

УТВЕРЖДАЮ

Проректор
по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор
М.Ю. Герасименко



« 26 » февраля 2020г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения - ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности 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.

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы исследования Мацко Марины Витальевны не вызывает сомнений. Заболеваемость нейроэктодермальными опухолями головного мозга растет, увеличивается с возрастом населения, характеризуется низкой выживаемостью при первичном поражении вещества головного мозга и неизбежным рецидивированием. Отсутствие индивидуализированного подхода при лечении нейроонкологических пациентов в широкой клинической практике диктует необходимость углубленного изучения и разработки обоснованных изменений в лечебной тактике. Диссертант уделяет основное внимание астроцитомам, поскольку они составляют более половины от всех нейроэпителиальных опухолей, и первичной глиобластоме, доля которой среди всех злокачественных новообразований нервной системы составляет 47,1%, а в «глиальных опухолях» – 56,1%. Задачи исследования Мацко М.В. формируются на основании того факта, что, несмотря на развитие молекулярной биологии и несомненные успехи в лечении данной категории больных, прогноз заболевания

остаётся неблагоприятным (в среднем, больные при комплексном лечении живут от 9,5 до 16 месяцев). Только у небольшого числа пациентов с первичной глиобластомой удается достичь 3-х летней выживаемости. Изучение генетических aberrаций в стволовых клетках глиобластомы, а также поиск новых мишеней для таргетной терапии глиом пока не принесли желаемого результата.

Одной из проблема неэффективного лечения онкологических больных является развитие резистентности опухолевых клеток. Известно, что ключевой причиной этого признается гетерогенность опухоли. Бесспорным достоинством работы является то, что это изучено автором в рамках проведенного исследования. Другой проблемой, которая по-прежнему остаётся нерешенной , является неизбежное развитие анапластической трансформации доброкачественных опухолей при рецидиве заболевания. Данный факт заслуживает особого внимания в исследовании диссертанта, т.к. подчеркивает отличительную клиническую особенность и требует особого мониторинга нейроонкологических больных, отличающуюся от пациентов общей онкологической практики. В мировой практике остаётся неизученной роль предиктивных (ген ERCC1 и ген MGMT) и прогностических маркеров (мутация в генах IDH1/2, ген VEGF) в редких нейроэпителиальных опухолях, таких как нейробластома ЦНС GIV и ганглионейробластома ЦНС GIV супратенториальной локализации. В мировой литературе также мало освещены смешанные нейронально-глиальные новообразования (ганглиоглиома GI и анапластическая ганглиоглиома GIII) и влияние мутаций в генах IDH1/2 на безрецидивную и общую продолжительность жизни этой группы больных. Эмбриональные опухоли у взрослых пациентов (18 лет и старше) при супратенториальной локализации и смешанные нейронально-глиальные новообразования встречаются крайне редко. Публикации в мире единичны. Рандомизированные исследования и клинические рекомендации по лечению данной категории больных отсутствуют. В последней классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2016)

ганглиоглиомам (GI/GIII) уделено 4 страницы, а нейробластоме ЦНСGIV и ганглионейробластоме ЦНСGIV – менее одной страницы.

Все вышесказанное позволяет считать, что диссертационное исследование Мацко М.В., посвященное изучению молекулярно-генетических особенностей нейроэпителиальных опухолей головного мозга с целью персонифицирования лекарственной терапии этой категории больных является несомненно актуальным, а его выполнение своевременным.

Научная и практическая ценность диссертации

Результаты диссертационного исследования Мацко М.В. следует расценить как несомненный вклад в российскую медицинскую науку. Диссертационное исследование Мацко М.В. выполнено на большом клиническом материале (осуществлено молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани 277 пациентов и обладает несомненной научной новизной. Научная ценность диссертационного исследования заключается во всестороннем изучении клинико-визуализационных, морфологических и молекулярно-генетических характеристик нейроэпителиальных опухолей с выделением в каждой нозологии тех из них, которые со статистической достоверностью влияют на продолжительность жизни больных. Убедительно доказано, что нейроэпителиальные опухоли характеризуются молекулярно-генетической гетерогенностью, а именно – разной экспрессией мРНК генов (MGMT, VEGF, PDGFR, TP, β III-тубулин, ERCC1, c-kit, TOP2A) у разных больных в рамках одной нозологии. Впервые в мире автором подробно проанализированы морфологические и молекулярно-генетические предиктивные и прогностические факторы с оценкой их влияния на отдаленные результаты (безрецидивная и общая продолжительность жизни) при редких нейроэпителиальных опухолях (нейробластоме GIV, ганглионейробластоме GIV, анапластической ганглиоглиоме GIII)., Основываясь на экспрессии мРНК генов ERCC1 и MGMT

в эмбриональных опухолях ЦНС, автор убедительно демонстрирует определение чувствительности к препаратам платины и препаратам алкильной группы (темозоломид) в нейробластоме GIV и ганглионейробластоме GIV. Исследователем также определено влияние мутаций в генах IDH1/2 и экспрессии мРНК генов VEGF, ERCC1, MGMT на безрецидивную и общую продолжительность жизни у пациентов с данной патологией. Большой научный и клинический интерес представляют данные, полученные Мацко М.В. при подробном изучении у больных с анапластической ганглиоглиомой GIII зависимости продолжительности жизни от присутствия в опухоли мутации в генах IDH1/2 и наличия пролиферации сосудов в опухоли.

В диссертационной работе проведен сравнительный молекулярно-генетический анализ образцов опухоли, представленный материалами от обеих операций, при злокачественной трансформации диффузной астроцитомы GII и олигодендроглиомы GII в анапластическую астроцитому GIII или анапластическую олигодендроглиому GIII и вторичную глиобластому GIV. У больных с диффузной астроцитомой GII определены клинические и молекулярно-генетические факторы, которые со статистической достоверностью оказывают влияние на скорость рецидива со злокачественной трансформацией. Проведенный автором многофакторный анализ показал, что на скорость трансформации диффузной астроцитомы оказали влияние следующие факторы: возраст ($p=0,009$), уровень экспрессии мРНК генов MGMT, TP и VEGF. Автором продемонстрировано наличие опухолевой гетерогенности в астроцитарных опухолях как одной из основных причин первичной резистентности опухоли к терапии. Установлено, что у больных с диффузной астроцитомой GII, анапластической астроцитомой GIII и первичной глиобластомой GIV частота морфологической внутриопухолевой гетерогенности превышает молекулярно-генетическую гетерогенность (72,7% и 41,7%, соответственно).

Следует подчеркнуть, что диссертационное исследование имеет большое практическое значение. Следует отметить перспективный характер работы и современный подход к диагностике и лечению больных с 2008 года, с определением целого ряда молекулярно-генетических характеристик опухоли, когда до выхода действующей классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2016) было еще 8 лет. Автором лично наблюдался каждый больной. В представленной работе обоснованно установлено, что на продолжительность жизни больных с первичной глиобластомой GIV 3 года и более влияет несколько факторов: молодой возраст, интенсивная ХТ в 1-й линии с достижением объективного ответа на терапию, низкий уровень экспрессии гена MGMT, а также проведение лучевой терапии (ЛТ) после первой и повторной операции. Несомненным достоинством исследования является то, что пациенты с первичной глиобластомой с продолжительностью жизни 3 года и более составили 19,6% (20/102), что превышает показатели результатов исследований как в России, так и за рубежом. Автором всесторонне изучена роль гена MGMT у больных с первичной глиобластомой GIV. Наличие в опухоли низкого уровня экспрессии мРНК без проведения ХТ темозоломидом не влияет ни на безрецидивную, ни на общую продолжительность жизни у пациентов с первичной глиобластомой GIV. Таким образом, убедительно доказано исключительно предиктивное значение этого гена.

Диссертант подчеркивает, что характерной особенностью первичной глиобластомы GIV является преимущественно высокий уровень экспрессии гена VEGF в опухоли, отмеченный в 74% случаев, что согласуется с морфологическими критериями неангиогенеза - присутствием пролиферации сосудов с ярко выраженной пролиферацией эндотелия. Данный аспект позволяет Мацко М.В. делать очень важный практический вывод о потенциальной эффективности лечения таргетным препаратом бевацизумаб уже в первой линии

терапии; это представляется также особенно важным для использования бевацизумаба в случае отсутствия чувствительности к темозоломиду.

У пациентов с диффузной астроцитомой GII и олигодендроглиомой GII исследователем обоснованно предложено выделять группу с повышенным риском развития раннего рецидива со злокачественной трансформацией для своевременной коррекции лечебной тактики и особого режима динамического наблюдения. При наличии двух и более установленных автором факторов риска (возраст, размер опухоли, накопление контрастного вещества на первом МРТ исследовании, ее морфологическую дифференцировку и уровень экспрессии генов MGMT, TP и VEGF в материале от первой операции) больному после проведения ЛТ необходимо назначать ХТ препаратами алкильной группы.

Мацко М.В. обосновывает очень значимый для уточненной морфологической диагностики параметр - оптимальное число фрагментов опухолевой ткани (от трех до пяти), забираемых интраоперационно (с учетом высокой частоты внутриопухолевой морфологической гетерогенности в астроцитоме).

Таким образом, научная новизна исследования обоснована результатами обстоятельного и всестороннего изучения клинико-визуализационных, морфологических и молекулярно-генетических факторов у взрослых больных с нейроэпителиальными опухолями, что является современным и перспективным направлением в онкологии.

Значимость полученных соискателем результатов для развития отечественной онкологической науки

Значимость полученных соискателем результатов для развития онкологии и практического здравоохранения переоценить трудно: на основании проведенного статистического анализа определены прогностические и предиктивные факторы, которые влияют на продолжительность жизни больных с нейроэпителиальными опухолями головного мозга.

Автором раскрыта одна из причин неизбежного рецидивирования глиальных опухолей – внутриопухолевая гетерогенность. Полученные результаты позволили Мацко М.В. обоснованно оптимизировать алгоритм молекулярно-генетического обследования больных с нейроэпителиальными опухолями. У больных с диффузной астроцитомой GII и олигодендроглиомой GII исследователем предложено выделять пациентов с повышенным риском рецидивирования с последующей анапластической трансформацией (в GIII GIV) для своевременной коррекции терапевтической тактики и динамического наблюдения.

