

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

официального оппонента Семочкина Сергея Вячеславовича, доктора медицинских наук, заведующего группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на диссертационную работу Гительзон Екатерины Сергеевны по теме: «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 диссертационного исследования

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является вторым по распространенности вариантов НХЛ в европейской популяции. За последние два десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании биологии фолликулярной лимфомы. Становится ясной рекуррентных мутаций в генах, кодирующих гистоны, сигнальные пути JAK-STAT, NF- $\kappa$ ppB и ранних драйверных мутаций в генах, регулирующих хроматин, включая *CREBBP*, *EZH2* и *KMT2D*. При этом у одного пациента одновременно могут быть сложные сочетания проявлений молекулярно-генетической и клональной гетерогенности и индивидуальных особенностей опухолевого микроокружения, что делает персонализированные подходы к лечению ФЛ достаточно сложной проблемой.

Исторически ФЛ считается неизлечимым заболеванием, но при этом медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов при этом заболевании стала весьма продолжительной. Подходы к лечению пациентов с впервые диагностированной ФЛ различаются от наблюдения или применения только

ритуксимаба у пациентов с низкой опухолевой нагрузкой до интенсивной иммунохимиотерапии при высокой опухолевой нагрузке. Для рецидивов ФЛ характерно укорочением сроков удержания ремиссии с каждой линией терапии. И хотя у 10% больных наблюдается стабилизация ФЛ долгие годы, не требующая проведения лечения, у большинства больных заболевание прогрессирует, требуя начала системной иммунохимиотерапии и остается одной из распространенных причин смертности. Множественная гетерогенность ФЛ создает проблему для клиницистов, которым необходимо учитывать возраст, сопутствующую патологию, вероятность рецидива и доступность лечения при принятии решения о наиболее подходящей терапии в каждый момент времени. Обращение диссертанта к исследованию прогностической значимости клинических, морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических признаков при ФЛ, а также формирование персонализированного подхода к лечению с учетом обнаруженных признаков — своевременны и обоснованы клинической потребностью. Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Гительзон Екатерины Сергеевны не вызывает сомнений.

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

Работа опирается на клинико-морфологическую парадигму ФЛ с учетом обновленных данных классификации гематолимфоидных опухолей Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (2024 г.) и современных критериев диагностики, соответствует паспортам специальностей 3.1.28. Гематология и переливание крови; 3.3.2. Патологическая анатомия.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов обеспечивается использованием современных методов исследований, репрезентативностью выборки, дизайном работы и статистическими методами обработки материала. В работе подробно освещены все этапы исследования, сопровождаемые необходимым количеством иллюстративного материала,

таблиц и графиков. Выводы аргументированы и логично вытекают из данных проведенных исследований.

По теме диссертации опубликовано 60 научных работ, в том числе 19 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 19 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus, WoS). Результаты работы также представлены в 5 монографиях и в 1 статье в международном журнале. Полученные соискателем результаты представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на конгрессах, съездах и конференциях, включая постерные доклады и устные выступления.

### **Научная новизна и теоретическая значимость работы**

Диссертант впервые в России, проанализировав клиничко-морфоиммуногистохимические, инструментальные и молекулярно-генетические данные 362 первичных случаев нодальной ФЛ, разработал уникальную прогностическую модель, которая позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью стратифицировать больных на группы риска. Автор впервые дифференцирует два этапа болезни: ранние неблагоприятные события (до 2 лет) и поздние, отличающиеся по интенсивности и факторам риска.

В ходе диссертационного исследования Гительзон Е.С. впервые определила прогностическая значимость реаранжировки *BCL2*, что позволило ей сформировать две группы больных: с наличием и отсутствием реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R+/-*), и сопоставить эти группы между собой по клиничко-морфоиммуногистохимическим, молекулярно-генетическим, метаболическим характеристикам опухоли, противоопухолевому ответу и прогнозу. Полученные соискателем результаты были опубликованы до анонсирования новой классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ (2024), которая указывает на необходимость определения реаранжировки гена *BCL2*, что подчеркивает практическую ценность данной диссертационной работы. Гительзон Е.С.,

получив уникальные результаты, разработала новый оригинальный стратифицированный протокол дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ, который учитывает клиничко-морфоиммуногистохимические и генетические факторы прогноза («FL-2022»). Проведя терапию 71 больному, продемонстрирована высокая эффективность данного лечения.

Гительзон Е.С. с учетом современных критериев диагностики ФЛ, применив уникальную иммуногистохимическую панель с включением белков – регуляторов транскрипции, дифференцировала случаи *de novo* и с признаками гистологической трансформации, достоверно отличающиеся по клиничко-морфологическим и иммуногистохимическим характеристикам.

### **Практическая значимость**

Представленная в работе стратификация больных ФЛ на группы риска позволила дифференцировать группу больных, имеющую высокие риски раннего прогрессирования опухоли. С учетом полученных клиничко-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических признаков соискателем разработан новый оригинальный протокол дифференцированной терапии больных ФЛ, позволивший снизить риски раннего прогрессирования и существенно улучшить результаты лечения. Протокол используется в практической работе гематологических отделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, клиниках г. Москвы, региональных клиниках Российской Федерации. В диагностический алгоритм обследования больных ФЛ 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 рекомендовано исследование биоптата опухоли на наличие *del17p13/mutTP53*.

