

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

### **Актуальность**

Диссертационная работа Литвинова Д.В. «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МБ-2002 и МБ-2008» посвящена актуальной проблеме онкогематологии - оптимизации терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), занимающего в структуре детской онкологической заболеваемости первое место. Изучению биологии и улучшению результатов терапии ОЛЛ у детей посвящены усилия многих международных исследовательских групп, и на сегодняшний день в лечении ОЛЛ достигнуты выдающиеся успехи: показатели выживаемости достигают 90%. Тем не менее, остаются подгруппы пациентов с неблагоприятным прогнозом, которые выделяются в группу высокого риска (ГВР). Лечение пациентов ГВР, показатели выживаемости в которой не превышают 70%, является одной из наиболее сложных проблем детской гематологии/онкологии. В связи с небольшим количеством пациентов в подгруппах, составляющих ГВР, чрезвычайно важное значение приобретает тщательная оценка и анализ результатов терапии ГВР в мультицентровых проспективных рандомизированных исследованиях с набором большого количества первичных больных с ОЛЛ. На территории РФ таким клиническим исследованием, приближающимся к популяционному, является исследование, которое проводит кооперативная группа «ОЛЛ-Москва-Берлин». Настоящее диссертационное исследование посвящено оценке эффективности лечения пациентов ГВР с использованием двух версий протокола ОЛЛ-Москва-Берлин: МБ-2002 И МБ-2008.

Ретроспективный анализ долгосрочных результатов имеет важное значение, поскольку он устанавливает эффективные элементы терапии, которые могут быть внедрены в последующие версии лечебных программ, обеспечивающих улучшение показателей выживаемости.

### **Научная новизна**

На основании сравнительного анализа эффективности лечения по протоколам ОЛЛ-МБ-2002 и ОЛЛ-МБ-2008 автором впервые продемонстрирована более высокая эффективность

протокола МБ-2008 для пациентов ГВР как в общей группе, так и по подгруппам (пациенты с транслокацией t(9;22) и пациенты, не ответившие на инициальную терапию). Установлены основные факторы, которые оказали влияние на эффективность лечения: применение ПЭГ-аспарагиназы в индукционной фазе, интенсификация «блоковой» химиотерапии и более частое проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой клинико-гематологической ремиссии. Для подгруппы пациентов с транслокацией t(9;22) достоверно продемонстрировано влияние на показатели выживаемости длительной и непрерывной экспозиции препаратами ингибиторов тирозин-киназ (ИТК), что соответствует данным крупных международных клинических исследований.

Автором показана более высокая эффективность терапии рефрактерных пациентов с Т-ОЛЛ блоками на основе высокодозного метотрексата по сравнению с блоками на основе неларабина. Установлена высокая прогностическая значимость для пациентов ГВР параметров, отражающих массу опухоли и иммунофенотип бластной популяции.

### **Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций**

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием репрезентативной выборки, достаточной для проведения выбранных методов статистического анализа: работа выполнена на основании анализа баз данных двух проспективных рандомизированных мультицентровых исследований группы «Москва-Берлин» - МБ-2002 и МБ-2008. Выполнен анализ 392 пациентов ГВР (110 человек из 1730 протокольных пациентов (6,4%) на протоколе МБ-2002 и 292 пациента из 3467 протокольных пациентов (8%) на протоколе МБ-2008). Статистическая обработка материала проведена с использованием современного статистического пакета IBM SPSS Statistics 20.0. При сравнительном многофакторном анализе полученных результатов использована регрессионная модель Кокса.

Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов и практических рекомендаций, представленных Литвиновым Д.В.

**Научно-практическая значимость** исследования заключается в прикладном значении полученных научных результатов, из которых складывается четкий алгоритм принятия решений и оптимальных лечебных опций у детей с ОЛЛ группы высокого риска для своевременного выбора наиболее эффективной тактики лечения (интенсификация инициальной терапии, проведение ТГСК в первой ремиссии, использование направленной терапии). Результаты проведенного анализа были учтены при создании новой версии

протокола ОЛЛ-МБ, в которой выполнена более детальная стратификация на терапевтические группы и использованы альтернативные терапевтические подходы с введением новых препаратов направленного действия.

Автореферат написан грамотно, в соответствии с общепринятыми требованиями. Выводы являются обоснованными, вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам данного диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний к автореферату диссертации нет.

### **Заключение**

Автореферат Литвинова Дмитрия Витальевича «Сравнительные результаты терапии острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска у детей по протоколам МБ-2002 и МБ-2008» полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с последующими актуальными изменениями, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Литвинов Д.В., заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28 Гематология и переливание крови и 3.1.6 Онкология, лучевая терапия

Заведующая онкологическим отделением

СПб ГБУЗ «ДГМКСЦВМТ» (Детская городская больница №1),

Главный внештатный специалист детский гематолог

Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга,

Доктор медицинских наук

Бойченко Эльмира Госмановна

«29» сентября 2023 года



Подпись д.м.н Бойченко Э.Г. заверяю

Заместитель главного врача по кадрам

СПб ГБУЗ «ДГМКСЦВМТ»

Максимова Вероника Вадимовна

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий" (Детская городская больница №1) 198205, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, лит. А.,  
тел.: +7 (812) 217-21-21, email: db1@zdrav.spb.ru