

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, начальника Гематологического Центра федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, **Рукавицына Олега Анатольевича** на диссертационную работу Литвинова Дмитрия Витальевича «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МБ-2002 и МБ-2008», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

**Актуальность темы исследования.** Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее частым злокачественным новообразованием у детей. Несмотря на достигнутые успехи терапии, ситуация в группе высокого риска ОЛЛ все еще остается сложной. Эта группа немногочисленна и гетерогенна с биологической точки зрения. Имеющиеся данные о результатах лечения крайне немногочисленны. Поэтому очень важны результаты крупных многоцентровых рандомизированных исследований со стандартизированной терапией и длительным периодом наблюдения, в частности исследование «Москва-Берлин», объединяющее ряд онкогематологических отделений и центров России и Республики Беларусь.

Таким образом, диссертационная работа Литвинова Д.В., посвященная сравнительной оценке результатов крупных рандомизированных исследований, является чрезвычайно актуальной и значимой в научно-практическом плане.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.** В исследование были включены все проспективно зарегистрированные и подвергшиеся рандомизации пациенты группы высокого риска ОЛЛ протоколов МБ-2002 (110 пациентов) и МБ-2008 (292 пациента). Медиана

длительности наблюдения составила более 5 лет на протоколе МБ-2008 и более 10 лет на протоколе МБ-2002. Диагностика заболевания и мониторинг осуществлялись в соответствии с современными едиными протоколами и алгоритмами. Результаты диссертационного были обобщены и проанализированы с применением современных методов статистического анализа. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и отражают содержание диссертационной работы. Все научные положения диссертации обоснованы, аргументированы, статистически подтверждены. Выводы логично вытекают из результатов исследования.

**Достоверность и новизна результатов научных положений, сформулированных в диссертации.** Впервые проведен подробный анализ инициальных клинико-лабораторных данных, показателей ответа на терапию, выживаемости и событий в ходе длительного наблюдения пациентов группы высокого риска протоколов МБ-2002 и МБ-2008 и проведена их сравнительная оценка. Доказано, что интенсификация терапии в рамках протокола МБ-2008 за счет добавления в индукционную фазу ПЭГ-аспарагиназы, изменения состава блоков высокого риска и увеличения частоты использования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у таких пациентов, привели к достоверному улучшению результатов терапии и общей выживаемости больных. Определены особенности ответа на терапию и прогноз выживаемости в группе высокого риска. Установлено, что в группе ОЛЛ с транслокацией  $t(9;22)$  непрерывный прием иматиниба достоверно повышает эффективность терапии и позволяет снизить интенсивность химиотерапевтического лечения. При анализе результатов сравнения двух вариантов терапии сопоставимых групп больных – пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников с инициальным лейкоцитозом более 100 000/мкл, установлено, что интенсификация лечения не привела к улучшению результатов. Таким образом, достоверность и новизна результатов исследования не вызывает сомнений.

**Ценность для науки и практики.** Данные диссертационной работы использованы в рамках последующих версий протоколов лечения пациентов с ОЛЛ. Учтена возможность деэскалации химиотерапевтической нагрузки у пациентов с ОЛЛ с транслокацией t(9;22) при условии использования схемы непрерывного приема ингибиторов тирозинкиназы. Это привело к увеличению общей и бессобытийной выживаемости, и к значимому снижению токсичности терапии и возможности терапии больных в условиях дневного стационара.

Данные об отсутствии достоверного прироста общей и бессобытийной выживаемости у пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников с инициальным лейкоцитозом 100 000/мкл и более, показали бесперспективность эскалационной модели лечения пациентов высокого риска ОЛЛ. Они явились толчком для начала разработок иных стратегий. Выявление подгрупп больных группы высокого риска, позволило сформулировать рекомендации по ранней маршрутизации таких пациентов.

**Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати.** По материалам диссертации опубликовано 37 работ, в том числе 20 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты исследования были представлены на различных российских и зарубежных конференциях.

