

**федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ГОРЯИНОВА АЛЛА ЮРЬЕВНА

**ФАКТОРЫ РИСКА ГИПЕРТРОФИИ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ
ТАМОКСИФЕНОМ У ПАЦИЕНТОК С ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6 Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Мещеряков Андрей Альбертович

Москва – 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Тамоксифен и его роль в терапии рака молочной железы. Побочные эффекты воздействия тамоксифена на женскую репродуктивную систему.....	11
1.2 Обмен и эффекты тамоксифена в организме человека.....	17
1.3 Влияние полиморфизмов гена CYP2D6 на развитие патологических состояний женской репродуктивной системы на фоне терапии тамоксифеном	22
1.4 Современные критерии безопасности и эффективности лечения тамоксифеном больных РМЖ.....	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	39
2.1 Дизайн исследования.....	39
2.2 Ультразвуковое исследование эндометрия.....	42
2.3 Биохимические методы исследования.....	44
2.4 Молекулярно-генетическая диагностика	45
2.4.1 Формирование коллекции образцов эпителия слизистой оболочки полости рта.....	45
2.4.2 Экстракция ДНК из образцов эпителия слизистой оболочки полости рта.....	46
2.4.3 Постановка полимеразной цепной реакции для определения генотипа CYP2D6	47
2.5 Статистический анализ данных.....	48
ГЛАВА 3 ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ТАМОКСИФЕНОМ В ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ.....	50
ГЛАВА 4 ОВАРИАЛЬНЫЙ СТЕРОИДОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ	

ТАМОКСИФЕНОМ У БОЛЬНЫХ ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	63
ГЛАВА 5 ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ CYP2D6 НА ОВАРИАЛЬНЫЙ СТЕРОИДОГЕНЕЗ И ГИПЕРТРОФИЮ ЭНДОМЕТРИЯ ФОНЕ ТЕРАПИИ ТАМОКСИФЕНОМ	84
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

На сегодняшний день тамоксифен является стандартом лечения гормонозависимого рака молочной железы, снижая риск рецидива опухоли более чем на 40 %. При этом известно, что тамоксифен может вызывать патологические изменения эндометрия, повышая риск развития гиперплазии и рака эндометрия в несколько раз. Считается, что этот эффект обусловлен двояким действием тамоксифена на ткани – антиэстрогенным и эстрогеноподобным, а хроническое воздействие эстрогенов, не сопровождающееся действием прогестерона, считается ключевым компонентом в развитии гиперплазии эндометрия и эндометриальной карциномы [38].

Существуют данные о том, что тамоксифен оказывает антиэстрогенное действие на эндометрий в присутствии эндогенной секреции эстрогенов и эстрогенный эффект при отсутствии секреции эстрогенов [56]. Молекулярные механизмы, регулирующие тот или иной вариант воздействия тамоксифена на различные ткани организма человека и позволяющие прогнозировать возникновение серьезных нежелательных эффектов, в настоящее время изучены недостаточно.

Существует гипотеза о влиянии тамоксифена на функцию и состояние органов женской репродуктивной системы, обусловленном метаболизмом самого препарата, обсуждается потенциальная роль фармакогеномики. Объяснение различных изменений функций тканей-мишеней, наблюдаемых во время лечения тамоксифеном, возможно, находится в понимании метаболизма тамоксифена с участием системы цитохрома P450. Активность основного фермента трансформации тамоксифена в организме человека CYP2D6, синтез которого кодируется одноименным, крайне полиморфным геном, рассматривается как детерминанта не только эффективности тамоксифена, но и его побочных эффектов

[52]. M. Günaldi и соавт. в 2014 году опубликовали данные о наличии взаимосвязи между генотипами CYP2D6 и формированием патологических процессов эндометрия у 115 женщин, получающих адъювантную гормонотерапию тамоксифеном [55]. Однако, данные о роли полиморфизмов CYP2D6 в формировании утеротрофных побочных эффектов противоречивы [35, 52, 80, 95].

Тамоксифен может повышать концентрацию эстрогенов в плазме, нарушая нормальные отрицательные механизмы обратной связи в центральной нервной системе [81]. Блокирование тамоксифеном рецепторов эстрогенов в гипоталамусе приводит к увеличению выработки гонадотропин-рилизинг-гормона и фолликулостимулирующего гормона, что, вызывая гиперстимуляцию яичников, усиливает стероидогенез [34, 39, 92]. Повышение уровня эстрогенов может быть одним из биологических механизмов патологических утерогенных эффектов тамоксифена. Механизм стимулированного стероидогенеза в яичниках на фоне приема тамоксифена на сегодняшний день остается неизвестным.

В повседневной клинической практике отсутствие знаний о патогенезе влияния тамоксифена на органы-мишени приводит к несвоевременной и необоснованной отмене препарата и возникновению трудностей с выбором дальнейшей тактики эндокринотерапии рака молочной железы. На сегодняшний день не определены показания к расширенному обследованию пациенток, имеющих бессимптомные изменения эндометрия, регистрируемые при гинекологическом ультразвуковом исследовании во время эндокринотерапии рака молочной железы, не представлен четкий алгоритм обследования, не достигнуто единое понимание врачами-клиницистами и морфологами характера гипертрофии эндометрия на фоне приема тамоксифена, не до конца исследованы причины и механизм развития патологических процессов эндометрия на фоне эндокринотерапии тамоксифеном по поводу рака молочной железы. По-прежнему не выделена когорта больных, для которых терапия тамоксифеном представляется наиболее эффективной при минимальном риске развития серьезных нежелательных явлений, в частности, гиперплазии и рака эндометрия.

Необходимость поиска дополнительных факторов риска развития осложнений со стороны женской репродуктивной системы для их профилактики и ранней диагностики, а также возможной персонализации эндокринотерапии рака молочной железы обуславливают актуальность данной работы.

Цель исследования

Оптимизация клинической диагностики гипертрофических процессов эндометрия на фоне лечения тамоксифеном гормонозависимого рака молочной железы.

Задачи исследования

1. Оценить состояние ранней диагностики патологических изменений эндометрия на фоне терапии тамоксифеном у больных раком молочной железы.
2. Исследовать влияние тамоксифена на овариальный стероидогенез у больных раком молочной железы.
3. Изучить корреляцию овариального стероидогенеза и патологических процессов эндометрия на фоне эндокринотерапии тамоксифеном.
4. Изучить влияние генетических полиморфизмов CYP2D6 на возникновение патологических состояний эндометрия на фоне терапии тамоксифеном.
5. Определить алгоритм диагностики гипертрофических процессов эндометрия, основываясь на выявлении факторов риска.

Научная новизна

Впервые в рамках исследования на большом клиническом материале проведен ретроспективный клинико-эпидемиологический анализ факторов риска

развития патологии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном, дана оценка тактике эндокринотерапии гормонозависимого рака молочной железы с точки зрения безопасности применения тамоксифена при развитии гипертрофии эндометрия.

В проспективном исследовании проанализирована взаимосвязь гипертрофических процессов эндометрия с полиморфизмами CYP2D6 и овариальным стероидогенезом на фоне эндокринотерапии тамоксифеном по поводу рака молочной железы. Получены новые данные о состоянии овариальной функции на фоне терапии тамоксифеном и роли генетических полиморфизмов в развитии патологических процессов эндометрия.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты настоящего исследования позволили проанализировать существующие алгоритмы диагностики патологических процессов эндометрия на фоне терапии тамоксифеном по поводу гормонозависимого рака молочной железы, подходы к планированию эндокринотерапии в зависимости от развития патологии эндометрия на фоне приема тамоксифена, внести коррективы в традиционную клиническую практику, оценить значимость фармакогенетического тестирования на носительство отдельных аллельных вариантов гена цитохрома CYP2D6, выявить дополнительные биохимические факторы риска развития патологии эндометрия при применении антиэстрогенной терапии тамоксифеном.

Полученные данные могут быть использованы в практической деятельности врачей онкологов и гинекологов для персонализации эндокринотерапии рака молочной железы и улучшения прогнозирования и тактики наблюдения и лечения гипертрофии эндометрия на фоне тамоксифена, сохранения приверженности больных лечению.

Методология и методы исследования

В ретроспективном исследовании проведен анализ электронных амбулаторных карт 5331 больной с гормонозависимым РМЖ, получавших лечение тамоксифеном в период с 2011 по 2018 годы в Клиническом онкологическом диспансере г. Краснодара.

Проведено проспективное изучение инструментальных, биохимических и молекулярно-генетических показателей у 187 больных, которые получали адъювантную терапию тамоксифеном по поводу гормонозависимого РМЖ. В процессе набора проспективного материала проводилось исследование уровней эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах в срок 3, 6, 9 месяцев от начала терапии тамоксифеном. В соответствующие контрольные точки осуществлялось ультразвуковое исследование толщины эндометрия. Молекулярно-генетическая диагностика (исследование генотипов CYP2D6 по аллелям *3, *4, *6) у больных, получающих лечение тамоксифеном, проводилась до начала эндокринотерапии путем исследования образцов буккального эпителия больных методом ПЦР в режиме реального времени.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Положения, выносимые на защиту

1. Гипертрофия эндометрия на фоне приема тамоксифена развивается чаще у больных до 60 лет и служит причиной дополнительных диагностических инвазивных манипуляций и изменений режима гормонотерапии, но не ассоциируется с развитием рака эндометрия.

2. На фоне терапии тамоксифеном по поводу РМЖ отмечается стимуляция

овариального стероидогенеза, что является фактором риска развития гипертрофии эндометрия.

3. Установленные частоты аллелей *3, *4, *6 гена CYP2D6 близки к опубликованным в литературе для популяций европейского происхождения.

4. У больных с аллельными вариантами гена CYP2D6, детерминирующими нормальную функцию фермента, отмечается увеличение риска развития гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном с прямой корреляцией между уровнем эстрадиола и толщиной эндометрия.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация, выполненная Горяиновой Аллой Юрьевной, соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направление исследований пункты: п.1. Осуществление профилактики возникновения опухолей на основе изучения факторов внешней и внутренней среды организма; п. 2. Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.); п. 3. Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного ретроспективного и проспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов

исследования, сформулированных выводов.

Разработанный в данном исследовании алгоритм амбулаторного обследования больных гормонозависимым раком молочной железы внедрен в повседневную клиническую практику врачей – онкологов Клинического онкологического диспансера №1 г. Краснодара, что позволяет персонализировать подходы к мониторингу патологических процессов женской репродуктивной системы на фоне терапии тамоксифеном и оптимизировать объем инвазивных диагностических манипуляций. Практическое применение результатов исследования позволяет улучшить качество жизни больных гормонозависимым раком молочной железы и рационально использовать медицинские и материальные ресурсы, повысить приверженность больных лечению, а также усовершенствовать квалификации врачей и учащихся.

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции отделения онкогинекологии, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 15 декабря 2023 года.

Основные положения работы доложены на конференциях: Школа онкологов и радиологов, Ростов-на-Дону 12-13 ноября 2021 год; Он-лайн марафон ONLINE Весна 2022, Москва 03-05 марта 2022 год; Форум онкологов Южного Федерального округа, Сочи 19-23 октября 2023 год.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 6 публикаций, из них - 4 статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Тамоксифен и его роль в терапии рака молочной железы. Побочные эффекты воздействия тамоксифена на женскую репродуктивную систему

Рак молочной железы (РМЖ) – «злокачественная опухоль, исходящая из эпителия ткани молочной железы» [25]. РМЖ, наряду с раком легких, является наиболее часто встречающейся онкопатологией как в мире, так и в России. При этом идет постоянный рост заболеваемости РМЖ. Однако смертность от РМЖ, занимающая 4-5 места среди общей онкологической смертности, постепенно снижается [9, 25, 43].

В России РМЖ в структуре женской онкологической заболеваемости в 2018 г. и 2019 г. находился на первом месте (20,9 и 21,2%, соответственно), составляя 70682 и 73918 новых случаев. Динамика стандартизованного показателя за 10-летний период свидетельствует о росте заболеваемости РМЖ с 43,84 на 100000 населения в 2009 г. до 51,60 в 2018 г. и до 53,34 на 100000 населения в 2019 г. В структуре смертности женского населения РМЖ также был на первом месте – 16,2% в 2018 г. и 15,9% в 2019 г. При этом отмечалось снижение стандартизованного показателя смертности от РМЖ с 17,20 на 100000 населения в 2009 г. до 14,02 и 13,59 на 100000 населения в 2018 и 2019 гг. соответственно [9, 25]. Этому способствовала как более качественная диагностика заболевания на ранних стадиях, так и совершенствование лечения этой патологии.

Следует отметить, что от 70 до 80% и более РМЖ представляют гормонозависимые формы заболевания [19, 41, 72, 73, 64], при которых хотя бы 1% клеток молочной железы содержат рецепторы к стероидным гормонам (эстрогенам и прогестерону). При отсутствии стероидных рецепторов в ткани опухоли, эффективность гормонотерапии снижается до 10%. [8].

Одним из основных методов эндокринотерапии РМЖ является применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов α и β (ER α и ER β). Наиболее

часто используемым и экономически выгодным препаратом этой группы считается тамоксифен (ТАМ), который является антагонистом ER α и агонистом ER β [39]. Эстрогены усиливают пролиферацию клеток опухоли молочной железы, а ТАМ, связываясь с ER, в частности с ER α молочной железы, снижает возможность активации сигнала эстрогенового рецептора, что способствует угнетению пролиферации опухолевых клеток и, как следствие, уменьшению прогрессирования, а также вероятности рецидивирования и метастазирования гормонозависимой опухоли молочной железы [39, 28]. В 2021 году мировая медицинская наука отметила 50-летие начала применения ТАМ для лечения РМЖ [69].

ТАМ относится к группе лекарственных препаратов, рекомендуемых для адъювантной гормонотерапии гормонозависимого (ER+) рака молочной железы [24, 25]. В первую очередь, рекомендуется его использование для лечения гормонозависимого РМЖ у женщин с сохраненной функцией яичников. Вместе с тем, ТАМ эффективен и при метастатическом РМЖ в пре-, пери- и постменопаузе. По данным различных источников, прием ТАМ в течение 5 лет снижает риск рецидива РМЖ на 33-50%, смертность от РМЖ – на 29-34% [29, 21, 19, 49], а 15-летнее применение ТАМ уменьшает смертность на 30% [72]. Следует отметить, что при десятилетней адъювантной терапии тамоксифеном количество рецидивов выявляется на 3,5% меньше по сравнению с терапией ТАМ в течение 5 лет [70]. При этом А. А. Божок [2] приводит аналитические данные о практически одинаковой эффективности ТАМ у женщин различных возрастных групп при условии наличия в опухоли молочной железы эстрогеновых рецепторов.

По данным зарубежных исследователей, приводимых Е.В. Цырлиной [35], концентрация ТАМ в тканях в 10-60 раз превышает его содержание в сыворотке крови. При этом и в сыворотке, и в тканях определяются также и метаболиты ТАМ. Сам по себе ТАМ является довольно слабым антиэстрогеном, а вот его метаболиты проявляют гораздо более мощную антиэстрогенную активность [33, 28, 103, 98], (см. раздел 1.2).

Стандартно применяют ТАМ в дозе 20 мг от 2-3 до 10 лет, однако A. De Censi с соавт. [54] показали, что в ряде случаев возможно длительное использование низких доз ТАМ, в частности 5 мг, без уменьшения его лечебно-профилактического влияния. Указанный эффект в полной мере проявляется у женщин в постменопаузе, с симптомами менопаузы и у пациенток с низким уровнем эстрадиола. Использование минимально эффективных количеств ТАМ позволяет существенно уменьшить неблагоприятное побочное действие препарата, давая возможность персонализировать лечение тамоксифеном.

Тамоксифен долгое время считался безопасным лекарственным средством с небольшим количеством серьезных побочных эффектов. Так, в начале его использования в 1970-х годах клиницисты отмечали головную боль, головокружение, кровотечение или выделения из влагалища, аменорею или нерегулярность наступления менструаций у пациенток в предклимактерическом периоде [29, 97]. Как отмечают авторы, на фоне терапии ТАМ, являющегося агонистом ER β яичников, возможно образование фолликулов и кист яичников [35, 102]. Е.Л. Казачков с соавт. [23] описывают полипы эндометрия, которые при приеме ТАМ, чаще всего множественные и более крупные по сравнению с другими видами полипов. По данным Lee M. [74], распространенность полипов эндометрия у женщин в пременопаузе, получавших ТАМ, составляла 40,7%, причем у большинства пациенток отмечено бессимптомное течение. Полипы эндометрия являются наиболее распространенной патологией матки и у пациенток с РМЖ, получающих ТАМ в постменопаузе [74].

Впоследствии выяснилось, что длительное применение препарата в целях адъювантной терапии РМЖ вызывает не только гиперплазию эндометрия, полипы, миому матки, аденомиоз и другие доброкачественные изменения, но и опасно развитием вторичных злокачественных новообразований, таких как рак тела матки и саркома матки [7, 22, 31, 39, 1, 92, 67, 66, 42]. Так, O. Raglan с соавт. [83] на основании анализа 171 мета-аналитического исследования выделили 53 фактора риска развития рака эндометрия (РЭ), одним из важнейших среди

которых было лечение тамоксифеном рака молочной железы. О существенном вкладе ТАМ в развитие РЭ указывают и другие исследователи, изучавшие эпидемиологию факторов риска развития рака матки/эндометрия [49, 66, 77, 99]. К значимым факторам риска рака матки/эндометрия больных РМЖ, наряду с лечением ТАМ, относят также возраст более 50 лет на момент постановки диагноза РМЖ, афроамериканскую расу, высокий индекс массы тела [77].

ТАМ увеличивает риск развития РЭ примерно в 2-7 раз [57, 66]. Увеличение риска пролиферации эндометрия и развития РЭ связано с эстроген-агонистическим действием ТАМ на эндометрий, стимуляцией ER β , расположенных в основном в эндометрии и костной ткани [39, 66]. Следует отметить, что риск развития РЭ при приеме ТАМ различается в 3–6 раз в зависимости от возраста больных (особенно повышен в группах постменопаузальных женщин старше 50 лет), применяемой дозы и длительности лечения [19]. Что касается женщин, находящихся в пременопаузе, то, по данным корейских ученых, длительность лечения ТАМ оказывает гораздо меньшее влияние на риск развития РЭ [74]. Существенному увеличению риска развития РЭ более чем в два раза (с 1,5 до 3,2%) способствует увеличение длительности терапии ТАМ по сравнению со стандартными 5 годами его приема [76].

Таким образом, несмотря на снижение риска рецидива гормонопозитивного РМЖ, а также риска развития контралатерального РМЖ, ТАМ увеличивает риск развития опухолей других локализаций, как доброкачественных, так и злокачественных. Указанное особенно актуально для пациенток в постменопаузе, для которых прием ТАМ в течение пяти лет и более ассоциируется с развитием РЭ и саркомы матки, характеризующихся крайне неблагоприятным прогнозом [19, 39, 57, 66]. Причем увеличение длительности применения ТАМ повышает риск РЭ, который, в свою очередь, существенно снижается после прекращения приема препарата [66].

Рак эндометрия (РЭ) – рак тела матки (РТМ) – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки (эндометрия) [26]. РТМ –

симптомное заболевание, при этом основной и первый клинический признак РЭ – кровянистые выделения из половых путей на фоне постменопаузы [39]. Следует отметить, что РТМ в России в структуре онкологической заболеваемости женщин в 2019 г. стоял на третьем месте после РМЖ и рака кожи и составлял 7,8%, что несколько ниже, чем в 2018 г. – 7,9%. В структуре смертности женщин от онкологических заболеваний РТМ стоит на одном из последних мест, составляя в 2019 г. 5,0% [9].

До настоящего времени в клинической практике нет единой тактики в отношении диагностики и лечения тамоксифен-ассоциированной патологии [17, 19, 39].

На фоне приема ТАМ как у больных РМЖ, так и здоровых женщин репродуктивного возраста происходит увеличение продукции эстрадиола яичниками [35]. Феномен гиперстимуляции яичников (ГЯ) под влиянием ТАМ, вызывая повышение уровня эстрогенов в сыворотке крови, также может способствовать гиперплазии эндометрия и раку матки [71, 102]. Особенно это касается женщин в пременопаузе, у которых ТАМ оказывает комплексное воздействие на функцию яичников, а также на женщин в постменопаузе с РМЖ при длительной адъювантной терапии ТАМ. Следует иметь в виду, что женщины в пременопаузе имеют высокий, более чем в 10 раз, уровень эстрадиола в сыворотке крови по сравнению с находящимися в постменопаузе [49]. Поэтому все женщины в пременопаузе с РМЖ, принимающие ТАМ, а также женщины в постменопаузе при его длительном приеме, должны находиться под тщательным гинекологическим наблюдением с ультразвуковым исследованием (УЗИ) для обнаружения неблагоприятного влияния на яичники и матку [97].

Для женщин в постменопаузе важным является способность яичников реагировать на стимуляцию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) выработкой эстрадиола в сыворотке крови. Причем на фоне лечения ТАМ концентрация эстрадиола у них возрастала с 60,4 пг/мл в третий день лечения до 757,7 пг/мл на 14-й день, постепенно уменьшаясь до 300 пг/мл на 21-й день [78],

при норме для постменопаузы менее 73 пмоль/л или 20 пг/мл [11]. В другом, более современном исследовании средние концентрации эстрадиола и ФСГ в сыворотке крови при воздействии ТАМ составили $1047,97 \pm 638,8$ пг/мл и $11,5 \pm 7,3$ мМЕ/мл соответственно [71]. В связи с этим существенное значение приобретает исследование уровней эстрадиола и ФСГ [97]. При этом значение сывороточного эстрадиола более 300 пг/мл трактуется как ГЯ [102]. Следует отметить, что определение концентрации эстрадиола и ФСГ позволяет также оценить функцию яичников и выявить ее возобновление, на которое указывает уровень ФСГ в сыворотке крови менее 30 мМЕ/мл, а эстрадиола более 40 пг/мл [61].

Однако, по-прежнему не выявлена группа больных с ГЯ, которая проявляется не у всех пациенток, что, вероятно, связано в том числе с трансформацией продуктов ТАМ и самих эстрогенов системой цитохрома. Поскольку ТАМ стимулирует стероидогенез в яичниках у женщин в пременопаузе, индуцирует овуляцию и увеличивает частоту доброкачественных кист яичников, существует опасение, что он также может увеличить риск развития рака яичников (РЯ) у женщин, получающих лечение в пременопаузе. Однако анализ, проведенный английскими и канадскими учеными, позволил установить, что риск развития РЯ у женщин, принимавших ТАМ, не повышался ни в пременопаузе, ни в перименопаузе [92, 100]. Не выявлена и связь риска РЯ с суточной дозой, длительностью или кумулятивной дозой ТАМ, а также временем с момента последнего его применения. При этом исследователи отмечают, что ими был установлен значительно повышенный риск РЯ в связи с негормональной химиотерапией, что подтверждает важность использования ТАМ для лечения РМЖ.

Вместе с тем, именно повышение уровня эстрогена в сыворотке крови при длительном приеме ТАМ может вызывать тромботические явления, а также описанные выше гиперплазию эндометрия и рак матки [71]. А.Э. Протасова и соавт. [19] приводит данные о том, что если риск развития РЭ при толщине

эндометрия <11 мм составляет 0,002 %, то при его толщине > 11 мм многократно возрастает до 7 %.

Как следует из проанализированной литературы тамоксифен является противоопухолевым препаратом с доказанной канцерогенностью для человека [1]. Однако, несмотря на столь серьезные побочные эффекты ТАМ, ему до сих пор нет адекватной альтернативы. И хотя изучению канцерогенных свойств ТАМ посвящено множество исследований, способ их предотвращения до сих пор не найден. В тоже время показано, что для подбора дозы и длительности терапии ТАМ имеет значение множество индивидуальных параметров состояния организма, в том числе особенности метаболизма этого препарата. Таким образом, необходимость своевременного и качественного лечения РМЖ, важную роль в котором играет ТАМ, в сочетании с минимизацией серьезных нежелательных явлений является чрезвычайно актуальной. В связи с этим канцерогенность ТАМ требует тщательного анализа особенностей его метаболизма для индивидуализации мероприятий по диагностике и профилактике негативного влияния.

1.2 Обмен и эффекты тамоксифена в организме человека

Особенности обмена тамоксифена и их взаимосвязь с лечебным эффектом и побочным действием этого препарата глубоко проанализированы в работах М.И. Савельевой и соавт. [33, 3, 4, 13, 28] с использованием источников по 2017 год включительно. При этом авторы отмечают индивидуальную изменчивость ответа на лечение ТАМ, одной из причин которой является генетический полиморфизм ферментов цитохрома P450, которые в основном и осуществляют его превращение в активные метаболиты. Наиболее важным результатом проведенного анализа является разработка методологии персонализированного подхода к лечению РМЖ на основе фармакогенетических особенностей биотрансформации ТАМ.

Понимание механизмов взаимодействия ТАМ и его метаболитов в органах и тканях с соответствующими ферментными системами, является крайне важным для формирования индивидуализированного фармакотерапевтического подхода к его использованию. При этом значимой терапевтической задачей является выделение групп пациенток, для которых наибольшая польза сочетается с наименьшим риском от приема ТАМ.

Метаболизм тамоксифена в печени происходит с участием системы цитохрома P450 (CYP), которая представляет собой группу простейших гемсодержащих ферментов с различными метаболическими функциями. Ферментная система подразделяется на несколько семейств и подсемейств [47, 63, 49]. Всех людей в зависимости от способности метаболизировать те или иные соединения, в том числе и тамоксифен, можно разделить на следующие группы:

1) медленные (плохие) метаболизаторы – лица с отсутствующим метаболизмом или минимальной скоростью метаболизма определенных тестовых препаратов (Poor Metabolizers, PM);

2) промежуточные метаболизаторы (Intermedium metabolizers, IM) со сниженной скоростью метаболизма;

3) экстенсивные (распространенные) метаболизаторы (Extensive Metabolizers, EM) – лица с нормальной скоростью метаболизма определенных тестовых препаратов; к ним принадлежит большинство населения;

4) ультрабыстрые (сверхактивные) метаболизаторы (Ultrarapid Metabolizers, UM) – лица с повышенной скоростью метаболизма определенных тестовых препаратов.

Скорость метаболизма тесно связана с полиморфизмами цитохрома P450, подробно описанными в разделе 1.3 литературного обзора, и оказывает существенное влияние на эффективность лечения. Так Л.Н. Любченко и соавт. [34] приводят данные анализа литературы, в которых частота возникновения рецидивов среди PM в два раза выше, чем у EM. В течение 9 лет частота

возникновения рецидивов составила 14,9, 20,9 и 29,0 % у EMs, IMs и PMs соответственно.

Гормональная активность ТАМ зависит от особенностей органа-мишени, уровня эндогенных эстрогенов и активных форм, а также фармакогенетики ТАМ у конкретной женщины [18, 28]. Метаболизм тамоксифена наглядно представлен на рисунке 1.1 (из публикации Г.А. Белицкого и соавт. [1]).

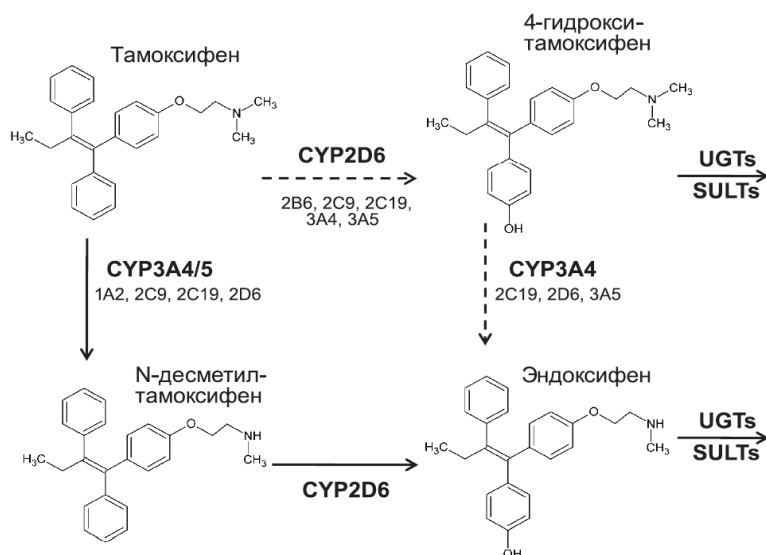


Рисунок 1.1 – Метаболизм тамоксифена с участием ферментов системы цитохрома P450

Как видно из рисунка 1.1 в превращениях ТАМ в организме участвуют несколько изоферментов цитохрома P450, основными из которых являются CYP2D6 и CYP3A4/5. Конечными продуктами обмена являются эндоксифен и 4-гидрокси-тамоксифен (4ОН-ТАМ), которые имеют свою специфику и сродство не только к ER α и ER β , но и к G-белку, ассоциированному с эстрогеновым рецептором (GPR30). Причем эти метаболиты имеют сродство к рецепторам эстрогена в десятки раз более высокое, чем сам ТАМ, а также отличаются в 30-100 раз большей способностью ингибировать эстрогензависимый рост клеток по сравнению с тамоксифеном [33, 3, 28, 104, 98, 84]. Эндоксифен, в частности, считается основным активным метаболитом ТАМ, поскольку его сродство к

эстрогеновым рецепторам в 100 раз выше, чем у TAM, а его уровень в сыворотке крови в 10 раз больше, чем у 4OH-TAM [33, 3, 98, 91].

Помимо CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме TAM участвуют CYP1A2, CYP2C9, CYP3A5, CYP2C9 и CYP2C19 и некоторые другие [18, 1, 28, 56], но их участие незначительно [49, 56], а по данным Т.А.М. Mulder и соавт. [45] - вообще отсутствует. В частности, недавними исследованиями установлено, что полиморфизмы CYP2C19 не оказывают существенного влияния на метаболизм TAM и на уровни концентрации эндоксифена, N-десметил-TAM, 4-гидрокси-TAM и на рецидивы РМЖ [84]. В дальнейшем TAM и его метаболиты инактивируются УДФ-глюкуронилтрансферазами (UGT) и сульфотрансферазами (SULT) [33, 3].

Выделяют несколько основных этапов I и II фазы метаболизма тамоксифена [33, 3]. В первой фазе происходит превращение TAM в активные метаболиты, при котором TAM метаболизируется через цитохром P450-опосредованный путь в несколько первичных и вторичных метаболитов с разной степенью активности к рецептору эстрогена. Результатами первого этапа метаболизма TAM являются N-десметилтамоксифен (NDM-TAM) и 4OH-TAM, которые на втором этапе I фазы вторично метаболизируются в эндоксифен. Во II фазе как сам TAM, так и его метаболиты подвергаются реакциям конъюгации (глюкуронидирование и сульфатирование), интенсивность которых также сказывается на концентрации в плазме и активности метаболитов TAM. В результате этих реакций и TAM, и промежуточные метаболиты, и эндоксифен превращаются в неактивные водорастворимые глюкурониды и сульфаты, которые легко выводятся из организма [104, 49]. Таким образом, чем больше TAM превращается в активные метаболиты и чем медленнее идет их преобразование в глюкурониды и сульфаты, тем более выраженное действие TAM оказывает на организм. Напротив, низкие концентрации эндоксифена в сыворотке крови четко коррелируют с повышенным риском рецидивов РМЖ [49]. Поэтому при назначении TAM желательно учитывать особенности полиморфизмов различных форм цитохрома P450 и ферментов семейства SULT и UGT у каждой конкретной женщины.

Показано, что варианты генов *SULT1A2*, характерные для медленных метаболизаторов TAM, способствуют повышению концентрации активных метаболитов, что ведет к развитию тяжелых осложнений, в том числе гиперпластическим процессам эндометрия, и повышению смертности [33, 3]. Что касается глюкуронирования, то среди глюкуронидаз также можно выделить медленные (*UGT1A4-48Val*, *UGT2B7-268Tyr*) и быстрые (*UGT2B15-523Thr*) метаболизаторы [33, 3].

Ю.С. Захаренкова с соавт. [27] приводят данные о том, что в зависимости от активности *CYP2D6* у медленных метаболизаторов отмечается существенное увеличение случаев гиперплазии эндометрия при приеме TAM. Напротив, у быстрых метаболизаторов чаще наблюдают атрофию эндометрия. Повышению риска развития рака эндометрия при приеме TAM также способствует *CYP3A4*1*. Как указывает Р.П. Корчагина [15] носители варианта *CYP2D6*4*, характерного для медленных метаболизаторов, отличаются пониженной скоростью образования активных метаболитов TAM, что приводит к снижению длительности ремиссии и выживаемости при РМЖ.

