ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационное исследование Туйчибоева Фархода Холматжоновича на тему «Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности неоадъювантной 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 неоадъювантной 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.**

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее значимых проблем современной онкогинекологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2024), в мире зарегистрировано около 604 000 новых случаев заболевания и примерно 350 000 случаев смерти. В Российской Федерации заболеваемость РШМ составляет 10,8 на 100 000 женского населения, а летальность — 5 на 100 000 женщин. Несмотря на успехи ранней диагностики, значительная доля пациенток выявляется на местнораспространённых стадиях (IIB–IIIB), когда радикальное

хирургическое вмешательство сопряжено с высоким риском нерезектабельности и рецидива.

В этой связи неоадъювантная химиотерапия (НХТ) заняла прочное место в комплексном лечении местнораспространённого РШМ. Целью НХТ является уменьшение размеров опухоли, повышение резектабельности и, в конечном счете, улучшение отдаленных результатов. Однако частота ответа опухоли на химиотерапию составляет около 67%, при этом рецидивы возникают у 35,4% ответивших на лечение и у 81,3% неответивших по данным 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 неоадъювантного лечения, перехода к радикальной операции или смены терапевтической стратегии.

Однако именно здесь и возникает ключевая проблема. Традиционные клинические методы оценки — гинекологический осмотр, цервикоскопия, определение опухолевых маркёров — обладают ограниченной точностью и не позволяют объективно охарактеризовать остаточную опухоль, особенно в условиях посттерапевтических изменений. В этой связи особую роль играет адекватная и точная оценка эффективности НХТ для определения дальнейшей тактики и показаний для выполнения радикального хирургического вмешательства. Магнитно-резонансная томография (МРТ), обладая высокой пространственной и тканевой визуализацией, является методом выбора для неинвазивной оценки местной распространенности РШМ и рекомендована Европейским обществом урогенитальной радиологии для использования на этапах до, во время и после противоопухолевого лечения. Вместе с тем, возможности МРТ в оценке эффективности именно неоадъювантной химиотерапии остаются недостаточно изученными. Стандартные анатомические последовательности, хотя и позволяют измерять размеры опухоли по критериям RECIST, не всегда способны отличить резидуальную опухоль от фиброза и реактивных посттерапевтических изменений. Особый интерес представляют функциональные методики — диффузионно-взвешенная визуализация с измерением коэффициента диффузии и динамическая МРТ с контрастным усилением. Показано, что после неоадъювантного лечения в опухоли отмечается повышение уровней ИКД и перфузии, однако оценка перфузии не всегда позволяет проводить дифференциальную диагностику между остаточной опухолью и реактивными постлучевыми изменениями. Радиомный анализ МР-изображений демонстрирует высокую чувствительность (87,8%) и специфичность (88,8%) в прогнозировании терапевтического ответа на НХТ при РШМ.

Таким образом, актуальность темы обусловлена противоречием между широким внедрением НХТ в практику лечения местнораспространённого РШМ и отсутствием стандартизированных, валидированных МРТ-критериев оценки ее эффективности. Существующие рекомендации ESUR в основном касаются стадирования и мониторинга после химиолучевого лечения, тогда как алгоритмы оценки ответа именно на неоадъювантную химиотерапию требуют уточнения и систематизации. Разработка и валидация таких критериев на основе мультипараметрической МРТ позволит своевременно выявлять неответивших пациенток, корректировать тактику лечения и, в конечном счёте, улучшать выживаемость. Этим определяется актуальность и значимость диссертационного исследования, посвященного возможностям МРТ в оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии РШМ.

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

Научная новизна диссертационного исследования определяется тем, что впервые на достаточном клиническом материале проведено комплексное сопоставление данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) с результатами патоморфологического исследования операционного материала у больных местнораспространённым раком шейки матки после неоадъювантной химиотерапии, что позволило уточнить диагностические возможности метода в оценке резидуальной опухоли. 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. Сопоставление МРТ-данных до и после лечения с результатами патоморфологического исследования и динамики клинических проявлений заболевания позволило объективно оценить информативность МРТ в определении размеров остаточной опухоли и глубины стромальной инвазии.

Выносимые на защиту положения аргументированы, согласуются с целью и задачами диссертации, а также обобщают ключевые итоги исследования. Результаты работы показывают, что изменение показателя ADC может применяться как дополнительный количественный критерий оценки эффективности неоадъювантной химиотерапии и рассматриваться в качестве потенциального прогностического маркёра 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 неоадъювантной 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 неоадъювантной 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 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 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 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 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 Т2-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 Т2-ВИ и ограничение диффузии на DWI. Особого внимания заслуживают количественные результаты. Средний размер опухоли составил 41,6 ± 6,3 мм, объём — 38,4 ± 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 ± 0,09) × 10^{-3} мм²/с, что достоверно ниже показателя неизменённой стромы шейки матки — (1,48 ± 0,12) × 10^{-3} мм²/с ($p < 0,001$). 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 неоадъювантной 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 ± 19,6 см³ до 22,5 ± 8,4 см³, 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 ± 7,4 до 1065,3 ± 6,2 × 10^{-6} мм²/с, в группе IIB — с 849,4 ± 8,5 до 933,3 ± 10,1 × 10^{-6} мм²/с, в группе III — с 667,9 ± 7,4 до 697,2 ± 7,9 × 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 неоадъювантной 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 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 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.

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. 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 **Караев И.И.**

«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

Подпись Караева И.И. подтверждаю:

начальник отдела кадров Хатлонского

областного онкологического центра

«08» сентября 2026г. **Турсунова М.Х.**

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