

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**на диссертационное исследование Суфиева Лоика Абдувахобовича на тему «Улучшение результатов лечения рецидива рака молочной железы с учётом биологических свойств опухоли», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Онкология. – Душанбе 2026. – 155 стр.**

### **Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности.**

Диссертационное исследование Суфиева Л.А. на тему «Улучшение результатов лечения рецидива рака молочной железы с учётом биологических свойств опухоли» соответствует паспорту Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан по специальности 3.1.12. Онкология: подпункт 3.1. Биология опухолевого роста; подпункт 3.5. Клинические проявления опухолевой болезни, диагностика новообразований с использованием клинических, лабораторных, патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов; подпункт 3.6. Лечение опухолей в клинике (комбинированное и комплексное лечение злокачественных новообразований).

**Актуальность темы исследования.** Рак молочной железы (РМЖ) сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин. По данным GLOBOCAN 2022, ежегодно регистрируется свыше 2,3 млн новых случаев заболевания и более 665 тыс. летальных исходов. В Республике Таджикистан РМЖ занимает первое место среди злокачественных новообразований женского населения и составляет 16,7% всей онкопатологии. Несмотря на внедрение программ скрининга, совершенствование хирургических методов и прогресс системной терапии, заболеваемость остаётся высокой, а рецидивы и отдалённые метастазы продолжают определять существенную долю онкологической летальности.

Клинико-эпидемиологические и молекулярные исследования свидетельствуют, что биологический профиль опухоли изменчив в динамике

болезни и под влиянием проводимого лечения. В частности, возможна утрата или смена статуса рецепторов эстрогена и прогестерона, а также изменение экспрессии HER2, что делает ранее выбранную терапию не всегда адекватной текущему молекулярному состоянию опухоли. Отсутствие своевременной верификации иммуногистохимического профиля при рецидиве может приводить к неэффективному лечению и ухудшению клинических исходов.

В клинической практике Республики Таджикистан в течение длительного времени не применялась практика систематического повторного исследования ИГХ-профиля при рецидивах РМЖ, что расходится с современными международными рекомендациями и ограничивает возможности персонализированного лечения. Внедрение стандартизированной стратегии, предусматривающей повторную биопсию и пересмотр иммуногистохимического профиля при рецидивирующем РМЖ, позволяет адаптировать лечебную тактику к актуальному молекулярно-биологическому статусу опухоли, способствует повышению точности подбора таргетной и гормональной терапии, улучшению выживаемости и качества жизни пациенток, а также более рациональному использованию ограниченных ресурсов системы здравоохранения.

Представленное исследование направлено на оценку целесообразности внедрения персонализированного подхода к ведению пациенток с рецидивирующим РМЖ в условиях Республики Таджикистан. Результаты работы обладают высокой практической значимостью и могут послужить основой для разработки региональных клинических рекомендаций и внедрения стандартов персонализированной онкологической помощи.

**Степень научной новизны результатов диссертации и положения, выносимые на защиту.** Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. Впервые в Республике Таджикистан проведено комплексное исследование, позволившее выявить основные клиничко-морфологические и молекулярные факторы, ассоциированные с развитием рецидивов. В ходе исследования установлено, что рецидивы рака молочной железы достоверно чаще развиваются у пациенток с исходно распространёнными стадиями

заболевания, низкой степенью дифференцировки опухоли и агрессивными молекулярными подтипами, включая люминальный В HER2-негативный и трижды негативный рак. Показана обратная корреляционная зависимость между стадией первичной опухоли, степенью злокачественности и продолжительностью безрецидивного интервала.

На основании проспективного анализа парных образцов опухолевой ткани установлена клинически значимая частота изменчивости молекулярного подтипа при прогрессировании заболевания. Наибольшая вариабельность зафиксирована для рецептора прогестерона и HER2, тогда как рецептор эстрогена демонстрирует более высокую стабильность.

Проведён сравнительный анализ эффективности двух терапевтических подходов – персонализированной терапии, основанной на актуальном иммуногистохимическом профиле рецидивного очага, и эмпирической терапии, назначаемой по данным первичной опухоли. Стратегия с обязательной ребиопсией обеспечивает достоверное повышение частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования по сравнению с эмпирическим подходом. Выявлено, что предшествующая гормональная терапия оказывает стабилизирующее влияние на рецепторный статус опухоли, тогда как таргетная терапия ассоциирована с тенденцией к изменчивости HER2-статуса, что отражает механизмы формирования приобретённой резистентности.

Сформулированные положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и в полной мере отражают полученные результаты.

**Степень изученности научной темы.** В современной литературе широко представлены сведения об эпидемиологии, молекулярной классификации и лечении первичного рака молочной железы. Имеются многочисленные работы, посвящённые прогнозированию рецидивов на основе клинко-морфологических параметров.

Проблема рецидивирования РМЖ с учётом динамической гетерогенности опухоли остаётся недостаточно изученной. В ряде исследований установлено, что статус рецепторов эстрогена, прогестерона,

HER2 и индекс Ki-67 могут изменяться в процессе прогрессирования заболевания и под воздействием терапии. Частота дискордантности, по данным различных авторов, варьирует в широких пределах.

Остаются дискуссионными частота и характер дискордантности в различных популяциях, влияние предшествующей терапии на стабильность рецепторного профиля, а также клиническая эффективность ребиопсии в условиях ограниченных ресурсов. В Республике Таджикистан исследования, направленные на изучение молекулярной эволюции РМЖ при рецидиве и оптимизацию терапии на основе актуального профиля, ранее не проводились. Представленная работа восполняет этот пробел.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 155 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы материала и методов исследования, 2 глав, посвящённых результатам собственных исследований, главы обзора результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список используемой литературы включает 172 источника, из них 84 отечественных и 88 зарубежных. Работа иллюстрирована 10 рисунками и 23 таблицами.

Во **введении** на основании актуальности выбранной темы, определены цель, задачи, объект и предмет исследования, научная новизна, практическая значимость полученных результатов.

**Первая глава** содержит обзор литературы, в котором систематизированы современные данные об эпидемиологии рака молочной железы, молекулярно-биологической классификации опухолей и клиническом значении различных подтипов. Подробно рассмотрены факторы риска рецидивирования, особенности течения заболевания в зависимости от биологических характеристик опухоли, а также феномен дискордантности биомаркеров между первичной и рецидивной опухолью. Отдельный раздел посвящён современным вариантам терапии рецидивов РМЖ с акцентом на персонализированный подход и роль ребиопсии в выборе тактики лечения.

**Во второй главе** детально описаны материалы и методы исследования. Изложен дизайн работы, который включал ретроспективный анализ 208 пациенток (104 с верифицированным рецидивом и 104 без признаков рецидива при минимальном сроке наблюдения пять лет) и проспективное исследование 42 пациенток, которым выполнена биопсия рецидивного очага с полным иммуногистохимическим исследованием. Дана общая характеристика исследуемых групп с указанием критериев включения и исключения. Описаны методы диагностики, стадирования по системе TNM (8-е издание) и оценки рецидива. Подробно представлены клинико-анамнестические, лабораторные, морфологические и иммуногистохимические методы, а также инструментальные методы исследования. Приведены методы статистической обработки полученных данных.

**В третьей главе** приведены результаты ретроспективного анализа клинических и молекулярных предикторов рецидивов РМЖ. На основании анализа 208 пациенток (104 с верифицированным рецидивом и 104 без признаков рецидива при минимальном сроке наблюдения пять лет) установлено, что рецидивы достоверно чаще развиваются при исходно распространённых стадиях, низкой степени дифференцировки и агрессивных молекулярных подтипах. Представлена общая характеристика пациенток с рецидивом, проанализированы возрастные и менструальные особенности, репродуктивный анамнез, локализация и гистологическая структура первичных опухолей.

**В четвертой главе** изложены результаты проспективного анализа динамики биомаркеров на основании 42 парных образцов опухолевой ткани. Представлена оценка частоты и характера изменений статуса рецепторов эстрогена, прогестерона, HER2 и индекса Ki-67. Установлено, что у 23,8% пациенток происходит изменение молекулярного подтипа при прогрессировании. Наибольшая вариабельность отмечена для рецептора прогестерона ( $\kappa=0,377$ ) и HER2 ( $\kappa=0,152$ ). Проведён анализ факторов, влияющих на стабильность рецепторного статуса, включая предшествующую

терапию. Представлены результаты сравнительного анализа эффективности терапии рецидивов, назначенной на основе актуального ИГХ-профиля ( $n=42$ ), в сравнении с эмпирическим подходом ( $n=62$ ): частота объективного ответа составила 47,6% против 32,3% ( $p=0,042$ ), медиана выживаемости без прогрессирования – 10,2 против 6,5 месяцев ( $p<0,001$ ). Глава иллюстрирована клиническим примером, демонстрирующим практическую значимость ребиопсии.

