



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «РНИОИ»

Минздрава России

доктор медицинских наук,
профессор О.И. Кит

«16» мая 2016 года

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Моталкиной Маргариты Сергеевны на тему «Современные подходы к улучшению заготовки стволовых кроветворных клеток у онкологических больных при трансплантации», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.052.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы. Высокодозная химиотерапия является эффективным стандартным методом лечения многих онкогематологических заболеваний. Однако, несмотря на достигнутые успехи в терапии больных, высокоинтенсивная полихимиотерапия с последующей трансплантацией стволовых кроветворных клеток связана с развитием множества нежелательных явлений, которые, начиная с режима кондиционирования, продолжают и в посттрансплантационном периоде. Введение цитостатиков в дозах, во много раз превышающие стандартные, приводит к развитию длительных и глубоких постцитостатических цитопений, на фоне которых нередко возникают жизнеугрожающие осложнения, требующие длительного пребывания пациента в стационаре, назначения антибиотиков, дорогостоящих факторов, стимулирующих гемопоэз, компонентов донорской крови и т.д. Обязательным и необходимым условием проведения курса высокодозной химиотерапии является достаточное количество собранного гемопоэтического материала. С целью укорочения периода глубокой цитопении, и как следствие, нивелирования возможных тяжелых осложнений все больные получают поддержку ранее заготовленными аутологичными стволовыми кроветворными клетками периферической крови. Неудачи мобилизации стволовых кроветворных клеток в

периферическую кровь обрекают пациентов на оказание им ненадлежащей медицинской помощи в виде назначения паллиативных курсов химиотерапии, что, несомненно, не избавляет больного от заболевания.

Разработка современных рекомендаций по увеличению эффективности заготовки гемопоэтического материала, с учетом индивидуальных особенностей пациента, а также противоопухолевого ответа на терапию позволяет увеличить количество успешных процедур лейкафереза и, как следствие, улучшает результаты общей выживаемости в данной группе пациентов. Проведенный в диссертационной работе подробный клинико-экономический анализ стал своевременным и актуальным, и позволил выделить наиболее выгодные в условиях современной экономики, режимы мобилизации.

Актуальность представленной работы, в которой рассматриваются эффективность несколько режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь, а также их экономическая составляющая, не вызывает сомнения.

Научная новизна полученных результатов и выводов. Автором проведен вдумчивый анализ эффективности и токсичности пяти изучаемых режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь, выполнена оценка их общих затрат у онкологических больных, а также фармакоэкономический анализ этих режимов заготовки гемопоэтического материала по критерию «затраты-эффективность» и инкрементальному анализу, которые основаны на изучении клинической эффективности и оценке общих расходов.

В отдельной главе диссертационной работы убедительно продемонстрированы негативные побочные эффекты комбинированных режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток крови в периферическую кровь, опухолеспецифических курсов химиотерапии в сочетании с колониестимулирующими факторами, несомненно, влияющих на все составляющие качества жизни.

В представленном исследовании выполнена оценка влияния не менее одиннадцати факторов, негативно воздействующих на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферическую кровь; определено, что наибольшее статистически значимое отрицательное влияние на успешный лейкаферез оказывала лучевая терапия в анамнезе.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов. Диссертационная работа выполнена с использованием современных методов исследования, статистической обработки клинических данных о 124 больных, включенных в исследование. Диссертация написана в традиционной форме.

В обзоре литературы подробно представлены данные об истории открытия стволовых кроветворных клеток, постепенного становления высокодозной химиотерапии, как основополагающего метода лечения больных с онкологическими заболеваниями, описаны факторы, негативно влияющие на возможность получения гемопоэтического материала. Автор анализирует современное состояние проблемы, и предлагает возможные пути ее решения. Подробно освещены нежелательные явления, возникающие на фоне всех режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь, охарактеризована их тяжесть, частота, взаимосвязь с проведенными курсами химиотерапии. Литературный обзор отличается качественным и детальным анализом.

