

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
по научной и образовательной  
деятельности  
федерального государственного  
бюджетного учреждения  
«Национальный медико-хирургический  
Центр имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации,

кандидат медицинских наук

А.А. Пулин  
ноября 2023 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации 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 темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Диссертационная работа Куневича Евгений Олеговича посвящена изучению генетических и клинических маркеров прогноза у пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ). ФЛ относится к В-клеточным лимфомам, возникающим вследствие клonalной трансформации В-лимфоцитов герминальных центров лимфатических фолликулов. Актуальность изучения данной нозологической формы обусловлен ее распространенностью в структуре всех неходжкинских лимфом, составляющей около 22% от всех случаев заболевания лимфомами в год (второе место по частоте встречаемости после диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы), так и особенностью течения, которое в 20% случаев приобретает рецидивирующий характер с возможной трансформацией в агрессивные варианты лимфом и

развитием резистентности к лекарственному воздействию. Таким образом, крайне важной задачей является определение прогноза и идентификация предикторов рецидива и/или прогрессии заболевания.

Несмотря на то, что к настоящему времени разработано несколько прогностических шкал (FLIPPI и FLIPPI-2) и определено большое количество прогностических параметров, ни один из предикторов не является достоверным маркером раннего рецидива или прогрессирования ФЛ.

Фолликулярная лимфома характеризуется сложным молекулярным патогенезом, для которого помимо специфической транслокации  $t(14;18)(q32.3;q21.3)$ , выявляемой у 80–85% пациентов, свойственно наличие мутаций в генах эпигенетической регуляции транскрипции, одним из которых является ген *EZH2*. Согласно результатам недавних исследований, мутация гена *EZH2* является значимым прогностическим фактором ФЛ, однако данный аспекты не был подтвержден в ряде работ. Недавно разработанный и одобренный FDA селективный ингибитор *EZH2* таземетостат подтверждает важность мутаций гена *EZH2* в патогенезе ФЛ.

Диссертационное исследование Куневича Евгения Олеговича, посвященное изучению прогностических параметров ФЛ проведено с использованием методики секвенирования следующего поколения (NGS), которая является наиболее современным и актуальным методом изучения молекулярного профиля опухолей и согласуется с текущими тенденциями фундаментальных исследований в онкологии и онкогематологии, в частности.

Таким образом, диссертационная работа Куневича Е. О. посвященная изучению генетических и клинических факторов прогноза и на основании этого индивидуализированного подбора адекватной терапии, является актуальной и востребованной в онкологии и онкогематологии.

Тема диссертации утверждена Ученым Советом Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

## **Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

В представленной работе автором с использованием таргетного секвенирования следующего поколения (NGS) впервые разработана методика определения опухолевой мутационной нагрузки (TMB, Tumor Mutation Burden) у пациентов с ФЛ и доказана ее прогностическая значимость. Обосновано использование режима иммунохимиотерапии R-CHOP в первой линии у пациентов с наличием транслокации  $t(14;18)(q32.3;q21.3)$  и доказано преимущество применения поддерживающей терапии терапевтическими анти-CD20-моноклональными антителами в независимости от варианта индукционного лечения.

На базе прогностического индекса FLIPI-2 автором разработана модифицированная модель оценки риска ФЛ (FLIPI-2 mod.), имеющая высокую предсказуемость в отношении всех показателей выживаемости. Всесторонний анализ прогностических факторов позволил автору разработать комплексный алгоритм терапии первой линии, учитывающий данные молекулярно-генетических исследований, у некоморбидных пациентов со II–IV стадией ФЛ в возрасте до 70 лет.

## **Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов диссертационных исследований автора.**

Практическое значение проведенного исследования заключается в комплексном изучении параметров, определяющих прогноз у пациентов с ФЛ. Автором изучена частота мутаций гена *EZH2* в российской когорте пациентов, достоверно определен прогноз у больных с данной мутацией. Благодаря применению технологий NGS автором продемонстрирована прогностическая значимость изучения молекулярного профиля пациента в рамках парадигмы персонифицированного подхода. Компьютерный анализ результатов NGS позволил изучать вклад сигнальных клеточных путей в патогенез заболевания у каждого пациента.

