

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.

Тема диссертационного исследования Мацко М.В. является чрезвычайно актуальной, поскольку продолжительность жизни больных с нейроэпителиальными опухолями GIII/GIV по-прежнему остается низкой, а агрессивное поведение этих опухолей сопряжено с фатальной вероятностью рецидивирования. Поэтому, примененный в исследовании персонифицированный подход, основанный на молекулярных характеристиках опухоли, представляется наиболее перспективным направлением в нейроонкологии.

Автором была поставлена цель – определить прогностическую и предиктивную роль молекулярно-генетических маркеров в церебральных нейроэпителиальных опухолях и их влияние на выбор лекарственной терапии, сформулированы задачи: изучить молекулярно-генетические характеристики различных нейроэпителиальных новообразований и оценить их влияние на прогноз заболевания. В диссертационное исследование были включены 277 пациентов, которым было выполнено молекулярно-генетическое исследование. Обращает на себя внимание то, что исследователем лично анализировались полученные результаты морфологического и молекулярно-генетического исследований, проводился сравнительный анализ магнитно-резонансной томографии в динамике (от момента первой МРТ, на которой была диагностирована опухоль) на фоне всего периода лечения (циторедукция, лучевая терапия, химиотерапия) до наступления события (рецидива или смерти больного). Гистологический материал в каждом случае от всех операций пересматривался проф. Д.Е. Мацко, поэтому правильность поставленного гистологического диагноза не вызывает сомнений.

Особая ценность данной работы заключается в том, что автором накоплен материал по редким нейроэпителиальным опухолям – эмбриональные опухоли ЦНС (ЦНС нейробластома и ЦНС ганглионейробластома – 31 случай) и смешанные нейрональные и нейронально-глиальные опухоли (ганглиоглиома GI и анапластическая ганглиоглиома GIII – 28 случаев). Исследования в мире по этим нозологиям у взрослых единичны и представлены как правило наблюдениями из практики, поэтому не дают представления о тактике лечения и особенностях наблюдения за данными пациентами. Стандарты лечения в мире и России отсутствуют. Благодаря вдумчивому анализу морфологических и молекулярно-генетических характеристик ЦНС нейробластом и ЦНС ганглионейробластом впервые определена роль мутаций в генах IDH1/2 на выживаемость, а также влияние генов ERCC1, MGMT и VEGF на прогноз заболевания. Интересным оказалось ключевое влияние самого диагноза на прогноз. Присутствие опухолевых ганглионарных клеток (диагноз ганглионейробластома) достоверно снижало показатели выживаемости, поэтому для дальнейшего анализа все эмбриональные опухоли ЦНС были обоснованно разделены на две группы. Автор обратил внимание на то, что эта группа нейроэпителиальных новообразований, в отличие от

глиальных опухолей GIII/GIV, на дооперационных МРТ чаще не коптит контраст или накапливают его слабо, имея при этом степень злокачественности grade IV. Данное наблюдение было подтверждено наличием достоверной связи низкой экспрессии гена VEGF с отсутствием накопления опухолью контрастного вещества или его слабым накоплением.

Диссертантом впервые было установлено статистическое влияние на безрецидивную и общую выживаемость мутаций в генах IDH1/2 у больных со смешанными нейронально-глиальными новообразованиями (анапластической ганглиоглиомой GIII), а также выявлено статистически значимое негативное влияние пролиферации сосудов в опухоли на выживаемость.

Особенностью доброкачественных глиом является их неизбежная анапластическая трансформация при рецидиве. В приведенном исследовании частота трансформации составила 95% в ДАGII и 100% в ОДГGII. Данная проблема по-прежнему не решена нигде в мире. Автором, после проведения тщательного анализа клинических и молекулярно-генетических характеристик, предложено выделять группу риска развития раннего рецидива. В качестве доказательной базы были выполнены линейные и многофакторный методы статистической обработки материала.

Диссертантом проведено изучение внутриопухолевой гетерогенности первичных нейроэпителиальных опухолей в материале от первой операции. Автором разработан алгоритм проведения исследования с забором пяти фрагментов опухолевой ткани из каждого опухолевого узла. Таким образом внутриопухолевая морфологическая гетерогенность была диагностирована у 72,7% больных с астроцитомами GII/GIII/GIV. Диагноз мог изменяться от «диффузная астроцитома» до «глиобластома». Данное обстоятельство необходимо учитывать при заборе материала для получения адекватного гистологического диагноза. Молекулярно-генетическая гетерогенность в рамках одного опухолевого узла с изменением уровней экспрессии генов (MGMT, ERCC1, PDGFR- α , VEGF, TOP2A, C-kit) наблюдалось в 41,7% случаев.

Особое внимание в диссертационном исследовании уделено первичной глиобластоме. После проведения тщательного анализа клинических и молекулярно-генетических особенностей опухоли, в зависимости от активности гена MGMT, автором было выделено два биологических подтипа глиобластомы. Индивидуализированный подход в лечении, способствовал тому, что выживаемость больных 3 года и более при низкой активности гена MGMT составила 19,6% (практически каждый пятый случай). Подобный подход к лечению одной из самых злокачественных опухолей у человека носит большое практическое значение.

Автором также исследована группа больных с рецидивом первичной глиобластомы с изучением роли различных клинических факторов и гена MGMT с акцентированием важности объема циторедукции при повторном оперативном вмешательстве.

Автореферат насыщен таблицами и графиками выживаемости больных с разными нозологиями. Работа выполнена с использованием современных методов статистической обработки материалов для линейных и многофакторных анализов зависимостей.

Таким образом, поставленная в диссертационном исследовании задача автором решена успешно. Научная новизна не вызывает сомнений.

Заключение.

Учитывая актуальность темы исследования, полученную научную и практическую значимость, высокую степень доказательности, 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 завершенным научным трудом, отвечающим требованиям ВАК РФ, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заведующий кафедрой нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского
Государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова
д.м.н., профессор Черebilло В.Ю.

«27» 02 2020 года

Подпись профессора В.Ю.Черebilло заверяю



Подпись руки заверяю:

Черebilло В.Ю.

Вед. документовед: А.А.Янькова

Янькова

«27» 02 2020