

## **ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ**

### **на диссертацию Михалевской Таисии Михайловны «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 –онкология**

Михалевская Т. М. работает в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии с августа 2010 г. С 2010 по 2018 г. занимает должность врача-патологоанатома, с 2019 по 2022 г. – заведующего лабораторией молекулярно-генетических исследований. В настоящее время работает в должности заведующего патологоанатомическим отделением.

За время работы показала себя квалифицированным специалистом. Владеет современными методами гистологической, гистохимической и иммуногистохимической диагностики. Занимается патологоанатомической диагностикой опухолей головного мозга, лимфатической системы, мягких тканей и костей, данные исследования относятся к категории сложных.

Михалевская Т. М. имеет первую врачебную категорию. Является членом «Белорусского общества онкологов», «Белорусского общества патологоанатомов».

Михалевская Т.М. активно совмещает практическую и научную деятельность. Соискатель принимала участие в выполнении государственных и отраслевых научно-технических программ, являлась ответственным исполнителем НИР:

- «Разработать и внедрить комплексный метод прогнозирования биологического поведения нейроэпителиальных опухолей у детей, основанный на выявлении молекулярно-генетических маркеров» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» подпрограммы «Онкологические заболевания» № гос. регистрации 20164418, срок выполнения 2016 – 2019 гг. ;
- «Разработать и внедрить метод прогнозирования течения и ответа на терапию опухолей головного мозга у детей на основе соматических мутаций» № гос. регистрации: 20200219, срок выполнения 2019-2022 гг. Государственной программы «Наукоёмкие технологии и техника» подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии – 2020».

На этапе подготовки данной диссертационной работы Михалевской Т.М. и соавторами было разработано и клинически апробировано рационализаторское предложение «Метод оценки прогноза низкоккачественных глиальных опухолей у детей на основании

определения мутации BRAF V600E и делеции CDKN2A», целью внедрения которого было индивидуализация и оптимизация лечения ограниченных детских глиом.

Всего Михалевской Т. М. опубликовано 29 печатных работ, в том числе 13 статей в рецензируемых журналах и 2 инструкции по применению метода.

В процессе обучения в качестве соискателя Михалевская Т. М. продемонстрировала наилучшие профессиональные и личные качества, необходимые для ученой степени кандидата медицинских наук, включая огромную работоспособность, сильную мотивацию, самостоятельное изучение большого объема теоретического материала, дисциплинированность и аккуратность в проведении исследований, целеустремленность и исполнительность. Активно участвовала в различных конференциях и семинарах по теме исследования.

Диссертация Т. М. Михалевской представляет собой самостоятельное завершённое исследование, посвященное диагностике глиальных и глионейрональных опухолей центральной нервной системы у детей. Актуальность темы исследования обоснована неудовлетворительными показателями эффективности лечения глиальных и глионейрональных опухолей у детей и высокой частотой развития посттерапевтических нарушений. Сфера научных исследований Михалевской Т.М. касается изучения гистологических и молекулярно-генетических маркеров при глиальных опухолях головного мозга, а именно разработке и внедрению в практику оптимального набора молекулярно-генетических маркеров, определяющих клинические особенности заболевания, чувствительность к химиопрепаратам и прогноз.

В работе последовательно изложены и раскрыты все этапы исследования, включающие проведение гистологического исследования, иммунофенотипирования, проведение иммуногистохимического исследования с определением экспрессии суррогатных молекулярных маркеров, цитогенетического исследования, анализ выживаемости пациентов. И на основании интеграции данных о гистологическом строении опухолей, их молекулярно-генетических особенностях и об их биологическом поведении разработаны модели прогнозирования риска рецидивирования и прогрессирования, позволяющие клиническим онкологам на практике формировать план адекватных, эффективных и своевременных лечебных мероприятий, что является актуальным современным направлением. Определение прогноза диффузных глиальных опухолей у детей с помощью определения суррогатных молекулярных подписей позволяет выделить неблагоприятные подгруппы с высоким риском рецидива - «ALT», «BRAFmut-PXA», «H3K27mut», «RTK» и «GNT fBRAF/1pdel», бессобытийная выживаемость которых составляет  $20\pm 17\%$ ,

