

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНОТЕРАПИИ ТАМОКСИФЕНОМ

Е.И. Коваленко, Л.В. Манзюк, И.Б. Кононенко, О.П. Гребенникова

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в литературе, о побочных эффектах гормонотерапии тамоксифеном.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 20 лет.

Результаты. Гормонотерапия является высокоэффективным и в целом хорошо переносимым лечением гормонозависимого рака молочной железы. Тем не менее существует ряд побочных эффектов, которые могут снижать качество жизни пациенток и служить причиной преждевременной отмены препаратов. В статье описаны основные побочные эффекты тамоксифена, способы их предупреждения и коррекции.

Заключение. Ряд нежелательных явлений тамоксифена может быть предотвращен или скорректирован. Для сохранения удовлетворительного качества жизни пациенток врачам следует уделять больше внимания побочным эффектам, действительно его снижающим, и не проявлять избыточной активности по поводу клинически не значимых нежелательных явлений.

Ключевые слова: Гормонотерапия, тамоксифен, побочные эффекты.

SIDE EFFECTS OF HORMONAL THERAPY WITH TAMOXIFEN

E.I. Kovalenko, L.V. Manzyuk, I.B. Kononenko, O.P. Grebennikova

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data available in literature on side effects of hormonal therapy with tamoxifen.

Materials and Methods. The review includes data from foreign and Russian academic articles found in PubMed on the subject published over the past 20 years.

Results. Hormonal therapy is highly effective and generally well-tolerated treatment of hormone-dependent breast cancer. However, there are a number of adverse effects that can reduce the quality of life of patients and can be a reason for premature discontinuation of the drugs. The article describes the major side effects of tamoxifen, ways of their prevention and correction.

Conclusion. A number of tamoxifen adverse events can be prevented or corrected. To maintain satisfactory quality of life of patients oncologists should pay more attention to those side effects that really deteriorate patients' quality of life and not to be too anxious and fussy about those which are clinically insignificant.

Keywords: hormonal therapy, tamoxifen, side effects.

Гормонотерапия (ГТ) является неотъемлемой частью адъювантного лечения гормонозависимого (люминальный А и В подтипы) рака молочной железы (РМЖ), на долю которого приходится 70–75% опухолей.

Применение адъювантной ГТ при раннем РМЖ привело к значительному улучшению безрецидивной и общей выживаемости [1, 2]. В сознании врачей-онкологов ГТ ассоциируется с хорошо

переносимым лечением с низкой частотой побочных эффектов. В крупных рандомизированных исследованиях досрочное прекращение лечения из-за плохой переносимости встречалось довольно редко [1]. Позднее наблюдательные исследования выявили более высокий процент пациенток, прекращающих ГТ досрочно (22–35% к 5-му году). Значимыми факторами, связанными с прерыванием лечения, являлись старший возраст,

сопутствующие заболевания, стоимость лечения и его побочные эффекты [3, 4].

Большая часть побочных эффектов ГТ связана с эстрогенной депривацией, обусловленной как механизмом действия препаратов, так и менопаузой, наступившей в ходе химиотерапии или целенаправленного выключения функции яичников.

Тамоксифен является золотым стандартом адъювантной ГТ около 40 лет. Несмотря на широкое внедрение ингибиторов ароматазы в схемы адъювантной терапии, согласно рекомендациям экспертов Сан-Галлена, применение одного тамоксифена в течение 5 лет является достаточным лечением для больных с низким риском прогрессирования заболевания [5]. По механизму действия препарат представляет собой селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ЭР), действующий в некоторых тканях как их антагонист, в других — как частичный агонист. Противоопухолевый эффект тамоксифена обусловлен его антагонистическим действием — конкурентной блокадой ЭР. Эстрогенная депривация на фоне тамоксифена приводит к развитию таких побочных эффектов, как приливы и перепады настроения. В других органах-мишенях, таких как кости, матка и сердечно-сосудистая система, тамоксифен действует как агонист ЭР, с чем связаны его как положительные, так и отрицательные эффекты. Тамоксифен положительно влияет на состояние костной, сердечно-сосудистой систем и липидный профиль, но может вызывать и серьезные побочные эффекты, такие как тромбозы/тромбоэмболии и рак эндометрия [6, 7, 8].

