

Клинические факторы риска гиперпластических процессов эндометрия на терапии тамоксифеном рака молочной железы. Результаты ретроспективного популяционного исследования

Е.О. Голубенко^{✉1}, М.И. Савельева², И.В. Поддубная¹, В.В. Коренная¹

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

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

Аннотация

Обоснование. Одним из основных этапов лечения рака молочной железы (РМЖ) является эндокринная терапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы. Известно, что 5-летняя адъювантная терапия тамоксифеном (ТАМ) уменьшает риск рецидива болезни на 39%. ТАМ одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 1977 г. в качестве препарата для лечения ER-позитивного РМЖ. Однако спустя некоторое время от момента начала повсеместного применения ТАМ стали появляться сообщения о его отдаленных нежелательных эффектах. Чаще всего – это приливы, гинекологические симптомы (сухость влагалища, выделения из влагалища), депрессия, забывчивость, изменение сна, увеличение массы тела и снижение либидо. Но решающее клиническое значение имеют более серьезные нежелательные явления, такие как венозная тромбозоэмболическая болезнь и гиперплазия или рак эндометрия. В статье представлены результаты ретроспективного популяционного исследования по оценке гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) у пациенток с РМЖ на фоне терапии ТАМ, проведенного в 2017 г., одобренного Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Цель. Выявить клинические факторы, которые могут повысить риск развития ГПЭ при приеме ТАМ у пациенток с РМЖ в анамнезе, проживающих в Московском регионе.

Материалы и методы. Ретроспективно изучены 230 историй болезни пациенток с РМЖ, из которых у 120 пациенток, получавших терапию ТАМ, оценены следующие факторы риска развития ГПЭ: средний возраст, менопаузальный статус, индекс массы тела и длительность терапии ТАМ.

Результаты. Обнаружено, что пациентки, принимающие ТАМ и имеющие ГПЭ, старше ($p=0,017$), чаще находятся в постменопаузе ($p=0,035$), чаще имеют избыточную массу тела ($p=0,023$), более длительно принимают ТАМ ($p=0,028$), чем пациентки, не имеющие ГПЭ.

Заключение. Полученные данные указывают на необходимость постоянного наблюдения врачами-гинекологами пациенток с РМЖ на фоне приема тамоксифена, уделяя особое внимание женщинам из групп повышенного риска, а именно женщинам старшего возраста, находящимся в постменопаузе, имеющим высокие значения индекса массы тела, а также с продолжительностью приема ТАМ более 1,5–2 лет.

Ключевые слова: тамоксифен, рак молочной железы, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия

Для цитирования: Голубенко Е.О., Савельева М.И., Поддубная И.В., Коренная В.В. Клинические факторы риска гиперпластических процессов эндометрия на терапии тамоксифеном рака молочной железы. Результаты ретроспективного популяционного исследования. Современная Онкология. 2023;25(1):63–67. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202117

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание среди женщин во всем мире, которое ежегодно уносит жизни более чем 500 тыс. человек. В 60–70% случаев РМЖ является гормонозависимым. Эстрогены усиливают пролиферацию клеток опухоли молочной железы, поэтому одним из основных этапов лечения заболевания является эндокринная терапия тамоксифеном (ТАМ) или ингибиторами ароматазы (ИА) [1, 2]. ТАМ, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ER), связывается с ER и блокирует регулируемую ими транскрипцию генов, следовательно, подавляет рост опухоли [3]. ТАМ –

препарат выбора для пациенток в пременопаузе с ER-позитивным РМЖ, также может применяться и в постменопаузе вместо ИА [2, 4]. Известно, что 5-летняя адъювантная терапия ТАМ уменьшает риск рецидива болезни на 39% [1]. ТАМ также показал свою эффективность и у пациенток с метастатическим РМЖ: наблюдались уменьшение размеров опухоли и увеличение продолжительности жизни [5]. Однако, по некоторым данным, примерно у 50% пациенток не наблюдается объективного ответа на терапию ТАМ, а у 30% отмечается рецидив заболевания [2, 5].

