



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

д.м.н. профессор С.Б.Вольф

«05» сентября 2023 г.

ОТЗЫВ

оппонирующей организации УО «Гродненский государственный медицинский университет» на диссертацию Голдыцкого Сергея Олеговича «Онкологические и функциональные результаты радикального лечения пациентов в группе низкого и промежуточного риска прогрессирования рака предстательной железы», представленную в Совет Д 03.12.01 при ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки

Диссертация С.О. Голдыцкого изложена на 81 странице печатного текста, содержит 18 таблиц, иллюстрирована 22 высокоинформативными рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в четырех главах, заключения и библиографического списка, содержащего 138 литературных источников, списка публикаций соискателя и 2 приложений. По результатам диссертации автором опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в перечень ВАК. Результаты работы доложены и обсуждены на 5 международных и республиканских конференциях и симпозиумах. При этом требования по полноте изложения в опубликованных работах положений и результатов, выносимых на защиту, полностью выполнены.

Кроме того, по результатам исследования диссертантом в соавторстве издана инструкция по применению: «Метод оценки функциональных результатов радикального лечения рака предстательной железы» (регистрационный № 170-1219, утв. 26.12.2019г.). Диссертационная работа выполнена на базе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова) в рамках темы научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить комплексный метод лучевой и гормональной терапии пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии», номер госрегистрации 20142685 от 10 октября 2014 г., 2014-2019 гг. (Государственная

научно-техническая программа «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», подпрограмма «Онкология»).

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 № 166, раздел 4 «Медицина, фармация, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний»), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Таким образом, по приоритетности и предмету исследования, совокупности решаемых задач, содержанию работы, характеру, объему и количеству научных публикаций, а также полученным результатам с учетом их новизны и практической значимости, диссертация Голдыцкого Сергея Олеговича «Онкологические и функциональные результаты радикального лечения пациентов в группе низкого и промежуточного риска прогрессирования рака предстательной железы» полностью соответствует специальности 14.01.12 – онкология, пункту 6 области исследования и отрасли – «медицинские науки».

Научный вклад соискателя

в решение научной задачи с оценкой его значимости

Рецензируемая диссертация посвящена очень актуальной проблеме современной онкоурологии – повышению качества жизни пациентов с сохранением онкологической эффективности при локализованном раке предстательной железы после радикального лечения путем применения брахитерапии высокой мощностью дозы в монорежиме и сочетанной лучевой терапии.

Ретроспективное исследование проведено на достаточно репрезентативном для данной работы количестве клинических наблюдений, включающих 502 пациента, из них 319 с верифицированным первичным диагнозом рака предстательной железы, которым было проведено радикальное лечение: радикальная простатэктомия (145 пациентов), брахитерапия с высокой мощностью дозы в монорежиме (74 пациента) и в сочетании ее с дистанционной лучевой терапией (100 пациентов). После разделения пациентов каждой из них на группы пациентов низкого и промежуточного рисков прогрессирования рака производилась сравнительная оценка результатов лечения по общей и бессобытийной выживаемости и качеству жизни.

Автором совместно с научными руководителями сформирована концепция, обоснована тема и оптимальная научная методология исследования, конкретно и четко сформулированы его цель и задачи, направленные на повышение качества

жизни пациентов при локализованном раке предстательной железы после радикального лечения путем применения брахитерапии высокой мощностью в монорежиме и сочетанной лучевой терапии.

Соискателем проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, обработана медицинская документация и сформирована компьютерная база данных на включенных в исследование пациентов. Автор являлся соисполнителем темы НИР, в рамках которой выполнено настоящее исследование. Соискателем лично осуществлялась курация пациентов.

Диссертантом проведены современными методами статистическая обработка и анализ полученных результатов, подготовка публикаций по теме диссертации. Доклады на научных конференциях, симпозиумах, съездах выполнены автором лично и получили положительный отзыв. В связи с вышеизложенным, достоверность полученных научных результатов не вызывает сомнений, а основные положения диссертации, выносимые на защиту, убедительны и обоснованы. Выводы, сформулированные в диссертационной работе, логичны, вытекают из полученных результатов и оформлены в виде рекомендаций по их практическому использованию. Кроме того, о научном вкладе соискателя в решение проблемы оптимизации качества жизни пациентов РПЖ свидетельствует факт издания по результатам исследования утвержденной инструкции по применению.

