

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

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — вторая по частоте встречаемости В-клеточная опухоль, характеризующаяся выраженной гетерогенностью течения. Несмотря на достигнутые успехи в терапии, 20% пациентов сталкиваются с ранним прогрессированием заболевания (POD24) и рецидивами, что диктует необходимость совершенствования подходов к лечению. В клинической практике до настоящего времени отсутствовали чётко сформулированные критерии выбора терапии первой линии. Режимы терапии применялись без учёта молекулярно-генетических особенностей опухоли, что снижало эффективность лечения у отдельных подгрупп пациентов. Существующие прогностические модели и индексы частично утратили актуальность после пересмотра классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ (2024). Это создало потребность в идентификации новых факторов неблагоприятного прогноза и разработке стратифицированных подходов к терапии. Многообразие клиничко-морфологических и молекулярно-генетических вариантов ФЛ требует создания дифференцированных протоколов терапии, учитывающих индивидуальные характеристики опухоли. Особенно значимо изучение роли реаранжировки *BCL2* как потенциального маркера, позволяющего выделить подгруппы пациентов с различным прогнозом и ответом на терапию. На момент начала диссертационного исследования в России и мире отсутствовали работы, системно объединяющие клиничко-морфоиммуногистохимические и молекулярно-генетические данные для формирования стратегии терапии нодальной ФЛ. Это подчёркивает крайнюю значимость проведённого исследования.

Таким образом, диссертационное исследование Гительзон Екатерины Сергеевны затрагивает одну из наиболее острых проблем современной онкогематологии — необходимость перехода от унифицированных схем терапии к персонализированным стратегиям, основанным на комплексной оценке биологических характеристик опухоли. Актуальность работы не вызывает никаких сомнений и подтверждается как мировой тенденцией к индивидуализации онкологического лечения, так и практической потребностью здравоохранения в эффективных алгоритмах ведения и лечения пациентов с фолликулярной лимфомой.

Цели и задачи исследования

Цель работы представляется вполне логичной: разработать стратегию дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом клинкоморфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических факторов прогноза. Задачи выстроены лаконично и последовательно — от проведения анализа клинкоморфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических признаков в группе нодальной ФЛ и определения факторов неблагоприятного прогноза до разработки стратифицированного протокола дифференцированной терапии больных с учетом обнаруженных факторов прогноза.

Методология

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. В исследование было включено 433 пациента 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, клинко-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 исследовании показано, что индекс пролиферативной активности Ki-67 > 35 %, 3А цитологический тип, наличие bulky (размеры опухоли > 6 см), короткий анамнез заболевания менее 7 месяцев 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 диссертационного исследования разработана оригинальная прогностическая модель РР13, обладающая высокой прогностической ценностью.

Гительзон Е.С. сформированы две группы больных ФЛ - с наличием и отсутствием реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R+/-*), получены существенные 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 клинико-морфоиммуногистохимические и генетические факторы прогноза («FL-2022»), который продемонстрировал свою высокую результативность и позволил в обеих группах (*BCL2-R+/-* ФЛ) улучшить результаты лечения.

Практическая значимость

В результате анализа клинико-биологического материала от пациентов с первичными случаями нодальной ФЛ установлены значимые прогностические параметры: клинико-морфоиммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы. Они дают возможность: проводить стратификацию больных по группам риска; выявлять факторы, повышающие вероятность раннего прогрессирования болезни и ранней летальности (POD12, POD24). Автором диссертации предложена прогностическая модель, которая может успешно применяться для оценки риска у пациентов с первичным диагнозом нодальной ФЛ 1–3А цитологического типа. В ходе исследования также определено пороговое значение SUV — 13,0. Этот показатель оказывает влияние на общую и бессобытийную выживаемость больных, поэтому его следует учитывать как дополнительный прогностический критерий при выборе метода лечения.

Диссертационное исследование выявило, что реаранжировка *BCL2* служит значимым прогностическим маркером при нодальной ФЛ. Исходя из этого, автор классифицировал пациентов на две группы — с наличием (*BCL2-R+*) и отсутствием (*BCL2-R-*) реаранжировки *BCL2*. Эти группы демонстрируют различия в биологических свойствах, динамике заболевания, эффективности стандартных и высокодозных схем лечения, а также в прогнозе. На основании полученных данных предложен оригинальный протокол дифференцированной терапии нодальной ФЛ. Разработка стратифицированного протокола терапии («FL-2022») с учётом выявленных прогностических факторов открывает возможности для снижения риска раннего прогрессирования и улучшения долгосрочных результатов лечения. Внедрение таких подходов в клиническую практику способно повысить качество помощи пациентам с ФЛ. 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 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 отличается чёткой структурой, логичностью изложения и грамотностью оформления. В работе представлен наглядный иллюстративный материал — таблицы и схемы, которые существенно облегчают восприятие информации. Автор демонстрирует глубокое понимание темы и широкую эрудицию, опираясь как на зарубежные, так и на отечественные научные источники. К представленному автореферату замечаний нет.

Заключение

Диссертация Гительзон Екатерины Сергеевны на тему «Стратегия терапии нодальной фолликулярной лимфомы в зависимости от клиничко-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 важная проблема медицины. Полученные результаты крайне важны для практической работы и будут внедряться в практическую работу патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

По актуальности, научной новизне и практической значимости работа отвечает всем требованиям. Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Гительзон Екатерины Сергеевны «Стратегия терапии нодальной фолликулярной лимфомы в зависимости от клиничко-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой,

в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой 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 патологоанатомическим отделением
отдела морфологической и молекулярно-генетической
диагностики опухолей


ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
д.м.н.

**Рогожин Дмитрий Викторович**

Подпись Рогожина Д. В. заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
Минздрава России, к.м.н.

**Кубасова Ирина Юрьевна**

«12» декабря 2025 г.

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России);
Фактический адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24;
Почтовый адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24;
электронная почта: feedback@ronc.ru;
Телефон: + 7-499-444-24-24, сайт: ronc.ru