

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационное исследование Сайфиддинзода Мунфиза Бурхони на тему: «Комбинированное и комплексное лечение рака кожи с применением лучевой терапии в Таджикистане», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12. Онкология. г. Душанбе, 2026 г. 310 стр.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация Сайфиддинзода Мунфиза Бурхони на тему: «Комбинированное и комплексное лечение рака кожи в Таджикистане», соответствует паспорту научной специальности ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 3.1.12 – Онкология: подпункты 3.3 — эпидемиология, статистика раковых заболеваний, организация работы по борьбе с онкологией; разработка и совершенствование скрининговых программ, методов первичной и вторичной профилактики новообразований, обеспечение раннего и опережающего диагностирования опухолей, диспансеризация пациентов с онкологическими заболеваниями; подпункт 3.6 — лечение опухолей в эксперименте и клинической практике: совершенствование техник хирургического вмешательства, оценка эффективности новых противоопухолевых средств, создание оптимальных схем химиотерапии, применение комбинированных подходов к лечению с использованием лучевой терапии, системной и регионарной гипертермии, гипогликемии, гипоксиррадиотерапии, электронакцепторных соединений, антиоксидантных компонентов, фотодинамической терапии, магнитотерапии, иммунотерапии и других модулирующих факторов.

Актуальность темы исследования. Опухоли кожи — наиболее частое новообразование во всём мире, годовой рост случаев рака данной локализации колеблется в пределах от 3,0 до 7,0. Диагностика и терапия заболевания охватывают раннее обнаружение патологии, широкий спектр лечебных подходов и трудности, связанные с развитием метастазов. Своевременное выявление играет ключевую роль в достижении положительного исхода, который может предусматривать хирургическое вмешательство, радиотерапию и иные виды терапии. За последнее десятилетие были достигнуты существенные прогресс в области раннего выявления и эффективного лечения рака кожи, созданы направленные и действенные стратегии комбинированной и комплексной терапии, а также современные программы реабилитации пациентов.

Согласно данным, при выявлении рака кожи на ранних стадиях длительная клиническая ремиссия или полное выздоровление отмечается у

92–97% пациентов, а при запущенных формах — в 78% случаев. Такие результаты достижимы благодаря применению как оперативных, так и нелекарственных подходов, включая традиционную хирургию, криодеструкцию, радиохимию, химиотерапию и облучение.

Важно отметить, что лучевая терапия играет ключевую роль в комплексной и комбинированной стратегии лечения рака кожи, используя в качестве источников излучения радиоактивные изотопы.

На протяжении последних лет в клиническую практику активно внедряются не только гамма-терапевтические установки, но и линейные ускорители, способные формировать пучки быстрых электронов, а также генерирующие высокоэнергетическое фотонное излучение.

В рейтинге относительной радиочувствительности опухолей и тканей, рак кожи отнесен к категории опухолей с относительно высокой чувствительностью к лучевой терапии, поэтому лучевое лечение для многих пациентов, страдающих ранним раком кожи, носит радикальный характер.

По данным д.м.н., профессора С.Л. Дарьяловой при радиационной терапии высокой степени интенсивности у пациентов с кожным раком T1-T2 отмечается пятилетняя выживаемость без рецидивов и метастазов в 97% случаев. Таким образом, лучевое воздействие занимает одно из ключевых мест в комплексной стратегии терапии данного заболевания и может использоваться как монотерапия, так и в составе комбинированных и многоэтапных подходов.

На протяжении последних лет таджикскими онкологами проводились масштабные исследования, направленные на анализ особенностей кожного рака, оценку диагностических методов, эффективности хирургического вмешательства, а также изучение роли комбинированной и комплексной терапии. Однако до сих пор не решены вопросы оценки эффективности радиотерапии как основного элемента различных лечебных схем, недостаточно исследованы потенциалы радикальных протоколов облучения с подбором оптимальных дозовых нагрузок.

Также остаётся актуальной проблема применения лучевой терапии в монорежиме при ранних формах болезни. Расхождения в данных, полученных при сравнительном анализе разных методик лечения, подчёркивают необходимость совершенствования существующих подходов к лечебной практике.