Значимый вклад внесен соискателем в решение ряда научно-практических задач в современной онкоурологии. Так, автором впервые установлено, что результаты проведенных различных вариантов радикального лечения рака предстательной железы зависят, прежде всего, от группы риска прогрессирования заболевания, при этом выявлена отчетливая тенденция к ухудшению результатов лечения для группы высокого риска ($p < 0,05$).

Автором при сравнительном анализе отдаленных результатов лечения впервые показано, что брахитерапия высокой мощностью дозы в монорежиме, сочетанная лучевая терапия и радикальная простатэктомия обладают высокой и сопоставимой онкологической эффективностью. При оценке результатов 5-летней бессобытийной выживаемости в зависимости от вида лечения статически значимых различий диссертантом не установлено: для брахитерапии она составила $79,6 \pm 6,0\%$, для сочетанной лучевой терапии – $76,1 \pm 5,8\%$, для радикальной простатэктомии – $67,8 \pm 4,8\%$ ($p > 0,05$).

Соискателем впервые были изучены результаты лечения рака простаты при использовании только брахитерапии высокой мощностью дозы в монорежиме. При этом установлено, что у пациентов группы низкого риска прогрессирования 5-летняя бессобытийная и скорректированная выживаемости составили $75,6 \pm 7,9\%$ и $97,0 \pm 3,0\%$ соответственно.

Диссертантом впервые дана оценка отдаленных результатов радикального лечения рака предстательной железы различными методами. Доказано, что

брахитерапии высокой мощностью дозы в монорежиме, сочетанная лучевая терапия и радикальная простатэктомия характеризуются высокими отдаленными онкологическими результатами у пациентов группы промежуточного риска. Показатели 5-летней бессобытийной выживаемости у данной группы достаточно высоки для каждого метода лечения и составляют $80,7 \pm 13,4\%$, $81,9 \pm 6,7\%$ и $83,4 \pm 5,96\%$ соответственно, при скорректированной выживаемости – составляют 100% для каждого метода.

Соискателем впервые изучен уровень качества жизни пациентов с низким и промежуточным риском прогрессирования после различных вариантов радикального лечения рака предстательной железы. Автором убедительно показано, что ведущими признаками в снижении уровня качества жизни пациентов являются нарушения функции органов малого таза, в частности половая и мочевыделительная. В меньшей степени страдает функция кишечника, уровень эмоционального, социального и общесоматического статуса. При этом установлено, что после проведения брахитерапии высокой мощностью дозы в монорежиме и сочетанной лучевой терапии качество жизни пациентов значимо лучше по сравнению с радикальной простатэктомией ($p < 0,05$).

Таким образом, научный вклад соискателя в выполнение поставленной научной задачи очевиден, конкретное личное участие автора в разработке положений, изложенных в диссертации и полученных результатов, не вызывает сомнения. Принципиально новые результаты диссертационной работы позволили решить важную и актуальную научно-практическую задачу в клинической онкоурологии – повышение качества жизни пациентов при локализованном раке предстательной железы после радикального лечения.

**Конкретные научные результаты, их новизна и практическая
значимость, за которые соискателю может быть присуждена
ученая степень кандидата медицинских наук**

Диссертационная работа посвящена успешному развитию одного из актуальных направлений современной онкоурологии, а именно повышению качества жизни пациентов с высокой выживаемостью при радикальном лечении рака предстательной железы и содержит новые научные результаты, совокупность которых является достижением данной отрасли науки.

Ученая степень кандидата медицинских наук С.О. Голдыцкому может быть присуждена за разработку оригинального, научно обоснованного эффективного метода повышения качества жизни пациентов при локализованном раке предстательной железы у пациентов низкого и промежуточного риска прогрессирования и разработку показаний к его применению.

Существенным вкладом Голдыцкого С.О. в решение поставленной в диссертации научной задачи является сравнительная оценка результатов различных

вариантов радикального лечения рака предстательной железы. Автором установлено, что 5-летняя бессобытийная выживаемость существенно не зависит от вида лечения. Брахитерапия высокой мощностью дозы в монорежиме, сочетанная лучевая терапия и радикальная простатэктомия обладают высокой и сопоставимой онкологической эффективностью. Так для брахитерапии она составила $79,6 \pm 6,0\%$, для сочетанной лучевой терапии – $76,1 \pm 5,8\%$, для радикальной простатэктомии – $67,8 \pm 4,8\%$ ($p > 0,05$).

