

ОТЗЫВ

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

Диссертационная работа на тему «Стратегия терапии нодальной фолликулярной лимфомы в зависимости от клиничко-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик» является крайне актуальной по нескольким причинам, связанным с современными тенденциями в онкогематологии и спецификой заболевания. Фолликулярная лимфома (ФЛ) характеризуется значительной гетерогенностью, что проявляется в разнообразии морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик опухоли. И хотя в лечении ФЛ достигнуты значительные успехи, у 20 % пациентов наблюдается раннее прогрессирование заболевания (POD24) и 40% больных в течение 5 лет случаются рецидивы, что указывает на необходимость дальнейшего совершенствования терапевтических подходов.

В современной клинической практике до сих пор не существовало чётких критериев для выбора терапии первой линии. Применяемые схемы лечения не учитывали молекулярно-генетические особенности опухоли, из-за чего их эффективность у ряда пациентов оставалась недостаточной. Кроме того, после обновления классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ (2024 г.) часть существующих прогностических моделей и индексов перестала соответствовать актуальным требованиям. В связи с этим возникла острая потребность в выявлении новых факторов, указывающих на неблагоприятный прогноз ФЛ, а также в разработке дифференцированных терапевтических стратегий. Существующее многообразие клиничко-морфологических и молекулярно-генетических вариантов ФЛ делает крайне важным создание персонализированных протоколов лечения, которые будут учитывать индивидуальные характеристики опухоли. На момент начала данного диссертационного исследования в России и за рубежом не было работ, которые системно интегрировали бы клиничко-морфоиммуногистохимические и молекулярно-генетические данные для разработки стратегии лечения нодальной ФЛ. Это подчёркивает высокую научную и практическую ценность проведённого исследования.

Таким образом, диссертационная работа Гительзон Екатерины Сергеевны посвящена одной из ключевых проблем современной онкогематологии — переходу от стандартных схем терапии к персонализированным стратегиям, основанным на всесторонней оценке биологических особенностей опухоли. Актуальность исследования обусловлена общемировым трендом на персонализированный подход к лечению и

реальной потребностью системы здравоохранения в эффективных алгоритмах диагностики и терапии пациентов с данным диагнозом.

Цели и задачи исследования

Цель исследования представляется обоснованной: разработать стратегию дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом клинико-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических факторов прогноза.

Задачи сформулированы чётко и выстроены в логической последовательности: сначала проводится комплексный анализ клинико-морфоиммуногистохимических, инструментальных и молекулярно-генетических характеристик в группе пациентов с нодальной ФЛ; затем выявляются факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом; на заключительном этапе разрабатывается стратифицированный протокол дифференцированной терапии, учитывающий установленные прогностические факторы.

Методология

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. В исследовании включено 433 больных с впервые диагностированной ФЛ 1-3А цитологических типов, которые получили специфическое лечение в период с 2001 г. по 2025 г. Материал представлен собственными проспективными данными и ретроспективно обработанным архивным материалом. 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 проведенного исследования автором установлено, что ряд параметров выступают независимыми прогностическими факторами, влияющими на общую и бессобытийную выживаемость больных нодальной ФЛ, а также служат надёжными

маркерами раннего прогрессирования заболевания. К таким параметрам относятся: уровень индекса пролиферативной активности Ki-67, превышающий 35 %, 3А цитологический тип опухоли, наличие bulky (диаметр опухолевого очага более 6 см), продолжительность анамнеза заболевания менее 7 месяцев, отсутствие реаранжировки гена *BCL2*. В рамках диссертационной работы Екатериной Сергеевной создана оригинальная прогностическая модель РР1З, продемонстрировавшая высокую стратификационную способность.

Автором проведена стратификация больных ФЛ на две группы в зависимости от наличия или отсутствия реаранжировки гена *BCL2* (*BCL2-R+/-*). Сравнительный анализ показал статистически значимые различия между группами в ответе на противоопухолевую терапию как при стандартных, так и при высокодозных режимах лечения. На основе полученных данных Гительзон Е.С. разработан инновационный стратифицированный протокол дифференцированной терапии нодальной ФЛ — «FL-2022». В нём комплексно учтены клиничко-морфоиммуногистохимические и генетические прогностические факторы. Применение данного протокола позволило существенно улучшить результаты терапии в обеих выделенных группах больных (*BCL2-R+/-* ФЛ).

Практическая значимость

В ходе анализа клиничко-биологического материала больных с первичными случаями нодальной ФЛ выявлены ключевые прогностические параметры — клиничко-морфоиммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы. Эти показатели позволяют распределять пациентов по группам риска и определять факторы, ассоциированные с повышенным риском раннего прогрессирования заболевания и ранней летальности (POD12, POD24).

Автор диссертации разработал прогностическую модель, пригодную для оценки риска у больных с первичным диагнозом нодальной ФЛ 1–3А цитологического типа. В процессе исследования также установлено пороговое значение показателя SUV — 13,0. Данный параметр оказывает существенное влияние на общую и бессобытийную выживаемость больных, что обосновывает его использование в качестве дополнительного прогностического критерия при выборе терапевтической тактики.

Диссертационное исследование Гительзон Е.С. определило, что отсутствие реаранжировки *BCL2* является значимым прогностическим маркером при нодальной ФЛ, ассоциированным со снижением общей и бессобытийной выживаемости, а также с прогнозированием раннего прогрессирования. С учетом этого автор разделил пациентов на две группы: с наличием/отсутствием реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R+/-*). Выделенные группы демонстрируют различия в биологических характеристиках опухоли, в эффективности стандартных и высокодозных схем терапии и в прогнозе. С учётом полученных результатов разработан инновационный протокол дифференцированной терапии нодальной ФЛ — «FL-2022». Этот стратифицированный протокол, интегрирующий выявленные прогностические факторы, создаёт предпосылки для снижения риска раннего прогрессирования болезни и улучшения долгосрочных показателей выживаемости. Внедрение предложенного подхода в клиническую практику способно повысить качество медицинской

помощи пациентам с ФЛ. В настоящее время протокол «FL-2022» успешно применяется в гематологических отделениях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в московских клиниках и в региональных медицинских учреждениях 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 с-Мус. 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 выстроен последовательно и структурированно, изложение материала отличается логичностью и высоким уровнем оформления. Для наглядности в работе использованы таблицы и схемы, которые эффективно способствуют усвоению представленной информации. Автор демонстрирует основательное знание проблемы и широкую научную эрудицию, опираясь на актуальные отечественные и зарубежные исследования. Автореферат не вызывает замечаний и соответствует предъявляемым требованиям.

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 крайне важны для практической работы и будут внедряться в практическую работу клинко-диагностических подразделений ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ. Работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.2. Патологическая анатомия.

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 гематологическим отделением №11
ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ,
доктор медицинских наук



Капланов Камиль Даниялович

Подпись Капанова К. Д. заверяю
Заместитель главного врача по кадрам



«12» декабря 2025 г.

Сведения об организации:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ);
Фактический адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;
электронная почта: botkinhospital@zdrav.mos.ru;
Телефон: +7 (499) 490-03-03