

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой онкологии учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» кандидата медицинских наук, доцента Жуковца Александра Геннадьевича 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 Михалевской Таисии Михайловны «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по совокупности решаемых задач, объекту и методам исследования, полученным результатам, положениям, выносимым на защиту, соответствует отрасли медицинские науки и специальности 14.01.12'- онкология.

Актуальность темы диссертации

Первичные новообразования центральной нервной системы занимают второе место в структуре злокачественных новообразований у детей и являются наиболее распространенными солидными опухолями детского возраста. Высокие показатели заболеваемости и смертности, особенно при неполном удалении опухолей, а также тяжелые отдаленные последствия хирургического, комбинированного и комплексного лечения опухолей головного мозга являются факторами, определяющими высокую медицинскую и социальную значимость проблемы.

Среди возможных путей ее решения следует выделить изучение молекулярных основ агрессивного поведения детских глиальных опухолей, а также совершенствование на основе этих знаний систем прогноза, позволяющих определять опухоли с высоким риском рецидива/прогрессирования, с индолетным типом течения и опухоли, рефрактерные к терапии.

Последние годы ознаменовались прогрессом в изучении молекулярно-генетического ландшафта глиальных опухолей у взрослых. Известно относительно благоприятное течение заболевания у взрослых пациентов с глиальными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности при наличии мутации генов IDH1/2 и метилированием промотора гена MGMT. Пациенты с этими новообразованиями имеют лучший прогноз и ответ на лучевую терапию и химиотерапию алкилирующими препаратами.

Однако у детей и взрослых имеются существенные отличия между глиальными опухолями с точки зрения канцерогенеза, проявляющиеся в различиях драйверных генетических изменений и дизонтогенетическом характере неопластического процесса у детей.

В настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по определению прогноза течения заболевания у детей с глиальными опухолями. Также остается нерешенной проблема определения риска развития сосудистых поражений головного мозга, возникающих непосредственно в глиальной опухоли и перифокальной зоне, вызывающих кровоизлияния, геморрагические инсульты и нейродегенеративные заболевания.

Таким образом, поставленная Т.М. Михалевской цель диссертационного исследования, заключающаяся в повышении эффективности диагностики и определении прогноза течения глиальных и глионейрональных опухолей у детей путем оценки наличия молекулярных маркеров, является актуальной проблемой и отражает современные тенденции в медицинской науке.

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

Новизна полученных результатов и положений, выносимых на защиту, состоит в том, что во-первых, в работе доказано прогностическое значение определяемых в ткани ограниченных глиом у пациентов детского возраста мутации BRAF V600E и/или делеции CDKN2A. Установлено, что данные молекулярные характеристики опухоли указывают на высокий риск прогрессирования заболевания. В тоже время другие клинические параметры (возраст пациента, пол, локализация опухоли), за исключением радикальности хирургического вмешательства, не оказывают существенного влияния на бессобытийную выживаемость пациентов.

Во-вторых, проведено изучение распространенности в белорусской популяции вариантов диффузных глиальных и глионейрональных опухолей педиатрического типа, выделенных на основании определения молекулярной подписи. Установлено, что наиболее распространенной группой диффузных глиом у детей является «BRAFmut/FGFR2». Опухоли с данными молекулярными характеристиками регистрируются в 19,7% случаев и характеризуются высокой общей и бессобытийной выживаемостью (100% и 92±7% соответственно). Опухоли с мутацией IDH1, свойственные для взрослой популяции, у детей встречаются в 12,7% случаев и характеризуются промежуточным прогнозом течения заболевания с общей и бессобытийной выживаемостью 40±17% и 44±17% соответственно. Неблагоприятные варианты диффузных глиом «H3K27mut» встречаются в 11,3% случаев, «RTK» – в 5,6% случаев, «GNT fBRAF/ del 1p» – в 11,3% случаев.

