

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Байкова Вадима Валентиновича, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на диссертационную работу Гительзон Екатерины Сергеевны по теме: «Стратегия терапии нодальной фолликулярной лимфомы в зависимости от клинкоморфоиммуногистохимических 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) – одна из наиболее часто встречающихся лимфом. Опухоль характеризуется значительной гетерогенностью молекулярно-генетических, патогенетических, морфологических и клинических признаков. В зависимости от количества крупных клеток принято различать 3 степени злокачественности ФЛ (син.: grade, цитологический тип), причем начиная с 2008 г классификация ВОЗ позволяет диагностировать grade 1 и 2 совместно ввиду отсутствия различий в клиническом течении и прогнозе. Наличие транслокации t(14;18), которая несколько десятилетий назад казалась основным генетическим признаком ФЛ, подтверждается только в 60-90% наблюдений, ее частота меньше в опухолях высокой степени злокачественности.

Более 2/3 пациентов с ФЛ к моменту диагностики имеют распространенные стадии болезни. На ранней стадии около половины пациентов сохраняет длительные полные ремиссии после

моноиммунотерапии, а у ряда пациентов даже без терапии прогрессии болезни нет. Однако у части пациентов как на ранних, так и (преимущественно) на поздних стадиях, наблюдается раннее прогрессирование или классическое ремитирующее течение заболевания – с чередованием ремиссий и рецидивов, причем с увеличением количества линий терапии продолжительность ремиссий сокращается.

ФЛ grade 1-2 в большинстве случаев протекает индолентно, при grade 3 существенно возрастают риски рецидива и гистологической трансформации, что отражается на выживаемости больных. В то же время зависимость течения от степени злокачественности лимфомы не является абсолютной. Предпринимались попытки связать мутационный профиль ФЛ с прогнозом, однако самостоятельную прогностическую ценность, вероятно, имеет только мутация *TP53* (Pastore A, et al., 2015 и др.).

С учетом изложенного неудивительно, что поиск прогностических факторов ФЛ по-прежнему остается в центре внимания. С улучшением понимания патогенетических механизмов и клинических характеристик ФЛ стало очевидно, что ни один клинический или морфологический параметр не является достаточным для достоверной оценки прогноза ФЛ, что подчеркивает важность оценки комплекса клинико-лабораторных и морфологических факторов. Соискатель применила именно такой подход, стратифицировала больных на группы риска с учетом обнаруженных признаков и разработала протокол терапии, направленный на улучшение результатов лечения. Это обосновывает актуальность темы диссертационной работы и подчеркивает ее практическую значимость.

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

Для разработки индивидуализированных терапевтических стратегий использован интегральный подход, основанный на анализе современных

клинических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик ФЛ. Он находится в русле рекомендаций классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей (4-е дополненное и 5-е издания (2017, 2024 гг.)). Изучена ассоциация комплекса перечисленных признаков с прогнозом и ответом на терапию. Таким образом, работа соответствует паспортам специальностей 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов обеспечивается репрезентативностью выборки, использованием современных методов исследований, логичным дизайном работы и использованием адекватных задачам методов статистической обработки материала. В работе подробно освещены все этапы исследования, они сопровождаются необходимым количеством иллюстративного материала, таблиц и графиков. Выводы аргументированы и логично вытекают из результатов 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 и доктора наук, из них 19 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus, WoS). Кроме того, результаты работы изложены в 5 монографиях и в 1 статье в международном журнале. Полученные соискателем результаты неоднократно докладывались в виде устных и постерных сообщений, тезисов на конгрессах, съездах и конференциях в России и за рубежом.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

На основе анализа клинических, морфологических, иммуногистохимических, инструментальных и молекулярно-генетических

данных 362 первичных наблюдений нодальной ФЛ Гительзон Е.С. впервые в России разработала уникальную прогностическую модель, которая обладает высокой стратификационной способностью. Автор разделила неблагоприятные события на два периода – ранний (POD24) и поздний. На основе статистического анализа были предложены новые пороговые значения двух лабораторных признаков – активности ЛДГ и концентрации гемоглобина; объединив их, автор обосновала ценность нового прогностического признака, ориентированного на ранние неблагоприятные события.

В ходе диссертационного исследования автор впервые указала на необходимость выполнения генетических исследований при диагностике ФЛ. В работе обоснована прогностическая значимость реаранжировки *BCL2*. При сравнительной оценке групп пациентов с наличием и отсутствием реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R+/-*) получены значимые различия клинических, морфологических и иммуногистохимических характеристик, прогноза и ответа на терапию. Сделанные соискателем выводы о необходимости интегрального подхода к диагностике ФЛ являются более точными и обоснованными, чем рекомендации, данные в новой классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ (5-е издание), что подчеркивает оригинальность и ценность диссертационной работы.

Итогом исследования явилась разработка соискателем оригинального стратифицированного протокола дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ, который учитывает клинические, морфологические, иммуногистохимические характеристики и генетические факторы прогноза («FL-2022»). Этот протокол позволил существенно улучшить результаты лечения в группах как *BCL2-R*-позитивной, так и негативной ФЛ.

