



DOI: 10.31550/2712-8598-2024-3-4-ZhZiR

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТАМОКСИФЕН-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

А.В. Смирнова^{1, 2✉}, А.И. Малышкина^{2, 1}, А.М. Герасимов¹

¹ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Иваново

² ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Иваново

Резюме

Ведущее место по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний у женщин во всем мире занимает рак молочной железы (РМЖ). Препаратом выбора в адъювантной терапии гормонально чувствительного РМЖ является селективный модулятор эстрогеновых рецепторов — тамоксифен. При этом, как известно, его использование является фактором риска развития рака эндометрия.

Цель исследования. Сравнить структуру патологии эндометрия у пациенток в постменопаузе, принимающих и не принимающих тамоксифен.

Дизайн. Когортное ретроспективное рандомизированное исследование.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 60 женщин. В основную группу вошли 30 пациенток, принимавшие тамоксифен, группу сравнения составили 30 женщин, которые его не получали и поступили на обследование в связи с патологией эндометрия по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Всем пациенткам проведено общеклиническое обследование, трансвагинальное УЗИ и гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием.

Результаты. При анализе экстрагенитальной патологии выявлено, что в обеих группах первое место занимала гипертоническая болезнь; ожирение различной степени выраженности и сахарный диабет встречались практически в равной степени у пациенток, принимавших и не принимавших тамоксифен. В основной группе среднее значение срединного маточно-го комплекса (М-эхо) по УЗИ у женщин без кровянистых выделений составило $13,7 \pm 4,2$ мм, а при их наличии — $15,4 \pm 1,2$ мм ($p > 0,05$). В группе пациенток, не принимавших тамоксифен, среднее значение М-эхо по УЗИ без клинических проявлений было $10,2 \pm 1,0$ мм и $12 \pm 2,2$ мм — с кровянистыми выделениями. По данным гистологического исследования соскобов эндометрия более чем у половины пациенток основной группы диагностирован только атрофичный эндометрий, что статистически значимо чаще, чем в группе с без тамоксифена (16 (53,3%) против 7 (23,3%) случаев, $p < 0,05$). У трети женщин в обеих группах выявлены железисто-фиброзные полипы эндометрия на фоне атрофичного эндометрия, причем с практически одинаковой частотой (10 (33,3%) против 11 (36,7%), $p > 0,05$). Статистически значимо реже простая гиперплазия эндометрия без атипии диагностирована в основной группе (только у 2 (6,7%) женщин против 10 (33,3%), $p < 0,05$). Аденокарцинома эндометрия выявлялась чаще в группе без тамоксифена, но без статистической значимости (в 1 (3,3%) случаев против 2 (6,7%), $p > 0,05$) и у симптомных пациенток с кровянистыми выделениями.

Заключение. У пациенток, принимающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии рака молочной железы, более чем в половине наблюдений (53,3%) происходит утолщение М-эхо без изменения состояния эндометрия по данным гистологического исследования. Среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний ведущее место занимают гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет, которые составляют основу метаболического синдрома.

Ключевые слова: тамоксифен, гиперплазия эндометрия, М-эхо, рак молочной железы, рак эндометрия.

Смирнова А.В., Малышкина А.И., Герасимов А.М. Сравнительная характеристика тамоксифен-ассоциированной патологии эндометрия в постменопаузе. *Женское здоровье и репродукция*. 2024. № 3 (64). DOI: 10.31550/2712-8598-2024-3-4-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/sravnitelnaya-harakteristika-tamoksifen-associirovannoj-patologii-endometriya-v-postmenopauze/> (дата обращения: дд.мм.гггг)

Смирнова Анастасия Владимировна ✉ — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России. 153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. eLIBRARY.RU SPIN:1871-4605. <https://orcid.org/0000-0002-6811-6830>. E-mail: anguseva@yandex.ru

Малышкина Анна Ивановна — д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России; заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России. 153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. eLIBRARY.RU SPIN: 7937-9125. <https://orcid.org/0000-0002-1145-0563>

