

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

<sup>2</sup> Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар

<sup>3</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

# Эндокринная терапия рака молочной железы: канцерогенные эффекты тамоксифена

А.Ю. Горяинова<sup>1,2,3</sup>, А.И. Стукань, к.м.н.<sup>2,3</sup>, С.В. Мурашко<sup>2</sup>, С.В. Шаров, к.м.н.<sup>2,3</sup>, А.А. Мещеряков, д.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Алла Юрьевна Горяинова, mashelueva@yandex.ru

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Мурашко С.В. и др. Эндокринная терапия рака молочной железы: канцерогенные эффекты тамоксифена // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 15. С. 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-15-20-24

*Основным антиэстрогенным препаратом для лечения больных гормонозависимым раком молочной железы (РМЖ) на протяжении многих десятилетий остается тамоксифен. Применение этого селективного модулятора эстрогеновых рецепторов при РМЖ обусловлено конкурентным связыванием с рецептором эстрогена. Между тем, несмотря на доказанную антиэстрогенную активность, тамоксифен характеризуется рядом побочных эффектов, в частности вызывает патологическую пролиферацию эндометрия, включая полипы, гиперплазию и рак тела матки. В статье проанализированы канцерогенные свойства тамоксифена. Необходимы дальнейшие исследования возможности персонализированного подхода к эндокринной терапии РМЖ тамоксифеном в целях снижения риска развития патологических пролиферативных процессов эндометрия. Выделение групп высокого риска развития патологии эндометрия может способствовать снижению риска возникновения серьезных нежелательных явлений на фоне терапии тамоксифеном.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эндокринная терапия рака, тамоксифен, адъювантная терапия, рак эндометрия

## Введение

В настоящее время тамоксифен является стандартом лечения гормонозависимого рака молочной железы (РМЖ) у женщин с сохраненной функцией яичников. На фоне пятилетнего приема препарата риск рецидива снижается на 41%, риск смерти от РМЖ – на 34%. В то же время тамоксифен эффективен при метастатическом РМЖ в пре-, пери- и постменопаузе [1, 2]. Тамоксифен долгое время считался безопасным лекарственным средством с небольшим количеством серьезных побочных эффектов. Однако впоследствии выяснилось, что длительное применение препарата в целях адъювантной терапии РМЖ опасно развитием вторичных злокачественных новообразований. Природа гормональной активности тамоксифена сложна и зависит от многих факторов, в том числе особенностей органа-мишени, уровней эндогенных эстрогенов и фармакогенетики. В основе противоопухолевого действия препарата лежит процесс образования комплекса с эстрогеновым рецептором. Это в свою очередь приводит к угнетению пролиферации опухолевых клеток и, как следствие, уменьшению вероятности рецидивирования и метастазирования гормонозависимой опухоли молочной железы. Установлено, что, несмотря на снижение риска рецидива гормонопозитивного РМЖ, а также риска развития контралатерального РМЖ, тамоксифен увеличивает риск развития опухолей других локализаций более чем

в четыре раза. Сказанное особенно актуально для пациенток в постменопаузе, для которых прием тамоксифена в течение пяти лет и более ассоциируется с развитием рака и саркомы матки, характеризующихся неблагоприятным прогнозом [3].

## Механизмы тамоксифен-ассоциированного канцерогенеза

Тамоксифен-ассоциированный канцерогенез основан на его эстрогеном, эпигенетическом и генотоксическом влиянии. Эстрогенный механизм характеризуется стимуляцией пролиферации клеток эндометрия, экспрессирующих атипичные варианты рецептора эстрогенов альфа, а также мембранного рецептора GPR30 (GPER, GPER1), активирующего G-белки [4, 5]. Тамоксифен способен оказывать стимулирующее действие на рост клеток при патологии эндометрия за счет частичного агонизма рецепторов эстрогенов альфа или через GPER1, который сверхэкспрессируется после длительного лечения тамоксифеном [5]. Этот процесс способствует активации MMP-2/9, что приводит к трансактивации EGFR. Рецептор GPER также может последовательно активировать MAPK и PI3K/Акт, вызывая экспрессию нескольких генов, связанных с выживанием, пролиферацией, дифференцировкой, миграцией и инвазией клеток. Скорее всего посредством данного механизма реализуется эстрогеноподобный эффект тамоксифена [6].

