

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

главного научного сотрудника лаборатории лучевой терапии
РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, доктора медицинских наук,
профессора Демешко Павла Дмитриевича на диссертацию Макаревич
Оксаны Олеговны «Эпидемиология, генетическая диагностика и лечение
ретинобластомы у детей», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа О.О. Макаревич «Эпидемиология, генетическая
диагностика и лечение ретинобластомы у детей» соответствует специальности
14.01.12 – онкология и отрасли науки – «медицинские», поскольку посвящена
вопросам диагностики и лечения ретинобластомы у детей.

Актуальность темы диссертации

Ретинобластома является редким заболеванием детей младшего возраста,
заболеваемость составляет 1 случай на 15-18 тыс. живорожденных, ежегодно
выявляется 7-8 тыс. случаев заболевания в мире. В Республике Беларусь ранее
не проводился анализ заболеваемости ретинобластомой, не выявлялись
особенности распространения данной нозологии. В связи с тем, что
ретинобластома является орфанным заболеванием, мало исследований
проведено на больших когортах пациентов, и подходы к лечению различных
стадий заболевания отличаются. С 1997 года диагностика и лечение пациентов
с ретинобластомой в Республике Беларусь осуществляется в РНПЦ детской
онкологии, гематологии и иммунологии, однако оценка результатов лечения
данного заболевания не проводилась до настоящего времени, не было
утвержденного клинического протокола лечения ретинобластомы. В связи с
тем, что показатель общей выживаемости при ретинобластоме в странах
Европы составляет 93% и увеличивается количество пациентов с
герминальной мутацией в гене *RBI*, которые вырастают и заводят семьи,
особенно актуальным становится выявление герминальных форм заболевания
при помощи использования молекулярно-генетических методов диагностики,
однако подходы к выполнению данных методов отличаются, нет четкого
алгоритма их использования. В Республике Беларусь ранее не проводилась
молекулярно-генетическая диагностика герминальных нарушений в гене *RBI*
у пациентов с ретинобластомой и их родственников.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Впервые проведен клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости ретинобластомой в Республике Беларусь и определены возрастная и территориальная вариабельность данного заболевания за период 1997-2021 гг.

Впервые проведен анализ результатов лечения за период 1997-2021 гг. в сравнительном аспекте протоколов ОРЕС-ОJЕС, RBL-2003 и разработанного протокола RBL-2016.

Впервые отработана технология выполнения инъекций в полость стекловидного тела при наличии опухолевых витреальных отсеков ретинобластомы с использованием ряда мер, позволяющих избежать опухолевой диссеминации.

Впервые предложен алгоритм выполнения методов молекулярно-генетической диагностики у пациентов с ретинобластомой для выявления герминальных форм заболевания.

Впервые проведено выявление герминальных форм заболевания у пациентов с ретинобластомой и выявлено 5 нарушений, ранее не описанных в международных базах данных (с.350_351delTT, с.861+2T>G, с.1701 dupA, с.512_519 delTTATATATinsATAACATG, делеция 16–17 экзонов).

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения. В диссертационном исследовании представлена информация о 168 пациентах с ретинобластомой, полученная в результате анализа амбулаторных и стационарных карт, собранная в детском канцер-регистре. Образцы периферической крови пациентов с ретинобластомой и их родственников для проведения молекулярно-генетической диагностики были получены в ходе проведения исследования. Длительный период наблюдения и тщательный анализ данных, проведенный с помощью современных методов статистической обработки, позволяет судить о высокой достоверности полученных результатов. Объем материала является достаточным для решения поставленных целей и задач, обеспечивает достоверность результатов и выводов проведенной работы. Полученные данные в целом сопоставимы с результатами международных исследований и согласуются с отечественными и зарубежными публикациями по данной проблеме.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 7.0. Для сравнительного анализа количественных показателей в группах использовали критерии Манна-Уитни,

t-критерий для парных выборок. Качественные показатели, представленные частотами и процентами, сравнивали с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Показатели общей и бессобытийной выживаемости, сохранности глаз рассчитывали по методу Каплан-Майера. Событиями при оценке бессобытийной выживаемости считали рецидив или прогрессирование, смерть от осложнений лечения от даты постановки диагноза; при оценке общей выживаемости – смерть от любых причин. Показатель сохранности глаз рассчитывали от момента постановки диагноза до энуклеации. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все положения, выводы, рекомендации подтверждены результатами собственных исследований, закономерно вытекают из содержания работы и представляются логичными и убедительными.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная и практическая значимость результатов диссертации заключается в повышении выживаемости пациентов детского возраста с ретинобластомой, 5-летний показатель которой превысил 97%, что несомненно вносит вклад в повышение демографической безопасности страны.

