

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ильина Николая Васильевича на диссертацию Моталкиной Маргариты Сергеевны «Современные подходы к улучшению заготовки стволовых кроветворных клеток у онкологических больных при трансплантации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток периферической крови является эффективным методом лечения пациентов с различными онкогематологическими заболеваниями. Несмотря на значительные достижения в медицине, проведение такого метода лечения по-прежнему сопряжено с высоким риском развития тяжелых инфекционных и геморрагических осложнений. Одним из основных факторов, определяющих результаты высокодозной химиотерапии, а также выживаемости пациентов, является получение трансплантата адекватной клеточности. Известно, что плохие результаты мобилизации стволовых кроветворных клеток периферической крови наблюдаются у пациентов с распространенной стадией основного заболевания, получивших до этого значительное количество разнообразных курсов полихимиотерапии, а также подвергшихся неоднократным сеансам лучевой терапии. Невозможность получения необходимого для трансплантации количества аутологичных стволовых кроветворных клеток ставит, во-первых, под сомнение проведение высокодозной химиотерапии, во-вторых, приводит к увеличению риска развития различных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, в третьих, значительно увеличивает затраты на проведение сопроводительной терапии. Таким образом, прогнозирование результата мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови и выбор оптимального мобилизационного режима являются актуальными

проблемами.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

В представленной работе, проведен сравнительный анализ сразу нескольких мобилизационных режимов, в том числе с использованием нового агента – селективного антагониста рецептора CXCR4 – плериксафора в сочетании как со стандартным колониестимулирующим фактором (КСФ) – филграстимом, так и с КСФ продленного действия – пэгфилграстимом.

Достижению цели исследования — повышение эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток — подчинена вся структура диссертации.

Обоснованность и достоверность результатов подтверждена большим количеством обследованных больных (124 пациента) лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами, миеломой с применением современных методов исследования, корректным анализом результатов, большим личным опытом автора. Автор последовательно проанализировала различные режимы мобилизации по критериям эффективности, токсичности и экономичности.

Научная новизна данного исследования очевидна.

Впервые на достаточно большом клиническом материале был проведен анализ эффективности и токсичности пяти режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь.

Впервые выполнена оценка общих затрат на использование различных режимов мобилизации стволовых гемопоэтических клеток у онкологических больных и анализ их составляющих.

Проведен сравнительный фармакоэкономический анализ различных режимов мобилизации стволовых гемопоэтических клеток по критерию «затраты-эффективность» и расчет инкрементальных затрат и результатов, основанных на изучении клинической эффективности и оценке общих расходов.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретически важно заключение о практически одинаковой эффективности пяти режимов мобилизации во всех изучаемых группах больных. Практически важно выделение наименее токсичного из них режима с селективным антагонистом рецептора CXCR4 (плериксафором), что позволяет применять его у значительно предпочтенных больных. Кроме того, этот режим является наиболее щадящим и может использоваться при достаточном противоопухолевом ответе.

Основные результаты исследования отражены в научных работах, внедрены и используются в клинической работе отделения онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга на базе НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова г. Санкт-Петербурга.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, в полном объеме передает цель, задачи и основную суть исследования. По качеству научного материала принципиальных замечаний нет.

Она изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 46 таблицами, 39 рисунками и 2 фотографиями. Список литературы включает 225 публикаций, в том числе 5 отечественных и 220 зарубежных.

Во введении автором четко изложены положения, характеризующие актуальность проблемы, научную новизну; цель и задачи сформулированы логично и четко, а также положения, выносимые на защиту.

В первой главе содержится обзор литературы, являющийся достоинством работы и в котором приведены общие сведения о стволовых кроветворных клетках, физиологических основах их мобилизации и о современных подходах к их заготовке.

Обзор написан хорошим литературным языком, сложные положения излагаются ясно, что свидетельствует о глубоком знании предмета автором.

