

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, заведующего лабораторией молекулярной терапии рака Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Таширевой Любови Александровны на автореферат диссертационной работы Горяиновой Аллы Юрьевны на тему «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.

Современные достижения в фармакотерапии карциномы молочной железы подтверждаются непрерывным увеличением продолжительности и качества жизни пациентов. Это стало возможным благодаря прогрессу в разработке и внедрении новых онкологических препаратов, что способствует повышению социальной интеграции и активности пациентов. Важность мониторинга и коррекции побочных эффектов в процессе терапии не может быть переоценена, поскольку она напрямую влияет на качество проводимого лечения. Тамоксифен, являясь одним из ключевых агентов в лечении гормонозависимой формы рака молочной железы, демонстрирует значительную терапевтическую эффективность. Однако, как и любой фармацевтический агент, тамоксифен обладает определенным спектром побочных эффектов. Согласно литературным данным, одним из серьезных осложнений является индукция патологических изменений эндометрия, включая развитие рака тела матки. Несмотря на многочисленные исследования, механизмы, лежащие в основе развития патологии эндометрия при приеме тамоксифена, остаются предметом научных дебатов, что приводит к диссонансу в диагностических подходах и потенциально к избыточному количеству диагностических процедур с ограниченной клинической ценностью.

В диссертационном исследовании А.Ю. Горяиновой осуществлен передовой подход к декодированию механизмов влияния тамоксифена на органы женской репродуктивной системы. Автором предложена оригинальная гипотеза о влиянии полиморфных вариантов гена CYP2D6, которые определяют метаболическую активность соответствующего фермента, в индукции патологических процессов эндометрия. Постулируется, что дальнейшее развитие этой гипотезы может способствовать расширению профилактических и диагностических стратегий в отношении рака эндометрия, подчеркивая актуальность данного исследования.

Целью исследования явилась оптимизация клинической диагностики патологических процессов эндометрия на фоне лечения тамоксифеном гормонозависимого рака молочной железы. Методология работы включает ретроспективно-проспективное когортное исследование, охватывающее значительный клинический материал. Ретроспективный анализ данных 5331 пациентки акцентирует внимание на последствиях применения тамоксифена для эндометрия. Интересны данные о выявлении карциномы эндометрия всего у 7 больных, что составило 0,13% из общей когорты обследованных женщин и 1,4% среди женщин с патологией эндометрия. Высокая частота (63,7%) и информативность (75,8% [95% ДИ: 70,9; 80,7]) отдельного диагностического

выскабливания свидетельствует о возможности дополнительного механизма ответа эндометрия на тамоксифен, что усиливает актуальность исследования.

В проспективной части работы проведено изучение влияния аллелей гена *CYP2D6* гипертрофию эндометрия у пациенток с гормонзависимым раком молочной железы, получавших тамоксифен. Исследование включало 187 пациенток, у которых каждые 3 месяца в течение года проводился мониторинг уровней фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола. Генотипирование образцов, полученных от 145 пациенток методом ПЦР в реальном времени с анализом аллелей *3, *4, *6 позволило разделить их на группы с и без инактивирующих мутаций, что составило соответственно 52% (76 человек) и 48% (69 человек). Такое разделение, хотя и не отражает точную активность фермента биотрансформации тамоксифена, но обеспечивает сбалансированность сравниваемых подгрупп и указывает на направления для будущих исследований.

Впервые А.Ю. Горяиновой установлено, что отсутствие инактивирующих мутаций у пациенток коррелирует с повышенным риском развития гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном (ОШ 1,88; 95% ДИ 1,27-2,79; $p = 0,002$), а также установлена прямая связь между уровнем эстрадиола и толщиной эндометрия, подтверждающая важность гиперэстрогении в патогенезе патологии эндометрия.

В практические рекомендации автор выносит результаты проведенного исследования о необходимых обследованиях для больных раком молочной железы, принимающих тамоксифен и предлагает алгоритм диагностики при развитии гипертрофии эндометрия на фоне приема тамоксифена. Фармакогенетическое тестирование с определением генотипа по аллелям *CYP2D6* *3, *4, *6 в сочетании с исследованием уровня эстрогенов рекомендовано для углубленного индивидуального анализа причин формирования патологии эндометрия.

В исследовании соблюдены все требования к статистической обработке данных, что обеспечивает высокую степень надежности результатов. Сформулированные автором выводы отличаются логической последовательностью и обоснованностью, что свидетельствует о глубоком и всестороннем анализе, проведенном в рамках исследования. Основные результаты исследования представлены в 4 научных статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями, отражает все этапы исследования и позволяет составить полное представление о проделанной работе. Концепция автореферата, цели, задачи, представленные результаты и выводы соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Горяиновой Аллы Юрьевны «Факторы риска гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном у пациенток с гормонзависимым раком молочной железы» является самостоятельной логично выстроенной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по разработке подходов к диагностике гипертрофических процессов эндометрия на фоне лечения тамоксифеном гормонозависимого рака молочной железы, имеющая важное значение для практической онкологии. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

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

д-р мед. наук, заведующий лабораторией
молекулярной терапии рака
НИИ онкологии – филиала ФГБНУ
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»

Таширева Любовь Александровна

*Согласен на сбор, обработку, хранение
и передачу моих персональных данных*
Таширева Любовь Александровна

09.06.2024 г.

Подпись д-ра мед. наук Таширевой Л. А. заверяю
врио директора НИИ онкологии – филиала
ФГБНУ «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»

Академик РАН



Е.Л. Чойнзонов

Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Тел.: 8 (3822) 51-10-39, Факс: 8 (3822) 51-33-06
Почтовый адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
e-mail: onco@tnimc.ru
сайт: onco.tnimc.ru

ОТЗЫВ

Заведующего кафедрой онкологии и пластической хирургии,
академика РАН, доктора медицинских наук, профессора
кафедры онкологии и пластической хирургии
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
Решетова Игоря Владимировича

на автореферат диссертационной работы Горяиновой Аллы Юрьевны на тему:
«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.

Заболеваемость раком молочной железы неуклонно растет. Наиболее частым подтипом рака молочной железы является гормонозависимый или люминальный, встречающийся в 65-75% случаев. Тамоксифен – наиболее применяемый препарат в эндокринной терапии люминального подтипа рака молочной железы. Одним из побочных эффектов тамоксифена являются патологические изменения эндометрия. Механизм влияния тамоксифена на ткани женской репродуктивной системы до сих пор изучен недостаточно, что не позволяет эффективно прогнозировать и лечить данный побочный эффект. Другим направлением исследований является роль метаболизма тамоксифена системой цитохрома P450 в его эффективности и токсичности при проведении адьювантной терапии рака молочной железы. Актуальность представленной работы, целью которой является совершенствование клинической диагностики гипертрофии эндометрия у больных гормонозависимым раком молочной железы, получающих терапию тамоксифеном, не вызывает сомнений.

Актуальность проблемы подтверждает ретроспективный раздел диссертационного исследования, в котором изучена частота досрочной отмены тамоксифена при раке молочной железы. В данной главе проведено популяционное исследование и анализ распространенности патологических

процессов эндометрия, которые были выявлены у 9,36% из 5331 пациенток [95% ДИ: 8,61; 10,17].

Новые данные о взаимосвязи полиморфизмов гена цитохрома P450 CYP2D6 с уровнями сывороточного эстрадиола и толщиной эндометрия позволяют предложить новый алгоритм лабораторной диагностики тамоксифен-ассоциированной патологии эндометрия. В результате анализа обнаружена прямая корреляция между уровнем эстрадиола у пациенток без снижающих уровень метаболизма тамоксифена аллелей и толщиной эндометрия. Указанные изменения возникают уже через 3 месяца приема препарата и сохраняются на всем протяжении наблюдения только у больных без инактивирующих аллелей ($p = 0,54$ [95% ДИ: 0,13; 0,79], $0,51$ [95% ДИ: 0,08; 0,78] и $0,66$ [95% ДИ: 0,31; 0,85] через 3, 6 и 9 месяцев терапии соответственно). Увеличение концентрации эстрадиола в 2 раза было статистически значимым предиктором повышения риска развития гипертрофии эндометрия через 9 месяцев терапии (ОШ для увеличения концентрации в 2 раза = $2,62$ [95% ДИ: 1,42; 5,9], $p = 0,007$). При этом эффект гиперэстрогении более выражен у больных в при менопаузе, не имеющих инактивирующих аллелей в гене CYP2D6, что может являться предметом дальнейших исследований.

Впервые представлен анализ причин формирования патологии эндометрия на фоне приема тамоксифена, основанный на данных о взаимосвязи между молекулярно-генетическими особенностями больных, уровнем эстрадиола и развитием гипертрофии эндометрия.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются репрезентативным объемом исследования: 5331 больная ретроспективной группы и 187 больных проспективной группы. Основные результаты исследования и вытекающие из них положения отражены в 4 опубликованных работах в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Автореферат диссертации отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Диссертационная работа Горяиновой Аллы Юрьевны «Факторы риска гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного 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 ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных.

Заведующий кафедры онкологии
и пластической хирургии
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
академик РАН, доктор медицинских наук

И.В.Решетов

Подпись заведующего, кафедрой онкологии и пластической хирургии,
академика РАН, д.м.н., И.В.Решетова заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,
кандидат медицинских наук



О.О.Курзанцева

Федеральное государственное бюджетное учреждение Федеральный
научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России
Адрес: 125371, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91
Тел.: +7 (495) 617-10-50

10 июня 2024г.

ОТЗЫВ

академика РАН, доктора биологических наук, профессора, научного руководителя ФГБУН Института общей генетики им. Н.И.Вавилова РАН, председателя Научного совета по генетике и селекции Отделения биологических наук РАН Янковского Николая Казимировича на автореферат диссертационной работы Горяиновой Аллы Юрьевны на тему «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.

