

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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

1. Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа Туйчибоева Фархода Холматжоновича на тему «Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространённого рака шейки матки» представленную на соискание ученой степени доктора философии (PhD), по специальности 6D110112 – Онкология, направлена на решение такой важной проблемы в онкогинекологии как улучшение результатов диагностики и лечения рака шейки матки. Диссертация соответствует паспорту специальности 6D110112 – Онкология. Подпункт 3.4 «Изучение механизмов распространенности 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.

В структуре современной онкогинекологической практики рак шейки матки продолжает занимать одно из ведущих мест. По сведения Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно диагностируется около 604 тысяч первичных случаев заболевания, при этом число летальных исходов составляет порядка 350 тысяч. В Российской Федерации показатели заболеваемости раком шейки матки находятся на уровне 10,8 на 100 тысяч женщин, а показатели смертности 5 на 100 тысяч женского населения. Несмотря на совершенствование методов ранней диагностики, у большого количества пациенток

заболевание по-прежнему выявляется на стадии местнораспространённого процесса (IIВ-IIIВ), когда выполнение радикального хирургического лечения связано с высокой вероятностью нерезектабельности и последующего рецидивирования.

В связи с этим в комплексном лечении местно-распространённого рака шейки матки прочные позиции заняла неоадьювантная химиотерапия. Основными задачами неоадьювантной химиотерапии являются регрессия опухолевого объёма, повышение операбельности и, как следствие, улучшение отдалённых результатов терапии. Вместе с тем объективный ответ на химиотерапевтическое лечение отмечается лишь в 67% наблюдений, причем рецидивы заболевания развиваются у 35.4% пациенток с положительным ответом на терапию и у 81.3% больных без ответа, по результатам гинекологического осмотра.

Эти данные наглядно демонстрируют, что эффективность НХТ глубоко гетерогенна, а своевременная и точная оценка ответа опухоли имеет критическое значение для определения дальнейшей тактики — продолжения неоадьювантного лечения, перехода к радикальной операции или смены терапевтической стратегии. Приведённые данные убедительно свидетельствуют о выраженной гетерогенности эффективности неоадьювантной химиотерапии, в связи с чем своевременное и точное определение ответа опухоли на лечение приобретает принципиальное значение для выбора дальнейшей лечебной тактики, продолжения неоадьювантной терапии, перехода к выполнению радикального хирургического вмешательства, либо изменения стратегии лечения.

Именно на данном этапе и формируется основная проблема. Рутинные клинические способы, бимануальное гинекологическое исследование, цервикоскопия, исследование уровня опухолевых маркёров, характеризуются невысокой диагностической точностью и не дают возможности объективно оценить состояние резидуальной опухолевой ткани, особенно на фоне посттерапевтических изменений. В этой связи ключевое значение приобретает достоверная и точная оценка эффективности проведенной неоадьювантной химиотерапии для определения дальнейшей тактики ведения и показаний к радикальной операции. Магнитно-резонансная томография, благодаря высокой пространственной и тканевой контрастности, рассматривается как метод выбора для неинвазивной оценки местной распространённости рака шейки матки и рекомендована Европейским обществом урогенитальной радиологии для применения на этапах до начала, в процессе и после завершения противоопухолевого лечения. Однако диагностический потенциал магнитно-резонансной томографии именно в оценке

результатов неоадьювантной химиотерапии до настоящего времени изучен недостаточно.

Традиционные анатомические МР-последовательности, несмотря на возможность объективного измерения размеров опухолевого очага по системе RECIST, не во всех случаях позволяют достоверно дифференцировать резидуальную опухолевую ткань от фиброзных и реактивных посттерапевтических изменений. В связи с этим особый научный и практический интерес представляют функциональные методики МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями, с количественной оценкой измеряемого коэффициента диффузии и динамическое контрастное усиление.

Установлено, что после завершения неоадьювантного этапа лечения в структуре опухоли наблюдается повышение показателей измеряемого коэффициента диффузии и перфузии, однако анализ перфузионных характеристик не всегда дает возможность провести четкую дифференциальную диагностику между остаточной опухолью и реактивными постлучевыми изменениями. Перспективным направлением является радиомный анализ МР изображений, демонстрирующий высокие показатели чувствительности 87.8% и специфичности 88.8%, при прогнозировании ответа на неоадьювантную химиотерапию у больных с раком шейки матки.

Актуальность настоящего исследования обусловлена диссонансом между широким использованием неоадьювантной химиотерапии при местно-распространённом раке шейки матки дефицитом стандартизированных магнитно-резонансных критериев оценки ответа на неё. Существующие руководства ESUR фокусируются на стадировании и контроле после химиолучевого лечения, тогда как вопросы оценки именно неоадьювантной химиотерапии остаются нерешёнными. Создание и валидация таких критериев на основе мультипараметрической магнитно-резонансной томографии даст возможность своевременно выявлять неответивших пациенток, корректировать тактику и повышать выживаемость, что и определяется значимость данной работы.

