

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного университета Протасовой Анны Эдуардовны на диссертацию Голубенко Екатерины Олеговны на тему «Прогнозирование эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки);

3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы диссертации

Последние десятилетия рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости женского населения, составляя более 20%. Наблюдается неуклонный рост показателей заболеваемости и высокая смертность пациентов РМЖ. Согласно оценке Международного агентства исследования рака (IARS) ВОЗ в 185 странах мира в 2020 году было выявлено более 2,3 млн. новых случаев РМЖ.

80% заболевших РМЖ имеют гормонозависимую форму опухоли и нуждаются в гормональной терапии.

Тамоксифен является препаратом первой линии для лечения женщин гормонозависимым РМЖ, положительным по рецепторам к эстрогенам и относится к селективным модуляторам рецепторов эстрогенов.

Согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению РМЖ Российского общества клинической онкологии продолжительность приема тамоксифена для пациенток, не достигших менопаузы, составляет 5 лет, а для группы больных, имеющих хотя бы один фактор неблагоприятного прогноза рекомендован продленный адъювант до 10 лет. Для пациенток в постменопаузе гормонотерапия проводится тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в течение 5 лет, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза назначается тамоксифен в течение 10 лет или ингибиторы ароматазы до 7 лет.

Возможно использование режимов переключения: прием тамоксифена 2-3 года (или 5 лет при наличии факторов неблагоприятного прогноза) с заменой на ингибиторы ароматазы на 2-3 года для перименопаузальных пациенток, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена. При использовании режимов переключения у пациенток в постменопаузе на первом этапе предпочтительно использовать ингибиторы ароматазы, а затем тамоксифен.

Таким образом, в связи с высокой частотой применения и продолжительностью лечения, внимания заслуживает удовлетворительная переносимость и высокая приверженность к терапии тамоксифеном, от которых напрямую зависит выживаемость пациенток с гормончувствительным РМЖ. Приливы, аномальные маточные кровотечения, увеличение массы тела, диспепсия, боли в костях, астения являются наиболее распространенными нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) при приеме тамоксифена. Кроме того, возрастает риск развития гиперплазии и рака эндометрия (РЭ). Согласно клиническим рекомендациям, одобренным Министерством здравоохранения Российской Федерации, прием тамоксифена и возраст старше 55 лет являются значимыми факторами риска развития РЭ.

По данным Российского общества клинической онкологии (2023 г.), риск развития РЭ на фоне приема тамоксифена зависит от возраста, дозы и продолжительности лечения и может различаться в 3–6 раз в различных подгруппах больных: среди женщин старше 50 лет коэффициент риска развития РЭ на фоне приема тамоксифена составляет 5,33 (95% ДИ 2,47–13,17), в то время как у пациенток моложе 49 лет — 1,42 (95% ДИ 0,55–3,81). Кумулятивный риск развития РЭ в группе женщин, принимающих тамоксифен в течение 5–14 лет, составляет 3,1%, смертность — 0,4% по сравнению с 1,6% и 0,2% в контрольной группе соответственно (т. е. абсолютное увеличение смертности на фоне длительного приема тамоксифена составляет 0,2%).

Перечисленные выше нежелательные лекарственные реакции неминуемо приводят к снижению качества жизни больных. В крупном исследовании (n=7996), проведенном в Нидерландах, доля пациенток, продолжающих прием адъювантной гормональной терапии, снижалась с течением времени и достигла 46,6% к концу пятого года. Отказ от лечения ведет к повышению рисков развития рецидива РМЖ и снижению эффективности лечения пациентов.

Особенностью данной работы является всесторонний подход к изучению способов прогнозирования и выявления предикторов развития НЛР при приеме тамоксифена, используя как фармакогенетические, так и клинические маркеры. Таким образом, все вышеизложенное определяет безусловную актуальность темы представленной диссертационной работы Голубенко Екатерины Олеговны.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Голубенко Екатерины Олеговны не вызывает сомнений. Диссертационная работа состоит из ретроспективной и проспективной частей. Изложенные в диссертации выводы основаны на глубоком анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований по теме диссертации, достаточном объеме клинического материала (350 пациенток), а также использованием в работе современных, соответствующих цели и задачам, методов исследования, тщательным статистическим анализом и методиками математического моделирования, полученных данных.

