

**Отзыв официального оппонента
на диссертационную работу Клюкиной Лидии Александровны
«Гормональная терапия как фактор риска формирования
онкологической патологии органов женской репродуктивной системы»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.6.
Онкология, лучевая терапия**

Актуальность темы исследования

Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин представляют собой злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы. На сегодняшний день известно о гетерогенности процесса канцерогенеза, гормональный канцерогенез является одним из активно изучаемых механизмов. К факторам гормонального канцерогенеза, помимо состояния гиперэстрогении и нарушения соотношения метаболитов эстрогенов, относят и прием гормональных препаратов, комбинированных оральных контрацептивов и препаратов менопаузальной гормональной терапии.

Актуальность работы обусловлена двумя основными тенденциями, которые прослеживаются в современном мире. Во-первых, наблюдается повышение частоты диагностики рака женских репродуктивных органов, медико-социальной и демографической значимости проблемы. Во-вторых, проблемой широкого внедрения в клиническую практику гормональных контрацептивов и препаратов, применяемых для коррекции симптомов менопаузы.

Принимая во внимание опубликованные на сегодняшний день результаты исследований, не представляется возможным четко сформулировать мнение в отношении вклада приема гормональных препаратов в развитие рака органов женской репродуктивной системы.

Важной клинической задачей является определение групп онкологического риска при назначении гормональных препаратов, траекторию индивидуального динамического наблюдения в течение всего времени приема гормональных препаратов, а также провести индивидуальную онкопрофилактику путем ограничения длительности приема гормональных препаратов.

В связи с вышеизложенным, необходимо проведение дальнейшего изучения частоты и особенностей формирования онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы у пациенток, принимавших комбинированные оральные контрацептивы или препараты менопаузальной гормональной терапии. Это в свою очередь позволит сформировать группы риска по развитию рака женских репродуктивных органов у женщин, принимавших комбинированные оральные контрацептивы или препараты менопаузальной гормональной терапии и сформировать индивидуальную тактику ведения с целью снижения онкологических рисков.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Для получения репрезентативных данных было проведено изучение наиболее высокоорганизованных исследований по теме диссертационной работы. На основании анализа результатов современных публикаций, автор выявил наиболее малоизученные стороны данной проблемы. Далее автором было проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 1842 пациентки с диагностированным раком органов женской репродуктивной системы и 611 пациенток без онкологических заболеваний, которые составили группу контроля. В основной группе пациентки были ранжированы в зависимости от локализации рака. Группы были сопоставимы и репрезентативны. Затем был проведен сравнительный анализ соматического и репродуктивного анамнеза, клинико-морфологических особенностей онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы, указаний в анамнезе на прием комбинированных оральных контрацептивов и препаратов менопаузальной гормональной терапии и его длительность.

Цель работы и задачи согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

С целью правомочности интерпретации полученных данных был проведен расчет минимальной необходимой выборки пациентов в группах, использованы современные методы статистического анализа данных, в том числе с проведением многофакторного анализа и построением прогностических моделей. На каждом этапе диссертационного исследования результаты были получены в результате комплексного изучения данных с использованием современных методов статистического анализа, что подтверждено соответствующими иллюстративными материалами.

Достоверность и новизна полученных результатов

Определено, что прием препаратов половых стероидов усиливает воздействие популяционных факторов риска формирования онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы. Прием комбинированных оральных контрацептивов ассоциирован с увеличением риска развития рака шейки матки 54 из 291 (29,8%), а менопаузальной гормональной терапии – рака тела матки 164 (43,1%), рака яичников 49 (24,7%) и рака молочной железы 94 (27%).

Доказано, что длительный прием комбинированных оральных контрацептивов у женщин с подтвержденной по данным полимеразной цепной реакции персистенцией высоконкогенных типов вируса папилломы человека, особенно 16 типа, ассоциирован с более высокими рисками развития рака шейки матки.

Установлено, что длительный прием препаратов менопаузальной гормональной терапии у женщин с сопутствующими метаболическими нарушениями ассоциирован с более высокими рисками развития рака тела матки, рака яичников и рака молочной железы.

Выявлено, что длительный прием препаратов менопаузальной гормональной терапии у женщин с сопутствующими метаболическими нарушениями ассоциирован с развитием эндометриоидной adenокарциномы с высокой и умеренной степени дифференцировки.

На основе полученных данных, сформированы математические модели онкологических рисков среди женщин, которые принимают комбинированных оральных контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии.

Полученные результаты диссертационной работы достоверны, что определяется достаточным количеством наблюдений, репрезентативностью групп исследования и применением современных методов статистического анализа, логично обоснованы.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Анализ влияния приема гормональных препаратов на риски развития рака органов женской репродуктивной системы представляет собой актуальную, нерешенную и достаточно сложную проблему.