Автором впервые убедительно обоснована целесообразность применения брахитерапии высокой мощностью дозы, которая характеризуется хорошими отдаленными онкологическими результатами у пациентов группы низкого риска прогрессирования. У этой группы пациентов 5-летняя бессобытийная и скорректированная выживаемости составили $75,6 \pm 7,9\%$ и $97,0 \pm 3,0\%$ соответственно.

Диссертантом впервые установлено, что онкологические результаты радикального лечения рака предстательной железы напрямую зависят от группы риска прогрессирования заболевания. Соискателем доказана прямая корреляция между результатами проведенного радикального лечения рака предстательной железы и группами низкого и промежуточного риска прогрессирования, и отмечена значимая тенденция к ухудшению результатов лечения для группы высокого риска ($p < 0,05$).

Впервые автором установлено, что брахитерапия высокой мощностью дозы в монорежиме, сочетанная лучевая терапия и радикальная простатэктомия характеризуются высокими отдаленными онкологическими результатами у пациентов группы промежуточного риска. Показатели 5-летней бессобытийной выживаемости одинаково высоки для каждого метода лечения и составляют $80,7 \pm 13,4\%$, $81,9 \pm 6,7\%$ и $83,4 \pm 5,96\%$ соответственно, при скорректированной выживаемости 100% для каждого метода.

Важным научным вкладом автора диссертации в разработку проблемы повышения качества жизни пациентов при локализованном раке предстательной железы является сравнительная оценка функциональных результатов различных вариантов радикального лечения. Так, автором впервые изучено качество жизни пациентов после различных вариантов радикального лечения. Доказано, что брахитерапия высокой мощностью дозы в монорежиме и сочетанная лучевая терапия достоверно связаны с более высоким уровнем качества жизни пациентов по состоянию половой и мочевыделительной функций в сравнении с радикальной простатэктомией ($p < 0,05$). При этом установлено, что функция кишечника у пациентов сохраняется в полном объеме после всех методов радикального лечения.

Совершенно очевидно, что разработанный автором и внедренный в клиническую практику онкоурологии новый подход к повышению качества жизни пациентов при локализованном раке предстательной железы на фоне онкологической эффективности путем применения брахитерапии высокой мощностью дозы в

монорежиме и сочетанной лучевой терапии.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о высокой научной и практической значимости проведенного исследования. Важным фактором, свидетельствующим о достижении поставленной в работе цели, являются сочетание научной новизны полученных результатов с их практической значимостью и реальными рекомендациями по их использованию в практической работе. Полученные принципиально новые позитивные результаты по повышению качества жизни пациентов при радикальном лечении рака предстательной железы по разработанному автором алгоритму, несомненно, являются достижением в области современной онкоурологии и актуальны в социально-экономическом и научном аспектах.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Анализ содержания качественно выполненной диссертации и автореферата, 7 опубликованных соискателем научных работ, 3 выступлений по результатам работы на представительных конференциях и других форумах, содержания изданной инструкции на применение, позволяет сделать заключение, что все выводы, рекомендации и положения, выносимые на защиту, являются результатом самостоятельных, качественно выполненных лично автором научных исследований. Задачи, поставленные в работе, решены и, следовательно, диссертация в представленном для экспертизы виде является завершенным научным исследованием, выполненном на современном высоком методическом уровне.

Высокая профессиональная подготовка соискателя убедительно подтверждается и тем, что им лично осуществлялась курация и мониторинг включенных в исследование пациентов. Автор, как врач-уролог, также имеет большой стаж практической работы в области онкоурологии, является заведующим урологического отделения ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь.

Соискатель являлся соисполнителем темы НИР «Разработать и внедрить комплексный метод лучевой и гормональной терапии пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии», номер госрегистрации 20142685 от 10 октября 2014 г., 2014-2019 гг. (Государственная научно-техническая программа «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», подпрограмма «Онкология») на базе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и государственного учреждения «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова). В ходе выполнения работы диссертант показал профессиональный клинический опыт, грамотное владение современными методами работы с клиническим материалом и его статистической обработкой, способность правильно интерпретировать полученные данные.

Таким образом, анализ содержания диссертации, полученных результатов, оценка личного вклада соискателя, объема научных публикаций, а также профессиональная подготовка и занимаемая должность Сергея Олеговича Голдыцкого, убедительно свидетельствуют о полном соответствии научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, на которую он претендует.