Таким образом, обе фазы метаболизма тамоксифена влияют на концентрацию его активных метаболитов в плазме, что указывает на необходимость генотипирования как по ферментам цитохрома P450, так и *UGT* и *SULT*. Это даст возможность персонализировать лечение РМЖ путем коррекции дозы препарата адекватной для каждого пациента с точки зрения эффективности и минимизации нежелательных эффектов терапии. В связи с указанным, чрезвычайно актуальным является проведение проспективных клинических исследований для определения факторов риска при лечении TAM, основанных на генетическом полиморфизме ферментов, участвующих в его метаболизме.

Как указывают Г.А. Белицкий и соавт. [1] лечебно-профилактическое действие TAM при эстроген-положительном РМЖ сопровождается повышением риска развития гормоннезависимых опухолей и поражения эндометрия

(гиперплазия, полипоз, саркома, карцинома и др.). По мере увеличения срока применения ТАМ увеличивается и риск поражения эндометрия.

В патогенезе канцерогенного действия ТАМ выделяют эстрогенный, эпигенетический и генотоксический механизмы [1]. Для эстрогенного механизма свойственна стимуляция ТАМ пролиферации клеток эндометрия с атипичными вариантами альфа-рецептора эстрогенов и мембранного рецептора GPR30, активирующего G-белки. Характерной особенностью эпигенетического механизма канцерогенного действия ТАМ является его способность вызывать гиперметилирование промотора MGMT (Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы), что приводит к экспрессии ряда микро РНК, метилирования ДНК и модификации гистонов. Генотоксические повреждения завязаны на образование аддуктов ДНК производными обмена ТАМ, которые, в свою очередь, вызывают хромосомные aberrации и мутации супрессоров.

Следует отметить, что практически все исследователи, приведенные в настоящем разделе обзора литературы, свидетельствуют о наличии возможностей по существенному улучшению современной лекарственной терапии ТАМ (индивидуализация выбора препарата и режимов его дозирования, использование лекарственных средств, уменьшающих риски применения ТАМ, генотипирование по CYP2D6 и другим ферментам, участвующим в метаболизме ТАМ). Все это при правильной клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования может повысить эффективность и безопасность лечения больных РМЖ.

1.3 Влияние полиморфизмов гена CYP2D6 на развитие патологических состояний женской репродуктивной системы на фоне терапии тамоксифеном

При лечении тамоксифеном (ТАМ) важнейшими задачами является предупреждение рецидивов рака молочной железы (РМЖ), снижение смертности и недопущение серьезных побочных эффектов, одним из которых является рак

эндометрия (РЭ) при длительном приеме ТАМ. Гиперпластические процессы эндометрия (полипы, аденокарциномы) особенно характерны для пациенток с РМЖ в постменопаузе, находящихся на лечении ТАМ [31, 28, 66]. Основными факторами, влияющими как на эффективность лечения, так и на побочные действия ТАМ, являются генетические полиморфизмы ферментов семейства цитохрома P450, участвующих в его метаболизме [27, 28]. При этом некоторые генотипы, такие как CYP2D6*4/*4, связаны с более высоким риском рецидива РМЖ [67]. Аналогично на эффективность ТАМ влияют полиморфизмы гена CYP2D6*3, CYP2D6*6, CYP2D6*3/*4 и CYP2D6*6/*6 [27, 28, 67]. В исследовании M. Gunaldi и соавт. [80] у медленных (плохих) метаболизаторов (CYP2D6*3/*4 и CYP2D6*6/*6) обнаружено достоверное увеличение случаев гиперплазии эндометрия, в то время как у быстрых метаболизаторов чаще встречается атрофия эндометрия [27]. По данным A.S. Dieudonné и соавт. [96] именно вариант CYP2D6 – rs1800716, характерный для плохих метаболизаторов, связан с увеличением толщины эндометрия (более 5 мм), обусловленным пониженной активностью CYP2D6. Причем значительное увеличение толщины эндометрия и объема матки отмечалось уже через 3 месяца от начала лечения ТАМ, а частота рака эндометрия увеличивалась к концу наблюдения в течение 69 месяцев [97].

По материалам исследования Т.А. Шендриковой [37] у слабых (плохих) метаболизаторов РЭ встречался в 4,4 раза, кисты яичников в 2,2 раза чаще, чем у нормальных метаболизаторов. Также у слабых метаболизаторов имела место атипичическая гиперплазия эндометрия, отсутствовавшая у нормальных метаболизаторов. У последних, напротив, почти у 5% выявлены полипы эндометрия, отсутствовавшие у слабых метаболизаторов. Вместе с тем, автор установила в 2-6 раз более низкую 5-10 летнюю безрецидивную выживаемость слабых метаболизаторов по сравнению с нормальными метаболизаторами.

На женщин с сохраненным менструальным циклом и находящихся в пременопаузе ТАМ может оказывать существенное комплексное воздействие на

яичники, выражающееся в ускоренном развитии множественных фолликулов, увеличении яичников и образовании кист [97]. Кисты яичников наблюдаются и у пациенток с РМЖ в постменопаузе во время длительной адъювантной терапии ТАМ, хотя и реже, чем у отмеченных выше групп. Такая реакция женского организма связана с заметным повышением концентрации эстрогенов, в частности 17-бета-эстрадиола, в результате повышенного их синтеза яичниками в ответ на ТАМ. Следует отметить, что у пациенток с сохраненным менструальным циклом отмечается очень высокий шанс (до 81%) развития кист яичников во время лечения ТАМ, в то время как у женщин в постменопаузе кисты яичников развивались только в том случае, если их яичники, были способны реагировать на фолликулостимулирующий гормон и при большой длительности терапии [97, 71].

Цитохром P450 (CYP-450) относится к семейству гемопротеинов, которые участвуют в I фазе метаболизма лекарственных средств, в том числе и тамоксифена (ТАМ). При этом именно CYP2D6 является частью ферментной системы CYP-450 и отвечает за метаболизм ТАМ до его наиболее активной формы – эндоксифена [34]. Побочные эффекты ТАМ как раз и зависят от скорости его метаболизма, т.е. от активности CYP2D6.

Следует отметить, что CYP2D6 является одним из самых высоко полиморфных изоферментов, обнаруживаемое количество которых постоянно увеличивается с 50-100 изоформ в начале 21 века [14, 65, 63, 49] до описанных в настоящее время около 150 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и 100 аллельных вариантов [45]. Эти изоферменты распределяются по активности дупликации генов, начиная от отсутствия метаболической активности до таковой в 10-30 раз большей, чем у фермента дикого типа. Ген CYP2D6 расположен в 22 хромосоме локусе 22q13.1 [10, 67, 89, 45].

Некоторые полиморфизмы CYP2D6 могут повышать, а другие снижать или полностью нейтрализовать ферментативную активность ТАМ. Так, например, при наследовании полной делеции гена (как в случае CYP2D6*5) или двух неактивных аллелей (CYP2D6*4) женщины становятся плохими

метаболизаторами (PM), у которых либо отсутствует ферментативная активность TAM, либо имеется в минимальном объеме [45]. К плохим метаболизаторам, наряду с *4 и *5, относятся также люди со следующими аллелями: *3, *6, *7, *8, *11–*16, *19–*21, *38, *40, *42, *44, *56, *62 [34, 3, 65, 103, 46]. Промежуточные метаболизаторы (IM), описанные в разделе 1.2, имеют пониженную активность в отношении TAM вследствие наличия либо двух аллелей пониженной активности, либо одного активного и одного неактивного аллеля (CYP2D6*9, *10, *17, *29, *36, *41, *59) [34, 3, 65, 46]. Экстенсивные метаболизаторы (EM) обладают нормальной ферментативной активностью в связи с наличием одного активного аллеля и одного аллеля пониженной активности (CYP2D6*1, *2, *33, *35) [34, 3, 65]. Ультрабыстрые метаболизаторы (UM) обладают большей, чем обычно, ферментативной активностью в связи с наличием у них дупликаций или мультипликаций функционально нормальных аллелей гена цитохрома P450, обозначаемых CYP2D6*XN, где XN, представляет собой количество копий гена CYP2D6 (CYP2D6*1N, *2N, *2NX, *35N, *35X2) [34, 3, 65, 46]. Как правило, они нуждаются в назначении более высоких доз TAM в связи с быстрым его метаболизмом [16, 28, 103, 79]. Как указывают D.P. Cronin-Fenton и соавт. [49] метаболическая активность TAM четко коррелирует с уровнями эноксифена. По-видимому, именно поэтому у плохих метаболизаторов отмечаются самые низкие уровни эноксифена в плазме крови, а у экстенсивных метаболизаторов – более высокие концентрации эноксифена, чем у промежуточных [49].

Генетическая изменчивость CYP2D6 влияет на его ферментативную активность, которую определяют *in vivo* с использованием тестовых препаратов CYP2D6 [98]. Для характеристики ферментативной активности CYP2D6 предложено использовать условные единицы активности (AS). Каждому функциональному состоянию присваивается значение активности в диапазоне от 0 до 1 (0 - для отсутствующей функции, 0,5 - для пониженной и 1,0 - для нормальной функции) [46]. Если аллель содержит несколько копий функционального гена, значение умножается на количество имеющихся копий.

Таким образом, оценка активности CYP2D6, используемая для определения фенотипа CYP2D6, представляет собой сумму значений, присвоенных каждому аллелю, которая обычно колеблется от 0 до 3,0, но в редких случаях может превышать 3,0 при мультипликации функционально нормальных аллелей (Таблица 1.1). При этом пациентки с AS = 0 это плохие метаболизаторы (PM), AS = 0,5-1,0 – промежуточные метаболизаторы (IM), AS = 1,5-2,0 – нормальные (экстенсивные) метаболизаторы (NM или EM). Пациенты с AS > 2,0 классифицируются как ультрабыстрые метаболизаторы (UM) [46].

Таблица 1.1 – Характеристика вероятных фенотипов, основанная на диплотипах [46]

Фенотип		Генотип	Пример CYP2D6 диплотипов
Метаболайзер	Показатель активности		
CYP2D6 Ультрабыстрый метаболизатор	> 2.0	Индивидуум, несущий дубликаты функциональных аллелей	*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xNc
CYP2D6 Нормальный метаболизатор	1.5-2.0	Индивидуум, несущий два аллеля нормальной функции или один аллель нормальной функции и один аллель пониженной функции	*1/*1, *1/*2, *1/*9, *1/*41, *2/*2,
CYP2D6 Нормальный метаболизатор или промежуточный метаболизатор (имеются противоречия у разных лабораторий)	1.0	Индивидуум, несущий два аллеля с пониженной функцией или один аллель с нормальной функцией и один нефункциональный аллель	*1/*4, *1/*5, *41/*41
		Показатель активности (AS) 1,0 связан со снижением метаболизма тамоксифена до эндоксифена по сравнению с показателями с AS 1,5-2.0	

СУР2D6 Промежуточный метаболизатор	0.5	Индивидуум, несущий один аллель с пониженной функцией и один нефункциональный аллель	*4/*10,*4/*41, *5/*9
СУР2D6 Плохой метаболизатор	0	Индивидуум, несущий только нефункциональные аллели	*3/*4,*4/*4, *5/*5, *5/*6

Подобная классификация существенно упрощает обоснование врачами методики терапии ТАМ у конкретных пациенток.

Следует отметить, что наряду с генетической изменчивостью СУР2D6 на AS отдельных лиц влияют также негенетические факторы, такие как сильные или умеренные ингибиторы СУР2D6. Это явление известно, как феноконверсия [50]. Например, если индивидуум, являющийся генетическим NM (EM), получает сильный ингибитор СУР2D6, этот индивидуум будет считаться PM, в то время как если тот же самый индивидуум получает умеренный ингибитор, феноконвертированный статус этого индивидуума будет IM.

Генетический полиморфизм ферментов биотрансформации является одним из наиболее важных факторов, ответственных за межиндивидуальную и межэтническую изменчивость лекарственного ответа [6, 65, 53]. Данные о распространенности различных аллелей СУР2D6 среди представителей различных популяций приведены в ряде работ [10, 34, 67, 82]. Так, у европейцев самым распространенным неактивным аллелем (генотип PM/PM) является СУР2D6*4 (встречается у 20–25% населения). Среди азиатов и африканцев наиболее распространен СУР2D6*10 (генотип PM/IM, IM/IM), у афроамериканцев – СУР2D6*5. В российской популяции у представителей русской этнической группы аллель СУР2D6*4 в гомо- и гетерозиготном состоянии встречается у 30% населения, в то время как у этнических казахов он встречается в 3,6 раз реже. В свою очередь среди обследованных Sanchez-Spitman A.B. и соавт. [84] 632

кавказских женщин распределение по активности CYP2D6 было следующим: группа с промежуточной активностью (IM) - 70,6%; с низкой активностью (PM) - 18,8%; с высокой активностью - 10,6%. При этом авторы отмечают, что в группе с высокой активностью (EM и UM), состоявшей из 67 человек, всего 5 человек были сверхактивными метаболиторами (UM). L.S. Vezerra и соавт. [67] приводят данные о том, что у американских индейцев и коренного населения Аляски наиболее распространенными аллелями были CYP2D6*1 (45,21%) и CYP2D6*2 (26,6%).

Первые данные по генотипированию CYP2D6 для оптимизации терапии ТАМ на основе фармакокинетических исследований были опубликованы в 2005 году, однако до сих пор их значимость все еще обсуждается [45]. В настоящее время существует две основные точки зрения по поводу необходимости и целесообразности генотипирования CYP2D6 для индивидуализации лечения ТАМ больных РМЖ. Так, по данным K. Thota et al. [98], полиморфизмы CYP2D6*4 приводят к существенному повышению риска рецидивов и смертности у больных РМЖ. J.M. Hoskins et al. [65] приводит данные о том, что пациентки с генотипом PM/PM имели наихудшие безрецидивный период и безрецидивную выживаемость. Промежуточные метаболиторы с полиморфизмами CYP2D6*10 также имеют повышенный риск неблагоприятных исходов. Авторы отмечают, что частота аллелей CYP2D6*4 и CYP2D6*10 среди женщин Южной Индии была особенно высокой у женщин в постменопаузе, получавших ТАМ. Это, по их мнению, говорит о важности выявления таких пациенток до начала лечения для оптимизации последующей терапии ТАМ. Кроме того, некоторые ингибиторы фермента CYP2D6, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые часто назначают пациентам с РМЖ для борьбы с приливами и для лечения депрессии, могут приводить к изменению активности ТАМ и к ухудшению клинических результатов [69, 72, 63].

Следует отметить, что имеется много сообщений о целесообразности фармакогенетического тестирования больных, получающих гормонотерапию по

поводу рака молочной железы, с целью прогнозирования как эффективности ТАМ, так и его побочного действия [87, 79, 69, 72, 80].

В то же время есть и противники фармакогенетического подхода к лечению ТАМ РМЖ. Так, в голландско-бельгийском исследовании СУРТАМ (Национальный регистр исследований Нидерландов: NTR1509) не было обнаружено никаких связей между генотипами СУР2D6, уровнями эндоксифена и клиническими исходами у пациентов, получавших адъювантную терапию ТАМ в ранних стадиях РМЖ [55]. Авторы отмечают, что результаты этого проспективного, специально разработанного исследования не позволяют поддержать идею генотипирования СУР2D6 для лечения ТАМ и мониторинга терапевтических препаратов на основе концентраций эндоксифена в условиях адъювантной терапии пациентов с РМЖ [55]. Однако много вопросов остается к дизайну этого исследования и сбалансированности популяции пациентов. Учитывая, что только 255 из 667 человек получали тамоксифен в монотерапии, не имели в анамнезе адъювантной химиотерапии или терапии трастузумабом, результаты сложно считать достоверными.

Как показали Любченко и соавт. [34] ряд крупных исследований, таких как BIG 1–98 (Breast International Group) и других, в которых не было выявлено взаимосвязи генотипа СУР2D6 с безрецидивным периодом РМЖ при лечении ТАМ, проводились методологически неправильно. Именно на основании таких исследований и делаются выводы о нецелесообразности генотипирования СУР2D6 с целью прогнозирования эффективности терапии ТАМ. Одна из возможных методологических ошибок была обусловлена использованием образцов ДНК, полученных из опухолевой ткани, в которых часто бывает потеря гетерозиготности и, как следствие, недостоверные результаты [42, 57]. Кроме того, причинами неправомерности выводов о неэффективности прогнозирования клинических исходов с помощью фармакогенетики могут быть: короткий период наблюдения, малые выборки обследуемых, отсутствие как оценки истинной частоты более редких аллелей РМ и ІМ, так и учета совместного применения

других средств лечения (облучения, химиотерапии и т.п.) [66, 57]. При этом В.И. Drögemöller [57] отмечает, что при разделении обследуемой когорты больных РМЖ на отдельные группы в зависимости от периода жизни наиболее существенное влияние генотип CYP2D6 оказывал на женщин, находящихся в постменопаузе.

Роль полиморфизмов гена CYP2D6 лучше прослеживается при длительном применении тамоксифена, о чем свидетельствует проспективное исследование ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8), в котором изучалась корреляция генотипа CYP2D6 с эффективностью ТАМ [34]. Работы J. Karle и соавт. [68] и Z. Zeng и соавт. [64], представивших данные пациенток, получавших только ТАМ по поводу ER⁺ РМЖ, показали снижение показателей как безрецидивной, так и общей выживаемости в группе пациенток, имеющих неактивные аллели, по сравнению с группами экстенсивных метаболизаторов. Так, общая 5-летняя выживаемость составила 76,3% в группе экстенсивных метаболизаторов и 45,8 % в группах пациентов с нормальным и медленным метаболизмом [68].

Результаты анализа самых последних проспективных и ретроспективных исследований, посвященных изучению связи между генотипом CYP2D6 и прогнозом у ER⁺ больных РМЖ, принимающих ТАМ, проведенные Mulder et al. [45], снова привели к противоречивым результатам. Так, например, в двух проанализированных ими исследованиях за 2018-2021 гг. была показана связь между генотипом CYP2D6 и рецидивом рака молочной железы, а также смертностью от рака молочной железы после лечения тамоксифеном. Однако в четырех исследованиях за тот же период не было выявлено связи с клиническими результатами лечения тамоксифеном. Диссонанс результатов авторы объясняют отсутствием крупных рандомизированных исследований.

Таким образом, имеются многочисленные исследования по влиянию полиморфизмов CYP2D6 на лечение ТАМ непосредственно РМЖ, в то время как относительно их воздействия на такие серьезные побочные эффекты, как

гиперплазия, РЭ и другие, данных в современной литературе чрезвычайно мало. Кроме того, результаты представленных исследований не позволили сделать однозначное заключение о роли полиморфизмов CYP2D6, а также различий в метаболизме ТАМ в прогнозировании как эффективности эндокринотерапии гормонопозитивного РМЖ, так и ее негативного влияния. Однако, следует отметить, что большинство исследователей все-таки считают анализ полиморфизмов CYP2D6 перед началом лечения важным и эффективным методом прогнозирования исходов. Индивидуализация антиэстрогенной терапии с помощью фармакогенетического тестирования может сыграть важную роль в оптимизации лечения тамоксифеном пациенток РМЖ. Кроме того, ряд ученых подчеркивает необходимость исследования полиморфизмов не только CYP2D6, но и, как минимум, ферментов II фазы метаболизма тамоксифена SULT и UGT, которые могут влиять и на эффективность, и на побочные действия тамоксифена [28, 49, 45]. Противоречивость существующей информации об эффективности фармако-генетических исследований для профилактики осложнений при лечении ТАМ диктует важность продолжения изучения взаимосвязи полиморфизмов различных ферментов, участвующих в метаболизме тамоксифена, с побочными эффектами его применения.

1.4 Современные критерии безопасности и эффективности лечения тамоксифеном больных РМЖ

Как видно из анализа современной литературы до сих пор отсутствуют четкие критерии оценки безопасности и эффективности лечения тамоксифеном (ТАМ), в особенности профилактики канцерогенного влияния ТАМ на женскую репродуктивную систему. В связи с этим чрезвычайно важной является разработка стратегии оценки рисков развития патологии эндометрия у больных РМЖ, как при планировании использования ТАМ, так и в процессе лечения этим препаратом. Особое значение при этом приобретает изучение исходного

состояния гормонального статуса больных, их индивидуальных структурных и молекулярно-генетических характеристик, особенностей метаболизма ТАМ. Ряд исследований и рекомендаций, посвященных указанной проблеме, довольно противоречивы, что диктует необходимость их тщательного анализа для последующего использования в практической деятельности. Нет также точных критериев для выявления женщин, нуждающихся как в длительном, так и краткосрочном лечении ТАМ [30].

В Клинических рекомендациях МЗ РФ от 2021г. [25], а также в Руководстве по РМЖ США от 2021 г. [42] не рекомендуется тестирование генотипа CYP2D6 для пациентов, получающих ТАМ. Наряду с этим, в Руководстве по РМЖ США имеется предупреждение об осторожности использования ингибиторов CYP2D6 при лечении ТАМ, а проведение тестирования на цитохром для пациентов, которым планируется терапия тамоксифеном, обсуждается [42]. На то, что следует избегать совместного назначения ТАМ и ингибиторов CYP2D6, указывают и другие исследователи [24]. Это, как минимум, свидетельствует об определенном значении CYP2D6 в лечении РМЖ тамоксифеном. D.L. Hertz и соавт. [63], на основании анализа многочисленных фармакогенетических исследований полиморфизмов CYP2D6, пришли к выводу о необходимости дальнейших исследований роли полиморфизмов в терапии тамоксифеном. Это подтверждает недавнее исследование Т.А. Шендриковой [37], установившей, что при носительстве «медленных» аллелей CYP2D6 частота прогрессирования заболевания при длительной терапии ТАМ увеличивается с 18,5 до 42,5%. При этом, все авторы, призывающие к обязательному анализу полиморфизмов CYP2D6, для получения достоверных результатов указывают на необходимость более тщательного проведения и унификации исследований: использование только монотерапии ТАМ, максимально полное генотипирование гена CYP2D6 с расширением панели исследуемых аллелей, ограничение применения ингибиторов CYP2D6 [37, 65, 63, 50, 101]. Вместе с тем в 2018 году Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) опубликовал рекомендации

по генотипированию CYP2D6 для руководства адьювантной терапией TAM, тем самым подтвердив важность генотипа CYP2D6 в лечении TAM [45].

Таким образом, как указывалось выше, хотя в ряде современных нормативных документов не рекомендуется применение генотипирования CYP2D6 в рутинной практике для решения вопроса о назначении TAM, имеется множество исследований, показывающих существенное значение этого фермента в метаболизме TAM. При этом наиболее негативное влияние TAM на организм отмечается у женщин с аллелями CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 и CYP2D6*6, а также их комбинаций типа CYP2D6*3/*4, CYP2D6*4/*4, CYP2D6*6/*6 и др. [33, 3, 74]. Хотя медленная скорость образования эноксифена в печени, и низкая эффективность TAM характерна и для таких полиморфизмов цитохрома P450 как CYP2D6*7, CYP2D6*9, CYP2D6*10 и CYP2D6*41, они очень редко встречаются у населения Российской Федерации, в отличие от азиатской популяции [10, 32, 34, 33, 3, 37, 101]. Как указывают М. Lee и соавт. [74], клиницисты в отношении TAM, в конечном счете, обеспокоены только выявлением медленных метаболизаторов (которые подразумевают низкий уровень эноксифена). Поэтому нами для исследований выбраны именно аллели CYP2D6*3, CYP2D6*4 и CYP2D6*6 с трансформацией задачи исследования данных аллелей не в контексте эффективности TAM, а в контексте нежелательного влияния на эндометрий.

В предыдущем разделе было показано, что выявление особенностей метаболизма TAM у каждой пациентки до начала лечения РМЖ позволяет оптимизировать его использование и альтернативную терапию: увеличить или уменьшить стандартную дозу TAM, длительность лечения, или перейти на другие методы адьювантной терапии. В свою очередь метаболизм TAM зависит от полиморфизмов цитохрома P450 конкретной больной, в основном CYP2D6. Так, например, женщинам с ER⁺ и ранней стадией РМЖ, находящимся в постменопаузе, у которых на основании их генотипа CYP2D6 прогнозируется отсутствие реакции на TAM (плохие метаболизаторы), может быть предложена альтернативная антиэстрогенная терапия, в частности ингибиторы ароматазы [32,

65]. Одним из важных преимуществ методики генотипирования CYP2D6 на начальном этапе, в частности перед мониторингом эноксифена, является тот факт, что информация о статусе метаболитатора CYP2D6 у пациентки может быть быстро получена до начала антиэстрогенной терапии, тогда как концентрация эноксифена устанавливается в течение нескольких месяцев после начала применения ТАМ [65]. Имеются также исследования о спорной клинической ценности терапевтического мониторинга эноксифена при лечении ТАМ РМЖ [90]. Однако влияние эноксифена на эндометрий мало изучено, единичные работы в небольшом объеме рассматривают данный вопрос [59, 48, 86]. Опубликованные данные свидетельствуют об увеличении высоты просветных эпителиальных клеток матки (гипертрофии) при сохранении массы самой матки в ответ на обработку эноксифеном [86], с чем, вероятно, связана сомнительная информативность ультразвукового и морфологического исследования эндометрия при изолированном утолщении на фоне терапии тамоксифеном.

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по ведению пациентов с РМЖ, у которых нет никаких побочных симптомов на фоне приема ТАМ, кроме первоначального скрининга и регулярных мазков Папаниколау, обычно рекомендуемых всем пациенткам [25, 40, 42]. Не является стандартом выполнение биопсии эндометрия или УЗИ только на основании того, что женщина принимает ТАМ. Оценку состояния эндометрия следует проводить при наличии соответствующих показаний.

Однако четкая последовательность обследования, лечения и тактика дальнейшей гормонотерапии РМЖ при развитии патологии эндометрия до сих пор не определена, не выделена более четкая группа больных, нуждающихся в терапии данным препаратом и не имеющая противопоказаний к его назначению. Также нет единого мнения о том, когда и как следует изменять или даже прекращать прием ТАМ при наличии подозрений на симптомы или признаки побочных эффектов. Отсутствие руководств по скринингу эндометриальных заболеваний у пациентов, получающих ТАМ, также может привести к

избыточным исследованиям. Поэтому точный гинекологический диагноз и соответствующее исследование важны для пациентов с раком молочной железы, получающих ТАМ, по сравнению с пациентами, которые получают другие виды лечения, особенно в ранние периоды терапии.

Следует отметить, что в соответствии с последними Клиническими рекомендациями «Рак молочной железы» от 2021 г. [25] женщины с неудаленной маткой, получающие адъювантно ТАМ, должны осматриваться гинекологом ежегодно с целью выявления РЭ. При этом при любых патологических состояниях, подозрительных в отношении РЭ, необходимо проведение максимально быстрой уточняющей диагностики, в том числе УЗИ. Однако при отсутствии жалоб и симптомов выполнение УЗИ и биопсии эндометрия не рекомендуется. По мнению большинства исследователей, хотя диагностическая точность оценки толщины эндометрия с помощью УЗИ не особенно велика, этот метод довольно часто используется для гинекологического наблюдения за пациентками с РМЖ, получающими ТАМ [19, 39, 74]. Неточность измерения толщины эндометрия связана с тем, что внешний вид эндометрия меняется в зависимости от периода менструального цикла или наличия аномального маточного кровотечения и это следует учитывать при проведении обследований. К тому же на сегодняшний день не существует регламентированных стандартом предельно допустимых значений толщины эндометрия на фоне приема антиэстрогенной терапии, ультразвуковая диагностика производится по общим правилам для больных, получающих и не получающих ТАМ. По мнению ряда исследователей риск развития РЭ при приеме ТАМ возрастает лишь в группах женщин старше 50 лет (в постменопаузе) [19], что указывает на необходимость большего внимания именно этим возрастным группам.

Как указывают М.А. Чекалова и М.И. Борисова [36], ультразвуковая оценка состояния эндометрия имеет важное значение как перед началом лечения ТАМ, так и в процессе терапии. Это связано с тем, что ТАМ вызывает стромальные изменения эндометрия, которые на УЗИ выглядят в виде его утолщения [19]. При

лечении ТАМ толщина эндометрия может увеличиваться в среднем на 0,75 мм в год, достигая иногда 21 мм [19]. У пациентов с РЭ отмечается значительно более толстый эндометрий (в среднем 17,9 мм), чем при полипах или гиперплазии эндометрия [74]. Поэтому УЗИ с измерением толщины эндометрия приобретает особое значение. Однако эстрогенное действие ТАМ может вызывать морфологические изменения, выявляемые в эндометрии на УЗИ, сходные с гиперплазией эндометрия при нормальном или даже атрофическом эпителии матки [16]. В ряде публикаций утверждается, что УЗИ не является надежным средством определения злокачественности процесса в эндометрии, в то время как толщина эндометрия до 15 мм у женщин, подвергшихся воздействию ТАМ, может вообще не вызывать опасений [81].

По мнению М.И. Савельевой и соавт. [33, 3] фармакогенетический подход представляется перспективным инструментом персонализированной медицины и, вероятно, в будущем сможет помочь персонифицировать фармакотерапию рака молочной железы. С.И. Lee et al. [85] предлагают упрощенную систему оценки результатов фармакогенетического обследования, основанную на определении статуса медленного метаболизма, позволяющую дать четкие рекомендации о том, когда следует проводить мониторинг терапевтического действия (МТД), а когда надо рассмотреть альтернативную ТАМ эндокринную терапию. Причем российские исследователи еще 10 лет назад указывали на то, что одним из показаний к применению фармакогенетического тестирования (ФГТ) является прогнозирование низкой эффективности тамоксифена у пациенток с постменопаузальным ER⁺ РМЖ [32]. Возможно, по аналогии с антикоагулянтами и адrenoблокаторами, данная концепция окажется перспективной в качестве вспомогательного метода прогнозирования нежелательных эффектов ТАМ на репродуктивную систему в сочетании с уже существующими методами.

В.И. Drögemöller и соавт. [50], обобщив имеющиеся на момент написания статьи научные и нормативные источники по проблеме фармакогенетики применения ТАМ для лечения РМЖ, констатируют следующее:

1) имеются убедительные доказательства того, что CYP2D6 является основным ферментом, метаболизирующим TAM;

2) имеются убедительные доказательства того, что статус метаболитатора CYP2D6 коррелирует с уровнями эноксифена, получаемого из TAM;

3) имеются убедительные доказательства того, что наличие сильных ингибиторов CYP2D6 коррелирует с уровнями эноксифена, получаемого из TAM, а эноксифен идентифицирован как активный метаболит TAM. Имеются доказательства того, что его уровни коррелируют с ингибированием роста опухоли.

В.И. Drögemöller и соавт. [50] подчеркивают то, что генотипирование CYP2D6 следует использовать в первую очередь при лечении TAM ER⁺ больных без метастазов в постменопаузе, а также больных в пременопаузе, которым противопоказано другое лечение, кроме TAM. При этом генетическое тестирование на CYP2D6 рекомендуется проводить до начала адъювантного лечения TAM. Важным является также тот факт, что генотип CYP2D6 остается неизменным на протяжении всей жизни пациента, поэтому тест необходимо выполнить только один раз. Пациентам, которым TAM был рекомендован в качестве лечения первой линии, необходимо проводить МТД препарата через 3 месяца лечения. После этого тем, у кого уровень эноксифена менее 6 нг/мл увеличивают дозу TAM, а затем повторно еще через 3 месяца проводят МТД. И если уровень эноксифена остается менее 6 нг/мл, то лечение TAM отменяют и переходят на лечение ингибиторами ароматазы [50]. Таким образом, В.И. Drögemöller и соавт. [50] в своем систематическом обзоре, основываясь на анализе большого числа публикаций по влиянию CYP2D6, рекомендуют рассмотреть альтернативы стандартному лечению TAM при плохих и промежуточных метаболитаторах.

С другой стороны, у ультрабыстрых экстенсивных метаболитаторов в процессе лечения образуется гораздо больше эноксифена, чем у плохих и промежуточных. Поэтому для них требуется либо снижение дозы TAM, либо

полное прекращение его использования во избежание побочных эффектов [34]. По мнению Л.Н. Любченко и соавт. [34] результаты многочисленных исследований свидетельствуют о тесной корреляции медленного метаболизма с прогрессированием РМЖ на фоне лечения ТАМ. ФГТ гена CYP2D6 у больных ER⁺ РМЖ поможет спрогнозировать эффективность последующего лечения и оценить риск развития побочных эффектов.

В качестве биологического материала для ФГТ в первую очередь предлагается использовать кровь, во-вторых – соскоб буккального эпителия или слюну, дающих гораздо большую точность при определении вариантов CYP2D6, чем опухолевая ткань [32, 50].