Выполнен сравнительный анализ эффективности двух наиболее распространенных режимов иммунохимиотерапии в первой линии: R-CHOP и RB, показано, что у  $t(14;18)$ -позитивных пациентов схема терапии R-CHOP является схемой выбора.

Выявлено, что сочетание аберраций в генах *BCL2* и *BCL6* является значимым неблагоприятным прогностическим фактором, однако наличие каждого маркера по отдельности не оказывает достоверного влияния на прогноз.

Разработан прогностический индекс FLIPI-2 mod., стратифицирующий пациентов на две группы риска, что, несомненно, облегчает принятие решения в отношении каждого больного и не оставляет сомнений в случае стратификации больных в группу промежуточного прогноза как при стандартных FLIPI и FLIPI-2. Предложенный автором алгоритм терапии первой линии у некоморбидных пациентов с II–IV стадией ФЛ возрастом до 70 лет может быть внедрен в работу гематологических отделений многопрофильных медицинских учреждений, так как характеризуется простотой и не требует выполнения сложных молекулярно-генетических исследований.

Таким образом, выводы и рекомендации диссертационной работы имеют важное значение как для науки, так и для клинической медицины.

**Степень обоснованности положений, сформулированных в  
диссертации.**

Результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиции доказательной медицины. Степень достоверности результатов определяется достаточным объемом выборки (144 пациента с морфологически подтвержденной фолликулярной лимфомой, из которых 111 обследовано проспективно) с использованием комплекса современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Размер выборки достаточен для формулировки достоверных и обоснованных выводов.

Научные результаты имеют высокую степень достоверности и аргументации. Обоснованность положений, сформулированных в диссертации, подтверждается соответствующим объемом представленной выборки пациентов и использованием современных молекулярно-генетических методов диагностики, а также применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Выводы диссертации закономерно вытекают из полученных результатов проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

### **Структура и содержание работы.**

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, состоит из введения, глав обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив разработки темы, списков сокращений и использованной литературы. Объем работы составляет 148 страниц машинописного текста. Работа подробно иллюстрирована, содержит 51 рисунок и 20 таблиц. Список литературы включает 251 источник литературы, в том числе 22 отечественных и 229 зарубежных.

Во **введении** автором сформулирована цель и задачи исследования, показана актуальность выбранной темы и степень ее разработанности, выделены научная новизна, методология и методы исследования, теоретическая и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту, данные об апробации и личном вкладе автора.

В **первой главе** представлен обзор литературы, в котором автором подробно описывается молекулярный патогенез ФЛ, приводится мировой и отечественный опыт исследований эффективности терапии ФЛ. Данная глава состоит из трех разделов. В первом разделе автор описывает морфологию герминальных центров лимфатических фолликулов и три ключевые звена патогенеза ФЛ, к которым относятся транслокация  $t(14;18)(q32.3;q21.3)$ , мутации в генах эпигенетической регуляции транскрипции и конститутивная

активация В-клеточного рецептора. Во втором разделе автор останавливается на используемых в настоящее время терапевтических опциях ФЛ, а в третьем – подробно характеризует наиболее перспективные и разрабатываемые в настоящий момент методы лечения.

**Во второй главе** представлена подробная характеристика современных прогностических параметров ФЛ, проведен обзор литературы о механизмах эпигенетической регуляции транскрипции, представлены данные о распространенности и прогностической значимости мутаций гена *EZH2*. Глава включает два раздела. В первом разделе автор описывает все известные к настоящему моменту прогностические маркеры ФЛ, во втором – подробно останавливается на функциях гена *EZH2*, частоте его мутаций и влиянии мутаций *EZH2* на прогноз у пациентов с ФЛ. Автор завершает данный раздел кратким описанием возможностей терапевтического воздействия у пациентов с мутацией гена *EZH2*.

Таким образом, автором проведен всесторонний обзор литературы по теме диссертационного исследования, что позволяет сделать вывод, что автор хорошо ориентируется в изучаемой проблеме, демонстрирует умение анализировать теоретический материал и делать логические заключения.

