ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационное исследование Туйчибоева Фархода Холматжоновича на тему «Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки» представленной на соискание ученой степени доктора философии (PhD), доктора по специальности 6D110112 – Онкология. - город Душанбе, 2026г. 154 стр.

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

Диссертация «Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки», представленная Туйчибоевым Ф.Х. посвящена улучшению результатов диагностики и лечения рака шейки матки, что соответствует паспорту специальности 6D110112 - Онкология. Подпункт 3.4 «Изучение механизмов распространённости опухолевого процесса. Противоопухолевая резистентность организма, ее значения для роста и регрессии опухоли; множественная лекарственная устойчивость». 3.5. «Клинические проявления опухолевой болезни, диагностика новообразований с использованием клинических, лабораторных, цитологических, патоморфологических, рентгенологических и других методов исследования». 3.6. «Лечение опухолей в эксперименте и клинике: разработка и усовершенствование способов хирургического вмешательства, изучение эффективности применения новых лекарственных противоопухолевых препаратов, разработка схем и вариантов лекарственной противоопухолевой терапии.

2. **Актуальность темы диссертации.**

Рак шейки матки (РШМ) остаётся значительной угрозой для здоровья женщин по всему миру, особенно в странах с переходной экономикой. В последнее десятилетие проблема рака шейки матки (РШМ) является наиболее обсуждаемой в мировом онкологическом практике. Причиной тому служат стойкая тенденция к росту заболеваемости РШМ, и неудовлетворительные результаты лечения.

Это заболевание занимает четвёртое место среди наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний у женского населения глобально. По данным оценок Globocan за 2022 год, мировая статистика показывает 660 000 новых случаев диагностированного РШМ и 350 000 летальных исходов, при этом около 90% всех смертельных случаев приходится на страны с низким и средним уровнем доходов. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2020), без расширения объемов оказываемой помощи, к 2050 году это бремя увеличится на 50%.

Данные различных исследователей показывают, что распространенность местно-распространённого РШМ колеблется от 41,2% до 70%.

Несомненно, успехи в терапии РШМ зависят от распространенности опухоли и ее морфологического строения. В связи с этим, первостепенное значение приобретает точность определения стадии болезни и особенностей ее клинического течения.

Методы выбора лечения рака шейки матки определяются индивидуально и зависят от распространенности процесса и тяжести сопутствующей патологии. Общепринятыми стандартными подходами к лечению местно-распространенного рака шейки матки считаются противоопухолевая лекарственная терапия, выполнение оперативных вмешательств, а также лучевая терапия. Включение химиотерапии в неоадьювантном режиме в комплексное лечение позволило в ряде случаев выполнить полноценное хирургическое вмешательство в объёме расширенной экстирпации матки с придатками. Однако для правильного выбора лечения местнораспространённого рака шейки матки необходимо четко определить ряд характеристик опухолевого процесса (объём первичной опухоли, степень распространенности, наличие вовлеченности соседних структур, состояние регионарных лимфоузлов), оценить их параметры после неоадъювантной терапии для принятия решения о варианте второго этапа лечения. В рамках обозначенной проблемы наиболее эффективным обоснованным диагностическим методом является магнитно- резонансная томография.

Магнитно-резонансная томография обладает широкими возможностями в оценке локальной распространённости рака шейки матки. Вместе с тем традиционная морфологическая МРТ не всегда позволяет достоверно дифференцировать остаточную опухолевую ткань от посттерапевтических изменений. Перспективным дополнением является диффузионно-взвешенная МРТ с количественной оценкой показателей ADC, позволяющая объективизировать изменения клеточной плотности опухоли в процессе лечения.

Следовательно, исследование возможностей комплексного применения морфологических и функциональных параметров МРТ для оценки эффективности неоадъювантной химиотерапии при местнораспространённом раке шейки матки является своевременным, обоснованным и практически значимым. Актуальность выбранной темы определяется также необходимостью повышения точности оценки терапевтического ответа и совершенствования индивидуального подхода к дальнейшему лечению пациенток.

3. Степень научной новизны результатов исследования и положений выносимых на защиту.

Научная новизна диссертационной работы заключается в проведённом автором комплексном исследовании возможностей магнитно-резонансной

томографии, включая количественный анализ показателей кажущегося коэффициента диффузии (ADC), в оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространённым раком шейки матки. Существенным достоинством работы является сопоставление МРТ-данных до и после лечения с результатами патоморфологического исследования, что позволило объективно оценить информативность МРТ в определении размеров остаточной опухоли и глубины стромальной инвазии.

Автором разработаны и внедрены стандартизированный протокол и алгоритм МРТ-исследования, позволяющие повысить объективность стадирования заболевания и оценки результатов проводимого лечения. Научный интерес представляет динамическая оценка ADC до и после неоадъювантной химиотерапии. Установлено, что изменение данного показателя отражает структурно-клеточные изменения опухолевой ткани и связано с выраженностью терапевтического ответа.