В пятой главе автором обобщены результаты проведённого исследования на основе анализа клинических данных и статистической обработки материала, проведено их сопоставление с результатами исследований других авторов, опубликованными в отечественной и зарубежной литературе.

Выводы диссертации, сформулированные в 5 пунктах, логично следуют из содержания всех глав, полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования, демонстрируют научную новизну и подтверждают практическую значимость работы.

Практические рекомендации сформулированы конкретно, обоснованы результатами проведённого исследования и направлены на внедрение персонализированного подхода к ведению пациенток с рецидивами РМЖ в практику онкологических учреждений республики.

**Научная, практическая, экономическая и социальная значимость диссертации.** Научная значимость работы заключается в расширении существующих представлений о биологической гетерогенности рака молочной железы и механизмах формирования резистентности при рецидивировании. Полученные данные подтверждают концепцию клональной эволюции опухоли и обосновывают необходимость динамического мониторинга молекулярного профиля для выбора оптимальной терапии.

Практическая значимость определяется разработкой и внедрением в клиническую практику ГУ «Республиканский онкологический научный центр» тактики ведения пациенток с рецидивами, основанной на

обязательной ребиопсии и назначении лечения в соответствии с актуальным иммуногистохимическим статусом. Доказанное улучшение непосредственных и отдалённых результатов лечения позволяет рекомендовать данный подход для широкого применения в онкологических учреждениях республики.

Экономическая и социальная значимость проявляются в снижении числа неэффективных курсов терапии, уменьшении частоты повторных госпитализаций, повышении качества жизни и восстановлении трудоспособности пациенток, что способствует снижению экономического бремени заболевания для системы здравоохранения и общества в целом.

**Публикация результатов исследования по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан и Российской Федерации. В этих научных работах полностью отражено содержание всех разделов диссертационной работы.

**Соответствие диссертации требованиям Комиссии.** По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности научных положений, теоретической и практической значимости, по отражению основных положений в печати, диссертация Суфиева Л.А. соответствует требованиям раздела 3, пунктов 31, 33, 34 и 35 Порядка присуждения учёных степеней утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267 (с внесением изменений и дополнений от 26 июня 2023 года, №295), предъявляемым к диссертациям.

Автореферат диссертации соответствует требованиям Порядка присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267.

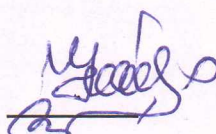
Несмотря на это, в диссертации имеются единичные грамматические и орфографические ошибки, которые в целом не снижают качество и положительную научную оценку данной диссертации.

В целом, диссертация Суфиева Лоика Абдувахобовича на тему «Улучшение результатов лечения рецидива рака молочной железы с учётом

биологических свойств опухоли», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Онкология, выполнена на высоком научно-методическом уровне, соответствует требованиям п. 31, 33, 34 и 35 Порядка присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267 (с изменениями от 26 июня 2023 года, №295), а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по указанной специальности.

**Официальный оппонент:**

**Директор онкологического центра  
Хатлонской области  
Республики Таджикистан  
Кандидат медицинских наук  
Караев Идибек Исломудинович**

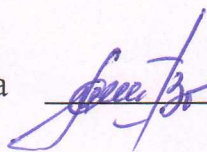


\_\_\_\_\_ 2026\_\_ г.

**Адрес:** индекс 735140, страна Республика Таджикистан  
Город Бохтар, район Кушониен  
Дж. Мехнатобод  
**Тел.:** 988406540  
**E-mail:** [ididbek\\_karaev@mail.ru](mailto:ididbek_karaev@mail.ru)

Подпись \_\_\_\_\_ подтверждаю:

✓ **Начальник отдела кадров  
Муминова Мавчуда Гулямджановна**



**Адрес:** индекс 735140, страна Республика Таджикистан  
Город Бохтар, Хатлонская обл.  
Улица Космонавтова, д. \_68\_, кв. \_111  
**Тел.:** 888000322  
**E-mail:** ....

\_\_\_\_\_ 2026\_\_ г.