Герасимов Алексей Михайлович — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России. 153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8. eLIBRARY.RU SPIN:5656-6210. <https://orcid.org/0000-0002-6254-1385>. E-mail:quake98@mail.ru

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF TAMOXIFEN-ASSOCIATED ENDOMETRIAL PATHOLOGY IN POSTMENOPAUSE

A.V. Smirnova^{1,2✉}, A.I. Malyshkina^{2,1}, A.M. Gerasimov¹

¹ Ivanovo State Medical University; 8 Sheremetevsky Prospect, Ivanovo, Russian Federation 153000

² Ivanovo Scientific-Research Institute named after V.N. Gorodkov; 20 Pobeda Str., Ivanovo, Russian Federation 153045

Breast cancer (BC) occupies the leading place in terms of the frequency of occurrence among oncological diseases in women all over the world. The drug of choice in adjuvant therapy of hormone-sensitive breast cancer is a selective estrogen receptor modulator — tamoxifen. At the same time, its use is known to be a risk factor for endometrial cancer.

Aim. To compare the structure of endometrial pathology in postmenopausal patients taking and not taking tamoxifen.

Design. Cohort retrospective randomized study.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 60 women was carried out. The main group included 30 patients who took tamoxifen, the comparison group consisted of 30 women who did not receive it and were admitted for examination due to endometrial pathology according to ultrasound examination (ultrasound). All patients underwent general clinical examination, transvaginal ultrasound and hysteroscopy with separate diagnostic curettage.

Results. The analysis of extragenital pathology revealed that hypertension took the first place in both groups; obesity of varying severity and diabetes mellitus occurred almost equally in patients who took and did not take tamoxifen. In the main group, the average value of the median uterine complex (M-echo) by ultrasound in women without spotting was 13.7 ± 4.2 mm, and in their presence — 15.4 ± 1.2 mm ($p > 0.05$). In the group of patients who did not take tamoxifen, the average value of M-echo on ultrasound without clinical manifestations was 10.2 ± 1.0 mm and 12 ± 2.2 mm with bloody discharge. According to the histological examination of endometrial scrapings, more than half of the patients in the main group were diagnosed with only atrophic endometrium, which is statistically significantly more often than in the group without tamoxifen (16 (53.3%) vs. 7 (23.3%), $p < 0.05$). A third of women in both groups had glandular fibrotic endometrial polyps on the background of atrophic endometrium, and with almost the same frequency (10 (33.3%) vs.

11 (36.7%), $p > 0.05$). Statistically significantly less common endometrial hyperplasia without atypia was diagnosed in the main group (only in 2 (6.7%) versus 10 (33.3%), $p < 0.05$). Endometrial adenocarcinoma was detected more often in the group without tamoxifen, but without statistical significance (1 (3.3%) vs. 2 (6.7%), $p > 0.05$) and in symptomatic patients with spotting.

Conclusion. In patients taking tamoxifen as adjuvant therapy for breast cancer, in more than half of the cases (53.3%), thickening of the endometrium by ultrasound examination without changing the state of the endometrium according to histological examination. Among the concomitant extragenital diseases, hypertension, obesity and diabetes mellitus occupy a leading place, which form the basis of the metabolic syndrome.

Key words: tamoxifen, endometrial hyperplasia, M-echo, breast cancer, endometrial cancer.

Актуальность

На сегодняшний день лидирующее место по частоте встречаемости среди всех онкологических заболеваний у женщин занимает рак молочной железы (РМЖ). Согласно статистическим данным, ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев этого заболевания [1]. Основным методом лечения РМЖ, безусловно, является хирургическое, но для предупреждения рецидивирования опухолевого процесса в большинстве случаев проводится адъювантная терапия, включающая применение гормональных, химио- и биологических препаратов [2]. Поскольку подавляющее число случаев РМЖ являются гормонально зависимыми (экспрессируют рецепторы половых стероидов), ведущую роль в адъювантном лечении РМЖ играет гормональная терапия¹.

