

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100818

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 10-10-2023

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Тарасенко Тетяна Євгенівна

2. Tetiana Y. Tarasenko

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-9952-7598

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Медицина

Дата захисту: 16-11-2023

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Державне некомерційне підприємство "Національний інститут раку"

Код за ЄДРПОУ: 02011976

Місцезнаходження: вул. Юлії Здановської, буд. 33/43, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 26.003.102

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Повне найменування юридичної особи: Державне некомерційне підприємство "Національний інститут раку"

Код за ЄДРПОУ: 02011976

Місцезнаходження: вул. Юлії Здановської, буд. 33/43, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.49, 76.29.49.13, 76.29.49.07

Тема дисертації:

1. Оптимізація гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози з урахуванням поліморфізмів гена рецептора естрогену

2. Optimization of hormone therapy with aromatase inhibitors in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer and its correlation with polymorphisms of estrogen receptor gene

Реферат:

1. У дисертаційній роботі наведено наукове теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуального наукового завдання сучасної онкології – підвищення ефективності лікування хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози з урахуванням поліморфізмів (варіантів) гена рецептора естрогену. Захворюваність на рак грудної залози (РГЗ) переважає серед усіх онкологічних нозологій в усьому світі. Всесвітній фонд дослідження раку (WCRF) повідомив про 2,26 млн нових випадків РГЗ у 2020 р. Незважаючи на успіхи скринінгових програм для ранньої діагностики та постійні удосконалення лікувальних підходів, метастазування РГЗ є основною причиною смертності серед жінок від раку. При цьому, прогресування хвороби після радикального лікування РГЗ характеризується більш агресивними властивостями пухлинних клітин та менш сприятливим прогнозом [175]. Молекулярна гетерогенність РГЗ обумовлює його чутливість до терапії та потенціал до прогресування захворювання. Виділяють наступні підтипи РГЗ: люмінальний (гормоно-позитивний), HER2-позитивний та тричі негативний. Найбільшу частку від 60 до 70 % складає люмінальний РГЗ, що в свою чергу імуногістохімічно поділяється на люмінальний А, люмінальний В HER2- негативний та люмінальний В HER2-позитивний підтипи [176]. Гормонотерапія (ГТ) є загальноприйнятим стандартом лікування пацієнтів, у яких визначається експресія рецепторів естрогену (ER) на пухлинній тканині. Наявність рецепторів до гормонів є позитивним прогностичним та предиктивним фактором у разі застосування ГТ. За механізмом дії базові препарати представлені селективними модуляторами ER (SERM), інгібіторами ароматази (IA) та конкурентними антагоністами ER (SERD). В Україні, як правило, лікування розпочинають з призначення ГТ групи IA: нестероїдних (летрозолу, анастрозолу) чи стероїдного (екземестану) в монорежимі. Сучасні комбінації з інгібіторами CDK 4/6 та mTOR продемонстрували позитивний ефект, як разом з IA, так і з іншими препаратами (фулвестрант, тамоксифен), у разі розвитку гормонорезистентності до IA. Застосування таких комбінацій показало таку ж або вищу ефективність, ніж цитотоксичні препарати з більш безпечним профілем переносимості. Проте існує невизначеність щодо нагальної доцільності у доєднанні, зокрема CDK 4/6 інгібіторів, у першій лінії лікування, зважаючи на їх токсичність та вартісність [177]. Крім того, немає чіткого алгоритму послідовності призначення препаратів ГТ та моніторингу її ефективності. Припускається, що наявність патогенних варіантів гена ESR1 корелює з нечутливістю до ГТ IA шляхом підвищення ліганд-незалежної транскрипції ER α при метастатичному люмінальному (HER2-негативному) РГЗ. Мутації гена ESR1 зрідка зустрічаються (до 1 %) у вперше виявлених випадках РГЗ, проте відносно розповсюджені при метастатичному процесі (10–50 %) та пов'язані з резистентністю до ГТ IA і скороченням показників виживаності без прогресування хвороби [178]. Пацієнти з наявністю патогенних варіантів гена ESR1 мають клінічну перевагу від застосування фулвестранту чи тамоксифену на відміну від IA. У випадку мутацій гена ESR1, комбінування ГТ з CDK 4/6 інгібіторами дозволяє досягти кращих результатів виживаності у пацієнтів з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) РГЗ [179]. Окрім того, активно вивчаються препарати, що мають специфічну активність у пацієнтів з наявними патогенними варіантами гена ESR1. Зокрема, результати дослідження III фази EMERALD демонструють, що пероральний SERD еласестрант збільшує медіану виживаності без прогресування у пацієнтів з ESR1 мутаціями, які мали прогресію після принаймні однієї лінії ГТ [180]. Таким чином, виявлення факторів, що сприяють розвитку нечутливості до ГТ, незважаючи на люмінальний статус пухлини, є актуальною проблемою сучасної онкології. У дисертації досліджено вплив генотипів A-351G, T-397C гена ESR1 та рівня експресії гена ITSN2-S у пацієнтів з метастатичним люмінальним HER2- негативним РГЗ, які отримували в якості першої лінії паліативної ГТ нестероїдні IA (летрозол/анастрозол). Метою роботи було підвищити ефективність гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (HER2-негативний) рак грудної залози на підставі вивчення варіантів гена ESR1 (A-351G, T-397C).

