

# Приверженность эндокринотерапии тамоксифеном и удовлетворенность наблюдением женщин по поводу рака молочной железы у врача-гинеколога

Е.О. Голубенко<sup>✉1</sup>, М.И. Савельева<sup>2</sup>, В.В. Коренная<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

## Аннотация

**Введение.** Побочные эффекты эндокринотерапии тамоксифеном (ТАМ) снижают качество жизни больных раком молочной железы (РМЖ) и неблагоприятно влияют на соблюдение режима лечения. На фоне терапии ТАМ возрастает риск развития гиперплазии эндометрия (ГЭ) и других нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В настоящее время не разработаны и не утверждены алгоритмы наблюдения акушером-гинекологом пациенток, получающих ТАМ. Расходятся и мнения экспертов относительно диагностики и тактики их ведения при выявлении ГЭ на фоне приема ТАМ. В статье представлены результаты заключительного этапа опросного исследования, проведенного в 2017–2022 гг., целями которого являлись оценка приверженности эндокринотерапии и удовлетворенности наблюдением у врача-гинеколога женщин с РМЖ через 5 лет наблюдения, установление их взаимосвязи с выявленными ранее ассоциированными полиморфизмами генов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9* и *ABCB1*.

**Материалы и методы.** Из 120 пациенток с РМЖ, ранее прошедших первый фармакогенетический этап исследования, 54 опрошены с помощью специально разработанной анкеты. Из-за малочисленности выборки использовали дельта проценты ( $\Delta\%$ ) в каждой группе сравнения с порогом различий в 5%. Для оценки ассоциаций с изучаемыми генетическими полиморфизмами (ГП) применяли ранее полученные достоверные ассоциации НЛР с фармакогенетикой у приведенной категории пациенток.

**Результаты.** Распространенность всех НЛР, за исключением ГЭ, была выше в группе пациенток, отменивших ТАМ. За 5 лет наблюдения регулярно наблюдались у акушера-гинеколога 57,4% пациенток, реже 1 раза в год – 42,59%. Из всех опрошенных женщин удовлетворены регулярностью и качеством диспансерного наблюдения у врача-онколога 53,7%, у акушера-гинеколога – 33,33%. Все изучаемые НЛР, а именно ГЭ, приливы, астения, боли в костях и диспепсия, ассоциированные с различными ГП, преобладали в группе пациенток, прекративших прием ТАМ из-за непереносимости препарата ( $\Delta\%$ : 25,72, 6,97, 4,81, 6,97 и 24,52 соответственно), по сравнению с группой, в которой прием ТАМ продолжали.

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают роль изучаемых ГП в развитии НЛР при приеме ТАМ, но только системных (приливы, астения, боли в костях и диспепсия). В отношении ГЭ достоверных различий не получено, что требует проведения более масштабных исследований.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, тамоксифен, приверженность, фармакогенетика, цитохромы, полиморфизм

**Для цитирования:** Голубенко Е.О., Савельева М.И., Коренная В.В. Приверженность эндокринотерапии тамоксифеном и удовлетворенность наблюдением женщин по поводу рака молочной железы у врача-гинеколога. Гинекология. 2024;26(1):95–101. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202432

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило два препарата для профилактики рака молочной железы (РМЖ) у женщин из группы высокого риска: тамоксифен (ТАМ) и ралоксифен, которые уменьшают риск развития рака на 38% за 10 лет [1].

Несмотря на доказанные преимущества, использование ТАМ часто ограничено вследствие возникновения побочных эффектов эндокринотерапии (ЭТ), которые снижают качество жизни больных РМЖ и неблагоприятно влияют на соблюдение режима лечения [2]. Наиболее распространенными нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) при приеме ТАМ являются приливы, гинекологические симптомы (сухость влагалища, выделения), депрессия, забывчивость, изменение сна, увеличение массы тела и сни-

жение либидо [3, 4]. На фоне адьювантной терапии РМЖ ТАМ – селективным модулятором эстрогеновых рецепторов (ЭР) – возрастает риск развития гиперплазии эндометрия (ГЭ), поскольку ТАМ действует как антагонист ЭР на ткань МЖ и как агонист на эндометрий [5].

В связи с тем что отсутствуют точные данные о морфодинамике развития рака эндометрия (РЭ), изменения, которые предшествуют ему, усложняют его раннюю диагностику и рациональную терапию. По мнению большинства исследователей, фоновым состоянием эндометрия чаще всего является гиперпластический эндометрий, в котором в условиях длительной гиперэстрогении могут возникать диспластические изменения. Существует мнение о том, что дисплазия эндометрия развивается в результате длительной гормонотерапии [6, 7]. В настоящее время особенно акту-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉**Голубенко Екатерина Олеговна** – врач – акушер-гинеколог, соискатель ученой степени каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

**Савельева Марина Ивановна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250; SPIN-код: 2434-6458

**Коренная Вера Вячеславовна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1104-4415

✉**Ekaterina O. Golubenco** – obstetrician-gynecologist, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

**Marina I. Savelyeva** – D. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250; SPIN code: 2434-6458

**Vera V. Korennaya** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1104-4415

# Adherence to endocrine therapy with tamoxifen and satisfaction with follow-up of women with breast cancer by a gynecologist: A survey study

Ekaterina O. Golubenco<sup>✉1</sup>, Marina I. Savelyeva<sup>2</sup>, Vera V. Korennaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

## Abstract

**Background.** Side effects of endocrine therapy with tamoxifen (TAM) reduce the quality of life of patients with breast cancer (BC) and adversely affect treatment compliance. Against the background of treatment of BC with TAM, the risk of developing endometrial hyperplasia (EH) increases. At the moment, algorithms for monitoring patients receiving TAM by an obstetrician-gynecologist have not been developed and approved. There are also divergent opinions of experts regarding the diagnosis and management of patients in the detection of EH. This article presents the results of the final stage of the study in 2017–2022 – a survey study. The purpose of this study was to assess adherence to endocrine therapy and satisfaction with observation by a gynecologist of women with BC after 5 years of observation and their relationship with the identified early associated polymorphisms of the *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9* and *ABCB1* genes.