В научной литературе уже появились данные о корреляции продолжительности гормонотерапии тамоксифеном и экспрессии GPER. Кроме того, тамоксифен способствует ремоделированию цитоскелета и миграции клеток рака эндометрия [7].

Эпигенетический механизм основан на способности тамоксифена вызывать гиперметиляцию промотора MGMT (Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы). В результате формируются мутации K-RAS и P53, обуславливающие неблагоприятный прогноз течения опухолей, развившихся на фоне приема тамоксифена [4]. Высоочастотные мутации P53, которые выступают в качестве промоуторов генов-драйверов спорадических злокачественных новообразований (PTEN и K-RAS), связаны с изменениями в ДНК в виде микросателлитной нестабильности [8].

Данные о том, что P53-положительные опухоли эндометрия встречаются чаще в группе пациенток, получающих тамоксифен (31,4 против 18,2%;  $p = 0,05$ ), и реже экспрессируют рецепторы эстрогена (60,8 против 26,2%;  $p \leq 0,001$ ), подтверждают эпигенетический механизм тамоксифен-индуцированного канцерогенеза [9]. Тем не менее не исключено, что преимущество в росте и пролиферации имеют клетки эндометрия с уже существующими мутациями [10]. Это объясняет тот факт, что женщины в постменопаузе и женщины с типичными факторами риска, включая ожирение, подвержены более высокому риску развития тамоксифен-ассоциированного рака эндометрия, чем женщины в пременопаузе без факторов риска.

Генотоксический механизм канцерогенного действия тамоксифена основан на образовании производных аддуктов ДНК [4]. Тамоксифен является пролекарством, которое при попадании в организм расщепляется до активных метаболитов N-десметил-тамоксифена, 4-гидрокси-N-десметил-тамоксифена (эндоксифен) и 4-гидрокси-тамоксифена с участием системы цитохрома P450 (CYP) [11]. В ряде исследований в эндометрии обнаруживались полиморфные формы P450, способные генерировать реактивные метаболиты тамоксифена, которые связываются с ДНК в эндометрии, вызывая генотоксический эффект и соответственно провоцируя развитие рака эндометрия [12].

Результаты исследований противоречивы. Анализ аддуктов ДНК в тканях эндометрия женщин с РМЖ, принимающих тамоксифен в качестве эндокринной терапии, не показал убедительных результатов. Образование аддуктов ДНК в тканях эндометрия было обнаружено на крайне низких уровнях и только у единичных пациентов [10]. Однако S. Shibutani и соавт., а также E.A. Martin и соавт. удалось обнаружить в эндометрии женщин, получавших терапию тамоксифеном, вещества, идентифицированные как транс- и цис-эпимеры R-(N2-дезоксигуанозинил) тамоксифена [13, 14]. Такие реактивные метаболиты могут выявляться в тканях эндометрия, миометрии и молочной железы в небольших количествах даже после однократного приема тамоксифена [15].

Таким образом, описанные механизмы свидетельствуют о том, что тамоксифен является канцерогеном, потенциально способным повышать риск развития метахронных опухолей.

### Данные клинических исследований

Частота развития рака эндометрия на фоне пятилетнего применения тамоксифена не превышает 0,3% [16]. Тем

не менее, согласно некоторым данным, больные раком эндометрия, индуцированным тамоксифеном, могут иметь более низкие показатели выживаемости [9].

Первые исследования канцерогенного действия тамоксифена на эндометрий появились в конце 1980-х гг., но то были единичные наблюдения или анализ относительно небольших групп больных.