Согласно действующим рекомендациям, препаратом первой линии в лечении гормонозависимого РМЖ является тамоксифен, относящийся к группе селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов. В многочисленных исследованиях показано, что его использование приводит к снижению риска рецидива опухоли более чем на 40%. Однако существенным недостатком данного препарата является его воздействие и на рецепторы эндометрия, что может повышать риски гиперплазии и рака эндометрия; при этом степень данного воздействия недостаточно изучена [3, 4].

Такая особенность тамоксифена объясняется тем, что он, являясь селективным модулятором эстрогеновых рецепторов, сочетает в себе как антагонистические, так и агонистические свойства. Так, тамоксифен и отдельные его метаболиты, конкурируя с эстрадиолом за эстрогеновые рецепторы в тканях интактной молочной железы, аденогипофиза, половых органов, а также в опухолях с высо-

ким содержанием данных рецепторов, угнетают клеточное деление, приводя к регрессии опухолевой ткани. Благодаря этим антиэстрогенным свойствам данный препарат и используется для адъювантной терапии эстроген-зависимого РМЖ у женщин, особенно в период менопаузы [3, 4]. Сообщается, что его эстрогенное действие связано с повышением транскрипции фактора ангиогенеза опухоли TAF-1 (tumor angiogenesis factor) [3], что и обуславливает появление эстроген-зависимых побочных эффектов: в первую очередь гиперплазии и полипов эндометрия, кистозной атрофии, а также рака эндометрия и саркомы матки [5–10]^{2,3}.

Из-за риска развития побочных эффектов на фоне приема тамоксифена, главным из которых является рак эндометрия, пациенткам, принимающим данный препарат, рекомендовано выполнение трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) каждые полгода. Увеличение среднего маточного комплекса (М-эхо) по данным УЗИ возникает уже через 6 месяцев с начала приема препарата — главным образом за счет возникновения тамоксифен-индуцированной субэпителиальной стромальной пролиферации, что вызывает онкологическую настороженность у клиницистов [11–13].

Несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных данной проблеме, нет единого мнения о зависимости патологии эндометрия от приема тамоксифена и его вкладе в развитие рака эндометрия [11]. Большинство ученых считают, что только увеличение толщины М-эхо при УЗИ имеет низкую специфичность и малую ценность в отношении последующего гистологического заключения [5–10]^{4,5}. Поэтому анализ патологии эндометрия, выявленной по данным УЗИ, на фоне приема тамоксифена и сравнение структуры патологии эндометрия у женщин

¹ Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2017;7(3s2):105–33

² ACOG Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. Obstet. Gynecol. 2014;123(6):1394–7. DOI: 10.1097/01.AOG.0000450757.18294.cf

³ ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2016;27(1):16–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv484

⁴ Там же

⁵ ACOG Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. Obstet. Gynecol. 2014;123(6):1394–7. DOI: 10.1097/01.AOG.0000450757.18294.cf

той же возрастной группы без приема данного препарата является актуальной задачей.

Цель исследования — сравнить структуру патологии эндометрия у пациенток в постменопаузе, принимающих и не принимающих тамоксифен.

Материалы и методы

Исследование является когортным ретроспективным рандомизированным. Работа выполнена на базе ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России с января по декабрь 2021 года.

В основу исследования положен ретроспективный анализ учетной медицинской документации (форма № 003/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара») 60 женщин, проходивших обследование в 1-м гинекологическом отделении. В основную группу вошли 30 пациенток, принимавшие тамоксифен в связи с лечением заболевания молочной железы от 1 года до 5 лет, с утолщением М-эхо по данным УЗИ. Группу сравнения составили 30 женщин, которые не получали тамоксифен и поступали на обследование в связи с патологией эндометрия по данным УЗИ. Группы были сопоставимы по возрастному признаку, все пациентки находились в постменопаузе. В исследовании не принимали участия женщины с тяжелой декомпенсированной экстрагенитальной патологией.

Все пациентки госпитализированы в плановом порядке, а патология эндометрия предварительно диагностирована при скрининговом УЗИ органов малого таза. Патологическим считалось увеличение М-эхо более 5 мм у пациенток со стойкой менопаузой. Всем женщинам проведено общеклиническое обследование, трансвагинальное УЗИ и гистероскопия с фракционным выскабливанием цервикального канала и полости матки с последующим гистологическим исследованием соскобов. Проанализированы данные акушерско-гинекологического анамнеза, клинического обследования, результаты инструментальных методов исследования.

