

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-111-120



Особенности овариального стероидогенеза и гипертрофия эндометрия на фоне адъювантной терапии тамоксифеном у пациенток в пременопаузе с гормонозависимым раком молочной железы

А.Ю. Горяинова^{1, 2}, А.И. Стукань^{1, 2}, А.И. Трофименко^{2, 3}, А.А. Мещеряков⁴

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Контакты: Алла Юрьевна Горяинова mashelueva@yandex.ru

Введение. Трудности в профилактике и лечении патологии эндометрия при гормоноположительном раке молочной железы ассоциированы с отсутствием однозначного понимания механизмов воздействия тамоксифена на ткани-мишени и развитием возможной гиперэстрогении.

Цель исследования — изучить влияние овариального стероидогенеза на эндометрий на фоне адъювантной терапии тамоксифеном у пациенток в пременопаузе с гормонозависимым раком молочной железы.

Материалы и методы. Все пациентки при включении в исследование имели сохранную менструальную функцию и получали адъювантную терапию тамоксифеном. Первую группу составили 42 пациентки без проведенной химиотерапии, 2-ю — 41 пациентка с проведенной химиотерапией. В зависимости от сохранности менструальной функции каждую группу делили на 2 подгруппы. В контрольные точки (3, 6 и 9 мес от начала терапии тамоксифеном) пациенткам выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование с измерением толщины эндометрия, а также определяли содержание фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола в периферической крови. При сохранении менструаций взятие образцов крови и измерение толщины эндометрия выполняли на 5–8-й дни менструального цикла.

Результаты. В подгруппах 1А и 2С у пациенток с сохранной менструальной функцией отмечается тенденция к более высоким значениям уровня эстрадиола и толщины эндометрия по сравнению с подгруппами 1В и 2D пациенток с аменореей. На этом фоне обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в содержании фолликулостимулирующего гормона у пациенток, получающих тамоксифен, с сохраненным менструальным циклом (1А и 2С) и аменореей (1В и 2D). Внутригрупповой анализ динамики уровня фолликулостимулирующего гормона у пациенток с аменореей без перенесенной химиотерапии в подгруппе 1С показывает его повышение на 162 % без статистически значимых изменений толщины эндометрия и концентрации эстрадиола. Вызывает настороженность статистически значимое увеличение толщины эндометрия на 25 % и доли пациенток с нарастающей толщиной стенки эндометрия, составившей 63,3 %, в подгруппе 2D у пациенток, получающих тамоксифен, с аменореей и перенесенным ранее химиотерапевтическим лечением.

Выводы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможном аддитивном влиянии таких факторов, как сохранная менструальная функция до лечения гормоноположительного рака молочной железы, проведение химиотерапии и развитие аменореи на прогрессирующий рост толщины эндометрия при применении тамоксифена у пациенток в пременопаузе.

Ключевые слова: гормоноположительный рак молочной железы, тамоксифен, овариальный стероидогенез, гипертрофия эндометрия

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Трофименко А.И., Мещеряков А.А. Особенности овариального стероидогенеза и гипертрофия эндометрия на фоне адъювантной терапии тамоксифеном у пациенток в пременопаузе

с гормонозависимым раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):111–20.
DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-111-120

Features of ovarian steroidogenesis and endometrial hypertrophy during adjuvant therapy with tamoxifen in premenopausal patients with hormone-dependent breast cancer

A. Yu. Goryainova^{1, 2}, A. I. Stukan^{1, 2}, A. I. Trofimenko^{2, 3}, A. A. Meshcheryakov⁴

¹Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

²Kuban State Medical University; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

³Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167 1 Maya St., Krasnodar 350086, Russia;

⁴Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Alla Yurievna Goryainova mashelueva@yandex.ru

Background. Difficulties in the prevention and treatment of endometrial pathology in hormone-positive breast cancer are associated with the lack of an unambiguous understanding of the mechanisms of the effect of tamoxifen on target tissues and the development of possible hyperestrogenism.

Aim. To study the effect of ovarian steroidogenesis on the endometrium during adjuvant therapy with tamoxifen in premenopausal patients with hormone-dependent breast cancer.

Materials and methods. All patients at inclusion in the study had intact menstrual function and received adjuvant therapy with tamoxifen. Group 1 included 42 patients without chemotherapy, group 2 included 41 patients with chemotherapy. Depending on the safety of the menstrual function, each group was divided into 2 subgroups. At the control points (3, 6 and 9 months from the start of tamoxifen therapy) patients underwent transvaginal ultrasound with measurement of endometrial thickness, and also determined the content of follicle-stimulating hormone and estradiol in peripheral blood. When menstruation persisted, blood sampling and measurement of endometrial thickness were performed on days 5–8 of the menstrual cycle.

Results. In subgroups 1A and 2C, patients with preserved menstrual function showed a trend towards higher values of estradiol levels and endometrial thickness, compared with subgroups 1B and 2D of patients with amenorrhea. Against this background, the absence of statistically significant intergroup differences in the content of follicle-stimulating hormone in patients receiving tamoxifen with a preserved menstrual cycle (1A and 2C) and amenorrhea (1B and 2D) attracts attention. An intragroup analysis of follicle-stimulating hormone dynamics in patients with amenorrhea without chemotherapy in subgroup 1C shows an increase in its content by 162 %, without statistically significant changes in endometrial thickness and estradiol concentration. The statistically significant increase in endometrial thickness by 25 % and the proportion of patients with increasing endometrial wall thickness in 63.3 % in the 2D subgroup in patients receiving tamoxifen, with amenorrhea and previous chemotherapy treatment are cause for concern.

Conclusion. The results of the study indicate a possible additive effect of such factors as intact menstrual function before the start of treatment for hormone-positive breast cancer, chemotherapy, and the development of amenorrhea on the progressive increase in endometrial thickness when using tamoxifen in premenopausal patients.

Keywords: hormone-positive breast cancer, tamoxifen, ovarian steroidogenesis, endometrial hypertrophy

For citation: Goryainova A.Yu., Stukan A.I., Trofimenko A.I., Meshcheryakov A.A. Features of ovarian steroidogenesis and endometrial hypertrophy during adjuvant therapy with tamoxifen in premenopausal patients with hormone-dependent breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):111–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-111-120

Введение

Несмотря на появление большого количества новых гормонотерапевтических опций, тамоксифен является одним из наиболее часто назначаемых препаратов при гормоноположительном раке молочной железы (РМЖ) [1]. Прием тамоксифена в течение 5 лет более чем на треть снижает риск рецидива и смертность при РМЖ [1–3].

С другой стороны, широко обсуждается связь длительного применения тамоксифена с развитием

гиперэстрогении, доброкачественных и злокачественных опухолей женской половой системы [4, 5]. По данным литературы, длительное применение тамоксифена увеличивает риск развития рака эндометрия (РЭ) в 2–7 раз [6, 7].

Отсутствие однозначного понимания механизмов воздействия тамоксифена на ткани-мишени и формирования эффектов возможной гиперэстрогении ассоциировано с трудностями в профилактике и лечении патологии эндометрия при гормоноположительном

РМЖ, что объясняет закономерный интерес к углубленному изучению данной проблемы.

Цель исследования — изучить особенности овариального стероидогенеза и гипертрофии эндометрия на фоне адъювантной терапии тамоксифеном у пациенток в перименопаузе с гормонозависимым РМЖ.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края с января 2020 г. по декабрь 2021 г.

Критерии включения: женщины в возрасте от 42 до 53 лет с гормонозависимым РМЖ I–III стадий [8]; регулярный менструальный цикл на момент начала лечения РМЖ; назначение адъювантной терапии тамоксифеном [8]; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения и невключения: неявка на плановый осмотр в контрольные точки исследования; отмена тамоксифена; злокачественные опухоли женской репродуктивной системы в анамнезе; отказ от участия в исследовании на любом из его этапов.

В соответствии с критериями отбора в исследование включено 83 пациентки. Ведение пациенток осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества онкомаммологов (РООМ) за 2018 г. по диагностике и лечению РМЖ [8].

После завершения хирургического, комбинированного или комплексного лечения все пациентки получали адъювантную гормонотерапию тамоксифеном 20 мг/сут перорально в ежедневном режиме [8]. С учетом показаний к терапии и сохранности менструальной функции набирали пациенток с перенесенным химиотерапевтическим лечением (группа 2) и без него (группа 1), в каждой из групп выделяли подгруппы пациенток с наличием (А и В) и отсутствием (С и D) менструальной функции.

В контрольные точки (3, 6 и 9 мес от начала терапии тамоксифеном) выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с измерением толщины эндометрия, а также определяли содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в периферической крови. При сохранении менструальной функции взятие образцов крови и трансвагинальное ультразвуковое исследование выполняли на 5–8-й дни менструального цикла, в случае развития аменореи забор крови и обследование проводили в плановом порядке.

Определение уровней эстрадиола и ФСГ проводили реагентами наборов ARCHITECT FSH и ARCHITECT Estradiol (Abbott Laboratories, США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA) на иммунохимическом анализаторе ABBOTT Architect i2000SR (Abbott Laboratories, США).

Трансвагинальное ультразвуковое исследование проводили на ультразвуковом аппарате Toshiba Aplio 500B (Canon Toshiba, Япония) датчиком на 2–10 МГц.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США) и GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, США). Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения проводилась с использованием критериев Шапиро–Уилка и Д’Агостино–Пирсона. Описание полученных результатов проводили с использованием медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1–Q3), в случае приближения распределения к нормальному закону применяли среднее и стандартное отклонение. Категориальные и бинарные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Динамику изучаемых показателей выражали в виде процентного изменения, различия между группами — в виде процентной разницы. Для анализа таблиц сопряженности использовали критерий согласия Пирсона с поправкой на правдоподобие. Для анализа взаимосвязи между предикторами и исходами использовали смешанные логистические регрессионные модели для бинарных исходов. При парных сравнениях независимых групп использовали двусторонний критерий Манна–Уитни (MW-test). При сравнении 3 и более независимых групп и отклонения распределения данных от нормального закона применяли критерий Краскела–Уоллиса, а в случае зависимых групп использовали критерий Фридмана. Последующее определение межгрупповых различий при парном сравнении групп проводили с помощью post-hoc-теста Данна. В качестве уровня статистической значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу, применяли $p < 0,05$.

Результаты

Группы включенных в исследование пациенток с гормонозависимым РМЖ сопоставимы по численности, возрастному составу, индексу массы тела, а также по числу случаев аменореи, развившейся в ходе лечения тамоксифеном (табл. 1). Тем не менее в группе 2 среди получавших химиотерапевтическое лечение пациенток доля женщин с развившейся аменореей составила 73,2 % против 57,1 % в группе 1, хотя выявленные различия все же не были статистически значимыми (см. табл. 1).

В группе 2 против группы 1 обращает на себя внимание практически 2-кратное статистически значимое преобладание доли пациенток с непрерывно увеличивающейся толщиной эндометрия за период исследования, наиболее выраженной данная тенденция является в подгруппе 2D — у пациенток с аменореей и перенесенным химиотерапевтическим лечением (см. табл. 1).

С целью характеристики особенностей овариального стероидогенеза у пациенток с гормонозависимым

Таблица 1. Характеристика пациенток с гормонозависимым раком молочной железы

Table 1. Characteristics of patients with hormone-dependent breast cancer

Показатель Parameter	Группа 1 (без химиотерапии), $n = 42$ Group 1 (without chemotherapy), $n = 42$		Группа 2 (с химиотерапией), $n = 41$ Group 2 (with chemotherapy), $n = 41$		KW-test, post-hoc- тест Данна KW-test, Dunn's post- hoc test
	A, $n = 18$	C, $n = 24$	B, $n = 11$	D, $n = 30$	
	$\chi^2 = 2,362; p = 0,125$				
Возраст, лет Age, years old	46,0 ± 4,14		44,3 ± 4,31		KW = 3,27 $p = 0,3515$
	MU-test = 675, $p = 0,0892$				
	45,9 ± 2,18	46,1 ± 5,19	44,1 ± 3,14	44,4 ± 4,71	
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	25,3 ± 3,95		26,7 ± 4,91		KW = 2,02 $p = 0,5683$
	MU-test = 710, $p = 0,1706$				
	25,2 ± 4,13	25,3 ± 3,90	27,0 ± 5,53	26,5 ± 4,76	
ТЭ рост, n (%) TE growth, n (%)	12 (28,6)		23 (56,1)		$\chi^2 = 6,536$ $p = 0,011$
	4 (22,2)	8 (33,3)	4 (36,4)	19 (63,3)	1C vs 2D $\chi^2 = 4,878$ $p = 0,028$

Примечание. ТЭ рост — число пациенток с непрерывно увеличивающейся толщиной эндометрия за период с 3-го по 9-й месяц исследования; KW-test — критерий Краскела–Уоллиса; MU-test — критерий Манна–Уитни.

Note. TE growth — the number of patients with continuously increasing endometrial thickness from 3 to 9 months of the study; KW-test — Kruskal–Wallis test; MU-test — Mann–Whitney test.

Таблица 2. Характеристика толщины эндометрия, концентраций эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона у пациенток с раком молочной железы спустя 3 мес от начала лечения тамоксифеном

Table 2. Characteristics of endometrial thickness, estrogen and follicle-stimulating hormone concentrations in patients with breast cancer 3 months after the start of tamoxifen treatment

Показатель Parameter	Группа 1 (без химиотерапии), $n = 42$ Group 1 (without chemotherapy), $n = 42$		Группа 2 (с химиотерапией), $n = 41$ Group 2 (with chemotherapy), $n = 41$		KW-test, post-hoc-тест Данна KW-test, Dunn's post-hoc test
	A, $n = 18$	C, $n = 24$	B, $n = 11$	D, $n = 30$	
ТЭ, мм TE, mm	6,9 (4,6–11,0)		5,0 (3,3–7,0)		KW = 12,6 $p = 0,0055$ $p_{1a-1c} = 0,1823$ $p_{1a-2b} > 0,9999$ $p_{1a-2d} = 0,0047$ $p_{1c-2b} > 0,9999$ $p_{1c-2d} > 0,9999$ $p_{2b-2d} = 0,2284$
	MU-test = 651,5; $p = 0,0561$				
	9,1 (6,0–13,0)	5,8 (3,9–8,8)	6,8 (4,0–15,4)	4,8 (3,0–6,3)	
ЭС, пг/мл ES, pg/ml	94,5 (10,0–321,0)		16,8 (8,9–105,9)		KW = 20,0 $p = 0,0002$ $p_{1a-1c} = 0,3357$ $p_{1a-2b} > 0,9999$ $p_{1a-2d} = 0,0019$ $p_{1c-2b} = 0,1661$ $p_{1c-2d} = 0,4804$ $p_{2b-2d} = 0,0017$
	MU-test = 665,5; $p = 0,0752$				
	149,5 (57,2–457)	30,3 (6,3–223,3)	302,0 (42,5–510,7)	10,2 (5,0–23,9)	
ФСГ, мМЕд/мл FSH, mIU/ml	8,9 (3,4–21,2)		15,0 (2,9–34,9)		KW = 7,68 $p = 0,0530$
	14,5 (7,4–29,1)	5,8 (1,8–20,3)	23,3 (6,7–36,9)	5,7 (2,2–26,7)	

Примечание. ТЭ — толщина эндометрия; ЭС — эстрадиол; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; KW-test — критерий Краскела–Уоллиса; MU-test — критерий Манна–Уитни.

Note. TE — thickness of the endometrium; ES — estradiol; FSH — follicle-stimulating hormone; KW-test — Kruskal–Wallis test; MU-test — Mann–Whitney test.

Таблица 3. Характеристика толщины эндометрия, концентраций эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона у пациенток с раком молочной железы спустя 6 мес от начала лечения тамоксифеном

Table 3. Characteristics of endometrial thickness, estrogen and follicle-stimulating hormone concentrations in patients with breast cancer 6 months after the start of tamoxifen treatment

Показатель Parameter	Группа 1 (без химиотерапии), <i>n</i> = 42 Group 1 (without chemotherapy), <i>n</i> = 42		Группа 2 (с химиотерапией), <i>n</i> = 41 Group 2 (with chemotherapy), <i>n</i> = 41		KW-test, post-hoc-тест Данна KW-test, Dunn's post-hoc test
	A, <i>n</i> = 18	C, <i>n</i> = 24	B, <i>n</i> = 11	D, <i>n</i> = 30	
ТЭ, мм TE, mm	8,6 (5,5–11,8)		5,6 (4,0–8,9)		KW = 16,8 <i>p</i> = 0,0008 <i>p</i> _{1a-1c} = 0,0437 <i>p</i> _{1a-2b} >0,9999 <i>p</i> _{1a-2d} = 0,0004 <i>p</i> _{1c-2b} >0,9999 <i>p</i> _{1c-2d} >0,9999 <i>p</i> _{2b-2d} = 0,2984
	MU-test = 598,0; <i>p</i> = 0,0160				
	10,9 (8,3–12,0)	6,6 (4,3–10,0)	7,3 (5,4–14,0)	5,3 (3,6–7,8)	
ЭС, пг/мл ES, pg/ml	49,7 (12,0–318,9)		15,2 (7,9–179,9)		KW = 24,4 <i>p</i> <0,0001 <i>p</i> _{1a-1c} = 0,0063 <i>p</i> _{1a-2b} >0,9999 <i>p</i> _{1a-2d} = 0,0003 <i>p</i> _{1c-2b} = 0,0284 <i>p</i> _{1c-2d} >0,9999 <i>p</i> _{2b-2d} = 0,0035
	MU-test = 712,5; <i>p</i> = 0,1778				
	250,8 (73,0–568,9)	12,7 (9,9–51,4)	179,9 (69,8–725,0)	12,6 (6,2–24,4)	
ФСГ, мМЕд/мл FSH, mIU/ml	12,5 (3,2–21,3)		10,6 (3,2–21,6)		KW = 5,29 <i>p</i> = 0,1518
	14,9 (8,5–21,3)	6,6 (2,0–22,2)	14,1 (10,6–21,1)	7,1 (3,1–27,2)	

Примечание. ТЭ – толщина эндометрия; ЭС – эстрадиол; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; KW-test – критерий Краскела–Уоллиса; MU-test – критерий Манна–Уитни.

Note. TE – thickness of the endometrium; ES – estradiol; FSH – follicle-stimulating hormone; KW-test – Kruskal–Wallis test; MU-test – Mann–Whitney test.

РМЖ весьма полезным представляется анализ межгрупповых различий в концентрациях ФСГ и эстрадиола по контрольным точкам исследования спустя 3, 6 и 9 мес от начала применения тамоксифена, а также сопоставление выявленных особенностей с толщиной эндометрия (табл. 2–4).

Показательно, что ни по одной из контрольных точек не выявлено статистически значимых межгрупповых различий в содержании ФСГ (табл. 2–4). Тем не менее по каждой из них с помощью критерия Краскела–Уоллиса выявлена статистически значимая тенденция к более высоким значениям толщины эндометрия и концентрации эстрадиола по подгруппам пациенток с сохранной менструальной функцией (табл. 2–4).

Обращает на себя внимание, что по результатам post-hoc-теста Данна различия по толщине эндометрия и концентрации эстрадиола между подгруппами пациенток с сохранной менструальной функцией 1A vs 2B, а также между подгруппами пациенток с аменореей 1C vs 2D не имели статистической значимости (см. табл. 2–4).

Показательно, что при проведении внутригруппового анализа в динамике с помощью критерия Фридмана рост содержания ФСГ на 162 % отмечен только у пациенток с аменореей без перенесенной химиотера-

пии в подгруппе 1C, при этом по ней не выявлено статистически значимых изменений ни по динамике толщины эндометрия, ни по динамике концентрации эстрадиола (см. табл. 2–4). Внутригрупповой анализ по другим подгруппам статистически значимых различий в содержании ФСГ не выявил (см. табл. 2–4).

В то же время при проведении внутригруппового анализа в динамике с помощью критерия Фридмана по подгруппе 2D у пациенток с аменореей и перенесенным химиотерапевтическим лечением показал статистически значимый прирост толщины эндометрия на 25 % (см. табл. 2–4).

Вполне закономерным является вопрос, в какой степени у пациенток с гормонозависимым РМЖ на фоне применения тамоксифена уровни эстрадиола, ФСГ и толщина эндометрия определяются эффектом перенесенного химиотерапевтического лечения и наличием аменореи.

В ходе логистического регрессионного анализа по бинарной переменной наличия/отсутствия химиотерапии показана статистическая значимость только в отношении умеренного вклада коэффициента регрессии предиктивной переменной эстрадиола; несмотря на однонаправленные изменения коэффициента регрессии толщины эндометрия в отношении него,

Таблица 4. Характеристика толщины эндометрия, концентраций эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона у пациенток с раком молочной железы спустя 9 мес от начала лечения тамоксифеном

Table 4. Characteristics of endometrial thickness, estrogen and follicle-stimulating hormone concentrations in patients with breast cancer 9 months after the start of tamoxifen treatment

Показатель Parameter	Группа 1 (без химиотерапии), <i>n</i> = 42 Group 1 (without chemotherapy), <i>n</i> = 42		Группа 2 (с химиотерапией), <i>n</i> = 41 Group 2 (with chemotherapy), <i>n</i> = 41		KW-test, post-hoc- тест Данна KW-test, Dunn's post-hoc test
	A, <i>n</i> = 18	C, <i>n</i> = 24	B, <i>n</i> = 11	D, <i>n</i> = 30	
ТЭ, мм TE, mm	8,0 (5,0–13,0)		6,0 (4,0–8,0)		KW = 14,2 <i>p</i> = 0,0026 <i>p</i> _{1a-1c} = 0,0082 <i>p</i> _{1a-2b} = 0,1222 <i>p</i> _{1a-2d} = 0,0029 <i>p</i> _{1c-2b} > 0,9999 <i>p</i> _{1c-2d} > 0,9999 <i>p</i> _{2b-2d} > 0,9999
	MU-test = 647,0; <i>p</i> = 0,0510				
	11,8 (8,0–15,0)	5,8 (4,6–8,4)	6,0 (4,0–12,0)	6,0 (4,0–8,0)	
F-test, post-hoc-тест Данна F-test, Dunn's post-hoc test	F = 4,78 <i>p</i> = 0,0917	F = 0,65 <i>p</i> = 0,7216	F = 2,05 <i>p</i> = 0,3770	F = 6,05 <i>p</i> = 0,0485 <i>p</i> ₃₋₆ = 0,2427 <i>p</i> ₃₋₉ = 0,0403	
ЭС, пг/мл ES, pg/ml	64,9 (12,1–376,2)		13,0 (7,6–156,6)		KW = 28,9 <i>p</i> < 0,0001 <i>p</i> _{1a-1c} = 0,0013 <i>p</i> _{1a-2b} > 0,9999 <i>p</i> _{1a-2d} < 0,0001 <i>p</i> _{1c-2b} = 0,2763 <i>p</i> _{1c-2d} > 0,9999 <i>p</i> _{2b-2d} = 0,0154
	MU-test = 588,0; <i>p</i> = 0,0124				
	314,3 (68,2–402)	13,8 (9,4–50,9)	197,0 (60,5–222,2)	11,9 (6,7–17,3)	
F-test	F = 3,44 <i>p</i> = 0,1787	F = 0,68 <i>p</i> = 0,7113	F = 3,82 <i>p</i> = 0,1632	F = 0,33 <i>p</i> = 0,8477	
ФСГ, мМЕд/мл FSH, mIU/ml	14,7 (3,9–19,2)		9,5 (3,0–29,1)		KW = 6,78 <i>p</i> = 0,0794
	15,2 (8,3–18,7)	14,7 (2,2–29,7)	28,6 (9,5–34,0)	4,3 (2,8–21,2)	
F-test, post-hoc-тест Данна F-test, Dunn's post-hoc test	F = 3,29 <i>p</i> = 0,1925	F = 12,1 <i>p</i> = 0,0024 <i>p</i> ₃₋₆ = 0,6246 <i>p</i> ₃₋₉ = 0,0418	F = 0,18 <i>p</i> = 0,9761	F = 2,47 <i>p</i> = 0,2913	

Примечание. ТЭ – толщина эндометрия; ЭС – эстрадиол; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; KW-test – критерий Краскела–Уоллиса; MU-test – критерий Манна–Уитни; F-test – критерий Фридмана.

Note. TE – thickness of the endometrium; ES – estradiol; FSH – follicle-stimulating hormone; KW-test – Kruskal–Wallis test; MU-test – Mann–Whitney test; F-test – Friedman criterion.

тест отношения правдоподобия не показал статистической значимости (табл. 5).

Полученные данные находят свое подтверждение в результатах межгрупповых сравнений в виде заметной тенденции к большей плазменной концентрации эстрадиола и толщины эндометрия у пациенток, не получавших ранее химиотерапевтическое лечение (см. табл. 2–4).

Проведение логистического регрессионного анализа по бинарной переменной наличия/отсутствия аменореи у пациенток, получающих адъювантную терапию тамоксифеном, показало статистическую значимость в отношении выраженного вклада отрицательного коэффициента регрессии предиктивных переменных уровня эстрадиола и толщины эндометрия (табл. 6).

Полученные данные находят свое подтверждение в результатах межгрупповых сравнений в виде заметной тенденции к меньшим значениям плазменной

концентрации эстрадиола и толщины эндометрия по подгруппам пациенток с аменореей (см. табл. 2–4).

Обсуждение

Представляется логичным наличие взаимосвязи толщины эндометрия с ростом концентрации эстрадиола. Гиперэстрогения считается одним из основных факторов риска развития гиперплазии и РЭ [9, 10].

Действительно, полученные в ходе исследования результаты в целом не противоречат данной концепции, в подгруппах 1А и 2С у пациенток с сохранной менструальной функцией отмечается тенденция к более высоким значениям уровня эстрадиола и толщины эндометрия по сравнению с подгруппами 1В и 2Д пациенток с аменореей.

На этом фоне обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в содержании ФСГ у пациенток, получающих тамоксифен, с сохранным менструальным циклом

Таблица 5. Логистический регрессионный анализ зависимости толщины эндометрия, концентраций эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона у пациенток с раком молочной железы от бинарной переменной наличия/отсутствия химиотерапии

Table 5. Logistic regression analysis of the dependence of endometrial thickness, estrogen and follicle-stimulating hormone concentrations in patients with breast cancer on the binary variable of the presence/absence of chemotherapy

КТ CP	Показатель Parameter	β	SE	G	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI
3 мес 3 months	ТЭ TE	0,54	0,42	2,23	0,1350	1,721	0,74–4,07
	ЭС ES	0,28	0,26	4,35	0,0369	1,332	0,79–2,26
	ФСГ FSH	–0,34	0,31	2,413	0,1204	0,708	0,37–1,31
6 мес 6 months	ТЭ TE	0,82	0,50	3,47	0,0625	2,277	0,86–6,32
	ЭС ES	0,19	0,26	2,06	0,1504	1,217	0,73–2,05
	ФСГ FSH	–0,10	0,32	0,186	0,6660	0,902	0,47–1,70
9 мес 9 months	ТЭ TE	0,59	0,44	2,41	0,1204	1,814	0,76–4,49
	ЭС ES	0,38	0,27	6,61	0,0101	1,467	0,86–2,54
	ФСГ FSH	0,14	0,27	1,015	0,3137	1,151	0,68–2,08

Примечание. КТ – контрольная точка; ТЭ – толщина эндометрия; ЭС – эстрадиол; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; β – коэффициент регрессии, весовое значение предикторной переменной; SE – стандартная ошибка среднего коэффициента регрессии предикторной переменной; ОШ – отношение шансов; G – тест отношения правдоподобия; при $p < 0,05$ отклоняли нулевую гипотезу, заключающуюся в том, что ОШ = 1; 95 % ДИ – доверительный интервал для ОШ.

Note. CP – control point; TE – thickness of the endometrium; ES – estradiol; FSH – follicle-stimulating hormone; β – the regression coefficient, the weight value of the predictor variable; SE – the standard error of the mean regression coefficient of the predictor variable; OR – odds ratio; G – the likelihood ratio test; at $p < 0.05$, we rejected the null hypothesis that OR = 1; 95 % CI – confidence interval for OR.

(1A и 2C) и аменореей (1B и 2D), в связи с чем становится понятно, что уровень эстрадиола в обоих случаях имеет слабую связь с уровнем ФСГ. Данное предположение подтверждается также результатами регрессионного анализа. Согласно данным литературы, прием тамоксифена у части пациенток с гормоноположительным РМЖ действительно способен вызвать синдром гиперстимуляции яичников и повышение продукции эстрадиола [1, 4]; таким образом, тамоксифен является фактором, способствующим росту концентрации эстрадиола как в случае аменореи, так и при сохранной менструальной функции.

Интересны результаты внутригруппового анализа уровня ФСГ у пациенток с аменореей без перенесенной химиотерапии в подгруппе 1C, показывающие в динамике его повышение на 162 % без статистически значимых изменений со стороны толщины эндометрия и концентрации эстрадиола. Полученные данные могут отражать попытку гонадной оси к восстановлению центральной регуляции овариальной функции, при

этом признаки классического длительного ановуляторного цикла с гиперэстрогенией не наблюдаются. Отсутствие схожей тенденции у пациенток с аменореей, получающих тамоксифен, в подгруппе 2D может указывать на то, что центральная регуляция овариального стероидогенеза у них не восстанавливается по причине перенесенного ранее химиотерапевтического лечения.

Рассматриваются различные механизмы развития гиперэстрогении у принимающих тамоксифен пациенток с гормоноположительным РМЖ, но митогенное влияние эстрогенов на органы женской репродуктивной системы, в частности на эндометрий, на сегодняшний день не вызывает сомнений [9].

По данным литературы, эстрогеноподобные эффекты тамоксифена, индуцирующие пролиферацию эндометрия в сочетании с нарушением апоптоза, обусловлены стимуляцией рецепторов эстрогенов бета [1, 7, 9].

Хотя активация рецепторов эстрогенов запускает пролиферацию как здоровых, так и опухолевых клеток

Таблица 6. Логистический регрессионный анализ зависимости толщины эндометрия, концентраций эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона у пациенток с раком молочной железы от бинарной переменной менструальной функции

Table 6. Logistic regression analysis of the dependence of endometrial thickness, estrogen and follicle-stimulating hormone concentrations in patients with breast cancer on a binary variable of menstrual function

КТ CP	Показатель Parameter	β	SE	G	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI
3 мес 3 months	ТЭ TE	-1,95	0,50	10,93	0,0009	0,142	0,05–0,36
	ЭС ES	-1,18	0,30	11,38	0,0007	0,306	0,16–0,54
	ФСГ FSH	-0,84	0,33	0,883	0,3473	0,434	0,22–0,81
6 мес 6 months	ТЭ TE	-2,42	0,61	12,95	0,0003	0,088	0,02–0,27
	ЭС ES	-1,11	0,29	9,82	0,0017	0,329	0,17–0,57
	ФСГ FSH	-0,84	0,34	0,786	0,3754	0,432	0,22–0,83
9 мес 9 months	ТЭ TE	-1,88	0,52	8,82	0,0030	0,152	0,05–0,40
	ЭС ES	-1,16	0,30	11,04	0,0009	0,310	0,16–0,55
	ФСГ FSH	-0,60	0,23	0,836	0,3604	0,550	0,34–0,89

Примечание. КТ – контрольная точка; ТЭ – толщина эндометрия; ЭС – эстрадиол; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; β – коэффициент регрессии, весовое значение предикторной переменной; SE – стандартная ошибка среднего коэффициента регрессии предикторной переменной; ОШ – отношение шансов; G – тест отношения правдоподобия; при $p < 0,05$ отклоняли нулевую гипотезу, заключающуюся в том, что ОШ = 1; 95 % ДИ – доверительный интервал для ОШ.

Note. CP – control point; TE – thickness of the endometrium; ES – estradiol; FSH – follicle-stimulating hormone; β – the regression coefficient, the weight value of the predictor variable; SE – the standard error of the mean regression coefficient of the predictor variable; OR – odds ratio; G – the likelihood ratio test; at $p < 0.05$, we rejected the null hypothesis that OR = 1; 95 % CI – confidence interval for OR.

молочной железы и эндометрия, результирующие изменения экспрессии генов в этих типах клеток различны, так как только 15–30 % сайтов связывания эстрогеновых рецепторов являются общими для клеток РМЖ и РЭ [11, 12].

Известно, что в клетках РМЖ тамоксифен действует в основном как антагонист, связываясь с тем же доменом, что и эстрадиол. Напротив, в опухолевых клетках эндометрия тамоксифен обладает эстрогенными свойствами и действует как частичный агонист [13, 14].

Тем не менее общей является идея неоспоримой роли эстрогенов в активации канцерогенеза как в ткани молочной железы, так и в ткани эндометрия.

На фоне приема тамоксифена как у части больных РМЖ, так и у части здоровых женщин репродуктивного возраста происходит увеличение продукции эстрадиола яичниками [15], хотя считается, что наименьший риск развития РЭ имеют женщины в менопаузе [16].

Риск развития РЭ зависит от возраста и менопаузального статуса пациенток (возрастает в группе

женщин старше 50 лет), толщины эндометрия по данным ультразвукового исследования, а также длительности терапии тамоксифеном [1]. Увеличение длительности терапии тамоксифеном более 5 лет приводит к повышению риска развития РЭ более чем в 2 раза – с 1,5 до 3,2 % [17].

С учетом этих данных вызывает настороженность статистически значимое увеличение толщины эндометрия на 25 % и доли пациенток с нарастающей толщиной стенки эндометрия, составляющей 63,3 %, по подгруппе 2D у пациенток, получающих тамоксифен, с аменореей и перенесенным ранее химиотерапевтическим лечением.

Полученные данные косвенно свидетельствуют о возможном аддитивном влиянии таких факторов, как сохранная менструальная функция на момент начала лечения гормоноположительного РМЖ, проведение химиотерапии и развитие аменореи на прогрессирующее утолщение эндометрия при применении тамоксифена.

По данным литературы, эффекты тамоксифена на эндометрий, опосредованные рецепторами эстрогенов бета, являются одним из ключевых этапов реализации процесса пролиферации. Судя по всему, этот механизм не является единственным, потому как не может объяснить весь процесс формирования гипертрофии эндометрия.

Выводы

Гипертрофия эндометрия у больных, получающих тамоксифен по поводу гормонозависимого РМЖ, —

результат многофакторного влияния. У части больных встречается индукция овариального стероидогенеза тамоксифеном, приводящая к гипертрофии эндометрия.

Проведенное исследование свидетельствует о возможном аддитивном влиянии сохраненной менструальной функции на момент начала лечения гормоноположительного РМЖ, химиотерапии и развития аменореи на прогрессирующий рост толщины эндометрия при применении тамоксифена у пациенток в пременопаузе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Протасова А.Э., Солнцева И.А., Цыпурдеева А.А. 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. et al. Evidence-based approaches to the diagnosis and treatment of tamoxifen-induced endometrial conditions in patients with breast cancer. Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases 2018;67(6):69–78. (In Russ.)
2. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В. и др. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы. Приложение к журналу Медицинский совет 2017;14:67.
Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Semiglazov V.V. et al. Recommendations for physicians on the management of patients with breast cancer. Appendix to the journal Medical Council 2017;14:67. (In Russ.)
3. Krauss K., Stickeler E. Endocrine therapy in early breast cancer. Breast Care 2020;15(4):337–46.
4. Wijayabahu A.T., Egan K.M., Yaghjian L. Uterine cancer in breast cancer survivors: A systematic review. Breast Cancer Res Treat 2020;180(1):1–9.
5. Ferriss J.S., Erickson B.K., Shih I.M., Fader A.N. Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches. Int J Gynecol Cancer 2021;31(8).
6. Emons G., Mustea A., Tempfer C. Tamoxifen and endometrial cancer: A janus-headed drug. Cancers 2020;12(9):2535.
7. Ignatov A., Ortmann O. Endocrine risk factors of endometrial cancer: polycystic ovary syndrome, oral contraceptives, infertility, tamoxifen. Cancers 2020;12(7):1766.
8. Клинические рекомендации РООМ 2018 г. по диагностике и лечению рака молочной железы. Под ред. В.Ф. Семиглазова, Р.М. Палтуева. 2-е изд. М.: АБВ-пресс, 2018. 456 с.
Clinical guidelines ROOM 2018 for the diagnosis and treatment of breast cancer. Ed. by V.F. Semiglazova, R.M. Paltuev. 2nd edn. Moscow: ABV-press, 2018. 456 p.
9. Шахламова М.Н., Исаева Э.А., Панкратов В.В. Этиология и патогенез гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2011;10(4):76–84.
Shakhlamova M.N., Isaeva E.A., Pankratov V.V. Etiology and pathogenesis of endometrial hyperplastic processes in postmenopausal women. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology 2011;10(4):76–84. (In Russ.)
10. Kim M.K., Seong S.J., Park D.C. et al. Comparison of diagnostic accuracy between endometrial curettage and aspiration biopsy in patients treated with progestin for endometrial hyperplasia: a Korean Gynecologic Oncology Group study. J Gynecol Oncol 2020;31(4).
11. Gertz J., Reddy T.E., Varley K.E. et al. Genistein and bisphenol A exposure cause estrogen receptor 1 to bind thousands of sites in a cell type-specific manner. Genome 2012;22(11):2153–62.
12. Droog M., Nevodomskaia E., Kim Y. et al. Comparative cistromics reveals genomic cross-talk between FOXA1 and ERalpha in tamoxifen-associated endometrial carcinomas. Cancer Res 2016;76(13):3773–84.
13. Shiao A.K., Barstad D., Loria P.M. et al. The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. Cell 1998;95(7):927–37.
14. Gottardis M.M., Robinson S.P., Satyaswaroop P.G., Jordan V.C. Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. Cancer Res 1988;48(4):812–5.
15. Цырлина Е.В. Кисты яичников и гиперэстрогения как результат терапии тамоксифеном больных раком молочной железы репродуктивного возраста. Вопросы онкологии 2016;62(6):863–70.
Tsyrlina E.V. Ovarian cysts and hyperestrogenism as a result of tamoxifen therapy in breast cancer patients of reproductive age. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2016;62(6):863–70. (In Russ.)
16. 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.
17. Fleming C.A., Heneghan H.M., O'Brien D. et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. J Brit Surg 2018;105(9):1098–106.

Вклад авторов

А.А. Мешеряков, А.Ю. Горяинова: написание текста рукописи, сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;
А.И. Стукань, А.И. Трофименко: написание текста рукописи, консультативная помощь, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.A. Meshcheryakov, A.Yu. Goryainova: writing the article, performing data collection and developing the study design;
A.I. Stukan, A.I. Trofimenko: writing the article, providing advisory assistance, reviewing relevant publications.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Мешеряков / A.A. Meshcheryakov: <https://orcid.org/0000-00021-60098450-653X>

А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

А.И. Трофименко / A.I. Trofimenko: <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the ethics committee of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.