**Оценка содержания диссертации.** Диссертация построена по традиционному плану и включает в себя введение, 4 основные главы – обзор литературы, обоснование материалов и методов исследования, глав результатов собственного исследования с их обсуждением, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и условных обозначений, списка работ, опубликованных по теме диссертации и списка использованной литературы. Диссертация изложена на 312 страницах машинописного текста, содержит 52 таблицы и 55 рисунков. Список литературы содержит 399 источников, включая 95 отечественных и 304

зарубежных. Диагностические исследования, выполнявшиеся пациентам, осуществлены на достаточном уровне. Статистические методы, использованные при сборе, обработке и анализе данных, адекватны цели и задачам исследования.

Во введении автор формулирует цель и задачи исследования, обозначает научную новизну и теоретическую и практическую значимость работы, представляет положения, выносимые на защиту с описанием степени достоверности и апробацию результатов исследования. В обзоре литературы приведены основные эпидемиологические данные и патогенетические механизмы ОЛЛ, принципы диагностики и прогноза течения заболевания. Подробно описаны основные принципы и этапы лечения ОЛЛ у детей. Приведены данные относительно значимости и эффективности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и новых препаратов и методов лечения пациентов группы высокого риска. Для сравнения эффективности исследуемых протоколов проанализированы результаты терапии ОЛЛ разными исследовательскими группами за рубежом. Описано влияние генетических факторов заболевания на эффективность лечения и влияние кинетики ответа на лечение на прогноз и выживаемость пациентов. Отдельно даны особенности течения, лечения, ответов и исходов ОЛЛ у больных из группы высокого риска. В главе «Материалы и методы» автором охарактеризованы подгруппы сравниваемых больных, особенности и различия исследуемых протоколов. Описаны примененные методы клинической и лабораторной диагностики. Приведены критерии стратификации больных, оценки ответа на терапию и определения событий. Дано описание примененных методов статистического анализа и примененных программ.

Третья глава посвящена подробному анализу и сравнению результатов терапии групп высокого риска по двум исследуемым протоколам МБ-2002 и МБ-2008. Проведен анализ различий ответов, выживаемости больных, рецидивов и летальности, обусловленной терапией в зависимости от

инициальных данных, пола, возраста, иммунофенотипа бластных клеток, раннего ответа на терапию в ходе индукции ремиссии и применения ТГСК. Проанализирована зависимость выживаемости пациентов от лейкоцитоза. Проведен анализ значимости прогностических факторов среди всех пациентов группы высокого риска и в зависимости от пола, возраста, иммунофенотипа и других показателей.

В четвертой главе проведен подробный анализ результатов лечения отдельных подгрупп больных, формирующих группу высокого риска. То есть пациентов с ОЛЛ с транслокациями  $t(9;22)$  и  $t(4;11)$ , пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников, имевших инициальный лейкоцитоз 100 000/мкл и более, достигших ремиссии на 36 день индукции и пациентов, не вышедших в ремиссию на 36 день протокола. Сравнение проводилось между пациентами сопоставимых подгрупп протоколов МБ-2002 и МБ-2008 с целью обнаружения различий в терапевтических подходах. Отдельные результаты терапии пациентов с Rh+ОЛЛ, позволили радикально изменить подход к терапии таких больных. Что касается пациентов с ВП-ОЛЛ и высоким инициальным лейкоцитозом, то интенсификация терапии не оказала влияния на выживаемость больных и привела к рекомендациям использования иных стратегий улучшения результатов лечения. Кроме того, важными явились выводы о влиянии массы опухоли на выживаемость, что также позволило сделать важные выводы и рекомендации.