Приливы и другие менопаузальные симптомы

Приливы являются наиболее частым побочным эффектом ГТ. Под приливами понимают комплекс вазомоторных симптомов, сопровождающихся ощущением внезапного жара и покраснения в области лица, шеи, верхней части груди с последующей интенсивной потливостью и даже ознобом. Ночная потливость, сердцебиение, тревожность также являются частыми симптомами и могут быть весьма мучительны для женщин [9]. Механизм развития приливов не вполне ясен. Считается, что ключевую роль играет дисфункция центра тер-

морегуляции, расположенного в гипоталамусе. Интенсивность, частота и длительность приливов определяются индивидуальной предрасположенностью каждой пациентки и порогом чувствительности центра терморегуляции к минимальным изменениям температуры тела [10]. В проспективном исследовании было показано, что больные РМЖ с менопаузой, возникшей на фоне основного лечения, значительно чаще испытывали приливы средней и тяжелой степени по сравнению с женщинами с естественной менопаузой — 51% против 19% [9].

Собственно ГТ тамоксифеном вызывает приливы примерно у 40–50% пациенток [8, 11]. По некоторым данным, частота их может достигать 80%, при этом 30% пациенток расценивают их как тяжелые [11].

Наиболее эффективным методом купирования приливов является заместительная гормональная терапия, абсолютно противопоказанная больным РМЖ, т.к. она удваивает риск рецидива болезни и значимо повышает частоту контралатерального рака [12]. Эффективность антидепрессантов — ингибиторов обратного захвата серотонина (венлафаксин, флуоксетин, пароксетин, циталопрам и пр.) в уменьшении частоты и выраженности приливов на 14–58% доказана в рандомизированных исследованиях [11, 13]. Однако наиболее частыми побочными эффектами этих препаратов являются головная боль, сухость во рту, тошнота, головокружение, потеря аппетита, запоры. Кроме того, многие из них подавляют СYP2D6 — основной печеночный фермент, превращающий тамоксифен в его активный метаболит эноксифен [14]. В наименьшей степени подавляет СYP2D6 венлафаксин (Велаксин), эффективность которого в дозе 37,5–75 мг/день при приливах доказана в рандомизированных исследованиях [14].

Способностью достоверно снижать частоту и выраженность приливов обладают и противоэпилептические препараты — габапентин (Нейронтин) в дозе 300–900 мг/день и прегабалин (Лирика) в дозе 50–150 мг/день [14]. Фитоэстрогены и изофлавоноиды, содержащиеся в различных продуктах и растениях, не продемонстрировали свое преимущество над плацебо [14, 15]. Примечательно, что в уменьшении приливов ярко выражен эффект плацебо: в некоторых исследованиях он достигал 50% [15].

В уменьшении вазомоторных симптомов большое значение имеет образ жизни пациентов: избегание таких провокационных факторов, как стресс, кофеин, горячая, острая пища и напитки, теплые помещения, ванна; избегание перегрева за счет охлаждения воздуха в комнатах, легкой одежды, потребления холодных напитков и пищи. Существенную роль также играют отказ от курения, поддержание оптимального веса (ИМТ до 27 кг/м²), регулярная физическая активность и применение методов релаксации (йога, медитация, восточные гимнастики и др.), в некоторых случаях — акупунктура [10, 11, 14–16].

Лечение приливов должно быть максимально индивидуализировано, в первую очередь необходимо проведение беседы относительно образа жизни пациентки. В случаях выраженного снижения качества жизни возможно применение медикаментозной терапии (венлафаксин, прегабалин, габапентин).

К другим симптомам, обусловленным как менопаузой, так и приемом тамоксифена, относят перепады настроения, панические атаки, нарушение сна, депрессию, суицидальные мысли. Частота депрессии, обусловленной приемом тамоксифена, варьирует от 1 до 17% [17]. Описаны также суицидальные попытки, возникающие на фоне приема тамоксифена [18]. Механизм развития психических расстройств обусловлен снижением уровня серотонина и плотности серотониновых рецепторов в головном мозге на фоне эстрогенной депривации, а их выраженность связана с индивидуальным конституциональным полиморфизмом серотонинергической системы [19]. Некоторые пациентки могут быть особо чувствительны к влиянию уровня эстрогенов на эмоциональное состояние, что требует внимательного отношения к репортируемым побочным эффектам для раннего выявления депрессивных расстройств и их коррекции совместно с психотерапевтами и психиатрами. Подбор соответствующей терапии, включая антидепрессанты, поможет снизить частоту отказов от гормонотерапии.

Набор веса является одним из наиболее волнующих пациенток побочных эффектов лечения и традиционно ассоциируется с тамоксифеном. Примерно 36–50% пациенток наби-

рают вес в ходе всего периода адъювантной терапии и в отдаленные сроки после нее [20]. Большинство исследований, сравнивающих ГТ тамоксифеном с плацебо (исследования по профилактике РМЖ) или с ингибиторами ароматазы, в адъюванте не выявило статистических различий в изменении веса между группами. В то же время химиотерапия значимо ассоциировалась с набором веса [20–23]. Таким образом, миф, что именно тамоксифен вызывает увеличение массы тела, не подтверждается данными исследований. Учитывая негативное влияние избыточного веса на течение болезни, пациенткам необходимо рекомендовать здоровое питание с преобладанием овощей и фруктов и регулярные физические нагрузки [16].

Гинекологические эффекты тамоксифена

Агонистическое действие тамоксифена на женские репродуктивные органы проявляется в виде целого спектра доброкачественных изменений, включая полипы эндометрия и шейки матки, гиперплазию, кистозную атрофию эндометрия, аденомиоз, кисты яичников, а также возможными злокачественными новообразованиями — карциномой эндометрия и саркомой тела матки [24].

Эффект тамоксифена на эпителий влагалища обусловлен как его агонистическим, так и антагонистическим действием. Клинически это проявляется, с одной стороны, увеличением выделений, с другой — сухостью и диспареунией (болезненным половым актом). Агонистическое действие тамоксифена на эпителий шейки матки не увеличивает частоту дисплазии и рака шейки матки [24]. У женщин в пременопаузе тамоксифен может увеличивать продукцию эстрогенов яичниками, приводя к формированию кист, которые обычно не требуют каких-либо специальных вмешательств [24].

Клинически действие тамоксифена проявляется увеличением выделений из влагалища, кровотечением, а также нарушением менструального цикла у женщин в пременопаузе [24].

Значимо ухудшает качество жизни такой побочный эффект ГТ, как сексуальная дисфункция, выражающаяся снижением сексуального влечения, сухостью влагалища, диспареунией. Частота диспареунии на фоне тамоксифена

составляет около 30%, что ниже, чем при приеме ингибиторов ароматазы (50%) [25]. В лечении сексуальной дисфункции применяют как фармакологические, так и нефармакологические методы. Психологическое и сексуальное консультирование семейных пар, начатое как можно раньше, помогает разрешить ряд сексуальных проблем более чем у половины пациенток [26]. Для лечения сухости влагалища и диспареунии применяют прежде всего негормональные препараты: вагинальные увлажнители и лубриканты, лидокаиновый гель [27]. Применение CO₂-фракционной лазерной терапии, способствующей восстановлению слизистой влагалища за счет образования коллагена и усиления васкуляризации, также снижает выраженность дискомфорта во время сексуального акта [27]. Возможность применения локальной эстроген-содержащей гормональной терапии у больных РМЖ в виде кремов, свечей, колец и других форм — наиболее эффективного способа купирования сухости и диспареунии — по-прежнему является предметом дискуссии. В одном когортном исследовании показано, что применение локальной гормональной терапии не приводит к повышению риска рецидива РМЖ. При этом в других исследованиях отмечалось повышение уровня эстрадиола в плазме на фоне его местного применения [27]. С учетом этих данных, согласно рекомендациям Американского колледжа акушеров и гинекологов, местная эстроген-содержащая гормональная терапия может назначаться только при полной неэффективности негормональных воздействий [28].