ТАМ одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 1977 г. после многочисленных крупных рандомизированных клинических исследований

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Голубенко Екатерина Олеговна – врач акушер-гинеколог, соискатель ученой степени каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

Савельева Марина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии ИИПО им. проф. Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250; SPIN-код: 2434-6458

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801; SPIN-код: 1146-9889

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drkorennya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1104-4415

[✉]Ekarerina O. Golubenko – Obstetrician-Gynecologist, Competitor of the Department of Obstetrics and Gynecology, 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. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250; SPIN code: 2434-6458

Irina V. Poddubnaya – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801; SPIN code: 1146-9889

Vera V. Korennaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drkorennya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1104-4415

Clinical factors of the risk of hyperplastic endometry processes on tamoxifen therapy with breast cancer: Retrospective population study

Ekarerina O. Golubenko^{✉1}, Marina I. Savelyeva², Irina V. Poddubnaya¹, Vera V. Korennaya¹

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

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract

Background. One of the main stages of the treatment of breast cancer (BC) is endocrine therapy with tamoxifen or aromatase inhibitors. Five years of adjuvant tamoxifen therapy reduces the risk of disease recurrence by 39%. Tamoxifen was approved by the U.S. Food and Drug Administration in 1977 as a treatment for ER-positive BC. However, sometime after the start of tamoxifen's wide use, reports have been published on its long-term adverse effects. Most common were hot flashes, gynecological symptoms (vaginal dryness, vaginal discharge), depression, forgetfulness, sleep changes, weight gain, and decreased libido. However, more serious adverse events such as venous thromboembolic disease and endometrial hyperplasia or cancer are the most clinically significant. The article presents the results of a retrospective population-based study on assessing hyperplastic processes of the endometrium (HPE) in patients with breast cancer during TAM therapy, conducted in 2017, approved by the Ethics Committee of the Scientific Research of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.

Aim. To identify clinical factors that may increase the risk of HPE during tamoxifen therapy in patients with a history of breast cancer living in the Moscow region.

Materials and methods. We retrospectively reviewed 230 case histories of patients with breast cancer. Of these, 120 patients who received TAM therapy had the following HPE risk factors: average age, menopausal status, body mass index, and duration of TAM therapy.

Results. It was found that patients with HPE taking TAM were older ($p=0.017$), more likely to be postmenopausal ($p=0.035$), overweight ($p=0.023$), and received TAM for a longer period ($p=0.028$) than patients without HPE.

Conclusion. The data obtained indicate the need for continuous monitoring by gynecologists of patients with breast cancer taking tamoxifen, paying particular attention to women from high-risk groups, namely older postmenopausal women with high body mass index receiving TAM for more than 1.5–2 years.

Keywords: tamoxifen, breast cancer, endometrial hyperplasia, endometrial cancer

For citation: Golubenko EO, Savelyeva MI, Poddubnaya IV, Korennaya VV. Clinical factors of the risk of hyperplastic endometry processes on tamoxifen therapy with breast cancer: Retrospective population study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):63–67. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202117

в качестве препарата для лечения ER-позитивного РМЖ. Но спустя некоторое время от момента начала повсеместного применения ТАМ стали появляться сообщения о его отдаленных нежелательных эффектах. Чаще всего – это приливы, гинекологические симптомы (сухость влагалища, выделения из влагалища), депрессия, забывчивость, изменение сна, увеличение массы тела и снижение либидо [6–10]. Но решающее клиническое значение имеют более серьезные нежелательные явления, такие как гиперплазия или рак эндометрия (РЭ) [4–6].

Цель исследования – провести ретроспективную популяционную оценку клинических факторов, которые могут повлиять на риск развития гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) при приеме ТАМ у пациенток с РМЖ в анамнезе, проживающих в Московском регионе.

Нами поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать частоту назначения ТАМ при РМЖ в Московском регионе.

2. Оценить частоту развития ГПЭ при приеме ТАМ.

3. Определить ведущие клинические факторы, которые могут повлиять на риск развития ГПЭ на фоне приема ТАМ.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы амбулаторные карты 230 пациенток, состоящих на учете в районных онкологических диспансерах Москвы с диагнозом РМЖ на 08.08.2017, у которых оценивались такие факторы риска, как средний возраст, менопаузальный статус, индекс массы тела (ИМТ) и длительность терапии ТАМ.

Критерии включения:

- диагноз РМЖ (С50.4 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра);
- диагноз установлен не ранее 2007 г.;
- прием гормонотерапии (ТАМ или ИА) в рекомендуемых дозах.

Критерии исключения:

- тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин);
- тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- любые формы нарушения сознания;
- наличие беременности и периода лактации.

Описание выборки. Из 230 пациенток с РМЖ ТАМ назначен 120 (52,17%) женщинам, ИА – 99 (43,0%) женщинам, при этом данные о варианте гормонотерапии отсутствовали у 11 (4,78%) женщин.