В заключении автор кратко подводит итоги работы и дает рекомендации по оптимизации диагностики и терапии пациентов группы высокого риска ОЛЛ. Они отражены в следующей версии лечебного протокола МБ. Сформулированные автором выводы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы. Практические рекомендации представляются весьма полезными. Таким образом, представленная диссертационная работа является законченным научным трудом, заслуживающим высокой оценки, выполненным на современном методическом уровне и демонстрирующим достоверность и значимость

полученных результатов. Работа оформлена с соблюдением всех требований к научным квалификационным работам на соискание ученой степени доктора наук.

Автореферат диссертационной работы Литвинова Д.В. оформлен с соблюдением действующих требований, отражает результаты исследований автора и содержит достаточный по объему материал. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

**Имеется вопрос:** существуют ли пациенты с ОЛЛ из группы высокого риска, которым может потребоваться интенсификация химиотерапевтического лечения?

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным положением о присуждении ученых степеней.** Диссертационная работа Литвинова Дмитрия Витальевича на тему: «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МБ-2002 и МБ-2008», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия является завершенной научно-квалификационной работой, в которой автором на основании выполненных им многочисленных исследований и статистического анализа разработаны доказательные теоретические и практические положения, классифицируемые как решение научной проблемы – оптимизации терапии детей с острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска с целью увеличения их выживаемости, снижения токсичности, увеличения доступности такой помощи, оптимизации маршрутизации больных и установления персонализированных подходов к терапии. Диссертационная работа Литвинова Дмитрия Витальевича вносит значительный вклад в развитие отечественной медицины. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, детальности анализа полученных результатов, имеющих большую

практическую значимость, представленная работа соответствует пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Литвинов Дмитрий Витальевич, достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови и 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Начальник гематологического центра –  
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»  
Минобороны Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  
Специальность: 14.00.29

Рукавицын Олег Анатольевич

« 18 » сентября 2023 г.



*Заместитель начальника  
отдела кадров*

**В.А. Терещенко**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации.

105094, г. Москва, Госпитальная пл., дом 3.

## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПОНЕНТЕ

по диссертации Литвинова Дмитрия Витальевича «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МВ-2002 и МВ-2008» по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищалась)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах за последние 5 лет
1.	Рукавицын Олег Анатольевич	1963, РФ	Главный гематолог МО РФ, начальник гематологического центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации	Доктор медицинских наук 14.00.29	Профессор	1) Сахин В.Т., Малжанова Е.Р., Крюков Е.В., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2019. Т.12, №3. с. 344-349. 2) Сахин В.Т., Григорьев М.А., Крюков Е.В., Казаков С.П., Сотников А.В., Гордиенко А.В., Рукавицын О.А. Патогенетичес-кие особенности развития анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными

					<p>новообразованными и ревматической патологией. // Онкогематология. 2020. Т.15. №4, с. 82-90.</p> <p>3) Игнатьева Е.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А., Рукавицын О.А. Коморбидность у больных лимфопролиферативными заболеваниями. // Клиническая медицина. 2020. Т.98. №7. с. 508-514.</p> <p>4) Рукавицын О.А., Поп В.П., Дрозд М.В., Рябухина Ю.Е. Клиническое наблюдение эффективности совместного применения ингибиторов VSL-2 и PI3K в лечении пациента с прогностически неблагоприятным хроническим лимфолейкозом с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера). // Онкогематология. 2022. Т.17. №4. с. 38-47.</p> <p>5) Волынков И.О., Кузин А.А., Рукавицын О.А., Давыдов Д.В., Куликов П.В. Частота и исходы нозологических инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2023. Т.9. №2. с. 182-190.</p>
--	--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертного совета ВАК. На обработку персональных данных согласен.

Начальник гематологического центра  
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»  
Минобороны Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  
Специальность 14.00.29  
«19» сентября 2023 г.

Рукавицын Олег Анатольевич



**В.А. Тарашенко**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика  
Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации.  
105094, г. Москва, Госпитальная пл., дом 3.  
Тел: 8 (499) 263-55-55, [www.gvkg.ru](http://www.gvkg.ru)