

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Гительзон Екатерины Сергеевны на тему «Стратегия терапии нодальной фолликулярной лимфомы в зависимости от клинко-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы

Актуальность диссертационной работы Гительзон Екатерины Сергеевны обусловлена рядом ключевых медико-социальных и научно-практических факторов. Одним из таких факторов является распространённость заболевания. Фолликулярная лимфома (ФЛ) составляет около 20–30 % всех неходжкинских лимфом, являясь одной из наиболее частых индолентных лимфопролиферативных опухолей. Ежегодно в мире регистрируются десятки тысяч новых случаев, что делает проблему крайне значимой для онкогематологии. ФЛ демонстрирует выраженную гетерогенность: от длительно стабильных форм, не требующих немедленного лечения, до агрессивных вариантов с быстрым прогрессированием и резистентностью к терапии. Отсутствие чётких предикторов течения затрудняет выбор оптимальной тактики ведения пациента. Существующие системы стратификации риска (например, FLIPI, FLIPI-2) базируются преимущественно на клинических и рутинных лабораторных параметрах, не учитывающих полно молекулярно-генетические и морфоиммуногистохимические особенности опухоли. Это снижает точность прогнозирования и персонализации терапии. Современные протоколы лечения ФЛ демонстрируют разную эффективность в зависимости от биологических характеристик опухоли. Выявление клинко-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с ответом на терапию и выживаемостью, позволит формировать дифференцированные лечебные стратегии. Внедрение риск-адаптированных алгоритмов лечения позволит избежать избыточной терапии у пациентов с благоприятным прогнозом, своевременно назначать интенсивные режимы при высоком риске прогрессирования, сократить затраты на неэффективные схемы

лечения. Исследование закрывает существующий пробел в знаниях и открывает перспективы для стратификации риска и оптимизации лечебной тактики.

Цели и задачи исследования

Цель работы сформирована ясно и логично: разработать стратегию дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом клинимоорфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических факторов прогноза. Задачи выстроены логично — от проведения анализа клинимоорфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических признаков в группе нодальной ФЛ и определения факторов неблагоприятного прогноза до разработки стратифицированного протокола дифференцированной терапии больных с учетом выявленных факторов прогноза и результатов лечения согласно данному протоколу.

Методология

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. В исследовании включено 433 больных с впервые диагностированной ФЛ 1-2 и 3А цитологических типов, которые получили специфическое лечение в период с 2001 г. по 2025 г. Материал представлен собственными проспективными данными и ретроспективно обработанным архивным материалом (10 %). В анализ включены пациенты с наличием гистологического материала для верификации диагноза в соответствии с классификацией ВОЗ 2008, 2017 годов, а также доступного репрезентативного материала для выполнения иммуногистохимического и цитогенетического/FISH исследований. С учетом новой классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ (2024 г.), в отдельной главе представлены результаты дополнительного морфологического и иммуногистохимического анализа случаев ФЛ.

Исследование состояло из трех этапов. На I этапе автором проведен анализ демографических, клинимоорфоиммуногистохимических признаков с целью определения их прогностической значимости. На II этапе исследования проведен новый анализ с включением инструментальных, молекулярных и генетических признаков с целью определения их прогностической значимости. В результате проведенного анализа сформированы и охарактеризованы 3 группы больных: с наличием реаранжировки *BCL2*, с отсутствием реаранжировки *BCL2*, группа больных без цитогенетического/FISH анализа. Итогом второго этапа исследования явилась разработка нового оригинального протокола дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом факторов риска («FL-2022»). На III этапе исследования на новой

когорте первичных больных нодальной ФЛ 1-3А типа оценена эффективность протокола «FL-2022».

Основные результаты и научная новизна

В исследовании показано, что индекс пролиферативной активности Ki-67 > 35 %, 3А цитологический тип, наличие bulky (размеры опухоли > 6 см), короткий анамнез заболевания менее 7 месяцев, объединенные в прогностическую модель РР13, и отсутствие реаранжировки *BCL2* являются независимыми прогностическими факторами риска для общей выживаемости и бессобытийной выживаемости больных ФЛ и достоверными предикторами раннего прогрессирования опухоли. В ходе работы сформирована и апробирована оригинальная прогностическая модель, обладающая высокой прогностической ценностью.

