

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

**заведующего онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Хохловой Светланы Викторовны на диссертацию Горяиновой Аллы Юрьевны «Факторы риска гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия**

### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа Горяиновой А.Ю. посвящена изучению факторов риска гипертрофии эндометрия при проведении терапии тамоксифеном у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы. Проблема, изученная в проведенной работе, крайне актуальна. Рак молочной железы лидирует среди онкологических заболеваний у женщин. Гормонозависимый рак молочной железы отличается возможностью его лечения с использованием препаратов, блокирующих рецепторы к женским гормонам. Известно, что такой рак может составлять примерно 75% всех случаев рака молочной железы. Наряду с эффективностью важной проблемой становится безопасность терапии с максимально возможным снижением вероятности развития нежелательных явлений. В контексте применения антиэстрогена тамоксифена этот вопрос становится наиболее актуальным в связи с имеющимися данными о развитии гиперплазии и рака эндометрия на фоне эндокринотерапии.

### **Научная новизна, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций**

В диссертации Горяиновой А.Ю. представлена оптимизация клинической диагностики гипертрофических процессов эндометрия при лечении тамоксифеном.

При этом в работе использован про- и ретроспективный вариант исследования, что позволило учесть большее количество пациентов и сформировать репрезентативную выборку.

Диссертантом впервые проведен эпидемиологический анализ особенностей применения тамоксифена на большом клиническом материале. Представленные в работе результаты национального исследования распространенности патологических процессов эндометрия на фоне эндокринотерапии рака молочной железы вносят весомый вклад в получение новых данных о влиянии терапии тамоксифеном на организм женщины. Анализ алгоритмов эндокринотерапии в условиях реальной клинической практики показывает допустимость

перевода больных на ингибиторы ароматазы в случае достижения менопаузы без применения избыточных инвазивных диагностических методик. Горяиновой А.Ю. проведен детальный анализ влияния приема препарата на состояние эндометрия, овариального стероидогенеза и оценка влияния генетических полиморфизмов гена цитохрома P450 CYP2D6 на возникновение побочных эффектов лечения со стороны репродуктивной системы.

В результате проведенных исследований соискателем разработаны диагностические алгоритмы патологических процессов эндометрия при проведении терапии тамоксифеном гормонозависимого рака молочной железы. Выявление побочных эффектов – важный компонент лечения препаратами, влияющими на взаимодействие гормонов и их рецепторов. Исследователем рекомендовано внести коррективы в традиционную клиническую практику, а именно перед планированием эндокринной терапии необходимо оценить, есть ли у пациентки носительство отдельных аллельных вариантов гена цитохрома CYP2D6 и биохимические факторы риска развития патологии эндометрия.

Рекомендации, представленные в диссертации, касаются онкологической патологии ранней стадии, что особенно важно с точки зрения продления безрецидивного периода после проведенного радикального лечения рака молочной железы и сохранения качества жизни больных путем минимизации нежелательных эффектов проводимой терапии. Указывается, что необходимо ежегодное УЗИ органов малого таза, и при обнаружении развития гипертрофии эндометрия необходима консультация гинеколога и онколога с обсуждением тактики лечения. Пациенткам необходимо фармакогенетическое тестирование на этапе планирования лечения в сочетании с другими методами обследования, так как больные без инактивирующих аллелей в гене CYP2D6 имеют более высокий риск развития гипертрофии эндометрия и стимуляции яичников. На стадии подготовки к лечению и в процессе терапии требуется оценка состояния овариального стероидогенеза – мониторинг уровня эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона. Необходимо исследование уровня эстрадиола каждые 3 месяца при сохранной менструальной функции до начала терапии по поводу рака молочной железы, так как на фоне терапии тамоксифеном у части больных развиваются гиперэстрогенные ановуляторные состояния, более выражен этот эффект у пациенток без инактивирующих аллелей.

Важно отметить, что в процессе исследования Горяиновой А.Ю. выявлены следующие риски гипертрофии эндометрия: медикаментозно индуцированный менопаузальный статус, стимуляция овариального стероидогенеза, наличие ретенционных кист яичников, метаболическая активность фермента CYP2D6 с активными аллельными вариантами, определяющими эффективность тамоксифена. При этом диссертантом в заключении отмечены дальнейшие перспективы исследования взаимосвязи приема тамоксифена и супрафизиологических уровней эстрадиола у больных с сохранной менструальной функцией до

начала лечения, так как механизмы влияния препарата на функцию яичников и эндометрия пока до конца не ясны и недостаточно описаны в литературе.

