

## **Отзыв**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, начальника гематологического центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации – главного гематолога Министерства обороны Российской Федерации Рукавицына Олега Анатольевича на диссертационную работу Куневича Евгения Олеговича на тему «Генетические и клинические маркеры прогноза и эффективности терапии у больных фолликулярной лимфомой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови

### **Актуальность исследования**

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является одной из наиболее распространенных неходжкинских лимфом (НХЛ) и занимает второе место по частоте встречаемости в РФ после диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Обычно для ФЛ характерно индолетное течение, но у 20% пациентов отмечается рецидивирующее и/или рефрактерное течение, при этом до 30% ФЛ может подвергаться трансформации в агрессивные варианты В-клеточных НХЛ.

Важной задачей видится определение прогноза заболевания и правильный выбор соответствующей терапии. Это поможет свести к минимуму токсичность лечения, повысить качество жизни у пациентов с благоприятным прогнозом. Также важно обосновать назначение новых терапевтических средств, которые воздействуют на генетические детерминанты заболевания.

Работы по секвенированию следующего поколения (NGS) выявили многочисленные мутационные события, происходящие в различные моменты времени в геноме ФЛ. Однако до настоящего времени не существует проверенных прогностических шкал, учитывающих как биологические, так и клинические параметры опухоли, что делает актуальным продолжающийся поиск новых прогностических параметров и разработку систем стратификации пациентов с ФЛ.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность**

Диссертационная работа Куневича Евгения Олеговича основана на анализе результатов диагностики и лечения 144 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ФЛ, получавших современную таргетную и

химиотерапию с 2007 по 2023 гг. Диссертация выполнена на достаточном количестве материала, научные положения, выводы и практические рекомендации убедительны и хорошо обоснованы.

Автором впервые на большой выборке (более 100 пациентов с ФЛ) изучена частота встречаемости и прогностическое значение мутаций гена *EZH2*. Показано, что у пациентов с сочетанием аберраций генов *BCL2* и *BCL6* отмечается плохой прогноз в виде снижения выживаемости по сравнению с пациентами без данных ассоциаций.

В диссертационном исследовании впервые описана методика определения опухолевой мутационной нагрузки (TMB) у пациентов с ФЛ на основе результатов мутационного статуса 117 генов с использованием кастомной лимфоидной таргетной NGS-панели. Автором изучена прогностическая роль TMB, показано, что у больных с высокой TMB (6 мутаций и более) отмечается достоверно худшая выживаемость по сравнению с пациентами с низкой TMB (до 5 мутаций включительно). Автором уточнено прогностическое значение бета-2-микроглобулина, разработан алгоритм терапии пациентов с ФЛ, учитывающий результаты молекулярно-генетических исследований. Показано, что режим иммунохимиотерапии R-CHOP имеет большую эффективность чем RB у больных с наличием транслокации *t(14;18)*, по сравнению с *t(14;18)*-негативными больными.

Поставленные соискателем задачи полностью выполнены, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Автором показана целесообразность проведения генетической диагностики у пациентов с ФЛ в дебюте заболевания. Представленные в работе возможности анализа результатов NGS-исследования могут быть полезны при исследовании в момент рецидива или прогрессии заболевания. Автором разработан алгоритм оценки TMB.

С практической точки зрения диссертационная работа помогает уточнить прогноз у пациентов с целью стратификации в группы риска для назначения соответствующей терапии. Автором приведена сравнительная характеристика основных режимов иммунохимиотерапии ФЛ, используемых в настоящее время. По результатам работы был предложен алгоритм терапии первой линии, имеющий важное практическое значение.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области гематологии и онкологии с перспективой их

использования в научно-исследовательской работе, практическом здравоохранении и в медицинской образовательной сфере.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

Полученные в ходе выполнения диссертации результаты доложены и обсуждены на 8 конференциях, в том числе с международным участием. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Представленная диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 148 страницах машинописного текста. Состоит из введения, основной части, включающей две главы обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив разработки темы, списка сокращений и условных обозначений. Список литературы содержит 251 источник, в том числе 22 отечественных и 229 зарубежных. Работа иллюстрирована 51 рисунком и 20 таблицами.

Во **введении** представлена актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, степень достоверности и апробация результатов, соответствие исследования паспорту научных специальностей и личный вклад автора.

**Первая и вторая** главы посвящены обзору литературы, в котором подробно описаны молекулярные механизмы патогенеза и современные подходы к терапии ФЛ. Во второй главе освещены все прогностические маркеры ФЛ, охарактеризованы применяемые в настоящее время модели оценки прогноза, тщательно проанализирован генетический компонент.

В **третьей главе** «Общая характеристика больных и методов исследования» автором подробно охарактеризована изучаемая выборка пациентов, описаны методы, использованные для достижения поставленной научной цели. Отражены также методы статистической обработки полученных результатов. В главах, посвященных результатам собственных исследований, автором подробно и наглядно описаны данные, полученные в ходе выполнения работы. В **четвертой** главе изучена прогностическая роль аберраций генов *BCL2*, *BCL6*, *TP53* и их сочетаний. Во втором разделе

соискателем описана частота мутаций гена *EZH2*, их связь с клиническими параметрами и влияние на прогноз у пациентов с ФЛ. В третьем разделе автором проанализирован мутационный профиль пациентов, которым выполнялось NGS-исследование, изучена значимость выявленных мутаций. Описан алгоритм оценки размера опухолевой мутационной нагрузки. В **пятой** главе проведен анализ данных, касающихся клинических маркеров прогноза и эффективности терапии. Автором изучено влияние основных клинико-лабораторных показателей на вероятность достижения объективного ответа и выживаемость пациентов с ФЛ. Проведена оценка эффективности различных режимов иммунохимиотерапии и поддерживающего лечения. В **шестой** главе автор охарактеризовал пациентов с *BCL2*-негативной и *CD23*-позитивной ФЛ, определил прогноз в данной группе больных. Приведен алгоритм выбора терапии первой линии у некоморбидных пациентов с ФЛ возрастом до 70 лет, который представлен в втором разделе шестой главы.

В **заключении** соискатель обобщает и анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы.

**Выводы и практические рекомендации** соответствуют содержанию работы и подтверждаются данными исследований, а их достоверность не вызывает сомнений.

Основные положения диссертационного исследования изложены в автореферате на 23 страницах машинописного текста, дополненного иллюстрациями в виде таблиц и рисунков. В автореферате в сжатой форме отражены основные результаты исследования, обоснованы ключевые положения и выводы. Содержание автореферата соответствует сути диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату нет.

### Заключение

Диссертационная работа Куневича Евгения Олеговича на тему «Генетические и клинические маркеры прогноза и эффективности терапии у больных фолликулярной лимфомой», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Сидоркевича С.В. и доктора биологических наук Мартынкевич И.С., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови, является законченной научно-квалификационной работой и по своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 1168 от 01.10.2018, № 1539 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Куневич Евгений Олегович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови.

начальник гематологического центра –  
главный гематолог МО РФ и ГВКГ им. Н.Н. Бурденко  
доктор медицинских наук, профессор

*19.11.2023*

О.А. Рукавицын

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 105229, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3, телефон: 8 (499) 263 55 55 \*2801, E-mail: gvkg@mail.ru

Я, Рукавицын Олег Анатольевич, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета и их дальнейшую обработку.



В.А. Терещенко