В общей группе ($n=230$) средний возраст составил $68,87 \pm 12,77$ года. Средняя длительность заболевания (на 08.08.2017) – $28,19 \pm 20,23$ мес. Пациентки в пременопаузе составляли 29,13% (67 человек), в постменопаузе – 70,87% (163 человека). По стадиям РМЖ данная группа пациенток распределилась следующим образом: 1a – 31,74% (73 человека), 1b – 0%, 2a – 25,22% (58 человек), 2b – 18,7% (43 человека), 3a – 9,13% (21 человек), 3b – 10,87% (25 человек) (10 человек). Хирургическое лечение проведено у 90,43% (208 человек), хирургическое лечение не проводилось – 5,65% (13 человек), нет данных – 3,92% (9 человек). Химиотерапия: проводилась – 76,52% (176 человек), не проводилась – 15,22% (35 человек), нет данных – 8,26% (19 человек). Лучевая терапия: проводилась – 34,78% (80 человек), не проводилась – 33,47% (77 человек), данных нет – 31,75% (73 человека).

Далее проанализирована частота развития ГПЭ у женщин при приеме ТАМ, а также изучены предполагаемые факторы риска.

Среди пациенток, принимавших ТАМ ($n=120$), у 30 (25%) женщин стало известно о наличии ГПЭ, но у 1 (0,83%) женщины ГПЭ выявлены до назначения ТАМ, а у 5 (4,17%) женщин не удалось однозначно установить дату выявления патологии эндометрия. ТАМ влияет на обмен эстрогенов, за счет чего может активизировать развитие уже имеющихся,

но не диагностированных ГПЭ. По этой причине все женщины независимо от времени выявления патологии эндометрия включены в исследование.

Все пациентки, принимающие ТАМ, разделены на 2 группы:

- 1) женщины, у которых на фоне приема препарата выявлены ГПЭ (**исследуемая группа; n=30**);
- 2) женщины без ГПЭ (**контрольная группа; n=90**).

Для выявления факторов риска развития ГПЭ при приеме ТАМ будет дана сравнительная характеристика каждой из этих двух групп.

Пожилой возраст, менопаузальный статус, повышенный ИМТ, более длительная продолжительность применения ТАМ и наличие аномальных маточных кровотечений являются известными факторами риска развития РЭ у женщин, получавших ТАМ. Кроме того, все женщины как до, так и после менопаузы имеют повышенный риск развития полипов эндометрия, связанных с применением ТАМ, ввиду чего высказано предположение, что пациентки в постменопаузальном периоде, получавшие лечение более 2 лет, имеют более высокую частоту патологии эндометрия [11].

При статистической обработке результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0 (США). Средние значения оценивались путем вычисления среднего арифметического и стандартного отклонения (SD). Межгрупповые различия оценивались при помощи t-критерия Стьюдента при нормальном распределении. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовался с применением χ^2 Пирсона. Номинальный показатель представлялся абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимали за $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст, менопаузальный статус, ИМТ, длительность приема ТАМ – основные факторы, которые оценены в исследуемых подгруппах. Сводные сравнительные данные представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Средний возраст пациенток в исследуемой группе составил $70,97 \pm 13,89$ года; самой молодой участнице исследования – 37 лет, самой пожилой – 89 лет. Средний возраст пациенток в контрольной группе составил $58,98 \pm 13,75$ года; самой молодой участнице исследования – 25 лет, самой пожилой – 93 года. По нашим данным, средний возраст в контрольной группе оказался достоверно ниже на 11,99 года по сравнению с исследуемой ($p=0,017$).

Таким образом, более старший возраст пациента является неблагоприятным фактором в оценке рисков развития ГПЭ при приеме ТАМ. По данным литературы, среди женщин старше 50 лет коэффициент риска развития РЭ на фоне приема ТАМ составляет 5,33 (95% доверительный интервал – ДИ 2,47–13,17), в то время как у пациенток моложе 49 лет – 1,42 (95% ДИ 0,55–3,81) [12].