Во второй главе приведена клиническая характеристика 124 больных, подробно и четко описаны методы исследования. Особую ценность работе придает сравнительный фармакоэкономический анализ различных режимов мобилизации стволовых гемопоэтических клеток по критерию «затраты-эффективность» и расчет инкрементальных затрат и результатов, основанный на изучении клинической эффективности и оценке общих расходов. Очевидным достоинством работы является создание электронной базы данных, при работе с которой были использованы современные методы статистической обработки.

При изложении результатов собственных исследований в 3 главе автором представлен подробный сравнительный анализ эффективности пяти режимов мобилизации, охарактеризованы основные их нежелательные явления, продемонстрированы факторы, негативно влияющие на успех проводимого лейкафереза, выполнен анализ выживаемости, а также не осталась без внимания и экономическая целесообразность их применения в клинической практике.

Полученные результаты, проведенного проспективного исследования, тщательным образом проанализированы и скомпонованы в заключении и выводах, которые изложены четко, лаконично и вытекают из основных положений диссертации.

Автореферат диссертации и 9 опубликованных работ полностью отражают содержание работы и отвечают основным позициям рецензируемого диссертационного труда. Основные положения диссертационной работы доложены на крупных российских конференциях. Результаты внедрены в практическую и научно-исследовательскую деятельность отделения онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» (197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68).

Научно-практическая значимость работы характеризуется тем, что полученные результаты позволили определить представленные режимы мобилизации стволовых

кроветворных клеток в периферическую кровь как эффективные во всех группах онкологических больных, которым было показано проведение курса высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток как в качестве front-line терапии, так и при рецидиве или первично-резистентном течении лимфопролиферативных заболеваний.

Результаты сравнительного фармакоэкономического анализа дают возможность более обоснованно осуществлять выбор оптимального режима мобилизации стволовых кроветворных клеток в каждом конкретном случае.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Все поставленные задачи исследования решены в полном объеме. Полученные автором данные позволили обосновать целесообразность и перспективность применения мобилизационных режимов стволовых гемопоэтических клеток с селективным антагонистом рецептора CXCR4 (плериксафором) у «предлеченных» пациентов является оправданным, так как эти курсы обладают низким профилем токсичности (0-1 ст.), не влияют на качество жизни больного и не усугубляют работу уже истощенного костного мозга.

Результаты диссертационной работы Моталкиной М.С. могут быть реализованы в практической деятельности специализированных онкологических учреждений, а также в учебном процессе медицинских вузов на кафедрах гематологии, онкологии.

Замечания. Принципиальных замечаний работа не вызывает. К числу замечаний по оформлению следует отнести небольшие стилистические неточности в тексте диссертации, что не сказывается на общей положительной оценке данной диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертация М.С. Моталкиной на тему «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, выполненная под руководством доктора медицинских наук С.А. Кулёвой, является научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – выполнено сравнение эффективности различных режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь, оценены нежелательные явления изучаемых режимов мобилизации, проведен корреляционно-регрессионный анализ, отражающий зависимость прогностических и предиктивных факторов и эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь, а также изучена экономическую целесообразность использования

различных режимов мобилизации стволовых кроветворных клеток на основе клинико-экономического анализа по критериям «затраты-эффективность» и инкрементального анализа.

По актуальности и уровню проведенных исследований, а так же назначению полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Моталкина М.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология

Материалы диссертации были обсуждены на заседании отдела лекарственной терапии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России 06.05 2016 г., протокол № 5.

Ведущий научный сотрудник отдела лекарственного
лечения опухолей, заведующая отделением
онкогематологии ФГБУ «Ростовского научно-
исследовательского онкологического
института» Минздрава Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор

И.Б. Лысенко

Подпись д.м.н., профессора И.Б. Лысенко заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «Ростовский
научно-исследовательский онкологический
институт» МЗ РФ, к.б.н., доцент



Е.А. Никипелова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)
г. Ростов-на-Дону, 344037, 14-линия, 63
тел. 8 (863) 300-30-05, e-mail: onko-sekretar@mail.ru, сайт: www.rnioi.ru