

Отзыв официального оппонента

официального оппонента – доктора медицинских наук, зав. группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Семочкина Сергея Вячеславовича 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

Показатели общей выживаемости (ОВ) детей с онкологическими заболеваниями за последние 40-50 лет приблизились к 75–80%. В случае острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) многие исследовательские группы демонстрируют беспрецедентные результаты 5-летней ОВ более 90%. ОЛЛ является наиболее частым злокачественным заболеванием детского возраста, требующим на протяжении многих десятилетий концентрации медицинских и экономических ресурсов во всем мире. Важно, что ОЛЛ остается основной причиной онкологической смертности в особых возрастных, включая детей до 1 года и подростков, и биологических подгруппах пациентов. Выделение отдельных прогностических подгрупп, включая пациентов группы высокого риска, представляется крайне важной проблемой для разработки методов персонализированной терапии. В основе деления случаев ОЛЛ на прогностические группы лежит ряд простых клинических и лабораторных находок, включая уровень инициального лейкоцитоза, поражение ЦНС, внутригрудных л/узлов, спленомегалию, определение иммунологического варианта болезни, специфических цитогенетических и молекулярных аномалий. «Классическая» химиотерапия, разрабатываемая с 1960-х годов, дает

вполне предсказуемые результаты, но не позволяет добиться долгосрочной выживаемости пациентов высокого риска и сопряжена с целым спектром непосредственных и отдаленных побочных эффектов.

Таргетная терапия, применимая к отдельным биологическим вариантам ОЛЛ, обладает меньшей токсичностью и позволяет получить противоопухолевый ответ у пациентов с рефрактерностью к стандартному лечению. Будущее терапии острых лейкозов несомненно связано с молекулярными подходами, применением технологий иммунной и клеточной терапии тщательно отобраным пациентам на основе стратификации риска.

Важное значение в селекции пациентов высокого риска придается оценке раннего ответа на лечение, оцениваемого по скорости достижения морфологической ремиссии и эрадикации минимального резидуального клона опухолевых лимфобластов. Данный подход позволяет уменьшить интенсивность лечения детям, у которых на ранних стадиях индукции удается достичь МОБ-негативности. В частности, это касается детей с транслокацией ETV6::RUNX1 или гипердиплоидным набором хромосом. С другой стороны, пациенты с мутациями высокого риска, включая Ph⁺ и Ph-подобный вариант, ОЛЛ из ранних Т-клеток предшественников (ЕТР-ОЛЛ), случаи гиподиплоидии нуждаются в интенсивном лечении, реализации трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и применении таргетной терапии. За последние два десятилетия выполнено множество исследований, посвященных изучению биологии ОЛЛ и выполненных с целью поиска мишеней для персонализированного лечения. Накоплены данные по конкретным мутациям, киназам клеточного цикла, отдельным рецепторам, белкам и ферментам, опосредующим лейкозогенез. Эти открытия позволили улучшить классификацию ОЛЛ и заложить основы таргетного лечения.

В России и ряде стран СНГ с начала 1990-х годов лечение ОЛЛ у детей проводится в рамках серии последовательных многоцентровых исследований «Москва-Берлин». Это оригинальные отечественные протоколы со своими факторами прогноза. Исходя из сказанного выше цель исследования

диссертационной работы Литвинова Д.В. по оптимизации лечения детей с ОЛЛ в группе высокого риска на основе сравнения эффективности использования риск-адаптированных программ терапии по протоколам МБ- 2002 и МБ-2008 несомненно является актуальной.

Научная новизна и практическая ценность

Диссертантом Литвиновым Д.В. впервые проведено сравнительное исследование эффективности лечения детей с ОЛЛ высокого риска по оригинальным протоколам МБ-2002 и 2008. Впервые показано, что эффективность лечения детей с Ph+ ОЛЛ и пациентов, не ответивших на 36 день индукции, существенно выше для протокола МБ-2008, чем МБ-2002.

В случае t(9;22) непрерывное применение иматиниба лучше прерывистого приема между блоками высокодозной химиотерапии, что имеет важное практическое значение. Не менее важен с практической точки зрения установленный факт пользы включения в индукцию ремиссии пациентам высокого риска ПЭГ-аспарагиназы и реализация алло-ТГСК пациентам, достигшим ремиссии. Автором убедительно показано, что наиболее значимыми параметрами, определяющими интенсивность терапии, являются возраст, пол, иммунологический вариант лейкоза, инициальный лейкоцитоз, ранний ответ на 8, 15, 36 день лечения и диагностика t(9;22). Впервые документально обоснована необходимость маршрутизации пациентов высокого риска на отдельные этапы лечения в крупные центры с большим опытом ведения данной категории больных.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу клинических отделений и лабораторной службы отделений ФГБУ «НМИЦ ДГОИ» им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Важной позицией является рекомендация проводить лечение пациентов с ОЛЛ высокого риска в крупных клинических центрах, обладающих возможностью выполнения алло-ТГСК и иммунотерапии. Диссертантом предложено теоретически и практически

обоснованное требование включение в режимы лечения ПЭГ-аспарагиназы, особенно пациентам с большой инициальной «массой» опухоли и фенотипом из В-клеток-предшественников. В случае (9;22) показано преимущество среднеинтенсивной консолидации с непрерывным приемом ингибиторов тирозинкиназ и оценкой динамики транскрипта в процессе лечения. В случае Т-ОЛЛ для группы высокого риска целесообразно использование терапии на основе высокодозного метотрексата, а при её неэффективности переход на схемы с неларабином или клофарабином с последующей алло-ТГСК.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, в том числе 30 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Основные положения и фрагменты диссертации регулярно представлялись на Российских и ведущих Международных конференциях в период с 2012 по 2021 год. Диссертационная работа апробирована на научно-практической конференции сотрудников клинических и лабораторных отделов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России) 02.02.2023 г.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы в целом, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 312 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, содержащей результаты собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 52 таблицами, 55

рисунками. Библиографические указатели содержат 399 источников литературы, в том числе 95 отечественных и 304 иностранных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи, научную новизну, практическую значимость исследования.

В обзоре литературы освещены данные по эпидемиологии ОЛЛ у детей, представлена клиническая картина болезни и даны сведения по вопросам диагностики. Освящены вопросы морфологической диагностики, иммунофенотипирования и цитогенетики. Описана прогностическая значимость изменений кариотипа и основных молекулярных поломок. В отдельном разделе освещаются вопросы определения факторов риска и формирования прогностических групп по данным разных исследовательских групп. Подробно описаны вопросы лечения ОЛЛ. Описаны принципы и этапы лечения этого заболевания, включая сведения по применению отдельных препаратов, дозовых режимов и возможных осложнений, связанных с их применением. Очень подробно в обзоре литературы даются сведения по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Раздел содержит сведения по показаниям к проведению алло-ТГСК, типе донорских клеток, особенностям предтрансплантационного кондиционирования. Описаны особенности отбора больных для проведения алло-ТГСК в первой, второй и последующих ремиссиях. Автором тщательно собраны сведения по новым методам лечения ОЛЛ и выполнен их критический анализ. Представлены сведения по терапевтическим моноклональным антителам к антигенам лимфобластов CD20, CD22, CD19, CD52 и CD25, по ингибиторам тирозинкиназ, протеасом, янус-киназ, гаммасекретаз и некоторых других групп препаратов. Отдельно описаны принципы оценки ответа, включая определение минимальной остаточной болезни (МОБ).

Глава, посвященная материалам и методам, написана детально, дает исчерпывающее представление обо всех использованных в работе диагностических и терапевтических методах. Описаны критерии включения

больных в исследование, дан список исследовательских центров, участвующих в работе группы «Москва-Берлин». Даны критерии формирования групп риска и подробное описание терапии в рамках обсуждаемых протоколов. Описаны методы статистического анализа.

Результаты исследования, изложенные в главах 3 и 4, представлены подробно и исчерпывающе. Литвиновым Д.В. установлено, что на протоколе МБ-2002 в группе высокого риска 5-летняя ОВ составила $32,9 \pm 4,6\%$, БСВ – $31,5 \pm 4,5\%$, летальность, обусловленная терапией – $20,9\%$. Первичная рефрактерность чаще имела место в подгруппе больных без ответа к 36 дню протокола. В случае $t(9;22)$ была выше смертность в ремиссии. Ухудшали прогноз возраст ≥ 10 лет, Т-клеточный фенотип и инициальный лейкоцитоз $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. В случае терапии по протоколу МБ-2008 для группы высокого риска 5-летняя ОВ составила $49,3 \pm 4,3\%$, БСВ – $39,8 \pm 4,0\%$ и летальность, обусловленная терапией – $17,8\%$. Первая ремиссия получена у $88,7\%$ больных, частота первичной рефрактерности составила $6,5\%$. Чаще первичная рефрактерность констатировалась у не ответивших на 36 день индукции, чем у пациентов с неблагоприятной цитогенетикой – $t(9;22)$ или $t(4;11)$.

В отношении пациентов, не достигших клиничко-лабораторной ремиссии к 36 дню индукции и не имевших учитываемых генетических aberrаций, автор показал, что на протоколе МБ-2008 удалось достоверно снизить количество рецидивов у пациентов с Т-ОЛЛ с $51,4\%$ до $22,9\%$, однако, летальность, связанная с терапией оказалась выше ($8,1\%$ против $22,5\%$, $p=0,101$). Очень важной представляется находка, подтверждающая прогностическую значимость исходного объема опухолевой массы. В случае ОЛЛ с фенотипом В-клеток-предшественников и большой опухолевой массой 5-летняя ОВ и БСВ составили всего $6,1$ и $9,6\%$, соответственно, против $43,2$ и $38,9\%$ для пациентов с Т-ОЛЛ с большой инициальной массой опухоли. Для больных с Т-ОЛЛ без ответа на 36 день лучшие показатели выживаемости были получены при применении схем терапии на основе высокодозного метотрексата, чем nelарабина (5-летняя БСВ $48,2\%$ против $21,7\%$, $p=0,036$).

Важным научно-практическим аспектом, проанализированным в главах собственных исследований, представляется оценки роли крупных центров в лечении ОЛЛ. Диссертантом было показано, что как ОВ (33,5% против 20,5%), так и БСВ (40,2% против 17,2%) у больных без ответа на 36 день и без $t(9;22)$ или $t(4;11)$ была лучше у детей, получавших лечение в крупных центрах с большим опытом ведения больных с ОЛЛ, в том числе за счет возможности реализации алло-ТГСК и таргетной терапии.

Все цифровые данные исследования обработаны с использованием методов современной статистики. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Работа наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками. Принципиальных замечаний к представленной работе нет.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Литвинова Дмитрия Витальевича «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, выполненная при научном консультировании академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Румянцева Александра Григорьевича и доктора медицинских наук, профессора Новичковой Галины Анатольевны является логически законченным научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком научном и методологическом уровне, в котором решена актуальная проблема оптимизации лечения детей с ОЛЛ в группе высокого риска на основе сравнения эффективности использования риск-адаптированных программ

терапии по протоколам МБ- 2002 и 2008, что имеет важное значение для клинической гематологии и детской онкологии.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335, от 10 ноября 2017 года № 1093 и от 20 марта 2021 года № 426), предъявляемым к диссертации на соискание учёной степени доктора наук, а её автор, Литвинов Дмитрий Витальевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Зав. группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови), профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Пирогова» Минздрава России

Семочкин С.В.

20.09.2023

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России

Жарова Е.П.

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3, тел. факс: +7 (495) 945-80-20,
Email: mnioi@mail.ru <https://www.mniod.nmicr.ru>

Сведения об официальном оппоненте

по диссертации Литвинова Дмитрия Витальевича на тему «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.

Фамилия, имя, отчество	Семочкин Сергей Вячеславович
Год рождения, гражданство	1969, Российская Федерация
Ученая степень (с указанием шифра специальности научных работников, по которой защищена диссертация)	д.м.н. (3.1.28. Гематология и переливание крови)
Ученое звание	нет
Основное место работы	
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Адрес	АДРЕС ЮРИДИЧЕСКИЙ: 249036, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4 АДРЕС ФАКТИЧЕСКИЙ: 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3
Наименование подразделения	Группа высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей
Должность	Заведующий группой
Телефон (оппонента)	+7(916)154-12-33
e-mail (оппонента)	s.semochkin@gmail.com
Перечень опубликованных работ по специальности оппонируемой диссертации	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Семочкин С.В., Куликова С.С., Румянцев А.Г. Лимфобластная лимфома: диагностика, клинические проявления и принципы терапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(2):17-29. 2. Семочкин С.В. Перспективы применения иммуномодулирующих препаратов и модуляторов цереблон Е3-лигазы в лечении множественной миеломы. Клиническая онкогематология. 2023;16(3):229–41. 3. Семочкин С.В., Желнова Е.И., Мисюрин Е.Н., и др. Клиническое 	

значение восстановления функции почек у больных с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной тяжелой и диализзависимой почечной недостаточностью. Гематология и трансфузиология 2019; 63(4): 283-296.

4. Семочкин С.В., Дудина Г.А., Толстых Т.Н. Эпидемиология миелодиспластических синдромов в г. Москве по данным регионального регистра. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 12(2): 153-156.
5. Семочкин С.В. Толстых Т.Н., Архипова Н.В., и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии г. Москвы. Терапевтический архив 2015; 87(7): 26-32.

Предварительно ознакомившись с публикациями соискателя Литвинова Дмитрия Витальевича и его диссертацией на тему «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, даю согласие выступить на защите диссертации в качестве официального оппонента.

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 23 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 4.12 приказа Минобрнауки России от 09.01.2020 № 1 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Не являюсь членом экспертного совета Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Не являюсь соавтором соискателя по опубликованным работам по теме диссертации.

«20» 09 2023 г.

Семочкин С.В.

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России



Жарова Е.П.