

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Гительзон Екатерины Сергеевны на тему «Стратегия терапии нодальной фолликулярной лимфомы в зависимости от клинико-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

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — это неоднородная группа заболеваний, которая различается по морфологическим, иммунофенотипическим, цитогенетическим и молекулярным характеристикам. Эти различия напрямую влияют на прогноз и могут определять выбор терапии и её эффективность. Современные исследования значительно расширили знания о молекулярных механизмах развития ФЛ. Выявление специфических маркеров и генетических изменений позволяет более точно стратифицировать пациентов и подбирать персонализированные подходы к лечению. Несмотря на существующие методы лечения, у части больных прогрессирует или развивается резистентность к стандартной терапии. Поиск новых подходов к лечению рецидивирующих и рефрактерных случаев остаётся приоритетной задачей.

Выбор между химиотерапией, иммунотерапией или их комбинацией зависит от множества факторов: стадии заболевания, морфологического варианта, локализации опухолевых очагов и их метаболической активности, возраста больного, сопутствующей патологии. Разработка чётких алгоритмов, учитывающих все эти параметры, может существенно улучшить результаты терапии. Учёт клинико-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик позволяет подбирать наиболее эффективные и безопасные схемы лечения. Это может повысить частоту полных ремиссий и улучшить выживаемость. Персонализация лечения поможет избежать избыточного использования цитотоксических препаратов у больных с благоприятным прогнозом, что снижает риск осложнений и улучшает качество жизни. Рациональный выбор терапии с учётом характеристик опухоли может сократить затраты на лечение за счёт уменьшения числа неэффективных курсов и необходимости в паллиативной помощи. Внедрение молекулярно-генетических тестов и иммуногистохимических исследований в рутинную практику улучшает точность диагностики и позволяет раньше выявлять пациентов с высоким риском прогрессирования. Изучение факторов, являющихся предикторами рецидивирования, особенно – раннего рецидивирования, и разработка стратегий их предотвращения могут значительно продлить безрецидивный период и общую выживаемость больных.

Таким образом, данная тема имеет важное значение для развития онкогематологии, так как направлена на повышение эффективности лечения ФЛ за счёт персонализированного подхода, основанного на современных знаниях о биологии

заболевания. Результаты исследования могут внести вклад в разработку клинических рекомендаций и улучшение качества жизни больных.

Дифференциальная диагностика морфологических вариантов ФЛ с учетом инновационных подходов к диагностике (ВОЗ, 2024 г.) — критически важный этап, определяющий стратегию лечения и прогноз. ФЛ *de novo* характеризуется относительно медленным прогрессированием и длительным выживанием при адекватной терапии, ФЛ с признаками гистологической трансформации демонстрирует агрессивное течение, резистентность к стандартной терапии и существенно худший прогноз. Точная диагностика позволяет своевременно скорректировать лечебную стратегию. Участки гистологической трансформации могут быть фокальными и маскироваться на фоне типичной фолликулярной архитектуры. Без тщательного морфоиммуногистохимического анализа их легко пропустить, что ведёт к недооценке агрессивности процесса и подчеркивает актуальность патоморфологической части данного диссертационного исследования. Дифференциальная диагностика ФЛ *de novo* и ФЛ с участками гистологической трансформации — необходимое условие персонализированного подхода в онкогематологии. Совершенствование диагностических алгоритмов в этой области указывает на актуальные потребности диссертационной работы.

Цели и задачи исследования

Цель исследования обоснована и направлена на создание дифференцированной стратегии лечения больных нодальной ФЛ с учетом комплекса клиничко-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических параметров, влияющих на прогноз заболевания. Задачи исследования выстроены в логической последовательности: на первом этапе автор поставил задачу выполнить анализ клиничко-морфоиммуногистохимических, инструментальных и молекулярно-генетических характеристик у больных нодальной ФЛ 1-3А цитологического типа, далее - выявить прогностические факторы, ассоциированные с неблагоприятным течением заболевания, на заключительном этапе - разработать стратифицированный протокол дифференцированной терапии, который будет учитывать установленные прогностические маркеры.