В ходе работы автором сформированы две группы больных ФЛ - с наличием и отсутствием реаранжировки гена *BCL2* (*BCL2-R+/-*), а также продемонстрированы принципиальные различия в противоопухолевом ответе при проведении стандартной и высокодозной терапии между группами. С учетом полученных результатов разработан оригинальный стратифицированный протокол дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ, включающий клинко-морфоиммуногистохимические и генетические факторы прогноза («FL-2022»), который продемонстрировал свою высокую результативность и позволил в обеих группах – *BCL2-R+/-* ФЛ – снизить риски раннего прогрессирования.

Практическая значимость

С учетом анализа клинко-биологического материала первичных случаев нодальной ФЛ определены клинко-морфоиммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза, определяющие стратификацию больных на группы риска, а также определены факторы риска раннего прогрессирования и ранней летальности (POD12, POD24). Разработанная в ходе диссертационного исследования прогностическая модель может использоваться как доступный инструмент стратификации риска у первичных больных нодальной ФЛ 1-3А цитологического типа.

Автором определено пороговое значение SUV равное 13,0 у больных нодальной ФЛ, влияющее на ОБ и БСВ больных, что является дополнительным прогностическим

фактором, который необходимо учитывать в выборе терапии.

В диссертационной работе выявлена прогностическая значимость реаранжировки *BCL2* при нодальной ФЛ, в связи с чем автором сформированы две группы больных, отличные по биологическим характеристикам, клиническому течению, противоопухолевому ответу на стандартные и высокодозные режимы терапии и прогнозу: ФЛ с наличием или отсутствием реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R+/-* ФЛ). С учетом полученных результатов разработан новый оригинальный протокол дифференцированной терапии больных ФЛ, позволивший в обеих группах больных снизить риски раннего прогрессирования и существенно улучшить результаты лечения. Протокол применяется в практической работе гематологических отделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, клиниках г. Москвы, региональных клиниках Российской Федерации.

С целью дифференциальной диагностики морфологических вариантов ФЛ *de novo* и с участками гистологической трансформации, значимость которой подчеркивается в новой классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ, предложено оценивать экспрессию транскрипционных факторов *EZH2*, *IRF8*, *CREBBP* и регуляторного транскрипционного фактора *c-Myc*. Методика технологически проста, масштабируема и пригодна для диагностики в рутинных условиях. С целью дифференциальной диагностики классического варианта ФЛ с другими вариантами ФЛ в диагностический алгоритм обследования больных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в том числе в российские клинические рекомендации (2024 г.), включено определение реаранжировки *BCL2* в качестве основного критерия установления диагноза. В случаях подозрения на трансформацию ФЛ в диагностический алгоритм обследования больных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и региональных клиник включено исследование биоптата опухоли на наличие *del17p13* и определение мутаций в 2-11 экзонах гена *TP53*.

Оформление и представление материала

Автореферат составлен грамотно, логично и структурированно. Работа снабжена наглядным иллюстративным материалом, таблицами и схемами, способствующими, восприятию данных. Автор широко цитирует как зарубежную, так и отечественную научную литературу, демонстрируя высокий уровень эрудиции и погружения в тему. Замечаний по представленному автореферату нет.

Заключение

Диссертация Гительзон Екатерины Сергеевны на тему «Стратегия терапии нодальной фолликулярной лимфомы в зависимости от клинко-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук Звонкова Евгения Евгеньевича и доктора биологических наук, профессора Ковригиной Аллы Михайловны, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне. Полученные результаты имеют несомненный практический интерес и будут рекомендованы для внедрения в клиническую практику, а также будут внедряться в практическую работу отдела онкоморфологии МНИОИ им. П. А. Герцена.

Даю согласие на обработку моих персональных данных в целях включения в аттестационное дело для защиты диссертации соискателя, на размещение полного текста отзыва на диссертацию на сайте ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу www.b1ood.ru

Заведующая отделом онкоморфологии
МНИОИ им. П. А. Герцена,
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Волченко Надежда
Николаевна

«Подпись доктора медицинских наук,
профессора Волченко Н.Н. заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России,
кандидат биологических наук



Жарова Елена Петровна

« » декабря 2025 г.

Сведения об организации:

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена (МНИОИ им. П. А. Герцена) — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России;
Адрес: 2-й Боткинский пр., д. 3, Москва;
электронная почта: mnioi@mail.ru (канцелярия);
Телефон: +: +7 495 150-11-22