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

Научная новизна диссертационного исследования определяется тем, что впервые на достаточном по объёму клиническом материале проведено комплексное сопоставление результатов магнитно-резонансной томографии с данными патоморфологического исследования операционного материала у больных местнораспространённым раком шейки матки после неоадьювантной химиотерапии. Подобный подход

позволил уточнить диагностическую ценность метода в визуализации и количественной оценке остаточной опухолевой ткани. Научный интерес представляет динамическая оценка коэффициента диффузии до и после неoadъювантной химиотерапии. Установлено, что изменение указанного показателя характеризует структурно-клеточные трансформации в опухоли и взаимосвязано со степенью терапевтического ответа. Сопоставление данных магнитно-резонансной томографии до и после лечения с результатами патоморфологического исследования и динамики клинических проявлений заболевания позволило объективно оценить диагностическую ценность магнитно-резонансной томографии в определении размеров остаточной опухоли и глубины стромальной инвазии.

Положения выносимые на защиту, обоснованы, соответствуют цели и задачам диссертации, отражают основные результаты проведённого исследования. Полученные данные свидетельствуют о том, что динамика показателя измеряемого коэффициента диффузии может использоваться в качестве дополнительного количественного критерия оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии и рассматриваться как потенциальный прогностический маркёр при местно-распространённом раке шейки матки.

4. Степень изученности научной темы.

Вопросы диагностики и лечения рака шейки матки широко освещены как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Вместе с тем проблема раннего и объективного определения распространённости опухолевого процесса и оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии сохраняет актуальность: заболевание по-прежнему часто выявляется на распространённых стадиях, а клиническое стадирование нередко сопровождается ошибками.

Диагностические возможности МРТ при раке шейки матки, включая оценку параметральной инвазии, размеров опухоли и степени её распространённости, представлены в литературе достаточно полно. Отмечена и перспективность диффузионно-взвешенной МРТ с количественной оценкой ADC для характеристики структурно-клеточных изменений опухолевой ткани и мониторинга ответа на лечение. Однако, несмотря на объём опубликованных исследований, возможности комплексного применения морфологической и функциональной МРТ для оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии при местно-распространённом раке шейки матки остаются изученными недостаточно.

Особенно мало данных о сопоставлении МРТ-признаков, таких как глубина стромальной инвазии и динамика ADC, с результатами патоморфологического исследования после конкретных схем неoadъювантного 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 проблемы на региональном уровне.

Таким образом, проведённое автором исследование актуально и направлено на восполнение существующего пробела в оценке диагностических и прогностических возможностей МРТ, в частности динамики ADC, при мониторинге эффективности неoadъювантной 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 проведенной работы, положения выносимые на защиту и другие разделы согласно имеющимся требованиям ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Обзор литературы написан грамотно, читается легко. В обзоре литературы подробно и системно изложен материал, посвящённый ключевым аспектам проблемы лечения рака шейки матки: факторам риска, вопросам диагностики, а также непосредственным и отдалённым результатам различных методов терапии. Автор продемонстрировал способность целенаправленно обобщать и аргументированно анализировать литературные данные, необходимые для постановки и решения задач собственного исследования.

Глава «Материал и методы исследования». В этой главе детально изложены методика обследования и проведённого лечения, а также дана

характеристика анализируемого материала. Работа основана на анализе клинических данных 127 пациенток с местнораспространённым раком шейки матки (МРРШМ), проходивших обследование и лечение в ГУ «ОНЦ МЗ РТ». Анализ результатов выполнен на основе проспективных данных. В исследовании применены современные и высокоинформативные методы, что обеспечивает обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Статистическая обработка клинического материала проведена с использованием современных методологий и общепризнанных программ оценки достоверности результатов в медицине.

В третьей главе диссертант представляет анализ результатов первичной диагностики больных раком шейки матки, что составляет важную основу для последующей оценки эффективности лечения. Проведённый анализ форм роста опухоли показал, что экзофитная форма имела место у 18 (14,2%) больных МРРШМ, эндофитная — у 62 (48,8%), смешанная — у 39 (30,7%), язвенно-инфильтративная — у 8 (6,3%); большинство пациенток относились к возрастной группе 51–60 лет. Полученные данные согласуются с результатами других исследований и подтверждают преобладание эндофитных форм роста при местно-распространённом раке шейки матки.

