

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации 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**

Актуальность темы диссертационной работы Т.М. Михалевской определяется высокой научной и практической медицинской значимостью изучения глиальных опухолей головного мозга, которые являются самыми распространёнными первичными солидными опухолями у детей. Невозможность радикального хирургического лечения, высокий риск прогрессирования заболевания, нечувствительность к химиотерапии и функциональные последствия поражения головного мозга в значительной части случаев обуславливают высокие показатели инвалидизации и смертности при этом виде опухолей головного мозга. В качестве решения данной проблемы многие исследователи рассматривают изучение молекулярно-генетических характеристик глиальных опухолей с целью поиска путей персонифицированного подхода в лечении нейроонкологических больных.

Классификация молекулярных подтипов глиальных опухолей постоянно развивается. В современной классификации подчеркивается гетерогенность этого заболевания, обусловленная разным сочетанием молекулярно-биологических маркеров. Наиболее значимыми маркерами, определяющими принадлежность к нозологической группе, являются мутации гистоновых белков, мутации гена IDH1, альтерации гена BRAF, реаранжировки генов ALK/ROS/NTRK. Особое место в классификации занимает категория IDHwt-H3wt-диффузных высокозлокачественных глиом педиатрического типа, включающая опухоли с различной этиологией, течением и ответом на терапию. В настоящее время активно ведется изучение молекулярно-генетического портрета IDHwt-H3wt-глиом. Однако до сих пор не существует единого стандарта диагностики опухолей данного типа. Некоторые аспекты клинической, рентгенологической и морфологической диагностики у больных с IDHwt-H3wt-глиомами нуждаются в дополнительной детализации. Не уточнены факторы, влияющие на продолжительность жизни у этой категории пациентов.

Все вышеуказанное в совокупности с отсутствием большого числа работ, посвященных данной проблеме, обуславливает актуальность выбранной темы настоящего исследования.

В диссертационном исследовании Михалевской Т.М. на большом клиническом материале проанализирована распространенность молекулярно-генетических изменений, включающая изменения экспрессии суррогатных молекулярных иммуногистохимических маркеров BRAF V600E, p53, ATRX, IDH1 R132H, H3K27me3 и наличие цитогенетических aberrаций генов

CDKN2A, FGFR2, BRAF, MYB, 1p/19q, NTRK1/2/3, ROS1, ALK, их роль в прогнозировании рецидива заболевания.

Научная значимость диссертационного исследования Т.М. Михалевской заключается в оригинальном комплексном подходе к определению прогноза течения глиальных и глионейрональных опухолей у детей путем оценки наличия молекулярных маркеров. В диссертационной работе получены новые научные результаты:

выявлены устойчивые сочетания иммуногистохимических маркеров и цитогенетических aberrаций – так называемая молекулярная подпись. В зависимости от молекулярной подписи выделены молекулярные подгруппы диффузных глиальных и глионейрональных опухолей, различающиеся по клиническому поведению;

впервые выполнена реклассификация группы IDHwt-H3wt-диффузных высокозлокачественных глиом педиатрического типа на основании молекулярной подписи, в результате которой были выделены «BRAFmut-RXA» и «ALT» молекулярные подгруппы. Важно отметить, что указанные группы имеют неблагоприятное течение заболевания с бессобытийной выживаемостью равной $18 \pm 12\%$ и $20 \pm 17\%$ соответственно;

впервые на большой репрезентативной группе пациентов детского возраста показано, что в ткани опухоли и перитуморозных участках происходит значительные изменения в строении сосудистой сети в виде опухолевого ангиогенеза, сосудистой ко-опции и появления микроангиопатий вследствие перестройки сосудистой стенки. Автором доказано, что частота и характер возникающих сосудистых нарушений коррелируют с молекулярными подгруппами, выделенными на основании суррогатной молекулярной подписи. Высокий риск развития ишемических нарушений в «BRAFmut/FGFR2», «IDH1mut» подгруппах, геморрагических некрозов и кровоизлияний в «BRAFmut/FGFR2», «RTK» подгруппах;

в результате анализа факторов риска рецидива диффузных глиальных опухолей у детей показано, что наиболее значимым предиктором является молекулярная подгруппа, определенная на основании суррогатной молекулярной подписи, а радикальность удаления новообразования не влияет на возникновение рецидива, поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на усовершенствование таргетной терапии опухолей.

Таким образом, полученные в ходе диссертационного исследования новые данные расширяют представления о молекулярно-генетических основах патогенеза глиальных опухолей у детей, что повышает точность определения прогноза и эффективность диагностики.

Практическое использование результатов диссертации Т.М. Михалевской перспективно для решения медицинских задач, связанных с оказанием специализированной и высокотехнологичной помощи пациентам детского возраста с глиальными и глионейрональными опухолями. Практическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении в клиническую практику индивидуального подхода к

стратификации на группы риска рецидива, что позволит персонализировать программную терапию. По результатам диссертационной работы Т.М. Михалевской разработан метод определения вероятности прогрессирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей, изложенный в инструкции по применению, и метод оценки прогноза низкоквалифицированных глиальных опухолей у детей на основании определения мутации BRAF V600E и делеции CDKN2A в виде рационализаторского предложения, внедренные в практическую деятельность государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Несомненным достоинством представленной работы является достаточно большой клинический материал, включающий данные 175 пациентов с глиальными и глионейрональными опухолями. Работа выполнена на высоком методическом уровне, автором применены современные методы исследования и статистическая обработка.

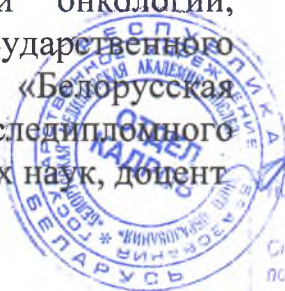
В автореферате диссертации Т.М. Михалевской четко сформулированы цель и задачи исследования. Положения, выносимые на защиту, значимы как с научной, так и с практической точки зрения. Материал в автореферате изложен последовательно и аргументированно. Используемые в диссертации методы исследования и методы статистического анализа обеспечивают достоверность и обоснованность результатов.

Полученные результаты исследования были доложены на шести профильных конгрессах и конференциях. По теме работы опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Из материалов автореферата следует, что диссертационная работа Михалевской Таисии Михайловны «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей» представляет собой самостоятельное законченное научно-квалифицированное исследование, выполненное лично автором на высоком научном уровне, по объему выполненных исследований, актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым ВАК Республики Беларусь к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заведующий кафедрой детской онкологии,
гематологии и иммунологии государственного
учреждения образования «Белорусская
медицинская академия последипломного
образования», доктор медицинских наук, доцент

17.04.2023г.



Подпись Н.Н. Климкович
УДОСТОВЕРЯЕТСЯ
Специалист
по кадрам БелМАПО
(подпись)
Ф.И.О.
17 04 2023 г.

Verte!