2. The dissertation presents a scientific theoretical validation and a practical solution to the topical scientific issue in modern Oncology, namely enhancing the efficacy of treatment designed for patients with metastatic luminal

(HER2-negative) breast cancer in relation to polymorphisms (variants) of estrogen receptor gene. The incidence of breast cancer (BC) dominates other oncological nosologies all over the world. The World Cancer Research Fund (WCRF) reported 2,26 million new BC cases in 2020. Despite successful screening programmes for early diagnosis and permanent improvement in treatment approaches, BC metastasis is the main cause of lethal outcomes in female cancer patients. In addition, after radical treatment of BC, progression of the disease is marked with more aggressive features of tumour cells and less optimistic prognosis [175]. Molecular heterogeneity of BC results in its sensitivity to therapy and in the potential development of the disease. BC is divided into the following types: luminal (hormone-positive), HER2-positive and three times negative. The largest number of cases (60 – 70%) is luminal BC that, in its turn, falls immunohistochemically into the following subtypes: luminal A, luminal B HER2-negative and luminal B HER2-positive [176]. Hormone therapy (HT) is a conventional standard treatment of patients with the expression of estrogen receptors (ER) in tumor tissue. Hormone receptors are a positive prognostic and predictive factor for HT. On the ground of their effect, the basic medications are selective modulators ER (SERM), aromatase inhibitors (AIs) and competitive antagonists ER (SERD). In Ukraine, treatment usually begins with HT of the AI group: nonsteroid (letrozole, anastrozole) or steroid (exemestane) in the mono-mode. Modern combinations with CDK 4/6 and mTOR inhibitors have demonstrated the positive effect both with the AI group and with others (e.g., Fulvestrant and Tamoxifen) in cases of hormone resistance to AI. These combinations produced the same or higher efficacy than cytotoxic medications with a better tolerability profile. However, there is no certainty if it is feasible to add, in particular, CDK 4/6 inhibitors already in the first line of treatment due to their toxicity and cost [177]. Besides, there is no definite algorithm to verify the procedure of monitoring HT medications or to establish the order in which they should be prescribed. Pathogenic variants of ESR1 gene arguably correlate with insensitivity to HT with AI through the ligand-independent transcription ER α for cases of metastatic luminal (HER2-negative) BC. Mutations of ESR1 gene occur rarely (up to 1%) in BC cases detected for the first time, yet they are relatively widespread during the metastatic process (10 – 15%) and connected with the resistance to HT with AI and the decrease in the survival rate without the disease progression [178]. Patients with pathogenic variants of ESR1 gene have a clinical benefit from Fulvestrant or Tamoxifen compared to AI. In case of mutations in ESR1 gene, combining HT with CDK 4/6 inhibitors helps to achieve a higher survival rate among patients with metastatic luminal (HER2-negative) BC [179]. Besides, there is an ongoing active study of medications that have specific effects in patients with pathogenic variants of ESR1 gene. In particular, the results of the research into the third phase EMERALD prove that oral SERD Elacestrant increases the survival rate median without progressing in patients with ESR1 mutations that experienced a progression after at least one line of HT. Thus, identification of the factors that lead to HT insensitivity regardless of the luminal status of the tumor is a topical issue in modern Oncology. The thesis explores the effect of A-351G T-397C genotypes of ESR1 gene and the expression level of ITS2-S in patients with metastatic luminal HER2-negative BC who received non-steroid AI (letrozole/anastrozole) as the first line of palliative HT. The objective of the paper is to enhance the efficacy of hormone therapy with aromatase inhibitors in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer through studying variants of ESR1 gene (A-351G, T-397C).