**Materials and methods.** 54 patients with BC, out of 120 who had previously passed the first pharmacogenetic stage of the study, were interviewed with specially designed questionnaire. Due to the small sample size, delta percentages ( $\Delta\%$ ) were used in each comparison group with a difference threshold of 5%. To assess associations with the studied genetic polymorphisms, previously obtained significant associations of adverse drug reactions with pharmacogenetics in the same patients were used.

**Results.** The prevalence of all adverse drug reactions (ADRs), with the exception of EH, was higher in the group of patients who canceled TAM. Over 5 years of follow-up, 57.4% of patients were regularly observed by an obstetrician-gynecologist, 42.59% of patients visited a gynecologist less than once a year. Of all the respondents, 53.7% of patients are satisfied with the regularity and quality of dispensary observation by an oncologist, 33.33% of patients are satisfied with the regularity and quality of dispensary observation by an obstetrician-gynecologist. All studied ADRs (EH, hot flashes, asthenia, bone pain and dyspepsia) associated with various genetic polymorphisms, prevailed in the group of patients who stopped taking TAM due to drug intolerance ( $\Delta\%$ : 25.72, 6.97, 4.81, 6.97 and 24.52 respectively) compared with the TAM-group.

**Conclusion.** The results obtained confirm the role of the studied genetic polymorphisms in the development of ADRs of TAM, but only systemic (hot flashes, asthenia, bone pain and dyspepsia). With regard to endometrial hyperplasia, no significant differences were obtained, which requires more extensive studies.

**Keywords:** breast cancer, tamoxifen, adherence, pharmacogenetics, cytochromes, polymorphism

**For citation:** Golubenco EO, Savelyeva MI, Korennaya VV. Adherence to endocrine therapy with tamoxifen and satisfaction with follow-up of women with breast cancer by a gynecologist: A survey study. *Gynecology*. 2024;26(1):95–101. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202432

альна проблема ГЭ и РЭ на фоне длительного приема ТАМ, т.к. заболеваемость патологией эндометрия связана с продолжительностью приема данного препарата [8, 9].

В настоящее время основными методами диагностики ГЭ являются ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, взятие аспирата из полости матки с последующим цитологическим исследованием, гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание и морфологическая оценка полученного материала. Несмотря на низкую специфичность УЗИ при дифференциальной диагностике патологии эндометрия, появившейся на фоне приема ТАМ, оно остается самым доступным и легко выполнимым исследованием. Следовательно, УЗИ по-прежнему следует считать ведущим методом ранней диагностики патологии эндометрия у больных РМЖ [9].

Мнения экспертов относительно диагностики и тактики ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия на фоне приема ТАМ противоречивы. Так, по мнению авторов, наблюдение у акушера-гинеколога и регулярное проведение УЗИ органов малого таза показаны только женщинам, принимающим ТАМ и находящимся в постменопаузе. Согласно консенсусу ESMO, ESGO, ESTRO, у женщин в постменопаузе, принимающих ТАМ, дополнительное обследование необходимо только при обнаружении толщины эндометрия более 11 мм или при наличии кровянистых выделений из половых путей [10]. Согласно клиническим рекомендациям «Рак молочной железы», одобренным Минздравом России, рутинное выполнение УЗИ и биопсии эндометрия (диагностическое выскабливание) при отсутствии жалоб не рекомендуется [11].

Однако многие авторы выступают за проведение ежегодного скрининга путем проведения трансвагинального УЗИ (ТВУЗИ). По данным P. Neven и соавт. (2000 г.), 50% женщин, длительно получавших ТАМ, испытывали ка-

кие-либо неблагоприятные эффекты в отношении эндометрия. Их исследования показали, что ТАМ удваивает риск развития РЭ у женщин в постменопаузе, который может быть и выше, что зависит от продолжительности приема препарата. Однако скрининг пациенток с РМЖ на наличие аномалий эндометрия возможен и во время приема ТАМ. Авторы предлагают начинать с оценки состояния эндометрия до начала приема ТАМ с использованием ТВУЗИ. Женщины с нормальной толщиной эндометрия до лечения должны проходить ежегодный скрининг с помощью ТВ-сонографии через 2–3 года после начала приема ТАМ. При утолщении эндометрия необходимо провести гистероскопию, т.к. единственным методом при ТВУЗИ, позволяющим исключить ГЭ, является тонкое линейное М-эхо-измерение данного внутреннего слизистого слоя матки [12].

По данным S. Sinawat и соавт. (2004 г.), распространенность аномально утолщенного эндометрия (более 5 мм при ТВУЗИ) значительно выше у пациенток, получавших ТАМ (58,57% против 10,71%;  $p=0,0001$ ). Пациентки, проходящие лечение ТАМ, имели относительный риск развития аномально утолщенного эндометрия, равный 5,61 (95% доверительный интервал – 2,65–11,86). Авторы утверждают, что существует реальная необходимость гинекологического наблюдения за такими пациентками для раннего выявления неопластических изменений эндометрия, которые могут возникнуть в результате применения ТАМ [13].

Согласно клиническим рекомендациям «Рак тела матки и саркомы матки», одобренным Минздравом России, прием ТАМ и возраст старше 55 лет являются факторами риска развития рака тела матки [14].

Важное исследование проведено S. Choi и соавт. в Южной Корее в 2010–2015 гг., в которое включены 60 545 женщин с РМЖ. У 140 (0,23%) пациенток развился РЭ в течение периода исследования. Среди подгруппы с доброкачественными

состояниями эндометрия отношение частоты инвазивных диагностических процедур к заболеваемости РЭ было выше у лиц моложе 40 лет, чем у лиц в возрасте 60 лет и старше. Соответственно, молодые женщины, перенесшие РМЖ, с доброкачественными заболеваниями эндометрия, ассоциированными с приемом ТАМ, имеют более высокий риск развития РЭ. С целью улучшения раннего выявления РЭ и избегания ненужных инвазивных процедур наблюдение врачом-гинекологом должно быть адаптировано к риску РЭ у молодых женщин, перенесших РМЖ [15]. По мнению авторов, больным РМЖ, получающим терапию ТАМ, кроме регулярного гинекологического наблюдения необходимо проводить УЗИ эндометрия [16, 17].

Большинство исследователей сходятся во мнении о необходимости регулярного наблюдения женщин, принимающих ТАМ, у акушера-гинеколога. Однако в настоящее время не разработаны алгоритмы наблюдения, не определена необходимая частота посещений, не обозначены в полной мере факторы риска, увеличивающие вероятность возникновения НЛР при приеме ТАМ, которые неминуемо будут вести к снижению приверженности пациенток терапии, что означает нарушение точного следования рекомендациям врача касательно выбора препарата и режима его дозирования.

Предрасполагает к возникновению НЛР, в том числе ГЭ, при приеме ТАМ и фармакогеномика. Различия в генах, кодирующих ферменты CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19, а именно CYP2D6\*4, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, а также полиморфного маркера гена ABCB1 (C3435T), кодирующего транспортный белок гликопротеина-P, могут быть основным фактором предрасположенности к возникновению побочных эффектов при приеме ТАМ, что, соответственно, приводит к снижению приверженности пациенток терапии.

В 2017–2022 гг. нами проведено клиническое когортное исследование, состоящее из 3 этапов.

На I этапе (2017 г.) осуществлено ретроспективное клинико-эпидемиологическое исследование с целью оценки распространенности и факторов риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин с РМЖ, наблюдающихся в онкологических диспансерах г. Москвы (n=230) [18].

На II этапе проведено фармакогенетическое исследование с целью анализа клинических проявлений осложнений ЭТ ТАМ и оценки взаимосвязи носительства генетических полиморфизмов (ГП) генов, кодирующих ферменты цитохромной системы P-450 и белки – транспортеры лекарственных средств, с развитием НЛР у пациенток с РМЖ. В нем участвовали 120 женщин с РМЖ, прошедших генетическое тестирование на полиморфизмы генов ферментов CYP и белков гликопротеина-P (Pg). В результате ассоциативного анализа показана их связь с развитием НЛР ТАМ, которая свидетельствует о клинической значимости ГП CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 и ABCB1.

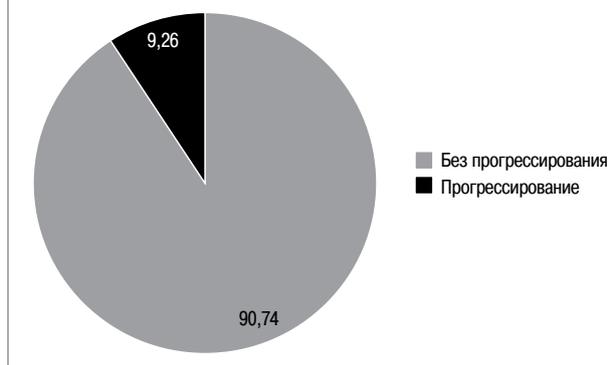
Обнаруженные нами достоверные ассоциативные связи между ГП ферментов метаболизма ТАМ и возникновением НЛР при его приеме стали основанием для проведения заключительного III этапа исследования, целью которого являлись оценка приверженности ЭТ и удовлетворенности наблюдением у акушера-гинеколога женщин с РМЖ через 5 лет наблюдения, установление их взаимосвязи с выявленными ранее ассоциированными полиморфизмами генов CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 и ABCB1.

## Материалы и методы

В исследовании с применением опросников участвовали 54 пациентки с РМЖ, ранее прошедшие первый фармакоге-

**Рис. 1. Оценка исходов заболевания пациенток с РМЖ, получающих ЭТ, через 5 лет наблюдения, %.**

**Fig. 1. Evaluation of disease outcomes of patients with breast cancer (BC) receiving endocrine therapy after 5 years of follow-up, %.**



нетический этап исследования. Опрос проводили по телефону или электронной почте. Анкета содержала вопросы о частоте амбулаторного наблюдения у онколога и гинеколога на протяжении 5 лет приема ТАМ, а также о степени удовлетворенности пациенток качеством амбулаторного наблюдения. Из-за малочисленности выборки в данном опросном исследовании (ОИ) для подсчета различий использована дельта процентов ( $\Delta\%$ ) в каждой группе сравнения с порогом различий в 5%. В проведенном ранее фармакогенетическом исследовании получены достоверные ассоциации НЛР с фармакогенетикой, что мы и применяли при описании полученных данных ОИ.

