

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

«РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова»

Минздрава России

Д.М.н. Д.Н. Майстренко



*(Handwritten signature)*

2024г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени  
академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации

Горяиновой Аллы Юрьевны

«Факторы риска гипертрофии эндометрия на фоне терапии  
тамоксифеном у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы»,  
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

в диссертационный совет 21.1.032.01

при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

по специальности 3.1.6. – «Онкология, лучевая терапия»

### Актуальность проблемы

Актуальность работы обусловлена чрезвычайной распространённостью рака молочной железы и непрерывным ростом заболеваемости, в особенности среди

женщин более молодого возраста. Наиболее часто (по данным разных авторов 70-80%) иммуногистохимическое исследование выявляет люминальные или гормонозависимые формы. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении гормонозависимого метастатического рака молочной железы с внедрением в практику ингибиторов циклин-зависимых киназ, деструкторов эстрогеновых рецепторов, ингибиторов mTOR и PI3K, принципиального совершенствования схем адъювантного лечения не произошло. Сложившаяся ситуация диктует необходимость оптимизации уже имеющихся режимов адъювантной терапии, минимизации нежелательных эффектов в процессе лечения, а также повышения приверженности больных лечению. В контексте адъювантной эндокринотерапии раннего рака молочной железы с использованием антиэстрогена тамоксифена данная проблема становится особенно актуальной в связи с отсутствием понимания механизма формирования патологии органов женской репродуктивной системы и с несовершенством клинических стандартов ведения этой категории больных. Имеющиеся алгоритмы дифференциальной диагностики патологических изменений органов женской репродуктивной системы на фоне терапии тамоксифеном основаны на алгоритмах для всей женской популяции без учёта эффектов эндокринотерапии и предусматривают применение избыточного количества инвазивных диагностических методик с низкой информативностью. От 10 до 16% больных по разным данным досрочно прекращают адъювантную гормонотерапию антиэстрогенами по причине развития нежелательных явлений и, как следствие, снижения качества жизни, что негативно сказывается на прогнозе заболевания.

По данным различных источников, приём тамоксифена в течение 5 лет снижает риск рецидива рака молочной железы на 33-50%, смертность от рака молочной железы – на 29-34%. Десятилетняя адъювантная терапия тамоксифеном снижает количество рецидивов на 3,5% по сравнению с терапией в течение 5 лет. Однако на фоне терапии тамоксифеном, являющимся агонистом ER $\beta$  яичников, возможно образование фолликулов и кист яичников, утолщение эндометрия, формирование гипертрофии эндометрия. Длительное применение препарата в

целях адъювантной терапии раннего рака молочной железы вызывает не только увеличение толщины эндометрия, но и гиперплазию, полипы, миому матки, аденомиоз и другие доброкачественные изменения, а также вторичные злокачественные новообразования, такие как рак тела матки и саркома матки. Проведённый метаанализ 171 исследования выделил 53 фактора риска развития рака эндометрия, одним из важнейших среди которых было лечение тамоксифеном рака молочной железы. К значимым факторам риска рака эндометрия у больных раком молочной железы, наряду с приёмом тамоксифена, относят также возраст более 50 лет на момент постановки диагноза рака молочной железы, афроамериканскую расу, высокий индекс массы тела. Вероятнее всего, это ассоциировано с особенностями продукции и трансформации эстрогенов на фоне гормонотерапии и метаболизмом тамоксифена ферментами системы цитохрома P450.

Несмотря на большое количество гипотетических данных, на сегодняшний день механизм развития патологических процессов органов женской репродуктивной системы до конца не изучен, как не изучена роль ферментов системы цитохрома P450 с точки зрения эффективности и безопасности тамоксифена.

Отсутствие единого подхода к диагностике патологии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном по поводу рака молочной железы также подтверждает актуальность рассматриваемой работы.

Все вышеизложенное и послужило основанием для проведения настоящего диссертационного исследования.