V. Fisher и соавт. в 1998 г. опубликовали данные исследования NSABP-P-1 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study) в отношении химиопрофилактики РМЖ. В исследовании тамоксифен снижал риск развития РМЖ почти на 50% у 13 388 рандомизированных женщин (умеренно высокого риска) и в то же время увеличивал риск развития рака эндометрия (отношение рисков (ОР) 2,53; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,35–4,97). Повышенный риск развития рака эндометрия имел место преимущественно у женщин в возрасте 50 лет и старше. Во всех наблюдениях рак эндометрия в группе тамоксифена был выявлен на стадии I, случаев смерти от рака эндометрия не зарегистрировано. В данном исследовании не отмечалось увеличения частоты выявления рака печени, опухолей толстой кишки, яичников или других локализаций [17].

В рандомизированном исследовании ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter), включавшем 12 894 больных РМЖ, при десятилетнем периоде лечения тамоксифеном также отмечалось увеличение риска развития рака эндометрия (ОР 1,74). Кумулятивный риск развития рака эндометрия в течение 5–14 лет составил 3,1%, риск смерти – 0,4% для женщин, которым была назначена пролонгированная терапия тамоксифеном. В контрольной группе аналогичные показатели составили 1,6 и 2% соответственно (абсолютное увеличение смертности 0,2%). Но в целом клиническое преимущество пролонгированного применения тамоксифена с точки зрения эффективности лечения РМЖ оказалось существенно выше риска побочных эффектов. Максимальную пользу от пролонгированного приема тамоксифена в виде снижения риска смерти от РМЖ на 2,8% получили пациентки в пременопаузе. У них зафиксирован несоизмеримо более низкий риск смерти от рака эндометрия (0,4% у женщин, принимавших тамоксифен десять лет, 0,2% – у тех, кто принимал тамоксифен пять лет) [18].

Увеличение частоты развития рака эндометрия также стало наиболее серьезным побочным эффектом длительного лечения тамоксифеном в исследовании aTTom (adjuvant Tamoxifen – To offer more?). Всего в исследовании участвовало 6934 больных. Анализ результатов исследования проводился дважды: в 2008 и 2013 гг. Первая оценка частоты развития рака эндометрия показала двукратное увеличение показателей при десятилетнем приеме тамоксифена по сравнению с пятилетним (76 против 35 случаев соответственно) [19]. По результатам второго анализа зарегистрировано 102 случая рака эндометрия при десятилетнем лечении и 45 случаев – при пятилетнем (ОР 2,2). Таким образом, при десятилетнем периоде использования препарата риск смерти возрастал ( $p = 0,02$ ). Смерть от рака эндометрия зафиксирована у 37 (1,1%) и 20 (0,6%) больных соответственно [20]. Очевидно, что продолжительность терапии тамоксифеном достоверно влияет на риск развития рака эндометрия.

В крупном исследовании STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene), проведенном группой по изучению рака мо-

лочной железы и колоректального рака NSABP, 19 747 женщин в постменопаузе (средний возраст – 58,5 года) с повышенным риском развития РМЖ получали перорально тамоксифен (20 мг/сут) или антиэстроген ралоксифен (60 мг/сут) в течение пяти лет. В группе больных, принимавших тамоксифен, случаев рака эндометрия зарегистрировано больше, чем в группе ралоксифена (ОР 0,62; 95% ДИ 0,35–1,08). Ежегодная заболеваемость раком тела матки составила 1,99% при приеме тамоксифена и 1,25% при использовании ралоксифена (ОР 0,62; 95% ДИ 0,35–1,08). Кумулятивная заболеваемость в течение семи лет составила 14,7% в группе тамоксифена и 8,1% в группе ралоксифена ( $p = 0,07$ ). При этом гиперплазия эндометрия, фактор риска развития рака эндометрия, встречалась гораздо чаще в группе тамоксифена, причем разница была статистически значимой (ОР 0,16; 95% ДИ 0,09–0,29). Пациенток, перенесших гистерэктомию по причинам, не связанным со злокачественным новообразованием, в группе ралоксифена было значительно меньше (ОР 0,39; 95% ДИ 0,30–0,50). Примечательно, что в исследовании не описаны клинические исходы гиперплазии эндометрия. Более того, не зафиксировано повышения риска ее трансформации в рак эндометрия. При этом различие между группами пациенток, подвергшихся гистерэктомию по причинам, не связанным с опухолью, вероятно, привело к недооценке истинного риска развития патологии тела матки, ассоциированного с тамоксифеном, и уменьшению значимости различий между группами [21, 22].

В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование IBIS-I было включено 7154 женщины как в пременопаузе, так и в постменопаузе в возрасте 35–70 лет с повышенным риском развития РМЖ. Установлено, что риск развития рака эндометрия возрастал в группе тамоксифена по сравнению с группой плацебо в течение первых пяти лет наблюдения (ОР 3,76; 95% ДИ 1,20–15,56). Однако после прекращения лечения риск развития рака эндометрия снижился до нормы (для 5–10-летнего наблюдения ОР 0,64; 95% ДИ 0,21–1,80; для периода наблюдения  $\geq 10$  лет ОР 1,40; 95% ДИ 0,38–5,61) [23]. Таким образом, кумулятивный канцерогенный эффект тамоксифена очевиден.

Несмотря на некоторую неуверенность в данных о гинекологической токсичности в описанных исследованиях, риск развития рака тела матки можно считать серьезным нежелательным эффектом терапии тамоксифеном. В метаанализе, включавшем 32 исследования тамоксифена в качестве эндокринотерапии РМЖ ( $n = 52\ 929$ ), относительный риск развития рака эндометрия у женщин, получавших тамоксифен, составил 2,7 по сравнению с пациентками контрольной группы (ОР 2,70; 95% ДИ 1,94–3,75). Развитие рака эндометрия зафиксировано у больных в 23 исследованиях. Всего зарегистрировано 185 случаев рака эндометрия за средний период наблюдения 5,4 года. Наибольшему риску подвергались пациентки в постменопаузе. Изучение риска развития опухолей других локализаций, кроме РМЖ и рака эндометрия, не показало статистически значимой роли тамоксифена (ОР 1,04; 95% ДИ 0,92–1,17). Согласно данным 16 исследований, небольшое статистически значимое увеличение риска развития опухолей выявлено в отношении желудочно-кишечного тракта (ОР 1,31; 95% ДИ 1,01–1,69). В остальных исследованиях, в том числе единственном крупнейшем испытании (NSABP P-1), не сообщалось о существенном увеличении риска развития опухолей желудочно-кишечного тракта [24].

Один из последних крупных метаанализов S. Mocellin и соавт. был посвящен оценке эффективности химио-профилактики у 50 927 женщин с повышенным риском развития РМЖ. Ученые проанализировали результаты использования селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (тамоксифена и ралоксифена) и ингибиторов ароматазы (экземестана и анастрозола). В трех исследованиях с участием 22 832 женщин в группе тамоксифена зарегистрировано снижение риска развития РМЖ по сравнению с группой плацебо (ОР 0,68; 95% ДИ 0,62–0,76). Что касается побочных эффектов, в двух исследованиях с участием 20 361 женщины в отличие от плацебо тамоксифен вызывал увеличение частоты нежелательных явлений (ОР 1,28; 95% ДИ 1,12–1,47). В частности, пациентки группы тамоксифена достоверно имели более высокую частоту рака эндометрия (ОР 2,26; 95% ДИ 1,52–3,38) [25].

Согласно имеющимся данным, помимо рака эндометрия тамоксифен ассоциируется с повышением риска развития саркомы матки [26]. Результаты ряда исследований показали, что тамоксифен значительно увеличивает риск развития неэндометриоидных опухолей. Смертность, связанная с этими морфологическими вариантами, в 2,3–5,4 раза выше, чем при эндометриоидном раке тела матки [8, 27]. Большинство сарком, связанных с тамоксифеном, о которых сообщалось в литературе, имели структуру МММТ (злокачественная смешанная мезодермальная опухоль) [28]. Аденофибромы, аденосаркомы и карциносаркомы (злокачественные смешанные муллеровы опухоли) также были описаны при использовании тамоксифена [29, 30]. Вероятно, существует связь между карциносаркомой матки и терапией тамоксифеном, особенно длительной. Однако не ясно, существует ли подобная корреляция с аденофибромой и аденосаркомой, поскольку зарегистрировано только несколько случаев. Высказывается предположение, что перигландулярная стромальная конденсация, часто обнаруживаемая в полых эндометрия на фоне лечения тамоксифеном по поводу РМЖ, в ряде случаев может трансформироваться в аденосаркому [31]. Несмотря на это, геномный анализ показал, что нет глобальных достоверных различий между опухолями, индуцированными тамоксифеном, эндометриоидными или неэндометриоидными и опухолями, возникающими у пациенток, не принимающих тамоксифен [32, 33].

## Выводы

Итак, очевидно, что увеличение частоты патологических изменений органов репродуктивной сферы у женщин и развитие вторичных опухолей различных локализаций относятся к проявлениям канцерогенного эффекта тамоксифена. Представленные данные могут быть полезны при гинекологическом наблюдении и консультировании во время лечения тамоксифеном пациенток с РМЖ в целях раннего выявления вторичных опухолей женской репродуктивной системы и, возможно, профилактики гинекологического рака у данной группы больных. Однако по-прежнему не решен вопрос выявления групп пациенток с максимальным риском развития патологии эндометрия, что исключает возможность персонализации терапии антиэстрогенами.

Использование тамоксифена при РМЖ, особенно назначение пролонгированной эндокринотерапии или эндокрино-



профилактики этим антиэстрогеном, требует тщательного обсуждения всех потенциальных преимуществ и рисков. В силу гинекологической токсичности необходимо найти способ прогнозирования канцерогенных эффектов, определить, какие женщины с наибольшей вероятностью получат максимальную пользу при минимальных побочных эффектах терапии тамоксифеном. Представляется необходимым поиск дополнительных данных для выделения групп больных – кандидатов на этот вид терапии. Важным вопросом остается выбор оптимальной дозы тамоксифена с учетом метаболизма каждой конкретной пациентки.

Таким образом, проблема достижения баланса между вредом и пользой от той или иной терапии активно обсуждается мировым онкологическим сообществом и требует дальнейшего изучения.

### Заключение

Тамоксифен характеризуется наличием побочных эффектов, но его клиническая значимость от этого не снижается. Вместе с тем любое потенциальное негативное влияние терапии на общую выживаемость больных при условии, что излечение от гормоноположительного РМЖ возможно, требует активного выявления жизнеугрожающих нежелательных явлений,

таких как вторичные злокачественные новообразования. Это чрезвычайно важно при наблюдении за больными во время или после эндокринотерапии и принятии решений об использовании тамоксифена не только в лечебных, но и профилактических целях.

Несмотря на длительную историю изучения канцерогенных свойств тамоксифена, особенно в отношении развития патологии органов женской репродуктивной системы, способ их предотвращения не найден. Очевидно, что пациентки, принимающие тамоксифен, должны быть проинформированы о рисках гиперплазии эндометрия, рака эндометрия и саркомы матки, а также о любых аномальных вагинальных кровотечениях, кровянистых выделениях из влагалища. Женщины в постменопаузе, принимающие тамоксифен, должны находиться под тщательным наблюдением онкологов и гинекологов.

Необходимо разработать стратегию оценки рисков развития патологии эндометрия у больных РМЖ, получающих терапию тамоксифеном. Подобная тактика предполагает изучение исходного состояния гормонального статуса больных, их индивидуальных, а также структурных и молекулярно-генетических характеристик, особенностей метаболизма препарата. ☺

### Литература

1. Протасова А.Э., Солнцева И.А., Цытурдеева А.А. и др. Обоснованные подходы к диагностике и лечению тамоксифен-индуцированных состояний эндометрия у больных раком молочной железы // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67. № 6. С. 69–78.
2. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early stage breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials // Lancet. 2005. Vol. 365. № 9472. P. 1687–1717.
3. Bland A.E., Calingaert B., Secord A.A. et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types // Gynecol. Oncol. 2009. Vol. 112. № 1. P. 150–154.
4. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Лекарственный канцерогенез: факторы риска и возможности предотвращения // Успехи биологической химии. 2020. Т. 60. С. 173–226.
5. Gïrgert R., Emons G., Grïndker C. Estrogen signaling in ER $\alpha$ -negative breast cancer: ER $\beta$  and GPER // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019. Vol. 9. ID 781.
6. Hernández-Silva C.D., Villegas-Pineda J.C., Pereira-Suárez A.L. Expression and role of the G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPR30/GPER) in the development and immune response in female reproductive cancers // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020. Vol. 11. ID 544.
7. Ignatov A., Ortman O. Endocrine risk factors of endometrial cancer: polycystic ovary syndrome, oral contraceptives, infertility, tamoxifen // Cancers (Basel). 2020. Vol. 12. № 7. P. 1766.
8. Curtis R.E., Freedman D.M., Sherman M.E., Fraumeni J.F. Risk of malignant mixed mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer // J. Natl. Cancer Inst. 2004. Vol. 96. № 1. P. 70–74.
9. Bergman L., Belen M.L., Galli M.P. et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen use for breast cancer. ALERT group of comprehensive cancer centers. Assessment of the risk of liver and endometrial cancer after taking tamoxifen // Lancet. 2000. Vol. 356. № 9233. P. 881–887.
10. Hu R., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (review) // Oncol. Lett. 2015. Vol. 9. № 4. P. 1495–1501.
11. Lim Y.C., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Endoxifen (4-hydroxy- $\gamma$ -N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen // Cancer Chemother. Pharmacol. 2005. Vol. 55. № 5. P. 471–478.
12. Shibutani S., Suzuki N., Terashima I. et al. Tamoxifen-DNA adducts detected in the endometrium of women treated with tamoxifen // Chem. Res. Toxicol. 1999. Vol. 12. № 7. P. 646–653.
13. Shibutani S., Ravindernath A., Suzuki N. et al. Identification of tamoxifen-DNA adducts in the endometrium of women treated with tamoxifen // Carcinogenesis. 2000. Vol. 21. № 8. P. 1461–1467.
14. Martin E.A., Brown K., Gaskell M. et al. Tamoxifen DNA damage detected in human endometrium using accelerator mass spectrometry // Cancer Res. 2003. Vol. 63. № 23. P. 8461–8465.
15. Gïnaldi M., Erkisi M., Ciğdem U.A. et al. Evaluation of endometrial thickness and bone mineral density based on CYP2D6 polymorphisms in Turkish breast cancer patients receiving tamoxifen treatment // Pharmacology. 2014. Vol. 94. № 3–4. P. 183–189.

16. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Davis K., Godwin J., Gray R. et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors for the effectiveness of adjuvant tamoxifen: a meta-analysis of randomized trials at the patient level // *Lancet*. 2011. Vol. 378. № 9793. P. 771–784.
17. *Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. № 18. P. 1371–1388.
18. *Davies C., Pan H., Godwin J. 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 randomized trial // *Lancet*. 2013. Vol. 381. № 9869. P. 805–816.
19. *Gray R.G., Rea D.W., Handley K. et al.* aTTom Collaborators. aTTom (adjuvant Tamoxifen – To offer more?): randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptorpositive (ER+) or ER untested breast cancer – preliminary results // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 15S. P. 513.
20. *Gray R.G., Rea D.W., Handley K. et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 18S. P. 5.
21. *Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al.* Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial // *JAMA*. 2006. Vol. 295. № 23. P. 2727–2741.
22. *Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al.* Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer // *Cancer Prev. Res. (Phila.)*. 2010. Vol. 3. № 6. P. 696–706.
23. *Cuzick J., Sestak I., Cawthorn S. et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 1. P. 67–75.
24. *Braithwaite R.S., Chlebowski R.T., Lau J. et al.* Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen // *J. Gen. Intern. Med.* 2003. Vol. 18. № 11. P. 937–947.
25. *Mocellin S., Goodwin A., Pasquali S.* Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. Vol. 4. CD012191.
26. *Wickerham D.L., Fischer B., Volmark N. et al.* Association of tamoxifen and uterine sarcoma // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 11. P. 2758–2760.
27. *Swerdlow A.J., Jones M.E., British Tamoxifen Second Cancer Study Group.* Tamoxifen treatment for breast cancer and endometrial cancer risk: a case-control study // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97. № 5. P. 375–384.
28. *Deligdish L., Kalir T., Cohen S.J. et al.* Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer // *Gynecol. Oncol.* 2000. Vol. 78. № 2. P. 181–186.
29. *McCluggage W.G., Abdulkader M., Price J.H. et al.* Of carcinosarcoma of the uterus in patients receiving tamoxifen. Report on 19 cases // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2000. Vol. 10. № 4. P. 280–284.
30. *Evans M.J., Langlois N.E.I., Kitchener H.C., Miller I.D.* Is there an association between long-term tamoxifen treatment and the development of carcinosarcoma (malignant mixed Müllerian tumor) of the uterus? // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 1995. Vol. 5. № 4. P. 310–313.
31. *Clement P.B., Oliva E., Young R.H.* Muller's adenosarcoma of the uterine body associated with tamoxifen therapy. Report on six cases and review of endometrial lesions associated with tamoxifen // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1996. Vol. 15. № 3. P. 222–229.
32. *Fles R., Hoogendoorn W.E., Platteel I. et al.* The Genomic profile of endometrial tumors depends on the morphological subtype, not on tamoxifen exposure // *Genes Cancer Chromosome*. 2010. Vol. 49. № 8. P. 699–710.
33. *Prasad M., Wang H., Douglas V. et al.* Molecular genetic characteristics of endometrial cancer associated with tamoxifen // *Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 96. № 1. P. 25–31.

## Endocrine Therapy for Breast Cancer: Carcinogenic Effects of Tamoxifen

A.Yu. Goryainova<sup>1,2,3</sup>, A.I. Stukan, PhD<sup>2,3</sup>, S.V. Murashko<sup>2</sup>, S.V. Sharov, PhD<sup>2,3</sup>, A.A. Meshcheryakov, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

<sup>2</sup> Clinical Oncology Dispensary 1, Krasnodar

<sup>3</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

Contact person: Alla Yu. Goryainova, mashelueva@yandex.ru

*Tamoxifen has remained the main antiestrogenic drug for the treatment of hormone-dependent breast cancer for many decades. This selective estrogen receptor modulator is used in breast cancer therapy due to its competitive binding to the estrogen receptor. However, despite the proven antiestrogenic activity, tamoxifen has a number of side effects, in particular, it causes pathological proliferation of the endometrium, including polyps, hyperplasia and uterine cancer. This literature review is devoted to the current state of the problem of the carcinogenic properties of tamoxifen. In the future, it is necessary to study the possibilities of a personalized approach to endocrine therapy of breast cancer with tamoxifen in order to reduce the likelihood of the development of pathological proliferative processes of the endometrium. The selection of groups at high risk of developing endometrial pathology can lead to a decrease in the risk of serious adverse events during tamoxifen therapy.*

**Key words:** breast cancer, endocrine cancer therapy, tamoxifen, adjuvant therapy, endometrial cancer