

Прогностическое моделирование вероятности развития гинекологических осложнений при приеме тамоксифена

Е.О. Голубенко¹, М.И. Савельева², В.В. Коренная^{1,3}, Н.М. Подзолкова^{1,4}, Т.Т. Валиев^{1,5,6}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Известно, что на фоне адъювантной терапии рака молочной железы (РМЖ) тамоксифеном возрастает риск развития гиперплазии эндометрия (ГЭ). В настоящее время особенно актуальна проблема гиперпластических процессов и рака эндометрия на фоне длительного приема тамоксифена, так как частота развития патологии эндометрия имеет прямую корреляцию с продолжительностью приема тамоксифена. Наблюдение врачом-гинекологом должно быть адаптировано к учету риска рака эндометрия у женщин, перенесших РМЖ, с целью улучшения раннего его выявления и избежания ненужных инвазивных процедур.

Цель. Определение прогноза развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при применении тамоксифена, включая ГЭ, полипы эндометрия и аномальные маточные кровотечения, на основе математического моделирования во взаимосвязи с носительством полиморфных вариантов генов ферментов цитохромной системы P450 и белками-транспортерами лекарственных средств.

Материалы и методы. Проспективно проведено фармакогенетическое исследование 120 женщин с люминальным РМЖ I–III стадий, принимающих тамоксифен. Методом полимеразной цепной реакции выявлялось наличие полиморфизмов генов цитохрома P450 с последующей оценкой их ассоциаций с НЛР при приеме тамоксифена, а именно с локальными гинекологическими симптомами. Построены прогностические модели развития НЛР на основе логистической регрессионной функции, подтвержденные ROC-анализом.

Результаты. Разработана прогностическая модель для определения вероятности развития комбинированной конечной точки гинекологических симптомов (полип, ГЭ, аномальные маточные кровотечения) в зависимости от анамнестических и генетических факторов риска. Установлено, что предикторами комбинации локальных гинекологических НЛР (ГЭ, полип эндометрия и аномальные маточные кровотечения) являются такие факторы, как снижение массы тела, наличие астении, увеличение количества родов, носительство генотипа ТТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435 и генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6**4, GG полиморфного варианта *CYP3A5*. Достаточно высокая частота встречаемости локальных гинекологических симптомов, составляющая 43,3%, требует регулярного мониторинга со стороны акушеров-гинекологов, в том числе инструментального (трансвагинального ультразвукового исследования).

Заключение. Данная прогностическая модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность, что позволяет имплементировать ее в клиническую практику акушера-гинеколога.

Ключевые слова: тамоксифен, гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения, прогностическое моделирование, рак молочной железы

Для цитирования: Голубенко Е.О., Савельева М.И., Коренная В.В., Подзолкова Н.М., Валиев Т.Т. Прогностическое моделирование вероятности развития гинекологических осложнений при приеме тамоксифена. Современная Онкология. 2024;26(3):390–394. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202873

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

В 60–70% случаев рак молочной железы (РМЖ) является гормонозависимым. В связи с тем, что эстрогены усиливают пролиферацию клеток гормонозависимой опухоли молочной железы, эндокринная терапия тамоксифеном (ТАМ) или ингибиторами ароматазы является важным этапом лечения таких пациенток [1, 2]. По данным литературы, прием ТАМ на протяжении 5 лет на 39% уменьшает риск рецидива РМЖ [3].

Однако использование ТАМ может быть ограничено из-за нежелательных лекарственных реакций (НЛР), которые он вызывает. Известно, что на фоне адъювантной терапии РМЖ ТАМ возрастает риск развития гиперплазии эндометрия (ГЭ),

поскольку ТАМ действует как антагонист рецепторов эстрогена на ткань молочной железы и как агонист – на эндометрий [4, 5].