**В третьей главе** представлена подробная характеристика исследуемой группы пациентов, дано подробное описание всех применяемых молекулярно-генетических методов исследования. Автором кратко охарактеризованы методы статистической обработки данных.

**Четвертая глава** посвящена молекулярно-генетическим маркерам прогноза у пациентов с ФЛ и состоит из трех разделов. В первом разделе описана прогностическая значимость перестроек генов *BCL2*, *BCL6* и *del17p/TP53*, показано, что у больных с сочетанием aberrаций генов *BCL2* и *BCL6* отмечается неблагоприятный прогноз. Второй раздел качественно и количественно описывает мутации гена *EZH2* у пациентов с ФЛ, автор приводит доказательства благоприятного влияния данных мутаций на прогноз. Третий раздел посвящен возможностям применения NGS для оценки прогноза,

изучения молекулярного профиля пациентов и вовлекаемых в патогенез молекулярных клеточных путей. Автором описана оригинальная методика определения ТМВ и доказана ее прогностическая значимость.

**Пятая глава** состоит из двух разделов, описывающих влияние клинических факторов на прогноз у пациентов с ФЛ. В первом разделе автор при помощи факторного анализа ограничивает спектр изучаемых признаков, представляет данные о влиянии их на показатели выживаемости. Далее автор описывает разработанный индекс на базе FLIPI-2 (FLIPI-2 mod.) и характеризует его прогностическую значимость. Глава завершается разделом, изучающим эффективность индукционных режимов иммунохимиотерапии и поддерживающего лечения у пациентов с ФЛ.

**В шестой главе** автором кратко охарактеризованы клинические особенности и течение *BCL2*-негативной и *CD23*-позитивной фолликулярной лимфомы и на основании полученных результатов диссертационной работы представлен алгоритм выбора терапии первой линии у некоморбидных пациентов с ФЛ, учитывающий данные молекулярно-генетических методов исследования.

Глава «**Заключение**» изложена поэтапно, четко и логично. В ней соискатель обобщает полученные результаты, сравнивает с данными других исследований, подводит итог проделанной работе.

**Пять выводов** отражают основные результаты работы, соответствуют целям и задачам, логично вытекают из материалов диссертации.

Практические рекомендации актуальны для реальной клинической практики. Аргументы автора в пользу защищаемых им положений убедительны и обоснованы. Список литературы полный и составлен по библиографическим правилам.

Таким образом, работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ, хорошо иллюстрирована, выполнена на современном методическом уровне, написана научным языком, практически не содержит стилистических погрешностей и опечаток.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов  
диссертации в практике и учебном процессе, публикации по материалам  
диссертационного исследования.**

Результаты представленной диссертационной работы могут быть использованы в лечебной практике гематологических и онкологических отделений лечебно-профилактических учреждений

Основные положения исследования могут быть рекомендованы к применению в педагогическом процессе кафедр онкологического и гематологического профиля учебных заведений при обучении слушателей факультета подготовки врачей, слушателей клинической ординатуры.

**Вопросы и замечания по диссертационной работе**

Работа заслуживает несомненной положительной оценки. Отмечена ее высокая научно-практическая значимость. Существенных замечаний по смыслу проведенного исследования, научной новизне и выбору методических подходов нет. Имеющиеся в диссертации отдельные редкие опечатки, единичные стилистические и орфографические погрешности не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

**Заключение.**

Диссертация Куневича Евгения Олеговича «Генетические и клинические маркеры прогноза и эффективности терапии у больных фолликулярной лимфомой», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных авторов исследований, содержится решение актуальной научной задачи – изучение прогностических факторов у пациентов с фолликулярной лимфомой.

Диссертационная работа Куневича Евгения Олеговича по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утверженного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями в редакции 11.09.2021 года, № 1539), предъявляемым на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 77 от 14 ноября 2023 года.

Заведующий кафедрой гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

В.Я. Мельниченко

«29» ноября 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора В.Я. Мельниченко заверяю.

Ученый секретарь Ректората института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



С.А. Матвеев

«29» ноября 2023 г.

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России  
Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70  
Телефон: +7 (499) 463-65-30, e-mail: info@pirogov-center.ru