

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Портянко Анны Сергеевны
на диссертационную работу Михалевской Таисии Михайловны
«Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и
глионейрональных опухолей у детей», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Т.М. Михалевской «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей» соответствует специальности 14.01.12 – онкология и отрасли науки – «медицинские», поскольку посвящена улучшению диагностики глиальных и глионейрональных опухолей у детей, выявлению новых факторов прогноза течения опухолей.

Тема исследования соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22 апреля 2015 г. №166 (пункт 4. Медицина, фармация, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний) и приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. №190 (медицина и фармация), а также научно-технической и инновационной деятельности в Республики Беларусь от 07 мая 2020 г. №156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Актуальность темы диссертации

Среди опухолей головного мозга глиальные опухоли являются самым распространенным подтипом первичных опухолей у детей. Несмотря на достижения химио- и лучевой терапии у многих пациентов с глиальными опухолями развивается рецидив, а в ряде случаев заболевание является

исходно рефрактерным к терапии. Лечение рецидивных и рефрактерных опухолей представляет собой одну из сложнейших задач клинической онкологии, поскольку стандартные схемы оказываются неэффективными и требуются модифицированные или новые подходы. Вопросы своевременной диагностики и развитие новых методических подходов к хирургическому и химиолучевому лечению обуславливает необходимость подробного изучения современных возможностей диагностики глиальных и глионейрональных опухолей.

Необходимо отметить принципиальное значение стратификации пациентов с глиальными опухолями на группы риска в дебюте заболевания, когда адекватно выбранная терапия позволяет предотвратить химиоиндуцированную клональную эволюцию, снизить неоправданную токсичность лучевой и химиотерапии и повысить эффективность лечения.

За последние 10 лет проведено большое количество исследований по изучению новых прогностических молекулярных маркеров у пациентов с глиомами. У взрослых улучшению качества прогнозирования течения заболевания способствовало изучение влияния мутационного статуса гена IDH1, статуса генов *EGFR*, *TERT*, определение анеуплоидии 7 и 10 хромосомы, коделеции 1p/19q, выделение «глиом IDH1-дикого типа с молекулярными особенностями глиобластомы». Что касается глиом у детей, традиционными прогностическими факторами течения считаются, прежде всего, клинические характеристики - радикальность хирургического лечения, возраст, локализация опухоли, нозологическая форма. Однако принципиальное значение для диагностики глиальных опухолей у детей и определения прогноза их течения имеют молекулярно-генетические особенности – наличие мутаций гистоновых белков, альтераций гена BRAF, реаранжировок генов семейства рецепторов тирозин-киназ. В настоящее время активно происходит процесс дополнения перечня биологических маркеров, характеризующих высокий риск прогрессирования и канцер-ассоциированной смерти.

Таким образом, оценка прогностической значимости новых иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров и их комбинаций, на основе которых возможен персонализированный подход к лечению пациентов детского возраста с глиальными и глионейрональными опухолями, представляет несомненный научный и практический интерес.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Впервые предпринята попытка комплексного изучения клинического значения результатов иммуногистохимического исследования белков, кодируемых ключевыми генами (суррогатных иммуногистохимических маркеров), всесторонне характеризующими опухолевый процесс при глиальных и глионейрональных опухолях головного мозга у детей. Результаты иммуногистохимического анализа оценены в комплексе с клиническими данными, данными о морфологическом строении опухолей, анализом маркеров терминальной дифференцировки (GFAP, OLIG2, CD34), данными цитогенетического исследования.

Впервые продемонстрировано прогностическое значение экспрессии белка BRAFV600E и делеции CDKN2A у пациентов детского возраста с пилоцитарными астроцитомами в группе с нетотальным удалением опухоли, с выделением подгруппы больных с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Впервые проанализирована взаимосвязь молекулярной подписи и результатов лечения у детей с диффузными глиальными и глионейрональными опухолями. Проведенный анализ позволяет выделить несколько дополнительных патогенетических групп среди диффузных глиальных опухолей - молекулярные группы «BRAFmut-PXA» и «ALT», характеризующиеся неблагоприятным течением заболевания.

Впервые на популяции детского возраста проведена комплексная оценка сосудистой сети опухоли и прилежащей ткани мозга. Выявлены иммуногистохимические и молекулярные факторы, предрасполагающие к развитию ишемических и геморрагических поражений в головном мозге.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения. В диссертационном исследовании представлен репрезентативный материал 175 пациентов с глиальными и глионейрональными опухолями. Длительный период наблюдения и тщательный анализ данных, проведенный с помощью современных методов статистической обработки, позволяет судить о высокой достоверности полученных результатов. Объем материала является достаточным для решения поставленных целей и задач, обеспечивает достоверность результатов и выводов проведенной работы. Полученные данные в целом сопоставимы с результатами международных исследований и

согласуются с отечественными и зарубежными публикациями по данной проблеме.

Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программного пакета R-statistics software (Version 3.4.4). Для статистической обработки полученных результатов использовались методы непараметрической статистики. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью теста χ^2 и теста Фишера. Расчёт показателей выживаемости пациентов проводился по методу Каплан-Мейера, для сравнения данных по выживаемости в двух группах использован критерий log-rank. В анализе факторов риска на выживаемость применялась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса.