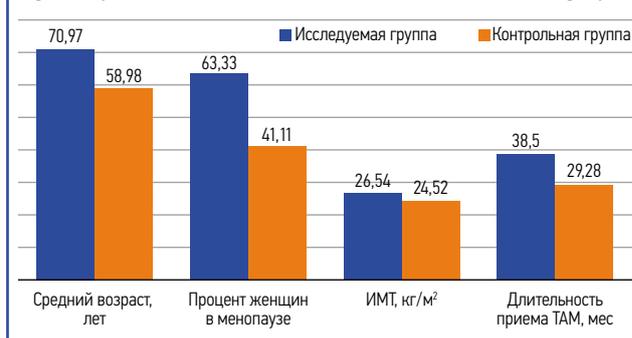
Женщины старше 60 лет по сравнению с женщинами моложе 50 лет реже сообщали о таких побочных эффектах ТАМ как приливы, сухость влагалища, нарушение сна, прибавка массы тела, психоэмоциональная нестабильность [13, 14]. Кроме того, J. Lachance и соавт. показали, что РЭ у женщин старше 65 лет более агрессивен и часто выявляется на более поздних стадиях по сравнению с пациентками младше 45 лет [15].

Менопаузальный статус оказался основным фактором риска в развитии ГПЭ на фоне приема ТАМ. Мы не обладали информацией о менопаузальном статусе пациенток из-за отсутствия записей в амбулаторных картах, поэтому за основу взят средний возраст наступления менопаузы в России – 51 год [16]. В исследуемой группе 11 (36,67%) женщин находились в пременопаузе (младше 51 года), 19 (63,33%) женщин – в постменопаузе (51 год и старше). В контрольной группе 53 (58,89%) женщины находились в пременопаузе (младше 51 года), 37 (41,11%) женщин – в постменопаузе (51 год и старше).

Таблица 1. Факторы риска развития ГПЭ, которые оценены в исследуемых группах
Table 1. Risk factors for the development of endometrial hyperplastic processes, which were assessed in the study groups

Фактор риска	Исследуемая группа (n=30)	Контрольная группа (n=90)	p
Средний возраст, лет	$70,97 \pm 13,89$	$58,98 \pm 13,75$	0,017
Длительность приема ТАМ, мес	$38,50 \pm 16,29$	$29,28 \pm 17,11$	0,028
Процент женщин в постменопаузе	63,33	41,11	0,035
ИМТ, кг/м ²	$26,54 \pm 5,64$	$24,52 \pm 4,27$	0,023

Рис. 1. Сравнительная характеристика исследуемой (n=30) и контрольной (n=90) групп.
Fig. 1. Comparative characteristics of the studied (n=30) and control (n=90) groups.



По данным литературы, у женщин, получавших ТАМ, риск развития инвазивного РЭ оказался в 2,53 раза выше (95% ДИ 1,35–4,97), чем у женщин, получавших плацебо. Повышенный риск в основном затрагивает женщин в возрасте 50 лет и старше. Относительный риск для РЭ у женщин в возрасте 49 лет и младше составил 1,21 (95% ДИ 0,41–3,60), тогда как у женщин в возрасте 50 лет и старше он составил 4,01 (95% ДИ 1,70–10,90) [17].

Но, несмотря на доказанную безопасность в применении препарата до наступления менопаузы, ГПЭ на фоне приема ТАМ в этой группе регистрируются нередко. Даже в нашей группе они были зафиксированы. Если эти данные перенести на всех женщин, принимающих ТАМ в пременопаузе, то результаты окажутся неутешительными. В настоящее время считается, что генетические полиморфизмы ферментов, участвующих в метаболизме ТАМ – одна из основных причин, которая может повлиять на эффективность и частоту развития побочных эффектов при приеме ТАМ [18]. Возможно поэтому женщины, имеющие высокопенетрантные мутации в генах, продукты которых регулируют метаболизм ТАМ, независимо от их менопаузального статуса могут иметь ГПЭ, инициированные приемом ТАМ.

ИМТ также оказался значимым фактором риска развития ГПЭ. В исследуемой группе средний ИМТ составил $26,54 \pm 5,64$ кг/м², в контрольной группе – $24,52 \pm 4,27$ кг/м² ($p=0,023$). При этом в исследуемой группе (n=30) у 6,67% (n=2) пациенток отмечена недостаточная масса тела (ИМТ < 18,5 кг/м²); у 40% (n=12) – нормальная масса тела (ИМТ – от 18,5 до 25 кг/м²); у 26,67% (n=8) – избыточная масса тела (ИМТ – от 25 до 29,9 кг/м²) и у 26,67% (n=8) выявлено ожирение (ИМТ > 30 кг/м²). В то же время в контрольной группе (n=90) у 2,22% (n=2) пациенток отмечена недостаточная масса тела (ИМТ < 18,5 кг/м²); у 55,56% (n=50) – нормальная масса тела (ИМТ – от 18,5 до 25 кг/м²); у 28,89% (n=26) – избыточная масса тела (ИМТ – от 25 до 29,9 кг/м²) и у 13,33% (n=12) выявлено ожирение (ИМТ > 30 кг/м²). Таким образом, более высокая распространенность ГПЭ обнаружена у пациенток с большими значениями ИМТ (суммы избыточной массы тела и ожирения) – 53,34% против 42,22%, причем средний ИМТ у пациенток с ГПЭ оказался выше, чем у пациенток без ГПЭ ($p=0,023$).