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием программы Microsoft Excel с помощью t-критерия Стьюдента после проверки рядов на нормальность распределения. Качественные признаки оценивали в OpenEpi, используя критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст женщин основной группы составил ($M \pm m$) $63,38 \pm 5,92$ года, в группе сравнения — $61,34 \pm 1,04$ года, различия не были статистически значимы ($p > 0,05$).

При анализе экстрагенитальной патологии выявлено, что на первом месте в обеих группах была гипертоническая болезнь: у 15 (50%) женщин из основной группы и у 14 (46,7%) группы сравне-

ния ($p > 0,05$). Ожирение различной степени выраженности диагностировано практически в равной степени в обеих группах: у 10 (33,3%) пациенток в основной группе и у 9 (30%) — в группе сравнения ($p > 0,05$). Сахарный диабет 2-го типа в группе женщин, принимающих тамоксифен, встречался у 3 (10%), а в группе сравнения — у 2 (6,7%) пациенток ($p > 0,05$). Сочетание у одной пациентки сразу трех патологий (гипертонической болезни, ожирения и сахарного диабета, составляющих основу метаболического синдрома), выявлено в 1 (3,3%) случаев в основной группе и в 2 (6,7%) — в группе сравнения ($p > 0,05$). Таким образом, женщины обеих групп были абсолютно сопоставимы по частоте встречаемости экстрагенитальной патологии.

Статистически значимых различий между группами при анализе сопутствующей гинекологической патологии также не установлено. Так, полипы эндометрия в анамнезе встречались в основной группе в 10 (33,3%), а в группе сравнения — в 9 (30%) случаях ($p > 0,05$). Миома матки малых размеров выявлялась в равной степени практически у каждой четвертой пациентки: в основной группе у 8 (26,7%), в группе сравнения — у 8 (26,7%) женщин, $p > 0,05$. Доброкачественные заболевания шейки матки встречались в 3 (10%) и 2 (6,6%) случаях соответственно ($p > 0,05$). Гиперплазия эндометрия в перименопаузальном периоде в анамнезе в основной группе диагностирована в 4 (13,3%) случаях, в группе сравнения — в 3 (10%) ($p > 0,05$). Хронический эндометрит в основной группе отмечен у 5 (16,7%), в контрольной — у 6 (20%) женщин ($p > 0,05$).

Пациентки, принимающие тамоксифен, в подавляющем числе наблюдений (28 (93,3%) женщин) не предъявляли активных жалоб, лишь в 2 (6,7%) случаях поводом обращения к акушеру-гинекологу были незначительные кровянистые выделения. В группе сравнения аклиническое течение имела 21 (70%) пациентка, в 9 (30%) наблюдениях имелись указания на кровянистые выделения из половых путей, что было значительно чаще, чем у женщин основной группы ($p > 0,05$).

У всех пациенток патология эндометрия была выявлена по УЗИ, проводимом трансвагинальным датчиком. Среднее значение М-эхо в основной группе у женщин без кровянистых выделений составило $13,7 \pm 4,2$ мм, а при их наличии — $15,4 \pm 1,2$ мм ($p > 0,05$). В группе пациенток, не принимающих тамоксифен, М-Эхо по УЗИ без клинических проявлений было $10,2 \pm 1,0$ мм и $12 \pm 2,2$ мм — с кровянистыми выделениями ($p > 0,05$).