Методология

Гительзон Екатерина Сергеевна выполнила работу на высоком научно-методическом уровне. В исследовании включено 433 больных с впервые диагностированной ФЛ 1-3А цитологического типа, которые получили специфическое лечение в период с 2001 г. по 2025 г. Материал представлен собственными проспективными данными и ретроспективно обработанным архивным материалом. 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. В отдельной главе представлены результаты дополнительного морфологического и иммуногистохимического анализа случаев ФЛ с учетом новой классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ (2024 г.).

Исследование состояло из трех этапов. На I этапе проведен анализ демографических, клинико-лабораторных, морфоиммуногистохимических 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. С учетом полученных результатов сформированы и охарактеризованы 3 группы больных: с наличием и 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. 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 ходе исследования диссертант определил ряд параметров, выступающих в качестве независимых прогностических факторов. Эти показатели влияют на общую и бессобытийную выживаемость пациентов с нодальной ФЛ, а также служат надёжными маркерами раннего прогрессирования заболевания. Среди ключевых прогностических параметров выделены: индекс пролиферативной активности Ki-67 > 35 %, 3А цитологический тип, наличие bulky (диаметр опухолевого очага превышает 6 см), длительность анамнеза менее 7 месяцев, отсутствие реаранжировки гена *BCL2*. В рамках диссертационной работы Е. С. Гительзон разработала оригинальную прогностическую модель РР13, которая показала высокую эффективность при распределении пациентов по группам риска. Далее автором классифицированы больные ФЛ на две группы в зависимости от статуса реаранжировки гена *BCL2*: *BCL2-R+* ФЛ и *BCL2-R-* ФЛ. Сравнительный анализ продемонстрировал статистически значимые различия между этими группами по ответу на противоопухолевую терапию — как при применении стандартных, так и высокодозных схем. На основе полученных данных Екатерина Сергеевна разработала инновационный стратифицированный протокол дифференцированной терапии нодальной ФЛ «FL-2022». В этот протокол интегрированы важнейшие клинико-морфоиммуногистохимические и генетические прогностические факторы. Практическое использование протокола «FL-2022» позволило заметно улучшить терапевтические показатели в обеих выделенных группах пациентов.

Практическая значимость

В ходе изучения клинико-биологического материала пациентов с первичными случаями нодальной ФЛ выявлены ключевые прогностические параметры — комплекс

клинико-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических показателей. Эти маркеры позволяют распределять больных по группам риска, прогнозировать вероятность развития раннего прогрессирования заболевания и оценивать риски ранней летальности (POD12, POD24). С учетом полученных данных автор разработала прогностическую модель, демонстрирующую прикладную ценность в клинической практике.

В диссертационном исследовании установлено пороговое значение показателя SUV — 13,0. Его превышение достоверно влияет на общую и бессобытийную выживаемость, а также обосновывает включение SUV в перечень дополнительных прогностических критериев. Полученные данные о необходимости оценки метаболической активности опухоли помогают принимать обоснованные решения при выборе терапевтической тактики.

Автором доказано, что отсутствие реаранжировки гена *BCL2* служит надёжным предиктором раннего прогрессирования ФЛ и коррелирует со снижением общей и бессобытийной выживаемости. На этой основе проведена стратификация пациентов на две клинико-биологически значимые группы: с наличием реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R+* ФЛ) и с ее отсутствием (*BCL2-R-* ФЛ). Сравнительный анализ выявил между ними принципиальные различия по биологическим характеристикам опухоли, противоопухолевому ответу на стандартные и высокодозные схемы лечения и долгосрочному прогнозу. С учётом выявленных прогностических факторов разработан уникальный протокол, который интегрирует молекулярно-генетические, морфологические и клинические маркеры; позволяет персонализировать лечебную стратегию для каждой группы больных; снижает риск раннего прогрессирования ФЛ; улучшает показатели долгосрочной выживаемости; оптимизирует выбор терапевтических режимов.