Социальная и экономическая значимость исследования состоит в том, что алгоритм определения мутаций в гене RB1 позволяет определить последовательность использования методов молекулярно-генетической диагностики и снизить затраты на использование всех имеющихся методов у одного пациента. При выявлении герминальных форм заболевания последующее медико-генетическое консультирование позволит избежать возникновения семейных случаев заболевания при планировании семьи. Использование комплексного метода лечения ретинобластомы позволит увеличить количество пациентов с сохраненным органом зрения, что позволит снизить степень утраты трудоспособности данной категории пациентов в будущем.

Следует отдельно отметить, что рекомендации по практическому применению результатов вошли в клинический протокол «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями», утвержденный Постановлением министерства здравоохранения Республики Беларусь № 113 от 5 декабря 2022 г.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Опубликованность результатов диссертации в научной печати достаточна. По теме диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК, 1 статья в рецензируемом журнале, не включенном в перечень, 2 тезиса докладов. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению, Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.12.2022 № 113 утвержден клинический протокол «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями», содержащий раздел по диагностике и лечению ретинобластомы. Общий объем опубликованных статей – 4,4 авторских листа.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа О.О. Макаревич структурирована и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК Республики Беларусь.

Работа изложена на 116 страницах машинописного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, результатов собственных исследований, изложенных в 3 главах, заключения и списка использованных источников, включающего 194 литературных источника, 11 публикаций соискателя.

Работа содержит 14 таблиц, иллюстрирована 20 рисунками.

Объем диссертации, шрифт, поля, интервалы, структура и заголовки рисунков и таблиц, список литературы соответствуют правилам оформления диссертации.

Общая характеристика работы и заключение, приводимые в автореферате, дословно воспроизводят соответствующие разделы диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Диссертация О.О. Макаревич представляет собой оригинальное научное исследование, которое может быть полезным для офтальмологов, онкологов, генетиков.

Принципиальных замечаний и вопросов по представленной диссертации нет.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертационная работа О.О. Макаревич – самостоятельно выполненный научный труд. Автором выполнен сбор данных на основе

первичной документации, сбор биологического материала, разработана и заполнена электронная база данных. Обработка образцов периферической крови, выделение лимфоцитов, выделение ДНК, постановка реакций амплификации, секвенирование по методу Сэнгера проводилось Макаревич О.О. лично. Диссертантом проведен анализ и интерпретация полученных данных, сформулированы выводы, оформлена кандидатская диссертация. Самостоятельно и в соавторстве подготовлено 11 публикаций, в том числе 1 инструкция по применению и раздел клинического протокола по лечению ретинобластомы. Результаты исследования доложены соискателем на республиканских и международных конференциях и конгрессах.

Проведенные О.О. Макаревич исследования по своему объему достаточны для получения достоверной научной информации, выводы диссертации сделаны на основании достаточного фактического материала.

Анализ диссертационной работы, полученных результатов, оценка личного вклада соискателя, объема и содержания научных публикаций, свидетельствует о том, что научная квалификация соискателя Макаревич Оксаны Олеговны соответствует искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация О.О. Макаревич «Эпидемиология, генетическая диагностика и лечение ретинобластомы у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является завершенной, самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой, посвященной актуальной проблеме – повышению эффективности диагностики и лечения пациентов детского возраста с ретинобластомой. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий».

Диссертационная работа соответствует специальности 14.01.12 – онкология.

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена О.О. Макаревич за:

- Разработку и внедрение локальных методов доставки цитостатических препаратов, включая интравитреальную химиотерапию и селективную ангиографию, что в совокупности позволило в 54,3% случаев выполнить органосохраняющее лечение.

- Доказательство целесообразности применения протокола RBL-2003, позволяющего повысить 5-летнюю ОВ пациентов на 21% по сравнению с протоколом ОРЕС-ОJЕС ($p < 0,001$).
- Создание нового эффективного диагностического алгоритма использования методов молекулярно-генетической диагностики у пациентов с ретинобластомой для выявления герминальных форм заболевания, а также обнаружение ранее не описанных патогенетически значимых нарушений в гене RB1.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник
лаборатории лучевой терапии
государственного учреждения
«Республиканский научно-практический
центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,
доктор медицинских наук,
профессор

П.Д. Демешко

Подпись
удостоверяю

09.12.2024

Инспектор
отдела кадров



А.А. Молошова