**Цель работы:** оптимизация клинической диагностики гипертрофических процессов эндометрия на фоне лечения тамоксифеном гормонозависимого рака молочной железы.

## **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые проведено крупное ретроспективное национальное исследование распространённости патологических изменений эндометрия на фоне терапии тамоксифеном у больных ранним раком молочной железы, факторов риска их развития, определена частота развития каждой нозологии и зависимость от факторов внутренней и внешней среды. Ретроспективное исследование включило данные медицинских карт 5331 больной. Распространённость тамоксифен – ассоциированных альтераций эндометрия в изучаемой когорте больных составила 9,36% [95% ДИ: 8,61; 10,17] за 8-летний период. Оценены алгоритмы рутинной клинической практики эндокринотерапии рака молочной железы при развитии патологии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном. В работе показано, что 10,6% пациенток досрочно прекратили адъювантную гормонотерапию, что может привести к сокращению безрецидивного периода рака молочной железы и накоплению обширного контингента паллиативной группы больных. Данные являются интересными с медицинской и социальной точек зрения и требуют пристального внимания клиницистов.

Проанализирована диагностическая тактика, частота и значимость инвазивных диагностических методик. Несмотря на высокую информативность отдельного диагностического выскабливания полости матки, составившую 75,8% [95% ДИ: 70,9; 80,7], низкая частота карциномы эндометрия (0,13% из общей когорты обследованных женщин и 1,4% среди женщин с ультразвуковой патологией эндометрия) может свидетельствовать об эффективности стратегии раннего перевода больных, достигших менопаузы, на терапию ингибиторами ароматазы. Примечательны данные о том, что развитие карциномы эндометрия ассоциировано с длительностью терапии тамоксифеном и является симптомным процессом, проявляющимся патологическими маточными кровотечениями (частота кровотечений у женщин с карциномой статистически достоверно выше, чем без карциномы (ОШ=18,5 [95% ДИ: 9,2; 37,6],  $p < 0,001$ ). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра подходов к ведению

больных ранним раком молочной железы с гинекологической патологией, ассоциированной с проведением гормонотерапии.

В проспективном разделе диссертационной работы впервые представлена частота встречаемости различных аллельных вариантов гена цитохрома P450 CYP2D6 в когорте больных Краснодарского края, прослежена взаимосвязь аллельных вариантов с состоянием эндометрия и функцией яичников в контексте метаболизма тамоксифена. Генотипы, ассоциированные с отсутствием активности фермента, выявлены у 8 (5,5%) человек – у 7 A/A гомозигот по CYP2D6\*4 и у одной носительницы двух разных мутаций Tdel (CYP2D6\*6) и A/G в (CYP2D6\*4). Формирование коллекции образцов, обработка полученных молекулярно-генетических данных произведена автором лично, данные близки к опубликованным в литературе. Данные о частоте выявления инактивирующих аллелей, детерминирующих низкую активность тамоксифена, могут представлять интерес с точки зрения целесообразности внедрения фармакогенетического тестирования в алгоритмы лечения рака молочной железы.

В данной работе определены особенности овариального стероидогенеза на фоне гормонотерапии, а также влияние эстрогенов на состояние эндометрия у принимающих тамоксифен больных раком молочной железы. Впервые показано, что у части больных на фоне этой терапии развивается феномен стимуляции овариального стероидогенеза, что статистически значимо ассоциируется с гипертрофией эндометрия у больных в пременопаузе 92,3% против 35,0% ( $p=0,004$ ). При этом проведенный мета-анализ демонстрирует более высокую частоту случаев гипертрофии эндометрия у больных без инактивирующих аллелей (ОШ = 1,88; 95% ДИ = 1,27-2,79;  $p = 0,002$ ). В контексте лечения гормонозависимого рака молочной железы данные приводят к пониманию единства механизмов формирования патологии эндометрия, яичников и молочной железы, и требуют дальнейшего изучения.