Новизна и актуальность проведенного исследования не вызывает сомнения. Необходима дальнейшая оценка патогенетических механизмов развития патологических процессов эндометрия на фоне терапии по поводу рака молочной железы, совершенствование ранней диагностики патологии эндометрия с целью снижения риска развития рака эндометрия, внедрение эффективных способов предотвращения побочных эффектов терапии. Требуется продолжение углубленного изучения механизмов влияния препаратов на женский организм в целом. Поэтому полученные в работе результаты перспективны для их внедрения в клиническую медицину и продолжения исследования по оценке влияния лечения рака молочной железы на гинекологическое и репродуктивное здоровье женщин.

Все вышеуказанное свидетельствует о масштабности проведенного исследования и достоверности полученных данных. Полученные данные могут быть использованы в оценке воздействия тамоксифена на эндокринологическую и репродуктивную систему женщин в репродуктивном и пострепродуктивном возрастах. Выявлены факторы риска развития гипертрофии эндометрия у пациенток с гормонозависимым РМЖ на фоне приема тамоксифена. Полученные сведения полностью отражают направление тематики исследования. Диссертация является законченной с решением в ней поставленных задач, материал подан логично, структура диссертации включает все необходимые разделы, иллюстративно-табличный материал представлен в достаточном объеме и отличается наглядностью.

### **Содержание диссертации и достоверность полученных результатов**

Диссертация изложена на 138 страницах печатного текста и состоит из введения; обзора литературы; материалов и методов исследования; анализа и обсуждения полученных результатов; главы, посвященной ретроспективной оценке распространенности патологии эндометрия, алгоритмам диагностики и гормонотерапии у данной категории больных; главы, посвященной особенностям овариального стероидогенеза на фоне терапии тамоксифеном и его взаимосвязи с формированием гипертрофии эндометрия; главы, посвященной результатам фармакогенетического тестирования больных на носительство инактивирующих аллелей в гене CYP2D6, а также взаимосвязи данных аллелей с развитием гипертрофии эндометрия; заключения; выводов и практических рекомендаций; списка литературы. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 15 рисунками. Библиографический указатель включает 104 источника литературы, из них 39 отечественных и 65 зарубежных авторов.

Введение отражает актуальность работы, цель и задачи, научную новизну, практическую значимость и внедрение результатов исследования.

Обзор литературы оформлен в традиционном стиле, отражает современное состояние проблемы.

Во второй главе дана подробная характеристика больных ретроспективной и проспективной части исследования, описаны дизайн исследования и методика выполнения тестирования.

Анализ собственных результатов. Ретроспективное исследование демонстрирует распространенность патологии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном в популяции больных Краснодарского края, проводит анализ алгоритмов гормонотерапии в случае развития патологии эндометрия, значимость применения альтернативных режимов адъювантной эндокринотерапии с точки зрения снижения количества и интенсивности негативного влияния на репродуктивную сферу. Проспективное исследование демонстрирует новые данные о механизме влияния тамоксифена на овариальную функцию и состояние эндометрия, освещает роль различных аллельных вариантов гена цитохрома CYP2D6 на функцию яичников и состояние эндометрия.

Заключение сжато отражает содержание работы, выводы соответствуют поставленным задачам, логично следуют из полученных результатов и раскрывают цель исследования, их достоверность не вызывает сомнений. Автореферат и публикации содержат основные положения работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

### **Заключение.**

Диссертация Горяиновой Аллы Юрьевны «Факторы риска гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы» оценивается положительно.

Работа Горяиновой А.Ю. является самостоятельной научно-квалификационной, успешно завершённой диссертационной работой, соответствующей требованиям ВАК Минобрнауки России, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная задача по оптимизации клинической диагностики гипертрофических процессов эндометрия на фоне лечения тамоксифеном пациентов с гормонозависимым раком молочной железы, имеющая значение для развития как онкологии, так и гинекологии. Автор диссертационной работы заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности «Онкология, лучевая терапия». По своей актуальности, методическому уровню, объёму выполненных исследований, новизне полученных данных и их научно-практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о

порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Горяинова А.Ю. заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

### Официальный оппонент

доктор медицинских наук,  
заведующий онкологическим отделением  
противоопухолевой лекарственной  
терапии института онкогинекологии  
и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова» Минздрава России



Хохлова Светлана Викторовна

21.05.2024г.

Подпись доктора медицинских наук Хохловой С.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
кандидат медицинских наук, доцент

  


Павлович Станислав Владиславович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: Адрес: 117997, ул. Академика Опарина, д. 4.  
Телефон: +7 (495) 531-44-44; E-mail: info@oparina4.ru