Наиболее частой патологией эндометрия при приеме тамоксифена являются эндометриальные полипы, которые обнаруживаются в 8–36% против 0–10% у нелеченых женщин. По своему морфологическому строению они отличаются от обычных нарушением эпителиальной дифференцировки и наличием фиброза, что обуславливает трудности при их резекции. Частота малигнизации этих полипов может достигать 3–10,7% [29].

У женщин в постменопаузе в 1,3–20% наблюдений развивается гиперплазия эндометрия (против 0–10% у не получавших тамоксифен) [30]. Диагноз гиперплазии может быть поставлен только морфологически при обнаружении

пролиферации эндометрия с клеточной атипией или без нее. При наличии атипичной гиперплазии риск рака эндометрия составляет около 23%, при типичной гиперплазии — 2% [24].

На фоне приема тамоксифена возможно также развитие кистозной атрофии эндометрия — так называемой «тамоксифеновой слизистой», и, как следствие, обнаружение множественных кист [24]. При распространении кист за пределы эндометрия, в миометрий, диагностируется аденомиоз. Частота аденомиоза в 3–4 раза выше у женщин на тамоксифене по сравнению с общей популяцией [31]. Кистозные изменения, как правило, не малигнизуются [24].

Карцинома эндометрия является одним из самых грозных, хотя и редких, осложнений длительной терапии тамоксифеном. В клинических исследованиях рак эндометрия диагностируется у 0,3–0,8% пациенток в менопаузе на фоне тамоксифена против 0,06–0,21% на фоне ингибиторов ароматазы [8]. Продолженная терапия тамоксифеном до 10 лет увеличивает частоту рака эндометрия до 3,1% против 1,6% в группе контроля [32]. Мета-анализ, проведенный Объединенной группой по изучению раннего рака молочной железы (EBCTCG), выявил статистически значимое увеличение частоты рака эндометрия при 5-летнем приеме тамоксифена по сравнению с плацебо в 2,5 раза ($2P < 0,0001$), а также увеличение частоты смертей от этой патологии ($P = 0,0008$). Однако риск был минимальным у женщин моложе 55 лет. У пациенток в возрасте 55–69 лет 15-летний кумулятивный риск рака эндометрия составил 3,8% против 1,1% в группе сравнения [33].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является наиболее простым и доступным методом для оценки состояния органов малого таза. В диагностике патологии эндометрия УЗИ обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью [24]. У большинства женщин в постменопаузе на фоне приема тамоксифена отмечается утолщение эндометрия до 9–13 мм (против 4–5,4 мм в норме) с наличием множественных кист — так называемый вид «швейцарского сыра» [24]. Выявление на УЗИ утолщенного эндометрия при отсутствии каких-либо симптомов зачастую является поводом для выраженной тревоги

и проведения инвазивных диагностических процедур с биопсией эндометрия, неоднократных на протяжении всей адъювантной терапии, что иногда приводит к ятрогенным повреждениям матки и часто — к необоснованной отмене препарата [34, 35]. При этом, независимо от определяемой на УЗИ толщины эндометрия, морфологически у 50–70% пациенток диагностируется атрофия эндометрия или клинически не значимая простая гиперплазия. Эндометриальная карцинома при этом может выявляться при любой толщине эндометрия, в том числе и нормальной [24, 36]. Множественные исследования, посвященные определению толщины эндометрия, при которой с высокой чувствительностью и специфичностью можно было бы диагностировать эндометриальную карциному, так не пришли к единому знаменателю.

С учетом низкой специфичности УЗИ при раке эндометрия, относительной редкости этой патологии, ранних клинических проявлений в виде кровянистых выделений или кровотечений из влагалища некоторые международные рекомендации не поддерживают регулярные обследования в виде УЗИ и особенно биопсии эндометрия у бессимптомных пациенток [16, 37, 38]. До начала терапии тамоксифеном рекомендуется гинекологическое обследование. Женщины в перименопаузе, с учетом крайне низкого риска развития рака эндометрия, при отсутствии жалоб должны проходить лишь обязательные ежегодные гинекологические осмотры [16, 38]. Любые кровянистые выделения из влагалища у женщин в постменопаузе, получающих тамоксифен, должны являться основанием для тщательного обследования. Выявленная гиперплазия эндометрия с наличием клинических проявлений служит поводом для смены ГТ.

Тромбоэмболические осложнения

Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия являются серьезными нежелательными явлениями ГТ. Эти осложнения регистрировались с частотой 1,9–4,5% на фоне адъювантной ГТ тамоксифеном [8]. В исследованиях по профилактическому применению тамоксифена у здоровых женщин отмечено двукратное повышение относительного риска венозных тромбо-

эмболических событий, исключая тромбофлебиты поверхностных вен (ОР 1,9, 95% ДИ 1,4–2,6, $P < 0,0001$) [39]. Эти риски сопоставимы с таковыми при приеме оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии [39]. В адъювантных исследованиях в группе тамоксифена по сравнению с плацебо отмечалось 1,5–7,1-кратное увеличение риска венозной тромбоэмболии, в большей степени у пациенток в постменопаузе, хотя 40% случаев регистрировались после крупных хирургических вмешательств, т.е. были ситуационными [40]. Собственно риск, обусловленный приемом именно тамоксифена, оценить затруднительно, т.к. тромбоэмболические осложнения зависят в том числе от целого ряда сопутствующих заболеваний и состояний. Наличие в анамнезе тромбоэмболии и тромбозов глубоких вен, семейная история тромбоэмболических событий, гиперкоагуляция, в том числе и наследственная, наличие сопутствующих предрасполагающих факторов (ожирение, сахарный диабет, выраженное варикозное расширение вен) служат поводом для выбора ИА в качестве ГТ с учетом более низкой вероятности тромбоэмболических осложнений.

Заключение. РМЖ является самой распространенной злокачественной опухолью у женщин. Около 70% опухолей являются гормонально чувствительными, что предполагает проведение ГТ как в адъювантной терапии, так и при распространенных формах заболевания. ГТ в целом хорошо переносится пациентками, особенно если она назначается с учетом всех факторов риска и сопутствующих заболеваний. Мировые тенденции в последнее время заключаются в увеличении продолжительности приема адъювантной ГТ до 10 лет, что способствует дальнейшему снижению риска рецидива и смерти [32]. Врачам следует больше внимания уделять побочным эффектам, действительно снижающим удовлетворительное качество жизни пациенток, и не проявлять избыточной активности по поводу клинически не значимых нежелательных явлений. Разъяснения пациенткам пользы ГТ, необходимости поддержания здорового образа жизни и физической активности крайне важны для предотвращения многих побочных эффектов и повышения приверженности к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
2. *Davies C.* et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2011; 27:771–778.
3. *Font R.* et al. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia; *Br J Cancer*, 2012; 107:1249–1256.
4. *Barron T.* et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 2007; 109: 832–9.
5. *Curigliano G., Burstein H.J., P. Winer E.* et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1700–1712.
6. *Osborne O.* et al. Estrogen receptors in breast cancer therapy. *Sci Med*, 1996; 3: 32–41.
7. *Dutertre M.* et al. Molecular mechanisms of selective estrogen receptor modulator (SERM) action. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000; 295:431–437.
8. *Perez E.A.* Safety profiles of tamoxifen and aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol*, 2007; 18, 8: 26–35.
9. *Mar Fan H.G.* et al. Menopausal symptoms in women undergoing chemotherapy-induced and natural menopause: a prospective controlled study. *Ann Oncol*, 2010; 21: 983–7.
10. *Morrow P.* et al. Hot flushes: a review of pathophysiology and treatment modalities. *Oncologist* 2011; 16: 1658–64.
11. *Moraska A.R.* et al. Management of hot flushes in breast cancer patients. *EJCMO* 2012; 4:1.
12. *Holmberg L.* et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 475–82.
13. *L'Esperance S.* et al. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2013; 21:1461–74.
14. *Wisniewska I.* et al. The pharmacological and hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors. *Breast Cancer* 2016; 23: 178–182.
15. *Kligman L.* et al. Management of hot flushes in women with breast cancer. *Curr Oncol* 2010; 17:81–6.
16. NCCN Guidelines version 3.2017.
17. *Lee K.C., Ray G.T., Hunkeler E.M.* et al. Tamoxifen treatment and new-onset depression in breast cancer patients. *Psychosomatics*. 2007;48(3):205–210.
18. *Kornreich C., Dan B, Vandriette Y.* Suicidal Risk in a Patient Receiving Tamoxifen Treatment for Breast Cancer *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010; 12(2).
19. *Thompson D.S., Spanier C.A., Vogel V.G.* The relationship between tamoxifen, estrogen, and depressive symptoms. *Breast J*. 1999;5(6):375–382.
20. *Nyrop K.A.* et al. Weight gain during adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer: what is the evidence? *Breast Cancer Rea Treat* 2016 Jul, 158(2): 203–17.
21. *Saquib N.* et al. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Rea Treat* 2007 Oct;105(2): 177–86.
22. *Sestak I.* et al. Weight change associated with anastrozole and tamoxifen treatment in postmenopausal women with or at high risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Rea Treat* 2012 Jul; 134(2): 727–34.
23. *Day R.* et al. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Clin Oncol* 1999 Sep; 17(9): 2659–69.
24. *Polin S.* et al. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging*, 2008, 8; 135–145.
25. *Baumgart J., Nilsson K., Evers A.S.* et al. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause*. 2013;20:162–8.
26. *Schover L.R.* Counseling cancer patients about changes in sexual function. *Oncology (Williston Park)*. 1999;13:1585–91; discussion 1591–2, 1595–6.
27. *Taylor C.E., Meisel J.L.* Management of Breast Cancer Therapy-Related Sexual Dysfunction. *Oncology (Williston Park)*. 2017 Oct 15;31(10):726–9.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;127:e93–e96.

29. *Schlesinger C.* et al. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:302–11.
30. *Cheng W.F.* et al. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol.* 1997;66:233–7.
31. *Cohen I.* et al. Adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen: a new entity? *Gynecol Oncol.* 1995;58:86–91.
32. *Davies C.* et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013 Mar 9;381(9869):805–16.
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2011 Aug 27;378 (9793):771–84.
34. *Liedman R.* et al. Disaccordance between estimation of endometrial thickness as measured by transvaginal ultrasound compared with hysteroscopy and directed biopsy in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Anticancer Res* 2006 20(6C): 4889–92.
35. *Gerber B.* et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000 15; 18(20): 3464–70.
36. *Mourits M.J.* et al. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 1999;73:21–6.
37. American college of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006 Jun; 107 (6): 1475–8; *Breast Cancer* 2016; 23: 178–182.
38. *Senkus E., Kyriakides S., Ohno S.* et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015.
39. IBIS Investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet.* 2002;360:817–824.
40. *Deitcher S.* The Risk of Venous Thromboembolic Disease Associated with Adjuvant Hormone Therapy for Breast Carcinoma. *Cancer,* 2004 August 1, Vol 101; 3: 439–449.

АВТОРЫ

Коваленко Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина», Россия, Москва, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: eikovalenko@mail.ru

Kovalenko Elena I., Ph.D. in Medical Sciences, Research Associate of Outpatient Chemotherapy Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, eikovalenko@mail.ru

Манзюк Людмила Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина», Россия, Москва, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: L.Manzyuk@gmail.com

Manzyuk Lyudmila V., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Leading Research Associate of Outpatient Chemotherapy Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, L.Manzyuk@gmail.com

Конonenko Инесса Борисовна, кандидат медицинских наук, врач отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина», Россия, Москва, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: inessa.kononenko@mail.ru

Kononenko Inessa B., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Outpatient Chemotherapy Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, inessa.kononenko@mail.ru

Гребенникова Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра онкологии факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова») Министерства здравоохранения Российской Федерации. ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина», 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: olgrebennikova@gmail.com

Grebennikova Olga P., Ph.D. in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Oncology of Faculty of Continuing Professional Education of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: olgrebennikova@gmail.com