0%, 25±22% и 13±12% соответственно, группу промежуточного риска «IDH1mut» с бессобытийной выживаемостью 44±17%. А также благоприятные подгруппы «BRAFmut/FGFR2» и «MYB» с бессобытийной выживаемостью 92%±7% и 100% соответственно

Впервые проведен анализ возникающих сопутствующих сосудистых нарушений в опухолевой и перифокальной ткани мозга в зависимости от генетических изменений в опухоли. Было установлено, что признаки болезни малых сосудов выявлялись в 32,5% случаев в перитуморозной ткани педиатрических глиом, в 77,9% случаев были выявлены признаки сосудистой ко-опции, в 7,8% случаях – крупные внутриопухолевые кровоизлияния и геморрагические некрозы. Сосудистые мальформации в ткани глиом возникали в 7,8% случаев. Показатели микроваскуляризации в диффузных глиальных и глионейрональных опухолях были повышены по сравнению с нормальной тканью мозга. Медиана плотности микрососудов в опухолевой ткани колебалась в пределах от 96 микрососуда/мм<sup>2</sup> до 268 микрососуда/мм<sup>2</sup>, медиана площади микрососудов от 25112 пикселей/мм<sup>2</sup> до 153872 пикселей/мм<sup>2</sup>. Церебральная болезнь малых сосудов grade 2-3 достоверно чаще встречалась в «BRAFmut/FGFR2» подгруппе (84,6% случаев, Fishers exact test, p<0,0001) и в «IDH1mut» подгруппе (60% случаев, Fishers exact test, p=0,0111). Полученные результаты позволили отнести изученные молекулярные подгруппы, выделенные на основании суррогатной молекулярной подписи, в категорию предикторных факторов развития сосудистых нарушений.

Учитывая актуальность предложенной темы исследования, результативность проведенной исследовательской работы, интегративность методологического подхода к материалу, представленному к защите можно утверждать, что научный труд Михалевской Т.М. заслуживает положительной оценки, а автор, заявляющий себя как самостоятельный исследователь, может претендовать на присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Михалевской Т.М. за новые научные результаты, включающие:

- Разработку нового метода прогнозирования клинического течения диффузных глиальных и глионейрональных опухолей у детей на основании суррогатной молекулярной подписи, которая включает определение комплекса цитогенетических маркеров статуса делеции CDKN2A, 1p/19q, перестройки генов FGFR2, BRAF, MYB, NTRK1/2/3, ROS1, ALK и суррогатных иммуногистохимических маркеров BRAF V600E, p53, ATRX, IDH1 R132H, H3K27me3, ALK - и позволяет выделить группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза.

- Выявление неблагоприятных прогностических факторов для развития церебральных микроваскулопатий у пациентов детского возраста с диффузными глиальными и глионейрональными опухолями. Установлено, что пациенты с опухолями, относящимися к группе «BRAFmut/FGFR2» и «IDH1mut» склонны к развитию церебральной болезни малых сосудов тяжелой степени: в подгруппе «BRAFmut/FGFR2» она встречается в 84,6% случаев (Fishers exact test,  $p < 0,0001$ ) и в «IDH1mut» подгруппе – в 60% случаев (Fishers exact test,  $p = 0,0111$ ). Геморрагические осложнения чаще развиваются у пациентов с «BRAFmut/FGFR2» и «RTK» подгруппами опухолей (Fishers exact test,  $p = 0,0064$  и  $p = 0,0286$ ).
- Разработку прогностической модели течения ограниченных глиальных опухолей для пациентов младше 18 лет. Данная модель позволяет выделить прогностически неблагоприятную группу опухолей с неполным удалением опухоли и одним или двумя молекулярными маркерами - мутацией BRAF V600E и делецией CDKN2A, бессобытийная выживаемость пациентов которой равна 0%.

Научный руководитель:  
главный научный сотрудник  
лаборатории противоопухолевой  
лекарственной терапии  
Республиканского научно-  
практического центра онкологии  
и медицинской радиологии имени  
Н. Н. Александрова  
доктор медицинских наук,  
профессор



Н. Е. Конопля

Подпись *Н. Е. Конопля*  
удостоверяю