Отдельная глава диссертационной работы посвящена иммуногистохимическому анализу биоптатов опухоли с использованием ряда антител к сигнальным молекулам, в т.ч. к транскрипционным факторам. Поводом к проведению этого фрагмента исследования, вероятно, послужили анонс нового издания классификации ВОЗ, в котором были уточнены критерии диагностики ФЛ, особенно 3-й степени, а также полученные в ходе анализа данные о гетерогенности классического варианта ФЛ. На основании

тщательного анализа клинических, морфологических, иммуногистохимических и генетических характеристик, включающих оценку экспрессии EZH2, c-Myc, IRF8, CREBBP, Гительзон Е.С. удалось дифференцировать случаи ФЛ grade 3 – *de novo* и возникшие в результате гистологической трансформации.

Практическая значимость

Стратификация больных ФЛ на группы риска позволила соискателю идентифицировать группу больных высокого риска в отношении раннего прогрессирования опухоли (POD24), попытки решить эту задачу формируют сегодня основной тренд научных исследований, посвященных ФЛ, в мире. На основе ряда клинических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических признаков Гительзон Е.С. разработала оригинальный протокол стратификации и дифференцированной терапии больных ФЛ, направленный на снижение рисков раннего прогрессирования и улучшение результатов 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 включает следующие подразделы: 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 содержит 406 источников, из которых 387 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы в 30 таблицах и 82 рисунках.

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

Обзор литературы представляет собой детальное, но емкое освещение ключевых проблем, связанных с ФЛ. Приведены основные понятия, дана короткая историческая справка, рассмотрены механизмы патогенеза заболевания, освещены проблемы клинической, морфологической и молекулярно-генетической гетерогенности ФЛ, подробно описаны варианты ФЛ согласно классификации ФЛ в редакции 4-го переработанного и 5-го издания классификации ВОЗ (2017, 2024).

Гительзон Е.С. выполнена большая работа по анализу публикаций, посвященных стратификации больных на группы риска с применением уже имеющихся прогностических индексов. В специальном разделе соискатель освещает применяемые терапевтические подходы в лечении первичных случаев ФЛ. Обзор литературы фактически является убедительным обоснованием актуальности настоящего исследования.

Глава 2 включает описание материалов и методов исследования, схематично описан дизайн, наглядно и последовательно представлены этапы работы, дана общая характеристика больных, диагностические алгоритмы, приведены сведения о методике иммуногистохимического исследования с критериями оценки результатов, дан обзор использованных в работе методов цитогенетического и молекулярно-генетического исследования, подробно изложены критерии оценки ответа на терапию, приведено детальное описание протоколов лечения больных и методики проведения статистического анализа.

В главах 3, 4, 5 последовательно излагаются результаты работы. Приведены этапы анализа данных, описаны статистически значимые

прогностические признаки, ассоциированные со снижением общей и бессобытийной выживаемости больных. Эти признаки положены в основу формирования протокола лечения.

В главе 6 описан оригинальный протокол дифференцированной терапии больных с нодальной ФЛ с учетом факторов, имеющих ассоциацию с прогнозом («FL-2022») и приведены результаты лечения согласно этому протоколу.

В главе 7 автор, опираясь на современные критерии диагностики ФЛ и используя оригинальную иммуногистохимическую панель с включением антител к белкам-регуляторам транскрипции, имеющим значение в патогенезе, демонстрирует различия между трансформированными и *de novo* вариантами ФЛ. Полученные результаты позволяют уверенно рекомендовать оценку экспрессии этих маркеров для диагностики морфологического и патогенетического варианта ФЛ.

В «Заключении» обобщены полученные результаты, описана научная новизна, сформулированы практические рекомендации. Выводы обоснованы, логически следуют из полученных данных, соответствуют цели и поставленным задачам.

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. Тем не менее, в тексте встречаются отдельные неудачные формулировки. Так, автор впервые охарактеризовала группы ФЛ с наличием и отсутствием реаранжировки *BCL2* и убедительно показала, что ФЛ с наличием реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R+*) является прогностически благоприятным вариантом заболевания (стр. 225). Однако на то же странице читаем: «... анализ впервые продемонстрировал, что независимым фактором

риска летальности от ... раннего прогрессирования/рецидива является наличие реаранжировки *BCL2*». Следовало бы написать «отсутствие реаранжировки».

В порядке дискуссии хотел бы обсудить следующий вопрос.

Наличие мутации в гене *EZH2* при ФЛ, хотя и способствует лимфомагенезу, во многих работах рассматривается как независимый прогностический фактор, сопряженный с более длительной БСВ или более благоприятными исходами у пациентов, отнесенных к группе высокого риска по FLIPI (Pastore A., et al., 2015; Huet S., et al., 2017). В вашей работе в группе с мутацией *EZH2* число случаев с POD24+ оказалось выше, чем в группе без мутации. Мутация является активирующей, и должна сопровождаться гиперэкспрессией белка. Гиперэкспрессия наблюдалась при трансформированной ФЛ 3В, de novo 3А и В и ФЛ с участками DLBCL. Таким образом, складывается впечатление, что экспрессия *EZH2* связана в основном с гистологическим типом, а не фактом гистологической трансформации. Хотелось бы выслушать ваши комментарии.

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. Работа содержит решение актуальной научно-практической проблемы – определения факторов неблагоприятного течения и прогноза больных с нодальной фолликулярной лимфомой, получивших лечение по современным протоколам терапии, и разработки 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.

Заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, доктор медицинских наук



Байков В.В.

Подпись руки заверяю:
Ведущий документовед
Т.В. Пшеничникова

"24" 12

2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Юридический адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6-8

Фактический адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6-8

Тел./факс: +7(812) 338 7043, email: kaf.patanat@spb-gmu.ru