

## ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Макаревич Оксаны Олеговны

«Эпидемиология, генетическая диагностика и  
лечение ретинобластомы у детей»,

представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.12 – онкология

Ретинобластома является самой распространенной внутриглазной злокачественной опухолью детей младшего возраста. В то же время ретинобластома является орфанным заболеванием с частотой возникновения 1 случай на 15-20 тыс. детей во всем мире. Это крайне затрудняет проведение исследований в пределах одной популяции на репрезентативном материале. В связи с этим изучение эпидемиологии и эффективности различных методов лечения ретинобластомы является актуальным.

Диссертационная работа выполнена в рамках Государственной научно-технической программы в рамках научно-исследовательской работы: «Разработать и внедрить метод лечения ретинобластомы с использованием суперселективной интраартериальной химиотерапии» (№ гос. рег. 20221383) государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 гг., подпрограммы «Злокачественные опухоли».

Поставленная автором цель работы: повысить эффективность органосохраняющего лечения ретинобластомы у детей с использованием локальных методов доставки цитостатических препаратов и определить встречающиеся патогенные нарушения в гене RB1 у пациентов с ретинобластомой в Республике Беларусь, а также задачи, решение которых было необходимо для ее реализации, являются предметом современных научных изысканий и сформулированы исходя из актуальности исследуемой тематики.

Исследование Макаревич О.О. проведено на достаточном клиническом материале, включающем данные 168 пациентов с ретинобластомой, которые проходили диагностику и лечение за период 1997-2021 гг. в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

В диссертации впервые представлены результаты изучения заболеваемости ретинобластомой в Республике Беларусь за 25-летний период, ее динамика и территориальное распределение заболеваний. Проведен анализ клинико-эпидемиологический данных за 1997-2021 гг. .

Впервые проведен анализ эффективности лечения в сравнительном аспекте трех, используемых в стране, клинических протоколов лечения ретинобластомы: ОРЕС-ОЈЕС, RBL-2003 и RBL-2016.

Соискателем доказано, что проведение комплексного лечения по протоколу RBL-2003 с применением стратификации пациентов в зависимости от размера опухолей, их локализации по отношению к структурам глазного яблока, с использованием системной химиотерапии и консолидирующих локальных методов лечения (лазерная термотерапия, криодеструкция, брахитерапия) обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты в сравнении с протоколом ОРЕС-ОЈЕС. Так, показатели 5-летней общей выживаемости составили  $97,2 \pm 2,1\%$  и  $76,3 \pm 7,2\%$ , соответственно ( $p < 0,01$ ), показатели 5-летней сохранности глаз –  $50,5 \pm 4,5\%$  и  $18,6 \pm 5,9\%$ , соответственно ( $p < 0,001$ ).

В результате проведенного исследования установлено, что использование локальных методов доставки цитостатических препаратов при интраокулярной ретинобластоме групп А, В, С (при исключении из протокола системной химиотерапии) не приводят к уменьшению 5-летней общей и бессобытийной выживаемости и позволяют увеличить 5-летнюю сохранность глаз с распространенной стадией интраокулярной ретинобластомы (группы D, E) с  $23,2 \pm 5,1\%$  до  $54,3 \pm 11,1\%$  ( $p = 0,0058$ ).

В ходе проведения работы были выявлены семейные случаи ретинобластомы, связанные с герминальными мутациями в гене RB1. Соискателем показано, что для выявления патогенных нарушений в гене RB1 необходим комплексный подход, при этом основополагающим является метод секвенирования.

Наиболее распространенное патогенетически значимое нарушение гена RB1 обнаруживалось в сплайс-сайтах (34,6%). Кроме того, обнаружено 5 патогенных нарушений в гене RB1, ранее не идентифицированных у пациентов с ретинобластомой.

Таким образом положена основа для медико-генетического консультирования семей с наследственными случаями ретинобластомы и обследования детей раннего возраста из групп риска.

Степень новизны полученных результатов не вызывает сомнений. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работы.

Результаты диссертационного исследования Макаревич О.О. апробированы на республиканских и международных конференциях.

Материалы исследования подвергнуты современным методам статистической обработки. Научные положения и выводы, сформулированные автором, обоснованы и имеют осязаемую практическую направленность. Основные терапевтические элементы протоколов RBL-2003 и RBL-2016, которые показали эффективность, применяются в настоящее время в клиническом протоколе «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями», утвержденным Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 113 от 05.12.2022 г.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь.

Учитывая вышесказанное, считаю, что диссертационная работа Макаревич Оксаны Олеговны «Эпидемиология, генетическая диагностика и лечение ретинобластомы у детей» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология,

соответствует критериям, предъявляемым ВАК Республики Беларусь к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Заведующий кафедрой онкологии  
с курсом повышения квалификации и  
переподготовки УО БГМУ,

кандидат медицинских наук, доцент

А.Г.Жуковец

УДОСТОВЕРЯЕТ  
Специалист управления  
кадровой политики и правового обеспечения  
отдела кадрового обеспечения  
дополнительного образования

« 21 / 11 » 20 24 г.



*[Handwritten signature]*