

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. полностью 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). Тема, цель, задачи и содержание диссертации соответствуют приоритетным направлениям развития онкологической науки и практического здравоохранения.

Актуальность темы исследования. Рак молочной железы (РМЖ) остаётся глобальной медико-социальной проблемой, занимая лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женского населения во всём мире. 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 ранговое место среди злокачественных новообразований у женщин, составляя 13,1–16,7% всей онкопатологии, с устойчивым ежегодным приростом заболеваемости в 1,0–1,1 раза. Несмотря на значительный прогресс в ранней диагностике, хирургическом лечении и разработке новых классов таргетных и иммунных препаратов, риск рецидивирования, по данным литературы,

составляет 9–17% в течение 10 лет и остаётся основной причиной летальности при данном заболевании.

Ключевой проблемой, определяющей результаты лечения рецидивов, является изменчивость молекулярно-биологических характеристик опухоли в процессе прогрессирования и под влиянием предшествующей терапии. Феномен дискордантности статуса рецепторов эстрогена, прогестерона, HER2 и индекса Ki-67 между первичной опухолью и рецидивным очагом, достигающий по данным различных авторов 20–60%, приводит к тому, что терапия, назначенная на основании профиля первичной опухоли, в значительной части случаев оказывается неэффективной. Все современные международные руководства (NCCN, ESMO, ASCO) настоятельно рекомендуют выполнение повторной биопсии с переоценкой иммуногистохимического статуса при прогрессировании заболевания. Однако в Республике Таджикистан до настоящего времени лечение рецидивного РМЖ проводилось без обязательного определения молекулярного подтипа рецидива, что расходится с мировыми стандартами и ограничивает возможности персонализированной терапии.

Представленное диссертационное исследование, выполненное на клинической базе ГУ «Республиканский онкологический научный центр», направлено на восполнение этого пробела, обоснование необходимости внедрения ребиопсии в рутинную клиническую практику и разработку региональных алгоритмов персонализированного ведения пациенток с рецидивами РМЖ. Актуальность работы не вызывает сомнений и определяется как высокой медико-социальной значимостью проблемы, так и практической потребностью системы здравоохранения Республики Таджикистан в научно обоснованных подходах к лечению данной категории пациенток.

Степень научной новизны результатов диссертации и положений, выносимых на защиту. Научная новизна диссертационного исследования является неоспоримой и заключается в том, что впервые в Республике Таджикистан проведено комплексное клинико-морфологическое и

молекулярно-биологическое исследование, позволившее установить ключевые предикторы развития рецидивов РМЖ и обосновать персонализированный подход к терапии на основе актуального иммуногистохимического профиля рецидивного очага.

В ходе ретроспективного анализа 208 пациенток (104 с рецидивом и 104 без рецидива при минимальном сроке наблюдения 5 лет) впервые в регионе показано, что рецидивы достоверно чаще развиваются у пациенток с исходно распространёнными стадиями заболевания (III–IV стадии – 76,9% в группе рецидива против 7,7% в контрольной группе), низкой степенью дифференцировки опухоли (G3 – 41,3% против 14,4%; $p < 0,001$) и агрессивными молекулярными подтипами – люминальным В HER2-негативным (40,4% против 34,6%; $p = 0,08$), HER2-позитивным нелюминальным (12,5% против 5,8%; $p < 0,05$) и трижды негативным раком (10,6% против 1,9%; $p < 0,05$). Выявлена обратная корреляционная зависимость между стадией первичной опухоли, степенью злокачественности и продолжительностью безрецидивного интервала, при этом медиана времени до рецидива сокращалась с 39,7 месяцев при I стадии до менее 12 месяцев при III–IV стадиях ($p < 0,05$). Показано, что менопаузальный статус и молодой возраст (моложе 40 лет) ассоциированы с сокращением безрецидивного периода, что имеет важное клиническое значение для стратификации риска.

На основании проспективного анализа 42 парных образцов опухолевой ткани («первичная опухоль – рецидивный очаг») установлена клинически значимая частота изменчивости молекулярного подтипа при прогрессировании, составившая 23,8%. Впервые детализирована дискордантность по каждому из ключевых биомаркеров: наиболее высокая вариабельность отмечена для рецептора прогестерона ($\kappa = 0,377$) и HER2 ($\kappa = 0,152$), в то время как рецептор эстрогена демонстрировал более высокую стабильность ($\kappa = 0,569$). Потеря экспрессии РП зафиксирована у 19,0% больных, изменение HER2-статуса – у 26,2%, при этом приобретение HER2-позитивности в рецидивном очаге ассоциировалось с максимальной медианой безрецидивной выживаемости (38

месяцев; 95% ДИ 24,2–51,8), что объясняется появлением мишени для высокоэффективной таргетной терапии.

Впервые с применением многофакторного логистического регрессионного анализа оценено влияние различных видов предшествующей терапии на стабильность молекулярного профиля. Показано, что гормональная терапия оказывает статистически значимый протективный эффект в отношении сохранности статуса РЭ (ОР=0,692; $p=0,027$), РП (ОР=0,695; $p=0,030$) и HER2 (ОР=0,673; $p=0,017$), тогда как таргетная терапия сопровождалась тенденцией к повышению риска изменения HER2-статуса (ОР=1,374; $p=0,129$), что отражает механизмы формирования приобретённой резистентности. Данное наблюдение является фундаментально значимым для понимания биологической эволюции опухоли под селективным давлением терапии.

На основании разработанной и внедрённой в практику тактики ведения, основанной на обязательной ребиопсии и назначении системной терапии с учётом актуального ИГХ-профиля рецидивного очага, впервые в регионе доказано, что данный диагностико-терапевтический подход позволяет достоверно повысить частоту объективного ответа (с 32,3% до 47,6%; $p=0,042$), частоту клинической пользы (с 45,2% до 66,7%; $p=0,018$) и медиану выживаемости без прогрессирования (с 6,5 до 10,2 месяцев; $p<0,001$). Сформулированные положения, выносимые на защиту, являются обоснованными, аргументированными и в полной мере отражают полученные результаты.

Степень изученности научной темы. В современной научной литературе широко представлены сведения об эпидемиологии, молекулярной классификации и лечении первичного РМЖ. Имеются многочисленные публикации, посвящённые прогнозированию рецидивов на основе клинικο-морфологических параметров. Однако проблема рецидивирования РМЖ с учётом динамической внутриопухолевой гетерогенности и феномена дискордантности биомаркеров остаётся недостаточно изученной. В ряде зарубежных исследований установлено, что статус РЭ, РП, HER2 и индекс Ki-

67 могут изменяться в процессе прогрессирования и под влиянием терапии, однако частота дискордантности, по данным различных авторов, варьирует в широких пределах – от 10 до 60%, что требует уточнения в различных популяциях.

Остаются дискуссионными влияние предшествующей терапии на стабильность рецепторного профиля, клиническая эффективность ребиопсии в условиях ограниченных ресурсов, а также прогностическое значение различных типов конверсии молекулярных подтипов. В Республике Таджикистан комплексные исследования, направленные на изучение молекулярной эволюции РМЖ при рецидиве и оптимизацию терапии на основе актуального иммуногистохимического профиля, ранее не проводились. Представленная диссертационная работа восполняет этот существенный пробел, предоставляя научно обоснованные данные для разработки региональных клинических рекомендаций.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы (глава 1), главы материала и методов исследования (глава 2), двух глав, посвящённых результатам собственных исследований (главы 3 и 4), главы обсуждения результатов исследования (глава 5), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 172 источника, из которых 84 отечественных и 88 зарубежных. Работа иллюстрирована 10 рисунками и 23 таблицами, что делает материал наглядным и убедительным. Структура диссертации логична, выдержана в традиционном для диссертационных работ стиле и полностью соответствует поставленным цели и задачам.

Во введении на основании актуальности выбранной темы определены цель, задачи, объект и предмет исследования, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, положения, выносимые на защиту. Обоснована степень достоверности результатов и личный вклад соискателя.

Первая глава представляет собой полноценный обзор литературы, в котором автор последовательно и систематизированно раскрывает современные представления об эпидемиологии РМЖ, молекулярно-биологической классификации, факторах риска рецидивирования, феномене дискордантности биомаркеров и современных подходах к терапии рецидивов. Особого внимания заслуживает критический анализ противоречивых данных литературы о частоте и характере изменений рецепторного статуса при прогрессировании, а также детальное рассмотрение роли ребиопсии как обязательного стандарта ведения пациенток с рецидивами. Обзор свидетельствует о глубоком понимании автором исследуемой проблемы и умении анализировать современную научную литературу.

Вторая глава детально описывает дизайн исследования, критерии включения и исключения, клинико-анамнестические, лабораторные, морфологические, иммуногистохимические и инструментальные методы диагностики. Особого внимания заслуживает тщательно прописанная методика ИГХ-исследования с указанием клонов антител и критериев интерпретации в соответствии с актуальными рекомендациями ASCO/CAP, что обеспечивает высокую достоверность результатов. Дизайн работы логичен и обоснован: ретроспективный анализ 208 пациенток позволил выявить предикторы рецидива, а проспективное исследование 42 пациенток с ребиопсией – оценить динамику биомаркеров и клиническую эффективность персонализированного подхода. Методы статистической обработки данных выбраны корректно и соответствуют поставленным задачам.

В третьей главе приведены результаты ретроспективного анализа клинических и молекулярных предикторов рецидивов РМЖ. На основании сопоставления 104 пациенток с рецидивом и 104 пациенток без признаков рецидива при минимальном сроке наблюдения 5 лет установлено, что рецидивы достоверно чаще развиваются при исходно распространённых стадиях (III–IV стадии – 76,9% в группе рецидива против 7,7% в контроле), низкой степени дифференцировки опухоли (G3 – 41,3% против 14,4%; $p < 0,001$) и агрессивных

молекулярных подтипах – люминальном В HER2-негативном (40,4% против 34,6%; $p=0,08$), HER2-позитивном нелюминальном (12,5% против 5,8%; $p<0,05$) и трижды негативном раке (10,6% против 1,9%; $p<0,05$). Представлена общая характеристика пациенток с рецидивом, проанализированы возрастные и менструальные особенности, репродуктивный анамнез, социальные факторы, локализация и гистологическая структура первичных опухолей. Показано, что пик выявления рецидивов приходится на первые три года наблюдения (74,0% всех случаев), при этом отдалённые метастазы как первое проявление прогрессирования выявлены у 65,4% пациенток.

Четвёртая глава является центральной и наиболее ценной частью диссертации. В ней изложены результаты проспективного анализа динамики биомаркеров на основании 42 парных образцов опухолевой ткани. Представлена оценка частоты и характера изменений статуса РЭ, РП, HER2 и индекса Ki-67 между первичной опухолью и рецидивным очагом. Установлено, что у 23,8% пациенток происходит изменение молекулярного подтипа при прогрессировании. Наибольшая вариабельность отмечена для рецептора прогестерона ($\kappa=0,377$) и HER2 ($\kappa=0,152$), при этом рецептор эстрогена демонстрирует более высокую стабильность ($\kappa=0,569$). Наиболее частыми трансформациями были переход от люминального В HER2-негативного подтипа к ТНРМЖ (3 случая), люминального А в люминальный В HER2-негативный (2 случая) и ТНРМЖ в люминальный В HER2-негативный (2 случая). Проведён анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от динамики статуса биомаркеров, показавший, что сохранение высокой пролиферативной активности (Ki-67 >20%) в первичном очаге и метастазе сопровождалось наихудшей медианой БРВ (15 месяцев; 95% ДИ 12,3–17,7), тогда как приобретение HER2-позитивности ассоциировалось с максимальной медианой БРВ (38 месяцев; 95% ДИ 24,2–51,8). Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил стабилизирующее влияние предшествующей гормональной терапии на рецепторный статус и тенденцию к повышению риска изменения HER2-статуса на фоне таргетной терапии.

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% ($p=0,042$), частота клинической пользы – 66,7% против 45,2% ($p=0,018$), медиана выживаемости без прогрессирования – 10,2 против 6,5 месяцев ($p<0,001$). Глава иллюстрирована клиническим примером, наглядно демонстрирующим практическую значимость ребиопсии и адаптации терапии к актуальному молекулярному профилю.

В пятой главе автор обобщает результаты проведённого исследования на основе анализа клинических данных и статистической обработки материала, проводит их сопоставление с результатами исследований других авторов, опубликованными в отечественной и зарубежной литературе. Обсуждение написано в дискуссионном ключе, автор корректно сопоставляет свои данные с результатами крупных исследований (GIM-13-AMBRA, DESTINY-Breast04, ASCENT, исследования М.И. Глузмана и соавт., К.В. Конышева и соавт.), что подтверждает высокий научный уровень работы. Аргументированно обоснована клиническая значимость ребиопсии и персонализированного подхода к терапии рецидивов РМЖ.

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

Практические рекомендации сформулированы чётко, конкретно, обоснованы результатами проведённого исследования и направлены на внедрение персонализированного подхода к ведению пациенток с рецидивами РМЖ в практику онкологических учреждений Республики Таджикистан. Предложенный алгоритм ведения (рисунок 4.5 диссертации) является логичным, структурированным и может служить практическим руководством для онкологов.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость диссертации. Научная значимость работы заключается в расширении существующих представлений о биологической гетерогенности РМЖ и механизмах формирования приобретённой резистентности при рецидивировании. Полученные данные подтверждают концепцию клональной эволюции опухоли под селективным давлением терапии и обосновывают необходимость динамического мониторинга молекулярного профиля для выбора оптимальной терапии. Выявленные закономерности изменения статуса ключевых биомаркеров (особенно РП и HER2) и их прогностическое значение вносят существенный вклад в фундаментальную онкологию.

Практическая значимость определяется разработкой и внедрением в клиническую практику ГУ «Республиканский онкологический научный центр» тактики ведения пациенток с рецидивами РМЖ, основанной на обязательной ребиопсии метастатического очага и назначении системной терапии с учётом актуального иммуногистохимического профиля опухоли. Доказанное достоверное повышение частоты объективного ответа (с 32,3% до 47,6%), клинической пользы (с 45,2% до 66,7%) и медианы выживаемости без прогрессирования (с 6,5 до 10,2 месяцев) является убедительным аргументом для внедрения данного подхода в широкую клиническую практику. Разработанные практические рекомендации могут быть использованы для пересмотра национальных клинических протоколов и оптимизации медицинской помощи пациенткам с рецидивами РМЖ.

Экономическая и социальная значимость проявляются в снижении числа неэффективных курсов терапии, уменьшении частоты повторных госпитализаций, снижении затрат на лекарственное обеспечение за счёт более точного подбора препаратов, повышении качества жизни и восстановлении трудоспособности пациенток. Внедрение персонализированного подхода способствует не только улучшению клинических исходов, но и более рациональному использованию ограниченных ресурсов системы здравоохранения Республики Таджикистан. Работа также имеет учебно-

методическое значение, поскольку её материалы могут быть использованы для подготовки врачей-онкологов, патоморфологов и клинических ординаторов.

Публикация результатов исследования по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан и Российской Федерации, а также 9 тезисов в сборниках материалов международных и республиканских научно-практических конференций. В этих научных работах полностью отражено содержание всех разделов диссертационного исследования. Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на ежегодных научных конференциях ТГМУ им. Абуали ибни Сино (2022–2025 гг.), XIV и XV съездах онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Душанбе, 2024, 2026 гг.), Евразийском онкологическом форуме (Ташкент, 2025 г.), а также на международном саммите по женскому здоровью Китай – Центральная Азия (Урумчи, 2025 г.).

Соответствие диссертации требованиям Комиссии. По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности научных положений, теоретической и практической значимости, по полноте отражения 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 на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Аннотация диссертации полностью соответствует требованиям Порядка присуждения учёных степеней, утверждённого постановления Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267 и отражает основное содержание работы.

При общей высокой положительной оценке диссертационного исследования необходимо высказать ряд замечаний и задать вопросы, имеющие в основном дискуссионный и рекомендательный характер:

1. Отсутствие молекулярно-генетического тестирования на мутации BRCA1/2, что ограничивает возможность назначения PARP-ингибиторов у пациенток с ТНРМЖ и не позволяет в полной мере охарактеризовать генетический профиль опухоли, несмотря на упоминание их высокой прогностической значимости в обзоре литературы. В связи с этим возникает вопрос: планируется ли в дальнейшем внедрение тестирования на герминальные мутации BRCA1/2 в ГУ «РОНЦ» для пациенток с ТНРМЖ и каковы, по Вашему мнению, основные барьеры для внедрения этого метода в клиническую практику в Республике Таджикистан?
2. Отсутствие данных об экспрессии PD-L1 в рецидивных очагах и анализа эффективности иммунотерапии, что связано с ограниченной доступностью данного метода на момент проведения исследования, однако в условиях современной онкологии этот маркер является обязательным для выбора тактики лечения ТНРМЖ. Вопрос к соискателю: каковы, по Вашему мнению, перспективы внедрения иммунотерапии в лечение ТНРМЖ в Республике Таджикистан и какие организационные и экономические препятствия необходимо преодолеть для этого?
3. Относительно небольшой объём проспективной подгруппы (n=42), что ограничивает возможности детального стратифицированного анализа по отдельным локализациям метастазов и подтипам, однако корректный дизайн и применение современных статистических методов обеспечивают достоверность полученных результатов. Вопрос к соискателю: какие дополнительные аспекты динамики биомаркеров Вы планируете изучить при расширении проспективной группы в дальнейших исследованиях?
4. В тексте встречаются единичные стилистические ошибки и опечатки, не влияющие на общее восприятие работы.

Указанные замечания и недостатки в целом не снижают качество и положительную научную оценку данной диссертации и не оказывают отрицательного влияния на её научный уровень.

В целом, диссертация Суфиева Лоика Абдувахобовича на тему «Улучшение результатов лечения рецидива рака молочной железы с учётом биологических свойств опухоли», представленная на соискание учёной 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
руководитель Центра опухолей молочной железы
Казахского научно-исследовательского
института онкологии и радиологии
д.м.н., профессор

Абдрахманова Алия Жаналыковна

04 сентября 2026 г.

Адрес: 050000, Республика Казахстан
г. Алматы, проспект Абая, 91 (угол ул. Шагабутдинова)
Тел.: +7 701 711 7379
E-mail: aabdrahmanova@gmail.com

Учёный секретарь, д.б.н., профессор Гончарова Т. Г.

Подпись Абдрахмановой А.Ж. подтверждаю:

Начальник отдела кадров



Поленов Д. Ю.

Адрес учреждения: 050000, Республика Казахстан
г. Алматы, проспект Абая, 91 (угол ул. Шагабутдинова)
Тел.: +7 727 292 1064
E-mail: aabdrahmanova@gmail.com