Во второй главе представлены клинический материал и методы исследования. Подробно дана характеристика пациентов, режимов мобилизации, методов оценки эффективности проведенных сеансов заготовки стволовых кроветворных клеток, их токсичности и экономической выгоды применения. В работе также охарактеризованы основные факторы, влияющие на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови. В первых трех группах (1, 2 и 3) применяли комбинированную мобилизацию стволовых кроветворных клеток: химиотерапия и гранулоцитарный КСФ, а в группах 4 и 5 использовали новый агент — плериксафор. Особо следует отметить грамотный и глубокий статистический анализ, куда входили описательная статистика, корреляционный и регрессированный анализ, клинико-экономический анализ и анализ выживаемости. Использование комбинированных режимов мобилизации с применением цитостатических препаратов и КСФ позволило в целом ряде случаев нивелировать факторы риска неудачи мобилизации. Для пациентов, у которых не удалось при использовании стандартных мобилизационных режимов получить необходимого количества CD34+ клеток, была проведена ремобилизация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови с использованием нового фармакологического агента — плериксафора в сочетании с гранулоцитарным КСФ. В этой группе больных препарат показал свою эффективность и безопасность.

В третьей главе представлены результаты исследования. Эффективность мобилизации признана успешной у 87,9% и была сопоставимой во всех 5 группах. Однако, нежелательные токсические явления 3-4 степени, связанные с химиотерапией, наблюдали в группах 1, 2 и 3, а в группах 4 и 5 таковых не наблюдалось. Указано, что основным фактором, негативно влияющим на результаты заготовки стволовых кроветворных клеток, является предшествующая лучевая терапия. Новый фармакологический агент — плериксафор в сочетании с гранулоцитарным КСФ — оказался эффективным и безопасным в случае неуспеха традиционных мобилизационных режимов.

Впечатляет клинико-экономический анализ режимов мобилизации, выполненный весьма профессионально. Несмотря на некоторые различия режимов в затратах, показано с учетом внутреннего валового продукта и численности населения России, что при всех режимах они не превышают платежный порог, что характеризует их как экономически эффективные для внедрения.

В заключении представлены основные результаты и сравнительный анализ полученных данных, которые убеждают в эффективности использованных автором подходов. Результаты проведенного исследования указывают на необходимость четкого планирования терапевтической тактики у пациентов с показаниями к проведению высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток периферической крови. При проведении индукционной и реиндукционной терапии целесообразно по возможности избегать назначения препаратов с выраженным миелотоксическим действием, так как они достоверно снижают эффективность проведения мобилизации. Для оптимизации процедуры заготовки гемопоэтических стволовых клеток необходимо определение их концентрации в периферической крови до проведения процедуры афереза. Этот метод позволяет проводить конечную интегральную оценку результатов мобилизации.

Выводы конкретны и соответствуют поставленным задачам и полученным результатам диссертационной работы. Практические рекомендации научно обоснованы. Работа написана грамотным языком, легко читается и хорошо воспринимается. Количество опубликованных научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых ВАК журналах, вполне достаточно для отражения всех результатов исследования. Диссертация соответствует специальности «онкология». Автореферат отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по работе нет, но есть вопрос для дискуссии:

1. Вы в практических рекомендациях указываете, что для выбора режима мобилизации следует учитывать достигнутый противоопухолевый

ответ после первой линии терапии. Имеет ли для выбора режима, кроме указанного фактора, иммуноморфологический диагноз (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, миелома) и есть ли в этих 5 группах преобладание какого-либо иммуноморфологического варианта?

Заключение

Диссертация Моталкиной Маргариты Сергеевны «Современные подходы к улучшению заготовки стволовых кроветворных клеток у онкологических больных при трансплантации», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является самостоятельной законченной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение актуальной научно-клинической задачи — разработка научно обоснованных рекомендаций по повышению эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток у больных онкологического профиля. По своей актуальности, объему выполненного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.12 – онкология, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент,
руководитель отделения лучевой терапии
системных заболеваний
и лучевой патологии
ФГБУ «Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

ПОДПИСЬ РУКИ <u>проф.</u>
<u>Ильин Н. В.</u>
Канцелярия "Российского научного центра радиологии и хирургических технологий" Министерства здравоохранения Российской Федерации. УДОСТОВЕРЯЕТ
Зав. канцелярией <u>[подпись]</u>

Ильин Н. В.

197758, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д.70
Тел.: +7 (812) 596-84-62; www.rrcrst.ru