

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

**ведущего научного сотрудника отдела онкохирургии тазового дна  
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города  
Москвы «Московский клинический научно - практический центр  
имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»,  
доктора медицинских наук Давыдовой Ирины Юрьевны**

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**

Рак молочной железы – самый распространенный вид онкологического заболевания у женщин в мире. Современная медицина достигла определенных успехов в лечении данного типа злокачественных опухолей, которое включает как хирургические, лекарственные и лучевые методы лечения. Однако каждый из этапов может приводить к определенным осложнениям и неблагоприятным последствиям, которые необходимо вовремя диагностировать и разрешать. Золотым стандартом адъювантного лечения гормонозависимого рака молочной железы является гормонотерапия Тамоксифеном, который назначается в течение длительного промежутка времени от 5 до 10 лет. У ряда больных на фоне приема тамоксифена в эндометрии возникают гиперпластические процессы, в более редких случаях диагностируется рак эндометрия. Тамоксифен, роль которого исследуется в данной работе, может оказывать влияние как на эндокринную систему пациентки в целом, блокируя рецепторы к эстрогенам в гипоталамо-гипофизарной системе, так и связываться с рецепторами к эстрогенам в тканях-мишенях репродуктивной системы, вызывая иногда противоположные

тканеспецифичные эффекты. Метаболизм тамоксифена зависит от ферментативной активности системы цитохрома P450, которая в свою очередь зависит от полиморфизма одноименных генов. В настоящее время данный механизм до конца не изучен, изучение этого вопроса и проводилось в данном исследовании. Диссертант в своей работе на большом клиническом материале провела ретроспективный анализ, в котором изучила распространенность и факторы риска развития патологии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном. Проанализировала взаимосвязь гипертрофических процессов эндометрия с полиморфизмами гена цитохрома CYP2D6 и овариальным стероидогенезом на фоне эндокринотерапии тамоксифеном при РМЖ.

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

Выбор параметров исследования выполнен диссертантом после изучения данных литературы, где было отмечено, что метаболизм тамоксифена зависит от полиморфизмов цитохрома P450, а, именно CYP2D6 каждой конкретной больной. При наличии инактивирующих аллелей в гене CYP2D6 прогнозируется отсутствие реакции на тамоксифен (плохие метаболизаторы), что негативным образом сказывается на эффективности терапии тамоксифеном. При этом влияние метаболизма тамоксифена на эндометрий мало изучено. Исследование в проведенной работе как раз было нацелено на изучение механизмов влияния тамоксифена на ткань яичников и эндометрий. Известно, что лечение тамоксифеном приводит к увеличению частоты патологических изменений эндометрия, что приводит к необходимости прогнозирования канцерогенных эффектов препарата. Следует отметить, что на современном этапе отсутствуют четкие рекомендации по ведению пациенток РМЖ, принимающих тамоксифен, как с точки зрения прогнозирования и ранней диагностики патологии эндометрия, так и с точки зрения возможностей изменения тактики эндокринотерапии. Для решения поставленных задач диссертантом обработан обширный материал, а, именно, 5331 пациенток ретроспективной группы и 187 больных проспективной.

Полученные диссертантом данные, основанные на изучении большой когорты пациентов, позволили сделать статистически значимые выводы.

С учетом подобранных методов и материала, полноценной статистической обработки данных, полученные результаты исследования можно считать объективными.

### **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 выполнено в традиционном стиле, содержит актуальность работы, цель и задачи, научную новизну, практическую значимость и внедрение результатов исследования.

Обзор литературы отражает современное состояние проблемы развития доброкачественных изменений и рака эндометрия на фоне приема тамоксифена, значение фармакогенетического тестирования.

Во второй главе описан дизайн исследования, разделение исследования на ретроспективную и проспективную части, подробно изложены методы лабораторной и инструментальной диагностики, молекулярно-генетического тестирования.

Анализ собственных результатов. Диссертантом выполнен детальный анализ связи возраста обследованных женщин с побочными эффектами лечения тамоксифеном на эндометрий пациенток. Установлено, что патологические изменения эндометрия выявляются у 9% пациентов, т.е. примерной у каждой 11-ой женщины. При этом с возрастом вероятность развития патологии не увеличивается, что отличает данные от имеющихся в литературе. Полученные соискателем сведения показывают, что необходимо изменение и детализация алгоритмов обследования больных РМЖ, проходящих терапию тамоксифеном.

Кроме того, Горяиновой А.Ю. отмечено патологическое повышение уровня эстрадиола почти у трети пациенток в пременопаузе, однако причины этому пока не выяснены, однако обнаружена ассоциация превышения уровня гормона с гипертрофией эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Полученные соискателем данные вносят весомый вклад в фундаментальное понимание побочного действия тамоксифена.

Проведенные Горяиновой А.Ю. исследования, полученные результаты и сделанные выводы соответствуют поставленной цели и задачам. Обработанный материал и его интерпретация являются достаточными для получения актуальных, теоретически и практически значимых результатов, необходимых для формирования алгоритмов и изменению рекомендаций при лечении тамоксифеном женщин с РМЖ.

В результате проведенного анализа влияния приема тамоксифена на состояние эндометрия, овариального стероидогенеза и оценка влияния генетических полиморфизмов на возникновение патологических побочных эффектов лечения сформированы диагностические алгоритмы при проведении терапии тамоксифеном РМЖ с учетом патологических процессов эндометрия. В результате проведенных диссертационных исследования сделан вывод, что необходима корректировка алгоритма лечения выявлением рисков развития патологических процессов эндометрия при терапии РМЖ.

Горяиновой А.Ю. предложено, что традиционную диагностику при терапии тамоксифеном необходимо дополнить плановой диагностикой

пациентов перед началом лечения препаратом с целью анализа гена CYP2D6 и биохимических факторов риска развития патологии эндометрия. Последние включают анализ эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона. Кроме того, необходимо включать в алгоритм обследования ультразвуковое исследование малого таза.

Диссертационная работа, проведенная Горяиновой А.Ю., является полноценной и соответствует требованиям к кандидатской диссертации. Эмпирические данные позволили выявить четкие закономерности и определить факторы риска патологических изменений эндометрия при терапии РМЖ тамоксифеном.

Заключение лаконично 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 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 осуществлено решение важной научной задачи совершенствования клинической диагностики гипертрофических процессов эндометрия на фоне лечения тамоксифеном у больных с гормонозависимым раком молочной железы, представляющей интерес для дальнейшего развития онкологии и гинекологии, совершенствования алгоритмов лекарственной терапии рака молочной железы. Автор диссертационной работы заслуживает присуждения искомой степени

кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. По своей актуальности, методическому уровню, объему 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 от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции постановления Правительства РФ), 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

Ведущий научный сотрудник

отдела онкохирургии тазового дна

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,

доктор медицинских наук



Давыдова Ирина Юрьевна

Подпись д.м.н. Давыдовой И.Ю. «заверяю»

Ученый секретарь

ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова»

ДЗМ, кандидат медицинских наук

«27» 05 2024г.



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

111123, г. Москва, улица Новогиреевская д.1, корпус 1

Телефон +7 (495) 304-30-39, Email: info@mknc.ru, Сайт - <https://mknc.ru/>