Полученные данные соответствуют данным мировой литературы. В исследовании 2016 г. М. Wise и соавт. продемонстрировали, что ожирение является фактором риска развития ГПЭ и РЭ, диагностированных у женщин в пременопаузе. Оказалось, что при ИМТ \geq 25 кг/м² отношение шансов (ОШ) составило 3,85 (95% ДИ 2,53–5,84); при ИМТ \geq 30 кг/м² ОШ – 5,25 (4,00–6,90); при ИМТ \geq 40 кг/м² ОШ – 19,79 (11,18–35,03) [19]. А. Renehan и соавт. также показали, что повышенный ИМТ является фактором риска в развитии многих онкологических заболеваний, в том числе и РЭ [20]. Однако J. Dignam и соавт. в крупномасштабном исследовании, результаты которого опубликованы в 2003 г., показали, что у женщин с отрицательным статусом лимфоузлов, ER-положительным РМЖ наличие ожирения не связано с существенным увеличением риска рецидива или с изменением эффективности ТАМ. Однако, поскольку ожирение связано с повышенным риском контралатерального РМЖ, других первичных видов рака и общей смертности, избыточная масса тела может повлиять на долгосрочные результаты выживаемости при РМЖ [21].

Средняя продолжительность терапии ТАМ в исследуемой группе составила 38,5 \pm 16,29 мес, в контрольной – 29,28 \pm 17,11 мес. При этом от момента начала приема ТАМ до выявления ГПЭ при ультразвуковом исследовании прошло в 7 (23,34%) наблюдениях меньше 1 года, в 5 (16,67%) наблюдениях – 1–2 года, в 5 (16,67%) наблюдениях больше 10 лет, у 1 (3,34%) женщины ГПЭ выявлен до назначения ТАМ, еще у 12 (40%) женщин не удалось установить дату выявления патологии эндометрия. Длительность приема ТАМ в исследуемой группе оказалась значимо выше, чем в контрольной ($p=0,028$).

Многие авторы считают, что риски развития ГПЭ зависят от длительности приема ТАМ. В исследовании А. Jindal и соавт. показано, что увеличение продолжительности приема ТАМ ассоциировано с увеличенной частотой развития РЭ ($p<0,0001$) [22]. В другом исследовании получены схожие результаты: риск развития РЭ также коррелировал с длительностью приема ТАМ ($p<0,001$). Относительный риск равен 2 (1,2–3,2) для пациенток, принимающих ТАМ от 2 до 5 лет. Для пациенток, принимающих ТАМ более 5 лет, относительный риск составил 6,9 (2,4–19,4) по сравнению с пациентками, не принимающими ТАМ. Максимальная частота выявления как пролиферативных процессов слизистой оболочки матки, так и метапластических и диспластических изменений эндометрия, соответствует сроку приема антиэстрогена между 2 и 3-м годом [23].

Заключение

По результатам проведенного ретроспективного популяционного когортного исследования обнаружено, что средний возраст пациенток, принимающих ТАМ и имеющих ГПЭ, на 11,99 года больше, чем у пациенток, не имеющих ГПЭ на фоне приема ТАМ ($p=0,017$). При этом на момент исследования среди пациенток с РМЖ, принимающих ТАМ, чаще встречались пациентки с ГПЭ, чем без ГПЭ, находящиеся в постменопаузе (63,33% vs 41,11% соответственно; $p=0,035$). Также более высокая распространенность ГПЭ обнаружена у пациенток с большими значениями ИМТ (суммы избыточной массы тела и ожирения) – 53,34% против 42,22%, причем средний ИМТ у пациенток с ГПЭ оказался выше, чем у пациенток без ГПЭ ($p=0,023$). Что касается дли-

тельности приема ТАМ, то она оказалась также выше у пациенток с ГПЭ ($p=0,028$). При этом у 40% пациенток из группы с ГПЭ с момента постановки диагноза и начала терапии ТАМ до выявления патологии эндометрия на ультразвуковом исследовании прошло не более 2 лет. Следует отметить, полученные нами результаты полностью согласуются с данными научной мировой литературы.