В проспективных исследованиях по анализу влияния фармакогеномики на эффективность лечения, исходы и побочное действие ТАМ обычно включают от 90 до 200 пациенток [65, 60, 74], редко больше, с длительностью наблюдения от 6 до 71 месяца [60, 74].

Таким образом, доказано, что увеличение частоты патологических изменений органов репродуктивной сферы у женщин и развитие вторичных опухолей различных локализаций являются проявлениями канцерогенного эффекта ТАМ. Поэтому необходимо найти способы прогнозирования канцерогенных эффектов, определить, какие женщины с наибольшей вероятностью получат максимальную пользу при минимальном побочном действии данного вида терапии. Однако до настоящего времени не выделены четкие критерии, как включения женщин с РМЖ в группы лечения ТАМ, так и их исключения из таких групп. Поэтому представляется необходимым поиск дополнительных данных для выделения групп больных – кандидатов на этот вид терапии. Важным вопросом остается выбор оптимальной дозы ТАМ с учетом метаболизма каждой конкретной пациентки. В этом плане определение полиморфизмов CYP2D6 может существенно помочь в принятии решения как в вопросе возможности применения ТАМ, так и подбора индивидуальной дозы препарата.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства Здравоохранения Краснодарского края в период с 2018 по 2022 гг. Исследование носило ретроспективно – проспективный характер с целью максимально полного решения поставленных задач. В ретроспективном исследовании изучены материалы электронной базы данных диспансера 5331 пациентки с гормонозависимым РМЖ, которые были пролечены ТАМ по поводу различных стадий заболевания с 2011 по 2018 гг. При формировании запроса для выгрузки базы данных из медицинской информационной системы были использованы в сочетании следующие поисковые термины: «тамоксифен», «рак молочной железы», «адъювантная гормонотерапия». Были проанализированы архивные данные, включавшие электронные истории болезни, амбулаторные карты, результаты инструментальных, гистологических и цитологических исследований.

При анализе клинико-инструментальных показателей больных, включенных в ретроспективное исследование, проводилась оценка результатов цитологического и гистологического исследований после проведенной аспирационной биопсии или отдельного диагностического выскабливания (РДВМ) с целью выявления патологии эндометрия, результатов трансвагинального УЗИ матки и придатков на фоне терапии тамоксифеном. Кроме того, анализировалась информация об изменении тактики гормонотерапии по поводу РМЖ в случае развития патологических процессов эндометрия.

В проспективном исследовании участвовали 187 пациенток с гормонозависимым РМЖ I–III стадий после проведенного радикального лечения, которые получали адъювантную гормонотерапию тамоксифеном 20 мг/сутки перорально в ежедневном режиме в амбулаторных условиях.

Были оценены демографические и клинико-инструментальные показатели: анамнез и данные физикального обследования, гистологические и иммуногистохимические характеристики первичной опухоли, стадия заболевания, характер полученного лечения (наличие/отсутствие в анамнезе курсов химиотерапии), статус менструальной функции до начала терапии по поводу РМЖ и в процессе приема гормонотерапии, наличие/отсутствие медикаментозной овариальной супрессии. Все больные соответствовали критериям включения в исследования.

Критерии включения в проспективное исследование: возраст старше 18 лет, пациентки с гормонозависимым РМЖ I–III стадий, добровольно подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и назначение адъювантной терапии тамоксифеном.

Критерии невключения в исследование: возраст менее 18 лет, злокачественные опухоли женской репродуктивной системы в анамнезе.

Критерии исключения из исследования: любая патология женской репродуктивной системы в анамнезе, отмена тамоксифена, неявка на плановый осмотр в контрольные сроки исследования, отказ от участия в исследовании на любом из его этапов.

Клинико-лабораторные методы обследования пациенток с РМЖ, оцениваемые в проспективном исследовании, включали: определение содержания ФСГ, эстрадиола в плазме крови, молекулярно-генетическую диагностику у 146 пациенток, трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ с измерение толщины эндометрия.

До начала терапии по поводу РМЖ все больные прошли гинекологическое обследование с включение ультразвукового метода, патологии со стороны органов малого таза зарегистрировано не было. В контрольные точки 3, 6, 9 месяцев от начала терапии тамоксифеном определялось содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в плазме крови, выполнялось трансвагинальное УЗИ матки и придатков. Этапы проспективного

исследования представлены на рисунке 2.1. Оценка пациенток с РМЖ проводилась с исходной точки (на старте терапии ТАМ после проведенного комбинированного или комплексного лечения по поводу РМЖ), а также в контрольные точки через 3, 6 и 9 месяцев от начала участия в исследовании (или начала приема тамоксифена). Каждая пациентка участвовала в исследовании в течение не менее 9 месяцев и не более 1 года.



Рисунок 2.1 – Этапы клиничко-лабораторной оценки больных РМЖ, участвующих в проспективном исследовании

Взятие биологического материала для молекулярно-генетического тестирования с целью определения аллельного варианта гена CYP2D6 проводилось однократно на старте наблюдения за больными. Для решения поставленных задач 146 больным из 187 была проведена ПЦР диагностика в реальном времени (РВ-ПЦР) для определения трех основных аллельных

вариантов гена CYP2D6, обуславливающих снижение активности одноименного фермента биотрансформации тамоксифена, наиболее значимых для Российской популяции. Молекулярно-генетическое тестирование выполнялось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» Российской академии наук в рамках соглашения о некоммерческом научном сотрудничестве. Протокол исследования одобрен этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациентки получили исчерпывающую информацию об исследовании и подписали добровольное информированное согласие на участие. Информация была собрана и обрабатывалась в обезличенном виде. Каждой участнице был присвоен индивидуальный код для проведения генотипирования, состоящий из первых букв фамилии, имени, отчества с добавлением цифрового кода порядкового номера с присвоением трех дополнительных нулей в начале нумерации. Персональные и медицинские данные больных, результаты исследования не подлежали разглашению и передаче третьим лицам.

2.2 Ультразвуковое исследование эндометрия

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на 5-7 день менструального цикла при сохранной менструальной функции и в любой день при достижении 3-месячного интервала наблюдения при отсутствии регулярных менструаций с обязательным измерением толщины эндометрия.

На начальном этапе всем пациенткам, по общепринятой методике с наполнением мочевого пузыря, проводилось трансабдоминальное ультразвуковое исследование, с использованием конвексного датчика. Оценивалась топографическая анатомия органов малого таза и их структура, измерялись размеры матки и яичников. При выявлении новообразований в малом тазу определяли их локализацию, форму и контуры, производили измерения образования с последующим расчетом объема, оценивали эхоструктуру

образования. После опорожнения мочевого пузыря выполнялось трансвагинальное ультразвуковое исследование на ультразвуковом аппарате Toshiba Aplio 500В (Canon Toshiba, Япония) с использованием эндокавитального датчика с частотой 2–10 МГц. Последовательно проводили исследование шейки и тела матки, яичников и маточных труб. Для более детального изучения матки исследование проводилось в продольных, поперечных и косых плоскостях сканирования. Оценивалось положение тела матки, ее форма, контуры, измерялись размеры матки. В продольном сканировании производилось измерение толщины передней и задней стенок матки, с целью выявления признаков аденомиоза. При оценке структуры миометрия выявляли наличие миоматозных узлов, их локализацию и размеры. Прицельно изучалось состояние эндометрия и полости матки. Толщина эндометрия при УЗИ определялась как минимальное расстояние между передней и задней стенкой миометрия, измеренное в плоскости, проходящей через центральную продольную ось тела матки.

Оценивали четкость контуров эндометрия и срединную линию, соответствие эхогенности и структуры эндометрия фазе менструального цикла или продолжительности менопаузы, форму полости матки и наличие ее деформаций. В случаях расширения полости матки проводили ее измерение, определяли наличие и характер содержимого. В случаях выявления патологии эндометрия определяли ее локализацию, производили измерения, оценивали структуру и эхогенность, а также степень ее инвазии.

При оценке толщины эндометрия, гипертрофия эндометрия диагностировалась при значениях 8 мм и более у пациенток в пременопаузе и 5 мм у пациенток с менопаузой¹.

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Гиперплазия эндометрия : год утверждения 2021. |URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/646_1 (дата обращения: 20.02.2024).

2.3 Биохимические методы исследования

Исследования биохимических маркеров у больных РМЖ проведены в клиничко – диагностической лаборатории Клинического онкологического диспансера №1 г.Краснодара. 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 АBBOTT Architect i2000SR (Abbott Laboratories, США). Референсные значения уровней исследуемых гормонов, используемые в лаборатории клиники, представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Референсные интервалы уровней ФСГ и эстрадиола по данным исследовательской лаборатории онкодиспансера № 1 г. Краснодара

Фаза менструального цикла	ФСГ нижний предел нормы (мМЕ/мл)	ФСГ верхний предел нормы (мМЕ/мл)	Эстрадиол нижний предел нормы (пг/мл)	Эстрадиол верхний предел нормы (пг/мл)
Фолликулярная	3,03	8,08	21	251
Овуляция	2,55	16,69	38	649
Лютеиновая	1,38	5,47	21	312
Постменопауза	26,72	133,41	10	28

У пациенток исходно не оценивались уровни содержания ФСГ и эстрадиола в плазме крови, поскольку проведение данного лабораторного обследования выполнялось по клиническим показаниям.

Образцы сыворотки крови забирали натошак из кубитальной вены в чистую сухую пробирку на холоду. Для получения сыворотки образцы цельной крови

центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин на холоду. Надосадочную фракцию (сыворотку) разливали на аликвоты по 0,5 мл и хранили при -70°C в течение временного интервала от 2 недель до 2 месяцев до проведения анализа.

При сохранении менструальной функции после проведенного комбинированного или комплексного лечения по поводу РМЖ взятие образцов крови проводилось на 5–7-й дни менструального цикла. Больным с прекращением менструальной функции на фоне проведенного комбинированного или комплексного лечения по поводу РМЖ или в процессе приема тамоксифена, тестирование проводилось в любой день при достижении трехмесячного интервала наблюдения.

2.4 Молекулярно-генетическая диагностика

Молекулярно-генетическая диагностика у больных РМЖ проведена в лаборатории анализа генома Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» Российской академии наук в рамках соглашения о некоммерческом научном сотрудничестве с Клиническим онкологическим диспансером №1 Министерства здравоохранения Краснодарского края.

2.4.1 Формирование коллекции образцов эпителия слизистой оболочки полости рта

Сбор и формирование коллекции образцов буккального (защечного) эпителия производились на базе поликлинического отделения Клинического онкологического диспансера №1 г. Краснодара. Всем больным были разъяснены смысл, цели и задачи исследования до начала участия в нем.

Взятие образцов эпителия слизистой полости рта производилось утром натощак с использованием специальных одноразовых зондов. Ватным

наконечником зонда с небольшой силой круговыми движениями, одновременно прокручивая зонд, протирали внутреннюю поверхность одной, затем другой щеки исследуемого пациента, используя не менее 2 зондов на каждого. Зонды с полученным материалом помещали в специальный закрытый шкаф на 60 секунд для высыхания. После подсушивания зонды, исключив контакт с посторонними предметами и руками медицинского персонала, герметично закрывали укомплектованными крышками. Каждый образец шифровался и подписывался специальным кодом для отправки без передачи персональных данных в лабораторию анализа генома Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова».

Таким образом, из 187 больных с I-III стадиями гормонозависимого РМЖ, включенных в проспективное исследование, удалось сформировать коллекцию образцов эпителия 145 больных (у 1 больной исследование оказалось неинформативным в связи с невозможностью определения одного из аллелей), предоставивших согласие на молекулярно-генетическое тестирование.

2.4.2 Экстракция ДНК из образцов эпителия слизистой оболочки полости рта

Выделение ДНК проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции по методике Маниатис Т. (1984)². Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции. Контейнеры с клиническими образцами (буккальный эпителий) центрифугировали на 14 тыс. оборотов/мин. 15 минут. Осадок ресуспендировали в 300 мкл раствора №1 (100 мМ Tris HCl pH = 8,0; 10 мМ EDTA, 100мМ NaCl). Добавляли 50 мкл раствора №2 (10% додецил сульфат натрия (SDS)) и 10 мкл протеиназы К (10 мг/мл). Хорошо перемешивали и инкубировали 1 час при 55°C. Добавляли 200 мкл фенола, уравновешенного TE и

² Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М., 1984.

200 мкл хлороформа. Интенсивно перемешивали и центрифугировали 10 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку, не трогая нижнюю и интерфазу. Добавляли 400 мкл хлороформа. Перемешивали и центрифугировали 5 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку. Добавляли 10 мкл ЛПААГ, 40 мкл 3М АсНа рН5.4, 800 мкл EtOH, тщательно перемешивали. Инкубировали ночь на -200C . Центрифугировали 15 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин). Супернатант удаляли, к осадку добавляли 400 мкл 75% EtOH. Инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Отбирали супернатант, следя за тем, чтобы осадок остался в пробирке. Сушили пробирки с открытыми крышками в термостате для микропробирок при 37°C в течение 15 мин. К осадку добавляли 100 мкл дистиллированной воды и прогревали при 65°C 10 минут.

2.4.3 Постановка полимеразной цепной реакции для определения генотипа CYP2D6

Генотипирование однонуклеотидных замен проводили с помощью коммерческого набора реагентов для определения аллелей в гене CYP2D6 (каталожный номер RUO-R1-N990-N3/4, ООО "ДНК-Технология-ТС", Россия) в соответствии с инструкцией производителя" с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Зонды отличаются по структуре на один нуклеотид, соответствующий SNP (находится в центре олигонуклеотидного зонда). В реакционной смеси зонды конкурируют друг с другом за гибридизацию с матрицей. При полной комплементарности матрицы и зонда гибридизация будет эффективнее, чем в случае неполной комплементарности. Следовательно, накопление флуоресцентного сигнала, соответствующего полностью комплементарному зонду, будет преобладать.

Основным параметром, который учитывали для каждой из реакций, являлось соотношение значений флюоресценции (relative fluorescence unit, или RFU) в диапазонах эмиссии красителей FAM и R6G. Для генотипа A/A интенсивность флюоресценции увеличивалась преимущественно в диапазоне FAM, при генотипе C/C интенсивность флюоресценции увеличивалась преимущественно в диапазоне R6G, при гетерозиготном генотипе интенсивность флюоресценции увеличивалась в обоих диапазонах.

Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флюоресцентные красители (FAM либо R6G) на 5'-конце. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40-100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер термостабильную Taq-полимеразу – 0,5 ед.акт./реакц.

ПЦР проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C; затем 48 циклов, включающих денатурацию при 96°C-8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°C- 35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующим интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G).

2.5 Статистический анализ данных

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики представлены в виде числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) – для количественных. Для сравнения базовых характеристик использовались тест Манна-Уитни и точный тест Фишера

для количественных и качественных переменных соответственно. Для сравнения категориальных характеристик использовался точный тест Фишера. 95% доверительный интервал (95% ДИ) для биномиальных пропорций оценивался с использованием метода Уилсона.

Для сравнительного анализа количественных показателей использовались смешанные линейные модели с включением термина взаимодействия между индикатором группы и периодом наблюдения. Зависимые переменные с выраженной правосторонней асимметрией (коэффициент асимметрии для остатков модели > 2) включались в модели после \ln -трансформации (такая трансформация применялась в отношении концентрации эстрадиола). Для сравнительного анализа бинарных показателей использовались смешанные логистические регрессионные модели с включением термина взаимодействия между индикатором группы и периодом наблюдения, в качестве размера эффекта использовалось отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Мета-анализ всех периодов наблюдения проводился с согласно модели фиксированных эффектов Мантеля-Гензеля (Mantel-Haenszel Fixed Effects model). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Корреляционный анализ для количественных переменных проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции (ρ) Спирмена с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для сравнения коэффициентов корреляции использовались линейные регрессионные модели с включением термина взаимодействия и ранговой трансформацией количественных переменных. Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ТАМОКСИФЕНОМ В ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

Всего в ретроспективное исследование были включены 5331 больная с гормонозависимым РМЖ, получавшие лечение тамоксифеном в период с 2011 по 2018 г. Возраст больных варьировал от 28 до 99 лет, средний возраст составил $67,1 \pm 12,1$ лет, медиана возраста – 67 (59–75) лет. Клинико-лабораторные методы диагностики включали: анамнез и физикальное обследование, трансвагинальное ультразвуковое исследование матки и придатков, данные цитологического исследования после аспирационной биопсии или отдельного диагностического выскабливания полости матки, гистологическое исследование после аспирационной биопсии или отдельного диагностического выскабливания полости матки. Опрос, осмотр и обследование больных в данном разделе предусмотрены не были. Данный раздел работы предусматривал оценку алгоритмов рутинной клинической практики в условиях одного региона.

Для актуализации проблематики исследования был проведен анализ распространенности различных патологических процессов эндометрия на фоне терапии тамоксифеном по поводу РМЖ во всей выборке из конкретной популяции и в группе пациенток с выявленной патологией эндометрия. Анализу также подверглась рутинная клиническая практика формирования алгоритмов противоопухолевой эндокринотерапии РМЖ данной категории больных. С учетом факта необратимости овариальной функции у женщин старше 60 лет больные были разделены на 2 подгруппы с учетом возраста

Распространенность патологических процессов в эндометрии по данным УЗИ составила 9,36% (499 из 5331) [95% ДИ: 8,61; 10,17]. Распространенность миомы матки по данным УЗИ в исследуемой когорте составила 3,75% (200 из 5331) [95% ДИ: 3,27; 4,3], среди женщин с патологическим процессом в эндометрии – 40,1% (200 из 499) [95% ДИ: 35,9; 44,4]. 318 (63,7%) пациенток из

499 с патологическими процессами в эндометрии подверглись отдельному диагностическому выскабливанию, частота проведения РДВМ у пациенток с миомой матки составила 50% (100 из 200 пациенток). Частота выявления морфологически верифицированной патологии при проведении РДВМ составила 241 из 318 случаев, информативность составила 75,8% [95% ДИ: 70,9; 80,7]. Клинически, цитологически и гистологически были выявлены различные патологические процессы эндометрия с определенной частотой и внутригрупповой разнородностью (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Частота патологических процессов, выявленных в эндометрии ретроспективной группы больных РМЖ

Патология эндометрия	n	Частота выявления в когорте (%)	Частота выявления среди женщин с патологией (%)
гипертрофия	251	4,7	50,3
гиперплазия	121	2,3	24,3
полипы	79	1,48	15,8
атрофия	41	0,77	8,2
карцинома	7	0,13	1,4

По данным ультразвукового исследования (вне зависимости от наличия морфологической верификации) у 50,3% (251 из 499) женщин диагностирована гипертрофия эндометрия. Кровотечения на фоне применения тамоксифена развились у 24 больных, риск развития кровотечений в когорте составил 4,81% [95% ДИ: 2,83; 6,79]. Среди пациенток с ультразвуковой патологией эндометрия карцинома диагностирована у 7 больных, что составило 0,13% из общей когорты обследованных женщин и 1,4% среди женщин с патологией эндометрия. По данным УЗИ утолщение эндометрия до 11 и 26 мм зарегистрировано у 28,6% (2 из 7) больных с карциномой, у остальных 5 (71,4%) толщина эндометрия составляла 3,7-4,9 мм. Частота развития кровотечений у женщин с карциномой эндометрия

была статистически значимо выше по сравнению с женщинами без данного диагноза (ОШ=18,5 [95% ДИ: 9,2; 37,6], $p<0,001$). Медиана длительности применения тамоксифена у больных без кровотечений составила 9 (6–21) месяцев, у больных с кровотечениями – 10 (6,5–22) месяцев, при проведении сравнительного анализа статистически значимой ассоциации между диагнозами и длительностью применения тамоксифена выявлено не было ($p=0,57$). Была отмечена тенденция к наличию прямой ассоциации шансов выявления карциномы эндометрия и длительности применения тамоксифена ($p=0,071$), увеличение длительности применения препарата в 2 раза было ассоциировано с увеличением шансов выявления карциномы в среднем в 5,66 [95% ДИ: 2,6; 30,5] раз. Морфологические исследования (цитологическое и гистологическое) выявили также гиперплазию эндометрия у 24,2%, полипы – у 15,8%, атрофию – у 8,2% женщин. Зарегистрированная патология эндометрия явилась основанием для изменения режима эндокринной терапии у части больных, представленного в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Изменение режима эндокринной терапии в соответствии с выявленной патологией эндометрия в ретроспективной группе больных РМЖ

Патология эндометрия	Отмена терапии	Перевод на ИА	Продолжение тамоксифена	p
гипертрофия	22*(41,5%)/**(8,8%)	49*(26,1%)/**(10,5%)	180*(69,8%)/**(71,7%)	<*0,001/ ** 0,031
гиперплазия	10*(19,0%)/**(8,3%)	79*(42,0%)/**(65,3%)	32*(12,4%)/**(26,4%)	<*0,001/ ** 0,012
полипы	11*(20,7%)/**14,0%)	37*(19,7 %)/**(46,8 %)	31*(12,0%)/**(39,2%)	*0,029/ **0,089
атрофия	6*(11,3%)/** (14,6%)	22*(11,7%)/**(53,7%)	13*(5,0%)/**(31,7%)	*0,015/ **0,162
карцинома	4*(7,5%)/**(57,1%)	1*(7,5%)/**(14,3%)	2*(0,8%)/**(28,6%)	*0,004/ **0,051

Продолжение таблицы 3.2.

Всего	53	188	258	499
%	10,6	37,7	51,7	100,0

* проценты, исчисленные по группам режима терапии; ** проценты, исчисленные по патологии эндометрия.

В группе больных, переведенных на ИА, преобладали пациентки с гиперплазией (42%), реже – с атрофией и карциномой (11,7 и 7,5%) соответственно. Пациентки, которые продолжили прием тамоксифена, статистически значимо чаще имели гипертрофию эндометрия (69,8%) по сравнению с пациентками с другой патологией. Отмена терапии также имела значимо больший процент (41,5%) при гипертрофии, чем при других патологических процессах. Отмена терапии была статистически значимо ассоциирована с выявлением карциномы ($p = 0,023$).

Среди больных с гипертрофией большинству (71,7%) была продолжена терапия тамоксифеном ($p = 0,031$). Пациенткам с гиперплазией достоверно чаще был изменен режим гормонотерапии с переводом на ингибиторы ароматазы (65,3%) в сравнении с продолжением приема тамоксифена (26,4%), $p < 0,012$ и отказом (8,3%), $p < 0,001$. Женщин с полипами несколько чаще переводили на ИА (46,8%), в сравнении с теми, кто продолжил принимать тамоксифен (39,2%), ($p = 0,089$) и кому отменили лечение по поводу РМЖ ($p = 0,029$). С атрофией эндометрия перевели на ИА 53,7%, а продолжили лечение тамоксифеном 31,7% женщин ($p = 0,162$), отменили терапию 14,6% ($p = 0,015$). Среди женщин с карциномой терапия тамоксифеном прекращена у 57,1%, продолжение терапии было у 28,6% ($p = 0,004$), но чаще чем перевод на ингибиторы ароматазы (14,3%), $p = 0,051$.

У 10,6% (53 из 499) пациенток произошла отмена тамоксифена по причине выявленной патологии и отказа от лечения части больных, 188 (37,7%) пациенток были переведены на ингибиторы ароматазы (ИА), 258 (51,7%) продолжили прием тамоксифена, большинство из которых (69,8%) были с клиническим диагнозом

гипертрофия эндометрия, установленным по данным УЗИ. Чаще всего на терапию ИА переводились больные с диагностированной гиперплазией и полипами эндометрия (42,0 и 19,7%). Пациенткам с гиперплазией достоверно чаще был изменен режим гормонотерапии с переводом на ингибиторы ароматазы (65,3%) в сравнении с продолжением приема тамоксифена (26,4%), $p < 0,001$. Женщин с полипами также чаще переводили на ИА (46,8%), в сравнении с теми, кто продолжил принимать тамоксифен (39,2%, $p = 0,034$). С атрофией эндометрия перевели на ИА 53,7% больных, а продолжили лечение тамоксифеном 31,7% женщин ($p = 0,034$). Среди пациенток, которым была продолжена терапия тамоксифеном, несколько реже выявлялись полипы эндометрия (12,0%) по сравнению с пациентками, которым был изменен режим гормонотерапии с переводом на ингибиторы ароматазы (19,7%, $p = 0,067$). У больных с атрофией эндометрия на фоне приема тамоксифена статистически значимо чаще выполнялся перевод на ингибиторы ароматазы (11,7% и 5,0%, $p = 0,034$). Среди женщин, которым был проведен перевод на ингибиторы ароматазы, было статистически значимо больше случаев гиперплазии эндометрия по сравнению с пациентками, которым была произведена отмена терапии (42,0 и 19,0% соответственно, $p = 0,004$) и пациентками, которые продолжили применение тамоксифена (12,4%, $p < 0,001$). Пациентки, которые продолжили прием тамоксифена, статистически значимо чаще имели гипертрофию эндометрия (69,8%) по сравнению с пациентками, которым была проведена отмена терапии (41,5%) или перевод на ИА (26,1%), ($p < 0,001$), среди пациенток, которым была отменена терапия, гиперплазия также была установлена статистически значимо чаще (42,0%) по сравнению с пациентками, переведенными на ИА (19,0%), ($p = 0,039$). Отмена терапии была статистически значимо ассоциирована с выявлением карциномы ($p = 0,023$).

В дальнейшем анализе, проведенном в двух видах (сначала с включением всех 5331 пациенток, затем с включением пациенток с выявленной патологией) была изучена взаимосвязь различных патологических процессов эндометрия с

возрастом больных, принимавших тамоксифен. Пороговым значением в соответствии с критериями менопаузы был принят возраст 60 лет. Средний возраст пациенток с патологией эндометрия составил $64,4 \pm 11,8$ лет, без патологии – $67,4 \pm 12,1$ года, медиана возраста пациенток с патологией эндометрия составила 65 (55,5–72,5) лет, без патологии – 68 (59–76) лет.

Среди пациенток в возрасте до 60 лет патология эндометрия встречалась реже по сравнению с больными 60 лет и старше 8,5% (43 из 499) по сравнению с 11,5% (57 из 499) соответственно (рис.3.1). Увеличение возраста пациентки на каждый год было статистически значимо ассоциировано со снижением шансов выявления патологии в среднем в 1,02 [95% ДИ: 1,01; 1,03] раза ($p < 0,001$), возраст больной ≥ 60 лет был статистически значимо ассоциирован со снижением шансов выявления патологии эндометрия в 1,4 [95% ДИ: 1,15; 1,69] раза ($p < 0,001$) (Рисунок 3.1).

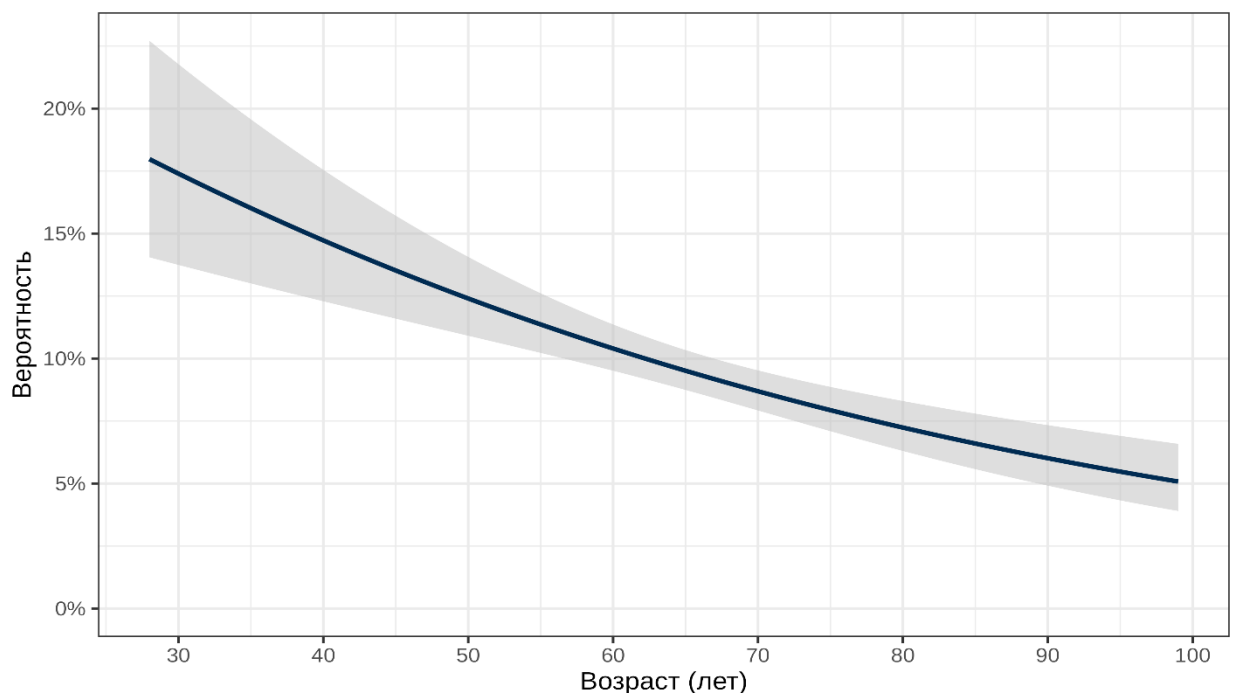


Рисунок 3.1 – Вероятность выявления патологии эндометрия в зависимости от возраста больных

Средний возраст пациенток с гипертрофией эндометрия составил $64,2 \pm 12,3$ лет, без гипертрофии – $67,2 \pm 12,1$ лет, медиана возраста пациенток с гипертрофией эндометрия составила 64 (55,5–73) лет, без гипертрофии – 68 (59–76) лет. Гипертрофия эндометрия встречалась реже у больных в возрасте до 60 лет по сравнению с больными в возрасте 60 лет и старше - 4,4% (11 из 251) по сравнению с 6% (15 из 251) соответственно. Увеличение возраста пациентки на каждый год было статистически значимо ассоциировано со снижением шансов выявления гипертрофии эндометрия в среднем в 1,02 [95% ДИ: 1,01; 1,03] раза ($p < 0,001$), возраст пациентки ≥ 60 лет был статистически значимо ассоциирован со снижением шансов выявления гипертрофии в 1,39 [95% ДИ: 1,06; 1,8] раз ($p = 0,015$) (Рисунок 3.2).

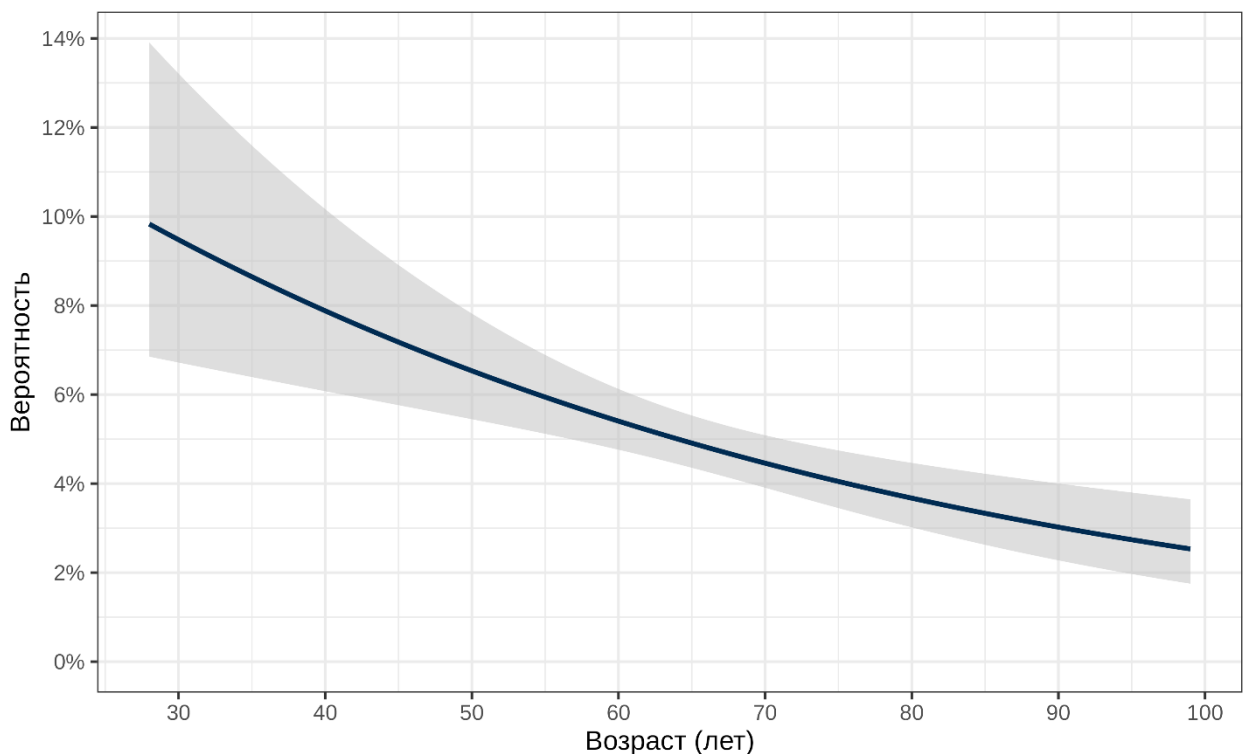


Рисунок 3.2 – Вероятность выявления гипертрофии эндометрия в зависимости от возраста больных

Средний возраст пациенток с полипами эндометрия составил $63,4 \pm 11,4$ лет, без полипов – $67,1 \pm 12,1$ года, медиана возраста пациенток с полипами эндометрия составила 64 (55–71,5) года, без полипов – 67 (59–76) лет.

