

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, руководителя отделения клинической гематологии и иммунотерапии, заведующего кафедрой гематологии и клинической трансфузиологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Митиной Татьяны Алексеевны на диссертационную работу Гительзон Екатерины Сергеевны по теме: «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 диссертационного исследования

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – это лимфопролиферативное заболевание с множеством клинических проявлений и моделей поведения. У 80% больных наблюдаются долгосрочные ремиссии после стандартных режимов иммунохимиотерапии. В тоже время у 20% случается раннее прогрессирование опухоли, что существенно снижает продолжительность жизни больных (в случае развития раннего рецидива/прогрессии 5-летняя общая выживаемость составляет 35%-50%). Случаи ФЛ при раннем рецидиве/прогрессии, как правило, рефрактерны к анти-CD20 антителам и к алкилаторам (так называемая «двойная рефрактерность»), имеют множественные рецидивы и подвергаются гистологической трансформации опухоли в более агрессивный вариант (диффузную В-крупноклеточную лимфому). Идентификация таких больных, относящихся к группе высокого риска раннего рецидива/прогрессии - основная задача исследователей, направленная на снижение рисков смерти, гистологической трансформации и оптимизацию протоколов лечения. Изучение соискателем прогностической значимости клинико-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических признаков при ФЛ, стратификация больных на группы риска с учетом обнаруженных признаков, а также разработка протокола терапии первичных больных нодальной ФЛ, направленного на улучшение результатов

лечения, подчеркивают практическую значимость данного диссертационного исследования. Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Гительзон Екатерины Сергеевны не вызывает сомнений.

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

В основе диссертационной работы лежит интегральный диагностический подход, базирующийся на современных клинических, морфологических, иммуногистохимических, молекулярных и генетических критериях диагностики ФЛ согласно классификации гемопозитической и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 4-го и 5-го изданий, 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

Впервые в России Гительзон Екатериной Сергеевной при анализе клинико-морфоиммуногистохимических, инструментальных и молекулярно-генетических данных 362 первичных случаев нодальной ФЛ разработана уникальная прогностическая модель для ФЛ, которая учитывает совершенно новые прогностические признаки - срок развития болезни и морфологические особенности опухоли. Применение данной модели в реальной практике продемонстрировало ее высокую стратификационную способность.

Интересной находкой оказались различия в прогнозировании ранних и поздних неблагоприятных событий. Автор в ходе своего анализа выделяет два вида прогностических признаков: ориентированные на долгосрочные события (РР1З, отсутствие реаранжировки *BCL2*) и ранние события (РРЗ средний/высокий риск, *earlyF*, отсутствие реаранжировки *BCL2*).

В ходе диссертационного исследования Екатерина Сергеевна заблаговременно до анонсирования новой классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ (5-е издание) подчеркивает важность выполнения генетического анализа на обнаружение реаранжировки *BCL2* при диагностике ФЛ. Определив прогностическую значимость реаранжировки *BCL2*, Гительзон Е.С. сформировала две группы больных: с наличием и отсутствием реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R+/-*), которые имеют достоверно значимые отличия по клинико-морфоиммуногистохимическим характеристикам, противоопухолевому ответу и прогнозу.

Сформулированные выводы диссертационной работы Екатерины Сергеевны являются оригинальными, имеют научно-практическое значение для формирования тактики ведения больного ФЛ. С учетом полученных результатов впервые в России автором разработан оригинальный протокол дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ, который учитывает клинико-морфоиммуногистохимические и генетические факторы прогноза («FL-

2022»). Эффективность лечения согласно данного протокола в группах *BCL2-R+/-* ФЛ оказалась существенно выше по сравнению с имеющимися режимами терапии, применяемыми в реальной клинической практике.