Большой клинический интерес представляет накоплен диссертантом уникальный материал по редким эмбриональным опухолям супратенториальной локализации (31 случай с нейробластомой GIV и ганглионейробластомой GIV) у взрослых пациентов (18 лет и старше), который позволил детально изучить клинико-визуализационные, морфологические и молекулярно-генетических характеристики этих больных. Определено влияние наличия мутаций в генах IDH1/2 на выживаемость и влияние на прогноз генов ERCC1, MGMT и VEGF. Интересным представляется преимущественное отсутствие или слабое накопление контраста опухолью (71,4%) при степени анаплазии grade IV. Мацко М.В. обоснованно обращает внимание на очень важные с практической точки зрения сведения о том, что более плохой прогноз отмечается у больных с ганглионейробластомой GIV по сравнению с нейробластомой GIV, а также на тот факт, что получены более высокие результаты эффективности лечения при проведении краниоспинальной ЛТ больным с ганглионейробластомой GIV и при облучении только ложа удаленной опухоли в случае нейробластомы GIV. Научная и практическая ценность прогноза мутации в генах IDH1/2 и пролиферации сосудов в опухоли для анапластических ганглиоглиом GIII показана соискателем на редком материале по смешанным нейронально-глиальных опухолей (28 случаев, ганглиоглиомы GI/GIII). Полученные в

диссертационном исследовании данные представляют особую практическую ценность в связи с отсутствием как в отечественных, так и в зарубежных клинических рекомендациях стандартов лечения больных с нейробластомой GIV и ганглионейробластомой GIV, а также анапластической ганглиоглиомой GIII. Это подтверждается предложенным исследователем персонифицированным подходом к лечению первичной глиобластомы - продолжительность жизни 3 года и более практически в каждом пятом случае (19,6%).

На основании полученных данных автором разработан алгоритм индивидуализированной терапии нейроэпителиальных опухолей в зависимости от их молекулярно-генетического «портрета», что обеспечивает увеличение медианы безрецидивной и общей продолжительности жизни в 1,8-3,5 раза по сравнению с эмпирическим подходом.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Одним из результатов диссертационного исследования Мацко.М.В. является оптимизация существующего в настоящее время алгоритма клиничко-молекулярно-генетического обследования больных, страдающих нейроэпителиальными опухолями головного мозга. Бесспорная обоснованность предложенных изменений алгоритма позволяет считать целесообразным широкое внедрение в работу профильных учреждений здравоохранения на этапах оказания специализированной помощи (онкологических стационарах страны), в которых проводится лечение нейроонкологических больных. Также, следует считать целесообразным продолжение подобного исследования в российских научно-исследовательских центрах для создания единой клиничко-генетической базы и более детального выяснения роли генетических вариантов нейроэпителиальных опухолей головного мозга.

Материалы диссертационной работы Мацко М.В. могут быть использованы в образовательных программах циклов профессиональной переподготовки и

повышения квалификации кафедр онкологии и нейрохирургии образовательных учреждений системы высшего и дополнительного образования. По материалам диссертации рекомендовано подготовка учебно-методических материалов и использование результатов исследования при разработке клинических рекомендаций по лечению опухолей ЦНС, а также написание монографии.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Мацко М.В. является результатом сложной, трудоемкой, требующей опыта в данном разделе науки, работы и подтверждает несомненное владение автором современными мировыми литературными и клиническими данными и молекулярно-генетическими методами. По теме диссертации опубликована 71 печатная работа (60 – в отечественной, 11 – в зарубежной печати), в том числе 6 глав в монографиях и руководствах (одна - в издательстве Springer); 15 публикаций в журналах, рецензируемых ВАК РФ(из них 6 работ опубликовано в журналах, входящих в базу данных *Scopus*).

Заключение

Таким образом, диссертация Мацко Марины Витальевны на тему: «Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – исследование клинического значения молекулярно-генетического анализа нейроэпителиальных опухолей головного мозга, имеющей большое значение для клинической онкологии в разделе разработки лечебной стратегии этого вида опухолей головного мозга. По объему проведенного исследования, актуальности решаемых задач, новизне, теоретическому и практическому значению, методическому обеспечению диссертационная работа Мацко М.В. полностью соответствует критериям,

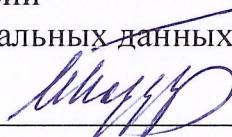
установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 28.08.2017 №1024 (в редакции от 01.10.2018г., № 1168) в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Мацко М.В. обсужден и утвержден на научной конференции кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол №5 от 13 февраля 2020г.).

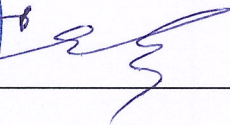
Поддубная Ирина Владимировна

Доктор медицинских наук (14.01.12),
профессор, академик РАН,
заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук,
профессора, академика РАН
И.В. Поддубной заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Савченко Л.М

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Тел.: +7 (499) 252-21-04 E-mail: rmaro@rmaro.ru