Наиболее часто встречающимся видом рака является рак молочной железы. Препарат тамоксифен, применяемый для адъювантной терапии гормонозависимого рака молочной железы, имеет побочные эффекты, в том числе гипертрофию эндометрия. Наиболее активная форма среди метаболитов тамоксифена, эноксифен, образуется под действием цитохрома P450, кодируемого геном *CYP2D6*. Средовые и генетические факторы, повышающие риск развития гипертрофических процессов эндометрия при лечении тамоксифеном в настоящее время недостаточно исследованы. В представленной диссертационной работе исследованы патологические изменения эндометрия у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы на фоне лечения тамоксифеном, в том числе генетические факторы. Этим определяется актуальность диссертационной работы. В данном отзыве рассмотрены генетические аспекты исследования.

Целью исследования явилась оптимизация клинической диагностики гипертрофических процессов эндометрия на фоне лечения тамоксифеном гормонозависимого рака молочной железы. Дизайн исследования отличается логичной последовательностью сформулированных задач, методы исследования полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Автором проведен анализ влияния аллелей гена цитохрома *CYP2D6* на гипертрофию эндометрия у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы, получавших тамоксифен. Генотипы определены у 145 больных методом ПЦР в режиме реального времени, с выявлением аллелей *3, *4, *6. Выбор указанных аллелей из многочисленных генетических вариантов гена цитохрома *CYP2D6* обоснован. Именно эти аллели встречаются в популяции с наибольшей частотой и определяют снижение активности *CYP2D6*. Установленные частоты аллелей в группе пациенток были близки к опубликованным ранее популяционным частотам для российских популяций, что говорит в пользу корректности проведенного в диссертационной работе анализа. По результатам генетического анализа группа пациенток была разделена на подгруппы «нормальных метаболитаторов», составивших 52%

(76 человек из 145) и «слабых метаболизаторов», имеющих хотя бы один из снижающих активность аллелей и составивших 48% (69 человек).

А.Ю.Горяиновой установлено, что у пациенток-«нормальных метаболизаторов», т.е. не имеющих аллелей, снижающих активность фермента, риск развития гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном увеличен по сравнению с группой «слабых метаболизаторов» (отношение шансов 1,88; 95% доверительный интервал 1,27-2,79; $p = 0,002$). При этом обнаружена прямая корреляция между уровнем эстрадиола у этих пациенток и толщиной эндометрия. При этом наибольшие различия наблюдались на третьем месяце наблюдения: 40% случаев гипертрофии эндометрия у «нормальных метаболизаторов» против 23,2% у «слабых метаболизаторов» ($p=0,034$). Эти впервые полученные данные, наряду с результатами анализа медицинских показателей, обусловили новизну диссертационного исследования.

По результатам исследования автором разработаны практические рекомендации о необходимых обследованиях, их сроках и методах больных раком молочной железы, принимающих тамоксифен и предложен алгоритм диагностики при развитии гипертрофии эндометрия на фоне приема тамоксифена. Фармакогенетическое тестирование с определением генотипа по аллелям *CYP2D6* *3, *4, *6 рекомендовано для углубленного индивидуального анализа причин формирования патологии эндометрия. Указаны дальнейшие направления исследований роли аллелей *CYP2D6* *3, *4, *6 для понимания механизмов воздействия тамоксифена на эндометрий.

Сформулированные выводы достоверны и соответствуют результатам проведенных экспериментальных и теоретических исследований.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются достаточным объемом исследованных групп пациенток – в ретроспективном исследовании 5331 пациентка с гормонозависимым раком молочной железы, получавших тамоксифен, в проспективном - 187, из них 145 включено в генетическое исследование, грамотно проведенной статистической обработкой данных. Основные результаты исследования отражены в 4 опубликованных статьях в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат диссертации аккуратно оформлен, отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Горяиновой Аллы Юрьевны «Факторы риска гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном у пациенток с гормонозависимым раком

молочной железы» является самостоятельной логично выстроенной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного 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 ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Академик РАН, д.б.н., профессор,
научный руководитель ФГБУН
Институт общей генетики им. Н.И.Вавилова РАН,
Председатель Научного совета по генетике и селекции
Отделения биологических наук РАН
Янковский Николай Казимирович

Согласен на сбор, обработку, хранение
и передачу моих персональных данных
Янковский Николай Казимирович

11.06.2024 г.

Подпись академика, д.б.н., профессора Янковского Н. К. заверяю

Зам. директора
по научной работе

ПЕСТОВ Н.Б.

(Пестов Н.Б.)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук
Тел.: (499) 135-62-13, Факс: (499) 132-89-62
Почтовый адрес: 119991, ГСП-1, Москва, ул. Губкина, д. 3
Email: iogen@vigg.ru , URL: http://vigg.ru