В научной литературе отсутствует достаточное количество информации о влиянии лучевой терапии при комплексном и комбинированном лечении поздних стадий заболевания, особенно на крупных клинических выборках, что затрудняет получение надёжных доказательных результатов. Следует признать, что применение лучевой

терапии у пожилых пациентов часто считается ограниченным, однако накопленный опыт свидетельствует о заметном повышении выживаемости и улучшении качества жизни. Учитывая высокую устойчивость опухолей, формирующихся на рубцовых очагах, требуется совершенствование методик лучевого воздействия при кожном раке, так как такие новообразования плохо реагируют на стандартную терапию и нуждаются в максимальной эффективности радиационного режима.

Особое внимание необходимо уделять потенциальным побочным действиям и осложнениям, возникающим при лучевой терапии при раке кожи. Часто они становятся причиной прекращения лечебных циклов, снижая общую эффективность терапии; поэтому предупреждение и управление этими осложнениями выступают ключевыми задачами врачей.

В последние годы в научных публикациях всё чаще обсуждается вопрос проведения лучевой терапии онкологическим пациентам во время пандемии коронавируса. Специалисты рекомендуют применять её преимущественно при быстрорастущих опухолях, используя гипофракционный режим дозирования. При базально- и плоскоклеточном раке кожи проведение лучевой терапии в период эпидемии может быть временно отложено.

Не урегулированы вопросы дальнейшего ведения пациентов при развитии у них инфекции COVID-19 во время прохождения лучевой терапии. Их решение возможно лишь после накопления значительного клинического опыта и данных по лечению данной категории больных.

Особо следует отметить, что рецидивирующие формы и метастатические поражения при раке кожи характеризуются невосприимчивостью к радиационному воздействию, что требует проведения повторных циклов облучения с учётом особенностей гистологической картины.

Позиция о лёгкой излечимости рака кожи является дискуссионной. В научной литературе отсутствует достаточный объём информации об эффективности лучевой терапии как составляющей комплексной и комбинированной тактики при данном виде опухоли.

С учетом вышесказанного, возникает острая потребность в глубоком анализе роли лучевого метода в лечении рака кожи с учётом стадии заболевания, причины патологии, морфологических характеристик опухоли и её локализации.

Степень научной новизны результатов диссертации и положения выносимые на защиту.

Диссертационная работа Сайфиддинзода Мунфиза Бурхони обладает значительной научной новизной. Впервые в истории Республики

Таджикистан проведён комплексный научный анализ эффективности лучевой терапии у пациентов с раком кожи на базе крупной клинической выборки из 1049 человек. Подчёркнута ключевая роль и важнейшее значение телегамматерапии в предоставлении высокотехнологичной медицинской помощи. Установлено, что однолучевая терапия при начальных стадиях заболевания способна выступить альтернативой хирургическому лечению и приводить к полному излечению у подавляющего большинства пациентов — не менее чем у 89,5%.

Использование лучевой терапии при комбинированном и комплексном лечении пациентов с онкологическими заболеваниями $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$, с учётом специфики морфологической структуры опухоли, демонстрирует перспективные исходы.

На основе детального изучения исходов лучевой терапии при кожном раке, возникшем на фоне рубцовых изменений, установлено, что такие опухоли обладают низкой чувствительностью к лечению, и требуют применения комбинированной или комплексной терапии вне зависимости от стадии заболевания. Разработан новый способ лучевой терапии рака кожи из рубцов. (Патент № № TJ 1288, от 15.08. 2022).

Показано, что возраст пациента не выступает абсолютным препятствием для назначения лучевой терапии. Разработан новейший методологический подход к проведению лучевой терапии рака кожи у лиц пожилого возраста. (Патент № TJ1289 от 18.08.2022г.).

Впервые разработана новая и щадящая методика лучевой терапии рака кожи больных, инфицированных COVID-19 в период пандемии (Патент № TJ1502 от 03.01.2024 «Способ лучевого лечения больных раком кожи, инфицированных COVID-19 в условиях пандемии», которая удостоена золотой медали международного форума "Korea International Women's Invention Exposition, KIWIE 2025», Сеул, Корея, 22-24 мая 2025 г).

В результате проведенного исследования определены риски появления ранних и поздних осложнений лучевой терапии рака кожи. Оптимизированы методы профилактики и лечения осложнений терапии и ее нежелательных постлучевых эффектов. Предложен новый способ профилактики и лечения осложнений лучевой терапии (Патент № TJ 1287 от 15.08.2022г.).