Увеличение возраста пациентки на каждый год было статистически значимо ассоциировано со снижением шансов выявления полипов эндометрия в среднем в 1,03 [95% ДИ: 1,01; 1,04] раза ($p = 0,006$), возраст пациентки > 60 лет был статистически значимо ассоциирован со снижением шансов выявления полипов эндометрия в 1,6 [95% ДИ: 1,01; 2,51] раз ($p = 0,043$), (1,3% против 2%). Полипы эндометрия также чаще встречались у больных до 60 лет (Рисунок 3.3).

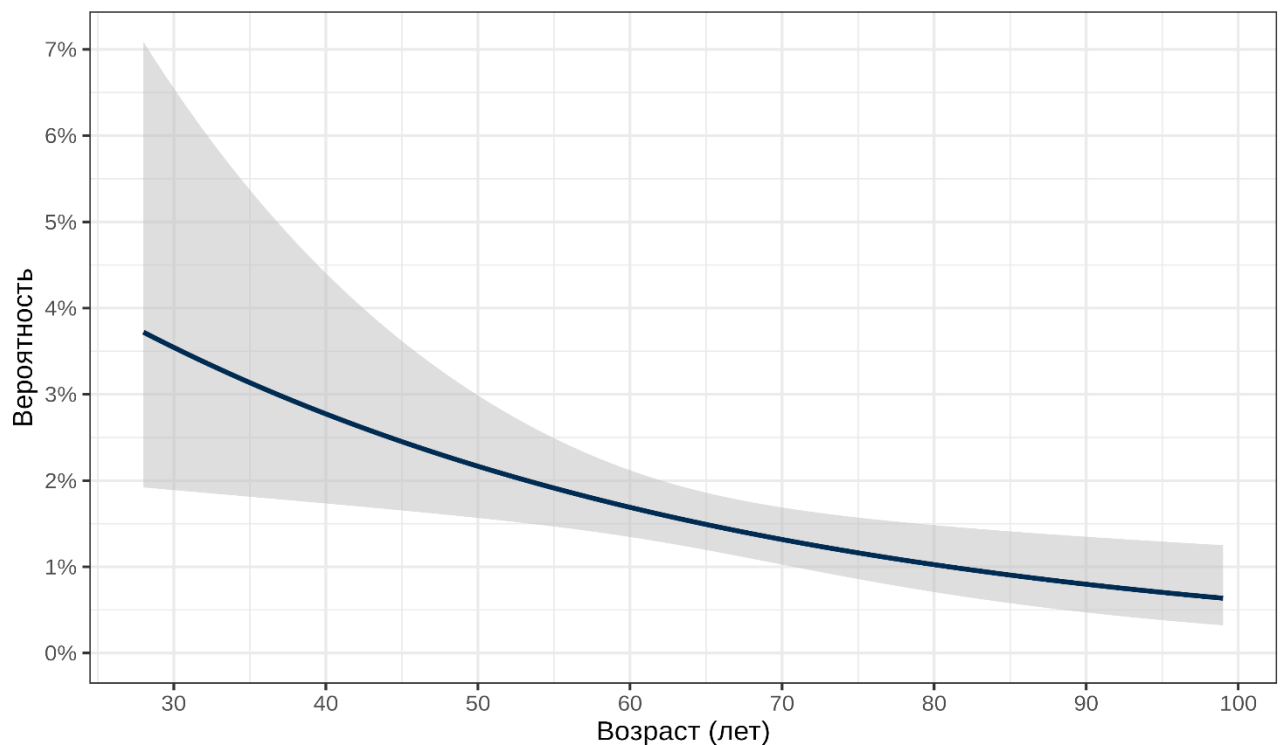


Рисунок 3.3 – Вероятность выявления полипов эндометрия в зависимости от возраста больных

Средний возраст пациенток с гиперплазией эндометрия составил $64 \pm 11,6$ лет, без гиперплазии – $67,2 \pm 12,1$ лет, медиана возраста пациенток с гиперплазией эндометрия составила 66 (53–72) лет, без гиперплазии – 67 (59–76) лет. Гиперплазия эндометрия встречалась у больных в возрасте до 60 лет в 3% случаев по сравнению с 2% случаев среди больных старше 60 лет. Увеличение возраста пациентки на каждый год было статистически значимо ассоциировано со снижением шансов выявления гиперплазии эндометрия в среднем в 1,02 [95% ДИ: 1,01; 1,04] раза ($p = 0,004$), возраст пациентки ≥ 60 лет был статистически значимо

ассоциирован со снижением шансов выявления гиперплазии эндометрия в 1,5 [95% ДИ: 1,03; 2,17] раз ($p = 0,031$) (Рисунок 3.4).

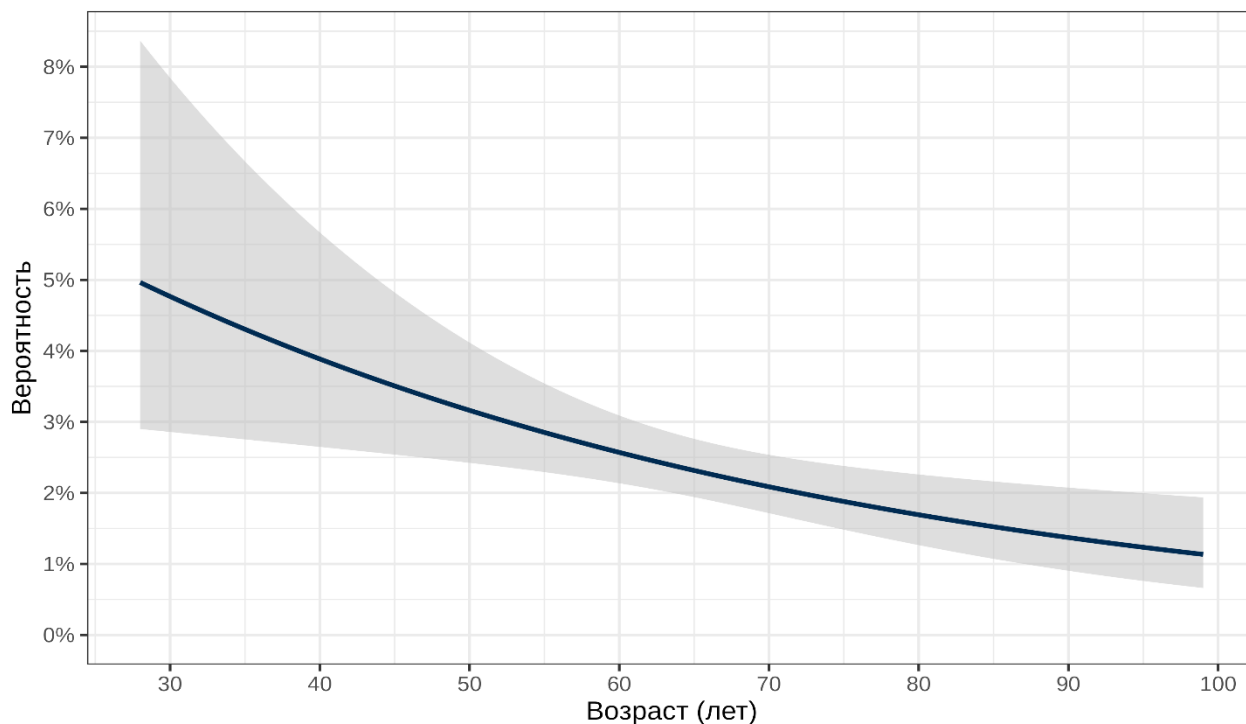


Рисунок 3.4 – Вероятность выявления гиперплазии эндометрия в зависимости от возраста больных

Выявление карциномы и атрофии эндометрия не было статистически значимо ассоциировано с возрастом пациенток (ОШ = 0,99 [95% ДИ: 0,93; 1,06], $p = 0,789$ и 1,01 [95% ДИ: 0,98; 1,03], $p = 0,59$, соответственно). Возраст пациентки ≥ 60 лет также не был статистически значимым предиктором выявления карциномы и атрофии эндометрия (ОШ = 2,44 [95% ДИ: 0,42; 46,1], $p = 0,409$ и 1,26 [95% ДИ: 0,64; 2,72], $p = 0,523$).

В дальнейшем был проведен внутригрупповой анализ с изучением подтипов патологических изменений эндометрия, выявленных при ультразвуковом исследовании эндометрия в процессе рутинного гинекологического обследования больных. Учитывая, что у части больных в качестве дополнительных данных имелась информация о наличии миомы матки, взаимосвязь ее с патологией эндометрия у больных, принимающих тамоксифен, также была прослежена.

Среди пациенток с патологией эндометрия возраст также не был статистически значимым предиктором риска выявления гипертрофии эндометрия (ОШ = 1 [95% ДИ: 0,98; 1,01], $p = 0,71$), возраст пациентки ≥ 60 лет также не являлся статистически значимым предиктором выявления гипертрофии эндометрия (ОШ = 0,98 [95% ДИ: 0,68; 1,42], $p = 0,928$). Наличие миомы матки было статистически значимо ассоциировано с риском выявления гипертрофии эндометрия (ОШ = 2,23 [95% ДИ: 1,55; 3,23], $p < 0,001$) (Рисунок 3.5).

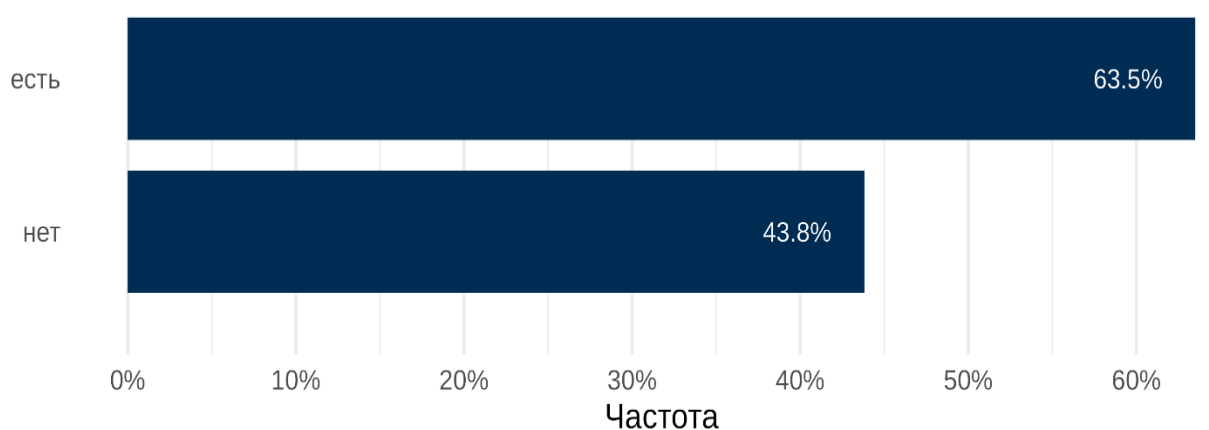


Рисунок 3.5 – Частота выявления гипертрофии эндометрия в зависимости от наличия миомы матки

Среди пациенток с патологией эндометрия возраст не был статистически значимым предиктором риска выявления гиперплазии эндометрия (ОШ = 0,99 [95% ДИ: 1,01; 0,97], $p = 0,388$), возраст пациентки ≥ 60 лет также не являлся статистически значимым предиктором выявления гиперплазии эндометрия (ОШ = 1,14 [95% ДИ: 0,74; 1,73], $p = 0,553$). Наличие миомы матки было статистически значимо ассоциировано с риском выявления гиперплазии эндометрия (ОШ = 1,67 [95% ДИ: 1,09; 2,59], $p = 0,021$) (Рисунок 3.6).

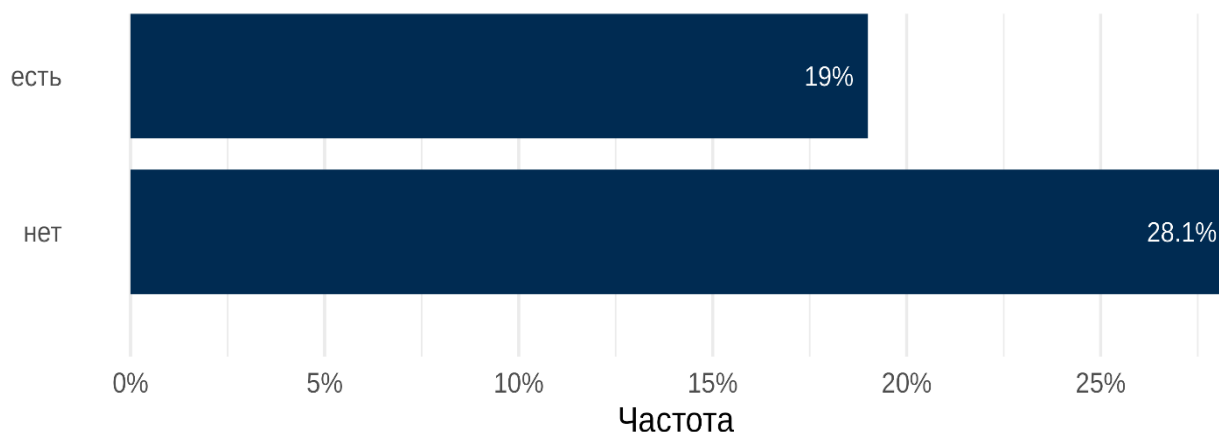


Рисунок 3.6 – Частота выявления гиперплазии эндометрия в зависимости от наличия миомы матки

Среди пациенток с патологией эндометрия возраст не был статистически значимым предиктором риска выявления полипов эндометрия (ОШ = 0,99 [95% ДИ: 0,97; 1,01], $p = 0,388$), возраст пациентки ≥ 60 лет также не являлся статистически значимым предиктором выявления полипов эндометрия (ОШ = 1,21 [95% ДИ: 0,73; 1,98], $p = 0,446$). Также не было показано статистически значимой ассоциации риска выявления полипов эндометрия и наличия миомы матки (ОШ = 1,35 [95% ДИ: 0,82; 2,26], $p = 0,244$).

Среди пациенток с патологией эндометрия увеличение возраста пациентки на каждый год было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов выявления атрофии эндометрия у пациенток старше 60 лет в среднем в 1,03 [95% ДИ: 1,002; 1,06] раза ($p = 0,039$) (Рисунок 3.7). Наличие миомы матки было статистически значимо ассоциировано с риском выявления атрофии эндометрия (ОШ = 2,54 [95% ДИ: 1,23; 5,78], $p = 0,016$).

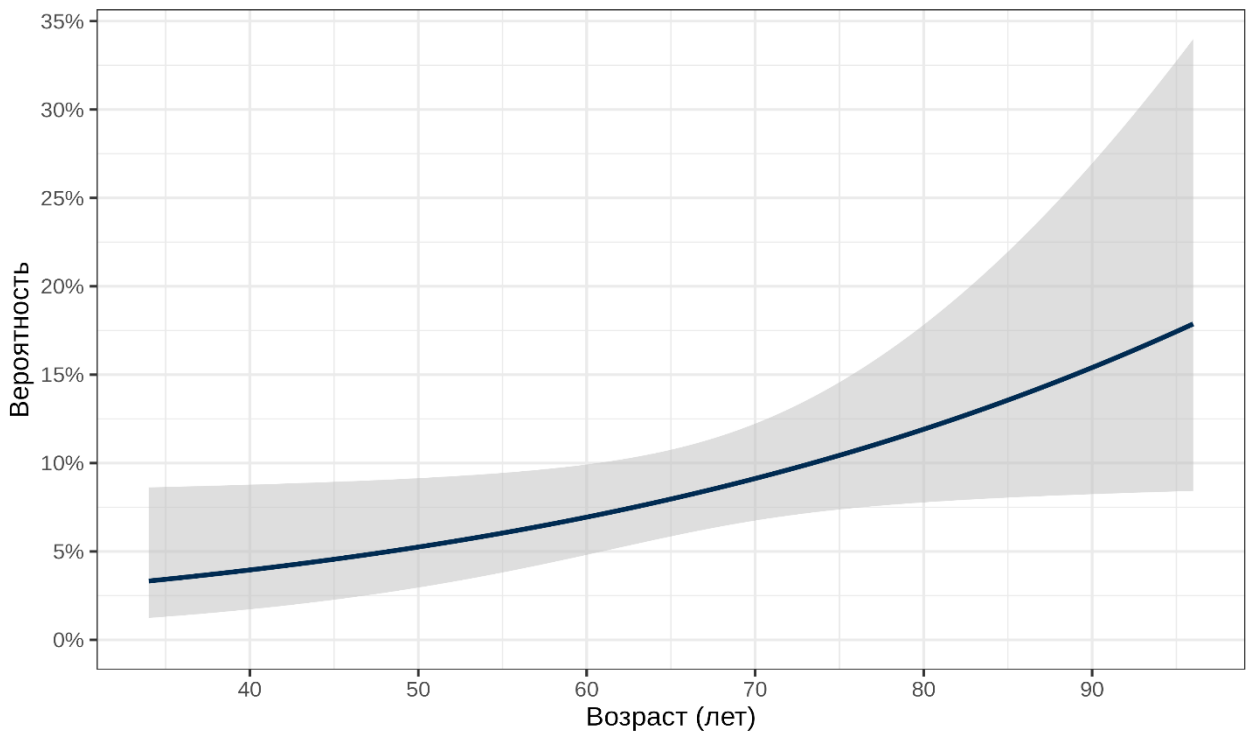


Рисунок 3.7 – Вероятность выявления атрофии эндометрия в зависимости от возраста пациентки

Среди пациенток с патологией эндометрия возраст не был статистически значимым предиктором риска выявления полипов эндометрия (ОШ = 0,99 [95% ДИ: 0,97; 1,01], $p = 0,388$), возраст пациентки ≥ 60 лет также не являлся статистически значимым предиктором выявления полипов эндометрия (ОШ = 1,21 [95% ДИ: 0,73; 1,98], $p = 0,446$). Также не было показано статистически значимой ассоциации риска выявления полипов эндометрия и наличия миомы матки (ОШ = 1,35 [95% ДИ: 0,82; 2,26], $p = 0,244$).

Среди пациенток с патологией эндометрия возраст не был статистически значимым предиктором риска выявления карциномы эндометрия (ОШ = 1,01 [95% ДИ: 0,95; 1,08], $p = 0,747$), возраст пациентки ≥ 60 лет также не являлся статистически значимым предиктором выявления карциномы эндометрия (ОШ = 3,34 [95% ДИ: 0,56; 63,4], $p = 0,266$). Наличие миомы матки не было статистически значимо ассоциировано с риском выявления карциномы эндометрия (ОШ = 4,08 [95% ДИ: 0,69; 77,3], $p = 0,195$).

Заключение. Рутинная клиническая практика формирования алгоритмов противоопухолевой эндокринотерапии у больных РМЖ показала, что патология эндометрия среди этих больных в Краснодарском крае составила 9,4% всех обследованных женщин за 8 - летний период со средним возрастом $67,1 \pm 12,1$ лет. Ультразвуковой метод диагностики выявил патологические изменения в виде гипертрофии эндометрия у 4,71 % среди общей когорты и у 50,3% в группе женщин с патологией эндометрия. Миомы матки диагностированы у 3,75% обследованных. Аспирационная биопсия, отдельное диагностическое выскабливание (РДВМ) с последующим цитологическим и гистологическим исследованиями диагностировали гиперплазию эндометрия у 24,2%, полипы – у 15,8%, атрофию – у 8,2%, рак эндометрия - у 1,4% женщин. Отмечена высокая информативность РДВМ 75,8%. Побочный эффект проводимого лечения в виде формирования любого вида патологии эндометрия явился основанием для изменения тактики ведения больных РМЖ в виде отмены тамоксифена у 10,6%, перевода на ингибиторы ароматазы 37,7% женщин, остальные 51,7% продолжили прием тамоксифена.

Изучение взаимосвязи различных патологических процессов эндометрия с возрастом больных, принимавших тамоксифен, показало, что увеличение возраста больной до 60 лет достоверно снижает шансы выявления гипертрофии, гиперплазии, полипов в среднем в 1,02 раза, а ≥ 60 лет - в 1,6 раза. Возраст не является фактором риска в диагностике патологии эндометрия, увеличение шансов выявления атрофии и карциномы эндометрия наблюдается у лиц старше 60 лет. Наличие миомы матки у больных, принимающих тамоксифен, не свидетельствует об увеличении риска выявления карциномы, но ассоциируется с риском выявления гипертрофии, гиперплазии, атрофии эндометрия.

Развитие карциномы эндометрия ассоциировано с длительностью приема тамоксифена и статистически достоверно связано с наличием патологических маточных кровотечений.

ГЛАВА 4 ОВАРИАЛЬНЫЙ СТЕРОИДОГЕНЕЗ И ПАТОЛОГИЯ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ТАМОКСИФЕНОМ У БОЛЬНЫХ ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Особенности влияния тамоксифена на овариальный стероидогенез, взаимосвязь данного процесса с изменениями в эндометрии были изучены в проспективном разделе настоящего исследования. Как было показано выше, всего в проспективное исследование было включено 187 больных гормонозависимым РМЖ, получающим адьювантную терапию антиэстрогеном тамоксифен в стандартном режиме. Для реализации поискового анализа возможных дополнительных факторов риска развития патологических процессов эндометрия, в соответствии с данными литературного обзора, включенные в исследование больные были охарактеризованы по демографическим, анамнестическим, клиническим, гистологическим и иммуногистохимическим параметрам (Таблицы 4.1, 4.2, 4.3).

Таблица 4.1 – Распределение пациенток с РМЖ по возрасту, массе тела, статусу курения

Характеристика	Пациентки с РМЖ N = 187
Возраст (лет)	47 (44–52)
Масса тела (кг)	72 (62–81,5)
Рост (см)	164 (160–168)
ИМТ (кг/см ²)	26,2 (22,8–30,3)
Курение, %	
никогда не курили	140 (74,9%)
курили в прошлом	30 (16%)
курят в настоящее время	17 (9,1%)

Возраст женщин варьировал от 44 до 52 лет (медиана – 47 лет), индекс массы тела – от 22,8 – 30,3 кг/см² (медиана – 26,2 кг/см²). Статус курения, оцениваемый в данном исследовании определялся следующим образом: к курящим были отнесены больные, которые курили ранее или курят в настоящее время, к некурящим – пациентки, не имеющие опыта курения на протяжении всей жизни. Большинство пациенток в исследовании (74,9%) никогда не курили.

Как видно из таблицы 4.2, менструальная функция до лечения тамоксифеном у 65,2% участниц исследования была регулярной, а у 34,8% участниц отсутствовала.

Таблица 4.2 – Распределение пациенток с РМЖ по состоянию менструальной функции до лечения тамоксифеном

Менструальная функция до лечения	Пациентки с РМЖ, % N = 187
отсутствует	65 (34,8%)
регулярная	122 (65,2%)

В таблице 4.3 представлено распределение пациентов с РМЖ по стадиям заболевания и степени злокачественности. Все больные не имели признаков отдаленного метастазирования.

Таблица 4.3 – Распределение пациенток с РМЖ по стадиям и степени злокачественности опухоли (международная классификация TNM, 8-е издание³).

Характеристика	Пациентки с РМЖ N = 187
Т - размер первичного опухолевого очага, %	
1	100 (53,5%)
2	59 (31,5%)
3	7 (3,8%)

³. American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting. Eighth Edition: American Joint Committee; 2016.

Продолжение таблицы 4.3

4	21 (11,2%)
N- степень вовлеченности регионарных лимфатических узлов, %	
0	94 (50,3%)
1	73 (39%)
2	18 (9,6%)
3	2 (1,1%)
G - Степень дифференцировки опухоли, % N =185	
1	32 (17,3%)
2	115 (62,2%)
3	37 (20,0%)
x	1 (0,5%)

85% (159) пациенток имели I-II, 15% (28) – III стадию рака, 49,7% имели метастазы в регионарных лимфатических узлах. Было показано, что в основном преобладали пациентки со 2-й степенью злокачественности опухоли (G-2) —115 (62,2%) больных, 1-ю степенью злокачественности опухоли (G-1) имели 32 (17,3%) больные. РМЖ T1-2N0M0 с 3-й степенью злокачественности опухоли (G-3) диагностирован у 37 (20%) женщин. Только у одной пациентки степень злокачественности опухоли не была определена - (G-x) 1 (1%).

Распределение пациенток РМЖ в зависимости от статуса различных рецепторов представлено в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Распределение пациенток с РМЖ в зависимости от иммуногистохимических характеристик опухоли

Характеристика	Пациентки с РМЖ N = 187
Рецепторы эстрогенов (%)	100 (80–100)
1-20	10 (5%)
21-30	2 (1%)

Продолжение таблицы 4.4

≥31	175 (94%)
Рецепторы прогестерона (%)	95 (40–100)
1-20	42 (22%)
21-30	4 (2%)
≥31	141 (75%)
Her-2-neu (%)	
отр	97 (51,9%)
1	64 (34,2%)
2	7 (3,7%)
3	19 (10,2%)
Ki-67 (%)	15 (7–25)
1-20	138 (74%)
21-30	25 (13%)
≥31	24 (13%)

Примечание – Представлены данные иммуногистохимического исследования биопсийного предоперационного гистологического материала опухоли молочной железы.

При анализе было выяснено, что ER положительный статус был установлен у всех участвующих в исследовании пациенток, также у всех пациенток отмечался высокий уровень экспрессии - выше 70%, а у 93 (49,7%) пациенток присутствие рецепторов эстрогена в изученном материале составило 100%.

При оценке рецепторного статуса PR было выяснено, что отрицательный PR статус отмечался у 24 пациенток (12,8%), уровень экспрессии 1–90% – у 49 пациенток (26,2%), высокий уровень экспрессии 90–95% – у 21 пациентки (11,2%).

Отрицательный Her-2-neu статус отмечался у 168 (89,8%) пациенток, положительный HER-2-статус – у 19 (10,2%) пациенток.

При оценке пролиферативной активности опухолевых клеток низкий уровень Ki-67 \leq 20% обнаружен у 138 (74%) пациенток, высокий уровень

значений индекса пролиферативной активности от 21 до 90% выявлен у 49 (26%) больных.

Всем включенным в исследование пациенткам, согласно их эстроген-положительного рецепторного статуса, было показано проведение адъювантной гормонотерапии, в том числе противоопухолевым препаратом из группы антиэстрогенов – тамоксифен. В соответствии с клиническими рекомендациями⁴ части больных проводилась нео-/адъювантная химиотерапия и/или овариальная медикаментозная супрессия. Распределение пациенток с РМЖ в зависимости от получаемой химиотерапии (ХТ) и овариальной супрессии представлено в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Распределение пациенток с РМЖ в зависимости от получаемой химиотерапии и овариальной супрессии

Характеристика	Пациентки с РМЖ N = 187
Химиотерапия	
не проводилась	83 (44,4%)
проводилась	104 (55,6%)
Овариальная супрессия	
не проводилась	133 (71,1%)
проводилась	54 (28,9%)

Как видно из таблицы 4.5 на момент инициации участия в исследовании 104 (55,6%) пациентки получали ХТ, 83 пациенткам (44,4%) ХТ не проводилась. Неоадъювантная химиотерапия была проведена с использованием стандартных антрациклин- или таксан-содержащих режимов у 56 (53,8%) больных, адъювантная химиотерапия – у 48 (46,2%) больных. Овариальная медикаментозная супрессия с использованием препаратов группы синтетических

⁴ Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации. Рак молочной железы : год утверждения 2021. |URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379_4 (дата обращения: 20.02.2024)

аналогов гонадотропин релизинг-гормона проведена у большей части участвующих в исследовании 133 (71,1%) пациенток.

С целью изучения особенностей овариального стероидогенеза и его влияния на эндометрий на фоне адьювантной терапии тамоксифеном 187 больных гормонозависимым РМЖ, включенных в проспективное исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от менструальной функции на момент первой оценки сывороточных уровней эстрадиола и ФСГ, а также выполнения ТВУЗИ (3 месяца терапии тамоксифеном).

Было показано, что у 122 (65,2%) больных менструальная функция до начала всего объема лекарственной терапии по поводу РМЖ была сохранена, у 65 (34,8%) отмечалось отсутствие менструаций на момент начала лечения. После проведенного комбинированного или комплексного лечения РМЖ в процессе терапии тамоксифеном в течение не менее 3 месяцев его приема менструальная функция оставалась сохранной только у 30,3% (37 из 122) больных, остальные 69,6% (85 из 122) больных демонстрировали отсутствие менструаций на протяжении всего периода дальнейшего наблюдения, среди всех включенных в исследование эти цифры составили 19,8 и 80,2% соответственно. Больные с наличием менструальной функции условно были отнесены к группе пременопаузы (37), с отсутствием – к группе менопаузы (150). Данные ультразвукового и биохимического исследований больных представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Характеристика овариального статуса и толщины эндометрия в контрольные точки* исследования соответственно группам больных.

Характеристика	Все пациентки N = 187	Пременопауза N = 37	Менопауза N = 150	p
Толщина эндометрия (3 месяца)	5,8 (4–9)	8,1 (5,3–12,7)	5 (3,7–8)	<0,001

Продолжение таблицы 4.6

Толщина эндометрия (6 месяцев)	7 (4,5–10)	9 (7–12)	6,4 (4–10)	<0,001
Толщина эндометрия (9 месяцев)	7 (4,2–11)	8,7 (6–13)	6,5 (4–9,9)	0,003
ФСГ (3 месяца)	20,1 (5,6–38,8)	12,8 (6,7–29,1)	22 (4,2–40,9)	0,477
ФСГ (6 месяцев)	21,1 (6,3–34,8)	14,2 (8,5–21,1)	23,9 (3,6–39)	0,131
ФСГ (9 месяцев)	21,2 (4,4–35,3)	15,3 (8,3–22)	24,7 (3,4–37,3)	0,309
Эстрадиол (3 месяца)	16 (9,1–98,4)	248 (58,3–543,6)	12,6 (7,8–37,9)	<0,001
Эстрадиол (6 месяцев)	14,5 (8,2–84,1)	179,8 (119–568,9)	11,9 (6,9–23,8)	<0,001
Эстрадиол (9 месяцев)	15,8 (9,3–63,9)	216 (82,8–376,2)	12,2 (8,1–21,4)	<0,001

* контрольные точки исследования – 3, 6, 9 месяцев.

Больные в группе пременопаузы характеризовались в среднем более высокими уровнями сывороточного эстрадиола и низкими уровнями ФСГ, большей толщиной эндометрия и более частым наличием кист яичников по сравнению с больными в группе менопаузы (Таблица 4.1). Был проведен анализ сопутствующих факторов, потенциально оказывающих влияние на овариальный стероидогенез и состояние эндометрия (возраст, ИМТ, курение). В ходе сравнительного анализа не было выявлено статистически значимой ассоциации возраста с риском развития гипертрофии эндометрия через 3 месяца применения тамоксифена (ОШ = 1,02 [95% ДИ: 0,97; 1,06], $p = 0,51$), через 6 месяцев (ОШ = 1,03 [95% ДИ: 0,98; 1,07], $p = 0,292$) и через 9 месяцев 1 [95% ДИ: 0,95; 1,04], $p = 0,884$). Также не было выявлено статистически значимой ассоциации ИМТ больных и риска развития гипертрофии эндометрия через 3 месяца (ОШ = 1 [95% ДИ: 0,99; 1,02], $p = 0,671$), через 6 месяцев (ОШ = 1 [95% ДИ: 0,99; 1,02], $p = 0,901$) и через 9 месяцев терапии (ОШ = 1 [95% ДИ: 0,99; 1,01], $p = 0,99$) соответственно. Анамнез курения также не являлся статистически значимым предиктором частоты развития гипертрофии эндометрия. Частота гипертрофии

эндометрия среди некурящих женщин на протяжении всего срока исследования составила 75%, среди курящих 25%, соотношение 1:3, в группе «пременопауза» среди некурящих – 62,2%, среди курящих - 37,8%, соотношение 1:1,6, в группе «менопауза» соответственно 78% и 22%, соотношение 1:3,5 (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Частота развития гипертрофии эндометрия на разных сроках терапии тамоксифеном в зависимости от анамнеза курения

Период	никогда не курили	курили в прошлом	курящие в настоящее время	P*
<i>Все пациентки</i>	140	30	17	
3 месяца	69 (49,3%)	15 (50%)	10 (58,8%)	0,824
6 месяцев	88 (62,9%)	16 (53,3%)	9 (52,9%)	0,513
9 месяцев	85 (60,7%)	16 (53,3%)	9 (52,9%)	0,694
<i>Пременопауза</i>	23	7	7	
3 месяца	11 (47,8%)	3 (42,9%)	5 (71,4%)	0,64
6 месяцев	13 (56,5%)	3 (42,9%)	5 (71,4%)	0,581
9 месяцев	13 (56,5%)	4 (57,1%)	4 (57,1%)	>0,999
<i>Менопауза</i>	117	23	10	
3 месяца	58 (49,6%)	12 (52,2%)	5 (50%)	>0,999
6 месяцев	75 (64,1%)	13 (56,5%)	4 (40%)	0,249
9 месяцев	72 (61,5%)	12 (52,2%)	5 (50%)	0,587

* расчет произведен в отношении некурящих и курящих независимо от срока и давности курения

Ультразвуковой метод исследования позволил зарегистрировать не только толщину эндометрия, но также дополнительные патологические процессы в теле матки и яичниках с возможным сходным патогенетическим механизмом с гипертрофией эндометрия, не диагностированные ранее, до начала терапии по поводу РМЖ. При проведении ультразвуковой диагностики на контрольных визитах у больных в исследовании были выявлены сопутствующие патологические состояния органов репродуктивной системы, изначально не вошедшие в группу особого интереса, но при дальнейшем анализе представившие

значимые клинические данные. При оценке сопутствующих гинекологических заболеваний было выяснено, что у 74,3% пациенток патологии со стороны репродуктивной системы не выявлено, у 22 (11,8%) диагностированы кисты яичника, у 26 (13,9%) - миомы матки (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Распределение пациенток РМЖ с сопутствующей гинекологической патологией

Характеристика	Все пациентки N = 187	Пременопауза N = 37	Менопауза N = 150	p
Кисты	22 (11,8%)	11 (29,7%)	11 (7,3%)	<0,001
Миомы	26 (13,9%)	9 (24,3%)	17 (11,3%)	0,06

При сравнительном анализе в общей когорте пациенток нами была выявлена тенденция к более высокой частоте развития гипертрофии эндометрия через 3 месяца терапии тамоксифеном у женщин с миомами матки по сравнению с пациентками без миом (частота развития гипертрофии эндометрия составила 47,2% (76 из 161) у больных без определяемых при ультразвуковом исследовании миом матки и 69,2% (18 из 26) в группе с ультразвуковыми признаками миомы; $p = 0,056$), при внутригрупповом анализе не было установлено статистически значимой ассоциации риска развития гипертрофии эндометрия и наличия миом.

Соотношение частоты гипертрофии эндометрия в зависимости от наличия кист яичников представлено в таблице 4.9 и на рисунке 4.1.

Таблица 4.9 – Частота развития гипертрофии эндометрия на разных сроках терапии тамоксифеном в зависимости от наличия кист

Период	Нет кист	Есть кисты	p
	165	22	
3 месяца	79 (47,9%)	15 (68,2%)	0,111
6 месяцев	93 (56,4%)	20 (90,9%)	0,002
9 месяцев	92 (55,8%)	18 (81,8%)	0,021

Продолжение таблицы 4.9

Пременопауза 37	26	11	
3 месяца	12 (46,2%)	7 (63,6%)	0,476
6 месяцев	12 (46,2%)	9 (81,8%)	0,071
9 месяцев	12 (46,2%)	9 (81,8%)	0,071
Менопауза 150	139	11	
3 месяца	67 (48,2%)	8 (72,7%)	0,209
6 месяцев	81 (58,3%)	11 (100%)	0,007
9 месяцев	80 (57,6%)	9 (81,8%)	0,201

В когорте пациенток в целом наличие кист было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов развития гипертрофии эндометрия в среднем в 7,74 [95% ДИ: 2,16; 49,5], ($p=0,002$) и в 3,57 [95% ДИ: 1,27; 12,8] раз ($p=0,021$) через 6 и 9 месяцев терапии тамоксифеном.

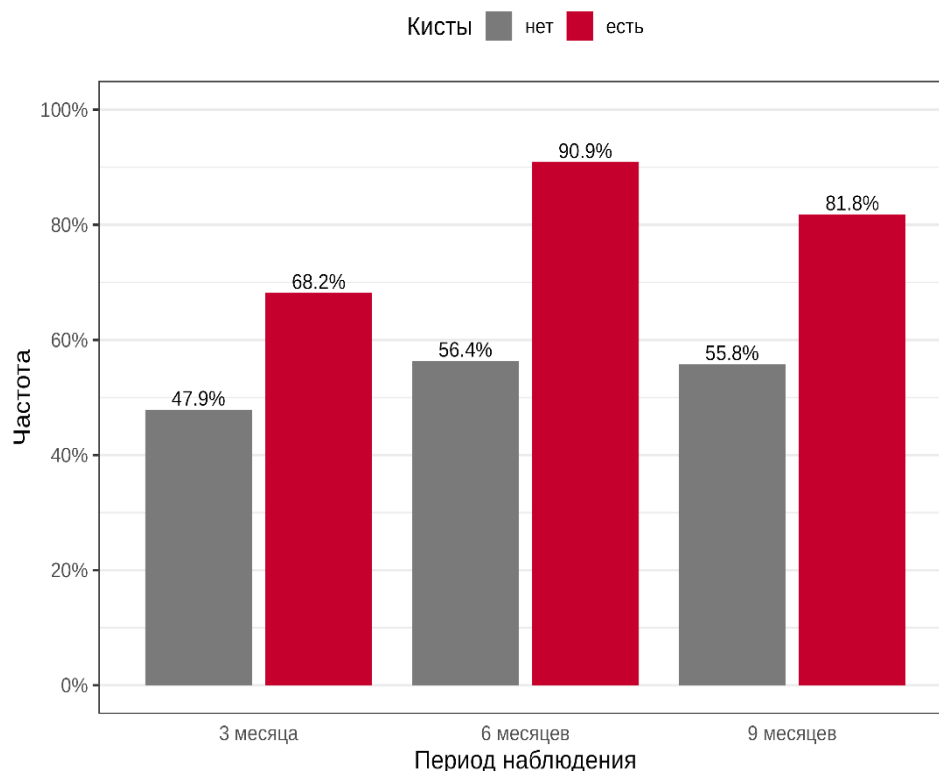


Рисунок 4.1 – Частота развития гипертрофии эндометрия на разных сроках терапии тамоксифеном в зависимости от наличия кист

Среди женщин в пременопаузе была отмечена тенденция к более высокой частоте развития гипертрофии эндометрия при наличии кист через 6 и 9 месяцев терапии ($p=0,071$), среди женщин в менопаузе выявлена статистически значимая ассоциация наличия кист и более высокой частоты развития гипертрофии через 6 месяцев ($p = 0,007$).

Влияние химиотерапии на развитие гипертрофии эндометрия представлено в таблице 4.10 и на рисунке 4.2.

При сравнительном анализе была выявлена тенденция к меньшей частоте развития гипертрофии эндометрия через 3 месяца терапии тамоксифеном у пациенток, которым проводилась химиотерапия ($p=0,078$).

Таблица 4.10 – Частота развития гипертрофии эндометрия на разных сроках терапии тамоксифеном в зависимости от проведения химиотерапии

Период	Химиотерапия		
	не проводилась	проводилась	p
<i>N=187</i>	83	104	
3 месяца	48 (57,8%)	46 (44,2%)	0,078
6 месяцев	58 (69,9%)	55 (52,9%)	0,024
9 месяцев	56 (67,5%)	54 (51,9%)	0,037
<i>Пременопауза 37</i>	22	15	
3 месяца	11 (50%)	8 (53,3%)	>0,999
6 месяцев	15 (68,2%)	6 (40%)	0,107
9 месяцев	15 (68,2%)	6 (40%)	0,107
<i>Менопауза 150</i>	61	89	
3 месяца	37 (60,7%)	38 (42,7%)	0,046
6 месяцев	43 (70,5%)	49 (55,1%)	0,063
9 месяцев	41 (67,2%)	48 (53,9%)	0,128

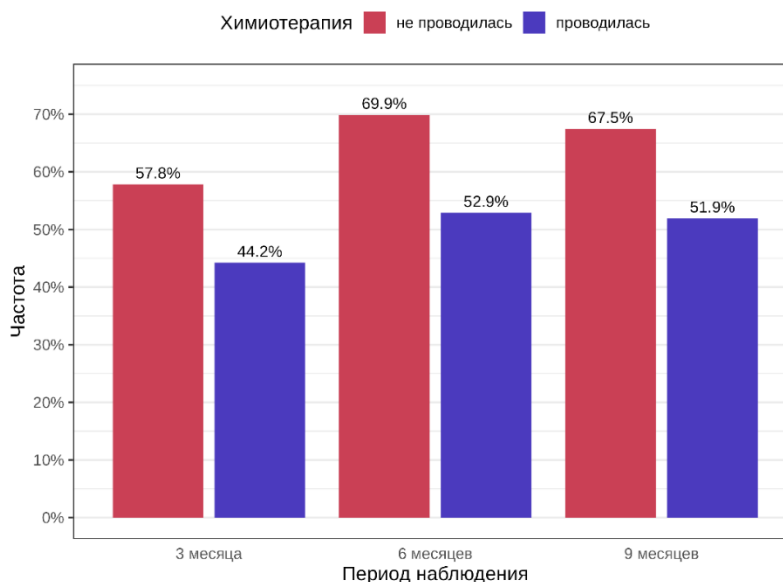


Рисунок 4.2 – Частота развития гипертрофии эндометрия на разных сроках терапии тамоксифеном в зависимости от проведения химиотерапии

Проведение химиотерапии было статистически значимо ассоциировано со снижением шансов развития гипертрофии эндометрия через 6 и 9 месяцев терапии в среднем в 2,07 [95% ДИ: 1,13; 3,83] и 1,92 [95% ДИ: 1,06; 3,53] раз, соответственно.

Среди пациенток в пременопаузе статистически значимой связи проведения химиотерапии с риском развития гипертрофии эндометрия выявлено не было. У женщин в менопаузе отмечалось снижение шансов развития гипертрофии эндометрия через 3 месяца при проведении химиотерапии в среднем в 2,07 [95% ДИ: 1,07; 4,05] раза, а также тенденция к меньшей частоте развития гипертрофии через 6 месяцев терапии тамоксифеном ($p = 0,063$).

В соответствии с клиническими характеристиками опухоли молочной железы у части больных была проведена овариальная медикаментозная супрессия препаратами группы агонистов релизинг-гормона лютеинизирующего гормона. Влияние овариальной супрессии на развитие гипертрофии эндометрия представлено в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Частота развития гипертрофии эндометрия на разных сроках терапии тамоксифеном в зависимости от проведения овариальной супрессии

Период	Овариальная супрессия		
	не проводилась	проводилась	р
Менопауза 122	72	50	
3 месяца	39 (54,2%)	23 (46%)	0,462
6 месяцев	44 (61,1%)	27 (54%)	0,46
9 месяцев	47 (65,3%)	24 (48%)	0,064

При сравнительном анализе частоты развития гипертрофии эндометрия на разных сроках терапии тамоксифеном в зависимости от проведения овариальной супрессии среди женщин, у которых была отмечена регулярная менструальная функция до начала лечения (в эти группы вошли только женщины с наличием менструальной функции до лечения), была выявлена тенденция к меньшей частоте развития гипертрофии через 9 месяцев терапии ($p = 0,064$).

При анализе ассоциации риска развития гипертрофии эндометрия с концентрацией ФСГ на разных сроках наблюдения статистически значимых показателей не было выявлено (Таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Результаты анализа ассоциации развития гипертрофии эндометрия с концентрацией ФСГ на разных сроках наблюдения (отношения шансов представлены для увеличения концентрации ФСГ в 2 раза)

Период измерения ФСГ	ОШ [95% ДИ]	р
<i>Гипертрофия эндометрия через 3 месяца терапии</i>		
3 месяца	0,96 [95% ДИ: 0,85; 1,06]	0,439
<i>Гипертрофия эндометрия через 6 месяцев терапии</i>		
3 месяца	0,96 [95% ДИ: 0,83; 1,06]	0,463
6 месяцев	0,95 [95% ДИ: 0,83; 1,05]	0,379
<i>Гипертрофия эндометрия через 9 месяцев терапии</i>		
3 месяца	0,98 [95% ДИ: 0,86; 1,08]	0,663

Продолжение таблицы 4.12

6 месяцев	0,98 [95% ДИ: 0,85; 1,09]	0,681
9 месяцев	1 [95% ДИ: 0,89; 1,1]	0,928

Исследована зависимость развития гипертрофии эндометрия с концентрацией эстрадиола, результаты которой представлены в таблице 4.13.

Таблица 4.13 – Результаты анализа ассоциации развития гипертрофии эндометрия с концентрацией эстрадиола на разных сроках наблюдения (отношения шансов представлены для увеличения концентрации эстрадиола в 2 раза)

Период измерения эстрадиола	ОШ [95% ДИ]	p
<i>Гипертрофия эндометрия через 3 месяца терапии</i>		
3 месяца	1,04 [95% ДИ: 0,96; 1,15]	0,33
<i>Гипертрофия эндометрия через 6 месяцев терапии</i>		
3 месяца	1,03 [95% ДИ: 0,94; 1,14]	0,495
6 месяцев	1,02 [95% ДИ: 0,94; 1,12]	0,588
<i>Гипертрофия эндометрия через 9 месяцев терапии</i>		
3 месяца	1,07 [95% ДИ: 0,97; 1,2]	0,206
6 месяцев	1,04 [95% ДИ: 0,95; 1,15]	0,397
9 месяцев	1,04 [95% ДИ: 0,96; 1,15]	0,338

В когорте в целом не было выявлено статистически значимой ассоциации риска развития гипертрофии эндометрия с концентрацией эстрадиола на разных сроках наблюдения. На этапе наблюдения 3 и 6 месяцев у 15% (28 из 187) больных в каждом периоде было отмечено повышение уровня эстрадиола >251 пг/мл, что соответствует верхней границе нормы для фолликулярной фазы по данным исследовательской лаборатории. На этапе наблюдения 9 месяцев превышение верхней границы нормы эстрадиола >251 пг/мл наблюдалось у 13,4% (25 из 187) больных. Все пациентки с высокими уровнями эстрадиола имели исходно сохранную менструальную функцию до начала терапии. Эффект

гиперэстрогении чаще встречался в среди больных в пременопаузе, однако отдельные больные в менопаузальной группе также демонстрировали высокие уровни эстрадиола, несмотря на отсутствие менструальной функции (Таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Частота гиперэстрогении >251 пг/мл (пороговое значение для фолликулярной фазы по данным исследовательской лаборатории)

Период	Все пациентки	Пременопауза	Менопауза	p
3 месяца	28/187 (15%)	18/37 (48,6%)	10/150 (6,7%)	<0,001
6 месяцев	28/187 (15%)	16/37 (43,2%)	12/150 (8%)	<0,001
9 месяцев	25/187 (13,4%)	16/37 (43,2%)	9/150 (6%)	<0,001

Статистически значимых отличий в отношении динамики частоты гиперэстрогении между группами пациентов не установлено ($p=0,621$). Статистически значимых изменений частоты гиперэстрогении на протяжении периода наблюдения не было установлено как в когорте в целом ($p=0,676$), так и среди пациенток в пременопаузе ($p=0,829$) и в менопаузе ($p=0,431$). Частота гиперэстрогении среди пациенток в пременопаузе была статистически значимо выше через 3 месяца (ОШ=7,3 [95% ДИ: 3,65; 14,6], $p<0,001$), 6 месяцев (ОШ=5,41 [95% ДИ: 2,78; 10,5], $p<0,001$) и 9 месяцев (ОШ=7,21 [95% ДИ: 3,43; 15,1], $p<0,001$) терапии тамоксифеном.

На этапе наблюдения 3 и 6 месяцев у 4,8% (9 из 187) больных в каждом периоде было отмечено повышение уровня эстрадиола >649 пг/мл, что соответствует верхней границе нормы для овуляторной фазы по данным исследовательской лаборатории. На этапе наблюдения 9 месяцев превышение верхней границы нормы эстрадиола >649 пг/мл наблюдалось у 3,2% (6 из 187) больных, данные представлены в таблице 4.15. Была отмечена тенденция к наличию различий между группами пациенток в зависимости от менопаузального статуса в отношении динамики частоты гиперэстрогении ($p=0,088$). Частота гиперэстрогении среди пациенток в пременопаузе была статистически значимо

выше через 3 месяца (ОШ=8,11 [95% ДИ: 2,09; 31,5], $p=0,002$) и 6 месяцев (ОШ=14,2 [95% ДИ: 3,02; 66,6], $p<0,001$), 9 месяцев различия между группами не были статистически значимыми ($p=0,339$).

Таблица 4.15 – Частота гиперэстрогении >649 пг/мл (пороговое значение для овуляторной фазы по данным исследовательской лаборатории)

Период	Все пациентки	Пременопауза	Менопауза	p
3 месяца	9/187 (4,8%)	6/37 (16,2%)	3/150 (2%)	0,002
6 месяцев	9/187 (4,8%)	7/37 (18,9%)	2/150 (1,3%)	<0,001
9 месяцев	6/187 (3,2%)	2/37 (5,4%)	4/150 (2,7%)	0,339

Было рассмотрено влияние супрафизиологических уровней эстрадиола на толщину эндометрия. Исследовалось влияние двух пороговых уровней референсных значений эстрадиола, характерных для верхних границ фолликулярной (>251 пг/мл) и овуляторной фаз (>649 пг/мл). Межгрупповые зависимости гипертрофии эндометрия от уровня эстрадиола, превышающего верхние границы норм, представлены в таблицах 4.16, 4.17.

Таблица 4.16 – Частота гипертрофии эндометрия в зависимости от уровня эстрадиола

Период	Эстрадиол		p
	≤649 пг/мл	>649 пг/мл	
Все пациентки 187			
3 месяца	68/137 (49,6%)	5/8 (62,5%)	0,719
6 месяцев	87/138 (63%)	5/7 (71,4%)	>0,999
9 месяцев	84/139 (60,4%)	6/6 (100%)	0,083
Пременопауза 37			
3 месяца	13/27 (48,1%)	3/6 (50%)	>0,999
6 месяцев	16/28 (57,1%)	4/5 (80%)	0,625
9 месяцев	17/31 (54,8%)	2/2 (100%)	0,496
Менопауза 150			
3 месяца	55/110 (50%)	2/2 (100%)	0,496

Продолжение таблицы 4.16

6 месяцев	71/110 (64,5%)	1/2 (50%)	>0,999
9 месяцев	67/108 (62%)	4/4 (100%)	0,295

При анализе была получена тенденция к наличию ассоциации гиперэстрогемии 649 пг/мл и выше с частотой гипертрофии эндометрия ($p=0,083$), однако различий в отношении динамики гипертрофии не было установлено как в когорте в целом ($p=0,834$), так и среди больных в пременопаузе ($p>0,999$) и менопаузе ($p=0,894$).

Таблица 4.17 – Частота гипертрофии эндометрия в зависимости от уровня эстрадиола

Период	Эстрадиол		p
	≤ 251 пг/мл	> 251 пг/мл	
<i>Все пациентки 187</i>			
3 месяца	54/121 (44,6%)	19/24 (79,2%)	0,004
6 месяцев	76/125 (60,8%)	16/20 (80%)	0,16
9 месяцев	73/127 (57,5%)	17/18 (94,4%)	0,006
<i>Пременопауза 37</i>			
3 месяца	5/17 (29,4%)	11/16 (68,8%)	0,056
6 месяцев	11/21 (52,4%)	9/12 (75%)	0,363
9 месяцев	7/20 (35%)	12/13 (92,3%)	0,004
<i>Менопауза 150</i>			
3 месяца	49/104 (47,1%)	8/8 (100%)	0,012
6 месяцев	65/104 (62,5%)	7/8 (87,5%)	0,299
9 месяцев	66/107 (61,7%)	5/5 (100%)	0,206

Была отмечена положительная ассоциация гипертрофии эндометрия с увеличением концентрации эстрадиола выше 251 пг/мл (пороговое значение для фолликулярной фазы по данным исследовательской лаборатории) в когорте в целом через 3 и 9 месяцев терапии тамоксифеном ($p=0,004$ и $0,006$,

соответственно). При этом, у женщин в пременопаузе ассоциация между гипертрофией эндометрия и увеличением концентрации эстрогена выше 251 пг/мл отмечалась через 3 и 9 месяцев ($p=0,056$ и $0,004$, соответственно), в то время как у женщин в менопаузе статистически значимая связь была отмечена только через 3 месяца терапии ($p=0,012$) (Рисунок 4.3).

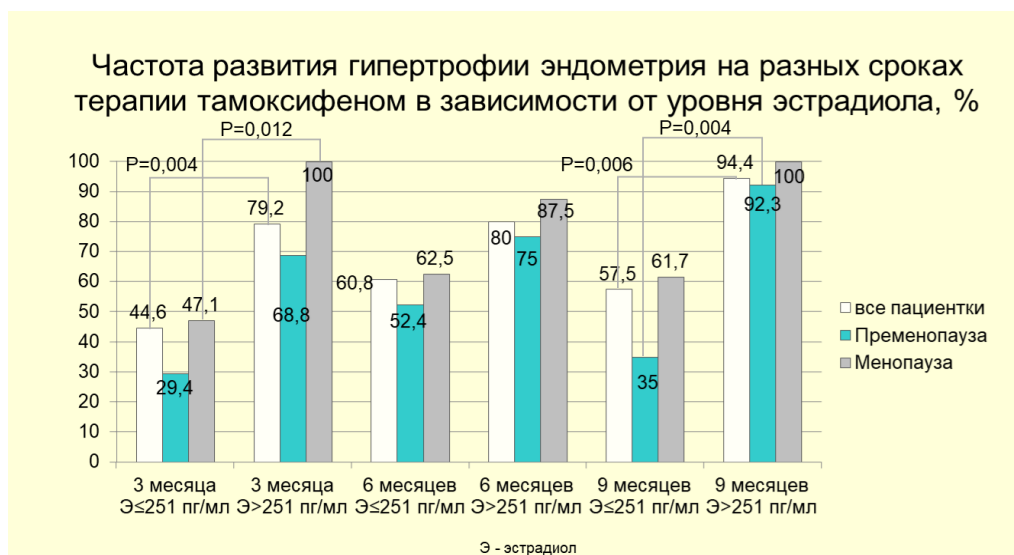


Рисунок 4.3 – Частота развития гипертрофии эндометрия в зависимости от уровня эстрадиола в период исследования

Дальнейшему анализу для оценки состояния овариального стероидогенеза подверглась группа больных (122) с сохранной функцией яичников до начала терапии по поводу РМЖ. Результаты анализа представлены в таблице 4.18.

Таблица 4.18 – Результаты анализа ассоциации развития гипертрофии эндометрия с концентрацией эстрадиола на разных сроках наблюдения (отношения шансов представлены для увеличения концентрации эстрадиола в 2 раза)

Период измерения эстрадиола	ОШ [95% ДИ]	p
<i>Гипертрофия эндометрия через 3 месяца терапии</i>		
3 месяца	1,56 [95% ДИ: 1,11; 2,43]	0,025

<i>Гипертрофия эндометрия через 6 месяцев терапии</i>		
3 месяца	1,24 [95% ДИ: 0,87; 1,90]	0,257
6 месяцев	1,33 [95% ДИ: 0,94; 2,03]	0,134
<i>Гипертрофия эндометрия через 9 месяцев терапии</i>		
3 месяца	1,63 [95% ДИ: 1,12; 2,71]	0,025
6 месяцев	1,34 [95% ДИ: 0,84; 2,28]	0,23
9 месяцев	2,62 [95% ДИ: 1,42; 5,90]	0,007

Увеличение концентрации эстрадиола в 2 раза через 3 месяца терапии тамоксифеном было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов развития гипертрофии эндометрия через 3 месяца терапии в среднем в 1,56 [95% ДИ: 1,11; 2,43] раза ($p = 0,025$) и увеличением шансов развития гипертрофии эндометрия через 9 месяцев терапии в среднем в 1,63 [95% ДИ: 1,12; 2,71] раза ($p = 0,025$). Увеличение концентрации эстрадиола в 2 раза через 9 месяцев терапии тамоксифеном было статистически значимым предиктором увеличения риска развития гипертрофии эндометрия через 9 месяцев терапии (ОШ для увеличения концентрации в 2 раза = 2,62 [95% ДИ: 1,42; 5,9], $p = 0,007$).

Исследовали соотношение концентрации эстрадиола и гипертрофии эндометрия в зависимости от проведения овариальной супрессии (Таблица 4.19).

Среди женщин, которым не проводилась овариальная супрессия, не было установлено статистически значимой ассоциации концентрации эстрадиола с риском развития гипертрофии эндометрия. У женщин, которым проводилась овариальная супрессия, увеличение концентрации эстрадиола через 3 месяца терапии тамоксифеном было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов развития гипертрофии эндометрия в среднем в 1,55 [95% ДИ: 1,13; 2,3] раза ($p = 0,015$), через 6 месяцев терапии - в среднем в 1,56 [95% ДИ: 1,07; 2,56] раза ($p = 0,041$) и через 9 месяцев терапии - в среднем в 2,17 раза [95% ДИ: 1,33; 4,26], ($p = 0,009$).

Таблица 4.19 – Результаты анализа ассоциации развития гипертрофии эндометрия с концентрацией эстрадиола на разных сроках наблюдения в зависимости от проведения овариальной супрессии (отношения шансов представлены для увеличения концентрации эстрадиола в 2 раза)

Овариальная супрессия	Период измерения эстрадиола	ОШ [95% ДИ]	p
<i>Гипертрофия эндометрия через 3 месяца терапии</i>			
не проводилась	3 месяца	1,04 [95% ДИ: 0,93; 1,21]	0,485
проводилась	3 месяца	1,55 [95% ДИ: 1,13; 2,30]	0,015
<i>Гипертрофия эндометрия через 6 месяцев терапии</i>			
не проводилась	3 месяца	1,02 [95% ДИ: 0,89; 1,18]	0,711
проводилась	3 месяца	1,56 [95% ДИ: 1,07; 2,56]	0,041
не проводилась	6 месяцев	1,01 [95% ДИ: 0,89; 1,15]	0,811
проводилась	6 месяцев	1,28 [95% ДИ: 0,94; 1,84]	0,139
<i>Гипертрофия эндометрия через 9 месяцев терапии</i>			
не проводилась	3 месяца	1,06 [95% ДИ: 0,93; 1,25]	0,384
проводилась	3 месяца	2,17 [95% ДИ: 1,33; 4,26]	0,009
не проводилась	6 месяцев	1,01 [95% ДИ: 0,87; 1,16]	0,856
проводилась	6 месяцев	1,44 [95% ДИ: 1,02; 2,25]	0,05
не проводилась	9 месяцев	1,03 [95% ДИ: 0,90; 1,17]	0,674
проводилась	9 месяцев	1,35 [95% ДИ: 0,92; 2,15]	0,151

Концентрация эстрадиола через 6 месяцев терапии тамоксифеном также была статистически значимым предиктором гипертрофии эндометрия через 9 месяцев (ОШ для увеличения концентрации в 2 раза = 1,44 [95% ДИ: 1,02; 2,25], $p = 0,05$).

Заключение. Исследованы ФСГ, эстрадиол и их влияние на толщину эндометрия, формирование кист яичника на фоне адьювантной терапии тамоксифеном у пациентов с гормонозависимым РМЖ. Анализ показал различия в концентрациях этих гормонов и их влияние на эндометрий, характеризующееся более высокими уровнями сывороточного эстрадиола и низкими уровнями ФСГ, большей толщиной эндометрия и более частым наличием кист яичников среди пациенток в пременопаузе по сравнению с пациентками в менопаузе, что свидетельствует о влиянии фактора сохранной менструальной функции до лечения.

У части больных на фоне терапии тамоксифеном отмечается реализация эффекта гиперстимуляции яичников с наличием супрафизиологических уровней эстрадиола, статистически достоверно влияющих на толщину эндометрия, однако данный эффект по-разному проявляется у больных с различным менопаузальным статусом.

Наличие кист яичников статистически значимо увеличивает шансы развития гипертрофии эндометрия через 6 и 9 месяцев терапии тамоксифеном.

Также было изучено влияние химиотерапии на эндометрий, показавшее статистически значимое снижение шансов развития гипертрофии эндометрия через 6 и 9 месяцев терапии тамоксифеном у женщин в менопаузе.

Овариальная медикаментозная супрессия является фактором, увеличивающим шанс развития гипертрофии эндометрия в 1,5-2,1 раз.

Анализ сопутствующих факторов (возраст, ИМТ, курение) не выявил влияния на овариальный стероидогенез и состояние эндометрия в течение всего срока исследования.

ГЛАВА 5 ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ CYP2D6 НА ОВАРИАЛЬНЫЙ СТЕРОИДОГЕНЕЗ И ГИПЕРТРОФИЮ ЭНДОМЕТРИЯ ФОНЕ ТЕРАПИИ ТАМОКСИФЕНОМ

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов гена CYP2D6, их влияние на овариальный стероидогенез и эндометрий в процессе адъювантной терапии тамоксифеном по поводу гормонозависимого рака молочной железы проведено у 145 больных. Частота наиболее распространенных в российской популяции аллелей гена CYP2D6: *3, *4, *6, ассоциированных со сниженным метаболизмом тамоксифена, представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Частота генотипов и аллелей гена CYP2D6 в исследованной группе пациенток

Полиморфизм	Частота генотипов, % (N)			Частота аллелей (%) и стат. ошибка ($\pm se$)		χ^2 (p)*
	A/A	A/del	del/del	A	del	
CYP2D6*3 (c.2549delA / rs35742686)	98,6 (143)	1,4% (2)	0	99,7 \pm 0,7	0,7 \pm 0,7	0,01 (0,933)
CYP2D6*4 (c.1846G> A / rs3892097)	4,8 (7)	39,3 (57)	55,9 (81)	24,5 \pm 3,6	75,5 \pm 3,6	0,58 (0,447)
CYP2D6*6 (c.1707delT / rs5030655)	T/T	T/del	del/del	T	del	

* тест хи-квадрат на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга

Генотипы, ассоциированные с отсутствием активности фермента, были выявлены у 8 (5,5%) человек – у 7 A/A гомозигот по CYP2D6*4 и у одной носительницы двух разных мутаций Tdel (CYP2D6*6) и AG в (CYP2D6*4). Остальные больные оказались гомозиготными по аллелям, детерминирующим

нормальную активность фермента у 76 (52,4%) человек, либо гетерозиготными по одному из изученных полиморфизмов у 61 (42,1%) человек, ассоциированных с ограниченной функциональностью фермента. Распространенность CYP2D6*4 аллеля составила среди больных 41,4%, CYP2D6*6 аллеля -2,1%, CYP2D6*3 аллеля – 1,4% из них в гетерозиготном состоянии 89,1%, в гомозиготном – 10,9%.

На основании генотипирования выделены три группы, включающие носителей дикого типа гена wtCYP2D6 (EM) – с неизменной функциональной активностью фермента – 52,4% (76/145), носителей одного нефункционального аллеля гена CYP2D6 (IM) – со сниженной активностью фермента – 42,1% (61/145), носителей двух нефункциональных аллелей гена CYP2D6 (PM) – с низкой активностью фермента – 5,5% (8/145).

Для статистической обработки данных пациенты разделены на две сбалансированные по численности группы по принципу наличия/отсутствия нефункциональных аллелей гена, которые с нормальным метаболизмом назвали «нормальные метаболизаторы» (76), носители со сниженным метаболизмом «слабые метаболизаторы» (69).

Характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в таблице 5.2.

В исследованной группе пациенток не было выявлено статистически значимой ассоциации риска развития гипертрофии эндометрия с возрастом через 3 месяца применения тамоксифена (ОШ = 1,02 [95% ДИ: 0,97; 1,06], $p = 0,51$), через 6 месяцев (ОШ = 1,03 [95% ДИ: 0,98; 1,07], $p = 0,292$) и через 9 месяцев (ОШ=1,0 [95% ДИ: 0,95; 1,04], $p = 0,884$), с индексом массы тела через 3 месяца (ОШ = 1 [95% ДИ: 0,99; 1,02], $p = 0,671$), через 6 месяцев (ОШ = 1 [95% ДИ: 0,99; 1,02], $p = 0,901$) и через 9 месяцев терапии (ОШ = 1 [95% ДИ: 0,99; 1,01], $p = 0,99$), с статусом курения.

Таблица 5.2 – Характеристики исследованной группы пациенток с учетом CYP2D6 -генотипа

Характеристика	Все пациентки N = 145	«Нормальные метаболизаторы» N = 76	«Слабые метаболизаторы» N = 69	p*
<i>Демографические и антропометрические характеристики</i>				
В верхней строке среднее (SD), в нижней строке медиана (1-ый - 3-ий квартили)				
Возраст (лет)	47,4 (6,2) 47 (44–51)	47,6 (5,9) 47 (44–52)	47,1 (6,5) 47 (43–51)	0,511
Масса тела (кг)	73 (15,6) 72 (62–80)	72,9 (12,9) 72 (64–80)	73 (18,2) 72 (61–80)	0,602
Рост (см)	164,6 (7,9) 164 (162–169)	164,4 (6,1) 164 (160–168)	164,7 (9,5) 164 (162–169)	0,190
Индекс массы тела (кг/м ²)	27,6 (13,1) 25,6 (22,7–30,1)	27,1 (5,5) 25,9 (23–30,1)	28,2 (18,2) 25 (22,1–30,1)	0,576
<i>Анамнестические характеристики</i>				
Курение				0,396
Никогда не курили	101 (69,7%)	56 (73,7%)	45 (65,2%)	
Курили в прошлом	28 (19,3%)	11 (14,5%)	17 (24,6%)	
Курящие в настоящее время	16 (11%)	9 (11,8%)	7 (10,1%)	
<i>Клинические, патоморфологические и иммуногистохимические характеристики</i>				
T, размер первичного опухолевого узла				0,231
1	82 (56,6%)	47 (61,8%)	35 (50,7%)	
2	46 (31,7%)	21 (27,6%)	25 (36,2%)	
3	5 (3,4%)	2 (2,6%)	3 (4,3%)	
4	12 (8,3%)	6 (7,9%)	6 (8,7%)	
N, наличие, отсутствие и распространённость метастазов в регионарных лимфатических узлах				0,963
0	76 (52,4%)	39 (51,3%)	37 (53,6%)	
1	54 (37,2%)	30 (39,5%)	24 (34,8%)	
2	13 (9%)	6 (7,9%)	7 (10,1%)	

Продолжение таблицы 5.2

3	2 (1,4%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	
G, степень дифференцировки опухоли				0,974
1 градация	28/143 (19,6%)	15/74 (20,3%)	13/69 (18,8%)	
2 градация	88/143 (61,5%)	45/74 (60,8%)	43/69 (62,3%)	
3 градация	27/143 (18,9%)	14/74 (18,9%)	13/69 (18,8%)	
Экспрессия эстрогеновых рецепторов в опухолевой ткани, характеризующая ее чувствительность к эндокринотерапии, %				0,864
1-20	6 (4,1%)	3 (3,9%)	3 (4,3%)	
21-30	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	
≥31	138 (95,2%)	73 (96,1%)	65 (94,2%)	
Экспрессия рецепторов прогестерона в опухолевой ткани, характеризующая ее чувствительность к эндокринотерапии, %				0,370
1-20	30 (20,7%)	17 (22,4%)	13 (18,8%)	
21-30	2 (1,4%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	
≥31	113 (77,9%)	58 (76,3%)	55 (79,7%)	
Статус экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста Her-2-neu				0,069
0	74 (51%)	36 (47,4%)	38 (55,1%)	
1	52 (35,9%)	28 (36,8%)	24 (34,8%)	
2	6 (4,1%)	2 (2,6%)	4 (5,8%)	
3	13 (9%)	10 (13,2%)	3 (4,3%)	
Индекс пролиферативной активности в опухолевой ткани, характеризующий долю активно делящихся опухолевых клеток (Ki-67), %				0,629
1-20	108 (74,5%)	57 (75,0%)	51 (73,9%)	
21-30	20 (13,8%)	9 (11,8%)	11 (15,9%)	
≥31	17 (11,7%)	10 (13,2%)	7 (10,1%)	
Химиотерапия				0,598
Не проводилась	68 (46,9%)	37 (48,7%)	31 (44,9%)	
Проводилась	77 (53,1%)	39 (51,3%)	38 (55,1%)	
Овариальная супрессия				0,293
Не проводилась	104 (72,2%)	57 (76%)	47 (68,1%)	
Проводилась	40 (27,8%)	18 (24%)	22 (31,9%)	

Продолжение таблицы 5.2

Менструальная функция до начала лечения				0,854
Отсутствует	48 (33,1%)	26 (34,2%)	22 (31,9%)	
Сохранена	97 (66,9%)	50 (65,8%)	47 (68,1%)	
Менструальная функция в процессе эндокринотерапии				0,441
Отсутствует	112 (77,2%)	56 (73,7%)	56 (81,2%)	
Сохранена	33 (22,8%)	20 (26,3%)	13 (18,8%)	

* - сравнение групп «нормальных» и «слабых» метаболизаторов по тесту Манна-Уитни (количественные признаки) и точному критерию Фишера (номинальные признаки).

В ходе сравнительного анализа не было выявлено статистически значимых отличий между группами нормальных и слабых метаболизаторов по клиническим и патоморфологическим показателям. Клинические характеристики (размер первичной опухоли, наличие или отсутствие химиотерапии в анамнезе, проведение овариальной супрессии), а также гистологические и иммуногистохимические характеристики опухоли молочной железы (размер первичного узла, количество пораженных лимфатических узлов, экспрессия эстрогеновых рецепторов и рецепторов прогестерона, величина индекса пролиферативной активности, статус Her-2-neu) не являлись значимыми предикторами развития гипертрофии эндометрия в исследуемой когорте. Концентрация ФСГ соответственно группам метаболизаторов представлена в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Концентрация ФСГ (мМЕ/мл) с учетом типа метаболической активности гена CYP2D6

Период	«Нормальные метаболизаторы»	«Слабые метаболизаторы»	p
Все пациентки	N=76	N=69	
3 месяца	21,8 (7,4–36,5)	20,3 (4,2–37,5)	0,619
6 месяцев	21,6 (7,6–31,9)	16 (4,3–34,6)	0,798
9 месяцев	22,8 (4,2–34,1)	18,8 (3,5–32,3)	0,575

Продолжение таблицы 5.3

p	0,383	0,367	0,856
Пременопауза	N=50	N=47	
3 месяца	16,8 (8,1–27,1)	12,1 (6,7–37,5)	0,172
6 месяцев	15,4 (10–21,4)	12,5 (11,7–19,2)	0,954
9 месяцев	15,5 (8,1–23,7)	16,2 (7,2–19,2)	0,598
p	0,351	0,218	0,255
Менопауза	N=26	N=22	
3 месяца	25,1 (6,6–41,1)	20,6 (3,1–35,7)	0,221
6 месяцев	26,2 (3,9–36)	21,3 (3,2–35)	0,662
9 месяцев	27,8 (2,8–38,9)	20,2 (3,1–32,4)	0,335
p	0,875	0,268	0,308

При изучении концентрации ФСГ в динамике на фоне лечения тамоксифеном у нормальных и слабых метаболизаторов не было установлено статистически значимых различий в отношении динамики ФСГ как в когорте пациенток в целом ($p = 0,856$), так и среди пациенток в пременопаузе ($p = 0,255$) и менопаузе ($p = 0,308$). Статистически значимых отличий на различных сроках наблюдения между группами выявлено не было, также не установлено статистически значимых изменений концентрации ФСГ как среди нормальных, так и среди слабых метаболизаторов (Таблица 5.3). Вместе с тем статистически значимых различий в отношении динамики гиперпродукции ФСГ в группе пациенток в пременопаузе получено не было, как и не было выявлено статистически значимых различий между группами пациенток всей когорты на разных сроках лечения, а также статистически значимых изменений частоты гиперпродукции ФСГ в зависимости от вида метаболизма.

Концентрация эстрадиола в динамике на фоне лечения тамоксифеном в группах метаболизаторов представлена в таблице 5.4.

Статистически значимых различий в значениях концентрации эстрадиола в динамике на фоне терапии тамоксифеном между нормальными и слабыми

метаболизаторами получено не было как в когорте в целом ($p = 0,241$), так и среди пациенток в пременопаузе ($p = 0,793$) и менопаузе ($p=0,132$). Среди нормальных метаболизаторов в менопаузе отмечена тенденция к снижению концентрации эстрадиола через 6 месяцев в среднем в 1,35 [95% ДИ: 0,98; 1,86] раз ($p = 0,076$) по сравнению с концентрацией через 3 месяца терапии, через 9 месяцев отмечалось статистически значимое снижение по сравнению с концентрацией через 3 месяца терапии в 1,53 [95% ДИ: 1,11; 2,11] раз ($p = 0,006$) (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Концентрация эстрадиола (пг/мл) с учетом типа метаболической активности гена CYP2D6

Период	«Нормальные метаболизаторы»	«Слабые метаболизаторы»	p
<i>Все пациентки</i>	<i>N=76</i>	<i>N=69</i>	
3 месяца	17,1 (9,7–154,4)	16,8 (7,4–68)	0,282
6 месяцев	13,7 (7,8–94,7)	16,8 (9,9–125,4)	0,983
9 месяцев	13,5 (8,8–72,8)	16,3 (9,5–65,1)	0,952
p	0,07	0,861	0,241
<i>Пременопауза</i>	<i>N=50</i>	<i>N=47</i>	
3 месяца	269,1 (58,9–518,9)	173 (15,6–574,6)	0,23
6 месяцев	186,6 (65,6–590,8)	159,4 (126,6–253,5)	0,669
9 месяцев	268 (176,1–408)	95,2 (68,2–207,1)	0,313
p	0,873	0,854	0,793
<i>Менопауза</i>	<i>N=26</i>	<i>N=22</i>	
3 месяца	12,4 (7,6–44,3)	15,6 (6,9–39,8)	0,949
6 месяцев	10 (5,7–18,9)	13,4 (7,4–26,4)	0,256
9 месяцев	11,4 (6,7–16,5)	12,7 (9,2–27,2)	0,163
p	0,012	0,852	0,132

Динамика частоты развития гиперэстрогении в группах метаболизаторов представлена в таблице 5.5.

В ходе сравнительного анализа не выявлено статистически значимых отличий в отношении динамики частоты развития гиперэстрогении между нормальными и слабыми метаболиторами как в когорте пациенток в целом ($p = 0,888$), так и среди пациенток в пременопаузе ($p = 0,533$) и менопаузе ($p = 0,336$). Среди нормальных метаболиторов в менопаузе отмечена тенденция к снижению частоты гиперэстрогении через 6 и 9 месяцев терапии по сравнению с частотой через 3 месяца ($p = 0,056$), у слабых метаболиторов в менопаузе отмечено статистически значимое снижение частоты развития гиперэстрогении через 6 и 9 месяцев по сравнению с частотой через 3 месяца ($p < 0,001$).

Таблица 5.5 – Частота гиперэстрогении с учетом типа метаболической активности гена CYP2D6

Период	«Нормальные метаболитораы»	«Слабые метаболитораы»	p
<i>Все пациентки</i>			
3 месяца	26 (34,2%)	23 (33,3%)	0,917
6 месяцев	18 (23,7%)	18 (26,1%)	0,726
9 месяцев	17 (22,4%)	17 (24,6%)	0,733
p	0,076	0,31	0,888
20 <i>Пременопауза</i> 13			
3 месяца	10 (50%)	6 (46,2%)	0,828
6 месяцев	8 (40%)	4 (30,8%)	0,598
9 месяцев	10 (50%)	3 (23,1%)	0,131
p	0,67	0,443	0,533
56 <i>Менопауза</i> 56			
3 месяца	16 (28,6%)	17 (30,4%)	0,83
6 месяцев	10 (17,9%)	14 (25,0%)	0,383
9 месяцев	7 (12,5%)	14 (25,0%)	0,107
P	0,056	<0,001	0,336

Состояние эндометрия в соответствии с менопаузальным и метаболическим статусами в группах пациенток за период исследования представлено в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Толщина эндометрия по данным ультразвукового исследования (мм) в группах пациенток с учетом CYP2D6 – генотипа

Период	«Нормальные метаболизаторы»	«Слабые метаболизаторы»	p
<i>Все пациентки</i>			
3 месяца	6,2 (4–9,6)*	5 (3,5–8)	0,203
6 месяцев	7,7 (5–11,7)	6,5 (4,5–9,5)	0,089
9 месяцев	8 (5–12,1)	6,5 (4,5–9,5)	0,088
P***	<0,001	0,007	
<i>Пременопауза</i>			
3 месяца	8,5 (5,8–12,8)	8 (5,3–11,5)	0,558
6 месяцев	11,8 (9,3–12,4)**	8 (5,5–8,8)**	0,044
9 месяцев	11,5 (6–14,2)	8,1 (6,9–9,5)	0,338
P***	0,273	0,529	
<i>Менопауза</i>			
3 месяца	6 (4–8,2)	5 (3–7,4)	0,416
6 месяцев	6,5 (4,5–10,1)	6,5 (4–10)	0,583
9 месяцев	7,4 (4,8–10,5)	6 (4,2–9,4)	0,23
P***	<0,001	0,001	

* приведены медианы и квартили (25% и 75%); ** сравнение групп «нормальных» и «слабых» метаболизаторов по тесту Манна-Уитни; *** сравнение групп «3 месяца» и «9 месяцев» для «нормальных» и «слабых» метаболизаторов по тесту Манна-Уитни.

Во всех группах наблюдали более высокую толщину эндометрия у «нормальных» метаболизаторов по сравнению со «слабыми» метаболизаторами, однако эти различия не были статистически значимыми.

Среди пациенток с менопаузой было отмечено увеличение толщины эндометрия через 9 месяцев терапии тамоксифеном по сравнению с толщиной через 3 месяца как среди «нормальных» метаболизаторов (разности средних

равны 1,64 [95% ДИ:0,269; 1,97] см ($p=0,011$) и 1,64 [95% ДИ: 0,683; 2,60] см ($p = 0,001$) соответственно), так и «слабых метаболизаторов» (в среднем на 0,83 [95% ДИ: 0,01; 1,65] см ($p = 0,05$) и 1,36 [95% ДИ: 0,46; 2,37] см ($p = 0,004$), соответственно).

При оценке динамики толщины эндометрия в группах больных, принимающих тамоксифен, в зависимости от метаболического и менопаузального статуса статистически значимых различий в динамике толщины эндометрия установлено не было как в когорте в целом ($p = 0,849$), так и среди пациенток в пременопаузе ($p = 0,317$) и менопаузе ($p = 0,743$). Среди пациенток в менопаузе отмечалось увеличение толщины эндометрия через 6 и 9 месяцев терапии тамоксифеном по сравнению с толщиной через 3 месяца как среди нормальных (в среднем на 1,08 [95% ДИ: 0,01; 2,16] см ($p = 0,048$) и 1,81 [95% ДИ: 0,73; 2,89] см, $p < 0,001$, соответственно), так и слабых метаболизаторов (в среднем на 1,29 [95% ДИ: 0,21; 2,36] см, $p = 0,015$ и 1,52 [95% ДИ: 0,44; 2,6] см, $p = 0,003$, соответственно). Среди пациенток в пременопаузе была выявлена статистически значимо большая толщина эндометрия у нормальных метаболизаторов по сравнению со слабыми метаболизаторами ($p=0,044$) (Таблица 5.6).

Динамика частоты гипертрофии эндометрия соответственно группам пациенток в ассоциации с менопаузальным статусом и CYP2D6-генотипом за период исследования представлена в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Частота гипертрофии эндометрия в группах пациенток с учетом CYP2D6 – генотипа

Период	«Нормальные метаболизаторы»	«Слабые метаболизаторы»	Сравнение «нормальных» и «слабых» метаболизаторов *OR (p)
Все пациентки			
	N= 76	N= 69	
3 месяца	30 (40,0%)	16 (23,2%)	2,21 (0,034)
6 месяцев	39 (52,0%)	26 (37,7%)	1,79 (0,096)

Продолжение таблицы 5.7

9 месяцев	37 (49,3%)	25 (36,2%)	1,71 (0,131)
Сравнение 3 и 9 мес. OR (p)	1,46 (0,324)	1,88 (0,136)	
Пременопауза			
	N=50	N=47	
3 месяца	17 (34,0%)	9 (19,1%)	2,18 (0,114)
6 месяцев	21 (42,0%)	12 (25,5%)	2,11 (0,133)
9 месяцев	18 (36,0%)	12 (25,5%)	1,64 (0,282)
Сравнение 3 и 9 мес. OR (p)	1,09 (1)	1,45 (0,621)	
Менопауза			
	N=26	N=22	
3 месяца	13 (52,0%)	7 (31,8%)	2,32 (0,238)
6 месяцев	18 (72,0%)	14 (63,6%)	1,47 (0,755)
9 месяцев	19 (76,0%)	13 (59,1%)	2,19 (0,347)
Сравнение 3 и 9 мес. OR (p)	2,92 (0,140)	3,1 (0,129)	

* *OR* – отношение рисков

Сравнительный анализ частоты гипертрофии эндометрия в группах пациенток статистически значимых отличий не выявил как в исследуемой когорте в целом ($p = 0,985$), так и среди пациенток в пременопаузе ($p = 0,239$) и менопаузе ($p = 0,609$) (Рисунок 5.1а, 5.1б, 5.1с.).

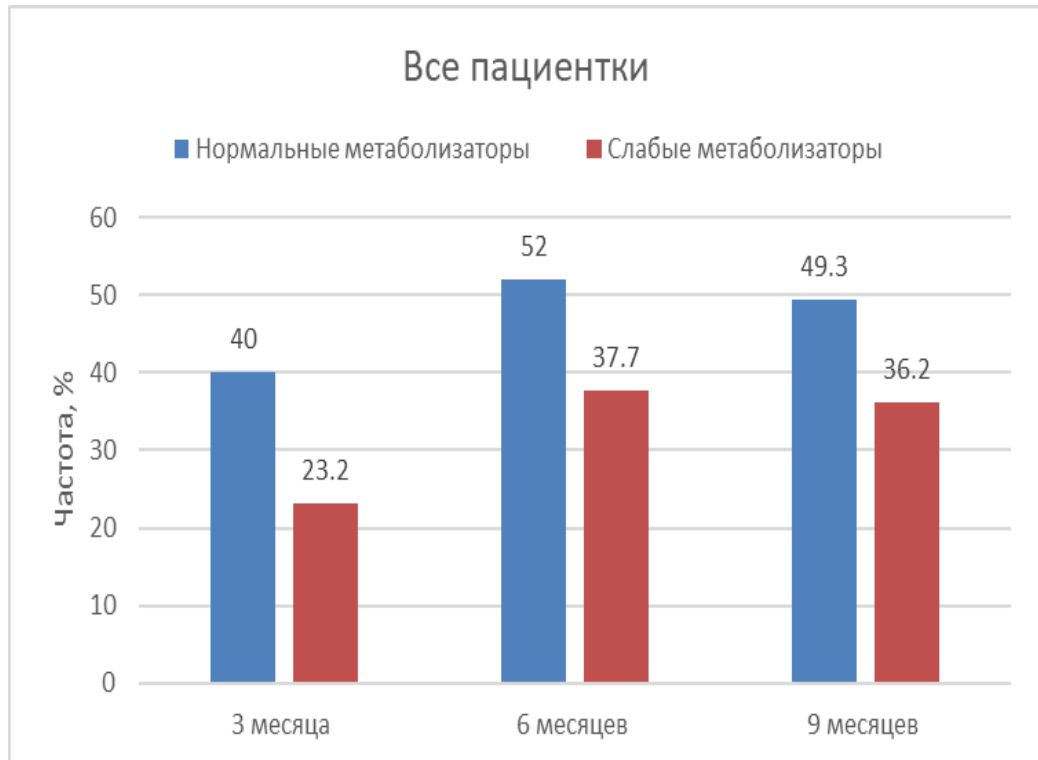


Рисунок 5.1а – Частота гипертрофии эндометрия для всех групп пациенток в соответствии с менопаузальным статусом и CYP2D6-генотипом

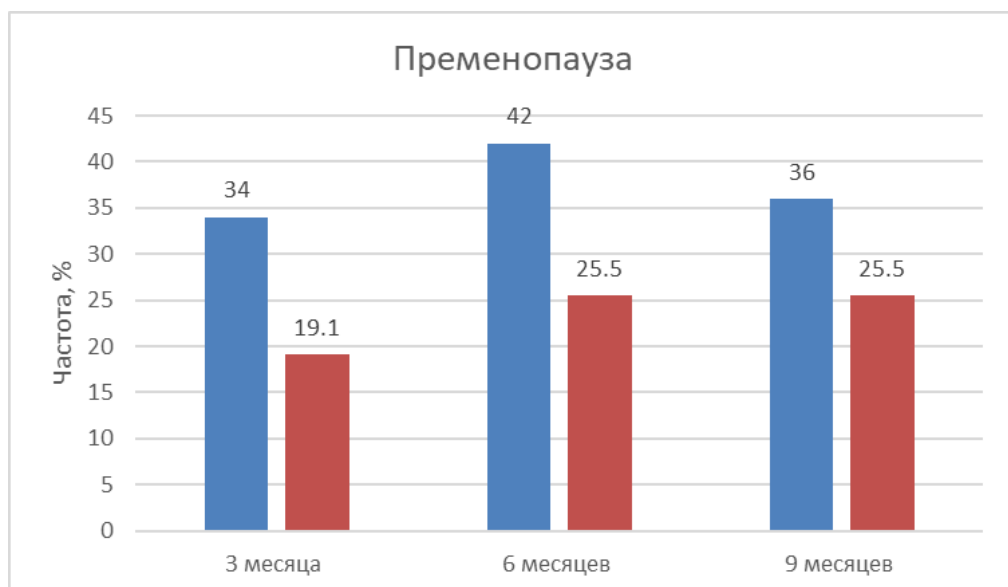


Рисунок 5.1б – Частота гипертрофии эндометрия в группе пременопауза в соответствии с менопаузальным статусом и CYP2D6-генотипом

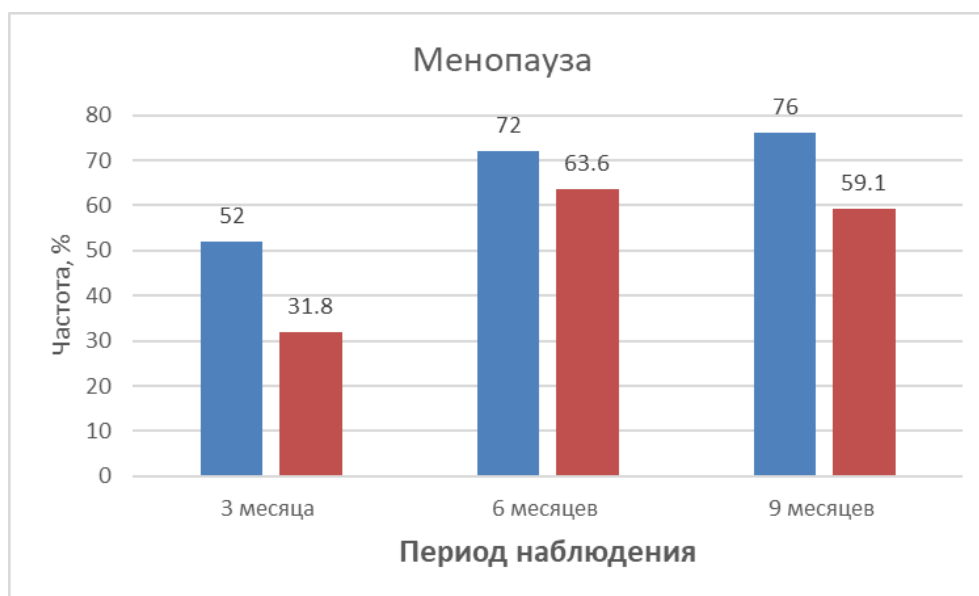


Рисунок 5.1с – Частота гипертрофии эндометрия в менопаузе в соответствии с менопаузальным статусом и CYP2D6-генотипом

В исследуемой когорте среди «нормальных» метаболизаторов отмечали более высокую частоту случаев гипертрофии эндометрия по сравнению со «слабыми» метаболизаторами, однако значимыми эти превышения были лишь на отметке 3 месяца для всех групп пациенток (ОШ = 2,21; $p = 0,034$). Прослеживается тенденция к увеличению частоты гипертрофии эндометрия через 6 и 9 месяцев терапии по сравнению с частотой через 3 месяца (ОШ = 2,57 [95% ДИ: 0,9; 7,29] и 2,32 [95% ДИ: 0,82; 6,53], соответственно), а также тенденция к большей частоте гипертрофии эндометрия через 6 и 9 месяцев терапии у «нормальных» метаболизаторов по сравнению со «слабыми» метаболизаторами. При сравнительном анализе среди пациенток в менопаузе отмечена тенденция к большей частоте гипертрофии эндометрия у нормальных метаболизаторов через 3 и 9 месяцев терапии тамоксифеном (ОШ = 1,91 [95% ДИ: 0,91; 4,09] и 2,02 [95% ДИ: 0,93; 4,48], соответственно). Среди пациенток в пременопаузе через 6 месяцев терапии шанс развития гипертрофии эндометрия был в 4,8 [95% ДИ: 1,11; 23,6] раз выше у «нормальных» метаболизаторов по сравнению со «слабыми» метаболизаторами ($p=0,044$).

В исследуемой когорте среди «нормальных» метаболизаторов неизменно отмечалась более высокая частота случаев гипертрофии эндометрия по сравнению со «слабыми» метаболизаторами, однако значимыми эти превышения были лишь на этапе 3 месяца исследования (40% по сравнению с 23,2%) для всех пациенток (ОШ = 2,21; $p = 0,034$). Регулярность этих различий позволила провести мета-анализ 3 периодов наблюдений для каждой группы пациенток. Результаты мета - анализа приведены в таблице 5.8.

Проведенный мета - анализ показал, что среди «нормальных» метаболизаторов наблюдается значимо более высокая частота случаев гипертрофии эндометрия по сравнению со «слабыми» метаболизаторами (ОШ = 1,88; 95% ДИ = 1,27-2,79; $p = 0,002$) для всех периодов наблюдения.

Таблица 5.8 – Мета-анализ различий по частоте гипертрофии эндометрия у «нормальных» и «слабых» метаболизаторов в группах больных с учетом для всех периодов наблюдения

Группы	ОШ (Mantel-Haenszel odds ratio) *	95% ДИ	p (точный тест Фишера)
Все пациентки	1.88	1.27 - 2.79	0,002
Пременопауза	1.95	1.17 - 3.26	0.014
Менопауза	1.96	0.97 - 3.97	0.089

* оценка общего отношения шансов Мантеля-Гензеля

Эндокринные факторы являются неотъемлемой частью регуляции состояния эндометрия, в связи с чем был проведен корреляционный анализ гипертрофии эндометрия и уровня сывороточного эстрадиола и ФСГ на фоне приема тамоксифена с учетом полиморфизмов CYP2D6 – гена.

Статистически значимой корреляции между толщиной эндометрия и концентрацией ФСГ на всем протяжении наблюдения выявлено не было (Таблица 5.9). Также не было установлено статистически значимых различий в отношении направления и силы ассоциации между данными показателями между

«нормальными» и «слабыми» метаболиторами.

Таблица 5.9 – Результаты корреляционного анализа толщины эндометрия и концентрации ФСГ с учетом полиморфизмов CYP2D6 –гена

Период	«Нормальные метаболиторы»	«Слабые метаболиторы»	p
<i>Все пациентки</i>			
3 месяца	-0,06 [-0,28; 0,17] p=0,628	0,08 [-0,16; 0,31] p=0,520	0,423
6 месяцев	-0,02 [-0,24; 0,21] p=0,876	0,16 [-0,08; 0,38] p=0,203	0,302
9 месяцев	0,11 [-0,12; 0,33] p=0,334	0,15 [-0,09; 0,37] p=0,213	0,814
<i>Пременопауза</i>			
3 месяца	0,01 [-0,44; 0,45] p=0,975	0,01 [-0,44; 0,45] p=0,975	0,517
6 месяцев	-0,36 [-0,69; 0,10] p=0,123	-0,36 [-0,69; 0,10] p=0,123	0,389
9 месяцев	-0,05 [-0,48; 0,40] p=0,825	-0,05 [-0,48; 0,40] p=0,825	0,656
<i>Менопауза</i>			
3 месяца	-0,04 [-0,30; 0,23] p=0,797	-0,24 [-0,70; 0,36] p=0,430	0,455
6 месяцев	0,05 [-0,21; 0,31] p=0,704	-0,04 [-0,58; 0,53] p=0,907	0,529
9 месяцев	0,17 [-0,10; 0,41] p=0,213	0,12 [-0,46; 0,63] p=0,700	0,992

Результаты корреляционного анализа толщины эндометрия и концентрации эстрадиола в когорте пациенток в целом среди «нормальных» метаболизаторов на всем протяжении периода наблюдения выявили статистически значимую положительную корреляцию между толщиной эндометрия и концентрацией эстрадиола ($\rho = 0,4$ [95% ДИ: 0,19; 0,57], 0,47 [95% ДИ: 0,27; 0,63] и 0,4 [95% ДИ: 0,19; 0,57], через 3, 6 и 9 месяцев терапии, соответственно) (Таблица 5.10).

Таблица 5.10 – Результаты корреляционного анализа толщины эндометрия и концентрации эстрадиола с учетом полиморфизмов CYP2D6 –гена

Период	«Нормальные метаболизаторы»	«Слабые метаболизаторы»	p
<i>Все пациентки</i>			
3 месяца	0,40 [0,19; 0,57] p <0,001	0,27 [0,04; 0,48] p=0,025	0,421
6 месяцев	0,47 [0,27; 0,63] p <0,001	0,16 [-0,08; 0,38] p=0,195	0,054
9 месяцев	0,40 [0,19; 0,57] p <0,001	0,38 [0,16; 0,57] p=0,001	0,911
<i>Пременопауза</i>			
3 месяца	0,54 [0,13; 0,79] p=0,014	0,22 [-0,38; 0,69] p=0,475	0,35
6 месяцев	0,51 [0,08; 0,78] p=0,022	-0,08 [-0,60; 0,49] p=0,795	0,103
9 месяцев	0,66 [0,31; 0,85] p=0,001	0,32 [-0,28; 0,74] p=0,288	0,286
<i>Менопауза</i>			
3 месяца	0,25 [-0,01; 0,48] p=0,064	0,12 [-0,14; 0,37] p=0,366	0,507
6 месяцев	0,32 [0,06; 0,54] p=0,016	0,15 [-0,12; 0,40] p=0,271	0,362
9 месяцев	0,22 [-0,04; 0,46] p=0,1	0,36 [0,10; 0,57] p=0,007	0,470

Среди «слабых» метаболизаторов статистически значимая корреляция между толщиной эндометрия и концентрацией эстрадиола была отмечена через 3 и 9 месяцев терапии ($\rho = 0,27$ [95% ДИ: 0,04; 0,48] и $0,38$ [95% ДИ: 0,16; 0,57], соответственно), через 6 мес. связь между показателями не была статистически значимой ($\rho = 0,16$ [95% ДИ: -0,08; 0,38]), при этом отмечена тенденция к наличию отличий в отношении силы связи между толщиной эндометрия и концентрацией эстрадиола на данном этапе исследования ($\rho = 0,054$).

Среди пациенток в пременопаузе статистически значимая прямая корреляция между толщиной эндометрия и концентрацией эстрадиола на всем протяжении наблюдения отмечалась только у «нормальных» метаболизаторов ($\rho = 0,54$ [95% ДИ: 0,13; 0,79], $0,51$ [95% ДИ: 0,08; 0,78] и $0,66$ [95% ДИ: 0,31; 0,85] через 3, 6 и 9 месяцев терапии, соответственно), среди пациенток в менопаузе толщина эндометрия статистически значимо коррелировала с концентрацией эстрадиола только среди «слабых» метаболизаторов через 9 месяцев терапии тамоксифеном ($\rho = 0,36$ [95% ДИ: 0,1; 0,57]).

Корреляция между концентрацией ФСГ и эстрадиола с учетом CYP2D6-генотипа представлена в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Результаты корреляционного анализа концентрации ФСГ и эстрадиола с учетом CYP2D6-генотипа

Период	«Нормальные метаболизаторы»	«Слабые метаболизаторы»	ρ
<i>Все пациентки</i>			
3 месяца	-0,22 [-0,42; 0,01] $\rho=0,059$	0,06 [-0,18; 0,29] $\rho=0,642$	0,101
6 месяцев	-0,20 [-0,41; 0,02] $\rho=0,076$	-0,06 [-0,29; 0,18] $\rho=0,641$	0,378
9 месяцев	-0,04 [-0,26; 0,19] $\rho=0,731$	0,13 [-0,11; 0,35] $\rho=0,300$	0,323

<i>Пременопауза</i>			
3 месяца	-0,05 [-0,48; 0,40] p=0,846	-0,29 [-0,73; 0,31] p=0,334	0,519
6 месяцев	-0,30 [-0,66; 0,16] p=0,195	-0,45 [-0,80; 0,14] p=0,130	0,69
9 месяцев	-0,12 [-0,53; 0,34] p=0,626	-0,35 [-0,75; 0,25] p=0,247	0,539
<i>Менопауза</i>			
3 месяца	-0,18 [-0,43; 0,08] p=0,176	0,08 [-0,19; 0,33] p=0,566	0,172
6 месяцев	-0,09 [-0,35; 0,17] p=0,498	0,04 [-0,22; 0,30] p=0,751	0,48
9 месяцев	0,12 [-0,15; 0,37] p=0,376	0,16 [-0,11; 0,41] p=0,234	0,83

Тенденция к отрицательной корреляции между концентрациями ФСГ и эстрадиола отмечена через 3-6 месяцев терапии тамоксифеном среди нормальных метаболизаторов независимо от сохранения менструальной функции ($\rho = -0,22$ [95% ДИ: -0,42; 0,01] и -0,21 [95% ДИ: -0,42; 0,02], соответственно).

Заключение. Проведено генотипирование у 145 больных, получавших тамоксифен в качестве адъювантной терапии гормонозависимого РМЖ, с целью выявления аллелей гена CYP2D6, снижающих метаболическую активность одноименного гена и влияющих на противоопухолевую активность тамоксифена. Исследовались аллели *3, *4, *6 гена CYP2D6, распространенность которых среди больных, включенных в исследование, составила 1,4%, 41,4%, 2,1% соответственно, из них в гетерозиготном состоянии 89,1%, в гомозиготном – 10,9%. На основании генотипирования определились носители гена CYP2D6 с неизменной функциональной активностью (EM) – 52,4%, со сниженной функциональной активностью (IM) – 42,1% и с отсутствием функциональной активности (PM) – 5,5%. Данные о распространенности аллельных вариантов

близки к опубликованным в литературе.

Выполнена оценка риска развития гипертрофии эндометрия у пациенток с различными аллелями гена CYP2D6, ответственными за сниженный метаболизм тамоксифена. Среди больных в когорте в целом отсутствовала корреляция между риском развития патологии эндометрия и генетическими полиморфизмами, детерминирующими степень ферментативной активности CYP2D6, а также не было показано влияния на этот процесс таких факторов как возраст, индекс массы тела, статус курения, клиничко-морфологические характеристики опухоли, состояние овариального стероидогенеза.

При подгрупповом анализе отмечена тенденция к снижению частоты гиперэстрогении через 6 и 9 месяцев терапии по сравнению с частотой через 3 месяца у женщин с генотипами, детерминирующими нормальную активность фермента и более значимое снижение гиперэстрогении у женщин в менопаузе с генотипами, ассоциированными с низкой активностью фермента.

Толщина эндометрия не имела статистически значимых отличий по метаболической активности фермента, но в менопаузе отмечено увеличение толщины эндометрия через 9 месяцев терапии тамоксифеном по сравнению с толщиной через 3 месяца как среди носителей активных (на 1,08 – 1,81 см), так и неактивных (на 1,29 - 1,52 см) аллелей гена. У больных в пременопаузе с функциональными аллелями шанс развития гипертрофии эндометрия был в 4,8 раз выше.

Эстрогеноподобный эффект тамоксифена в виде гипертрофии эндометрия регистрировался на этапе 3-х месячной терапии у пациентов с активными и неактивными аллелями в соотношении 40% и 23,2% соответственно. Проведенный мета-анализ показал более частое и выраженное развитие гипертрофии эндометрия у больных без инактивирующих аллелей.

Корреляционный анализ толщины эндометрия и концентрации эстрадиола выявил положительную связь между ними на протяжении всего срока исследования (3 - 9 месяцев) среди пациенток с активными аллелями и в

контрольные точки 3 и 9 месяцев среди пациенток с неактивными аллелями гена CYP2D6. Тенденция к отрицательной корреляции между концентрациями ФСГ и эстрадиола отмечена через 3 - 6 месяцев терапии тамоксифеном среди нормальных метаболитаторов независимо от сохранения менструальной функции.

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ

РМЖ является ведущей социально значимой онкологической патологией женского населения во всем мире с ежегодно растущей заболеваемостью и смертностью [9, 25, 44].

Современное комплексное лечение включает гормонотерапию, так как гормонозависимые формы составляют основной пул больных РМЖ [77]. Тамоксифен один из наиболее часто используемых селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, что обусловлено рядом медицинских и экономических преимуществ [39]. Однако, как любой лекарственный препарат, тамоксифен имеет ряд хорошо известных и описанных в литературе нежелательных явлений, одним из наиболее значимых является воздействие на эндометрий, в частности, возникновение гиперплазии, развитие злокачественных опухолей эндометрия. Долговременное применение тамоксифена увеличивает риск развития рака эндометрия в 2-7 раз [38, 6, 57, 66, 101]. Развитие любых нежелательных побочных эффектов приводит к снижению приверженности лечению, частым самостоятельным перерывам и отмене терапии, что негативно сказывается на прогнозе лечения РМЖ [95].

Отсутствие однозначного понимания механизмов воздействия тамоксифена на ткани-мишени и формирования эффектов возможной гиперэстрогении [12] ассоциировано с трудностями в диагностике, профилактике и лечении патологии эндометрия при гормонопозитивном РМЖ.

Своевременная современная диагностика и индивидуальный подход к выбору лечения с учетом различных факторов медицинского, социального и психологического характера, влияющих на выполнение всего объема запланированной терапии, являются неотъемлемой задачей современной клинической науки и практики.

Настоящая работа отражает актуальность проблемы планирования и реализации адъювантной гормонотерапии в реальной клинической практике с

учетом отсутствия четкого алгоритма прогнозирования, диагностики, мониторинга и коррекции такого нежелательного эффекта терапии тамоксифеном, как гипертрофия эндометрия, раскрывает возможные механизмы развития гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном при РМЖ, впервые рассматривая метаболизм тамоксифена, изменения в эндометрии и овариальный стероидогенез как взаимосвязанные явления одного патофизиологического процесса инициации передачи эстрогеновых сигналов. Понимание данных механизмов в дальнейшем поможет совершенствовать прогнозирование и раннюю диагностику гиперплазии и карциномы эндометрия. Не менее важным представляется совершенствование представлений о безопасности эндокринотерапии ГР+РМЖ, и актуализация ее алгоритмов в условиях развития нежелательных эффектов. Современная диагностика и индивидуальный подход к выбору лечения, прогнозу эффективности эндокринотерапии тамоксифеном делают необходимыми исследования с использованием CYP2D6 - генотипирования.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация клинической диагностики гипертрофических процессов эндометрия на фоне лечения тамоксифеном гормонозависимого рака молочной железы. В соответствии с этим были поставлены следующие задачи:

1. Оценить состояние ранней диагностики патологических изменений эндометрия на фоне терапии тамоксифеном у больных раком молочной железы;
2. Исследовать влияние тамоксифена на овариальный стероидогенез у больных раком молочной железы;
3. Изучить корреляцию овариального стероидогенеза и патологических процессов эндометрия на фоне эндокринотерапии тамоксифеном;
4. Изучить влияние генетических полиморфизмов CYP2D6 на возникновение патологических состояний эндометрия на фоне терапии тамоксифеном;

5. Определить алгоритм диагностики гипертрофических процессов эндометрия, основываясь на выявлении факторов риска.

Для оценки состояния и эффективности ранней диагностики патологических процессов эндометрия проведено ретроспективное исследование медицинской документации 5331 больной ГР+РМЖ в возрасте от 29 до 99 лет, которые получили лечение тамоксифеном в Краснодарском онкологическом диспансере в период с 2011 по 2018 гг.

Анализ рутинной клинической практики показал, что тамоксифен в качестве противоопухолевого агента назначался больным вне зависимости от менопаузального статуса и возрастных характеристик. Основным методом диагностики состояния эндометрия являлся ультразвуковой метод.

Частота всех патологических процессов эндометрия на фоне терапии тамоксифеном составила 9,36% [95% ДИ: 8,61; 10,17] и была значительно ниже, чем представлена в других источниках литературы [7, 8, 37, 74], что вероятно объясняется малой выборкой больных и высокой информативностью ТВ-УЗИ в представленных ими исследованиях. При этом гипертрофия эндометрия без гистологической верификации была диагностирована у 50,3% женщин среди больных с патологией эндометрия. 63,7% пациенток подверглись отдельному диагностическому выскабливанию, что свидетельствует о высокой частоте инвазивных диагностических манипуляций с недоказанной информативностью (22,0%).

Миома матки, по данным УЗИ, среди всех больных, принимающих тамоксифен, выявлена у 3,75% [95% ДИ: 3,27; 4,3] и в 40,1% [95% ДИ: 35,9; 44,4] случаев среди больных с патологическими процессами эндометрия, что подтверждает единый механизм развития патологии репродуктивной системы [6].

В общей когорте исследуемых патологические процессы в эндометрии, подтвержденные морфологическим исследованием, составили: гиперплазия – 2,3%, полипы – 1,48%, атрофия – 0,77%, карцинома – 0,13%. Каждый вид гипертрофии имел соответствующую толщину эндометрия ультразвуковую

картину. Однако 57,1% больных эндометриальной карциномой имели ультразвуковую картину гипертрофированного эндометрия, остальные картину атрофии [60]. Информативная ценность ультразвукового метода составила 78%.

Наиболее частой тактикой гормонотерапии при выявлении утолщения эндометрия было продолжение ГТ тамоксифеном (52,7% больных), довольно существенная часть больных (36,9%) была переведена на терапию ингибиторами ароматазы, 10,4% больных прекратили эндокринотерапию досрочно самостоятельно или по согласованию с лечащим врачом. Необходимо заметить, что стратегия эндокринотерапии с учетом гинекологической токсичности тамоксифена не отрегулирована.

Проведенный анализ алгоритмов диагностики больных РМЖ, получающих адъювантное лечение тамоксифеном, показал необходимость выполнения четких инструктивных положений по ведению таких больных в амбулаторных условиях, необходимость выделения и диспансерного наблюдения больных с патологией эндометрия, совершенствования методов УЗИ-визуализации для исключения гипердиагностики гиперпластических процессов эндометрия и необоснованности хирургических вмешательств. Полученные данные свидетельствуют о необходимости выработки четкого диагностического и клинического алгоритма ведения данной категории больных для исключения несвоевременных эпизодов отмены терапии по поводу РМЖ, что негативно влияет на прогноз лечения ГР+РМЖ [35, 49].

Была изучена взаимосвязь различных патологических процессов эндометрия с возрастом больных, принимавших тамоксифен. Пороговым значением в соответствии с критериями менопаузы был принят возраст 60 лет. По нашим данным, возраст не является фактором риска в диагностике патологии эндометрия (ОШ = 1,01 [95% ДИ: 0,95; 1,08], $p = 0,747$). Шанс выявления патологии эндометрия уменьшается с возрастом как среди пациенток до 60 лет в 1,02 [95% ДИ: 1,01; 1,03] раза ($p < 0,001$), так и более 60 лет в 1,4 [95% ДИ: 1,15; 1,69] раза ($p < 0,001$).

Влияние возраста на развитие отдельных видов патологии эндометрия и шансы их выявления показали, что гипертрофия реже встречается до 60 лет, шансы диагностики уменьшаются с возрастом до и после 60 лет в 1,02 [95% ДИ: 1,01; 1,03] раза ($p < 0,001$) и в 1,39 [95% ДИ: 1,06; 1,8] раз ($p = 0,015$). Полипы эндометрия чаще встречались у больных до 60 лет и шансы выявления полипов с увеличением возраста снижались в 1,6 [95% ДИ: 1,01; 2,51] раз ($p = 0,043$). Гиперплазии эндометрия одинаково часто встречалась в обеих возрастных группах и шансы выявления в них с увеличением возраста соответственно снижались в среднем в 1,02 [95% ДИ: 1,01; 1,04] раза ($p = 0,004$) и в 1,5 [95% ДИ: 1,03; 2,17] раз ($p = 0,031$).

Для диагностики карциномы и атрофии эндометрия возраст не являлся значимо ассоциированным предиктором (ОШ = 2,44 [95% ДИ: 0,42; 46,1], $p = 0,409$ и 1,26 [95% ДИ: 0,64; 2,72], $p = 0,523$).

Наличие миомы матки было статистически значимо ассоциировано с риском выявления гипертрофии эндометрия (ОШ = 2,23 [95% ДИ: 1,55; 3,23], $p < 0,001$) гиперплазии эндометрия (ОШ = 1,67 [95% ДИ: 1,09; 2,59], $p = 0,02$), атрофии эндометрия (ОШ = 2,54 [95% ДИ: 1,23; 5,78], $p = 0,016$).

Для изучения влияния тамоксифена на овариальный стероидогенез и корреляции стероидогенеза и патологических процессов эндометрия на фоне эндокринотерапии тамоксифеном мы провели проспективное исследование, в котором участвовали 187 пациенток в возрасте 44 – 52 лет с гормонозависимым РМЖ I–III стадий после проведенного радикального лечения. В ходе лечения тамоксифеном доля женщин с сохранной менструальной функцией уменьшилась до 30,3% через 3 месяца терапии, что свидетельствует об активном действии препарата на овариальную функцию. Больные с наличием менструальной функции условно были отнесены к группе «пременопауза» (37), с отсутствием – к группе «менопауза» (150).

Уровень концентрации ФСГ в среднем для всей группы составлял 20,8 (5,4–36,3) мМЕд/мл, в 1,6 раза был выше у больных в менопаузе– 23,5 (3,7–39,1) и

14,1(7,8-24,1), $p=0,306$, незначительно колеблясь в контрольных точках 3-6-9 месяцев. Ни в одной из контрольных точек не выявлено статистически значимых различий в содержании ФСГ. При анализе ассоциации риска развития гипертрофии эндометрия с концентрацией ФСГ и эстрадиола на разных сроках наблюдения статистически значимых показателей не было выявлено.

Уровень концентрации эстрадиола в среднем для всей группы составил 15,4 (8,9-82,1) пг/мл, у пациенток в пременопаузе – 214 (86,7 – 496,2) пг/мл и 12,2 (7,6-27,7) пг/мл – в менопаузе, что в 17,5 раз выше у менструирующих женщин, имея наибольшую концентрацию в начале терапии (3 месяца), несколько снижаясь в 6 и 9 месяцев, $p < 0,001$. Повышение концентрации эстрадиола влечет за собой увеличение толщины эндометрия по подгруппам пациенток в пременопаузе и менопаузе без статистической значимости. Анализ ассоциации риска развития гипертрофии эндометрия с концентрацией ФСГ и эстрадиола на разных сроках наблюдения статистически значимых показателей не выявил.

Как следует из анализа представленных данных наблюдается взаимосвязь толщины эндометрия с ростом концентрации эстрадиола, подтверждающих гиперэстрогению, как фактор риска развития гипертрофии и рака эндометрия [38, 9, 11].

Отсутствие статистически значимых различий в содержании ФСГ среди пациенток с сохранной менструальной функцией и менопаузой на фоне приема тамоксифена указывает в обоих случаях на слабую связь эстрадиола с ФСГ. Как свидетельствуют отдельные авторы [38, 19, 71, 101], прием тамоксифена способен вызвать синдром гиперстимуляции яичников и повышение продукции эстрадиола. Исходя из этого, тамоксифен можно считать фактором, способствующим росту концентрации эстрадиола как в случае пременопаузы, так и менопаузы [12]. Повышение концентрации ФСГ без повышения концентрации эстрадиола и статистически значимой толщины эндометрия у женщин не получавших химиотерапию может свидетельствовать о возможности восстановления центральной регуляции овариальной функции [31], а отсутствие данной

тенденции у пациенток в менопаузе с проведенной химиотерапией говорит о нарушении центральной регуляции овариальной функции без способности ее восстановления [61, 20].

Митогенное влияние эстрогенов на органы женской репродуктивной системы не подвергаются сомнению в настоящее время [9, 30]. Эстрогеноподобные эффекты тамоксифена, индуцируя пролиферацию эндометрия в сочетании с нарушением апоптоза, вызваны стимуляцией рецепторов эстрогенов β [19, 66, 9]. Активация рецепторов эстрогенов запускает пролиферацию как нормальных, так и опухолевых клеток молочной железы и эндометрия, а результаты изменений экспрессии генов в этих клетках различны, так как только 15-30% сайтов связывания эстрогеновых рецепторов являются общими для клеток РМЖ и РЭ [23, 10]. Тамоксифен в клетках рака молочной железы действует как антагонист, связываясь с тем же доменом, что и эстрадиол [14, 25].

На фоне приема тамоксифена у части больных РМЖ и участии здоровых женщин репродуктивного возраста происходит увеличение продукции эстрадиола яичниками [35], хотя считается, что наименьший риск развития РЭ имеют женщины в пременопаузе [74]. Явление индукции овариальной функции было также продемонстрировано в данном исследовании и не зависело от генотипа больных.

В ходе анализа факторов, потенциально оказывающих влияние на овариальный стероидогенез и состояние эндометрия, не было выявлено статистически значимой ассоциации возраста, индекса массы тела с риском развития гипертрофии эндометрия в течение всего периода исследования (ОШ = 1,01 [95% ДИ: 0,97; 1,06], $p = 0,562$), и (ОШ=1 [95% ДИ: 0,99; 1,02], $p = 0,854$) соответственно. Анамнез курения также не являлся статистически значимым предиктором частоты развития гипертрофии эндометрия.

Овариальная супрессия проведена у 59% женщин, среди которых была выявлена статистическая тенденция к меньшей частоте развития гипертрофии через 9 месяцев терапии тамоксифеном ($p = 0,064$).

Анализ влияния химиотерапевтического лечения на эндометрий у женщин выявил тенденцию к меньшей частоте развития гипертрофии эндометрия через 3 месяца терапии тамоксифеном у пациенток, которым проводилась химиотерапия ($p=0,078$). Химиотерапия оказывает статистически значимое влияние на развитие гипертрофии эндометрия через 6 и 9 месяцев терапии, снижая толщину эндометрия в среднем в 2,07 [95% ДИ: 1,13; 3,83] и 1,92 [95% ДИ: 1,06; 3,53] раза, наиболее проявленную у больных в менопаузе через 3 месяца лечения тамоксифеном ($p=0,046$).

Однако риск развития РЭ зависит от возраста и менопаузального статуса, толщины эндометрия по данным ультразвукового исследования и длительности терапии тамоксифеном [19, 83]. Увеличение длительности терапии тамоксифеном более 5 лет увеличивает риск развития рака эндометрия с 1,5 до 3,2% [76]. Увеличение числа больных в менопаузе с нарастающей толщиной стенки эндометрия, получающих тамоксифен и ранее перенесших химиотерапию, является настораживающим фактом в отношении патологии эндометрия.

При сравнительном анализе в общей когорте пациенток была выявлена тенденция к более высокой частоте развития гипертрофии эндометрия через 3 месяца терапии тамоксифеном у женщин с миомами матки по сравнению с пациентками без миом (69,2% и 47,2% соответственно, $p = 0,056$).

Наличие кист яичников увеличивает шансы развития гипертрофии эндометрия в среднем в 7,74 [95% ДИ: 2,16; 49,5], ($p=0,002$) и в 3,57 [95% ДИ: 1,27; 12,8] раз ($p=0,021$) через 6 и 9 месяцев терапии тамоксифеном [35, 49]. Тенденция к более высокой частоте развития гипертрофии эндометрия при наличии кист у женщин в пременопаузе отмечена через 6 и 9 месяцев терапии ($p=0,071$), и достоверно значимая связь выявляется через 6 месяцев лечения женщин в менопаузе ($p = 0,007$).

Анализ влияния химиотерапевтического лечения на эндометрий у женщин выявил тенденцию к меньшей частоте развития гипертрофии эндометрия через 3 месяца терапии тамоксифеном у пациенток, которым проводилась химиотерапия

($p=0,078$). Химиотерапия оказывает статистически значимое влияние на развитие гипертрофии эндометрия [61, 71] через 6 и 9 месяцев терапии, снижая толщину эндометрия в среднем в 2,07 [95% ДИ: 1,13; 3,83] и 1,92 [95% ДИ: 1,06; 3,53] раза, наиболее проявленную у больных в менопаузе через 3 месяца лечения тамоксифеном ($p=0,046$).

Полученные данные свидетельствуют о суммарном потенцирующем воздействии ряда факторов на эндометрий под воздействием тамоксифена, основными из которых являются: сохранная менструальная функция до лечения, проведение химиотерапии, медикаментозная индукция менопаузы на прогрессирующий рост толщины эндометрия при применении тамоксифена у пациенток в пременопаузе [20]. Гипертрофия эндометрия у больных, получающих тамоксифен по поводу гормонозависимого РМЖ, - результат многофакторного влияния. У части больных это индукция овариального стероидогенеза тамоксифеном, приводящая к гипертрофии эндометрия.

Для изучения влияния генетических полиморфизмов CYP2D6 на возникновение патологических состояний эндометрия на фоне терапии тамоксифеном провели исследование 145 больных гормонозависимым РМЖ в возрасте от 45 до 52 лет, получавших в качестве адъювантной гормонотерапии тамоксифен в дозе 20 мг/сут в течение 9 месяцев.

В исследовании была оценена частота наиболее распространенных полиморфизмов гена CYP2D6: (CYP2D6*3 (c.2549delA / rs35742686), CYP2D6*4 (c.1846G> A / rs3892097), CYP2D6*6 (c.1707delT / rs5030655).

По результатам CYP2D6 генотипирования выделены 3 группы, включающие носителей дикого типа гена wtCYP2D6 (EM) – с неизменной функциональной активностью фермента – 52,4% (76/145), носителей одного нефункционального аллеля гена CYP2D6 (IM) – со сниженной активностью фермента – 42,1% (61/145), носителей двух нефункциональных аллелей гена CYP2D6 (PM) – с низкой активностью фермента – 5,5% (8/145). Распространенность CYP2D6*4 аллеля составила среди больных 41,4%, CYP2D6*6 аллеля -2,1%, CYP2D6*3

аллеля – 1,4% из них в гетерозиготном состоянии 89,1%, в гомозиготном – 10,9% [5]. Полученные результаты совпадают с данными исследований распространения аллелей гена CYP2D6 в российской [34] и европейской популяциях [103].

Для статистической обработки данных пациенты разделены на две сбалансированные по численности группы по принципу наличия/отсутствия нефункциональных аллелей гена, которые с нормальным метаболизмом назвали «нормальные метаболизаторы» (76), носители со сниженным метаболизмом «слабые метаболизаторы» (69).

Анализ клинико-генетических корреляций показал, что группы больных гормонозависимым РМЖ были однородны, сопоставимы по возрасту, ИМТ, статусу курения, стадиям заболевания, гистологическим характеристикам. Средний возраст в группе женщин с нормальным метаболизмом составил $47,6 \pm 5,9$ лет, в группе со сниженным метаболизмом $47,1 \pm 6,5$ лет.

Среди больных отсутствовала корреляция между риском развития патологии эндометрия и генетическими полиморфизмами, детерминирующими степень ферментативной активности CYP2D6. а также не было показано влияния на этот процесс таких факторов как возраст, индекс массы тела, курение, клинико-морфологические характеристики первичной опухоли, состояние овариального стероидогенеза, о чем свидетельствуют и другие исследователи [27, 34, 37, 96].

Анализ корреляции между аллелями CYP2D6*3, *4, *6 и толщиной эндометрия, частотой развития гипертрофии показал зависимость частоты и интенсивности утолщения эндометрия от длительности гормонотерапии тамоксифеном у женщин в менопаузе, не имеющих аллелей, снижающих активность фермента – «нормальные метаболизаторы». Очевидно, в постменопаузе присутствует эффект воздействия высоких концентраций эноксифена у «нормальных метаболизаторов», носящий кумулятивный характер.

Анализ динамики гипертрофии эндометрия за период исследования показал ее обнаружение (рост) на этапе 3 месяцев наблюдения (40% в сравнении с 23,2% в группе «слабых метаболизаторов»; $p=0,034$). Вероятно, трехмесячного интервала

лечения тамоксифеном было достаточно для реализации основного эстрогеноподобного эффекта препарата.

Среди нормальных метаболизаторов в менопаузе отмечена тенденция к снижению концентрации эстрадиола через 6 месяцев в среднем в 1,35 [95% ДИ: 0,98; 1,86] раз ($p = 0,076$) по сравнению с концентрацией через 3 месяца терапии, через 9 месяцев отмечалось статистически значимое снижение по сравнению с концентрацией через 3 месяца терапии в 1,53 [95% ДИ: 1,11; 2,11] раз ($p = 0,006$).

Мета-анализ различий по частоте гипертрофии эндометрия показал статистически значимое увеличение частоты случаев гипертрофии среди «нормальных метаболизаторов» по сравнению со «слабыми метаболизаторами» (ОШ = 1,88; 95% ДИ = 1,27-2,79; $p = 0,002$) для всех периодов наблюдения.

У больных в пременопаузе со сниженным метаболизмом толщина эндометрия была меньшей, чем в группе с нормальным метаболизмом. Можно предположить, что эстрогенный эффект тамоксифена у «нормальных метаболизаторов» имеет временный характер (в пределах менструального цикла).

Корреляционный анализ толщины эндометрия и концентрации эстрадиола выявил положительную связь между ними на протяжении всего срока исследования среди пациенток с активными и неактивными аллелями гена CYP2D6, что свидетельствует о риске гиперстимуляции яичников, повышении выработки эстрадиола [74].

На корреляцию генотипа CYP2D6 с толщиной эндометрия могут воздействовать факторы эндокринного характера, однако в понимании эндокринных механизмов приводятся разноречивые данные [74, 51]. Изменение метаболической активности фермента CYP2D6, обусловленное полиморфизмами CYP2D6*3, *4, *6 может модифицировать риск развития гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном по поводу гормонозависимого РМЖ [5].

Проведенные исследования показали, что факторами риска развития гипертрофии эндометрия у больных гормонозависимым РМЖ на фоне приема тамоксифена являются: медикаментозно-индуцированный менопаузальный

статус, прекращение менструальной функции на фоне проведенной химиотерапии, стимуляция овариального стероидогенеза, метаболическая активность фермента CYP2D6 с активными аллельными вариантами, определяющими эффективность тамоксифена.

Отсутствие статистически значимых различий в показателях состояния эндометрия между группами пациенток с различным CYP2D6 генотипом и определение некоторых положительных корреляционных тенденций свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения метаболической активности фермента CYP2D6 в отношении механизмов влияния на овариальный, тканевой стероидогенез с включением в фармакогенетическое тестирование дополнительных факторов.

По результатам выполненного исследования и поставленных задач определены факторы риска развития патологических процессов эндометрия на фоне лечения тамоксифеном гормонозависимого РМЖ. Факторами риска являются индуцированный менопаузальный статус, гиперстимуляция яичников и повышение продукции эстрадиола (гиперэстрогения), проведение химиотерапии при сохранной менструальной функции с развитием аменореи на фоне терапии тамоксифеном, длительность терапии тамоксифеном, наличие кист яичников, овариальная супрессия [38, 27, 9, 11, 31, 19, 28, 35, 76]. Молекулярно-генетическое тестирование аллельных вариантов CYP2D6 может быть рассмотрено как прогностический фактор гипертрофии эндометрия только в сочетании с дополнительными данными эндокринного характера, однако дает фундаментальную основу понимания фармакогенетического механизма воздействия тамоксифена на эндометрий и требует дальнейшего изучения.

Разработан алгоритм клинической диагностики больных РМЖ, получающих адъювантное лечение тамоксифеном, который включает: гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза, ТВ-УЗИ (оценка формы внутреннего слоя матки, толщины, границы с миометрием, структуры, эхогенность) с доплеровским сканированием маточных сосудов (по показаниям), аспирационная биопсия,

гистероскопия с биопсией (по показаниям), РДВМ с морфологическим исследованием только при наличии аномального маточного кровотечения, диспансерное наблюдение больных с патологией эндометрия с ежегодным динамическим контролем, включающим определение концентрации эстрадиола и ФСГ для оценки функции яичников (биохимическое тестирование – 4 раза в год) с целью выявления возобновления функции яичников после индуцированной химиотерапией аменореи (уровень ФСГ в сыворотке крови менее 30МЕ/мл, эстрадиола – более 40пг/мл), алгоритм наблюдения за категорией больных с диагностированными кистами яичников с динамикой ежегодного осмотра для решения вопроса о целесообразности их хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что факторами риска развития гипертрофии эндометрия у больных гормонозависимым РМЖ на фоне приема тамоксифена являются: медикаментозно-индуцированный менопаузальный статус, стимуляция овариального стероидогенеза, наличие ретенционных кист яичников, метаболическая активность фермента CYP2D6 с активными аллельными вариантами, определяющими эффективность тамоксифена.

На фоне терапии тамоксифеном у части больных отмечаются супрафизиологические уровни эстрадиола, наиболее выражен этот эффект у больных с сохранной менструальной функцией до начала лечения. Данный феномен ранее не был описан в литературе и требует дополнительных, более крупных исследований, в том числе с точки зрения влияния на прогноз ГР+РМЖ и РЭ. Эффект наблюдался у всех больных, вне зависимости от наличия инактивирующих аллелей в гене CYP2D6, однако у больных без сниженного метаболизма персистенция высоких уровней эстрадиола при отсутствии динамики ФСГ была более выражена, чем у больных с инактивирующими аллелями.

Гипертрофия эндометрия чаще развивалась у больных без инактивирующих аллелей в гене CYP2D6, а также чаще коррелировала у данной группы больных с высокими уровнями эстрадиола. У больных в менопаузе эффект влияния инактивирующих аллелей на толщину эндометрия также был получен, однако его интенсивность и сроки развития свидетельствуют о принципиально разном механизме воздействия тамоксифена на эндометрий в зависимости от функционального состояния яичников. Результаты исследования в дальнейшем могут быть использованы для совершенствования понимания механизма воздействия тамоксифена на органы женской репродуктивной системы.

ВЫВОДЫ

1. На фоне адъювантной терапии тамоксифеном у больных раком молочной железы патологические изменения эндометрия выявлены у 499 (9,36%) из 5331 пациенток [95% ДИ: 8,61; 10,17].

2. Рак эндометрия диагностирован у 7 (0,13%) пациенток, получавших адъювантную терапию тамоксифеном; среди пациенток, у которых выявлены патологические изменения эндометрия по УЗИ, частота рака эндометрия составила 1,4%.

3. На фоне адъювантной терапии тамоксифеном увеличение возраста больных на каждый год статистически значимо ассоциировано со снижением шансов выявления патологических изменений эндометрия в среднем в 1,02 раза [95% ДИ: 1,01; 1,03] ($p < 0,001$); возраст ≥ 60 лет статистически значимо ассоциирован со снижением шансов выявления патологии эндометрия в 1,4 раза [95% ДИ: 1,15; 1,69] ($p < 0,001$).

4. Тамоксифен вызвал патологическое повышение уровня эстрадиола у 39,4% пациенток в пременопаузе (выше верхней границы референсных значений для овуляции, составлявшей 251 пг/мл).

5. Патологическое повышение уровня эстрадиола вследствие приема тамоксифена статистически значимо ассоциировалось с гипертрофией эндометрия у больных в пременопаузе 92,3% против 35,0% ($p = 0,004$).

6. Увеличение концентрации эстрадиола в 2 раза через 3 месяца терапии тамоксифеном статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов развития гипертрофии эндометрия в среднем в 1,56 раза [95% ДИ: 1,11; 2,43] ($p = 0,025$) и увеличением шансов развития гипертрофии эндометрия через 9 месяцев терапии в среднем в 1,63 раза [95% ДИ: 1,12; 2,71] ($p = 0,025$). Увеличение концентрации эстрадиола в 2 раза через 9 месяцев терапии тамоксифеном было статистически значимым предиктором увеличения риска развития гипертрофии

эндометрия через 9 месяцев терапии (ОШ для увеличения концентрации в 2 раза = 2,62 [95% ДИ: 1,42; 5,9], $p = 0,007$).

7. Гипертрофия эндометрия на фоне адъювантной терапии тамоксифеном чаще наблюдалась у пациенток без инактивирующих аллелей CYP2D6 на 3 месяце наблюдения: 40% в группе «нормальных метаболизаторов» по сравнению с 23,2% в группе «слабых метаболизаторов» ($p=0,034$).

8. Проведенный мета-анализ показал, что среди «нормальных метаболизаторов» тамоксифена наблюдается значимо более высокая частота случаев гипертрофии эндометрия по сравнению со «слабыми метаболизаторами» (ОШ = 1,88; 95% ДИ = 1,27-2,79; $p = 0,002$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Алгоритм рутинного наблюдения за больными, принимающими тамоксифен по поводу раннего РМЖ, в отсутствии жалоб со стороны больной должен включать ежегодное ультразвуковое исследование органов малого таза с последующей консультацией гинеколога и онколога с совместным обсуждением тактики в случае развития гипертрофии эндометрия. Подобная стратегия позволит избежать досрочного неоправданного прекращения приема гормонотерапевтического агента и выполнить весь план адъювантной эндокринотерапии РМЖ.

2. РДВМ при наличии ультразвуковых признаков гипертрофии эндометрия на фоне приема тамоксифена целесообразно проводить только при наличии дополнительных клинических данных (аномального кровотечения из половых путей, наличия дополнительных ультразвуковых патологических признаков, наличия полипов эндометрия). С учетом медианы развития гипертрофии и карциномы эндометрия, РДВМ целесообразно проводить при отсутствии аномальных маточных кровотечений, но при наличии других подозрений не ранее, чем через 9 месяцев терапии тамоксифеном.

3. Перевод больных на альтернативные режимы адъювантной гормонотерапии с использованием ИА при развитии гипертрофии эндометрия является оправданной стратегией рутинной клинической практики для минимизации инвазивных диагностических манипуляций.

4. Исследование уровня эстрадиола на фоне терапии тамоксифеном каждые 3 месяца целесообразно проводить в течение первого года терапии у больных с сохранной менструальной функцией до начала терапии с целью уточнения статуса овариального стероидогенеза.

5. С учетом особенностей овариального стероидогенеза в сочетании с выраженной положительной корреляцией уровня эстрадиола с толщиной эндометрия у больных без инактивирующих аллелей в гене CYP2D6,

фармакогенетическое тестирование целесообразно проводить у больных на старте терапии в совокупности с другими клиническими тестами (исследование уровня эстрадиола, ФСГ + УЗИ) с целью прогнозирования степени негативного влияния тамоксифена на эндометрий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИА – ингибиторы ароматазы

МТД – мониторинг терапевтического действия

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДВМ – раздельное диагностическое выскабливание матки

РВ–ПЦР – полимеразная цепная реакция в реальном времени

РМЖ – рак молочной железы

РЭ – рак эндометрия

ТАМ – тамоксифен

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГТ – фармакогенетическое тестирование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХТ – химиотерапия

СМИА – метод хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах

HER2 – эпидермальный фактор роста человека

Ki-67 – индекс пролиферативной активности

PR – рецепторы прогестерона

RFU – относительная единица флуоресценции

SDS – додецил сульфат натрия

TNM – международная классификация стадий злокачественных новообразований

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белицкий, Г. А. Лекарственный канцерогенез: факторы риска и возможности предотвращения / Г. А. Белицкий, К. И. Кирсанов, Е. А. Лесовая, М. Г. Якубовская // Успехи биологической химии. – 2020. – Т. 60. – С. 173–226.
2. Божок, А. А. Современные взгляды на роль овариальной супрессии в лечении пациенток с гормонозависимым раком молочной железы: новости SABCS-2017 / А. А. Божок. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 47–51. DOI 10.17650/1994-4098-2018-14-1-47-51
3. Савельева, М.И. Влияние полиморфизмов гена CYP2C19 на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена / М. И. Савельева, А. К. Игнатова, Ю. С. Панченко [и др.] // Современная онкология. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 28–32.
4. Савельева, М.И. Возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии рака молочной железы тамоксифеном: описание клинических случаев / М.И. Савельева, И.А. Дудина, Ю.С. Захаренкова [и др.]. // Современная онкология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 24–30. DOI 10.26442/18151434.2019.1.190248
5. Горяинова, А. Ю. Генотипы CYP2D6*3, *4, *6 и гипертрофия эндометрия у больных раком молочной железы на фоне терапии тамоксифеном / А.Ю. Горяинова, Н.Ю. Усман, А.В. Рубанович [и др.]. – DOI 10.24075/vrgmu.2023.041 // Вестник РГМУ. – 2023. – № 5. – С. 19–26.
6. Гуляева, Л. Ф. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе / Л.Ф. Гуляева, В.А. Вавилин, В.В. Ляхович // Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы. – 2000. – № 57. – С. 1–85.
7. Денисов, М. С. Состояние эндометрия у больных гормонозависимой формой рака молочной железы / М. С. Денисов, М. В. Киселева, И. Ю. Агибалов // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 39–

40.

8. Дмитриева, Е. В. Состояние эндометрия у женщин, получающих адъювантную терапию тамоксифеном после хирургического лечения рака молочной железы / Е.В. Дмитриева, О.А. Пустотина, И.Н. Костин // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2013. – № S5. – С. 219–224.

9. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 252 с.

10. Кантемирова, Б. И. Изоферменты цитохрома P450 / Б. И. Кантемирова, Н.В. Тимофеева, В.И. Григанов, А.А. Шилова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 15–18.

11. Ингерлейб, М. Б. Полный справочник анализов и исследований в медицине / М. Б. Ингерлейб. – Москва : Омега-Л, 2014. – 500 с. ISBN 978-5-370-03176-2.

12. Горяинова, А. Ю. Индукция овариального стероидогенеза как дополнительный потенциальный фактор риска прогрессирования у пременопаузальных пациенток с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы, получающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии / А. Ю. Горяинова, А. И. Стукань, Е. В. Лымарь [и др.]. // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 9. – С. 131–138. DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-9-131-138

13. Савельева, М. И. Исследование генетических полиморфизмов системы биотрансформации тамоксифена при раке молочной железы: предварительные результаты / М.И. Савельева, И. А. Дудина, Ю.С. Захаренкова [и др.]. // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – № 1. – С. 29–34. DOI 10.24411/2588-0527-2019-10039

14. Клиническая фармакогенетика : учебное пособие для студентов медицинских вузов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 245 с. – ISBN 978-5-9704-0458-4.

15. Корчагина, Р. П. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков (CYP2C9, CYP4F2, CYP2D6, GSTM1, GSTT1) и гена VKORC1 в популяциях коренных этносов Северной Сибири : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Корчагина Роза Павловна. – Новосибирск, 2012. – 16 с.

16. Кузьмина, Л. П. Роль полиморфных генов системы биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе профессиональных аллергодерматозов / Л.П. Кузьмина, Н.И. Измерова, М.М. Коляскина // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 7. – С. 17–23.

17. Минченкова, А. В. Специфическое влияние тамоксифена на эндометрий женщин, принимающих препарат в комплексном лечении рака молочной железы / А.В. Минченкова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2007. – № 2. – С. 90–91.

18. Герасимов, А. В. Морфологические и ультразвуковые особенности эндометрия у больных раком молочной железы с высоким риском вторичных опухолей / А.В. Герасимов, С.Э. Красильников, А.Г. Кедрова [и др.] // Клиническая практика. – 2015. – № 3-4(23). – С. 39–47.

19. Протасова, А. Э. Обоснованные подходы к диагностике и лечению тамоксифен-индуцированных состояний эндометрия у больных раком молочной железы / А. Э. Протасова, И. А. Солнцева, А.А. Цыпурдеева [и др.]. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 6. – С. 69–78. DOI 10.17816/JOWD67669-78

20. Горяинова, А. Ю. Особенности овариального стероидогенеза и гипертрофия эндометрия на фоне адъювантной терапии тамоксифеном у пациенток в пременопаузе с гормонозависимым раком молочной железы / А.Ю. Горяинова, А.И. Стукань, А.И. Трофименко, А.А. Мещеряков. // Опухоли

женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 111–120. DOI 10.17650/1994-4098-2022-18-4-111-120

21. Парсаданян, А. М. Адьювантная терапия антиэстрогенами диссеминированного рака молочной железы / А.М. Парсаданян, И.А. Чернопятова. Текст : электронный // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 10(41). – С. 68–70. – URL: <https://research-journal.org/wp-content/uploads/2011/10/10-4-41.pdf#page=68>. – Дата публикации: 16.11.2015. – DOI 10.18454/IRJ.2015.41.051

22. Коваленко, Е.И. Побочные эффекты адьювантной гормонотерапии / Е.И. Коваленко, И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой [и др.]. // Медицинский совет. – 2018. – № 10. – С. 64–69. DOI 10.21518/2079-701X-2018-10-64-69

23. Казачков, Е.Л. Полипы эндометрия: современная морфологическая классификация (обзор литературы) / Е.Л. Казачков, Е.Е. Воропаева, А.А. Рогозина [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 4(148). – С. 73–77.

24. Стенина, М.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы / М.Б. Стенина, Л. Г. Жукова, И.А. Королева [и др.]. // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 3, s2-1. – С. 145–182. DOI 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09

25. Рак молочной железы : клинические рекомендации : год утверждения 2021 / разработчик Ассоциация онкологов России [и др.]. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379?ysclid=lsbdyic4ql722861585>. – Дата публикации: 28.01.2021.

26. Рак тела матки и саркомы матки : клинические рекомендации : год утверждения 2021 / разработчик Ассоциация онкологов России [и др.]. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379?ysclid=lsbdyic4ql722861585>. – Дата публикации: 28.08.2021.

27. Захаренкова, Ю.С. Роль факторов риска в отдалённой токсичности тамоксифена для персонализации терапии: фармакоэпидемиологическое исследование / Ю.С. Захаренкова, И.А. Дудина, А.К. Игнатова [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2017. – № 2. – С. 33–34.

28. Савельева, М. И. Новые возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии тамоксифеном (обновлённый систематический обзор) / М. И. Савельева, И. В. Поддубная. // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2020. – № 1. – С. 42–56. DOI 10.37489/2588-0527-2020-1-42-56

29. Семиглазов, В. Ф. Адъювантная гормонотерапия пременопаузальных женщин с ER+-раком молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов, В. Ю. Лифанова. // Медицинский совет. – 2017. – № 6. – С. 156–159. DOI 10.21518/2079-701X-2017-6-156-159

30. Семиглазов, В. Ф. Оправданно ли продление адъювантной гормонотерапии рака молочной железы? / В. Ф. Семиглазов, В. С. Аполлонова. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-9-74-79 // Медицинский совет. – 2020. – № 9. – С. 74–79.

31. Полянских, Л. С. Современные представления о селективных модуляторах рецепторов эстрогенов / Л.С. Полянских, М.А. Петросян, С.Н. Морозкина, Е. В. Базиян. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 6. – С. 99–106. DOI 10.17816/JOWD68699-106

32. Сычев, Д. А. Практическое использование фармакогенетического тестирования для персонализации применения противоопухолевых лекарственных средств: обзор регламентирующих документов / Д. А. Сычев, И. А. Захарова, В. Г. Кукес // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2011. – № 3(49). – С. 61–67.

33. Савельева, М. И. Фармакогенетические особенности II фазы биотрансформации тамоксифена: систематический обзор / М. И. Савельева, И. А. Урванцева, А. К. Игнатова [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2017. – № 1. – С. 10–15.

34. Любченко, Л. Н. Фармакогенетическое тестирование аллельных вариантов гена CYP2D6 при гормоноположительном раке молочной железы / Л. Н. Любченко, М. Г. Филиппова, Т. А. Шендрикова [и др.]. // Успехи молекулярной онкологии. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 57–66. – DOI 10.17650/2313-805X-2017-4-3-57-66

35. Цырлина, Е. В. Кисты яичников и гиперэстрогения как результат терапии тамоксифеном больных раком молочной железы репродуктивного возраста / Е. В. Цырлина // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 863–870.

36. Чекалова, М. А. Особенности ультразвуковой диагностики патологических состояний эндометрия на фоне приема тамоксифена при раке молочной железы (обзор литературы) / М. А. Чекалова, М. И. Борисова. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 37–42. – DOI 10.17650/1994-4098-2020-16-1-37-42

37. Шендрикова, Т. А. Роль аллельных вариантов гена семейства цитохрома 2D6 в развитии резистентности к гормонотерапии тамоксифеном у больных раком молочной железы : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шендрикова Татьяна Анатольевна. – Москва, 2018. – 25 с.

38. Горяинова, А. Ю. Эндокринная терапия рака молочной железы: канцерогенные эффекты тамоксифена / А. Ю. Горяинова, А. И. Стукань, С. В. Мурашко [и др.]. // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 15. – С. 20–24. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-15-20-24

39. Протасова, С. Э. Эндометриальный рак: современные представления о скрининге / С. Э. Протасова, М. С. Собивчак, Н. Н. Байрамова [и др.]. // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 4. – С. 662–672. – DOI 10.17816/KMJ2019-662

40. Stearns, V. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine / V. Stearns, M. D. Johnson, J. M. Rae [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2003. – Vol. 95, iss. 23. – Pp. 1758–1764.

41. Aggelis, V. Advances in Endocrine-Based Therapies for Estrogen Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer / V. Aggelis, S. R. D. Johnston. // Drugs. – 2019. – Vol. 79, iss. 17. – Pp. 1849–1866. – DOI 10.1007/s40265-019-01208-8

42. Breast Cancer : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®) : Version 1.2024 - January 25, 2024 / National Comprehensive Cancer Network. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. – Text : electronic.

43. Smith, R. A. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening / R.A. Smith, D. Manassaram-Baptiste, D. Brooks [et al.]. // CA. – 2015. – Vol. 65, iss. 1. – Pp. 30–54. – DOI 10.3322/caac.21261

44. Siegel, R. L. Cancer Statistics, 2021 / R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, A. Jemal. – DOI 10.3322/caac.21654 // CA. – 2021. – Vol. 71, iss. 1. – Pp. 7–33.

45. Mulder, T.A.M. Clinical CYP2D6 Genotyping to Personalize Adjuvant Tamoxifen Treatment in ER-Positive Breast Cancer Patients: Current Status of a Controversy / T.A.M. Mulder, M. de With, M. Del Re [et al.]. – DOI 10.3390/cancers13040771. – Text : electronic // Cancers (Basel). – 2021. – Vol.13, iss.4. – URL: <https://doi.org/10.3390/cancers13040771>. – Date of publication: 12.021.2021.

46. Goetz, M. P. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy / M.P. Goetz, K. Sangkuhl, H.J. Guchelaar [et al.]. – DOI 10.1002/cpt.1007 // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2018. – Vol. 103, iss. 5. – Pp. 770–777.

47. Sanchez-Spitman, A.B. Clinical pharmacokinetics and pharmacogenetics of tamoxifen and endoxifen / A.B. Sanchez-Spitman, J.J. Swen, V.O. Dezentje [et al.]. // *Expert review of clinical pharmacology*. – 2019. – Vol. 12, iss. 6. – Pp. 523–536. – DOI 10.1080/17512433.2019.1610390

48. Comparative uterotrophic effects of endoxifen and tamoxifen in ovariectomized Sprague-Dawley rats / K. M. Schweikart, S. R. Eldridge, S. L. Safgren [et al.]. – DOI 10.1177/0192623314525688 // *Toxicologic pathology*. – 2014. – Vol. 42, iss. 8. – Pp. 1188–1196.

49. Cronin-Fenton, D. P. Tamoxifen and CYP2D6: A Controversy in Pharmacogenetics / D.P. Cronin-Fenton, P. Damkier. // *Advances in pharmacology*. – 2018. – Vol. 83. – Pp. 65–91. – DOI 10.1016/bs.apha.2018.03.001

50. Drögemöller, B.I. CYP2D6 as a treatment decision aid for ER-positive non-metastatic breast cancer patients: a systematic review with accompanying clinical practice guidelines / B.I. Drögemöller, G.E. B. Wright, J. Shih [et al.]. // *Breast cancer research and treatment*. – 2019. – Vol. 173, iss. 3. – Pp. 521–532. – DOI 10.1007/s10549-018-5027-0

51. Regan, M. M. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial / M.M. Regan, B. Leyland-Jones, M. Bouzyk [et al.]. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2012. – Vol. 104, iss. 16. – Pp. 441–451. – DOI 10.1093/jnci/djs304

52. Jin, Y. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment / Y. Jin, Z. Desta, V. Stearns [et al.]. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2005. – Vol. 97, iss. 1. – Pp. 30–39. – DOI 10.1093/jnci/dji005

53. Dorji, P.W. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 polymorphisms in Sout-heat and East Asian populations: A systematic review / P.W. Dorji, G. Tshering, K. Na-Bangchang. // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2019. – Vol. 44, iss. 4. – Pp. 508–524. – DOI 10.1111/jcpt.12835

54. De Censi, A. Effect modifiers of low dose tamoxifen in a randomized trial in breast non-invasive disease / A. De Censi, M. Puntoni, H. Johansson [et al.]. // *Clinical cancer research*. – 2021. – Vol. 27, iss. 13. – Pp. 3576–3583– DOI 10.1158/1078-0432.CCR-20-4213

55. Sanchez-Spitman, A.B. Effect of CYP2C19 genotypes on tamoxifen metabolism and early-breast cancer relapse / A.B. Sanchez-Spitman, J.J. Swen, V. O. Dezentjé [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-79972-x. – Text : electronic // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11, iss. 1.. – Date of publication: 11.01.2021. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79972-x>

56. Chen, Y. Effect of Genetic Variability in 20 Pharmacogenes on Concentrations of Tamoxifen and Its Metabolites / Y. Chen, L. A. Marcath, F. M. Eliassen [et al.]. – Text : electronic // *Journal of personalized medicine*. – 2021. – Vol. 11, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.3390/jpm11060507>. – Date of publication: 04.06.2021. – DOI 10.3390/jpm11060507.

57. Emons, G. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug / G. Emons, A. Mustea, C. Tempfer. – DOI 10.3390/cancers12092535. – Text : electronic // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol.12, iss.9. – URL: <https://doi.org/10.3390/cancers12092535>. – Date of publication: 07.09.2020.

58. Amant, F. Endometrial cancer / F. Amant, P. Moerman, P. Neven [et al.]. // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, iss. 9484. – Pp. 491–505. – DOI 10.1016/S0140-6736(05)67063-8

59. Jayaraman, S. Endoxifen, an Estrogen Receptor Targeted Therapy: From Bench to Bedside / S. Jayaraman, J. M. Reid, J. R. Hawse, M. P. Goetz. – DOI10.1210/endo/bqab191. – Text : electronic // *Endocrinology*. – 2021. – Vol.162, iss.12. – URL: <https://doi.org/10.1210/endo/bqab191>. – Date of publication: 01.12.2021.

60. Günaldı, M. Evaluation of endometrial thickness and bone mineral density based on CYP2D6 polymorphisms in Turkish breast cancer patients receiving tamoxifen treatment / M. Günaldı, M. Erkisi, C. U. Afşar [et al.]. // *Pharmacology*. – 2014. – Vol. 94 , iss. 3-4. – Pp. 183–189. – DOI 10.1159/000363304

61. Kim, J. Five-year changes in ovarian function restoration in premenopausal patients with breast cancer taking tamoxifen after chemotherapy: An ASTRRA study report / H. J. Kim, W. C. Noh, S. J. Nam [et al.]. // *European journal of cancer*. – 2021 Jul. – Vol. 151. – Pp. 190–200. – DOI 10.1016/j.ejca.2021.03.017

62. Hansten, P. D. The Underrated Risks of Tamoxifen Drug Interactions / P.D. Hansten. // *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. – *Pharmacokinet*. – 2018. – Vol. 43, iss. 5. – Pp. 495–508. – DOI 10.1007/s13318-018-0475-9

63. Hertz, D. L. Tamoxifen and CYP2D6: a contradiction of data / D.L. Hertz, H.L. McLeod, W. J. Irvin Jr. 2011-0418 // *The oncologist*. – 2012. – Vol. 17, iss. 5. – Pp. 620–630. – DOI 10.1634/theoncologist.

64. Zhang, H. HMGB1 is a key factor for tamoxifen resistance and has the potential to predict the efficacy of CDK4/6 inhibitors in breast cancer / H. Zhang, J. Wang, J. Li [et al.]. // *Cancer science*. – 2021. – Vol. 112, iss. 4. – Pp. 1603-1613. – DOI 10.1111/cas.14813

65. Hoskins, J. M. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer / J.M. Hoskins, L. A Carey, H. L. McLeod. // *Nature reviews. Cancer*. – 2009. – Vol. 9, iss. 8. – Pp. 576–586. – DOI 10.1038/nrc2683

66. Ignatov, A. Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer: Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen / A. Ignatov, O. Ortmann. – Text : electronic // *Cancers* (Basel). – 2020. – Vol. 12, iss. 7. – URL: <https://doi.org/10.3390/cancers12071766>. – Date of publication: 02.07.2020. – DOI 10.3390/cancers12071766.

67. Bezerra, L. S. Impacts of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genetic Polymorphism in Tamoxifen Therapy for Breast Cancer / L.S. Bezerra, M.A. O. Santos-Veloso, N. da Silva Bezerra Junior [et al.]. // *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia*. – 2018. – Vol. 40, iss. 12. – Pp. 794–799. – DOI 10.1055/s-0038-1676303

68. Karle J., Influence of CYP2D6-genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer. *Breast* / J. Karle, J. Bolbrinker, S. Vogl [et al.]. // *Breast cancer research and treatment*. – 2013. – Vol. 139, iss. 2. – Pp. 553–560. – DOI 10.1007/s10549-013-2565-3

69. Jordan, V. C. 50th anniversary of the first clinical trial with ICI 46,474 (tamoxifen): then what happened? / V.C. Jordan. // *Endocrine-related cancer*. – 2021 Jan. – Vol. 28, iss. 1. – Pp. R11–R30. – DOI 10.1530/ERC-20-0335

70. Kauffman, R. P. Perils of prolonged ovarian suppression and hypoestrogenism in the treatment of breast cancer: Is the risk of treatment worse than the risk of recurrence? / R.P. Kauffman, C. Young, V.D. Castracane. – Text : electronic // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2021. – Vol. 525. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111181>. – Date of publication: 05.04.2021. – DOI 10.1016/j.mce.2021.111181.

71. Kim, M. K. Risk Factors for Tamoxifen-Induced Ovarian Hyperstimulation in Breast Cancer Patients / M. K. Kim, H.-C. Shin. – DOI 10.1016/j.clbc.2020.01.003 // *Clinical breast cancer*. – 2020. – Vol. 20, iss. 5. – Pp. 408–412.

72. Krauss, K. Endocrine Therapy in Early Breast Cancer / K. Krauss, E. Stickeler. // *Breast Care* (Basel). – 2020. – Vol. 15, iss. 4. – Pp. 337–346. – DOI 10.1159/000509362

73. Kubo, M. Adjuvant endocrine treatment for estrogen receptor (ER)-positive/HER2-negative breast cancer / M. Kubo.– Text : electronic // Chinese clinical oncology. – 2020. – Vol. 9, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.21037/cco-20-125>. – Date of publication: 22.06.2020. – DOI 10.21037/cco-20-125.

74. Lee, M. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen / M. Lee, J. Piao, M.J. Jeon. 17 // Yonsei medical journal. – 2020. – Vol. 61, iss. 4. – Pp. 317–322. – DOI 10.3349/ymj.2020.61.4.3

75. Malke, H. T. Maniatis, E. F. Fritsch and J. Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, X + 545 S., 61 Abb., 28 Tab. Cold Spring Harbor, N. Y. 1982. Cold Spring Harbor Laboratory / H. Malke. // Zeitschrift für allgemeine Mikrobiologie. – 1984. – Vol.24, iss. 1. – P.32. – DOI 10.1002/jobm.19840240107

76. Fleming, C. A. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy / C. A. Fleming, H. M. Heneghan, D. O'Brien [et al.]. // The British journal of surgery. – 2018. – Vol. 105, iss. 9. – Pp. 1098–1106. – DOI 10.1002/bjs.10899

77. Yamazaki, R. Ovarian hyperstimulation closely associated with resumption of follicular growth after chemotherapy during tamoxifen treatment in premenopausal women with breast cancer: a multicenter retrospective cohort study / R. Yamazaki, M. Inokuchi, S. Ishikawa [et al.].– Text : electronic // BMC Cancer. – 2020. – Vol. 20 , iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6549-5>. – Date of publication: 29.01.2020. – DOI 10.1186/s12885-020-6549-5.

78. Cohen, I. Ovarian Overstimulation and Cystic Formation in Premenopausal Tamoxifen Exposure: Comparison between Tamoxifen-Treated and Nontreated Breast Cancer Patients / I. Cohen, A. Figer, R. Tepper [et al.] // Gynecologic Oncology. – 1999. – Vol.72, iss. 2. – Pp. 202–207.

79. Goetz, M. P. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes / M.P. Goetz, J.M. Rae, V.J. Suman [et al.]. // *Journal of clinical oncology*. – 2005. – Vol. 23, iss. 36. – Pp. 9312– 9318. – DOI 10.1200/JCO.2005.03.3266

80. Goetz, M. P. Pharmacogenomic determinants of outcome with tamoxifen therapy: Findings from the randomized North Central Cancer Treatment Group adjuvant breast cancer trial 89-30-52 / M.P. Goetz, J.M. Rae, V. J. Suman [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2004. – Vol. 88, suppl. 1. – P. 35.

81 He, Y. Prospective Exploratory Study of the Effects of Postoperative Endocrine Medication on the Endometrium in Breast Cancer Patients / Y. He, Y. H. Li, Y. N. Geng [et al.].– Text : electronic // *International journal of general medicine*. – 2023. – Vol. 16. – Pp. 3677–3687. – URL: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S417965>. – Date of publication: 22.08.2023. – DOI 10.2147/IJGM.S417965.

82. Raglan, O. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature / O. Raglan, I. Kalliala, G. Markozannes [et al.] // *International journal of cancer*. – 2019. – Vol. 145, iss. 7. – Pp. 1719–1730.

83. Rodriguez-Antona, C. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer / C. Rodriguez-Antona, M. Ingelman-Sundberg // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25, iss. 11. – Pp. 1679–1691.

84. Shapiro, C. L. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer / C. L. Shapiro, A. Recht. // *The New England journal of medicine*. – 2001. – Vol. 344 , iss. 26. – Pp. 1997–2008. – DOI 10.1056/NEJM200106283442607

85 Lee, C. I. Simplified phenotyping of CYP2D6 for tamoxifen treatment using the N-desmethyl-tamoxifen/ endoxifen ratio / C. I. Lee, S. K. Low, R. Maldonado[et al.]. // *The Breast*. – 2020. – Vol. 54. – Pp. 229–234. – DOI 10.1016/j.breast.2020.10.008

86. Gingery, A. Skeletal and Uterotrophic Effects of Endoxifen in Female Rats / A. Gingery, U. T. Iwaniec, M. Subramaniam [et al.]. // *Endocrinology*. – 2017. – Vol. 158, iss. 10. – Pp. 3354–3368. – DOI 10.1210/en.2016-1871

87. Swerdlow, A. J. Ovarian cancer risk in premenopausal and perimenopausal women treated with Tamoxifen: a case-control study / A. J. Swerdlow, M. E. Jones. // *British journal of cancer*. – 2007. – Vol. 96, iss. 5. – Pp. 850–855. – DOI 10.1038/sj.bjc.6603605

88. Berliere, M. Tamoxifen and ovarian function / M. Berliere, F. P. Duhoux, F. Dalenc [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066616>. – Date of publication: 28.06.2013. – DOI 10.1371/journal.pone.0066616.

89. Vicus, D. Tamoxifen and the risk of ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers / D. Vicus, B. Rosen, J. Lubinski [et al.]. // *Gynecologic oncology*. – 2009. – Vol. 115, iss. 1. – Pp. 135–137. – DOI 10.1016/j.ygyno.2009.06.012

90. Neven, P. Tamoxifen Metabolism and Efficacy in Breast Cancer: A Prospective Multicenter Trial / P. Neven, L. Jongen, A. Lintermans [et al.]. // *Clinical cancer research*. – 2018. – Vol. 24, iss. 10. – Pp. 2312–2318. – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-17-3028

91. Sanchez-Spitman, A. Tamoxifen Pharmacogenetics and Metabolism: Results From the Prospective CYPTAM Study / A. Sanchez-Spitman, V. Dezentjé, J. Swen [et al.]. // *Journal of clinical oncology*. – 2019. – Vol. 37, iss. 8. – Pp. 636–646. – DOI 10.1200/JCO.18.00307

92. Tamoxifen. – DOI 10.1016/b978-0-444-53717-1.01503-1 // *Meyler's Side Effects of Drugs* / ed. J. K. Aronson. – 16th ed. – Amsterdam : Elsevier, 2016. – Pp. 682–701.

93. Hachisuga, T. The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma / T. Hachisuga, T. Kaku, K. Fukuda [et al.] // *Cancer*. – 1999. – Vol. 86, iss. 10. – Pp. 2090–2097.

94. Goetz, M. P. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen / M. P. Goetz, S. K. Knox, V. J. Suman [et al.]. // *Breast cancer research and treatment*. – 2007. – Vol. 101, iss. 1. – Pp. 113–121. – DOI 10.1007/s10549-006-9428-0

95. Fleming, L. The impact of medication side effects on adherence and persistence to hormone therapy in breast cancer survivors: A quantitative systematic review. / L. Fleming, S. Agnew, N. Peddie [et al.]. // *The Breast*. – 2022. – Vol. 64. – Pp. 63–84. – DOI 10.1016/j.breast.2022.04.010

96. Dieudonné, A-S. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen / A-S. Dieudonné, D. Lambrechts, D. Smeets [et al.]. // *Annals of oncology*. – 2014. – Vol. 25, iss. 1. – Pp. 90–95. – DOI 10.1093/annonc/mdt399

97. Thota, K. Detection of Cytochrome P450 Polymorphisms in Breast Cancer Patients May Impact on Tamoxifen Therapy / K. Thota, K. Prasad, M. V. Basaveswara Rao. // *Asian Pacific journal of cancer prevention*. – 2018. – Vol. 19, iss. 2. – Pp. 343–350. – DOI 10.22034/APJCP.2018.19.2.343

98. Tornio, A. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update // A. Tornio, J. T. Backman. // *Advances in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 83. – Pp. 3–32. – DOI 10.1016/bs.apha.2018.04.007

99. Ferriss, J. S., Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches / J. S. Ferriss, B. K. Erickson, I.-M. Shih, A. N. Fader. – DOI 10.1136/ijgc-2021-002753 // *International journal of gynecological cancer*. – 2021. – Vol. 31, iss. 8. – Pp. 1165–1174.

100. Wang, T. Pharmacogenetics of tamoxifen therapy in Asian populations: from genetic polymorphism to clinical outcomes / T. Wang, Y. Zhou, G. Cao. // *European journal of clinical pharmacology*. – 2021. – Vol. 77, iss. 8. – Pp. 1095–1111. – DOI 10.1007/s00228-021-03088-y

101. Wijayabahu, A. T. Uterine cancer in breast cancer survivors: a systematic review / A. T. Wijayabahu, K. M. Egan, L. Yaghjyan. // *Breast cancer research and treatment*. – 2020. – Vol. 180, iss. 1. – Pp. 1–19. – DOI 10.1007/s10549-019-05516-1

102. Zanger, U. M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry / U. M. Zanger, S. Raimundo, M. Eichelbaum. // Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. – 2004. – Vol. 369, iss. 1. – Pp. 23–37. – DOI 10.1007/s00210-003-0832-2

103. Zembutsu, H. Pharmacogenomics toward personalized tamoxifen therapy for breast cancer / H. Zembutsu. // Pharmacogenomics. – 2015. – Vol. 16, iss. 3. – Pp. 287–296. – DOI 10.2217/pgs.14.171

104. Zeng, Z. CYP2D6 polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a metaanalysis / Z. Zeng, Y. Liu, Z. Liu. // Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2013. – Vol. 72, iss. 2. – Pp. 287–303. – DOI 10.1007/s00280-013-2195-9