Положения, выносимые автором на защиту, являются обоснованными, соответствуют цели и задачам исследования и отражают основные результаты проведённой работы. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования динамики ADC в качестве дополнительного количественного критерия оценки эффективности неоадъювантной химиотерапии и потенциального прогностического маркера при местно-распространённом раке шейки матки.

4. Степень изученности научной темы. Изучению вопросов диагностики и лечения рака шейки матки посвящено значительное количество отечественных и зарубежных исследований. Вместе с тем проблема раннего и объективного определения распространённости опухолевого процесса и оценки эффективности неоадъювантной химиотерапии остаётся актуальной, что обусловлено сохраняющейся высокой частотой выявления заболевания на распространённых стадиях и существенной вероятностью ошибок клинического стадирования.

В литературе достаточно широко представлены данные о диагностических возможностях МРТ при раке шейки матки, в том числе в оценке параметриальной инвазии, размеров опухоли и степени её распространённости. Показана также перспективность применения диффузионно-взвешенной МРТ и количественной оценки показателей ADC для характеристики структурно-клеточных изменений опухолевой ткани и мониторинга ответа на лечение. Однако, несмотря на значительный объём опубликованных исследований, возможности комплексного применения морфологической и функциональной МРТ для оценки эффективности неоадъювантной химиотерапии при местно-распространённом раке шейки матки изучены недостаточно.

Особенно ограничены сведения о сопоставлении МРТ-признаков, включая глубину стромальной инвазии и динамику ADC, с результатами

патоморфологического исследования после конкретных схем неоадъювантного лечения. Недостаточно разработаны и стандартизированы алгоритмы комплексной МРТ-оценки терапевтического ответа. В Республике Таджикистан подобные исследования ранее практически не проводились, что свидетельствует о недостаточной разработанности данной проблемы на региональном уровне.

Следовательно, проведённое автором исследование является актуальным и направлено на восполнение существующего пробела в оценке диагностических и прогностических возможностей МРТ, в частности динамики ADC, при мониторинге эффективности неоадъювантной химиотерапии местно-распространённого рака шейки матки.

5. Объём и структура диссертации. Диссертационная работа Туйчибоева Фарход Холматжоновича изложена на 154 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5), включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, 4 главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов исследования, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов и список литературы, который содержит 138 источников, из них 52 на русском и 86 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 43 рисунками, содержит 18 таблиц.

Во введении автор представляет актуальность проблемы, степень изученности темы диссертации, цели и задачи проведенного исследования. Представлена научная новизна и практическая значимость проведённой работы, положения выносимые на защиту и другие разделы согласно имеющимся требованиям ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

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. Автор проявил умение целенаправленно систематизировать и аргументировать данные литературы, необходимые для разработки поставленных задач своего исследования. Литературный обзор написан грамотно, читается легко.

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

Исследование включало анализ клинических данных 127 пациенток с местно-распространенным раком шейки матки (МРРШМ находившихся

на обследовании и лечении в ГУ ОНЦ МЗ РТ.). Анализ результатов исследования проводился по проспективным данным.

В работе использованы высокоинформативные и современные методы исследования. В связи с этим, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе не вызывает сомнений.

Статистическая обработка клинического материала проведена с применением современных методологий, использованием общепризнанных программ определения достоверности полученных результатов в медицине.

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 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. На основании анализа результатов МРТ у 127 больных местно-распространённым раком шейки матки установлено, что данный метод обладает высокой информативностью в оценке анатомического состояния органов малого таза и распространённости опухолевого процесса. При опухолевом поражении выявлялись нарушение нормального слоистого строения шейки матки, утолщение стромы, повышение сигнала на Т2-ВИ и ограничение диффузии на DWI.

Средний размер опухоли составил 41,6 ± 6,3 мм, объём - 38,4 ± 5,8 см³. Параметриальная инвазия выявлена у 47,1% пациенток, распространение на тело матки -— у 32,4%, на нижнюю треть влагалища - у 28,0%, метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов - у 22,1%. Среднее значение ADC в опухолевой ткани составило (0,82 ± 0,09) × 10^{-3} мм²/с, что достоверно ниже показателя неизменённой стромы шейки матки - (1,48 ± 0,12) × 10^{-3} мм²/с ($p < 0,001$).

Выявлена высокая корреляция МР-картины с клинической стадией заболевания ($r = 0,81$; $p < 0,001$). По результатам выполненного исследования информативность стандартной методики МРТ составила: чувствительность - 95%, специфичность 46,6%, точность – 88,2%,Таким образом, полученные результаты подтверждают высокую диагностическую значимость МРТ в оценке размеров, распространённости

и инвазивности опухоли, что имеет важное значение для выбора лечебной тактики.

IV глава посвящена оценки 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 24,47%, 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 ($p<0,001$).

Проведённый анализ информативности магнитно-резонансной томографии малого таза при оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии (НПХТ) у больных раком шейки матки (РШМ) показал, что данный метод является высокоточным инструментом динамического контроля, позволяющим объективно оценивать регрессию опухолевого процесса, глубину стромальной инвазии и состояние регионарных лимфоузлов.

Использование МРТ до и после проведения НПХТ позволило определить достоверные изменения линейных и объёмных параметров опухоли, а также степень терапевтического ответа в зависимости от формы роста и стадии заболевания.

До начала лечения размеры опухолей колебались от 10,6 до 30,5 $см^3$ (средний объём - 55,1±19,6 $см^3$). После проведения 2-4 курсов НПХТ наблюдалось значительное уменьшение размеров новообразований до 0 - 7,3 $см^3$ (в среднем - 22,5±8,4 $см^3$), что соответствовало среднему снижению объёма на 59,2% ($p<0,001$).

Экзофитные опухоли характеризовались более выраженной регрессией (59,2%), чем эндофитные (38,5%), что указывает на различия в химиочувствительности в зависимости от морфологической формы роста. Наиболее выраженный ответ на терапию был отмечен у больных со стадиями IIa и IIb, где регрессия опухоли составила соответственно 47,3% и 49,8% ($p<0,001$). При III стадии степень регрессии была достоверно ниже - 28,4% ($p<0,01$).

Эти данные подтверждают закономерность: чем выше распространённость опухолевого процесса, тем ниже чувствительность к неоадъювантной химиотерапии.Полное исчезновение опухоли на

повторных МРТ-исследованиях было зарегистрировано у 5,5% пациенток, частичная регрессия - у 60,6%, стабилизация процесса - у 25,2%, отсутствие эффекта - у 8,7%.

Сравнение размеров новообразований, определённых при МРТ и по данным патоморфологического анализа, показало их высокую сопоставимость: по МРТ - 19,4 мм; по гистологическому анализу - 18,9 мм.Это свидетельствует о высокой точности МРТ в оценке истинных размеров остаточной опухоли после проведения НПХТ и обоснованности её применения как неинвазивного метода мониторинга лечения.

МРТ показала высокую чувствительность в выявлении параметриальной инвазии - 90,9%, при специфичности 53,8% и общей точности 64,8%.

Частота увеличенных тазовых лимфоузлов (>1 см) до лечения составляла 29,5%, а после НПХТ - 13,6%, что свидетельствует о положительном терапевтическом эффекте.Средний размер метастатически изменённых лимфоузлов по данным МРТ составил 2,2 см, тогда как при ложноположительных и ложноотрицательных результатах размеры узлов находились в пределах 1,1–1,2 см и менее 8 мм соответственно.

МРТ продемонстрировала высокую диагностическую чувствительность (до 91%) в выявлении параметриальной инвазии и удовлетворительную точность (до 75%) при оценке лимфогенного распространения. Метод обеспечивает достоверную количественную и качественную оценку эффективности НПХТ, что позволяет использовать его как основной инструмент неинвазивного контроля регрессии опухоли в динамике.

Для уточнения диагноза и более точного предсказания реакции на лечение автор использовал диффузионно-взвешенную МРТ (DW-MRI). Основной показатель, используемый для количественной оценки микроокружения опухоли — это ADC, рассчитываемый на основе серий измерений с различными b-значениями. Проведённый количественный анализ диффузионно-взвешенных МРТ-изображений у пациенток с местно-распространённым раком шейки матки до и после неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) позволил объективно оценить динамику структурно-функциональных изменений опухолевой ткани. Установлено, что изменение показателей кажущегося коэффициента диффузии (ADC) отражает выраженность терапевтического ответа.

Среднее исходное значение ADC составило 820×10^{-6} мм²/с, что ниже показателей нормальной ткани шейки матки. После НАХТ отмечено достоверное повышение ADC ($p < 0,001$), свидетельствующее о снижении клеточной плотности и развитии лечебных структурных изменений в опухоли. В группе IIA стадии показатель ADC увеличился с $956,7 \pm 7,4$ до $1065,3 \pm 6,2 \times 10^{-6}$ мм²/с, в группе IIB — с $849,4 \pm 8,5$ до $933,3 \pm 10,1 \times 10^{-6}$ мм²/с, в группе III — с $667,9 \pm 7,4$ до $697,2 \pm 7,9 \times 10^{-6}$ мм²/с.