## Результаты и обсуждение

Анкету заполнили 54 (45%) пациентки. Прогрессирование заболевания выявлено у 5 (9,26%) опрошенных, у 49 (90,74%) заболевание протекает без прогрессирования (рис. 1). Регулярно и в той же дозе принимают ТАМ 32 (59,26%) опрошенных. Отменили прием ТАМ 22 (40,74%) опрошенных, из которых 9 – в связи с заменой на другой препарат – ингибитор ароматазы (ИА), а 13 – по причине самопроизвольного отказа от приема препарата в связи с его плохой переносимостью.

Распространенность всех НЛР, за исключением ГЭ, была выше в группе пациенток, отменивших ТАМ (табл. 1). Возможно, это связано с тем, что, по данным литературы, распространенность ГЭ тем выше, чем больше продолжительность приема ТАМ.

При сравнении подгрупп пациенток, которые отказались от приема ТАМ в связи с плохой переносимостью препарата и переходом на терапию препаратами ИА, НЛР были более распространены в 1-й подгруппе самопроизвольного отказа от приема препарата (табл. 2). Следует отметить, что пациентки, переведенные с терапии ТАМ на прием ИА, были достоверно старше, чем пациентки с плохой переносимостью терапии ТАМ ( $58,78 \pm 2,73$  vs  $51,08 \pm 10,3$  соответственно), что не противоречит клиническим рекомендациям по ведению пациенток с РМЖ.

За 5 лет наблюдения регулярно наблюдалась у акушера-гинеколога ( $\geq 1$  посещения в год) 31 (57,4%) пациентка, реже 1 раза в год – 23 (42,59%). Более подробная оценка кратности наблюдения у акушера-гинеколога за данный период наглядно продемонстрирована на рис. 2. Обращает на себя внимание различие между группами в регулярности наблюдения у акушера-гинеколога. Так, в группе пациен-

**Таблица 1. Распространенность НЛР при приеме ТАМ среди пациенток, продолжающих терапию, и пациенток, прекративших прием препарата****Table 1. Prevalence of adverse drug reactions (ADRs) with tamoxifen (TAM) in patients who continue and discontinued therapy**

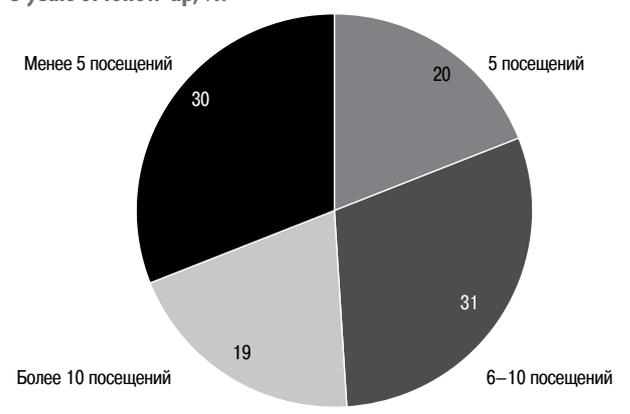
НЛР	Продолжают терапию, абс. (%)	Прекратили прием ТАМ, абс. (%)	Δ%
ГЭ	7 (21,88)	4 (18,18)	3,7
Приливы	21 (65,63)	17 (77,27)	-11,64
Астения	15 (46,88)	12 (54,55)	-7,67
БК	15 (46,88)	12 (54,55)	-7,67
Диспепсия	5 (15,63)	2 (22,22)	-6,59
Всего	32 (100)	22 (100)	0

**Таблица 2. Распространенность НЛР при приеме ТАМ среди пациенток, прекративших прием препарата****Table 2. Prevalence of ADRs when taking TAM in patients who discontinued therapy**

НЛР	Отказ от терапии ТАМ в связи с плохой переносимостью, абс. (%)	Отказ от терапии ТАМ в связи с переходом на ИА, абс. (%)	Δ%
ГЭ	3 (23,08)	1 (11,11)	11,97
Приливы	10 (76,92)	7 (77,78)	-0,88
Астения	8 (61,54)	4 (44,44)	17,13
БК	7 (53,85)	5 (55,56)	-1,71
Диспепсия	6 (46,15)	7 (77,78)	-31,63
Всего	13 (100)	9 (100)	0

ток, продолжающих терапию ТАМ, регулярно наблюдались у акушера-гинеколога 24 (75%), а в группе тех, кто прекратил прием ТАМ, – лишь 7 (31,82%). При этом в подгруппе пациенток, отказавшихся от приема ТАМ в связи с плохой переносимостью препарата (n=13), регулярность наблюдения являлась самой низкой – 7,69% (табл. 3). Обобщенные результаты ОИ представлены на рис. 3.

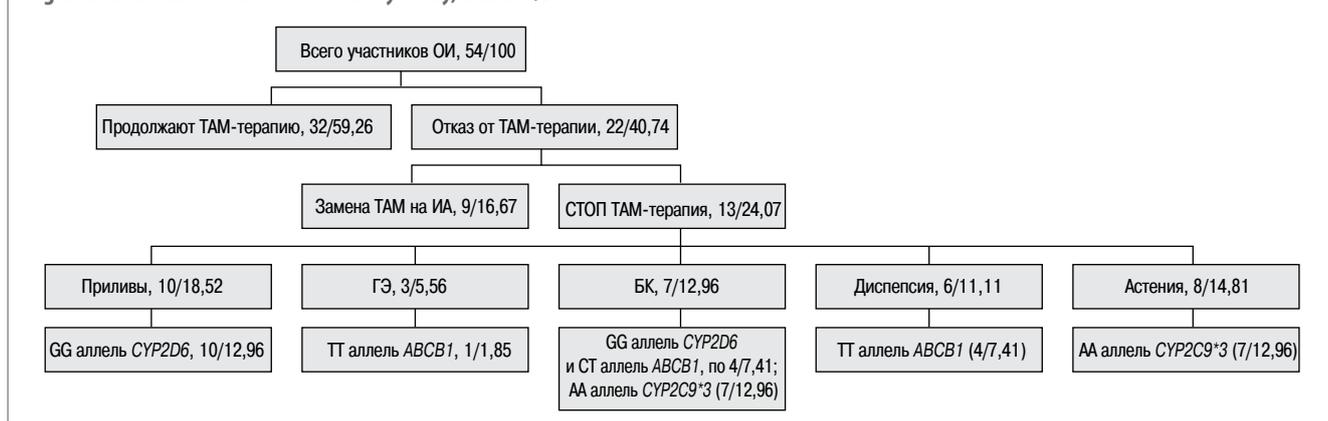
Из всех опрошенных удовлетворены регулярностью и качеством диспансерного наблюдения у врача-онколога 29 (53,7%), у акушера-гинеколога – 18 (33,33%); рис. 4. Удовлетворенность наблюдением у акушера-гинеколога отмечена выше в группе пациенток, которые продолжают прием ТАМ, составив 40,63% (n=13), тогда как в группе пациенток, отказавшихся от приема ТАМ, – 22,73% (n=5). Удовлетворенность наблюдением в подгруппе пациенток, отказавшихся от приема ТАМ в связи с возникновением НЛР,

**Рис. 2. Частота посещения акушера-гинеколога пациентками с РМЖ, получающими ЭТ, за 5 лет наблюдения, %.****Fig. 2. Frequency of visits to an obstetrician-gynecologist of patients with breast cancer receiving endocrine therapy during 5 years of follow-up, %.**

значительно ниже. Так, удовлетворены регулярностью и качеством наблюдения лишь 2 (15,34%) пациентки (табл. 3).

Регулярность наблюдения у врача-онколога оказалась выше. Так, не реже 1 раза в год посещали онколога 42 (77,78%) пациентки. Среди опрошенных 19 (35,19%) отметили, что направлены на консультацию к акушеру-гинекологу врачом-онкологом, а 35 (64,81%) заявили, что наблюдались у акушера-гинеколога по собственной инициативе. При этом почти у 1/2 (43,3%) женщин, прошедших опрос, наблюдались НЛР со стороны гинекологической сферы (приливы, ГЭ, аномальные маточные кровотечения и полипы эндометрия), которые требовали обращения к врачу-гинекологу как для коррекции выявленных нарушений, так и для своевременной их профилактики.

Нами проанализированы жалобы женщин во взаимосвязи с генетическими данными среди пациенток каждой из подгрупп. Среди пациенток, которые продолжили прием ТАМ (n=32, 100%), ГЭ во время приема препарата диагностирована у 7 (21,88%), аллель ТТ-гена *ABCB1* выявлен у 4 (12,5%); рис. 5. В указанной подгруппе у 21 (65,63%) пациентки отмечены жалобы на **приливы**, из которых у 9 (28,13%) отмечен GG аллель *CYP2D6*, характерный для быстрых метаболизаторов, ассоциированный, по нашим данным, с повышенной вероятностью возникновения приливов. Жалобы на **астению** предъявляли 15 (46,88%) человек, у всех из которых (46,88%) выявлен AA аллель гена *CYP2C9\*3*. Жалобы на боли в ко-

**Рис. 3. Обобщенные результаты ОИ, чел./%.****Fig. 3. Summarized results of the survey study, number/%.**

**Таблица 3. Регулярность наблюдения и удовлетворенность качеством наблюдения среди пациенток, продолжающих прием TAM, и пациенток, завершивших прием препарата**  
**Table 3. Regularity of follow-up and satisfaction with the quality of follow-up among patients who continue receiving TAM and patients who discontinued TAM therapy**

Параметр	Продолжают TAM-терапию, абс. (%)	СТОП TAM-терапия, абс. (%)	
		отмена TAM в связи с плохой переносимостью	отмена TAM в связи с переходом на ИА
Регулярное наблюдение (≥1 посещения в год)	24 (75)	7 (31,82)	
		1 (7,69)	6 (66,67)
Нерегулярное наблюдение (<1 посещения в год)	8 (25)	15 (68,18)	
		12 (92,3)	3 (33,33)
Удовлетворены наблюдением у акушера-гинеколога	13 (40,63)	5 (22,73)	
		2 (15,34)	3 (33,33)
Не удовлетворены наблюдением у акушера-гинеколога	19 (59,34)	17 (77,27)	
		11 (84,6)	6 (66,67)
Всего	32 (100)	22 (100)	
		13 (100)	9 (100)

стях (БК) предъявляли 15 (46,88%) пациенток, из которых у 8 (25%) выявлен GG аллель *CYP2D6*, у 7 (21,88%) – СТ аллель гена *ABCB1*, у всех пациенток данной группы (46,88%) – AA аллель гена *CYP2C9\*3*. Перечисленные аллели, по нашим данным, имели достоверную связь с возникновением БК. Жалобы на диспепсию высказывали 5 (15,63%) пациенток, из которых у 2 (6,25%) выявлен ТТ аллель гена *ABCB1*.

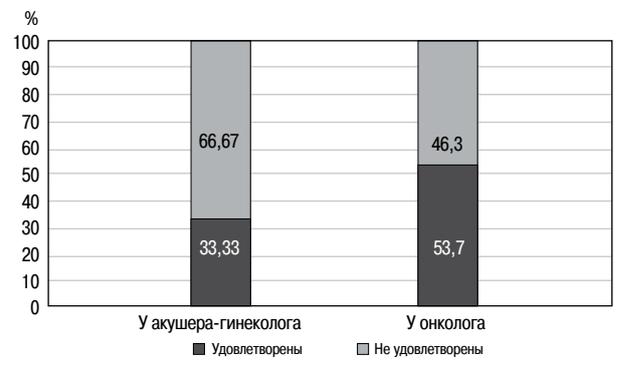
Среди пациенток, которые прекратили прием TAM в связи с переходом на ИА (n=9, 100%), приливы отмечали 7 (77,78%), из которых у 6 (66,67%) выявлен GG аллель *CYP2D6*, характерный для быстрых метаболизаторов (рис. 6). Жалобы на астению предъявляли 4 (44,45%) пациентки, у всех из которых выявлен AA аллель гена *CYP2C9\*3*. В данной подгруппе пациенток не зафиксировано ни одного случая ГЭ. Жалобы на БК предъявляли 5 (55,56%) пациенток, из которых у 4 (44,45%) выявлен GG аллель *CYP2D6*, у 2 (22,22%) – СТ аллель гена *ABCB1*, у всех пациенток данной группы (55,56%) – AA аллель гена *CYP2C9\*3*. Жалобы на диспепсию предъявляли 2 (22,22%) пациентки, у одной из которых (11,11%) выявлен ТТ аллель гена *ABCB1*.

Среди пациенток, которые самопроизвольно прекратили прием TAM в связи с плохой переносимостью препарата (n=13, 100%), 10 (76,92%) высказывали жалобы на приливы, из которых у 7 (53,85%) выявлен GG аллель *CYP2D6*, характерный для быстрых метаболизаторов (рис. 7). Жалобы на астению предъявляли 8 (61,54%) человек, из которых у 7 (53,85%) выявлен AA аллель гена *CYP2C9\*3*. В данной подгруппе пациенток ГЭ во время приема препарата диагностирована у 4 (30,77%) пациенток, аллель ТТ гена *ABCB1* – только у одной (7,69%). Жалобы на БК предъявляли 7 (53,85%) пациенток, из которых у 4 (30,77%) выявлен GG аллель *CYP2D6*, у 4 (30,77%) – СТ аллель гена *ABCB1*, у всех пациенток данной группы (53,85%) – AA аллель гена *CYP2C9\*3*. Перечисленные аллели, по нашим данным, имели достоверную связь с возникновением БК. Жалобы на диспепсию высказывали 6 (46,15%) пациенток, из которых у 4 (30,77%) выявлен ТТ аллель гена *ABCB1*.

Таким образом, выявленная тенденция возникновения более выраженных побочных эффектов у пациенток, которые являются носителями соответствующих полиморфизмов генов, кодирующих ферменты цитохромной системы P-450 и белки-транспортёры лекарственных средств, отмечена во всех подгруппах.

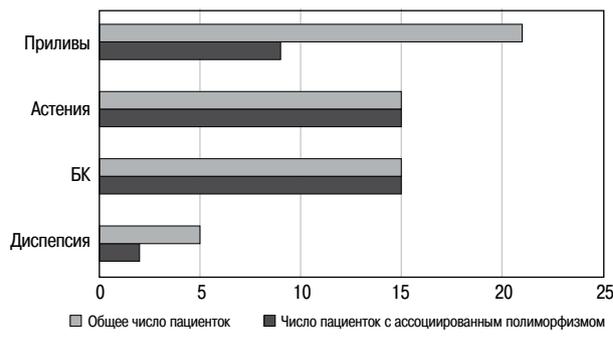
**Рис. 4. Оценка удовлетворенности врачевым наблюдением у акушера-гинеколога и онколога пациенток с РМЖ, находящихся на ЭТ, %.**

**Fig. 4. Evaluation of satisfaction with medical follow-up by an obstetrician-gynecologist and an oncologist in patients with breast cancer receiving endocrine therapy, %.**



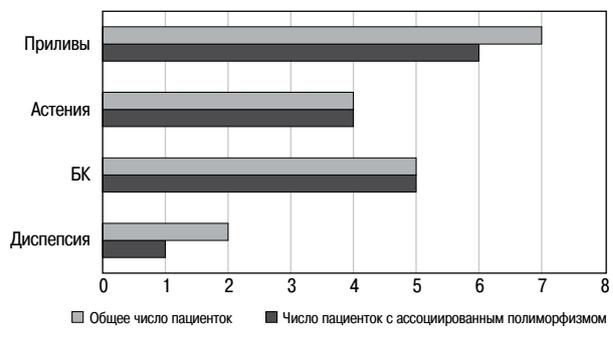
**Рис. 5. Взаимосвязь генотипов и жалоб в подгруппе пациенток, продолживших прием TAM (n=32).**

**Fig. 5. Relationship between genotypes and complaints in a subgroup of patients who continued receiving TAM (n=32).**



**Рис. 6. Взаимосвязь генотипов и жалоб в подгруппе пациенток, прекративших прием TAM в связи с переходом на ИА (n=9).**

**Fig. 6. Relationship between genotypes and complaints in a subgroup of patients who discontinued TAM due to switching to an aromatase inhibitor (n=9).**



Сравнительный анализ частоты встречаемости взаимосвязей НЛР TAM с носительством ГП (рис. 8) в 3 группах пациенток: продолжающих прием TAM (n=32), переведенных на прием ИА (n=9), прекративших прием TAM из-за непереносимости (n=13), позволяет сделать следующие выводы:

1) ГЭ, ассоциированная с носительством аллеля ТТ гена *ABCB1*, реже встречались в группе пациенток с заменой

ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  -12,5) и чаще в группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  4,81), чем в группе пациенток, продолжающих прием ТАМ;

2) **приливы**, ассоциированные с носительством GG аллеля гена *CYP2D6*, характерного для быстрых метаболизаторов, чаще встречались в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  38,54) и в группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  25,72), чем в группе пациенток, продолжающих прием ТАМ;

3) **астения**, ассоциированная с носительством AA аллеля гена *CYP2C9\*3*, реже встречалась в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  -2,43) и чаще в группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  6,97), чем в группе пациенток, продолжающих прием ТАМ;

4) **БК**, ассоциированные с носительством GG аллеля гена *CYP2D6*, чаще встречались в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  19,45) и в группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  5,77); с носительством СТ аллеля гена *ABCB1* чаще встречались в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  0,42) и в группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  8,97); с носительством AA аллеля гена *CYP2C9\*3* чаще встречались в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  8,68) и в группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  6,97), чем в группе тех, кто продолжал прием ТАМ;

5) **диспепсия**, ассоциированная с носительством TT аллеля гена *ABCB1*, чаще встречалась в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  4,86) и в группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  24,52), чем в группе пациенток, продолжающих прием ТАМ.

Учитывая тот факт, что в группе пациенток, переведенных с ТАМ на ИА, причина прекращения терапии ТАМ не всегда связана с плохой переносимостью препарата, было бы логично сравнивать между собой только 2 группы пациенток – продолжающих прием ТАМ и прекративших его прием из-за непереносимости, соответственно, результаты будут более наглядными. Все изучаемые НЛР, а именно приливы, астения, ГЭ, БК и диспепсия, ассоциированные с различными ГП, преобладали в группе пациенток, прекративших прием ТАМ из-за непереносимости препарата ( $\Delta\%$ : 25,72, 6,97, 4,81, 6,97 и 24,52 соответственно), по сравнению с группой, в которой продолжали принимать данный препарат. Однако только в случае ГЭ полученные результаты не достигли порога различий в 5%. При оценке 3 ГП, ассоциированных с БК, оказалось что все они (GG аллель гена *CYP2D6*, СТ аллель гена *ABCB1*, AA аллель гена *CYP2C9\*3*) также преобладали в группе пациенток, прекративших прием ТАМ из-за непереносимости ( $\Delta\%$ : 5,77, 8,97 и 6,97 соответственно), по сравнению с группой, в которой продолжали принимать данный препарат.

## Заключение

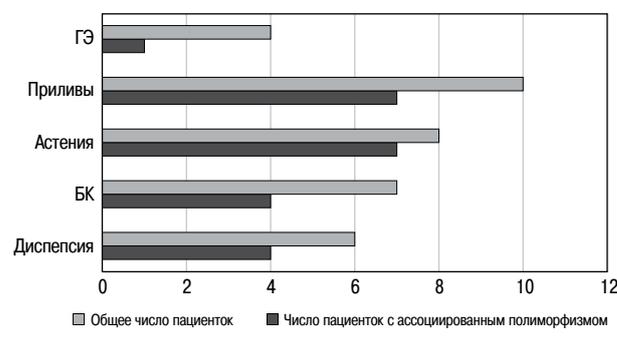
Полученные результаты подтверждают роль изучаемых ГП в развитии НЛР ТАМ, но только системных (приливы, астения, БК и диспепсия). В отношении ГЭ достоверных различий не выявлено, что требует проведения более масштабных исследований.

Клиницистам следует внимательно следить за соблюдением режима лечения у женщин, принимающих ТАМ [2]. Поскольку существует тенденция роста заболеваемости РЭ, важно не только совершенствовать методы терапии больных, но и осуществлять поиск возможностей диагностики ранних стадий РЭ и методов его профилактики на этапе доброкачественных предопухолевых изменений [10].

Таким образом, нужно разработать план амбулаторного ведения акушером-гинекологом пациенток, получающих ЭТ ТАМ. Ввиду высокой онкологической настороженности

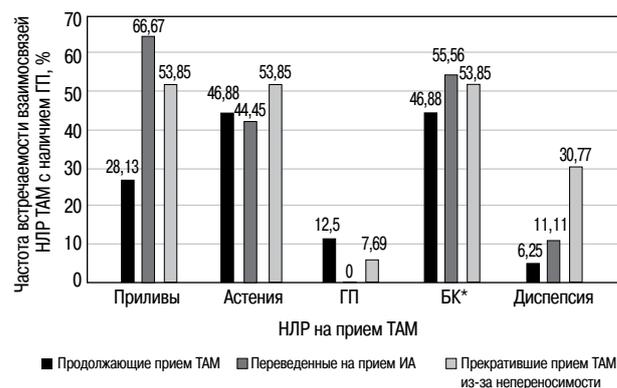
**Рис. 7. Взаимосвязь генотипов и жалоб в подгруппе пациенток, прекративших прием ТАМ в связи с плохой переносимостью препарата (n=13).**

**Fig. 7. Relationship between genotypes and complaints in a subgroup of patients who discontinued TAM due to poor tolerability (n=13).**



**Рис. 8. Сравнение частоты встречаемости взаимосвязей НЛР ТАМ с наличием ГП в 3 группах пациенток: продолжающих прием ТАМ, переведенных на прием ИА, прекративших прием ТАМ из-за непереносимости, %.**

**Fig. 8. Comparison of the frequency of TAM-related ADRs with the presence of genetic polymorphisms in 3 groups of patients: continuing to receive TAM, switched to aromatase inhibitor, and discontinued TAM due to intolerance, %.**



\*Приведены взаимосвязи только с носительством одного полиморфизма, а именно AA аллеля гена *CYP2C9\*3* (максимально представленного в группе).

у таких женщин и в то же время частых диагностических ошибок при проведении ТВУЗИ необходима выработка дополнительных научно обоснованных критериев для проведения им оперативного лечения. Более высокая приверженность терапии ТАМ среди пациенток с высокой частотой и удовлетворенностью врачебным наблюдением также является важным аргументом для разработки плана амбулаторного ведения акушером-гинекологом пациенток, принимающих ТАМ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (№1 от 17 января 2017 г. и №2 от 15 февраля 2023 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (No. 1 dated January 17, 2017, No. 2 dated February 15, 2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Источник финансирования.** Исследование было поддержано правительством. Госзадание №121110800062-6 «Новые фармакогенетические биомаркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально значимых заболеваний».

**Funding source.** The study was supported by the Government Task No. 121110800062-6 "Novel pharmacogenetic biomarkers of the safety of pharmacotherapy of certain socially significant diseases".

## Литература / References

1. Марочко Т.Ю., Артымук Н.В., Фетисова Т.И., Сутурина Л.В. Рак молочной железы: что должен знать акушер-гинеколог? *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(3):84-90 [Marochko TY, Artyukov NV, Fetisova TI, Suturina LV. Breast cancer: what should obstetrician-gynecologist know? *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(3):84-90 (in Russian)].
2. Seo J, Lee D, Jo HG. Traditional Korean medicine treatment for tamoxifen associated adverse events of breast cancer patient: A CARE – Compliant case report. *Complement Ther Clin Pract*. 2021;43:101378. DOI:10.1016/j.ctcp.2021.101378
3. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J*. 2020;61(4):317-22. DOI:10.3349/ymj.2020.61.4.317
4. Condorelli R, Vaz-Luis I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(11):1101-12. DOI:10.1080/14737140.2018.1520096
5. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия (обзор литературы). *Акушерство и гинекология*. 2013;3:26-32 [Chernukha GE, Dumanovskaya MR. Modern ideas of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;3:26-32 (in Russian)].
6. Pickar JH. The endometrium – from estrogens alone to TSECs. *Climacteric*. 2009;12(6):463-77. DOI:10.3109/13697130903042790
7. Мамиконян И.О., Саркисов С.Э., Саттаров Ш.Н., и др. Тамоксифен-ассоциированная патология эндометрия и возможности ее коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2013;3:33-7 [Mamikonyan IO, Sarkisov SE, Sattarov ShN, et al. Tamoxifen-associated endometrial pathology and possibilities for its correction. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;3:33-7 (in Russian)].
8. Чекалова М.А., Махова Е.Е., Шабанов М.А., и др. Значение ультразвукового мониторинга состояния эндометрия у больных раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007;1-2:17-22 [Chekalova MA, Makhova YeYe, Shabanov MA, et al. Significance of endometrial ultrasound monitoring in patients with breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2007;1-2:17-22 (in Russian)].
9. Харитоновна Т.В. Рак тела матки. *Современная онкология*. 2000;2(2):44-8 [Kharitonova TV. Rak tela matki. *Sovremennaiia onkologiya*. 2000;2(2): 44-8 (in Russian)].
10. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med*. 2001;20(10):1025-36. DOI:10.7863/jum.2001.20.10.1025
11. Рак молочной железы: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/minzdrav>. Ссылка активна на 2023 [Rak molochnoi zhelezy: klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. 2021. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/minzdrav>. Accessed: 15.03.2023 3 (in Russian)].
12. Neven P, Vernaev H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf*. 2000;22(1):1-11. DOI:10.2165/00002018-200022010-00001
13. Sinawat S, Chiyabutra T. Increased risk of endometrial abnormalities in breast cancer patients taking tamoxifen: the need for gynaecologic surveillance. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2004;5(2):183-7.
14. Рак тела матки и саркомы матки: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/minzdrav>. Ссылка активна на 15.03.2023 [Rak tela matki i sarkomy matki: klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. 2021. Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/minzdrav>. Accessed: 15.03.2023 (in Russian)].
15. Choi S, Lee YJ, Jeong JH, et al. Risk of Endometrial Cancer and Frequencies of Invasive Endometrial Procedures in Young Breast Cancer Survivors Treated with Tamoxifen: A Nationwide Study. *Front Oncol*. 2021;11:636378. DOI:10.3389/fonc.2021.636378
16. Ивашина С.В., Бабаева Н.А., Моцкобили Т.А., и др. Атрофия или гиперплазия эндометрия? Тактика ведения пациенток на фоне антиэстрогенной терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(2):13-9 [Ivashina SV, Babaeva NA, Motskobili TA, et al. Endometrial atrophy or hyperplasia? Patient management tactics against the background of antiestrogen therapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(2):13-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog20221102113
17. Jindal A, Mohi MK, Kaur M, et al. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy. *J Midlife Health*. 2015;6(2):59-65. DOI:10.4103/0976-7800.158947

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024