

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Московской
области «Московский областной научно-
исследовательский клинический институт им.
М.Ф.Владимирского», доктор медицинских наук,
профессор Ф.Н. Палеев

« 17 »

2014

О Т З Ы В

ведущей организации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского» о научно-практической ценности диссертации Паталяка Станислава Викторовича «Эффективность гормонотерапии у пациенток с люминальным типом рака молочной железы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность исследования

Рак молочной железы (РМЖ) – группа гетерогенных заболеваний. Наиболее многочисленная из них - опухоли, экспрессирующие рецепторы к половым гормонам и относящиеся к люминальным. Основным системным компонентом лечения больных с люминальным РМЖ, независимо от подтипа, является гормонотерапия, базисным препаратом для проведения которой остается тамоксифен. Несмотря на достаточно благоприятные характеристики группы люминальных раков и наличие у них мишени для терапевтического воздействия, у части больных отмечается неэффективность проводимой гормонотерапии. Ряд авторов указывает на то, что у 10% – 20% больных на фоне адъювантной эндокринотерапии тамоксифеном наблюдается прогрессирование заболевания уже в первые 12 мес., а в последующие годы эта цифра возрастает до 20 - 40 %

Диссертационное исследование Паталяка С.В. посвящено актуальной проблеме современной онкологии – поиску новых молекулярно-генетических и морфологических параметров, сопряженных с эффективностью адъювантной антиэстрогенной терапии тамоксифеном у пациенток с люминальным типом рака молочной железы.

На сегодняшний день изучение причин резистентности к проводимой антиэстрогенной терапии тамоксифеном развивается по двум основным направлениям. В качестве первого рассматривают реализацию различных путей активации рецепторов эстрогенов. Классический геномный путь активации осуществляется посредством взаимодействия эстрадиола с активационным центром AF-2 (activating functions - AF-2) рецептора. На эту же мишень воздействует и тамоксифен, являясь конкурентным антагонистом эстрадиола. В то же время показано, что реализация неклассического геномного пути активации рецепторов эстрогенов альфа ($ER\alpha$) происходит под воздействием ряда ростовых факторов (IGF-1, EGFR, Her-2/neu, TGF- β), способных активировать домен AF-1 $ER\alpha$, который не блокируется тамоксифеном. Именно это и может обуславливать неэффективность проводимой гормонотерапии.

В качестве второй возможной причины резистентности к терапии тамоксифеном рассматривается наличие изменений ультраструктуры самих рецепторов эстрогенов в результате однонуклеотидных полиморфизмов. Установлены области транскрипции гена рецепторов эстрогенов, ответственные за строение активационных центров AF-1 и AF-2. Так, наличие полиморфизма rs2077647 (C/T) в первом экзоне гена $ER\alpha$, который локализуется в A/B домене, ассоциировано со структурными изменениями функциональной области транскрипционной активации центра AF-1. Полиморфизм же rs2228480 (G/A) (594Thr) в 8 экзоне, располагающемся в E/F регионе, соответствует лиганд-зависимой функциональной области транскрипции центра AF-2. Структурные изменения в активационных центрах