

## ОТЗЫВ

на диссертационную работу **Литвинова Дмитрия Витальевича** на тему: «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МБ-2002 и МБ-2008», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28 Гематология и переливание крови и 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Острый лимфобластный лейкоз – самое частое онкологическое заболевание у детей. Ввиду социальной значимости заболевания, его фатальной быстротечности вне эффективного лечения, интенсивные попытки изучения его природы и методов терапии стали проводиться еще в первой половине XX века. В результате таких содружественных научных изысканий многочисленных мультицентровых групп на всех континентах, острый лимфобластный лейкоз в итоге стал одним из наиболее изученных онкологических процессов у детей с едва ли не самым драматическим позитивным прогрессом в достигнутой выживаемости пациентов за последние полвека. Общая выживаемость в современных протоколах у группы стандартного риска с 2000-х годов превзошла 90-95%, группы промежуточного риска – 80-85%. К сожалению, около 10-15% от всех пациентов относятся в группу высокого риска развития рецидивов и первичной рефрактерности в силу особенностей биологии заболевания и плохого ответа на терапию. Долгосрочные результаты терапии в этой группе до настоящего времени в целом хуже 70-75% (при некоторых генетических вариантах еще меньше). Несмотря на проводимую интенсификацию химиотерапевтического лечения, использование современной профилактики и лечения специфического поражения центральной нервной системы, улучшения доступности и частоты использования трансплантации

гемопозитических стволовых клеток, использования тщательного мониторинга остаточной болезни, прогресс в эффективности лечения именно группы высокого риска идет медленнее, чем хотелось бы. Ввиду относительной малочисленности пациентов отработка наиболее эффективных стратегий занимает гораздо больше времени, нежели в более многочисленных группах стандартного и промежуточного риска, отражаясь также на количестве публикаций в специализированной прессе. На территории Российской Федерации и Республики Беларусь с начала 90-х годов успешно развивается национальный лечебный протокол «Москва-Берлин», созданный одноименной мультицентровой исследовательской группой для лечения педиатрических пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Анализ результатов терапии пациентов группы высокого риска острого лимфобластного лейкоза от 1 до 18 лет в рамках двух последовательных версий протокола – МБ-2002 и МБ-2008 и посвящена диссертационная работа Литвинова Д.В. Включение в анализ более 400 проспективно зарегистрированных больных, прошедших рандомизации, активный сбор данных по терапии, регулярный контроль событий и длительное катамнестическое наблюдение, делают эту работу уникальной по объему данных и чрезвычайно ценной для отечественной практики детской онкологии/гематологии.

В работе Литвинова Д.В. проводится подробное описание и анализ первичных клинико-биологических характеристик пациентов, включенных в исследование, исследуется взаимосвязь этих характеристик с частотными показателями ответов на терапию, выживаемостью и кумулятивными рисками рецидива и летальности, обусловленной терапией. Проводится сравнение этих показателей как между группами высокого риска обоих протоколов в целом, так и между сопоставимыми подгруппами больных, формирующих группы высокого риска в каждом протоколе. Указанный анализ позволяет сделать вывод об эффективности различных лечебных стратегий, использованных в обоих протоколах и рекомендовать наиболее

значимые из них в дальнейшей практике. Продемонстрирована более высокая эффективность протокола МБ-2008 в целом для пациентов группы высокого риска и основных подгрупп, ее составляющих – пациентов с острым лимфобластным лейкозом с транслокацией t(9;22) и неответивших на терапию индукции.

Так, одним из наиболее важных выводов работы стало статистически доказанное на достаточной по объему выборке утверждение, что результаты терапии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом с транслокацией t(9;22) зависят не столько от интенсивности примененной химиотерапии, сколько от непрерывности экспозиции ингибитора тирозинкиназы первого поколения иматиниба: общая и бессобытийная выживаемость оказались достоверно выше, а летальность, обусловленная терапией – достоверно ниже при равном кумулятивном риске рецидивов у пациентов, которые получали непрерывный прием иматиниба на фоне химиотерапии сниженной интенсивности на основе длительного применения L-аспарагиназы, по сравнению с пациентами, подвергшихся высокодозной химиотерапии блоками высокого риска с прерывистым приёмом иматиниба. Такое изменение терапии внесло даже больший вклад в улучшении выживаемости, чем использование трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Другим чрезвычайно интересным и важным моментом в работе явился проведенный сравнительный ретроспективный анализ результатов терапии двух сопоставимых групп пациентов обоих протоколов – больных с острым лимфобластным лейкозом из В-клеток-предшественников, имевших инициальный лейкоцитоз  $100 \times 10^9/\text{л}$  и более, достигших ремиссию в конце индукционной терапии. В протоколе МБ-2002 такие пациенты получали терапию по плану терапии для промежуточной группы риска на основе консолидирующих курсов с L-аспарагиназой и уровень общей выживаемости у них составил всего  $68,6\% \pm 5,5\%$ , что соответствует общепринятому определению группы высокого риска. С целью улучшения выживаемости данной когорты больных в протоколе МБ-2008 была предпринята попытка

интенсификации терапии за счет использования 6 высокодозных блоков высокого риска. Несмотря на значимое увеличение интенсивности терапии, увеличения общей и бессобытийной выживаемости не было достигнуто, а уровень кумулятивного риска рецидивов остался в пределах  $26,9\% \pm 4\%$  при сопоставимой летальности от терапии. Тем не менее, проведенный детальный анализ выживаемости больных в зависимости от клиники, в которой проходило лечение, показал, что результаты терапии достоверно лучше в клиниках, обладающих большим объемом компетенций, и увеличение выживаемости этих больных потенциально возможно при такой стратегии.

Кроме того, автором убедительно показано влияние на результаты терапии и выживаемость инициальной массы опухоли при В-линейном остром лимфобластном лейкозе, преимущество блоков с высокодозным метотрексатом для больных с Т-клеточным острым лимфобластном лейкозе и независимое прогностическое значение «раннего ответа» на конечные результаты лечения. В результате работы автором был предложен четкий алгоритм принятия решений и оптимальных лечебных опций у детей с острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска и полученные выводы и рекомендации были использованы в новой версии лечебного протокола МБ-2015.

Автореферат написан в соответствии с общепринятыми требованиями. Выводы четко следуют из поставленных задач, практические рекомендации обоснованы и представляют большое значение для здравоохранения. Использованные научные методы и подходы являются современными и актуальными. Статистическая обработка проведена с использованием современного инструментария.

Таким образом, автореферат диссертации Литвинова Дмитрия Витальевича полностью соответствует требованиям п.п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 (со всеми изменениями и

дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28 Гематология и переливание крови и 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии Московского городского гематологического центра ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ, г. Москва.

Е.А.Никитин

Подпись доктора медицинских наук, Никитина Евгения Александровича  
«заверяю»

Заместитель главного врача по кадрам

10 октября 2023 г



Брызгалова Н.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., вл. 5

Электронная почта [botkinhospital@zdrav.mos.ru](mailto:botkinhospital@zdrav.mos.ru) сайт <https://botkinmoscow.ru>