Для оценки состояния полости матки и эндометрия всем пациенткам была произведена гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала с последующим гистологическим исследованием соскобов. При анализе гистероскопической картины и патогистологических исследований получена следующая структура выявленной патологии. Более чем у половины пациенток основной группы диагностирован только атрофичный эндометрий, что было статистически значимо чаще,

чем в группе без тамоксифена (у 16 (53,3%) женщин против 7 (23,3%), $p < 0,05$). У трети пациенток обеих групп с практически одинаковой частотой выявлены железисто-фиброзные полипы эндометрия на фоне атрофического эндометрия (в 10 (33,3%) случаях против 11 (36,7%), $p > 0,05$). Простая гиперплазия эндометрия без атипии в группе с тамоксифеном встречалась статистически значимо реже (только у 2 (6,7%) пациенток против 9 (30%), $p < 0,05$). Аденокарцинома эндометрия выявлялась с практически одинаковой частотой в обеих группах (у 1 (3,3%) пациентки против 2 (6,7%), $p > 0,05$), причем во всех случаях женщины с данной патологией отмечали кровянистые выделения из половых путей. Напомним, что в группе с тамоксифеном кровянистые выделения отмечались только у 2 (6,7%) пациенток, а в группе без приема тамоксифена — у 9 (30%). Поэтому именно наличие кровянистых выделений должно вызывать настороженность клинициста.

Обсуждение

В настоящее время тамоксифен является наиболее доступным и изученным антиэстрогеном, использующимся для адъювантной терапии РМЖ. В литературе имеются многочисленные данные об увеличении частоты встречаемости патологии эндометрия у принимающих его женщин. Основным скринингом, выявляющим изменения эндометрия, является трансвагинальное УЗИ, которое, к сожалению, имеет низкую чувствительность и специфичность при диагностике рака эндометрия (53,7–72,3% и 28,6–37,4% соответственно) [2–4]⁶.

К тамоксифен-индуцированным состояниям эндометрия принято относить полипы эндометрия (имеющие чаще большие размеры и причудливую звездчатую форму желез, встречаются в 8–36%), гиперплазию эндометрия (5–20%), рак эндометрия (3,2% [9]), кистозную атрофию эндометрия [11]. Развитие патологии эндометрия на фоне приема тамоксифена объясняется как его агонистическим, так и антагонистическим действием на рецепторы эстрогенов, экспрессирующихся в эндометрии [2, 3]⁷.

Тамоксифен-ассоциированный канцерогенез основан на эстрогенном действии препарата, реализуемом за счет частичного агонизма эстрогеновых рецепторов альфа или через GPER1, который сверхэкспрессируется после длительного лечения тамоксифеном. Данный процесс ведет к активации MMP-2/9, что вызывает трансактивацию EGFR. Рецептор GPER может активировать MAPK и PI3K/Akt, повышая экспрессию нескольких генов, связанных с апоптозом, пролиферацией, миграцией и дифференцировкой [14].

При проведении настоящего исследования выявлено, что основные экстрагенитальные патологии в обеих группах — гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение, являющиеся основой метаболического синдрома. Они общеизвестны как факторы риска развития и РМЖ, и рака эндометрия [1]. Все случаи выявления рака эндометрия в обеих группах сопровождались постменопаузальным кровотечением. Нами установлено, что частота его встречаемости у пациенток, не принимающих тамоксифен, была в два раза выше, чем в основной группе, что связано с наибольшим количеством случаев кровянистых выделений в постменопаузе (30% против 6,7%), сопоставимым с данными литературы (3,3%).

С учетом отрицательного влияния приема тамоксифена на состояние эндометрия, но также и его высокой эффективности в качестве адъювантной терапии РМЖ обсуждаются различные способы защиты эндометрия у женщин в постменопаузе, принимающих данный препарат. Большие надежды возлагались на использование левоноргестрел-содержащей внутриматочной релизинг-системы (ЛВРС) для защиты эндометрия. Однако в 2020 году S.A.D. Romero и соавт. опубликовали в Кохрейновской базе данных системный обзор, включивший несколько крупных клинических исследований, не сделав, однако, выводов о влиянии использования данной системы на фоне применения тамоксифена на рак эндометрия, поскольку у 543 женщин, включенных в обзор, не было зарегистрировано случаев рака эндометрия в течение 60 месяцев (как в группе использующих ЛВРС, так и без нее). При этом прием ЛВРС приводил к снижению частоты встречаемости полипов эндометрия, но также и к повышению числа аномальных маточных кровотечений. К тому же не получено данных о влиянии использования данной системы на рецидивы РМЖ, поэтому для более широкого клинического использования этого метода требуются новые более масштабные исследования [15].