Отдельная глава диссертационной работы посвящена дополнительному морфоиммуногистохимическому анализу биоптатов опухоли, включенных в исследование. Екатерина Сергеевна, проведя детальный клинический анализ данных и морфоиммуногистохимический анализ материала с использованием белков EZH2, c-Мус, IRF8, CREBBP, дифференцировала случаи *de novo* и с признаками гистологической трансформации. Сопоставим группы между собой, автором получены достоверные отличия по клинико-морфоиммуногистохимическим характеристикам.

Практическая значимость

С учетом анализа клинико-биологического материала первичных случаев нодальной ФЛ Гительзон Е.С. определены клинико-морфоиммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза, определяющие стратификацию больных на группы риска, а также определены факторы риска раннего прогрессирования и ранней летальности (POD12, POD24). Полученные прогностические признаки легли в основу нового оригинального протокола дифференцированной терапии больных ФЛ, направленный на снижение рисков раннего прогрессирования и улучшение результатов лечения. Протокол нашел широкое применение 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 написана в традиционном стиле, состоит из следующих подразделов: 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» представлена актуальность выбранной темы, степень ее разработанности, логично сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, внедрение результатов. Для достижения поставленной цели соискателем определены 6 задач, решение которых отражено в результатах собственных исследований и положениях, выносимых на защиту.

В обзоре литературы представлено текущее состояние изучаемой проблемы: общие сведения и ключевые понятия, короткая историческая справка, разобраны механизмы патогенеза ФЛ, освещены проблемы гетерогенности опухоли, разобрана классификация ФЛ в редакции 4-го (2017) и 5-го изданий (2024). Соискатель освещает применяемые терапевтические подходы в лечении первичных случаев ФЛ. Представленные в обзоре литературы данные подтверждают актуальность настоящего исследования.

В главе «Материалы и методы» подробно представлена характеристика 362 пациентов, включенных в анализ. Описан дизайн диссертационной работы, который включает 3 этапа исследования:

1. Анализ демографических, клинико-лабораторных, морфоиммуногистохимических признаков и разработка новой прогностической модели.

2. Включение в анализ инструментальных и молекулярно-генетических признаков и с учетом полученных результатов – разработка протокола “FL-2022”

3. Оценка эффективности разработанного протокола лечения. В работе подробно описаны диагностические алгоритмы, критерии оценки противоопухолевого ответа, приведено описание протоколов лечения больных и методики проведения статистического анализа.

Главы 3, 4, 5 посвящены результатам работы, где Екатерина Сергеевна в ходе своего анализа данных получила статистически значимые прогностические признаки, ассоциированные со снижением общей и бессобытийной выживаемости больных, которые легли в основу предложенного автором протокола лечения.

В главе 6 автор представлен новый оригинальный протокол дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом обнаруженных факторов прогноза («FL-2022») и результаты лечения согласно данного протокола.

В главе 7 автор демонстрирует различия между трансформированными вариантами ФЛ и *de novo*, используя современные критерии диагностики ФЛ и новую иммуногистохимическую панель с включением антител к транскрипционным белкам. Полученные результаты обоснованно позволяют рекомендовать применение данных маркеров для установления морфоиммуногистохимического варианта ФЛ.

В разделе «Заключение» автором выполнено обобщение полученных результатов и сопоставление собственных данных с результатами исследований других авторов.

Представленные выводы соответствуют целям и задачам, отражают основные результаты диссертационного исследования. Практические

рекомендации логично вытекают из результатов выполненной научной работы и несомненно будут востребованы специалистами, занимающимися лечением пациентов с ФЛ.

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.

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.

Официальный оппонент

Руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, заведующий кафедрой гематологии и клинической трансфузиологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», д.м.н

Митина Т.А.

Подпись **Митиной Татьяны Алексеевны** заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», д.м.н., профессор

Берестень Н.Ф.

15 сентября 2025

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»,

Юридический адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, дом 61/2

Фактический адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, дом 61/2

Тел./факс: +7(499) 6740709, email: mz_moniki_info@mosreg.ru