Все положения, выводы, рекомендации подтверждены результатами собственных исследований, закономерно вытекают из содержания работы и представляются логичными и убедительными.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Теоретическая значимость исследования заключается в идентификации наиболее частых молекулярных изменений в глиальных и глионейрональных опухолях у детей, а также в исследовании патогенетических механизмов, которые могут являться определяющими при выборе тактике лечения, режима наблюдения за пациентами.

На основании определения предложенных комбинаций биомаркеров составлены схемы стратификации пациентов с глиальными опухолями на группы риска рецидива заболевания и риска сосудистых осложнений, позволяющих определить индивидуальный подход к лечению данной группы пациентов.

Научная и практическая значимость проведенных исследований подтверждены инструкцией по применению «Метод определения вероятности прогрессирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей», которая утверждена МЗ РБ и внедрена в практику Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Социальная и экономическая значимость исследования состоит в том, что комплексный метод диагностики, включающий определение суррогатных молекулярных маркеров и цитогенетических маркеров в ткани диффузных и ограниченных глиом, при отсутствии возможности рутинного использования ДНК/РНК секвенирования следующего поколения позволяет без больших

затрат материальных ресурсов в большинстве случаев выделить группу пациентов с агрессивными формами глиом.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Опубликованность результатов диссертации в научной печати достаточна. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК, 7 тезисов докладов научных конференций. Утверждена в МЗ РБ инструкция по применению № 087–0619 от 28.06.2019. Общий объем опубликованных статей – 3,8 авторских листа.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Т.М. Михалевской структурирована и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК Республики Беларусь.

Работа изложена на 130 страницах машинописного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, результатов собственных исследований, изложенных в 3 главах, заключения и списка использованных источников, включающего 239 литературных источников, 12 публикаций соискателя.

Работа содержит 17 таблиц, иллюстрирована 24 рисунками.

Объем диссертации, шрифт, поля, интервалы, структура и заголовки рисунков и таблиц, список литературы соответствуют правилам оформления диссертации.

Общая характеристика работы и заключение, приводимые в автореферате, дословно воспроизводят соответствующие разделы диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Диссертация Т.М. Михалевской представляет собой оригинальное научное исследование, которое может быть полезным для научных работников, онкологов, нейрохирургов и патологоанатомов.

Принципиальных замечаний и вопросов по представленной диссертации нет.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертационная работа Т.М. Михалевской - самостоятельно выполненный научный труд. Автором выполнен сбор данных на основе первичной документации, сбор биологического материала, разработана и заполнена электронная база данных. Подготовка серийных срезов с парафиновых блоков, окрашивание и оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров проводилась с личным участием диссертанта. Диссертантом проведен анализ и интерпретация полученных данных, сформулированы выводы, оформлена кандидатская диссертация. Самостоятельно и в соавторстве подготовлено 12 публикаций, в том числе 1 инструкция по применению. Результаты исследования доложены соискателем на республиканских и международных конференциях и конгрессах.

Проведенные Т.М. Михалевской исследования по своему объему достаточны для получения достоверной научной информации, выводы диссертации сделаны на основании достаточного фактического материала.

Анализ диссертационной работы, полученных результатов, оценка личного вклада соискателя, объема и содержания научных публикаций, свидетельствует о том, что научная квалификация соискателя Михалевской Таисии Михайловны соответствует искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Т.М. Михалевской «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей» является законченным, самостоятельно выполненным, квалификационным научным исследованием. Новые, научно-обоснованные результаты диссертации способствуют решению важной задачи – улучшению эффективности диагностики пациентов детского возраста с глиальными и глионейрональными опухолями головного мозга. Работа по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует установленным требованиям ВАК Республики Беларусь о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученых степеней кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Т.М. Михалевской за:

- Создание нового эффективного диагностического алгоритма определения прогноза у детей с пилоцитарными астроцитомами, включающего оценку тотальности хирургического лечения, определение мутации BRAFV600E, делеции CDKN2A, позволяющего выделить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания и бессобытийной выживаемостью равной 0%.
- Обоснование использования суррогатной молекулярной подписи как метода для выделения молекулярных подгрупп детских диффузных глиальных и глионейрональных опухолей и стратификации их на группы риска рецидива заболевания
- Выделение дополнительных неблагоприятных по прогнозу течения групп опухолей – «ALT», «BRAFmut-PXA» с бессобытийной выживаемостью равной $18\pm 12\%$ и $20\pm 17\%$ соответственно;
- Установление спектра сосудистых поражений, возникающих в перитуморозной зоне диффузных глиальных и глионейрональных опухолей у детей с определением молекулярных факторов, влияющих на их возникновение, таких как альтерации генов FGFR2, семейства RTK, мутации генов RAF и IDH1.
- Выявление влияния альтераций генов FGFR2, BRAF и семейства RTK на неоваскуляризацию ткани опухоли и риск внутриопухолевого кровотечения.
- Установление молекулярных факторов, ассоциированных с повышенной частотой возникновения ишемических сосудистых поражений в диффузных глиальных и глионейрональных опухолях.

Официальный оппонент

заведующий республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза
Государственного учреждения
«Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской
радиологии им. Н.Н. Александрова»
доктор медицинских наук, доцент

7
04.05.2023

Подпись
удостоверяю

А.С. Портянко