Корреляционный анализ выявил достоверную связь между динамикой ADC и степенью клинического ответа на лечение ($r = 0,71$; $p < 0,05$). У пациенток с незначительным эффектом НАХТ прирост ADC был минимальным, что соответствовало отсутствию выраженной клинической регрессии.

По этому, полученные результаты свидетельствуют о диагностической и прогностической значимости динамики ADC при оценке эффективности НАХТ. Количественный анализ DWI в сочетании с морфологическими характеристиками МРТ может использоваться как объективный неинвазивный инструмент мониторинга терапевтического ответа и способствует индивидуализации дальнейшей лечебной тактики.

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.

В главе V обсуждаются полученные результаты исследования. Материалы, изложенные в данном разделе, представляют достаточно обоснованный анализ основных научных положений диссертационной работы Туйчибоева Ф.Х..

Выводы и рекомендации по практическому использованию результатов исследования полностью соответствуют поставленным задачам. Автором проделана достаточно трудоёмкая работа, получены важные теоретические и практические результаты, которые грамотно изложены.

6. **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость диссертации.** Диссертационная работа имеет научную значимость, поскольку расширяет представления о возможностях магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространённым раком шейки матки. Научно обоснована роль количественной оценки динамики показателей ADC как дополнительного объективного критерия терапевтического ответа и потенциального прогностического маркера.

Практическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении стандартизированного протокола и алгоритма МРТ-

исследования, позволяющих повысить точность оценки распространённости опухолевого процесса, размеров остаточной опухоли и глубины стромальной инвазии после НАХТ. Использование морфологических и функциональных МРТ-параметров способствует более объективному определению эффективности лечения и выбору дальнейшей лечебной тактики.

Экономическая значимость работы определяется возможностью оптимизации диагностического и лечебного процесса за счёт своевременной оценки ответа на проводимую терапию, что потенциально позволяет избежать неоправданного продолжения неэффективного лечения и рациональнее использовать ресурсы онкологической службы.

Социальная значимость исследования связана с совершенствованием диагностики и лечения пациенток с местно-распространённым раком шейки матки, повышением качества оказания специализированной онкологической помощи и созданием предпосылок для улучшения отдалённых результатов лечения и качества жизни больных.

7. Публикация результатов исследования по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, 5 статей в журналах регистрируемых ВАК РТ. Основные положения диссертационной работы доложены на различных республиканских научно-практических конференциях, международных симпозиумах и конгрессах онкологов и радиологов стран СНГ.

Автореферат диссертации оформлен по установленным требованиям ВАК при Президенте Республики Таджикистан и в полном объёме отражает её содержание и основные научные результаты, выносимые на защиту.

8. **Соответствие диссертации требованиям ВАК при Президенте Республики Таджикистан.**

Текст диссертации изложен на 154 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5), включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, 4 главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов исследования, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов и список литературы, который содержит 249 источников, из них 137 на русском и 112 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 43 рисунками, содержит 18 таблиц.

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, имеет внутреннее единство и научно- квалификационный характер. Основная часть проведенных исследований проведены лично автором. Работа имеет проспективный характер. Для составления обзора литературы и обсуждения полученных результатов автором были использованы достаточное количество литературных источников и выполненных научных исследований.

Автореферат диссертации соответствует всем установленным требованиям порядка присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от от 30 июня 2021 г.,№ 267.

Несмотря на то, что в диссертация имеется ряд стилистических и орфографических недостатков, в целом это не снижает качество работы и не оказывают отрицательного влияния на научный уровень.

Заключение

В целом диссертационная работа Туйчибоева Фархода Холматжоновича на тему «Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки» представленную на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110112 – Онкология, выполнена на высоком научно-методическом уровне, соответствует требованиям п.п. 32,33,35 и 37 Порядка присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня2021 г.,№ 267 (с внесением изменений и дополнений от 26 июня 2023 года,№295), а сам автор достоин присуждения учёной степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110112 – Онкология.

Официальный оппонент
Научный руководитель отделения гинекологии
Республиканского специализированного
научно- практического медицинского центра
онкологии и радиологии
Минздрава Республики Узбекистан
доктор медицинских наук **Захирова Н.Н.**
«_05_» сентября 2026г.
100005, Республика Узбекистан,
г. Ташкент, ул. Султонобод 41
Телефон: (+998) 901689079
E mail: dr/zahirova@mail.ru

Подпись Захировой Н.Н. подтверждаю:
Начальник отдела кадров Республиканского
специализированного научно-практического
центра онкологии и радиологии МЗРУз
«_05» сентября 2026г. **Муротова Д.У.**
100109, Республика Узбекистан, г.Ташкент
Ул.Автомобильная кольцевая дорога дом 14а
Тел. (+998) 712469840
E-mail: info@cancercenter.uz