

ОТЗЫВ

научного руководителя на диссертационную работу докторанта PhD кафедры онкологии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино Туйчибоева Фархода Холматжоновича на тему: «Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки» на соискание ученой степени доктора философии (PhD), доктора по специальности 6D110112 – Онкология.

Туйчибоев Фарход Холматжонович 26.02.1982 г.р. в 2005 году окончил ТГМУ им. Абуали ибни Сино общемедицинский факультет. Ему была присуждена квалификация врача «лечебное дело». С 2005 по 2007 год прошел обучение в клинической ординатуре на кафедре «Рентгенологии с курсом детской рентгенологии» в Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования по специальности «Рентгенология». С 2007 года по настоящее время работает в должности врача рентгенолога в ООО «Нури само».

С 2022 по 2023 год прошел первичную специализацию по специальности «Онкология».

Соискатель ставит перед собой цель улучшить результаты лечения местнораспространенного рака шейки матки путем эффективного применения МРТ, с количественным анализом ДВ-МРТ в стадировании, оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии и в планировании лечения.

С учетом указанной цели поставлены задачи исследовательской работы.

Диссертация написана научным языком, в работе выдержаны правила оформления и стиль написания диссертационного исследования. Работа изложена на 160 страницах, включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, 4 главы, результатов собственных исследований, заключения, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов и список литературы, который содержит 227 источников, из них 122 на русском и 105 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 43 рисунками, содержит 18 таблиц.

Во введении автором освещены современное состояние проблемы и сформулированы цель и основные задачи исследования.

В обзоре литературы представлен детальный литературный материал, посвященный систематическому рассмотрению важнейших аспектов проблемы лечения рака шейки матки, факторов риска, вопросов диагностики, непосредственных и отдаленных результатов различных методов лечения. Диссертант проявил умение целенаправленно систематизировать и аргументировать данные литературы, необходимые для разработки поставленных задач своего исследования.

В главе «Материал и методы исследования» подробно описаны методика обследования, методика проведенного лечения, дана характеристика анализируемого материала.

В III главе изложены анализ результатов первичной диагностики больных РШМ. В ходе анализа различных форм роста опухоли было выявлено, что экзофитная форма встречалась у 18 (14,2%) больных МРРШМ, у 62 (48,8%) - эндофитная, смешанная – у 39 (30,7%), язвенно-инфильтративная - у 8 (6,3%) пациенток. Большинство участниц принадлежали к возрастной категории 51-60 лет.

Из 127 больных у 94 выявлен плоскоклеточный неороговевающий рак и в 24 случаях - плоскоклеточный ороговевающий рак, в 9 случаях – низкодифференцированный рак.

На этапе предварительного обследования перед госпитализацией каждой женщине проводилось МРТ. В качестве ключевого параметра использовалось Т2-ВИ, которое признано эффективным инструментом в диагностике РШМ. Высокая контрастность мягких тканей на Т2-ВИ позволяет чётко отличить опухолевую ткань от стромы шейки матки и соседних тканевых структур, что способствует более точной диагностике и эффективному планированию лечения. Кроме того, измерение объема опухоли перед началом лечения показало, что у 127 пациенток в стадии Па средний объем опухоли составлял 34,9 см³, и ПВ- 60,4 см³, а при III - 68,6 см³.

Анализ анатомических форм роста опухоли шейки матки с помощью МРТ, выявил следующее распределение типов роста: экзофитная форма диагностирована у 18 (14,2%) пациенток, эндофитная форма обнаружена у

62 (48,8%) женщин, смешанная (экзо-эндофитная) форма встречалась у 39 (30,7%) пациенток, а язвенно-инфильтративная форма была у 8 (6,3%) пациенток.

На основании результатов магнитно-резонансной томографии у 21 пациентки, у которых изначально был поставлен клинический диагноз рака шейки матки (РШМ) стадии IIА после гинекологического осмотра, дальнейшее стадирование показало, что начальный диагноз подтвердился только у 16 из них (9,4% от общего числа обследованных), у 7 пациенток процесс соответствовал стадии IIВ, а у 2 пациенток — стадии III. Это свидетельствует о возможной недооценке степени распространения заболевания при первичном диагностировании. Среди 79 клинически подтверждённых случаев стадии IIВ, магнитно-резонансная томография подтвердила данную стадию у 65 пациентки, что составляет 82,3% от всего числа пациентов. Исходя из данных магнитно-резонансной томографии, стадия III рака шейки матки была выявлена у 24 (18,9%) пациенток, тогда как при гинекологическом осмотре эта же стадия была определена у 27 (21,2%) пациенток. Это указывает на расхождение в диагностировании между двумя методами. Среди женщин, у которых изначально была клинически диагностирована стадия IIА, результаты МРТ показали, что у трех из них на самом деле присутствует стадия IIВ, у трех других — стадия III, а у одной пациентки — стадия IV. Результаты исследования подтверждают значимую роль МРТ в точном стадировании РШМ, что имеет решающее значение для выбора стратегии лечения. В рамках исследования, где было рассмотрено 127 случаев, стандартные методы оценки местного распространения инвазивного РШМ показали ошибки в 14 случаях (11,1%).