Определенный вклад в снижении частоты встречаемости патологии эндометрия, в том числе и рака, должна внести борьба с ожирением и развивающемся на его фоне метаболическом синдромом, широко распространенным у пациенток в постменопаузе с альтерациями эндометрия. Данная проблема носит не только медицинский, но и социальный характер, поэтому работа должна проводиться на всех уровнях системы здравоохранения.

К сожалению, в клинической практике очень часто наблюдается гипердиагностика патологии эндометрия по данным трансвагинального УЗИ. В нашей практике встречалась женщина, более 5 лет принимавшая тамоксифен, у которой

⁶ Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2017;7(3s2):105–33

⁷ Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2017;7(3s2):105–33

в анамнезе в связи с патологией эндометрия 5 раз, т. е. каждый год приема тамоксифена, выполнялась гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием. На последних двух обследованиях были выявлены плотные внутриматочные синехии, а гистологический ответ соответствовал атрофическому эндометрию с фиброзированием стромы. Важно отметить, что каждое такое обследование проводится с применением общей анестезии, несет риски хирургических осложнений в виде перфорации матки, гнойносептических осложнений, что требует антибиотикопрофилактики. Большим стрессом для данных пациенток является и сам факт госпитализации, и ожидание результатов гистологического исследования. Для онкологического пациента каждый наркоз, каждая инвазивная процедура, снижая общую иммунорезистентность, может оказывать влияние на основное заболевание.

Поэтому клиницисты, наблюдающие женщин, принимающих тамоксифен (а чаще это не онкогинекологи, а врачи женских консультаций), при подозрении на патологию эндометрия по результатам трансвагинального УЗИ должны осуществлять персонифицированный подход к каждой пациентке, учитывая не только величину М-эхо, но и клинические данные, ее индивидуальный риск рака эндометрия. Для получающих тамоксифен женщин не должна применяться норма М-эхо в постменопаузе менее 5 мм. Так, согласно консенсусу ESMO-ESGO-ESTRO, у таких пациенток при

отсутствии кровянистых выделений толщина эндометрия до 11 мм считается допустимой и связана с низким риском рака эндометрия⁸. Выявление атрофического эндометрия по результатам гистологического исследования более у чем у половины обследуемых женщин основной группы подтверждает преимущественно доброкачественный характер изменений эндометрия на фоне приема тамоксифена — главным образом за счет развития стромальной пролиферации и гиперплазии, не несущих онкологических рисков.

Заключение

У пациенток, получающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии РМЖ, в 53,3% наблюдений происходит утолщение М-эхо без патологического изменения состояния эндометрия. В трети случаев в обеих группах при увеличении М-эхо по УЗИ выявляются доброкачественные железисто-фиброзные полипы эндометрия. Достоверно реже простая гиперплазия эндометрия без атипии установлена в группе с тамоксифеном (только у 6,7% против 33,3%, $p < 0,05$). Согласно результатам нашего исследования, прием тамоксифена не привел к увеличению частоты встречаемости рака эндометрия. Среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний ведущее место занимают гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет, которые составляют основу метаболического синдрома.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. M.: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – the branch of the National Medical Research Radiological Centre; 2018. 250 p. (in Russian)
2. Мехтиева Н.И. Современные тенденции в диагностике и лечении первично операбельного рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2018;14(4):24–34. Mekhtieva N.I. The modern trends in diagnosis and treatment of primary operable breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System* 2018;14(4):24–34. (in Russian). DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-24-34
3. Протасова А.Э., Солнцева И.А., Цыпурдеева А.А., Семиглазова Т.Ю. и др. Обоснованные подходы к диагностике и лечению тамоксифен-индуцированных состояний эндометрия у больных раком молочной железы. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(6):69–78. Protasova A.E., Solntseva I.A., Tsyurdeeva A.A., Semiglazova T.Y. et al. Substantiated approaches to the diagnosis and treatment of tamoxifen-induced endometrial conditions in patients with breast cancer. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):69–78. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD67669-78
4. Мамиконян И.О., Саркисов С.Э., Саттаров Ш.Н., Бойко М.А. и др. Тамоксифен-ассоциированная патология эндометрия и возможности ее коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2013;3:33–7. Mamikonian I.O., Sarkisov S.E., Sattarov Sh.N., Boyko M.A., Gurdjian S.A. Tamoxifen-associated endometrial pathology and possibilities for its correction. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;3:33–7. (in Russian)
5. Fleming C.A., Heneghan H.M., O'Brien D., McCartan D.P. et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br. J. Surg.* 2018;105(9):1098–106. DOI: 10.1002/bjs.10899
6. Yasue A., Hasegawa K., Udagawa Y. Effects of tamoxifen on the endometrium and its mechanism of carcinogenicity. *Hum. Cell.* 2011;24(2):65–73. DOI: 10.1007/s13577-010-0005-9
7. Jeon J., Kim S.E., Lee D.Y., Choi D. Factors associated with endometrial pathology during tamoxifen therapy in women with breast cancer: a retrospective analysis of 821 biopsies. *Breast Cancer Res. Treat.* 2020;179(1):125–30. DOI: 10.1007/s10549-019-05448-w