При адекватном выборе и проведении эффективной лучевой терапии общая 5-летняя выживаемость достигает 97% у больных с $T_{1-2}N_0M_0$ стадией и 78% у пациентов с поздними стадиями болезни - $T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$.

Степень изученности научной темы. В настоящее время диагностика и лечение рака кожи осуществляются в Республике Таджикистан согласно рекомендациям ВОЗ и международным протоколам, а также стандартам диагностики и лечения злокачественных новообразований. Данная проблема

находится под пристальным вниманием наших и зарубежных специалистов, ввиду большого удельного веса больных раком кожи среди всех локализаций злокачественных новообразований в регионе.

Несмотря на это, можно утверждать, что исследований, посвящённых лучевой терапии рака кожи на большом и достоверном клиническом материале, недостаточно. В исследованиях отечественных учёных не проводился целенаправленный анализ возможностей лучевой терапии в зависимости от стадии, морфологического строения опухолей и этиологических факторов развития болезни.

Остаются далеко не изученными роль и значение лучевой терапии у больных-долгожителей, у которых зачастую встречается рак кожи различных локализаций. Не определены показания и противопоказания к лучевой терапии с учетом возрастных, физиологических особенностей больных.

Особого внимания требовала проблема проведения лучевой терапии онкологическим больным в период пандемии COVID-19, при этом лучевое лечение рака кожи не исключение.

Также явно недостаточно данных о выживаемости больных раком кожи после применения лучевой терапии в различных режимах - монотерапии, в составе комбинированного и комплексного лечения.

Следует отметить, что разработка паллиативной помощи этим больным является требованием времени. Она направлена на улучшение качества жизни больных раком кожи запущенных стадий, решение сложных социальных задач.

Вышеприведённые недостаточно изученные вопросы диктуют необходимость поиска путей решения проблемы лучевой терапии рака кожи в клинической онкологии.

Объём и структура диссертации.

Диссертация изложена на 310 страницах машинописного текста, состоит из введения, 10 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, который содержит 401 источника. Работа иллюстрирована 69 рисунками, содержит 42 таблицы.

Во введении диссертации обоснована актуальность темы диссертационной работы, представлены направления исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Дано обоснование теоретической и практической значимости проведенного исследования.

В первой главе, анализируя статистические данные по раку кожи, автор отмечает имеющуюся тенденцию к увеличению его частоты, несмотря на совершенствование медицинских технологий и достижения в области ранней

диагностики заболевания, возможности использования лучевой терапии в Таджикистане и о вкладе ученых Таджикистана в решение проблемы диагностики и лечения рака кожи. Учёными Таджикистана выполнены 5 докторских и 8 кандидатских диссертаций, посвящённых решению проблем диагностики, лечения, профилактики рака кожи. Результаты завершённых исследований внедрены в клиническую практику не только в Таджикистане, но и в клиниках СНГ.

В второй главе автор указывает, что лучевое лечение исследованных больных раком кожи ($n=1049$) характеризуется многогранностью выбора методов терапии, которые включают в себя комплекс сложных лечебных мероприятий в виде: - самостоятельной по радикальной программе; - неoadъювантной лучевой терапии; - адъювантной лучевой терапии; - лучевой терапии с паллиативной целью.

Анализ распределений изучаемых признаков проводили с помощью критерия согласия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределённых величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Меру линейной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции рангов Спирмена. Общую и безрецидивную выживаемости больных пациентов оценивали по методу Kaplan-Meier, различия выживаемости в группах определяли с помощью log-rank теста. Для выявления факторов, значимых для прогноза выживаемости пациентов, использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Cox. Качество жизни оценивали по опросникам EORTC QLQ-C30 и Опроснику SF-36.

Третья глава посвящена роли лучевой терапии в лечении ранних ($T_{1-2}N_0M_0$) стадий рака кожи, представлены результаты лечения 527 больных с ранними стадиями рака кожи. Автор объединила больных этой группы по двум причинам:

- критерии установки стадийности были настолько близки и при проспективном анализе определить четкую границу между ними не представлялось возможным;

- методология проведения лучевой терапии у больных с $T_{1-2}N_0M_0$ стадией рака кожи не различалась, т.к. в обеих стадиях T_1 и T_2 отсутствовали метастазы в лимфоузлах и отдаленных органах.