Полученные данные указывают на необходимость постоянного наблюдения пациенток с РМЖ на фоне приема ТАМ врачами-гинекологами, уделяя особое внимание женщинам из групп повышенного риска, а именно женщинам старшего возраста (после 51 года), находящимся в постменопаузе, имеющим высокие значения ИМТ, а также с продолжительностью приема ТАМ более 1,5–2 лет. Больным РМЖ, получающим терапию ТАМ, кроме регулярного гинекологического наблюдения необходимо проводить тщательный ультразвуковой мониторинг состояния эндометрия с частотой не реже 1 раза в 6 мес, а при увеличении толщины М-эхо $>$ 12 мм дополнительно использовать гистероскопию и биопсию эндометрия.

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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты 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, протокол №1 от 17 января 2017 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol №1 dated 17.01.2017). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771–84. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60993-8
3. Massarweh S, Schiff R. Unraveling the mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: new therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res*. 2007;13(7):50–4. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2540
4. Burstein HJ, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract*. 2010;6(5):243–6. DOI:10.1200/JOP.000082

5. Schiavon G, Smith IE. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(4):715-36. DOI:10.1016/j.hoc.2013.05.004
6. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J*. 2020;61(4):317-22. DOI:10.3349/ymj.2020.61.4.317
7. Condorelli R, Vaz-Luis I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(11):1101-12. DOI:10.1080/14737140.2018.1520096
8. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacol Ther*. 2013;139(3):392-404. DOI:10.1016/j.pharmthera.2013.05.005
9. Ganz PA. Impact of tamoxifen adjuvant therapy on symptoms, functioning, and quality of life. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):130-4. DOI:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003450
10. Lorizio W, Wu AH, Beattie MS, et al. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(3):1107-18. DOI:10.1007/s10549-011-1893-4
11. Ивашина С.В., Бабаева Н.А. Моцкобили Т.А., и др. Атрофия или гиперплазия эндометрия? Тактика ведения пациенток на фоне антиэстрогенной терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(2):13-9 [Ivashina SV, Babaeva NA, Motzkobili TA, et al. Endometrial atrophy or hyperplasia? Patient management tactics against the background of antiestrogen therapy. *PA Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(2):13-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog20221102113
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline. London, 2016.
13. Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE, et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: Pooled results from three countries. *BCR*. 2012;14(3):R91. DOI:10.1186/bcr3206
14. Juneja M, Jose R, Kekre AN, et al. Tamoxifen-induced endometrial changes in postmenopausal women with breast carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;76(3):279-84. DOI:10.1016/S0020-7292(01)00528-8
15. Lachance JA, Everett EN, Greer B, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):470-5. DOI:10.1016/j.ygyno.2005.11.009
16. Серов В.Н. Климактерический период: нормальное состояние или патология. *РМЖ*. 2002;18:791 [Serov VN. Klimaktericheskiy period: normal'noie sostoyaniie ili patologiya. *RMZH*. 2002;18:791 (in Russian)].
17. Rastogi P. Chemoprevention in postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15(Suppl. 4):810-5. DOI:10.1097/gme.0b013e318178863e
18. Bergman L, Beelen MLR, Gallee MPW, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet*. 2000;356(9233):881-7.
19. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):689.e1-17. DOI:10.1016/j.ajog.2016.01.175
20. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60269-X
21. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(19):1467-76. DOI:10.1093/jnci/djg060
22. Jindal A, Mohi MK, Kaur M, et al. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy. *J Midlife Health*. 2015;6(2):59-65. DOI:10.4103/0976-7800.158947
23. Новикова Е.Г., Никанорова Л.В. Длительный прием тамоксифена при распространенном раке молочной железы – преимущества и определенный риск. Высокие технологии в онкологии. Материалы V Всероссийского съезда онкологов (г. Казань, 4–7 октября 2000 г.). РГМУ: РНИОИ, 2000. Т. 3; с. 69-70 [Novikova YeG, Nikanorova LV. Dlitel'nyi priem tamoksifena pri rasprostranennom rake molochnoi zhelezy – preimushchestva i opredelennyi risk. *Vysokie tekhnologii v onkologii. Materialy V Vserossiiskogo s'iezda onkologov (g. Kazan', 4–7 oktiabria 2000 g.)*. RGMU: RNIOI, 2000. T. 3; p. 69-70 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023



OMNIDOCTOR.RU