Заслуживает одобрения детальная характеристика морфологической структуры опухолей: из 127 больных у 94 диагностирован плоскоклеточный неороговевающий рак, у 24 — плоскоклеточный ороговевающий, у 9 — низкодифференцированный. Всем женщинам на этапе предварительного обследования перед госпитализацией проводилась МРТ с использованием T2-ВИ в качестве ключевого параметра — эффективного инструмента диагностики РШМ. Диссертант убедительно демонстрирует, что по данным МРТ у 127 больных МРРШМ метод обладает высокой информативностью в оценке анатомического состояния органов малого таза и распространённости опухолевого процесса. Автором корректно описаны характерные МР-признаки опухолевого поражения: нарушение нормального слоистого строения шейки матки, утолщение стромы, повышение сигнала на T2-ВИ и ограничение диффузии на DWI. Особого внимания заслуживают количественные результаты. Средний размер опухоли составил $41,6 \pm 6,3$ мм, объём — $38,4 \pm 5,8$ см³. Параметральная 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%. Весьма ценным представляется сопоставление показателей ADC: среднее значение в опухолевой ткани — $(0,82 \pm 0,09) \times 10^{-3}$ мм²/с, что

достоверно ниже показателя неизменённой стромы шейки матки — $(1,48 \pm 0,12) \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($p < 0,001$). Столь выраженная разница свидетельствует о высокой чувствительности количественной оценки ADC в дифференциации опухолевой и неизменённой ткани. Автором выявлена высокая корреляция МР-картины с клинической стадией заболевания ($r = 0,81$; $p < 0,001$), что подтверждает диагностическую ценность метода в стадировании процесса. Информативность стандартной методики МРТ составила: чувствительность — 95%, специфичность — 46,6%, точность — 88,2%. Полученные результаты убедительно подтверждают высокую диагностическую значимость МРТ в оценке размеров, распространённости и инвазивности опухоли, что имеет важное значение для выбора лечебной тактики.

Таким образом, третья глава содержит достоверные и статистически обоснованные данные, обладающие несомненной научной и практической ценностью. Выводы автора логичны и вытекают из представленного материала. Замечаний принципиального характера по данной главе не имеется.

В IV главе диссертант проводит оценку эффективности неoadъювантной химиотерапии, что представляет собой один из наиболее значимых разделов работы. Клиническая оценка показала убедительную положительную динамику: частота кровянистых выделений снизилась с 88,2% до 21,3% ($p < 0,001$), лимфорея уменьшилась почти втрое — до 24,47% ($p < 0,001$), а болевой синдром — с 74% до 18,1% ($p < 0,001$). Столь выраженная регрессия симптоматики свидетельствует о несомненной клинической эффективности проведённого лечения.

Заслуживает одобрения проведённый автором анализ информативности МРТ малого таза в оценке эффективности НПХТ. Диссертант убедительно демонстрирует, что данный метод является высокоточным инструментом динамического контроля, позволяющим объективно оценивать регрессию опухолевого процесса, глубину стромальной инвазии и состояние регионарных лимфоузлов. Применение МРТ до и после НПХТ дало возможность установить достоверные изменения линейных и объёмных параметров опухоли, а также степень терапевтического ответа в зависимости от формы роста и стадии заболевания.

Особого внимания заслуживают количественные результаты. Средний объём опухоли после 2–4 курсов НПХТ снизился с $55,1 \pm 19,6 \text{ см}^3$ до $22,5 \pm 8,4 \text{ см}^3$, что соответствовало редукции на 59,2% ($p < 0,001$). Автор справедливо отмечает различия в химиочувствительности в зависимости от формы роста: экзофитные опухоли регрессировали выраженнее

(59,2%), чем эндофитные (38,5%). Убедительно показана и зависимость ответа от стадии: при IIa и IIb регрессия составила 47,3% и 49,8% соответственно ($p < 0,001$), при III стадии — достоверно ниже, 28,4% ($p < 0,01$). Выявленная закономерность — чем выше распространённость процесса, тем ниже чувствительность к НПХТ — имеет важное прогностическое значение. Полное исчезновение опухоли зарегистрировано у 5,5% пациенток, частичная регрессия — у 60,6%, стабилизация — у 25,2%, отсутствие эффекта — у 8,7%.

Весьма ценным представляется сопоставление размеров остаточной опухоли по данным МРТ и патоморфологического анализа: 19,4 мм и 18,9 мм соответственно. Столь высокая сходимость результатов свидетельствует о точности МРТ в оценке истинных размеров остаточной опухоли после НПХТ и обосновывает её применение как неинвазивного метода мониторинга. Чувствительность МРТ в выявлении параметриальной инвазии составила 90,9% при специфичности 53,8% и общей точности 64,8%. Частота увеличенных тазовых лимфоузлов снизилась с 29,5% до 13,6%, что подтверждает положительный терапевтический эффект. Автор детально анализирует причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что свидетельствует о критическом осмыслении полученных данных.