Продолжительность жизни женщин, перенесших РМЖ, в настоящее время увеличивается. В связи с этим особенно актуальна проблема гиперпластических процессов и рака эндометрия (РЭ) на фоне длительного приема ТАМ, поскольку частота развития патологии эндометрия имеет прямую корреляцию с продолжительностью приема ТАМ [6]. С целью улучшения раннего выявления РЭ и избежания ненужных инвазивных процедур наблюдение врачом-гинекологом должно быть адаптировано к риску гиперпластических процессов эндометрия у женщин, перенесших РМЖ.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Голубенко Екатерина Олеговна** – врач акушер-гинеколог, соискатель уч. ст. канд. мед. наук каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru

Савельева Марина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО ЯГМУ. SPIN-код: 2434-6458

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача по перспективному развитию ГБУЗ «ГКБ №52»

✉ **Ekaterina O. Golubenko** – obstetrician-gynecologist, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

Marina I. Savelyeva – D. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. ORCID: 0000-0002-2373-2250

Vera V. Korennaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Hospital №52. ORCID: 0000-0003-1104-4415

Predictive modeling of the probability of gynecological complications of tamoxifen therapy: A prospective study

Ekaterina O. Golubenko^{✉1}, Marina I. Savelyeva², Vera V. Korennaya^{1,3}, Natalia M. Podzolkova^{1,4}, Timur T. Valiev^{1,5,6}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

³City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

⁴Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁵Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁶Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. It is well known that adjuvant therapy for breast cancer (BC) with tamoxifen is associated with an increased risk of endometrial hyperplasia (EH). Currently, the problem of hyperplastic processes and endometrial cancer during long-term tamoxifen therapy is particularly relevant since the incidence of endometrial disorders has a direct correlation with the duration of tamoxifen therapy. Follow-up by a gynecologist should be tailored to consider the risk of endometrial cancer in women who survived BC to improve the early detection of endometrial cancer and avoid unnecessary invasive procedures.

Aim. To predict adverse drug reactions (ADRs) of tamoxifen, including EH, endometrial polyps, and abnormal uterine bleeding, based on mathematical modeling in relation to the carriage of polymorphic variants of cytochrome P450 enzyme genes and drug transporter proteins.

Materials and methods. A prospective pharmacogenetic study of 120 women with stage I–III luminal BC receiving tamoxifen was conducted. The polymerase chain reaction method was used to detect the presence of polymorphisms of cytochrome P450 genes, followed by an assessment of their associations with ADRs of tamoxifen, namely with local gynecological symptoms.

Results. Predictive models of ADR occurrence based on the logistic regression function have been created and validated by ROC analysis. We have developed a prognostic model to estimate the probability of developing a composite endpoint (polyp, EH, abnormal uterine bleeding) based on history and genetic risk factors. It was found that the predictors of the combination of local gynecological ADRs (EH, endometrial polyp, and abnormal uterine bleeding) include such factors as weight loss, the presence of asthenia, an increase in the number of births, carriage of the TT genotype of the *ABCB1* 3435 polymorphic variant and the GG genotype of the *CYP2D6**4 polymorphic variant, GG of the *CYP3A5* polymorphic variant. The relatively high incidence (43.3%) of local gynecological symptoms requires regular monitoring by obstetrician-gynecologists using instrumental methods (transvaginal ultrasound).

Conclusion. This prognostic model has demonstrated high diagnostic effectiveness, which allows it to be implemented in the routine clinical practice of an obstetrician-gynecologist.

Keywords: tamoxifen, endometrial hyperplasia, endometrial polyp, abnormal uterine bleeding, prognostic modeling, breast cancer

For citation: Golubenko EO, Savelyeva MI, Korennaya VV, Podzolkova NM, Valiev TT. Predictive modeling of the probability of gynecological complications of tamoxifen therapy: A prospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):390–394. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202873

Цель исследования – определение прогноза развития НЛР ТАМ, включая ГЭ, полипы эндометрия (ПЭ) и аномальные маточные кровотечения (АМК), на основе математического моделирования во взаимосвязи с носительством полиморфных вариантов генов ферментов цитохромной системы P450 и белками-транспортерами лекарственных средств.

Гипотеза: у женщин с РМЖ, находящихся на эндокринотерапии, предикторами развития локальных гинекологических симптомов, требующих дополнительного внимания врача акушера-гинеколога, являются не только клинические факторы, но и генетические детерминанты, отвечающие за метаболизм и транспорт ТАМ.

Материалы и методы

В проспективном клинко-эпидемиологическом и одномоментном фармакогенетическом исследовании приняли участие 120 пациенток с люминальным РМЖ I–III стадий, находящихся на терапии ТАМ в адъювантном режиме. Анализировались анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные, полученные из опроса пациенток и выписок из историй болезни (результаты

последней госпитализации). Сбор биологического материала для генетического исследования (двукратный буккальный соскоб и проба мочи) производился одномоментно на базе Клиники им. проф. Ю.Н. Касаткина в 2018–2019 г. Всеми участницами исследования перед взятием материала подписано информированное добровольное согласие. Пациентки исследованы на наличие полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C*, *CYP3A*: *CYP2D6**4, *CYP3A5**3, *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, *CYP2C19**2, *CYP2C19**3, а также полиморфного маркера гена *ABCB1* (C3435T), кодирующего транспортный белок гликопротеин-P. Полиморфные варианты определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в Научно-исследовательском центре персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протоколы №1 от 17.01.2017 и №2 от 15.02.2023) и проводилось в соответствии с законодательством РФ и международными нормативно-правовыми документами.

При статистической обработке результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0 (США). Проверка нормальности

Информация об авторах / Information about the authors

Подзolkova Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд.-нием химиотерапии гемобластозов Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГАУ ВО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-8204-8336

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1469-2365

Таблица 1. Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ГЭ
Table 1. Comparison of clinical, history, and genetic data between subgroups of patients, depending on the presence or absence of endometrial hyperplasia (EH)

Показатель	Пациенты с ГЭ (n=24)	Пациенты без ГЭ (n=96)	p
ABCB1 3435 (C3435T) TT, абс. (%)	12 (50)	25 (26)	0,028*
Количество родов, Ме (Q1–Q3)	2 (1–2)	1 (1–2)	0,019*
АМК, абс. (%)	13 (54,2)	2 (2,1)	<0,001*
Приливы, абс. (%)	19 (79,2)	53 (55,2)	0,037*
Астения, абс. (%)	15 (62,5)	30 (31,3)	0,008*

*Здесь и далее в табл. 2: статистически значимая разница ($p < 0,05$).

Таблица 2. Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациентов в зависимости от наличия или отсутствия АМК
Table 2. Comparison of clinical, history, and genetic data between subgroups of patients, depending on the presence or absence of abnormal uterine bleeding (AUB)

Показатель	Пациенты с АМК (n=15)	Пациенты без АМК (n=105)	p
ABCB1 3435 (C3435T) TT, абс. (%)	8 (53,3)	29 (27,6)	0,044*
CYP2D6*4 (G1846A) GG, абс. (%)	12 (80)	54 (51,4)	0,051
CYP2D6*4 (G1846A) GA, абс. (%)	3 (20)	51 (48,6)	0,051
М-эхо, мм, Ме (Q1–Q3)	12 (10–14)	4 (3–6)	<0,001*
ГЭ, абс. (%)	13 (86,7)	11 (10,5)	<0,001*
Приливы сильные–очень сильные, абс. (%)	8 (53,3)	19 (18,1)	0,005*
Астения, абс. (%)	10 (66,7)	35 (33,3)	0,021*

Таблица 3. Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ПЭ
Table 3. Comparison of clinical, history, and genetic data between subgroups of patients, depending on the presence or absence of endometrial polyps (EP)

Показатель	Группа с ПЭ (n=13)	Группа без ПЭ (n=107)	p
CYP3A5 CC(A6986G) AG, абс. (%)	4 (30,8)	12 (11,2)	0,072
Возраст, М±SD, (95% ДИ)	43,8±4,7 (41–46,7)	47,3±8,11 (45,8–48,9)	0,035*
Снижение массы, кг, Ме (Q1–Q3)	0 (0–2)	0 (0–0)	<0,001*
Снижение массы, абс. (%)	4 (30,8)	1 (0,9)	<0,001*

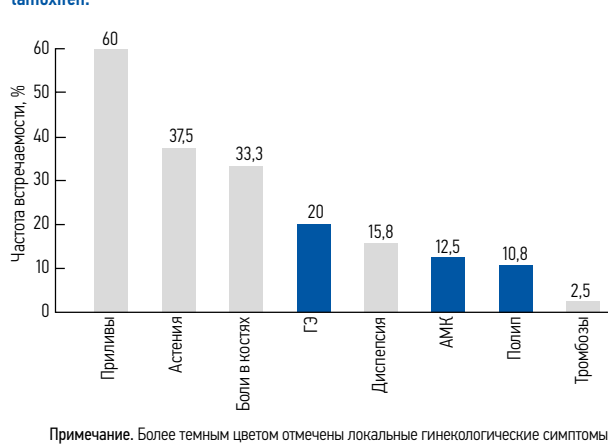
*Статистически значимая закономерность ($p < 0,05$).

распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, отдельно для генетических параметров – с помощью уравнения Харди–Вайнберга. Межгрупповые различия оценивались при помощи t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни. Сравнительный анализ использовался с применением χ^2 Пирсона либо точного теста Фишера. Для формирования математических прогностических моделей использовался метод построения логистической функции с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором факторов и проведением при необходимости дополнительного построения ROC-кривых с последующим ROC-анализом.

Результаты и обсуждение

Результаты частотного распределения и структура НЛР, возникающих при приеме ТАМ, представлены на рис. 1. В структуре НЛР на прием ТАМ присутствуют как системные, так и локальные НЛР, причем системные доминируют над локальными с наибольшей представленностью приливов как вазоактивных симптомов со стороны вегетативной нервной системы (60%). Локальные гинекологические симптомы представлены ГЭ, ПЭ и АМК, которые в данной выборке встречаются значительно реже (20; 10,8 и 12,5% соответственно),

Рис. 1. Частота встречаемости системных (приливы, астения, боли в костях, диспепсия, тромбозы и онкозаболевания) и локальных (ГЭ, АМК, ПЭ) НЛР на фоне приема ТАМ.
Fig. 1. The incidence of systemic (hot flashes, asthenia, bone pain, dyspepsia, thrombosis, and cancer) and local (EH, AUB, EP) adverse drug reactions of tamoxifen.



Примечание. Более темным цветом отмечены локальные гинекологические симптомы.

однако в сумме составляют 43,3%, что с учетом низко выраженной субъективной оценки (частое асимптомное течение, отсутствие жалоб) требует пристального внимания со стороны акушеров-гинекологов. Полученный нами высокий процент локальных гинекологических симптомов оказался близок данным P. Neven и соавт., указывающих на 50% каких-либо неблагоприятных эффектов в отношении эндометрия у женщин, принимавших ТАМ [5].

У пациенток с РМЖ на адъювантной терапии ТАМ обнаружены достоверные прямые корреляционные связи, а именно:

- 1) ГЭ достоверно чаще обнаружена у носителей аллельных вариантов TT генотипа ABCB1 3435 (C3435T), страдающих приливами, АМК и астенией ($p=0,028$; $0,037$; $<0,001$ и $0,008$ соответственно); табл. 1;
- 2) возникновение АМК коррелировало с носительством аллельных вариантов TT генотипа ABCB1 3435 (C3435T), данными М-эхо, ГЭ, приливами и астенией ($p=0,044$; $<0,001$; $<0,001$; $0,005$ и $0,034$ соответственно), а также с тенденцией к достоверности ($p=0,051$) у носителей генотипа GG и GA CYP2D6*4 (G1846A); табл. 2;
- 3) ПЭ достоверно чаще встречался у более молодых женщин с большим снижением массы тела на фоне приема ТАМ ($p=0,035$ и $<0,001$ соответственно) с тенденцией к достоверности ($p=0,072$) у носителей генотипа AG полиморфного варианта гена CYP3A5 CC(A6986G), также обозначаемого как CYP3A5*3; табл. 3.

На наш взгляд, эти корреляции лишь подтверждают фармакодинамические эффекты ТАМ на эндокринную систему женщины (ТАМ – агонист рецепторов эстрогена в эндометрии) [4], что может служить косвенным признаком достаточной концентрации препарата в плазме крови и/или высокой приверженности пациенток с РМЖ терапии ТАМ.

На основании полученных данных сравнительного ассоциативного анализа разработаны и опубликованы ранее [7] прогностические модели вероятности развития таких системных НЛР ТАМ при эндокринотерапии РМЖ, как приливы, астения, боли в костях и диспепсия, которые показали высокую ($>70\%$) чувствительность и специфичность наряду с высокой ($>70\%$) прогностической эффективностью. Поиск предикторов вероятности развития отдельных локальных гинекологических симптомов не удался по причине низкой чувствительности и специфичности полученных прогностических моделей ($<20\%$).

Тем не менее с учетом высокой суммарной оценки частоты встречаемости локальных гинекологических симптомов (%ГЭ + %АМК + %ПЭ = 43,3%) и наличием достоверных ассоциативных связей между локальными и системными НЛР, а также генетическими и негенетическими параметрами, в том числе

Таблица 4. Оценка связи предикторов модели с шансами развития комбинированной конечной точки локальных гинекологических симптомов Table 4. Evaluation of the association of model predictors with the probability of occurrence of the composite endpoint of local gynecological symptoms				
Предиктор	COR (95% ДИ)	p	AOR (95% ДИ)	p
Снижение массы тела	2,4 (0,93–6,13)	0,07	2,94 (0,98–8,8)	0,054
Наличие менопаузы	0,55 (0,23–1,3)	0,160	0,5 (0,14–1,8)	0,302
Возраст	0,96 (0,9–1,01)	0,113	0,97 (0,89–1,05)	0,393
Астения	3,2 (1,3–7,3)	0,009*	3,78 (1,3–11)	0,014*
Количество родов	1,8 (1,02–3,1)	0,041*	2,94 (1,13–7,66)	0,027*
Количество беременностей	0,97 (0,76–1,2)	0,804	0,689 (0,42–1,12)	0,132
ТТ ABCB1 3435	2,77 (1,16–6,6)	0,021*	1,85 (0,64–5,3)	0,255
GG CYP2D6*4	2,6 (1,07–6,4)	0,035*	5 (1,6–15,6)	0,006*
GG CYP3A5*3	1,15 (0,49–2,7)	0,746	1,9 (0,66–5,59)	0,227

*Связь с предиктором статистически значима.

клиническими и анамнестическими данными, полученными ранее [8, 9], нами впервые разработана прогностическая модель для определения вероятности развития комбинированной конечной точки (ГЭ, ПЭ и АМК). Полученная достоверная ($p < 0,001$) модель из 9 предикторов с учетом коэффициента детерминации Найдджеркерка включает 40% факторов, определяющих развитие комбинированной конечной точки. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%.$$

$$z = -1,67 + 1,08 \times X_{\text{Снижение массы}} - 0,69 \times X_{\text{Менопауза}} - 0,035 \times X_{\text{Возраст}} + 1,33 \times X_{\text{Астения}} + 1,08 \times X_{\text{Кол-во родов}} + 0,374 \times X_{\text{Кол-во беременностей}} + 0,614 \times X_{\text{ABCB1 TT}} + 1,61 \times X_{\text{CYP2D6*4 GG}} + 0,66 \times X_{\text{CYP3A5*3 GG}}$$

где p – вероятность развития комбинированной конечной точки (ПЭ, ГЭ, АМК; в долях единицы); $X_{\text{Снижение массы}}$ – снижение массы тела в течение лечения, кг; $X_{\text{Менопауза}}$ – наличие менопаузы (0 – нет, 1 – есть); $X_{\text{Возраст}}$ – возраст, лет; $X_{\text{Астения}}$ – наличие астении (0 – нет, 1 – есть); $X_{\text{Кол-во родов}}$ – количество родов; $X_{\text{Кол-во беременностей}}$ – количество беременностей; $X_{\text{ABCB1 3435 TT}}$ – наличие генотипа ТТ полиморфного варианта ABCB1 3435 (0 – нет, 1 – есть); $X_{\text{CYP2D6*4 GG}}$ – наличие генотипа GG полиморфного варианта CYP2D6*4 (0 – нет, 1 – есть); $X_{\text{CYP3A5*3 GG}}$ – наличие генотипа GG полиморфного варианта CYP3A5*3 (0 – нет, 1 – есть).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие факторы, как снижение массы тела, наличие астении, увеличение количества родов, наличие генотипа ТТ полиморфного варианта ABCB1 3435, наличие генотипа GG полиморфного варианта CYP2D6*4, GG полиморфного варианта CYP3A5*3, имеют прямую связь с вероятностью развития комбинированной конечной точки локальных гинекологических симптомов (ГЭ+ПЭ+АМК). В то же время наличие менопаузы, увеличение количества беременностей в анамнезе и увеличение возраста женщины уменьшают вероятность развития комбинированной конечной точки (ГЭ+ПЭ+АМК), так как имеют обратную связь (рис. 2). Факторы, расположенные слева от красной стрелки (направленной вверх), отражают прямую связь с клинико-анамнестическими и генетическими детерминантами, тем самым способствуя росту риска комбинированной конечной точки, а факторы, расположенные слева от синей стрелки (направленной вниз), – обратную связь, указывая на снижение риска возникновения комбинации локальных гинекологических симптомов. Следует отметить, что под увеличением количества родов и беременностей в данной модели подразумевается количественный параметр ≥ 1 , выраженный в абсолютных числах (1, 2, 3, 4 и более), а остальные параметры представлены в виде качественных переменных (0 – есть или 1 – нет).

В табл. 4 представлены параметры связи каждого из предикторов модели, включающих как клинико-анамнестические данные, так и генетические факторы, отвечающие за метаболизм

Рис. 2. Схематичное изображение прогностической модели развития комбинированной конечной точки локальных гинекологических симптомов (ГЭ+ПЭ+АМК) у пациенток с РМЖ, находящихся на терапии ТАМ.
Fig. 2. Schematic representation of a prognostic model of the occurrence of a composite endpoint of local gynecological symptoms (EH+EP+AUB) in patients with breast cancer on tamoxifen therapy.

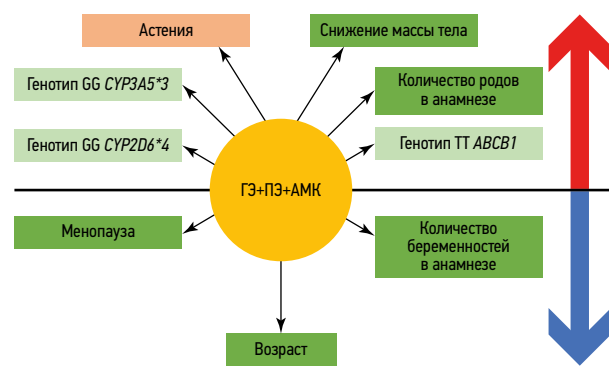
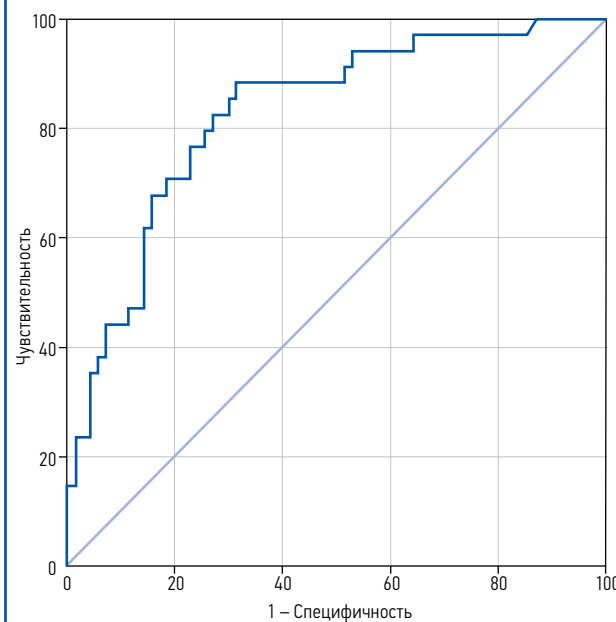


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза комбинированной конечной точки от значения логистической функции p .
Fig. 3. ROC-curve characterizing the relationship of the probability of the combined endpoint with the logistic function p -value.



и транспорт ТАМ, с шансами развития комбинированной конечной точки локальных гинекологических симптомов.

Для подтверждения полученных результатов дополнительно с помощью ROC-анализа определено наиболее оптимальное значение прогностической функции p и построена ROC-кривая (рис. 3).

Площадь под ROC-кривой составила $0,827 \pm 0,043$ (95% доверительный интервал – ДИ 0,743–0,911). Значение логистической функции p в точке cut-off – 0,273. Пациентам со значениями p , равными 0,273 или выше, предсказывался высокий риск развития ГЭ, ПЭ и АМК, а при $p < 0,273$ – низкий риск.

Чувствительность модели при выбранном значении точки cut-off составила 82,4% (28 верных прогнозов из 34 случаев комбинированной конечной точки), специфичность – 72,9% (51 верный прогноз из 70 случаев отсутствия развития комбинированной конечной точки). Общая диагностическая эффективность – 76%. Согласно результатам независимыми предикторами развития комбинированной конечной точки являются наличие астении, количество родов, наличие генотипа GG полиморфного варианта CYP2D6*4, генотипа ТТ полиморфного варианта ABCB1 3435 и GG полиморфного варианта CYP3A5*3.

Заключение

Результаты исследования полностью подтвердили гипотезу об участии как клинико-анамнестических, так и генетических детерминант в развитии гинекологических осложнений, а именно что предикторами комбинации локальных гинекологических НЛР (ГЭ, ПЭ и АМК) являются такие факторы, как снижение массы тела, наличие астении, увеличение количества родов, носительство генотипа ТТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435 и генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6**4, GG полиморфного варианта *CYP3A5**3. Полученная в данном исследовании у женщин с РМЖ, принимающих ТАМ, достаточно высокая частота встречаемости локальных гинекологических симптомов (ГЭ и ПЭ, АМК), составляющая 43,3%, требует регулярного мониторинга со стороны акушеров-гинекологов, в том числе инструментального (трансвагинального ультразвукового исследования).

Проведенный комплексный ассоциативный анализ позволил впервые с использованием математического моделирования построить прогностическую модель риска развития комбинации локальных гинекологических симптомов, включающих ГЭ, ПЭ и АМК, которые являются закономерным проявлением фармакодинамических эффектов ТАМ как агониста рецепторов эстрогена в эндометрии у женщин с РМЖ. Полученный результат определяет необходимость повышенной настороженности врачей акушеров-гинекологов в отношении гиперпластических процессов эндометрия у женщин с РМЖ, находящихся на эндокринотерапии ТАМ, и, соответственно, разработки мер их профилактики. Кроме того, данная прогностическая модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность, что позволяет имплементировать ее в клиническую практику акушера-гинеколога, в том числе с помощью программ поддержки принятия врачебных решений.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации:

разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протоколы №1 от 17.01.2017 и №2 от 15.02.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee (protocols №1 dated 17.01.2017 and №2 dated 15.02.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках госзадания ЕГИСУ НИОКТР №121110800062–6 «Новые фармакогенетические биомаркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально значимых заболеваний».

Funding source. The study was carried out as a part of the State Assignment of the Integrated National Information System of Non-Military Research, Development, and Engineering No. 121110800062-6 "Novel pharmacogenetic biomarkers of the safety of pharmacotherapy of certain socially significant wdiseseas".

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность исполнителю генетических исследований научному сотруднику НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Ж.А. Созаевой.

Acknowledgements. The authors express gratitude to Zh.A. Sozayeva, a researcher at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, for performing genetic studies.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

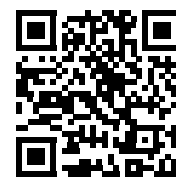
- Huang B, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptors in breast carcinogenesis and endocrine therapy. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418(Pt3):240–4. DOI:10.1016/j.mce.2014.11.015
- Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069–103. DOI:10.1200/JCO.2016.67.1487
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687–717. DOI:10.1016/S0140-6736(05)66544-0
- Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2013;3:26–32 [Chernukha GE, Dumanovskaia MR. Sovremennyye predstavleniya o giperplazii endometriia. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2013;3:26–32 (in Russian)].
- Neven P, Vernaev H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf.* 2000;22(1):1–11. DOI:10.2165/00002018-200022010-00001
- Чекалова М.А., Шабанов М.А., Захарова Т.И., Колпакова М.Н. Значение морфоультразвуковых сопоставлений в комплексной ультразвуковой диагностике рака тела матки. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2010;(1):59–63 [Chekalova MA, Shabanov MA, Zakharova TI, Kolpakova MN. Significance of ultrasound morphological comparisons in the complex ultrasound diagnosis of the cervix uteri. *Tumors of Female Reproductive System.* 2010;(1):59–63 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2010-0-1-59-63
- Golubenko EO, Savelyeva MI, Sozaeva Zha, et al. Predictive modeling of adverse drug reactions to tamoxifen therapy for breast cancer on base of pharmacogenomic testing. *Drug Metab Personalized Ther.* 2023;38(4). DOI:10.1515/dmpt-2023-0027
- Савельева М.И., Голубенко Е.О., Созаева Ж.А., и др. Анализ осложнений эндокринотерапии тамоксифеном при раке молочной железы: клинические и фармакогенетические аспекты. *Современная Онкология.* 2022;24(3):361–7 [Savelyeva MI, Golubenko EO, Sozaeva ZA, et al. Analysis of the complications of endocrine therapy with tamoxifen in breast cancer: clinical and pharmacogenetic aspects. Prospective pharmacogenetic cohort study. *Journal of Modern Oncology.* 2022;24(3):361–7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.3.201783
- Голубенко Е.О., Савельева М.И., Созаева Ж.А., и др. Клиническое значение генетического полиморфизма ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена при раке молочной железы: результаты популяционного когортного исследования. *Фарматека.* 2022;29(11):28–36 [Golubenko EO, Savelyeva MI, Sozayeva ZHA, et al. Klinicheskoe znachenie geneticheskogo polimorfizma fermentov metabolizma i transporteroev tamoksifena pri rake molochnoi zhelezy: rezul'taty populatsionnogo kogortnogo issledovaniia. *Farmateka.* 2022;29(11):28–36 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateka.2022.11.00-0

Статья поступила в редакцию /

The article received: 22.01.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU