

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделением противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации *Тумян Гаяне Серпуговны* на диссертационную работу **Немсцверидзе Надежды Нодариевны** по теме: «Влияние клинических и биологических факторов на прогноз лимфомы из клеток мантии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови, 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы диссертационного исследования

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) относится к периферическим В-клеточная опухолям, отличается гетерогенными клиническими проявлениями, имеет обычно агрессивное течение и характеризуется транслокацией $t(11;14)(q13;q32)$ с гиперэкспрессией циклина D1. Вариабельность клинических проявлений при ЛКМ может быть обусловлена развитием вторичных хромосомных нарушений и мутаций. Именно изучение генетических aberrаций позволит улучшить понимание патогенеза заболевания и в дальнейшем выявить механизмы развития резистентности опухоли.

Наиболее известным маркером, обуславливающим агрессивное и рефрактерное течение ЛКМ, являются aberrации гена *TP53*. Однако данный показатель не включен в прогностические индексы MIP1 и MIP1c, используемые в рутинной клинической практике при стратификации риска. В исследовании S. Ferrero и соавт. была предложена модель MIP1 genetic с

включением aberrаций гена *TP53* и мутаций в гене *KMT2D*, что подчеркивает интерес к расширению стандартных прогностических индексов. Проведение комплексного анализа с целью выявления наиболее значимых клинических и биологических предикторов дает возможность более точной стратификации пациентов на группы риска и в дальнейшем позволит оптимизировать терапевтические стратегии для улучшения показателей выживаемости и повышения качества жизни больных.

Таким образом, диссертационное исследование на тему «Влияние клинических и биологических факторов на прогноз лимфомы из клеток мантии» посвящено изучению актуальной проблеме, которое имеет важное практическое значение.

**Степень достоверности и обоснованности научных положений,
выводов, практических рекомендаций, сформулированных в
диссертации**

Диссертационная работа Немсцверидзе Надежды Нодариевны является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования. Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным клиническим материалом и длительным периодом наблюдения. В исследование включены данные о 89 пациентах с морфологически подтвержденной ЛКМ III-IV стадии в возрасте от 18 до 70 лет без выраженной коморбидности. Медиана наблюдения за больными составила 46,3 месяца. В диссертационном исследовании использованы актуальные методы клинико-лабораторных исследований, современные молекулярно-генетические методы диагностики (FISH, стандартное цитогенетическое исследование, NGS). Проспективные данные получены автором лично, результаты исследования достоверны, выводы обоснованы. Научные положения и практические рекомендации полностью отражают полученные результаты исследования, соответствуют целям и задачам исследования.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

В диссертационной работе представлены данные о результатах комплексного обследования больных с ЛКМ, которые позволили определить частоту определения комплексного кариотипа, aberrаций генов *MYC* и *TP53*, а также выявить новые генетические маркеры, такие как мутации в гене *ATM*, *BCR*, *KMT2D*, *KMT2C*, *FAT1*, которые могут влиять на прогноз заболевания.

В ходе работы автором выделена группа больных с ЛКМ с поражением ЦНС. Эта локализация редко встречается при этом варианте заболевания, особенно в дебюте, и характеризуется крайне неблагоприятным исходом.

Также автором проведена комплексная оценка влияния клинических и генетических факторов на отдаленные сроки выживаемости, что позволило выделить наиболее значимые маркеры неблагоприятного прогноза и стратифицировать пациентов на различные группы риска.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования

Диссертационное исследование имеет важное научно-практическое значение. Полученные результаты позволяют повысить качество диагностики заболевания, базирующейся на результатах стандартного цитогенетического исследования, FISH-исследования и NGS. Изучение генетического профиля ЛКМ расширяет наши представления о прогностической значимости выявленных aberrаций. В целом методика секвенирования следующего поколения внесла весомый вклад в изучение патогенеза онкологических заболеваний, оптимизировав процесс поиска новых мутаций. Применение автором технологий NGS позволяет более детально изучить патологические клеточные процессы при ЛКМ, что, несомненно, имеет большую теоретическую и практическую значимость.

Выполненная автором стратификация больных на основании обновленного варианта прогностического индекса MPI genetic интересна и важна для внедрения в клиническую практику современных шкал, позволяющих стратифицировать пациентов с учетом генетического профиля ЛКМ.

С практической точки зрения имеют важное значение представленные результаты эффективности высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемпозитических стволовых клеток (аутоТГСК) у пациентов с ЛКМ. Автором продемонстрировано преимущество данного варианта терапии в 1-й линии у пациентов с ЛКМ без aberrаций *TP53* и бластоидной морфологии по сравнению с менее интенсивными режимами. В то же время, аргументировано предпочтение во 2-й линии терапии ауто-ТГСК подходов с применением таргетных препаратов ввиду меньшей токсичности и сопоставимой эффективности.

Оценка содержания, степень завершенности и качество оформления диссертационного исследования

Диссертационное исследование изложено на 121 странице машинописного текста, содержит 38 рисунков и 10 таблиц. Научно-квалификационная работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, главы результатов собственных данных, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы, который содержит 169 отечественных и зарубежных источников. Диссертация написана литературным языком, достоверность полученных данных не вызывает сомнений.

Во введении представлена актуальность выполненного исследования, сформулирована цель и соответствующие ей задачи, описаны основные положения, выносимые на защиту, а также научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология, степень достоверности и

апробация результатов исследования, отражены личный вклад автора, структура и объем диссертации.

Первая глава посвящена обзору литературы. В ней подробно изложены современные данные об этиологии, патогенезе заболевания, мутационном ландшафте опухоли. Приведено подробное описание прогностических маркеров и сравнение прогностических индексов, а также представлены различные подходы к терапии ЛКМ. Глава написана грамотно, хорошо и интересно читается. Замечаний нет.

Вторая глава отражает материалы и методы, применяемые в ходе выполнения диссертационной работы, и содержит описание исследуемой группы, детальное изложение стандартного цитогенетического метода, флуоресцентной гибридизации *in situ*, секвенирования следующего поколения с таргетной лимфоидной панелью. Также в данной главе описаны статистические методы обработки данных.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Представлены данные о частоте определения хромосомных aberrаций при ЛКМ и их ассоциация с клинико-лабораторными параметрами. Подробно описан мутационный ландшафт опухоли, полученный на основании данных секвенирования следующего поколения. Проведен комплексный анализ воздействия обнаруженных генетических маркеров и клинических факторов на показатели выживаемости у больных с ЛКМ, который позволил определить независимые неблагоприятные предикторы – aberrации гена *TP53* и агрессивный гистологический подтип. Проанализирована эффективность применения высокодозной химиотерапии с аутоТКМ в сравнении с менее интенсивными режимами в 1 линии терапии в различных подгруппах пациентов. На основании полученных результатов представлен современный алгоритм диагностики и лечения пациентов с впервые диагностированной ЛКМ. Также выполнено сравнение эффективности и безопасности различных вариантов противоопухолевого лечения у больных с рецидивом ЛКМ.

В заключении представлен подробный анализ полученных результатов, проведены параллели с литературными данными.

Диссертационное исследование завершается выводами и практическими рекомендациями. Выводы сформулированы корректно, соответствуют поставленной цели и задачам. Также представлены перспективы разработки темы.

Основные положения работы изложены в автореферате на 23 страницах машинописного текста. Содержание автореферата соответствует сути диссертационного исследования. Личный вклад автора не вызывает сомнений.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования представлены на различных конференциях, в том числе с международным участием. Опубликовано 11 научных работ, из них 4 – в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к содержанию диссертационной работы нет. В порядке дискуссии имеются следующие вопросы:

1. В Вашем исследовании приведена матрица сопутствующих и взаимоисключающих мутаций генов, обнаруженных у пациентов при выполнении NGS. Оказывало ли синергическое воздействие обнаруженных мутаций на течение ЛКМ? Усиливалось ли негативное влияние хромосомных aberrаций при их одновременном выявлении?

2. В диссертационной работе представлены данные о влиянии длительности поддерживающей терапии на исход заболевания. Считаете ли Вы необходимым проведение более длительных периодов поддерживающей терапии с учетом современных данных? Исследовалась ли взаимосвязь между длительностью поддерживающей терапии и развитием инфекционных осложнений у пациентов?

Указанные вопросы не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование **Немсцверидзе Надежды Нодариевны** «Влияние клинических и биологических факторов на прогноз лимфомы из клеток мантии», выполненное под руководством доктора медицинских наук С.В. Сидоркевича и доктора биологических наук И.С. Мартынкевич, представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика, является законченной научно-квалификационной работой. По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости научно-квалификационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями на 16 октября 2024 г.; в редакции, действующей с 01 января 2025 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, **Немсцверидзе Надежда Нодариевна**, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови, 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв выдан для предъявления в Диссертационный совет Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» 68.1.007.01.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук (шифр 14.00.14 – Онкология), профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Тумян Гаяне Сепуговна

« 30 » 03 2026 г.

Подпись Тумян Г. С. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

к.м.н.



Кубасова И.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Телефон: + 7 499 444 24 24

<https://www.ronc.ru>