⁸ ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016;27(1):16–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv484

8. Lee M., Piao J., Jeon M.J. 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
9. Jung H., Jung J.K., Kim S.B., Cho E.A. et al. Comparative study on hysteroscopic and histologic examinations of the endometrium in postmenopausal women taking tamoxifen. *J. Menopausal Med.* 2018;24(2):81–6. DOI: 10.6118/jmm.2018.24.2.81
10. Korkmazer E., Solak N., Tokgöz V.Y. Assessment of thickened endometrium in tamoxifen therapy. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2014;11(4): 215–8. DOI: 10.4274/tjod.82621
11. Подгорная А.С., Захарко А.Ю., Шибеева Н.Н., Козлова А.И. и др. Тамоксифен-индуцированная патология эндометрия. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* 2018;2(20):105–11. Podgornaya A.S., Zakharko A.Yu., Shibaeva N.N., Kozlova A.I. et al. Tamoxifen-induced endometrial pathology. *Medical and Biological Problems of Life Activity.* 2018;2(20):105–11. (in Russian)
12. Асалиева М.Р., Смирнова А.В. Тамоксифен-ассоциированная патология эндометрия. В кн: *Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы VI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Иваново, 07–08 апреля 2020 г.).* Иваново; 2020:1:207–9. Asalieva M.R., Smirnova A.V. Tamoxifen-associated pathology of the endometrium. In: *Biomedical, clinical and social issues of human health and pathology: materials of the VI All-Russian Scientific Conference of Students and Young Scientists with International Participation (Ivanovo, April 07–08, 2020).* Ivanovo, 2020:1:207–9. (in Russian)
13. Мельникова Н.С., Козлова О.В., Ларионов О.В. Ультразвуковая, гистероскопическая и гистологическая оценка эндометрия у женщин, получающих тамоксифен по поводу рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2013;3–4: 97–100. Melnikova N.S., Kozlova O.V., Larionov O.V. Ultrasound, hysteroscopic and histological evaluation of the endometrium in women receiving tamoxifen for breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System.* 2013;3–4:97–100. (in Russian). DOI: 10.17650/1994-4098-2013-0-3-4-97-100
14. Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Мурашко С.В., Шаров С.В. и др. Эндокринная терапия рака молочной железы: канцерогенные эффекты тамоксифена. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(15):20–4. Goryainova A.Yu., Stukan A.I., Murashko S.V., Sharov S.V. et al. Endocrine therapy for breast cancer: carcinogenic effects of tamoxifen. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(15):20–4. (in Russian). DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-15-20-24
15. Romero S.A.D., Young K., Hickey M., Su H.I. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;12(12):CD007245. DOI: 10.1002/14651858.CD007245.pub4



Статья на
journalgynecology.ru



URL:

<https://journalgynecology.ru/statyi/sravnitel'naya-harakteristika-tamoksifen-associirovannoj-patologii-endometriya-v-postmenopauze/>