### **Оценка структуры и содержания работы**

Диссертация имеет логичное построение и представлена следующими подразделами: введение, обзор литературы (глава 1), материалы и методы

(глава 2), результаты и обсуждение (3-7 главы), заключение, выводы, практические рекомендации, списки сокращений и литературы, одно приложение. Библиографический указатель представлен 406 источниками, из которых 387 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 30 таблиц и 82 рисунков.

В разделе «Введение» соискатель подробно освещает актуальность темы, степень ее разработанности, логично сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы написан детально, где автор лаконично освещает проблемы, связанные с ФЛ. Представлены ключевые понятия, дана короткая историческая справка, разобраны механизмы патогенеза заболевания, освещены проблемы клинической, морфологической и молекулярно-генетической гетерогенности ФЛ с учетом классификации ФЛ в редакции 4-го издания классификации ВОЗ (2017) и 5-го издания (2024).

Гительзон Е.С. выполнена большая работа по анализу публикаций, посвященных стратификации больных на группы риска с применением уже имеющихся прогностических индексов. В отдельном разделе соискатель освещает применяемые терапевтические подходы в лечении первичных случаев ФЛ. Представленные в обзоре литературы данные подтверждают актуальность настоящего исследования.

Глава 2 включает материалы и методы, где дан схематично дизайн исследования, наглядно и последовательно представлены этапы работы, дана общая характеристика больных, диагностические алгоритмы, критерии оценки противоопухолевого ответа, приведено детальное описание протоколов лечения больных и методики проведения статистического анализа.

Главы 3, 4, 5 посвящены результатам работы, где автор поэтапно выполняет поиск прогностических признаков. Итогом данной части работы явилась разработка прогностической модели для ФЛ, применяющейся для стратификации больных на группы риска. Обнаруженный в ходе работы

генетический прогностический признак - реаранжировка гена *BCL2* – позволил соискателю выделить две группы больных – с наличием/отсутствием реаранжировки гена *BCL2*, отличающихся по клиническим и морфо-иммуногистохимическим характеристикам, противоопухолевому ответу при проведении как стандартных, так и интенсивных режимов лечения.

В главе 6 представлен разработанный Гительзон Е.С. новый оригинальный протокол дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом обнаруженных факторов прогноза («FL-2022») и результаты терапии согласно данному протоколу лечения.

В главе 7 автор, опираясь на современные критерии диагностики ФЛ, демонстрирует достоверные различия в экспрессии белков – регуляторов транскрипции между трансформированными вариантами ФЛ и *de novo*, а также в зависимости от наличия/отсутствия реаранжировки гена *BCL2*, что позволяет рекомендовать исследование данных маркеров в диагностике ФЛ.

В «Заключении» обобщены полученные результаты диссертационной работы, представлена научная новизна и практические рекомендации их применения. Выводы, представленные в диссертации, соответствуют цели и поставленным задачам. Выводы обоснованы и логически следуют из ранее представленных данных.

### **Недостатки по содержанию и оформлению работы**

Существенных замечаний по поставленным в работе целям и задачам, выбору методических подходов и обоснованности выдвинутых автором положений и выводов нет. Работа заслуживает безусловной положительной оценки.

Порядке дискуссии хотелось задать соискателю несколько вопросов, никак не влияющих на положительную оценку работы.

1. Как по вашему мнению объясняется факт преобладания цитологического варианта 3А (OR 5,56) и большей частоты ранний прогрессии (OR 10,13) у пациентов группы с гомогенным накоплением

18F-ФДГ с SUV <13? Логически казалось бы, что это самая «индолентная» категория пациентов, но на практике получается не так.

2. Основываясь на ваших и литературных данных, есть ли какая-то взаимосвязь между пятью исследованными однонуклеотидными полиморфизмами (rs12670401, rs6464926, rs2072407, rs734005 и rs734004) гена EZH2 и усилением функции ферментативного домена белка EZH2 (активирующие мутации), что можно было бы учесть в будущем при назначении таких регуляторов транскрипции, как таземетостат?

### **Заключение**

Диссертационная работа Гительзон Екатерины Сергеевны на тему «Стратегия терапии нодальной фолликулярной лимфомы в зависимости от клинико-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Звонкова Евгения Евгеньевича и доктора биологических наук, профессора Ковригиной Аллы Михайловны, и содержит решение актуальной научно-практической проблемы – определению факторов неблагоприятного прогноза клинического исхода больных нодальной фолликулярной лимфомой, получивших лечение по современным протоколам терапии, и разработке протокола дифференцированной терапии больных с учетом выявленных признаков, который позволил существенно улучшить результаты лечения.

Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне. Полученные результаты имеют несомненный практический интерес и могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует

требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (в ред. от 16.10.2024 г.) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Гительзон Екатерина Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови),

зав. группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им.

П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.

Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови)

**Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:**

Ученый секретарь ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им.

Н.И. Пирогова Минздрава России, доцент, к.м.н.

15 декабря 2025 г.

Семочкин С.В.

Демина О.М.



ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

Юридический адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

Фактический адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6.

Тел./факс: +7 (495) 434-84-64, email: uchsovet@rsmu.ru