Сопоставление МР-данных со стандартами FIGO позволило установить высокую корреляцию между МР-картиной и клинической стадией заболевания (коэффициент корреляции $r = 0,81$; $p < 0,001$). Чувствительность метода в определении параметриальной инвазии составила 92,6 %, специфичность — 87,3 %, диагностическая точность — 89,8 %.

В IV главе автор автором проведена оценка эффективности проведенной химиотерапии в неоадьювантном режиме. Клиническая оценка эффективности проведенной химиотерапии в неоадьювантном режиме показала, что такие клинические показатели, кровянистые

выделения до лечения наблюдались у 88,2% пациенток, тогда как к началу очередного этапа терапии эта частота сократилась до 21,3%, и выделения были незначительными ($p < 0,001$). Одним из заметных симптомов в данной клинической картине являлись бели, или лимфорея, обусловленная инфильтрацией и деструкцией лимфатических сосудов стромы шейки матки. После курса химиотерапии наблюдалось существенное снижение этого явления — лимфорея уменьшилась почти в три раза, до 24,4%, что также было достоверно ($p < 0,001$). Анализ жалоб пациентов при первичном обращении выявил наличие болевого синдрома у 74% пациенток, в то время как на втором этапе лечения данный синдром был зафиксирован лишь в 18,1% случаев, что является достоверным снижением ($p < 0,001$). Объективный ответ по критериям RECIST составил: полная резорбция — у 50,0% больных; частичная регрессия — у 23,8%; стабилизация — у 11,9%; прогрессирование — у 14,3%.

Совокупная частота объективного ответа (CR+PR) составила 73,8%, что подтверждает высокую чувствительность опухолей шейки матки к проводимой химиотерапии.

Из 127 пациенток, получивших неоадьювантную химиотерапию из-за значительного терапевтического эффекта, 88 подверглись расширенной экстирпации матки с придатками на втором этапе лечения. Всем прооперированным женщинам было проведено патоморфологическое исследование операционного материала. Общий процент положительного отклика на терапию первичной опухоли составил 79,6%. В этой группе умеренный патоморфоз зафиксирован в 55,7% случаях. Незначительный патоморфоз первой и второй степени был выявлен у 23,9% прооперированных женщин, в то время как у 20,4% пациенток наблюдалось отсутствие терапевтического эффекта. Степень патоморфоза достоверно зависела от исходного размера опухоли и количества курсов терапии ($p < 0,05$), что указывает на прямую зависимость морфологического ответа от объёма проведённого лечения.

Полученные данные подтверждают, что неоадьювантная химиотерапия по протоколу ТС у больных с местнораспространённым раком шейки матки обеспечивает достоверное клиническое улучшение, выраженную морфологическую регрессию опухоли и повышение резектабельности процесса.

Результаты МР- исследования после проведенной химиотерапии в неоадьювантном режиме показали, что у 41 пациентки с экзофитным типом роста опухоли до начала курса лечения размер опухолей варьировал от 10,6 до 30,5 см, со средним объёмом $55,1 \pm 19,6$ см³. После проведения курсов НАХТ размеры опухолей значительно уменьшились, находясь в пределах от 0 до 7,3 см, а средний объём сократился до $22,5 \pm 8,4$ см³. Средний показатель уменьшения опухоли составил 59,2%, что указывает на высокую эффективность терапии. Различие в размерах опухоли до и после лечения было статистически значимым ($p < 0,001$). Аналогичные исследования при эндофитном росте новообразования шейки матки составили до лечения в среднем $55,6 \pm 18,7$ см³. После НПХТ $-34,2 \pm 12,4$ см³. Разница в объёме опухоли до и после проведения НПХТ составила 38,5% см³.

Анализ зависимости степени регрессии опухолевого процесса от стадии распространения заболевания показал, что наилучшие результаты были достигнуты у пациенток на стадии T2bN0-1M0 с регрессией опухоли в 49,8% ($p < 0,001$). Однако анализ дисперсии данных по регрессии опухоли выявил более высокий процент полной регрессии у пациенток на стадии T2aN0-1M0. В то же время, наименьшая степень регрессии, равная 28,4%, была обнаружена среди пациенток с РШМ на стадии T3aN0-1M0 ($p < 0,001$). Таким образом выявляется следующая закономерность, что чем более распространённость опухоли, тем хуже поддается лечению.

МРТ-исследования, проведённые после неоадьювантной химиотерапии с использованием контрастного усиления, показали лучшие результаты, поскольку позволяют дифференцировать нормальные, опухолевые и фиброзные ткани на основе их различных способностей накапливать контрастное вещество. Этот метод даёт возможность более детально анализировать васкуляризацию и физиологические процессы в поражённых областях, что позволило нам оценить уровень гипоксии. Опухоли с высокой проницаемостью лучше реагировали на лечение.

Для уточнения диагноза и более точного предсказания реакции на лечение диссертант использовал диффузионно-взвешенную МРТ (DW-MRI). Основным показателем, используемым для количественной оценки микроокружения опухоли — это ADC, рассчитываемый на основе серий измерений с различными b-значениями. Первоначальные данные показали, что среднее значение ADC для всех пациенток было в среднем

820x10⁻⁶ мм²/с. После завершения неоадьювантной химиотерапии у 38 из 60 женщин было зафиксирована регрессия опухоли с увеличением среднего значения ADC до 74,3x10⁻⁶ мм²/с относительно исходного уровня. Наибольшая разница в значениях ADC начальной и после неоадьювантной химиотерапии зафиксирована у больных с III стадией и составила 107,6 x10⁻⁶ мм²/с. Т. е эти больные демонстрировали лучшие показатели после НПХТ. Это были пациентки, которые клинически продемонстрировали значительную регрессию опухоли на следующем этапе лечения и прооперированы.

Анализ эффективности диагностических методов показал, что рассчитанная диагностическая точность МРТ составляет 81,8%, чувствительность — 89,04%, специфичность — 43,7%, отрицательная прогнозируемая ценность — 46,6%, а положительная — 89%.

Анализ диагностической ценности ADC в сочетании с данными хирургической ревизии показал следующие результаты: DWI с построением ADC-карт демонстрирует высокие показатели в диагностике РШМ: чувствительность составляет 96,5%, специфичность — 66,6%, а общая точность — 96,9%. Использование ADC-карт до начала лечения служит мощным прогностическим фактором, что позволяет рассматривать этот метод как перспективный для раннего прогнозирования эффективности терапии и адаптации лечебных схем под индивидуальные особенности пациента.

Глава V посвящена обсуждению полученных результатов исследования написано грамотно. Материалы, изложенные в данном разделе, представляют достаточно обоснованный анализ основных научных положений диссертационной работы Туйчибоева Ф.Х.. В этом разделе следовало бы сравнивать полученные исследователем результаты с таковой мировой литературы.

Выводы и практические рекомендации полностью отражают вытекающие из содержания задачи.

Научные положения и результаты диссертации научно обоснованы и подкреплены достоверными теоретико-методическими и аналитическими данными. Основные положения диссертации нашли своё отражение в опубликованных научных статьях и выступлениях автора на конференциях различного уровня.

Считаю, что с поставленными задачами Туйчибоев Ф.Х. достойно справился. Полученные результаты научных исследований успешно внедряются и внедрены в повседневную практику онкологов и рентгенологов Республики Таджикистан.

Считаю, что диссертационная работа Туйчибоева Фархода Холматжоновича на тему «Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки» на соискание ученой степени доктора философии, доктор (PhD) по специальности 6D110112 – Онкология, отвечает всем требованиям предъявляемым к диссертациям PhD, соответствует требованиям Порядка присуждения ученых степеней (Постановление Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, № 267) и рекомендуется к публичной защите.

Научный руководитель:

д. м. н., профессор кафедры онкологии ГОУ ТГМУ
им. Абуали ибни Сино

Каримова Ф. Н.

Адрес: г. Душанбе, ул. Джавхаризода, д. 20

Тел: (+992) 918300308

E-mail: firuza.k@mail.ru

Начальник Управления по развитию кадров



Сафаров Б. И.

Адрес: ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино

г. Душанбе, ул. Сино 29–31

Тел.: (+992) 446003777

E-mail: info@tajmedun.tj

19.06.2025?