

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 – наиболее частое онкологическое заболевание у детей, ставшее моделью в разработке стратегий лечения онкогематологических заболеваний со второй половины XX века. От абсолютно фатального заболевания с единичными анекдотическими случаями достижения кратковременных ремиссий, в результате прогресса в понимании причин развития и длительной череды эмпирических и научно обоснованных куративных подходов, заболевание превратилось в одно из наиболее изученных и хорошо излечимых онкологических процессов. В настоящий момент, общая выживаемость детей с ОЛЛ в группах с хорошим прогнозом превышает 90%. Такой драматический прогресс стал возможным благодаря многочисленным мультицентровым исследованиям, инициированным с начала 70-х годов прошлого века и проводимым во всех развитых странах. Вместе с тем, до настоящего момента существует значительная доля пациентов, относимых в группу высокого риска по развитию первичной рефрактерности и рецидивам, результаты лечения которых еще остаются неудовлетворительными (менее 70% вероятности общей выживаемости). Многие годы стратегия улучшения результатов терапии у таких пациентов заключалась в планомерном увеличении интенсивности химиотерапевтического воздействия – добавления новых комбинаций химиопрепаратов, увеличения их доз и «уплотнения» применения элементов терапии. Однако, в последнее время такой подход, похоже, достиг предела возможностей переносимости. При некоторых схемах лечения летальность, обусловленная терапией, уже стала сопоставимой с частотой рецидивов, значимо влияя на общую выживаемость. В связи с этим, анализ результатов терапии у относительно немногочисленных пациентов группы высокого риска, всегда вызывает особый интерес врачей. Особенно значимыми являются результаты крупных национальных и международных мультицентровых исследований, обеспечивающих более высокую степень достоверности результатов и выводов. Исследование мультицентровой исследовательской группы «Москва-Берлин», работающей с начала

90-х годов и включающей в себя клиники Российской Федерации и Республики Беларусь, в настоящий момент рекрутирует подавляющее большинство пациентов детского возраста из двух стран, являясь одним из самых крупных в Европе. Диссертационная работа Литвинова Дмитрия Витальевича посвящена анализу результатов терапии всех детей с ОЛЛ группы высокого риска в двух последовательных протоколах лечения – МБ-2002 и МБ-2008. Такое исследование было давно ожидаемым, так как число сообщений на эту тему недостаточно. В анализируемую когорту больных попало 110 пациентов из протокола МБ-2002 и 292 пациента из протокола МБ-2008. Все пациенты обоих исследований проспективно регистрировались в общей базе данных исследования и подлежали персонифицированному активному отслеживанию на предмет контроля за эффективностью и безопасностью лечения и происходящих событий. Особенности организации исследования сделали используемые данные максимально достоверными и актуальными.

В своей работе автор подробно описывает инициальные клиничко-лабораторные характеристики пациентов обоих протоколов и сравнивает сопоставимые подгруппы больных по всем анализируемым параметрам, подробно описывает все варианты проводившейся терапии, частотные характеристики ответа на нее и показатели выживаемости каждой из подгрупп. Автором впервые показано преимущество протокола МБ-2008 с точки зрения эффективности терапии и выживаемости. Проведенный анализ особенностей терапии подгрупп позволил сделать автором очень важные с научной и практической точки зрения выводы. Так, было показано, что пациенты с острым лимфобластным лейкозом с транслокацией $t(9;22)$ имеют достоверно лучшую выживаемость при лечении без интенсивных высокодозных блоков полихимиотерапии, традиционно использовавшихся ранее, но с использованием непрерывной терапии ингибитором тирозинкиназ иматинибом. Как показал анализ, такая схема терапии позволила снизить токсичность терапии и повысить общую выживаемость.

Другой важный вывод был впервые сделан на основании проведенного автором анализа эффективности терапии пациентов с ВП-ОЛЛ, инициальный лейкоцитоз у которых был 100 тыс/мкл и выше, достигших ремиссии на 36 день индукции. Как было показано ранее, результаты терапии таких пациентов были неудовлетворительными на протоколе МБ-2002, показатель вероятности общей выживаемости не достигал 70%, в связи с чем была предпринята попытка интенсификации терапии у таких больных. В протоколе МБ-2008 эта группа пациентов получила после индукционной терапии 6

высокодозных блоков химиотерапии. Вопреки ожиданиям, такая резкая интенсификация терапии не привела к улучшению общей и бессобытийной выживаемости, зато была отмечена более высокая летальность, обусловленная терапией. На основании дополнительного анализа автором сделан вывод о допустимости такой тактики лишь в условиях центров высокой компетенции, имеющих максимальный опыт ведения интенсивных больных и возможности организации высокотехнологичных методов лечения.

Большая часть работы автора была посвящена анализу результатов терапии наиболее неблагоприятной подгруппы больных – не ответивших на терапию индукции. Выживаемость у таких больных была наименьшей среди всех подгрупп. Автором показано, что улучшение результатов терапии на протоколе МБ-2008 было достигнуто только у пациентов с Т-клеточным фенотипом, пациенты же с В-линейным ОЛЛ, особенно с значительной инициальной массой опухоли и плохим ранним ответом в ходе индукционной терапии, не получили преимущества от изменений, введенных в протокол МБ-2008. Не было показано также преимуществ в эффективности терапии новыми блоками химиотерапии с включением неларабина, однако, это заключение имеет ограниченную ценность, так как сравнение не являлось рандомизированным. В данной подгруппе больных автором также было показано улучшение результатов терапии и выживаемости больных в центрах высокой компетенции и значительное улучшение результатов терапии с применением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов на протоколе МБ-2008.

Весь проведенный анализ и статистическая обработка были проведены автором на достаточном методическом уровне, что позволило сделать важные и актуальные выводы и дать ценные для практического здравоохранения рекомендации. По результатам полученных выводов автором создан алгоритм принятия решений и оптимальных лечебных опций у детей с ОЛЛ группы высокого риска и рекомендации к будущим исследованиям. Автореферат диссертационной работы написан традиционно, целостно отражая проведенную работу. Выводы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам и цели исследования. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

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.

Заместитель главного врача по онкологии и гематологии государственной автономной
медицинской организации Свердловской области «Областная детская клиническая
больница»

Кандидат медицинских наук

Заслуженный врач Российской Федерации

Фечина Л.Г.

02 октября 2023г.

Подпись кандидата медицинских наук, Фечиной Ларисы Геннадьевны, «заверяю»

Начальник отдела по управлению персоналом



Афоничева А.В.

Государственная автономная медицинская организация Свердловской области
«Областная детская клиническая больница» 620149 г. Екатеринбург, ул. Серафимы
Дерябиной, 32 тел.: (343) 231-91-01; факс (343) 231-91-20 [http:// www.odkb.ru](http://www.odkb.ru)

E-mail: odkb-public@mis66.ru