Автор определила, что эффективность применения монолучевой терапии по радикальной программе у больных раком кожи $T_1N_0M_0$ стадии

достигает 96,4%, а при $T_2N_0M_0$ стадии - 91,2%. Использование лучевой терапии до и после хирургического иссечения рака кожи в ранних стадиях (у 151 больного) также дает хорошие результаты и достигает 97,2% при $T_1N_0M_0$ и 95,4% при $T_2N_0M_0$ стадиях соответственно.

В четвертой главе автор начинает с описания критериев определения поздних стадий рака кожи, подчеркивает, что, несмотря на совершенствование программ ранней диагностики, более чем в 40% случаев больные впервые обращаются к онкологам за помощью в поздних $T_{3-4}N_{1-2}M_{0-1-2}$ стадиях, довольно часто в стадии местно-распространенного рака кожи. Анализируя результаты лечения 522 больных раком кожи $T_{3-4}N_{0-1-2}M_{1-2}$ стадии, соискатель выявила, что наибольшее количество (199) больных относились к возрастной категории 51-60 лет, несколько реже рак кожи встречался у больных в возрасте 61-70 лет (134) и у 115 больных в возрасте 71-80 лет, у пациентов-долгожителей запущенные формы рака кожи выявлены в 43 случаях.

В пятой главе рассматривается опыт применения лучевой терапии для лечения рака кожи у пожилых пациентов. Из 32 обследованных, у 21 была диагностирована распространенная форма рака кожи (стадии $T_{3-4}N_0-1M_0-1$). Автор на основе анализа результатов лечения пожилых пациентов убедительно демонстрирует, что, несмотря на возраст, сопутствующие заболевания и физические ограничения, им необходимо адекватное специализированное лечение. Возраст старше 90 лет не исключает противоопухолевую терапию, а ее правильный подбор существенно повышает качество жизни. При рецидивах и метастазах рака кожи у пожилых пациентов возможно проведение комбинированного и комплексного лечения после тщательной оценки их состояния.

В шестой главе диссертантом предложена методика лучевой терапии для пациентов с раком кожи головы и шеи, адаптированная к условиям пандемии COVID-19. Данная методика, включающая ежедневное облучение в разовой очаговой дозе 3 Гр до достижения суммарной очаговой дозы 30 Гр, привела к сокращению частоты посещений клиники пациентами на 30%. Для лечения рака кожи, локализованного в области туловища и конечностей, была разработана методика с разовой очаговой дозой 5 Гр, применяемая через день, до суммарной очаговой дозы 50 Гр, что позволило сократить количество визитов на 50%. В ходе исследования, в котором приняли участие 1049 больных раком кожи, получавших телегамматерапию в различных режимах, у 496 пациентов (47,28%) были зафиксированы ранние побочные эффекты. Из них, у 317 пациентов (63,91%) развились осложнения, потребовавшие медикаментозного лечения. В ответ на эту проблему, автор представил новые, целенаправленные способы профилактики и лечения

осложнений, которые были успешно апробированы в клинической практике."

Седьмая глава представляет собой исследование возможностей лечения и профилактики нежелательных явлений, связанных с лучевой терапией рака кожи. Автор внесла значительный вклад в эту область, получив два патента за инновационное применение салфеток «Колетекс-АДН». Экспериментально подтверждено, что их систематическое использование в течение всего курса лучевой терапии и в периоды между ними эффективно снижает частоту и тяжесть лучевых реакций (включая эпителимы, ожоги, дерматиты и стоматиты). Это позволило оптимизировать график лечения и улучшить общее состояние пациентов. Кроме того, применение салфеток «Колетекс» с 5-ФТУР в качестве радиомодификатора и синхронизатора опухолевого цикла при лечении опухолей кожи и полости рта также продемонстрировало свою эффективность в минимизации лучевых реакций.

В восьмой главе автор акцентирует внимание на роли паллиативной помощи в комплексном противоопухолевом лечении пациентов с кожным раком. Было проведено исследование паллиативной лучевой терапии в монорежиме у 157 пациентов, из которых 69 (около половины) имели сохранный общий статус. У данной группы пациентов двухэтапное лучевое лечение с суммарной очаговой дозой (СОД) 60 Гр показало высокую эффективность, проявляющуюся в купировании болевого синдрома, остановке кровотечений и регрессии опухолевого процесса. Увеличение СОД до 70 Гр у 16 пациентов, также в режиме монотерапии, не привело к существенному изменению полученных результатов. Применение паллиативной лучевой терапии в комбинации с полихимиотерапией, как в неoadъювантном, так и в адъювантном режимах, продемонстрировало обнадеживающие клинические исходы. Исследование автора убедительно продемонстрировало, что паллиативная лучевая терапия является гибким инструментом в арсенале противоопухолевого лечения при поздних стадиях рака кожи. Оптимальный подход к её применению определяется комплексной оценкой состояния пациента, масштаба распространения заболевания и наличия вторичных очагов.