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Тарасенко, Т. (2022). Клінічне значення поліморфізмів гена рецептора естрогену у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози. Український радіологічний та

онкологічний журнал, 30(2), 50-61. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.50-61>

- "Тарасенко Т.Є., Сивак Л.А., Лялькін С.А., Верьовкіна Н.О., Мартинюк О.М., Бондар М.В. Сучасний стан гормонотерапії хворих на метастатичний рак грудної залози // Клінічна онкологія. – 2022. Т. 12, № 1–2 (45–46). С. 54–56. ISSN: 2410-2792"
- "Сивак Л.А., Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А., Тарасенко Т.Є., Мартинюк О.М. Вплив поліморфізмів хемокінів на ефективність хіміотерапії у хворих на Her2/неу-негативний рак грудної залози. Клінічна онкологія. 2021. Т. 11, № 3–4 (43–44). С. 127–129. ISSN: 2410-2792"
- "Тарасенко Т.Є., Сивак Л.А., Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А., Мартинюк О.М., Майданевич Н.М., Касап Н.В., Човган О.Є. Прогнозування перебігу метастатичного люмінального (Her2/неу-негативного) раку грудної залози. Клінічна онкологія, 2020. Т. 10, № 1-2 (37-38). С. 60–64."
- "Syvak, L. A., Lyalkin, S. A., Tarasenko, T. Y., Kasap, N. V., Klimanov, M. Y., Maydanevich, N. N., Askolsky, A. V., & Verovkina, N. O. Прогнозування індивідуальної чутливості до хіміопрепаратів. Лікарська справа. 2018. № 7–8. С. 61–66. ISSN: 1019-5297"
- "Кропівко С. В., Тсыба Л. О., Novokhatska O. V., Nemesh Y. M., Syvak L. A., Tarasenko T. Ye., Grabovoy A. N., Rynditch A. V. Expression of ITSN2 and TKS5 in different subtypes of breast cancer tumors. Biopolymers and Cell. 2019. V. 35, № 1. P. 21–29. ISSN: 0233-7657"
- "Кропівко С. В., Циба Л. О., Новохацька О. В., Сивак Л. А., Тарасенко Т. Є., Грабовий О. М., Риндич А. В. Аналіз експресії ізоформ ITSN2 та TKS5 в пухлинах грудної залози людини. Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. 2018. Т. 16, № 1. С. 20–26. ISSN: 1810-7834"
- Klimanov, M. Y., Syvak, L. A., Orel, V. E., Lavryk, G. V., Tarasenko, T. Y., Orel, V. B., . . . Nesterenko, A. O. (2018). Efficacy of combined regional inductive moderate hyperthermia and chemotherapy in patients with multiple liver metastases from breast cancer. *Technology in Cancer Research and Treatment*, V.17: 1-7
doi:10.1177/1533033818806003
- "Сивак Л.А., Тарасенко Т.Є., Лялькін С.А., Верьовкіна Н.О. Роль мутацій гена ESR1 у розвитку резистентності до гормонотерапії у хворих із люмінальними підтипами раку грудної залози. Клінічна онкологія. 2018. Т. 8, № 1 (29). С. 24–27. ISSN: 2410-2792"

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези; аналітичні матеріали

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0117U000407 0120U002186

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Верещако Роман Іванович

2. Roman I. Vereshchako

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сивак Любов Андріївна

2. Lubov A. Syvak

Кваліфікація: д.мед.н., доц., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державне некомерційне підприємство "Національний інститут раку"

Код за ЄДРПОУ: 02011976

Місцезнаходження: вул. Юлії Здановської, буд. 33/43, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пономарьова Ольга Володимирівна

2. Olha V. Ponomariova

Кваліфікація: к.мед.н., доц., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-2466-3277

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бондар Олександр Вадимович
2. Oleksandr V. Bondar

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8746-1878

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010801

Місцезнаходження: Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сидорчук Олег Ігорович
2. Oleh I. Sydorchiuk

Кваліфікація: к. мед. н., доц., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6209-1353

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лобанова Ольга Євгенівна
2. Olha Y. Lobanova

Кваліфікація: к. мед. н., доц., 14.01.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1900-5816

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Чешук Валерій Євгенович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Чешук Валерій Євгенович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Паливода Роман

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна