

Особенности ультразвуковой диагностики патологических состояний эндометрия на фоне приема тамоксифена при раке молочной железы (обзор литературы)

М.А. Чекалова, М.И. Борисова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
115230 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Маргарита Игоревна Борисова margo94@inbox.ru

В статье изучены возможности и особенности ультразвукового исследования в диагностике патологических состояний эндометрия на фоне приема тамоксифена у женщин с диагнозом рака молочной железы на основании данных, полученных при анализе источников отечественной и зарубежной литературы за период с 1994 по 2018 г.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, рак молочной железы, рак эндометрия, тамоксифен, аденомиоз

Для цитирования: Чекалова М.А., Борисова М.И. Особенности ультразвуковой диагностики патологических состояний эндометрия на фоне приема тамоксифена при раке молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):37–42.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-37-42



Features of ultrasound of endometrial pathological conditions in breast cancer patients receiving tamoxifen: a review of literature

M.A. Chekalova, M.I. Borisova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The article examines the possibilities and features of ultrasound in the diagnosis of endometrial pathological conditions on the background of taking tamoxifen in women diagnosed with breast cancer based on data obtained from studying the sources of domestic and foreign literature from 1994 to 2018.

Key words: ultrasound examination, breast cancer, endometrial cancer, tamoxifen, adenomyosis

For citation: Chekalova M.A., Borisova M.I. Features of ultrasound of endometrial pathological conditions in breast cancer patients receiving tamoxifen: a review of literature. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):37–42. (In Russ.).

В течение последних десятилетий отмечается постепенный, но неуклонный рост заболеваемости гормонозависимыми опухолями органов репродуктивной системы. На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) остается ведущим онкологическим заболеванием женского населения высокоразвитых стран [1].

Стандартом гормональной терапии РМЖ являются препараты с антиэстрогенной активностью. В настоящее время для гормональной терапии РМЖ широко используется антиэстроген тамоксифен, являющийся «золотым стандартом» адъювантной гормонотерапии. Длительное, до 2–10 лет, воздействие тамоксифеном улучшает прогноз заболевания, увеличивает выживаемость пациенток, уменьшает число рецидивов и частоту возникновения рака в противоположной молочной железе [2].

Более 30 лет в отечественной и зарубежной литературе ведутся дискуссии о влиянии тамоксифена на состояние внутренних гениталий.

Длительное время большинство авторов были убеждены и указывали на тот факт, что прием тамоксифена увеличивает заболеваемость раком тела матки и повышает частоту маточной патологии, такой как гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, миома матки и др. [3–8] (табл. 1). W.F. Cheng и соавт. (1997) показали, что частота маточной патологии в пременопаузе составила 23,5 % (8/34) у женщин, получавших тамоксифен, по сравнению с 12 % (3/25) его не получавших. Частота маточной патологии в группах постменопаузальных пациенток была чрезвычайно высокой: 66,7 % (22/33) женщин, получавших тамоксифен, по сравнению с 30,4 % (7/23) женщин, его не получавших [4].

Таблица 1. Частота внутриматочной патологии на фоне приема тамоксифена

Table 1. Incidence of tamoxifen-associated endometrial pathology

Исследование Study	Год Year	Число пациенток Number of patients	Частота внутриматочной патологии, % Incidence of endometrial pathology, %
I. Cohen et al.	1996	164	20,7
W.F. Cheng et al.	1997	В пременопаузе – 34 Premenopausal women: 34 В постменопаузе – 33 Postmenopausal women: 33	23,5 66,7
NCCN clinical practice guidelines in oncology	2008	414	46,0
H. Qureshi et al.	2009	37	57,0
M. Negoitã et al.	2010	125	49,6
F. Sendag et al.	2010	37	51,0

По имеющимся сведениям, при увеличении периода наблюдения после 5 лет относительный риск рака эндометрия (РЭ) возрастает в 6,4 раза [9]. В то же время проведенные различными авторами исследования, выявившие высокую частоту гиперпластических процессов эндометрия у больных РМЖ, принимающих тамоксифен, представляются небезупречными, так как в них отсутствуют сведения об исходном состоянии эндометрия перед назначением адъювантной гормонотерапии, а заключение о канцерогенном эффекте тамоксифена выглядит слишком категоричным [10–13] (табл. 2). И до сих пор встречаются в литературе противоречивые данные.

В исследовании National Surgical Adjuvant Breast and Bower Project P-1, опубликованном в 2005 г., сообщается о статистически значимом повышении риска развития инвазивного РЭ (1,9 против 0,6 на 1000 в год), а также увеличении числа случаев гиперплазии эндометрия по сравнению с женщинами, не получавшими тамоксифен, как очаговой (28 и 5 % соответственно), так и диффузной (18 и 4 % соответственно). В обновлении National Surgical Adjuvant Breast and Bower Project для больных РМЖ частота РЭ составила 1,26 на 1000 пациенток, получавших тамоксифен, против 0,58 на 1000 пациенток в группе плацебо. Несмотря на то что абсолютный риск РЭ у пациенток, принимающих тамоксифен, остается низким, не подлежит сомнению необходимость динамического наблюдения за этими женщинами, причем не только репродуктивного периода, но и в особенности за находящимися в постменопаузе. В исследовании National Surgical Adjuvant Breast and Bower Project P-1 (1998) статистически значимой разницы между показателями частоты РЭ между женщинами, получавшими тамоксифен, и группами пациенток, принимавших плацебо в возрасте 49 лет и младше, не было. Однако у женщин в воз-

Таблица 2. Частота рака эндометрия на фоне приема тамоксифена

Table 2. Incidence of tamoxifen-associated endometrial cancer

Исследование Study	Год Year	Число больных Number of patients	Частота рака эндометрия, % Incidence of endometrial cancer, %
ЕВСТСГ (National Surgical Adjuvant Breast and Bower Project)	2005	–	1,9 на 1000 в год 1.9 per 1,000 per year
	2010	–	1,6 на 1000 в год 1.6 per 1,000 per year
Е.Ю. Головкин и соавт. E.Yu. Golovkin et al.	2010	23	1,0
H. Jung et al.	2018	46	3,2
S. Lee et al.	2018	43	2,3

расте 50 лет и старше отношение рисков составляло 4,01 для получавших тамоксифен по сравнению с теми, кто получал плацебо. Годовой показатель составил 3,05 злокачественных новообразований на 1000 женщин, получавших тамоксифен, против 0,76 злокачественных новообразований на 1000 женщин, получавших плацебо [10].

Известно, что методологической базой скрининга рака тела матки в постменопаузальном периоде является ультразвуковое исследование (УЗИ). Основанием для этого является тот факт, что у женщин в постменопаузе толщина эндометрия <5 мм является надежным признаком, указывающим на отсутствие патологии эндометрия. Однако у 8 % женщин в постменопаузе, не принимающих тамоксифен, встречается аномальная толщина эндометрия по данным УЗИ без гистологических

признаков патологии эндометрия ($n = 5892$), тогда как у женщин в постменопаузе, принимающих тамоксифен, этот показатель достигает 85 %. У 10 % пациенток данной группы в течение 5 лет развивается патология эндометрия, ведущая к оперативному вмешательству [4, 13–18]. После прекращения приема тамоксифена толщина эндометрия стремится к уменьшению, но у некоторых пациенток аномальная толщина эндометрия может сохраняться достаточно длительное время. Согласно данным 2 проспективных исследований, аномальная толщина эндометрия встречается у 45 и 42 % пациенток через 12 и 30 мес после прекращения приема тамоксифена соответственно [16, 17] (табл. 3).

В 1996 г. F.P. Dijkhuizen и соавт., проанализировав результаты исследования гистологического материала, полученного при раздельном диагностическом выскабливании полости матки, обратили внимание на несоответствие данных ультразвукового и морфологического исследований. Несмотря на подозрение на гиперпластический процесс эндометрия, высказанное при УЗИ, данных, подтверждающих этот диагноз, не было получено, в их исследовании частота ложноположительных результатов составила 46 % [19]. Также С.Д. Love и соавт. (1999) обнаружили, что толщина эндометрия >5 мм выявляется у 41 % женщин,

принимающих тамоксифен, из них у 46 % при гистологическом исследовании диагностирован атрофический эндометрий и ни у одной не выявлен РЭ [20].

По данным S. Lee и соавт. (2018), распространенность утолщения эндометрия составляла 12 % в доменопаузальной и 10,6 % в постменопаузальной группе. Оценивались 92 женщины до менопаузы и 217 женщин в постменопаузе. Биопсия эндометрия была выполнена у 43 женщин: РЭ выявлен у 1 женщины, полипы – у 14, гиперплазия эндометрия – у 4. Похожие данные получили и Н. Jung и соавт. ($n = 42$): после проведения гистероскопии РЭ был выявлен лишь в 3,2 % случаев. Они указывают на то, что ложноположительные результаты при трансвагинальном УЗИ могут быть обусловлены «кистозным эффектом» в строме эндометрия и в миометрии, вызываемым тамоксифеном [12, 13]. Другие авторы также указывают на то, что почти в половине случаев при утолщении эндометрия по данным трансвагинального УЗИ на фоне приема тамоксифена при гистологическом исследовании патология эндометрия отсутствует [7, 13, 20–24] (табл. 4). В исследовании R. Liedman и соавт. (2000) среди 35 пациенток при гистологическом исследовании были выявлены полипы в 18 (51,4 %) случаях, доброкачественная гиперплазия – в 1 (2,9 %) случае, атрофия – в 16 (45,7 %) случаях. В 19 (54,3 %) случаях гистологическое заключение подтвердило патологию эндометрия, выявленную при трансвагинальном УЗИ. В остальных 16 (45,7 %) случаях утолщение эндометрия было ложным, поскольку гистологический диагноз показал только атрофию эндометрия [21].

Большинство исследователей считают, что толщина эндометрия при УЗИ имеет низкую специфичность и низкую предсказательную ценность в отношении гистологического заключения [23, 25, 26] (табл. 5). В исследование T. Kazerooni и соавт. (2010) было включено 107 пациенток с диагнозом РМЖ, принимавших тамоксифен. Толщина эндометрия ≥ 5 мм считалась ненормальной. Пациентки были разделены на 2 группы: симптоматические (группа А) и бессимптомные (группа В), исходя из того, имелось ли у них аномальное маточное кровотечение или нет. Тридцать одна (29 %) пациентка была с аномальным маточным кровотечением, остальные 76 (71 %) были бессимптомными. Толщина эндометрия увеличивалась после 1 года приема тамоксифена с $4,84 \pm 0,4$ до $6,34 \pm 2,1$ мм в группе А и от $4,73 \pm 0,3$ до $5,67 \pm 1,95$ мм в группе В. По данным биопсии эндометрия в 77 (71,96 %) случаях установлен атрофический эндометрий, в 21 (19,62 %) – полип. Пациентки с толщиной эндометрия >5 мм имели значительно более высокую распространенность атипичной гиперплазии и полипов. Чувствительность, специфичность, положительные прогностические и отрицательные предсказательные значения трансвагинального УЗИ составляли соответственно

Таблица 3. Толщина М-эхо >5 мм в постменопаузе на фоне приема тамоксифена

Table 3. Endometrial thickness >5 mm in postmenopausal women receiving tamoxifen

Исследование Study	Год Year	Число больных Number of patients	Толщина эндометрия по данным ультразвукового исследования >5 мм, % Endometrial thickness >5 mm (ultrasound), %	Доля ложноположительных результатов, % Proportion of false positive results, %
W.F. Cheng et al.	1997	33	66,7	87,2
F.J. Gardner et al.	1998	58	84,5	70,7
I. Cohen et al.	2000	58	42,0	–
M.V. Menada et al.	2004	55	45,0	–
E.L. Salazar et al.	2005	52	39,5	75,0
S. Lee et al.	2018	217	10,6	91,3

Таблица 4. Сопоставление данных ультразвукового и гистологического исследования

Table 4. Comparison of ultrasound and histological findings

Исследование Study	Год Year	Число больных Number of patients	Толщина эндометрия по данным ультразвуково- го исследова- ния >5 мм, n Endometrial thickness >5 mm (ultrasound), n	Гистологическое заключение, % Histological findings, %			
				Атрофия эндометрия Endometrial atrophy	Рак эндометрия Endometrial cancer	Полип Polyp	Доброкачествен- ная гиперплазия эндометрия Benign endometrial hyperplasia
C.D. Love et al.	1999	357	145	46,0	0	—	—
R. Liedman et al.	2000	54	35	45,7	0	51,4	2,9
D. Marchesoni et al.	2001	303	83	71,96	5,9	—	35,3
C.H. Sin et al.	2007	65	34	71,4	6,2	49,2	—
M. Negoia et al.	2010	125	—	32,0	4,8	11,2	26,4
Н.С. Мельникова и соавт. N.S. Melnikova et al.	2013	82	76	47,6	0	42,7 (+ гипер- плазия эндометрия 7,3 %/ 42.7 (+ endometrial hyperplasia 7.3 %)	2,4
S. Lee et al.	2018	309	43	55,4	2,3	32	9,3

Таблица 5. Информативность ультразвукового исследования

Table 5. Diagnostic value of ultrasonography

Исследование Study	Год Year	Чувствитель- ность, % Sensitivity, %	Специфич- ность, % Specificity, %
H.P. Pokharel et al.	2006	100	33,3
C.H. Sin et al.	2007	75,0	40,6
T. Kazerooni et al.	2010	63,3	25,67

63,3; 28,57; 25,67 и 66,66 %. Данное исследование показало расхождение между результатами трансвагинального УЗИ и результатами биопсии эндометрия из-за специфического влияния тамоксифена на эндометрий [26].

По данным С.Н. Син и соавт., чувствительность и специфичность трансвагинального УЗИ при толщине эндометрия ≥ 4 мм составила 75 и 40,6 % [23].

Ряд авторов указывают на связь между терапией тамоксифеном и наличием аденомиоза у женщин в анамнезе. P.G. McCluggage и соавт. (2000) при сравнении 9 пациенток, принимающих тамоксифен, с 5 его не принимающих, выяснили, что у тех, кто принимал тамоксифен, в аденомиозе чаще присутствуют морфологические особенности: кистозная дилатация желез, фиброз стромы и различные эпителиальные

метаплазии. Проллиферативная активность внутри аденомиоза была выше в группе пациенток, принимающих тамоксифен [27]. I. Cohen и соавт. (1997) пришли к выводу, что аденомиоз был значительно более распространен среди пациенток с диагнозом РМЖ в постменопаузе, которых лечили тамоксифеном, по сравнению с аналогичными пациентками, не принимающими тамоксифен. Аденомиоз был гистологически диагностирован у 53,6 % пациенток, получавших тамоксифен, и у 18,2 % пациенток, не принимавших его ($n = 28$) [28]. Также R. Liedman и соавт. отметили, что изменения в миометрии (аденомиоз) могут быть неверно истолкованы при трансвагинальном УЗИ как изменения, связанные с эндометрием [21].

Интересные, на наш взгляд, данные получили M.K. Mehaseb и соавт. (2009) и A.H. Taylor и соавт. (2014). Они изучали влияние тамоксифена и эстрадиола на организацию и дифференцировку миометрия у мышей. При применении тамоксифена признаки аденомиоза появлялись раньше, чем в контрольной группе, кроме того, при добавлении тамоксифена увеличивалась глубина инвазии аденомиотических стромальных клеток на 93 % [29, 30].

С января 1990 г. по декабрь 2016 г. J.L. Alcázar и соавт. провели масштабное исследование с целью оценки корреляции между показателем толщины эндометрия, полученным при трансвагинальном УЗИ, и гистологическими данными 4751 женщины, получавшей тамоксифен или ингибиторы ароматазы.

В результате распространенность РЭ и/или гиперплазии эндометрия с атипией составила 2,4 %. Относительный риск развития РЭ и/или гиперплазии эндометрия с атипией в группе пациенток с толщиной эндометрия ≥ 11 мм составил 2,59 [31].

За период с 2001 по 2006 г. аналогичные данные получены и в поликлинике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где были обследованы 153 женщины с диагнозом РМЖ, принимающие тамоксифен в течение 3–10 лет. Каждой женщине было проведено УЗИ внутренних гениталий, данные сопоставлены с результатами гистологического исследования материала, полученного при раздельном диагностическом выскабливании полости матки. При этом частота маточной патологии составила 56 %: множественная миома матки – 24,6 %, аденомиоз – 15 %, сочетание миомы матки и аденомиоза – 20,4 %, помимо этого выявлены киста яичника (9,7 %), хронический сальпингоофорит (19,3 %), гиперплазия эндометрия (16,5 %), полип эндометрия (6,3 %). Вместе с тем у 10,7 % больных комплексное обследование позволило выявить злокачественную патологию (первично-множественная опухоль) – рак яичников (3,1 %), рак шейки матки (2,3 %), рак маточной трубы (1,2 %), РЭ (2,8 %), саркому матки (1,3 %). На имевшемся материале не обнаружено достоверного повышения частоты РЭ под влиянием тамоксифена у больных РМЖ. Среди изменений со стороны эндометрия под влиянием тамоксифена чаще всего выявлено диффузное утолщение срединных маточных структур (56 %). В 16,5 % наблюдений была подтверж-

дена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, в 6,3 % – железисто-фиброзный полип. В большинстве наблюдений гистологическое исследование патологии не обнаружило – ложноположительные результаты получены в 31,3 % случаев. Высокая доля ложноположительных результатов УЗИ объясняется своеобразными морфологическими изменениями, происходящими в эндометрии под воздействием тамоксифена. Эстрогенное действие тамоксифена обуславливает субэпителиальную стромальную пролиферацию, которая, захватывая эндометриальные железы, приводит к кистозным изменениям в базальном слое эндометрия. Это анатомическое состояние имитирует гиперплазию эндометрия при УЗИ, тогда как эпителий остается нормальным или атрофическим. Особенности ультразвуковой картины эпителия матки при длительном приеме тамоксифена таковы: гетерогенность структуры, множественные анэхогенные кистозные включения разного диаметра, срединные маточные структуры утолщены в сравнении с нормой в постменопаузе [32].

Таким образом, как демонстрируют результаты большинства исследований, наиболее часто на фоне приема тамоксифена в эндометрии происходят изменения, не обусловленные каким-либо гиперпластическим или неопластическим процессом. Адекватная ультразвуковая оценка состояния эндометрия позволяет сократить число неоправданных раздельных диагностических выскабливаний полости матки и ограничиться динамическим наблюдением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Булгатова Е.А. Оценка состояния эндометрия у больных раком молочной железы, длительно принимающих тамоксифен. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 20 с. [Bulgatova E.A. Evaluation of the endometrium in long-term users of tamoxifen with breast cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2003. 20 p. (In Russ.)].
2. Моцкобили Т.А. Возможности сонографии и гистероскопии в диагностике патологических процессов эндометрия у больных раком молочной железы на фоне длительной антиэстрогенной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 27 с. [Motskobili T.A. Capabilities of sonography and hysteroscopy in the diagnosis of endometrial pathology in patients with breast cancer receiving antiestrogen therapy for a long time. Summary of thesis... of candidate of medical sciences. Moscow, 2003. 27 p. (In Russ.)].
3. Cohen I., Altaras M.M., Shapira J. et al. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15(2):152–7. DOI: 10.1097/00004347-199604000-00010.
4. Cheng W.F., Lin H.H., Torng P.L., Huang S.C. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997;66(2):233–7. DOI: 10.1006/gyno.1997.4739.
5. NCCN clinical practice guidelines in oncology, v. 1.2008. *Breast Cancer*. Pp. 312–320.
6. Qureshi A., Bukhari F., Pervez S. Spectrum of tamoxifen associated endometrial pathology in breast cancer patients. *J Pak Med Assoc* 2009;59(4):249–50.
7. Negoită M., Terinte C., Mihailovici M.S. Tamoxifen and endometrial pathology. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2010;114(4):1114–7.
8. Sendag F., Sahin C., Zeybek B. et al. Retrospective analysis of hysteroscopic findings in breast cancer patients having adjuvant tamoxifen treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31(4):415–7.
9. Fornander T., Cedermark B., Mattson A. et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancer. *Lancet* 1990;2:117–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)91141-0.
10. 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, 2010;365:1687–717.
11. Головкин Е.Ю., Гостева А.С., Ивашенкова Т.Е. Изменения эндометрия на фоне гормонотерапии рака молочной железы. Материалы научной конференции университета, посвященной 60-летию со дня основания Рязанского

- государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова на Рязанской земле. Рязань, 2010. С. 90–92. [Golovkin E.U., Gosteva A.S., Ivashenko T.E. Changes in the endometrium on the background of hormone therapy for breast cancer. Proceedings of the University's scientific conference dedicated to the 60th anniversary of the founding of the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlova on Ryazan land. Ryazan, 2010. Pp. 90–92. (In Russ.)].
12. Jung H., Jung J.K., Kim S.B. 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.
 13. Lee S., Kim Y.H., Kim S.C. et al. The effect of tamoxifen therapy on the endometrium and ovarian cyst formation in patients with breast cancer. *Obstet Gynecol Sci* 2018;61(5):615–20. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.615.
 14. Smith-Bindman R., Kerlikowske K., Feldstein V.A. et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;4:280(17):1510–7. DOI: 10.1001/jama.280.17.1510.
 15. Gardner F.J., Konje J.C., Brown L. et al. Uterine surveillance of asymptomatic postmenopausal women taking tamoxifen. *Climacteric* 1998;1(3):180–7.
 16. Cohen I., Azaria R., Bernheim J. et al. Comparison of endometrial pathologies collected by hysteroscopy and hysterectomy in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(4):418–22.
 17. Menada M.V., Papadia A., Lorenzi P. et al. Modification of ultrasonographically measured endometrial thickness after discontinuation of adjuvant therapy with tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(3):321–3.
 18. Salazar E.L., Paredes A., Calzada L. Endometrial thickness of postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Endocrinol* 2005;21(6):312–6. DOI: 10.1080/09513590500430450.
 19. Dijkhuizen F.P., Brölmann H.A., Oddens B.J. et al. Transvaginal ultrasonography and endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Maturitas* 1996;25(1):45–50.
 20. Love C.D., Muir B.B., Scrimgeour J.B. et al. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2050–4. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.7.2050.
 21. Liedman R., Lindahl B., Andolf E. et al. Disaccordance between estimation of endometrial thickness as measured by transvaginal ultrasound compared with hysteroscopy and directed biopsy in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Anticancer Res* 2000;20(6C):4889–91.
 22. Marchesoni D., Driul L., Fabiani G. et al. Endometrial histologic changes in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75(3):257–62.
 23. Sin C.H., Kim S.A., Ki W.S. et al. The diagnostic role of hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Korean J Obstet Gynecol* 2007;50:1240–6.
 24. 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. Ultrasonic, hysteroscopic and histological evaluation of the endometrium in women receiving tamoxifen for breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2013;(3–4):97–100. (In Russ.)].
 25. Pokharel H.P., Bhatla N., Kriplani A. et al. Evaluation of endometrial changes and p53 expression in tamoxifen treated women: comparison of various methods. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2006;4(2):145–51.
 26. Kazerooni T., Ghaffarparand F., Mosalaei A., Kazerooni Y. The value of transvaginal ultrasonography in the endometrial evaluation of breast cancer patients using tamoxifen. *Med Princ Pract* 2010;19(3):222–7. DOI: 10.1159/000285296.
 27. McCluggage W.G., Desai V., Manek S. Tamoxifen-associated postmenopausal adenomyosis exhibits stromal fibrosis, glandular dilatation and epithelial metaplasias. *Histopathology* 2000;37(4):340–6.
 28. Cheng W.F., Lin H.H., Torng P.L., Huang S.C. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997;66(2):233–7. DOI: 10.1006/gyno.1997.4739.
 29. Mehassab M.K., Bell S.C., Habiba M.A. The effects of tamoxifen and estradiol on myometrial differentiation and organization during early uterine development in the CDI mouse. *Reproduction* 2009;138(2):341–50. DOI: 10.1530/REP-09-0054.
 30. Taylor A.H., Kalathy V., Habiba M. Estradiol and tamoxifen enhance invasion of endometrial stromal cells in a three-dimensional coculture model of adenomyosis. *Fertil Steril* 2014;101(1):288–93. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.042.
 31. Alcázar J.L., Bonilla L., Marucco J. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound* 2018;46(9):565–70. DOI: 10.1002/jcu.22631.
 32. Чекалова М.А., Махова Е.Е., Шабанов М.А. и др. Значение ультразвукового мониторинга состояния эндометрия у больных раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2007;(1–2):17–22. [Chekalova M.A., Makhova E.E., Shabanov M.A. et al. Significance of endometrial ultrasound monitoring in patients with breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2007;(1–2):17–22. (In Russ.)].

Вклад авторов

М.А. Чекалова, М.И. Борисова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

M.A. Chekalova, M.I. Borisova: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Борисова / M.I. Borisova: <https://orcid.org/0000-0003-0735-0954>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.07.2019. Принята к публикации: 24.12.2019.

Article received: 08.07.2019. Accepted for publication: 24.12.2019.