По результатам проведенного диссертационного исследования автор показал, что тенденция к повышению онкологических рисков на фоне применения гормональной терапии имеет место при длительном приеме препаратов: комбинированных оральных контрацептивов при раке шейки матки суммарно более 7 лет; менопаузальной гормональной терапии при раке молочной железы и раке тела матки суммарно более 6 лет; менопаузальной гормональной терапии при раке яичников суммарно более 9 лет. Автор обосновал необходимость тщательного динамического наблюдения пациенток на протяжении всего периода приема комбинированных оральных контрацептивов или менопаузальной гормональной терапии. С учетом возможных факторов риска развития рака женских репродуктивных органов определены принципы проведения лабораторных и инструментальных методов обследования для динамического наблюдения пациенток, которые принимают гормональные препараты.

Результаты проведенного исследования также позволили автору обосновать необходимость выделения групп риска по развитию рака органов женской репродуктивной системы в каждой возрастной группе перед назначением гормональных препаратов. Согласно результатам автора, выделение групп повышенного онкологического риска позволит провести индивидуальную профилактику развития онкологических заболеваний. Автор разработал прогностические модели, позволяющие определить потенциальный риск развития рака органов женской репродуктивной системы у женщин, принимавших комбинированные оральные контрацептивы и препараты менопаузальной гормональной терапии.

Полученные научные и практические данные внедрены в процесс обучения студентов, ординаторов и аспирантов.

Материалы диссертации широко представлены на научно-практических конференциях и международных конгрессах. Основные результаты

проведенных автором исследований отражены в 14 научных работах, из них 9 - в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11 – 2011, материал изложен литературным языком, содержание диссертации полностью обосновывает выводы, практические рекомендации и положения, выносимые автором на защиту.

Диссертационны работа изложена на 113 страниц печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, посвященной результатам собственного исследования, и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации.

В диссертационной работе проведен всесторонний анализ данных современной литературы о проблеме формирования групп риска по развитию рака органов женской репродуктивной системы при назначении гормональных препаратов, а также алгоритма наблюдения пациенток на протяжении всего приема гормональных препаратов с позиции профилактики развития рака женских репродуктивных органов. Библиографический указатель содержит 144 источника, из которых 25 отечественных и 119 зарубежных. Работа иллюстрирована 13 таблицами, 24 рисунками.

По результатам изучения данных медицинской документации пациенток онкогинекологического профиля автором был отмечен достоверно более частый прием комбинированных оральных контрацептивов в группе пациенток с морфологически подтвержденным раком шейки матки по сравнению с группой контроля ($p=0,023$), менопаузальной гормональной терапии в группе пациенток с морфологически подтвержденным раком тела матки ($p<0,014$), раком яичников ($p=0,037$), раком молочной железы ($p=0,005$).

Автореферат составлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11 – 2011. Содержание автореферата отображает все ключевые положения диссертационного исследования и позволяет ознакомиться с актуальностью, целью, задачами, материалах и методах, результатах исследования, которые послужили основой для формулирования положений, выносимых автором на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Принципиальных замечаний по научно-квалификационной работе Клюкиной Л.А. не отмечено.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Клюкиной Лидии Александровны на тему «Гормональная терапия как фактор риска формирования онкологической патологии органов женской репродуктивной системы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченной научно-

квалификационной работой, содержащей решение актуальной для акушерства и гинекологии и онкологии научной задачи - усовершенствование индивидуальной онкопрофилактики на фоне проведения гормональной терапии с учетом всех возможных факторов риска рака женских репродуктивных органов, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования при динамическом наблюдении на протяжении всего периода приема гормональных препаратов и ограничения длительности приема комбинированных оральных контрацептивов или препаратов менопаузальной гормональной терапии, что имеет важное значение для гинекологии и онкологии.

Диссертационная работа Клюкиной Лидии Александровны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 ОТ 02.08.2016г., № 650 ОТ 29 05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г., №101 от 26.01.2023, №415 от 18.03.2023), а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник института
онкогинекологии и маммологии
ФГБУ "НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова"
Минздрава России,
Бабаева Наталия Александровна



Подпись д.м.н. Бабаевой Н.А., заверяю
Ученый секретарь
ФГБУ "НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова"
Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент
Павлович Станислав Владиславович

«12» 02 2024 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117198, г. Москва, ул Академика Опарина, д. 4.,
+7(495) 531 44 44, e-mail: secretariat@oparina4.ru, <https://ncagp.ru>