Автор диссертации четко сформулировал цель и задачи исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам.

Практические рекомендации о возможности прогнозирования развития эстрогензависимых нежелательных реакций тамоксифена сформулированы и структурированы в виде усовершенствованной схемы диспансерного наблюдения пациенток с диагностированным РМЖ, находящихся на эндокринотерапии тамоксифеном.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы Голубенко Екатерины Олеговны логичны, обоснованы и имеют научно-практическое значение. Автор непосредственно участвовал во всех проведенных исследованиях на каждом этапе работы.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Выполненное исследование строится на принципах фармакогенетических исследований и состоит из ретроспективной и проспективной частей. Выводы и практические рекомендации корректны и логичны, направлены на достижение поставленной цели исследования – повышение приверженности к терапии тамоксифеном на основе прогнозирования рисков развития эстрогензависимых НЛР с использованием фармакогенетических биомаркеров.

Проведённый комплексный подход исследования, современный и высокий методический уровень диссертационной работы Голубенко Е.О., выверенная статистическая обработка данных с использованием адекватных методов, выполненных с помощью программ IBM SPSS Statistics 26.0 и Microsoft Excel 2016, позволяют с уверенностью говорить о достоверности полученных результатов.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. С использованием методов описательной статистики и при построении прогностических математических моделей автором установлено множество ассоциативных связей между генетическим носительством, определяющим активность изоферментов цитохрома P-450 и белков-переносчиков,

кодирующих гликопротеин-Р, и развитием эстрогензависимых НЛР на фоне терапии тамоксифеном.

В диссертационной работе Голубенко Екатерины Олеговны впервые рассчитаны математические модели риска развития НЛР на фоне терапии тамоксифеном, определяющие в качестве предикторов клинико-анамнестические и генетические детерминанты.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Уникальность работы заключается в усовершенствовании схемы диспансерного наблюдения акушерами-гинекологами и онкологами по использованию омиксных биомаркеров для оценки риска развития эстрогензависимых НЛР у пациенток, принимающих тамоксифен.

Обнаруженная корреляция полиморфных вариантов генов системы цитохрома P450 и *ABCB1* с развитием эстрогензависимых НЛР позволят повысить приверженность к терапии тамоксифеном или к своевременному назначению ингибиторов ароматазы с целью эффективной гормонотерапии.

Выявленные Голубенко Е.О. клинические и фармакогенетические закономерности и предикторы развития эстрогензависимых НЛР могут стать основой для дальнейших более глубоких исследований проблемы приверженности пациенток к терапии не только тамоксифеном, но и другими препаратами, применяемыми для эндокринотерапии РМЖ.

Проведённое исследование Голубенко Е.О. на высоком методологическом уровне обеспечивает качество полученных результатов значимых для науки и практики, и является весомым вкладом в изучение проблемы переносимости терапии тамоксифеном.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Голубенко Екатерины Олеговны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспортам научных специальностей 3.3.6.

Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), согласно областям исследования, в частности направлениям 10, 16, 18 и 20, а также формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и областям исследования, утвержденным в паспорте специальности, в частности направлениям 3, 4, 5 и 8.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации Голубенко Е.О. опубликовано 8 печатных работ, из них 7 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе 5 – входящих в международные базы данных и системы цитирования, из них в Scopus - 4, Web of Science – 1. Результаты диссертационного исследования обсуждены на всероссийских научных конференциях.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Голубенко Е.О. написана в традиционном стиле, представлена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 24 рисунка и 21 таблицу. Библиографический список представлен 135 источниками, из них 109 зарубежных и 26 отечественных публикаций.

Во введении обоснована актуальность темы, представлены цель и задачи, отражена научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

Обзор отечественных и зарубежных научных источников по теме диссертационного исследования представлен в первой главе. Автором освещена медицинская нерешенная проблема эндокринотерапии тамоксифеном пациенток РМЖ. Грамотно и последовательно освещены ассоциации между носительством полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1* и развитием НЛР при эндокринотерапии тамоксифеном. Автором отмечено отсутствие методов прогнозирования и купирования НЛР при приеме тамоксифена, что безусловно обосновывает выбор цели диссертационной работы и подчёркивает актуальность и новизну проведённого исследования.