В-третьих, диссертантом впервые проведен анализ генетического ландшафта группы IDHwt-H3wt-диффузных высокозлокачественных глиом

педиатрического типа в зависимости от молекулярной подписи опухоли. При этом выделены дополнительные подгруппы опухолей с молекулярными подписями «BRAF mut-PXA» и «ALT», описаны их гистологическая картина и иммунофенотип. Впервые изучены показатели выживаемости пациентов в зависимости от молекулярных подписей опухолей. Так, бессобытийная выживаемость у пациентов с «BRAF mut-PXA» и «ALT» опухолями составили $18\pm 12\%$ и $20\pm 17\%$, а общая выживаемость $53\pm 19\%$ и $37\pm 20\%$ соответственно.

В-четвертых, доказано, что молекулярная подгруппа диффузных глиальных и глионейрональных опухолей у детей является независимым прогностическим фактором.

Кроме того, впервые проведено комплексное изучение характеристик сосудистой сети в диффузных глиальных опухолях и перифокальной ткани. Показано, что уровень сосудистой плотности и площади микрососудов значительно повышен в «BRAFmut/FGFR2» и «RTK» молекулярных подгруппах опухолей, что обуславливает высокий риск развития внутриопухолевых геморрагических некрозов и кровоизлияний.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных в исследовании результатов и обоснованность выносимых на защиту положений не вызывает сомнений.

Диссертационная работа Т.М. Михалевской основана на достаточном количестве наблюдений – 175 пациентов с глиальными и глионейрональными опухолями, находившихся на лечении в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии за период с 2011 по 2021 годы.

Методология диссертационного исследования, дизайн и методы исследования соответствует поставленным задачам. Результаты исследования обработаны с использованием компьютерных статистических программ (пакет R-statistics software, version 3.4.4). Для оценки выживаемости пациентов применялся метод Kaplan-Meier. Для проверки гипотезы использован log-rank тест в сравнении двух кривых выживаемости. Сравнение двух групп по качественным признакам проводилось помощью теста χ^2 и теста Фишера. В исследовании был принят уровень статистической значимости $p=0,05$.

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

Научная значимость полученных результатов не вызывает сомнений. Представленные в диссертации результаты расширяют теоретические представления о значении мутаций BRAFV600E, IDH1R132H, p53, делеции CDKN2A, ALT-фенотипа, транслокаций генов семейства RTK, FGFR2 и их роли в опухолевой прогрессии глиом.

Основная практическая значимость исследования заключается в определении оптимального комплекса биомаркеров, которые отражают агрессивный биологический потенциал и дают возможность прогнозировать развитие рецидива или прогрессирования глиом.

Полученные Т.М. Михалевской новые научные данные должны стать не только важной частью диагностических мероприятий, но и основой для разработки персонифицированной тактики лечения глиом у детей, в том числе с применением таргетной терапии.

Социальная значимость работы заключается в возможности повысить эффективность лечения и качество жизни пациентов благодаря применению разработанной автором системы стратификации пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга на группы риска развития рецидива, которая позволит скорректировать терапию и оптимизировать периодичность наблюдения пролеченных пациентов.

Результаты диссертационного исследования легли в основу утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению «Метод определения вероятности прогрессирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей».

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные положения и результаты диссертационного исследования опубликованы в 12 научных работах, в т.ч. 4 статьях в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь, общим объемом 3,8 авторских листа и 7 тезисах в сборниках научно-практических конференций. Результаты работы обсуждены на международных и республиканских научных форумах: 31st European Congress of pathology (7–11 September 2019, Nice); XV Международная конференция «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (31 октября – 1 ноября 2019 г., Минск); 19th International symposium on pediatric neurooncology (13–16 декабря 2020 г.); XVI Международная конференция «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (21–22 октября 2021 г., Минск); IV Съезд патологоанатомов Республики Беларусь с международным участием (24–25 марта 2022 г., Минск); школа по детской нейроонкологии с международным участием (18–19 мая 2022 г., Москва).

Таким образом, выносимые на защиту положения и выводы диссертации достаточно апробированы и подтверждены публикациями.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертационной работы Михалевской Таисии Михайловны «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей» соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь. Диссертация написана в традиционном стиле. Разделами научного труда являются: введение, общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, четыре главы с описанием проведенных исследований и полученных результатов, заключение, выводы, библиографический список, включающий 239 источника литературы, список публикаций соискателя, приложений. Диссертация изложена на русском языке, содержит большое количество иллюстраций (24 рисунка) с показательными изображениями гистологического строения опухолей, результатов иммуногистохимического исследования и FISH-исследования. Полный объем диссертации составляет 130 страниц.

Во введении обоснована актуальность темы, цель и задачи исследования. Первая глава представляет собой аналитический обзор литературы. Во второй главе представлена информация о материалах и методах исследования, описан дизайн исследования. В третьей главе автор проанализировал результаты лечения детей с ограниченными глиомами, клинические и гистологические, а так же молекулярные факторы, влияющие на риск возврата заболевания. Четвертая глава посвящена исследованию гистологических, иммунофенотипических и молекулярных характеристик детских диффузных глиом и глионейрональных опухолей, обоснованию использования суррогатной молекулярной подписи для выделения молекулярных подгрупп, оценке общей и бессобытийной выживаемости пациентов. В пятой главе описываются варианты сосудистых нарушений, выявляемых в опухоли и прилежащей ткани мозга, приводятся результаты морфометрического исследования с определением уровней микроваскулярной плотности и микроваскулярной площади, оценивается наличие взаимосвязи между молекулярными подгруппами и частотой выявления различных сосудистых нарушений. Каждая глава завершается краткими выводами, где в сжатой форме обобщён изложенный материал. Заключение представлено в виде выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов, которые корректно сформулированы и полностью обоснованы.

Автореферат диссертации соответствует содержанию работы, отражает ее основные результаты, выносимые на защиту.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако хотелось бы услышать от соискателя ответы на следующие вопросы:

1. К какому интервалу наблюдения относятся рассчитанные показатели общей и бессобытийной выживаемости?

2. Могло ли использование показателя бессобытийной выживаемости, включающего смерть от осложнений лечения, повлиять на определение факторов прогноза глиальных и нейроглиальных опухолей?

3. Нуждается в пояснении первое положение выносимое на защиту. Почему наличие мутации гена BRAF V600E и/или делеции гена CDKN2A являются прогностически неблагоприятными факторами только при нетотально удаленных ограниченных глиальных опухолей у детей.

Хотелось бы указать и на некоторые недостатки в оформлении:

1. Во второй главе ссылку на протокол лечения «SIOP-LGG 2004» было бы лучше сопроводить базовой схемой протокола.

Вышеприведенные замечания не влияют на общую положительную оценку работы и отражают возможные перспективы дальнейших исследований в данном направлении.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертация Т.М. Михалевской является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой. Личный вклад диссертанта заключался в сборе биологического материала, разработке и заполнении электронной базы данных, интерпретации гистологических, иммуногистохимических и цитогенетических данных, формулировке выводов, оформлении кандидатской диссертации, подготовке публикаций самостоятельно и в соавторстве.

Анализ диссертационной работы, полученных результатов, оценка личного вклада соискателя, объема и содержания научных публикаций, свидетельствует о том, что Михалевская Таисия Михайловна является высококвалифицированным специалистом в своей отрасли и области знаний, а ее научная квалификация соответствует искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертационная работа Т.М. Михалевской «Суррогатные молекулярные маркеры как факторы прогноза глиальных и глионейрональных опухолей у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является завершенным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение важной научно-практической задачи – совершенствование методов диагностики и прогнозирования течения глиальных и глионейрональных опухолей у детей.

По своей актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований работа соответствует требованиям пунктов 19 и 20 «Положения о присуждении научных степеней и званий» предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- онкология.

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

1. Определение прогностической значимости мутации BRAF V600E и делеции CDKN2A в ткани опухоли у пациентов детского возраста с ограниченными глиальными опухолями;
2. Доказательство возможности использования молекулярной подписи для выделения прогностических групп диффузных глиальных и глионейрональных опухолей у детей;
3. Выделение дополнительных групп пациентов детского возраста с диффузными глиальными и глионейрональными опухолями с молекулярными подписями «BRAFmut-PXA» и «ALT» с неблагоприятным течением заболевания;
4. Определение молекулярно-генетических факторов риска сосудистых нарушений у пациентов детского возраста с диффузными глиальными и глионейрональными опухолями.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой онкологии
учреждения образования
«Белорусская медицинская академия
последипломного образования»
кандидат медицинских наук, доцент

Дата