Девятая глава посвящена вопросу выживаемости и качеству жизни больных раком кожи после комбинированного и комплексного лечения с использованием лучевой терапии. Общеизвестно, что выживаемость онкологических пациентов с раком кожи, прошедших комбинированную и комплексную терапию, является надёжным индикатором эффективности лечения. Оптимальный выбор лучевой терапии в составе противоопухолевых протоколов способствует значительному улучшению качества жизни. В рамках данного исследования была проанализирована общая выживаемость больных раком кожи на стадиях T1-2N0M0, которая составила 81,6%

(одногодичная), 81,8% (трёхлетняя) и 73,9% (пятилетняя). Автор объясняет потенциальные расхождения с данными литературы тем, что пожилой возраст некоторых пациентов в исследуемой когорте мог быть сопряжён с наличием соматических заболеваний, что, в свою очередь, могло приводить к ограничению их физической активности.

В десятой главе диссертации, с учетом результатов лучевой терапии рака кожи, автор предлагает клиницистам разработанную широко направленную и эффективную методологию диагностики и лечения рака кожи с целью оптимизации существующих традиционных подходов противоопухолевого воздействия. Проведенные автором исследования результатов лучевой терапии рака кожи у пациентов (n=1049) в Республике Таджикистан убедительно показали, что она является одним из эффективных методов воздействия на опухоли кожи. Высокотехнологичный метод может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами. Полученные результаты терапии весьма утешительные и обеспечивают длительную безрецидивную клиническую ремиссию у большинства пациентов. Научные положения и результаты диссертации научно обоснованы и подкреплены надежными теоретическими и методологическими доказательствами и анализом. Основное содержание диссертации нашло отражение в опубликованных научных статьях и выступлениях автора на конференциях различного уровня.

Выводы работы в полной мере отражают основное содержание диссертации, обоснованы полученными автором результатами исследования и не вызывают сомнений.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость диссертации.

Впервые проведено комбинированное и комплексное лечение рака кожи в Таджикистане. На основании анализа результатов лучевого лечения 1049 больных раком кожи предложены методологические подходы к выбору адекватной лучевой терапии в зависимости от возраста пациентов, морфологической структуры и локализации опухоли.

Предложены показания и противопоказания к проведению моногамматерапии, комбинированного и комплексного лечения при ранних ($T_{1-2}N_0M_0$) и более поздних ($T_{3-4}N_{0-1-2-3}M_{0-1}$) стадиях рака кожи.

Выделены и предложены способы применения лучевой терапии рака, развившегося на рубцово измененной коже. На основании результатов лечения рака кожи у пациентов-долгожителей – старше 90 лет – предложены способы подготовки их к лучевой терапии, реабилитации во время и после проведения терапии. Определены пути профилактики осложнений с учетом

утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267. Несмотря на это, в диссертации имеются некоторые недостатки, спорные положения, стилистические, грамматические и орфографические ошибки. Указанные замечания и недостатки в целом не снижают качество и положительную научную оценку данной диссертации и не оказывают отрицательного влияния на её научный уровень.

Таким образом, в целом диссертация Сайфиддинзода Мунфиза Бурхони на тему: «Комбинированное и комплексное лечение рака кожи с применением лучевой терапии в Таджикистане», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, по специальности 3.1.12 Онкология, выполнена на высоком научно-методическом уровне, соответствует требованиям п. 32,33,35 и 37 Порядка присуждения учёных степеней, утверждённом постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, № 267, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по указанной специальности.

Официальный оппонент:

Титов Константин Сергеевич

Ведущий научный сотрудник государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина»
Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ),
доктор медицинских наук, профессор

дата 08.06. 2026 г.

Подпись д.м.н., профессора **Титова К.С.** подтверждаю:

Брызгалова Нонна Анатольевна

Заместитель главного врача по кадрам
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ



Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5;

Телефон: + 7(499) 490-03-038

E-mail: botkinhospital@zdrav.mos.ru