Вторая глава диссертации «Материалы и методы исследования», подробно отражает материалы, методы и общую структуру работы, критерии включения и невключения, способы формирования исследуемых выборок, их характеристики. Автором подробно разъяснены использованные методики исследования, его этапы, методы статистической обработки.

Описаны общеклинические методы, материал исследования - буккальный соскоб (двукратный забор), методика генотипирования исследуемых полиморфных вариантов генов *CYP2D6**4, *CYP3A5**3, *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, *CYP2C19**2, *CYP2C19**3, а также полиморфного маркера гена *ABCB1* (C3435T), кодирующего транспортный белок гликопротеина-Р. Для обработки полученных результатов использовались общепринятые статистические методики. Для построения прогностических математических моделей применялся логистический регрессионный анализ данных.

В третьей главе описаны полученные результаты и представлено их обсуждение.

Результаты ретроспективного популяционного исследования отражены в параграфе 3.1, проведена оценка клинических факторов, которые могут повлиять на риск развития гиперпластических процессов эндометрия при приеме тамоксифена. В обсуждении подробно проводится оценка

полученных результатов, их логичный и обоснованный разбор, сравнение с имеющимися публикациями.

В параграфе 3.2 представлены результаты проспективного фармакогенетического исследования. Произведена оценка взаимосвязей носительства полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты системы цитохрома Р-450 и белки-транспортёры лекарственных средств, с развитием эстрогензависимых НЛР тамоксифена.

Таким образом, при изучении НЛР у пациенток РМЖ, принимающих тамоксифен, автором подтверждена взаимосвязь не только с полиморфными вариантами генов системы цитохрома Р-450 и белком-переносчиком ABCB1, но и с клинико-анамнестическими параметрами.

Параграф 3.3 диссертации посвящен результатам проспективного исследования, а именно, построению 5 логистических функций, позволивших разработать прогностические модели для определения эстрогензависимых НЛР у пациенток, принимающих тамоксифен.

В параграфе 3.4 диссертации описаны результаты социологического исследования, основанного на данных фармакогенетического анализа. Согласно полученным результатам во всех подгруппах пациенток выявлена тенденция возникновения более выраженных эстрогензависимых НЛР у носителей полиморфных вариантов генов.

В четвертой главе автором продемонстрировано, что эстрогензависимые НЛР тамоксифена значительно ухудшают приверженность к эндокринотерапии, снижая эффективность проводимого лечения РМЖ. На основании полученных результатов разработана усовершенствованная схема междисциплинарного взаимодействия при диспансерном наблюдении пациенток, принимающих тамоксифен, в которой предлагается дифференцированный подход в зависимости от наличия факторов риска развития гиперплазии эндометрия и переносимости препарата.

Выводы и практические рекомендации следуют из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Объем исследования достаточен. В диссертации присутствует достаточное количество иллюстративного материала – таблиц и рисунков, что обеспечивает лучшее и более полное восприятие информации.

Автореферат и опубликованные по теме исследования работы полностью отражают содержание диссертации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Работа, в целом, производит положительное впечатление, написана хорошим литературным языком.

В процессе изучения диссертационной работы возник следующий вопрос:

1. На каком этапе диагностики или лечения пациентов с установленным диагнозом рака молочной железы целесообразно выявить клинические и фармакогенетические закономерности и предикторы развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций?

Заключение

Диссертационная работа Голубенко Екатерины Олеговны «Прогнозирование эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной и самостоятельной научно – квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны важные теоретические и практические положения. Их совокупность следует расценивать как решение одной из актуальных научных задач клинической медицины – повышение приверженности к терапии тамоксифеном путём

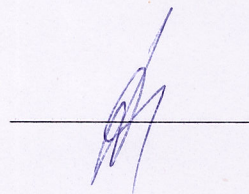
усовершенствования схемы амбулаторного наблюдения данной категории пациенток.

По актуальности поднятой проблемы, примененному комплексу методов, объёму материала, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Голубенко Екатерины Олеговны соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского
государственного университета
Протасова Анна Эдуардовна

«18» сентября 2024 года



Подпись доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии,
Протасовой Анны Эдуардовны заверяю:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9.

Тел.: 8 (812) 328–20–00. E-mail: spbu@spbu.ru

ПОДПИСЬ РУКИ

УДОСТОВЕРЯЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРО В ГУОРП

Хомутская Л. П.