Практическая польза протокола заключается в переходе от унифицированных схем к персонализированной медицине, а также в повышении эффективности терапии за счёт дифференцированного применения стандартных и высокодозных режимов, сокращении числа неудачных лечебных попыток благодаря предварительной стратификации риска, рациональном использовании ресурсов здравоохранения (целевое назначение дорогостоящих препаратов пациентам с доказанной чувствительностью). Протокол «FL-2022» успешно применяется в гематологических отделениях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в ведущих клиниках Москвы, в региональных медицинских учреждениях РФ. Это подтверждает его готовность к широкому клиническому использованию и открывает новые возможности для повышения качества помощи больным ФЛ.

Для дифференциальной диагностики ФЛ *de novo* и ФЛ с участками гистологической трансформации (что особо подчёркивается в новой классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ, 2024) предложено оценивать экспрессию транскрипционных белков EZH2,

IRF8, CREBBP, c-Мус. Преимуществами методики являются: технологическая простота, масштабируемость, пригодность для рутинной диагностики.

В диагностический алгоритм ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и российские клинические рекомендации (2024 г.) включено определение реаранжировки *BCL2* как основного критерия установления диагноза классического варианта ФЛ.

При подозрении на трансформацию ФЛ алгоритм дополнен исследованием биоптата опухоли на наличие *del17p13*; мутации в 2–11 экзонах гена *TP53*.

Полученные результаты имеют существенную практическую значимость: они не только углубляют понимание биологии ФЛ, но и напрямую улучшают клиническую практику — от диагностики до персонализированного лечения. Внедрение разработанных инструментов (прогностической модели, протокола «FL-2022», диагностических критериев) способствует более точной стратификации риска, обоснованному выбору терапии, повышению выживаемости пациентов, оптимизации использования медицинских ресурсов.

Оформление и представление материала

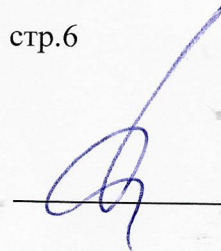
Автореферат характеризуется чёткой структурой и последовательной подачей материала. Изложение отличается логичностью и выполнено на высоком уровне оформления. Для лучшего восприятия информации автор активно использует наглядные элементы — таблицы и схемы, которые существенно облегчают усвоение представленных данных. В работе прослеживается глубокое понимание исследуемой проблемы и солидная научная эрудиция: автор опирается на современные отечественные и зарубежные научные источники. Автореферат полностью соответствует установленным требованиям и не содержит замечаний.

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, в которой решена научная проблема: впервые в России определены клинко-морфоиммуногистохимические, инструментальные и молекулярно-генетические факторы прогноза. Описан феномен временной гетерогенности когорты больных фолликулярной лимфомы. Полученные результаты крайне важны для практической работы и будут внедряться в практическую работу ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ.

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.blood.ru

Заведующий отделом онкогематологии
и вторичных иммунодефицитных заболеваний,
заведующий окружным гематологическим центром,
заведующий отделением трансплантации костного мозга,
гемопоэтических стволовых клеток и высокодозной химиотерапии
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
доктор медицинских наук
(111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр.6
Телефон: +7 (495) 304-30-39
Email: g.dudina@mknc.ru)



Галина Анатольевна Дудина

«16» декабря 2025 г.

Подпись д.м.н. Дудиной Г.А. «заверяю»:

Ученый секретарь
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
к.м.н.



Г.А. Косачева

Сведения об организации:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ);
Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6.
Телефон: 8 (495) 304-30-35 (доб. 1414) электронная почта: info@mknc.ru
<https://www.mknc.ru>