## **Научно-практическая значимость и внедрение в практику**

Представленные данные могут быть использованы для совершенствования алгоритмов адъювантной терапии рака молочной железы в случае развития гипертрофии эндометрия, расширения показаний для назначения ингибиторов ароматазы у больных с патологией эндометрия без применения инвазивных диагностических методик, таких как отдельное диагностическое выскабливание полости матки. Снижение количества неоправданных инвазивных диагностических манипуляций значительно повысит качество жизни больных и приверженность лечению, а также снизит нагрузку на гинекологические стационары. Использование регулярного мониторинга эстрадиола в течение 1 года адъювантной эндокринотерапии тамоксифеном у больных в пременопаузе позволит наиболее точно установить статус функции яичников, а также выявить больных с гиперстимуляцией яичников при приеме тамоксифена. Согласование биохимических и клинических данных с данными фармакогенетического тестирования позволит прогнозировать развитие нежелательных явлений у больных данной категории.

Результаты работы внедрены в лечебной практике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении и в программах подготовки врачей онкологов, гинекологов, специалистов ультразвуковой диагностики, на этапах университетского и последипломного образования. Данные, полученные в результате проведенного диссертационного исследования целесообразно внедрить в практику онкологических и гинекологических центров.

## **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в работу заключается в обработке данных литературы, формулировании цели и задач, определении объёма и методов исследования, проведении исследования по всем разделам, в сборе и анализе полученных результатов, а также в непосредственном участии в разработке дизайна исследования, формировании коллекции биологических образцов для молекулярно-генетического исследования, обследовании, лечении и наблюдении пациентов. Диссертантом лично проведён статистический анализ и описание результатов основных клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

## **Содержание диссертации, её завершенность, оформление, степень обоснованности положений и выводов**

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основаны на достаточном количественном анализе результатов лечения 187 пациентов с гормонозависимым раком молочной железы, находившихся на лечении ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ Краснодарского края. Кроме того, проведён ретроспективный анализ данных 5331 электронных карт больных, проходивших терапию тамоксифеном.

Выводы диссертации обоснованы, соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из содержания работы и не вызывают сомнений. Первичный материал, представленный диссертантом, соответствует объёму выполненных исследований, акт проверки первичного материала изучен, является достоверным.

Диссертация изложена на 138 страницах печатного текста и состоит из введения; обзора литературы; материалов и методов исследования; анализа и обсуждения полученных результатов; главы, посвящённой ретроспективной оценке распространённости патологии эндометрия, алгоритмам диагностики и

гормонотерапии у данной категории больных; главы, описывающей особенности овариального стероидогенеза на фоне терапии тамоксифеном и его взаимосвязи с формированием гипертрофии эндометрия; главы, содержащей результаты фармакогенетического тестирования больных на носительство инактивирующих аллелей в гене CYP2D6 и 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.

Диссертация оформлена автором в соответствии со всеми требованиями, предъявляемыми к научным работам. Результаты исследования представлены в 6 публикациях, в том числе 4 статей в журналах, включенных ВАК РФ в «Перечень периодических научных изданий, рекомендуемых для публикации научных работ, отражающих основное научное содержание кандидатских диссертаций».

Во введении обоснована актуальность, цель и задачи исследования. Введение отражает научную новизну, практическую значимость и внедрение результатов исследования.

Обзор литературы полно освещает современное состояние изучаемой проблемы.

Во второй главе описаны и проанализированы методы исследования, изложен материал, на основании которого проведено исследование, представлен обширный перечень статистических методик, примененных в исследовании.