Конкретные рекомендации о возможном использовании результатов и выводов диссертации

Совершенно очевидно, что диссертационная работа имеет четко ориентированное и очень важное для онкоурологии прикладное значение. В представленной диссертации четко прослеживается логическая последовательность в выполнении работы: от обоснования цели, задач исследования до рекомендаций по использованию в практической онкологии полученных результатов. При этом нормативной базой практического использования результатов исследования является изданная инструкция на применение, а также публикации автора по теме диссертации.

В основу разработанного автором оригинального подхода к выбору метода радикального лечения рака предстательной железы положена стратификация всех пациентов на группы риска прогрессирования. В зависимости от этого критерия автор предлагает конкретные, убедительные, обоснованные, легко выполнимые и очень важные рекомендации по тактике радикального лечения пациентов, цель которых в каждой конкретной ситуации позволяют значительно повысить качество жизни пациентов.

Так, в группе низкого риска с учетом существующих данных о безопасности отсроченного лечения, методом выбора радикального лечения рака предстательной железы у данных пациентов автор предлагает брахитерапию высокой мощностью дозы в монорежиме, поскольку данный метод имеет достаточный профиль безопасности, высокую онкологическую эффективность при сохранении оптимального уровня качества жизни.

Всем пациентам группы промежуточного риска прогрессирования диссертант рекомендует активное радикальное лечение с учетом высокой вероятности прогрессирования заболевания. Для группы промежуточного риска могут быть, по мнению автора, использованы брахитерапия высокой мощностью дозы в монорежиме, сочетанная лучевая терапия и радикальная простатэктомия, однако предпочтительнее применение брахитерапии в монорежиме или сочетанной лучевой терапии в силу того, что данные методы, характеризуется лучшими функциональными и сопоставимыми онкологическими результатами в сравнении с радикальной простатэктомией.

Пациентам группы высокого риска показаны более активная и агрессивная тактика, поскольку данная группа характеризуется худшими отдаленными онкологическими результатами.

Заслуживает внимания и имеет практическую значимость рекомендация соискателя о необходимости обязательного диспансерного наблюдения за пациентами. Оптимальным сроком для оценки функциональных результатов и определения уровня качества жизни являются период с 9 до 11 мес. после проведенного лечения с помощью валидизированных опросников, что позволит с учетом выявленных функциональных нарушений оптимизировать реабилитационные мероприятия в послеоперационном периоде.

Практическая значимость результатов, полученных в диссертационной работе, подтверждена также внедрениями в клиническую практику в ГУ «РНЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», учреждениях здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» и «Витебский областной клинический онкологический диспансер», что подтверждается соответствующими актами внедрения. Автором в соавторстве разработана инструкция по применению «Метод оценки функциональных результатов радикального лечения рака предстательной железы» (регис. № 170-1219 от 26.12.2019 г.). Материалы диссертации используются в лекционных курсах кафедры онкологии и курса урологи УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Кроме того, данные, представленные в диссертации, могут быть с успехом также включены в тематику занятий кафедр онкологии и в других медицинских вузах страны.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

Заключение

Диссертационная работа Голдыцкого Сергея Олеговича «Онкологические и функциональные результаты радикального лечения пациентов в группе низкого и промежуточного риска прогрессирования рака предстательной железы», является завершённой, самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой на актуальную для здравоохранения тему. Новые научные результаты, полученные автором, имеют существенное значение для медицинской науки и практики. В результате выполнения диссертационной работы решена актуальная научная и прикладная клиническая задача – значительное повышение качества жизни пациентов при сохранении высокой онкологической эффективности при локализованном раке предстательной железы после радикального лечения путем разработки и внедрения в клиническую практику оригинального алгоритма по применению брахитерапии высокой мощностью дозы в монорежиме и сочетанной лучевой терапии.

Диссертационная работа содержит ряд принципиально новых научно-обоснованных результатов. По своей актуальности, научной и практической значимости работа полностью отвечает требованиям п.п. 19-20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» и требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация полностью соответствует специальности 14.01.12 – онкология, пункту 6 области исследования и отрасли – «медицинские науки».