Отдельного одобрения заслуживает применение диффузионно-взвешенной МРТ (DW-MRI) с количественной оценкой ADC. Диссертант корректно обосновывает выбор данного показателя для характеристики микроокружения опухоли. Установлено достоверное повышение ADC после НАХТ ($p < 0,001$), отражающее снижение клеточной плотности и развитие лечебных структурных изменений. При этом прирост ADC был дифференцированным: в группе IIa — 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 ($r = 0,71$; $p < 0,05$), что позволяет рассматривать данный показатель как объективный критерий эффективности лечения.

Завершает главу анализ диагностической эффективности методов. Диагностическая точность МРТ составила 81,8%, чувствительность — 89,04%, специфичность — 43,7%, отрицательная прогнозируемая ценность — 46,6%, положительная — 89%. При этом DWI с построением ADC-карт продемонстрировала более высокие показатели: чувствительность 96,5%, специфичность 66,6%, общая точность 96,9%. Автор обоснованно заключает, что использование ADC-карт до начала лечения служит мощным прогностическим фактором и может применяться для раннего

прогнозирования эффективности терапии и адаптации лечебных схем под индивидуальные особенности пациента. Таким образом, четвёртая глава содержит убедительные данные, подтверждающие диагностическую и прогностическую значимость динамики ADC при оценке эффективности НАХТ. Полученные результаты достоверны, статистически обоснованы, обладают несомненной научной новизной и высокой практической значимостью. Выводы автора логичны и вытекают из представленного материала. Замечаний принципиального характера по данной главе не имеется.

Глава V посвящена обсуждению полученным результатам исследования. Материалы, представленные в данном разделе, содержат достаточно аргументированный анализ ключевых научных положений диссертационного исследования.

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

Рассматривая научную значимость представленной работы, следует отметить, что она существенно расширяет существующие представления о возможностях магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространённым раком шейки матки. Автором научно обоснована роль количественной оценки динамики показателей ADC как дополнительного объективного критерия терапевтического ответа и потенциального прогностического маркера. Это положение представляет несомненный интерес для дальнейших исследований в области онкогинекологии и лучевой диагностики.

Практическая значимость исследования заслуживает высокой оценки. Диссертантом разработан и внедрён стандартизированный протокол и алгоритм МРТ-исследования, позволяющие 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 обоснованному выбору дальнейшей лечебной тактики. Предложенный подход может быть рекомендован для внедрения в практику онкологических учреждений.

Экономическая значимость работы определяется возможностью оптимизации диагностического и лечебного процесса за счёт своевременной оценки ответа на проводимую терапию. Это 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. Учитывая высокую медико-социальную значимость рака шейки матки, полученные результаты имеют несомненную ценность для практического здравоохранения.

Таким образом, диссертационная работа обладает научной, практической, экономической и социальной значимостью, что подтверждает её соответствие требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

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.

В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. В диссертационной работе представлены только МРТ исследования. Не было ли необходимости использовать и анализировать другие методы лучевой диагностики, такие как КТ и УЗИ?
2. Как вы дифференцировали опухолевое поражение от постлучевых и постоперационных изменений?
3. В выводах вы пишете о высокой информативности МРТ в диагностике РШМ, тогда как специфичность составляет 46.6%. С чем это связано?

Хотелось бы получить от диссертанта пояснения по поставленным вопросам в ходе защиты. Высказанные замечания носят

уточняющий характер и не снижают общей положительной оценки работы.

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 перспективный характер. Для составления обзора литературы и обсуждения полученных результатов автором были использованы достаточное количество литературных источников и выполненных научных исследований.

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

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

В целом диссертационная работа Туйчибоева Фархода Холматжоновича на тему «Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности неоадьювантной 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. 31, 33, 34 и 35 Порядка присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 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

**Директор Хатлонского областного
онкологического центра**

Республики Таджикистан *

кандидат медицинских наук

«08» сентября 2026г.

73514, Республика Таджикистан,
Хатлонская область, р-н Кушониён
джамоат Мехнатобод, село Хурсанди, дом №188
Тел. (+992) 988406540
E-mail: idibek_karaev@mail.ru

Караев И.И.

Подпись Караева И.И. подтверждаю:

**/начальник отдела кадров Хатлонского
областного онкологического центра**

«08» сентября 2026г.

73514, Республика Таджикистан, г. Бохтар
Ул. Хувайдуллоева, дом №24
Тел. (+992) 903020702
E-mail: khatlon-onkologiya@mail.ru

Турсунова М.Х.

