опухолей головного мозга у взрослых. Актуальность исследования обусловлена ростом заболеваемости как доброкачественными, так и анапластическими опухолями ЦНС. Несмотря на успехи в нейрохирургических подходах к оперативному лечению больных с использованием самого современного оборудования, а также появление лучевых установок последнего поколения, значительных успехов в лечении глиом пока достичь не удается.

Данное исследование имеет большую как научную, так и практическую ценность, поскольку комплексное изучение клиничко-визуализационных, молекулярно-генетических и морфологических особенностей опухолей головного мозга с определением ведущих факторов прогноза заболевания и их влияние на выбор терапевтической тактики - тема малоизученная. А исследований по редким нейроэпителиальным опухолям головного мозга у взрослых, таких как: нейробластома ЦНС GIV, ганглионейробластома ЦНС GIV, ганглиоглиома GI и анапластическая ганглиоглиома GIII нет ни в России, ни в мире. Впервые проведена оценка частоты мутации в генах IDH1 и IDH2 и их клинического значения в редких нейроэпителиальных опухолях (нейробластоме, ганглионейробластоме, анапластической ганглиоглиоме).

Работа Мацко М.В. является крупным исследованием, в котором освещаются молекулярно-генетические и морфологические характеристики опухолей головного мозга, а также подробно анализируются причины, влияющие на злокачественную трансформацию диффузной астроцитомы GII и олигодендроглиомы GII в анапластическую астроцитому GIII, анапластическую олигодендроглиому GIII и вторичную глиобластому GIV. Впервые при помощи многофакторного анализа выявлены молекулярно-генетические факторы, которые оказывают влияние на скорость трансформации, что имеет большое практическое значение. Согласно полученным данным, пациентам с диффузной астроцитомой GII, при наличии двух и более неблагоприятных факторов требуется изменение тактики лечения (назначение ХТ) и иной динамический контроль наблюдения, чем при стандартном подходе в лечении.

Изучен феномен внутриопухолевой гетерогенности в астроцитомах разной степени анаплазии, которая обнаружена в 72,7% случаев, что является серьезным основанием к увеличению числа фрагментов опухоли, забираемых интраоперационно. Согласно полученным результатам, число кусочков должно быть более трех.

Автореферат насыщен достаточным числом таблиц и графиков безрецидивной и общей продолжительности жизни пациентов в зависимости от гистологических и генетических характеристик разных опухолей (мутации в генах IDH1/2, экспрессии мРНК генов MGMT, VEGF и др.), а также в зависимости от лечебной тактики, что делает работу очень полезной в практическом отношении. Подобные работы в России отсутствуют.

Интересным представляется статистически достоверное влияние объема циторедукции на выживаемость только при определенном биологическом подтипе первичной глиобластомы, который изначально является нечувствительным к 1-й линии терапии темозоломидом. Причиной этого является высокий уровень экспрессии мРНК гена MGMT. Убедительно доказано, что при более благоприятном биотипе глиобластомы (с низким уровнем экспрессии мРНК гена MGMT) вектор приоритетов должен смещаться в сторону проведения более интенсивной лекарственной терапии и объем удаляемой опухоли принципиального значения не имеет. Исследования в мире единичны.

Выполнено отдельное исследование по определению клинико-демографических и молекулярно-генетических факторов у больных с первичной глиобластомой, которые могут способствовать продолжительности жизни три года и более. Доказано, что для увеличения выживаемости больных с первичной глиобластомой более трех лет необходим индивидуализированный подход в лечении, который выражается в более интенсивном лечении пациентов в первой линии терапии (ЛТ с темозоломидом и МХТ темозоломидом от 6 до 15 циклов), особенно в группе с низкой активностью гена MGMT, а также проведение повторной ЛТ и ХТ. Таким образом, автору удалось добиться 3-х летней продолжительности жизни почти в каждом пятом случае - 19,6%, что является очень высоким показателем для одной из самых злокачественных опухолей у человека.

Каждый раздел диссертационного исследования сводится к обоснованию лучшей продолжительности жизни больных при персонифицированном подходе к лечению.

#### Заключение.

Учитывая вышеизложенное, диссертация Мацко Марины Витальевны «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение» является научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований и полученных результатов, решена