Ученая степень кандидата медицинских наук Сергею Олеговичу Голдыцкому может быть присуждена за принципиально новые научно обоснованные и имеющие важное практическое значение, результаты:

- за впервые проведенную ретроспективную оценку результатов радикального лечения пациентов при раке предстательной железы в группе низкого и промежуточного риска прогрессирования с использованием брахитерапии высокой мощностью дозы в монорежиме. В ходе исследования доказана высокая эффективность брахитерапии в монорежиме для данной группы пациентов: 5-летняя бессобытийная выживаемость не отличается от данного показателя при использовании сочетанной лучевой терапии или радикальной простатэктомии ($p > 0,05$);
- за доказательство влияния различных вариантов групп риска прогрессирования рака предстательной железы на отдаленные результаты применяемых методов радикального лечения, частота прогрессирования заболевания достоверно связана с группой риска: 5-летняя бессобытийная выживаемость в группе высокого риска на 31,6% и 26,7% ниже, чем в группах низкого и промежуточного риска, соответственно ($p < 0,05$);
- за сравнительный анализ и оценку эффективности различных вариантов радикального лечения пациентов низкого и промежуточного риска прогрессирования рака предстательной железы; брахитерапия высокой мощностью дозы в монорежиме, сочетанная лучевая терапия и радикальная простатэктомия характеризуются высокими отдаленными онкологическими результатами, 5-летняя бессобытийная выживаемость одинаково высока для каждого метода лечения и составляет $80,7 \pm 13,4\%$, $81,9 \pm 6,7\%$ и $83,4 \pm 5,96\%$ соответственно;
- за впервые проведенную оценку качества жизни пациентов при раке предстательной железы после радикального лечения различными методами. Сравнительная оценка функциональных результатов через 9-11 мес после лечения показала достоверно лучшие показатели функции мочеиспускания и половой функции после проведения брахитерапии высокой мощностью дозы в монорежиме и сочетанной лучевой терапии по сравнению с радикальной простатэктомией ($p < 0,05$) при полном сохранении функции кишечника после всех методов лечения ($p > 0,05$).

Таким образом, диссертационная работа по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует установленным требованиям ВАК Республики Беларусь, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, за новые, научно обоснованные позитивные результаты в области повышения качества жизни пациентов после радикального лечения вследствие применения брахитерапии высокой мощностью дозы в монорежиме или сочетанной лучевой

терапии с сохранением онкологической эффективности при локализованном раке предстательной железы, а также разработку прогностического способа выбора метода радикальной терапии и оценки вероятных отдаленных результатов по определению группы риска прогрессирования рака железы.

В соответствии с приказом проректора по лечебной работе УО «Гродненский государственный медицинский университет» от 23.08.2023г № 314, на основании направления совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», руководствуясь п.п. 38, 44, 45 Положения о совете по защите диссертаций, п. 42 главы 5 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, 05.09.2023г. проведено научное собрание сотрудников кафедр УО «ГрГМУ»: онкологии, 1 и 2 кафедр хирургических болезней, патологической анатомии, а также сотрудников клиники онкологии и других подразделений УЗ «Гродненская университетская клиника» по обсуждению кандидатской диссертации Голдыцкого Сергея Олеговича «Онкологические и функциональные результаты радикального лечения пациентов в группе низкого и промежуточного риска прогрессирования рака предстательной железы».

Научная работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Научные руководители:

Красный Сергей Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, академик НАН Беларуси, заместитель директора по научной работе ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова»

Луд Николай Григорьевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

На научном собрании, заслушан доклад соискателя Голдыцкого Сергея Олеговича, содержащий основные результаты исследования, доклад эксперта профессора К.Н. Угляницы, проведено обсуждение диссертационной работы и подготовленного экспертом проекта отзыва.

Всего присутствовало 27 человека, из них 7 докторов медицинских наук и 10 кандидатов медицинских наук. В том числе: Басинский В.А., д.м.н., профессор (14.00.15 – патологическая анатомия); Смотрич С.М., д.м.н., профессор (14.00.27.– хирургия); Иоскевич Н.Н., д.м.н., профессор (14.00.27 – хирургия); Нечипоренко Н.А., д.м.н., профессор (14.00.14 – онкология); Климович И.И., д.м.н., профессор (14.00.27 – хирургия); Угляница К.Н., д.м.н., профессор (14.00.14 – онкология); Нечипоренко А.Н, д.м.н., доцент (14.00.14 – онкология); Каравай А.В., к.м.н., доц. (14.00.14 – онкология); Прокопчик Н.И., к.м.н., доц.