Анализ собственных результатов. Проведенный анализ литературных данных и собственных материалов продемонстрировал разнообразие патологических процессов органов женской репродуктивной системы на фоне терапии тамоксифеном. По данным ультразвукового исследования органов малого таза утолщение эндометрия на фоне терапии тамоксифеном встретилось у 4,7% больных, принимавших тамоксифен, гиперплазия эндометрия – у 2,3%, полипы эндометрия - 1,48%, атрофия эндометрия - 0,77%, карцинома - 0,13%, что не

превышает показатели гинекологической патологии каждого типа в общей женской популяции, свидетельствуя о некоторой переоценке роли тамоксифена в формировании патологии эндометрия. Такого рода разнородность патологических процессов подразумевает необходимость в систематизированном разделении пациентов по группам с определением оптимального диагностического подхода. Проанализированы алгоритмы гормонотерапии в случае развития патологии эндометрия, значимость применения альтернативных режимов адъювантной эндокринотерапии с точки зрения снижения количества и интенсивности негативного влияния на репродуктивную сферу. Отмечен тренд на частое и быстрое изменение режима адъювантной гормонотерапии с переводом больных на ингибиторы ароматазы (37,7% больных). Дана оценка значимости инвазивных диагностических методик ранней диагностики рака эндометрия – информативность отдельного диагностического выскабливания была достаточно высокой и составила 75,8% [95% ДИ: 70,9; 80,7]: частота выявления морфологически верифицированной патологии составила 241 из 318 случаев.

Проспективная часть исследования демонстрирует распространённость различных аллельных вариантов гена цитохрома P450 CYP2D6 в популяции больных раком молочной железы в Краснодарском крае, определяет роль инактивирующих аллелей в развитии патологии эндометрия и формировании особенностей функционирования яичников в контексте метаболизма тамоксифена. Интересными с точки зрения совершенствования алгоритмов терапии рака молочной железы являются данные о наличии в когорте исследованных проспективно пациенток с гиперпродукцией эстрадиола на фоне наблюдаемой в течение первого года приёма тамоксифена аменореей. Повышение уровня эстрадиола >251 пг/мл при отсутствии менструальной функции отмечено у 6-8% больных в зависимости от периода наблюдения. Повышение уровня эстрадиола >649 пг/мл при отсутствии менструальной функции отмечено у 1,3-2,7% больных в зависимости от периода наблюдения. Полученные данные представляют интерес с точки зрения использования их для совершенствования алгоритмов наблюдения

больных с ранним гормонозависимым раком молочной железы на фоне адъювантной гормонотерапии.

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 работе нет.

### **Заключение по присуждению ученой степени**

Диссертационное исследование Горяиновой Аллы Юрьевны «Факторы риска гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы», выполненная под руководством д.м.н. Мещерякова Андрея Альбертовича, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена важная научно-практическая задача — повышение эффективности ранней диагностики патологических изменений эндометрия при терапии тамоксифеном по поводу рака молочной железы, имеющая существенное значение для онкологии. Работу характеризует научная новизна, высокий методический уровень, значимость результатов исследования для практического здравоохранения.

По своей актуальности, методическому уровню, объёму выполненных исследований, новизне полученных данных и их научно-практической значимости диссертация полностью соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени

кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Настоящий отзыв и диссертационная работа обсуждены и одобрены на заседании Проблемной комиссии по клиническим дисциплинам ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации от «05» июня 2024г протокол №3.

Заведующий кафедрой радиологии, хирургии и онкологии  
ФГБУ «Российский научный центр  
радиологии и хирургических технологий  
имени академика А.М. Гранова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н.

А.Г. Манихас

Подпись д.м.н. А.Г. Манихаса заверяю.

Учёный секретарь ФГБУ «Российский научный центр  
радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова»  
Минздрава России

д.м.н.

О.А. Бланк



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России)  
ул. Ленинградская, д. 70,  
пос. Песочный, Санкт-Петербург, 197758  
тел. (812) 596-84-62, факс (812) 596-67-05  
e-mail: [info@rrcrst.ru](mailto:info@rrcrst.ru); [www.rrcrst.ru](http://www.rrcrst.ru)