

*Е.В. Цырлина, Е.К. Жильцова, Н.Ю. Бараш, Т.Е. Порошина, И.Е. Мешкова,
Л.М. Берштейн, В.Ф. Семиглазов*

Кисты яичников и гиперэстрогения как побочный эффект терапии тамоксифеном больных раком молочной железы репродуктивного и постменопаузального возраста

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

В работе представлены результаты обследования 254 пациенток репродуктивного и менопаузального возраста, которые после завершения хирургического, а у части больных и химиотерапевтического и лучевого лечения по поводу рака молочной железы в течение различного по продолжительности времени получали терапию тамоксифеном. Всем пациенткам проводилось УЗИ органов малого таза и определение методом ИФА содержания в сыворотке эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Показано, что на фоне приема тамоксифена у 50 женщин с сохраненным менструальным циклом (73,5%) и 31 в менопаузе (16,6%) были диагностированы кисты яичника. Обнаружение кист у 72% больных репродуктивного возраста и 19,3% менопаузального сопровождалось повышенной продукцией эстрадиола. Образование кист и гиперпродукция эстрадиола возникали преимущественно в течение первого года применения тамоксифена; в последующем они могли исчезать, что позволяет наблюдать за такими пациентками и не сразу принимать решение о необходимости фармакологического или хирургического подавления функции яичников.

Ключевые слова: рак молочной железы, тамоксифен, кисты яичника, эстрадиол

Тамоксифен в настоящее время относится к стандартным видам гормонотерапии при лечении ранних форм рецепторопозитивного люминального рака молочной железы (РМЖ) не только для больных в менопаузе, но и при сохраненной функции яичников [5, 22]. По рекомендации ASCO [4], независимо от возраста пациенток гормонотерапия тамоксифеном должна продолжаться 5 лет, а при безрецидивном течении опухолевого процесса продлеваться до 10 лет [22]. В исследовании EBCSG [8] тамоксифен, назначенный после адъювантной химиотерапии пременопаузальным пациенткам с рецепторопозитивными опухолями в сочетании с поражением регионарных лимфатических узлов,

на 45% снижал риск рецидива и на 32% риск летальных исходов. Десятилетняя выживаемость пациенток репродуктивного возраста на фоне терапии тамоксифеном, начатой после завершения хирургического и химиотерапевтического лечения, составляет 79,7% [13].

Наряду с противоопухолевым эффектом, тамоксифен в результате неоднозначного, разнонаправленного действия на уровне различных биологических структур организма (в частности, блокады рецепторов эстрогенов в маммарном эпителии, стимуляции эстрогенного эффекта в эндометрии и активации процессов стероидогенеза в яичниках [29, 30]), приводит к развитию ряда побочных эффектов. Как правило, среди осложнений лечения тамоксифеном описывают развитие железисто-кистозной гиперплазии эндометрия, появление или усиление приливов, вагинальные выделения или сухость влагалища, судороги в нижних конечностях, образование тромбов, незначительное повышение частоты рака тела матки (РТМ) [3, 7]. Много реже упоминается такой побочный эффект тамоксифена как появление кист яичника. Кисты возникают в результате стимулирующего действия тамоксифена на созревание фолликулов и стероидогенез в пре- и постменопаузальном возрасте, если сохраняются примордиальные фолликулы [17, 30]. В результате кисты могут быть как гормонально неактивными, так и сопровождаться избыточной продукцией эстрадиола [16].

Учитывая, что ведение пациенток, страдающих РМЖ, с сохраненным менструальным циклом, которые имеют особенно высокий риск развития кист яичника на фоне терапии тамоксифеном [10, 15], требует периодически принятия решения в отношении лечебной тактики и, в частности, применения фармакологических и хирургических [23] методов подавления функции яичников, был предпринят анализ частоты появления таких кист, их течения и сочетания с повышенной продукцией эстрадиола у больных, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Материал и методы

Были обследованы 254 пациентки, страдающие РМЖ, репродуктивного (68 человек) и менопаузального (186 человек) возраста, которые после завершения хирургического, а у части больных химиотерапевтического и лучевого, лечения в течение различного по продолжительности времени получали терапию тамоксифеном. По принятой в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова методике тамоксифен назначался вскоре после операции или же по завершению химиотерапевтического и лучевого лечения, если оно применялось. Всем пациенткам проводилось УЗИ органов малого таза и определение методом ИФА (наборами фирмы DRG, Германия) содержания в сыворотке эстрадиола, фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Уровень эстрадиола считался повышенным для пациенток с сохраненным менструальным циклом, если он превышал 582 пмоль/л, что соответствует максимальному референтному значению для овуляторного пика при использовании ИФА набора фирмы DRG. Для больных в менопаузе в качестве такого критерия было выбрано значение выше 300 пмоль/л — среднего уровня эстрадиола сыворотки, полученного у пациенток репродуктивного возраста с сохраненным менструальным циклом без овариальных кист. Данные по содержанию гормонов оценивались в сопоставлении с характером репродуктивного цикла, длительностью приема тамоксифена, диаметром выявленных кист. 44 пациентки с сохраненным менструальным циклом и 53 больные в менопаузе обследовались повторно от 3 до 10 раз на протяжении 2 и более лет.

Результаты и обсуждение

На фоне приема тамоксифена (см. табл. 1) у 50 женщин с сохраненным менструальным ци-

клом (73,5%) и 31 в менопаузе (16,6%) были диагностированы кисты яичника. Образование кист в 36 случаях из 50 (72%) в группе, включающей пациенток репродуктивного возраста, и у 6 из 31 (19,3%) — менопаузального возраста, сопровождалось повышением концентрации эстрадиола в крови. Важно отметить, что большая часть пациенток с кистами и гиперпродукцией эстрадиола в репродуктивном периоде (28 из 36) и в менопаузе (5 из 6) получали до гормонотерапии курсы химиотерапии.

При исследовании гормонального статуса (см. табл. 2) у пациенток репродуктивного возраста с кистами было получено достоверное повышение уровня эстрадиола и обнаружена тенденция к более низкому значению концентрации в крови ФСГ и ЛГ по сравнению с больными аналогичного возраста, у которых на фоне терапии тамоксифеном в момент обследования кисты в яичнике не выявлялись.

В дальнейшем пациентки, у которых были выявлены кисты яичников, были разделены на две группы в зависимости от нормального или повышенного уровня эстрадиола в сыворотке. В результате показано (табл. 3), что эти группы больных идентичны по возрасту, диаметру кист и уровню гонадотропинов. Единственным отличием между ними была длительность приема тамоксифена на момент обследования.

Таблица 1. Частота выявления кист яичника и гиперэстрогемии у пациенток репродуктивного и менопаузального возраста, получающих терапию тамоксифеном

Кисты яичника (число больных)	Репродуктивный статус (число больных)	Уровень эстрадиола (число больных)	Химиотерапия в анамнезе	
			была (число больных)	не было (число больных)
Обнаружены 81	Репродуктивный 50	повышен 36	28	8
		нормальный 14	9	5
	Менопаузальный 31	повышен 6	5	1
		нормальный 25	14	11
Не выявлены 173	Репродуктивный 18	повышен 7	6	1
		нормальный 11	10	1
	Менопаузальный 155	повышен 12	4	8
		нормальный 143	100	43

Таблица 2. Уровень гонадотропинов и эстрадиола в сыворотке крови у пациенток, страдающих РМЖ репродуктивного и менопаузального возрастов на фоне терапии тамоксифеном в зависимости от наличия кист яичника

группа	Кисты яичника	Число б-х	Длительность приема тамоксифена (мес)	Возраст (годы)	Эстрадиол (пмоль/л)	ФСГ (мМЕ/л)	ЛГ (мМЕ/л)
Репродуктивный возраст	есть	50	20,4±2,16	42,3±0,8	1266±198	20,4±2,6	16,0±2,0
	нет	18	24,0±3,24	45,8±1,6	368,2±86,6 p<0,001	42,5±12,8	29,6±9,2
Менопауза	есть	31	24,8±2,8	52,5±1,9	433,6±143	63,5±11	33,0±5,0
	нет	155	29,5±1,8	57,7±0,6	131,8±13,0	57,4±3,8	26,2±1,9

Таблица 3. Характеристика больных РМЖ репродуктивного возраста с кистами яичника, возникшими на фоне приема тамоксифена

Уровень эстрадиола	Число больных	Длительность приема тамоксифена (мес.)	Возраст (годы)	Эстрадиол (пмоль/л)	ФСГ (мМЕ/л)	ЛГ (мМЕ/л)	Время появления кист (мес.)	Диаметр кист яичника (мм)
Нормальный	14	24±2	42,4±1,9	155,9±12,9	23,1±4,9	12,2±3,2	9,9±2,0	30,8±3,6
Повышенный	36	18±2 P<0,05	42,2±0,9	1667,3±237 t=6	19,4±3,0	17,4±2,5	8,4±1,0	28,0±1,9

Таблица 4. Уровень эстрадиола у пациенток, страдающих РМЖ, репродуктивного возраста с кистами яичника в зависимости от длительности приема тамоксифена

Длительность приема тамоксифена, (мес.)	Число больных	Возраст (годы)	Эстрадиол (пмоль/л)	ФСГ (мМЕ/л)	ЛГ (мМЕ/л)	Срок появления кист (мес.)	Диаметр Кист (мм)
≤6	10	41,2±1,9	2062±745	17,7±5,0	10,9±1,4	3,9±0,6	27,3±1,9
>6 и ≤12	11	42,2±1,5	1004±231	27,6±8,1	14,4±3,7	5,4±1,0	25,3±3,5
>12 и ≤24	19	42,6±1,3	1073±209	15,8±2,3	19,5±4,1	11,8±1,6	25,5±2,2
>24	10	42,8±1,0	1204±524	23,8±6,3	15,9±4,9	11,4±2,3	31,0±4,8

Примечание: У всех 50 женщин имелся сохраненный менструальный цикл, однако, следует иметь в виду, что они были обследованы в разные периоды цикла и не у всех цикл был овуляторным, в силу чего сделанное выше обобщение о связи гиперэстрогемии с длительностью приема тамоксифена нуждается в дальнейшей проверке

Действительно, при наличии гиперэстрогемии пациентки получали тамоксифен в среднем в течение 18±2 месяца, а при нормальном содержании эстрадиола в сыворотке в среднем на полгода больше — 24±2 месяца (p < 0,05). Причем, в данном случае учтены только пациентки с сохраненным менструальным циклом. Кисты в этой группе появлялись через 1–24 месяца (в среднем через 8,38±1,02 мес.) от начала приема тамоксифена. Важно отметить, что и в случае отсутствия признаков гиперэстрогемии сроки образования кист яичников были аналогичными — от 2 до 24 месяцев (в среднем 9,9±2,0 мес.).

44 пациентки репродуктивного возраста обследовались в динамике на протяжении 2 лет и более. У 33 из них уровень эстрадиола в крови достигал 600-7000 пмоль/л. Кисты и признаки гиперэстрогемии у 9 человек появились в течение первых 3 месяцев, у 7 — после 6 месяцев, у 10 — через год от начала приема тамоксифена и у 7 после 2-х лет гормонотерапии. У пациентов в менопаузе кисты с повышенной продукцией эстрадиола появились в сроки от 5 до 24 месяцев (в среднем 12,6±3,12 мес.), а гормональнонеактивные — от 3 до 24 мес. (в среднем 10,3±1,4 мес.). Хотя сроки, в которые выявлялись кисты яичника, были различны, максимальные показатели содержания эстрадиола в сыворотке отмечены преимущественно на первых месяцах приема тамоксифена. Это подтверждается и данными сопоставления уровня гиперэстрогемии и длительности приема тамоксифена у больных репродуктивного возраста (табл. 4). Наиболее высокий уровень эстрадиола наблюдался в группе больных, которые были обследованы в течение первых 6 месяцев от на-

чала приема тамоксифена при среднем сроке появления кист в 3,9±0,6 месяцев.

Образовавшиеся кисты сохраняются на протяжении нескольких менструальных циклов; затем у части больных они исчезают, несмотря на продолжающийся прием тамоксифена. С другой стороны, необходимо подчеркнуть, что на момент первого обследования в рамках данной работы 14 пациентов с кистами яичников репродуктивного (28% из всех пациентов с кистами) и 25 — менопаузального возраста (80% из всех пациентов с кистами) имели нормальный уровень эстрадиола, что может свидетельствовать как о возникновении изначально гормонально-неактивных кист яичника, так и, возможно, о прекращении выработки в кисте эстрогенных гормонов. Не отмечено достоверных различий в уровне гонадотропинов у пациентов в этих группах, если не считать тенденцию к более низкому уровню ЛГ на фоне наиболее высоких значений эстрадиола.

В менопаузе кисты были выявлены у 31 пациентки (16,6 %) из 186 обследованных. Среди них у 6 человек имела место повышенная продукция эстрадиола, которая составила в среднем 1339 ±385 пмоль/л (в сравнении со 150,5±31 пмоль/л для остальных менопаузальных пациентов с кистами). Важно, что кисты с избыточной продукцией эстрадиола в менопаузе имелись только у тех больных, у которых менструальный цикл исчез в результате предшествующего химиотерапевтического лечения. Возраст в этой группе составил 45±0,5 лет, что было достоверно ниже по сравнению с 53,9±2,36 годами (p < 0,002) у пациенток, у которых появление кист не сопровождалось избыточной продукцией эстрадиола. При гиперэстрогемии в менопаузе отмечен

также достоверно меньший диаметр кист — $17,6 \pm 2,0$ мм в сравнении с $27,2 \pm 3,9$ мм при нормальной продукции эстрадиола ($p < 0,02$). У пациенток репродуктивного возраста (см табл. 3) связи между диаметром кист и гиперпродукцией эстрадиола не отмечено.

Повышенный уровень эстрадиола не привел к развитию гиперплазии эндометрия. У женщин репродуктивного возраста величина М-эхо (толщины) эндометрия соответствовала нормальным значениям, характерным для определенных фаз менструального цикла. Так, средняя толщина эндометрия у пациентов без кист составила $7,8 \pm 0,7$ мм при значении эстрадиола 368 ± 86 пмоль/л, у пациенток с кистами яичников — $8,6 \pm 0,9$ мм. У 10 пациенток репродуктивного возраста с кистами и гиперэстрогемией толщина эндометрия составила $6,1 \pm 0,8$ мм. Аналогичные результаты получены и в отношении пациенток в менопаузе. При наличии кист яичника и повышенной продукции эстрадиола (эстрадиол равнялся 1339 ± 385 пмоль/л) толщина эндометрия равнялась $5,5 \pm 0,5$ мм, а если выделить отдельно пациенток с величиной М-эхо большей или равной 10 мм, то при среднем значении толщины эндометрия $15,2 \pm 2,1$ мм, содержание эстрадиола в сыворотке у этих пациенток составило — $135,9 \pm 31$ пмоль/л, поддерживая предположение о том, что стимуляция тамоксифеном гиперплазии эндометрия не опосредована гиперэстрогемией [27].

Переходя к обсуждению, отметим, что полученные результаты подтвердили описанные ранее в литературе данные, показавшие, что применение тамоксифена у пациентов РМЖ репродуктивного возраста при сохраненном цикле, а также в случае преждевременной менопаузы, возникшей на фоне применения химиотерапии, может приводить к развитию кист яичника [18,21]. Образовавшиеся кисты яичника различались по диаметру, определяемому в сыворотке уровню эстрадиола и по времени их появления.

На фоне терапии тамоксифеном кисты у женщин репродуктивного возраста были обнаружены в 73,5% и в менопаузе в 16,6% случаев, что соответствует наблюдениям других авторов, согласно которым тамоксифен вызывает образование кист яичников в пременопаузе от 34,3% [10, 19] до 80% [15] пациенток, а в менопаузе от 1,1% [26] до 10% [21]. Близки также представленным в литературе данные по среднему возрасту пациентов, у которых были диагностированы кисты. В нашем наблюдении средний возраст у женщин с сохраненным менструальным циклом был равен $42,3 \pm 0,8$ года, по данным одной из групп других авторов он составил $41,3 \pm 7,34$ лет [26]. В репродуктивном возрасте большая часть кист

(72%) относилась к фолликулярным кистам с гиперпродукцией эстрадиола, в меньшем количестве (38%) это были кисты, не сопровождавшиеся повышенным уровнем эстрадиола в сыворотке. Средний возраст пациенток в этих двух группах, как отмечалось выше, был идентичным — $41,7 \pm 1,96$ лет при нормальном содержании эстрадиола в крови и $42,5 \pm 0,8$ года при выявлении гиперэстрогемии. В менопаузе образование кист свидетельствует о сохранении у пациенток овариального резерва [20], что подтверждается и полученными нами данными в отношении возраста пациентов. У больных РМЖ, у которых кисты возникли на фоне аменореи и сопровождались гиперпродукцией эстрадиола, возраст составил $45,6 \pm 2,2$ года и был, о чем уже говорилось, заметно ниже, чем в группе с кистами без повышенной продукции эстрадиола — $55,7 \pm 1,8$ лет ($p < 0,01$).

Достоверных различий в диаметре кист у пациенток репродуктивного возраста в зависимости от сроков их появления и способности продуцировать эстрадиол не было в отличие от больных, находящихся в менопаузе, у которых гормональноактивные кисты имели достоверно меньший диаметр. Может ли диаметр кисты свидетельствовать о морфологии и генезе кист, требует изучения. В частности, учитывая, что часть кист подвергается хирургическому удалению, есть возможность анализировать их морфологию и содержание эстрадиола в кисте и сыворотке.

Стимуляция продукции эстрогенов под влиянием тамоксифена происходит, скорее всего, за счет усиления стероидогенеза в фолликуле, превращенном в кисту [17, 30]. Некоторыми авторами высказывалось предположение, что в активации синтеза эстрадиола может играть роль повышенный уровень гонадотропинов [14], однако, в нашем исследовании у женщин с сохраненным циклом, у которых, как уже говорилось, кисты образуются в 81% случаев, при повышении продукции эстрогенов содержание в сыворотке гонадотропинов или не менялось, или незначительно повышалось. Интерес представляет и отсутствие заметного снижения гонадотропинов на фоне высокого уровня эстрадиола. Считается, что это связано с антиэстрогенным эффектом тамоксифена на гипофизарном и гипоталамическом уровнях [28]. Тамоксифен блокирует рецепторы эстрогенов в гипоталамусе, и в результате нарушается механизм положительной и отрицательной обратной связи между эстрадиолом и гипоталамо-гипофизарной системой [1].

В отношении гормональнонеактивных кист можно предположить, что-либо они являются результатом атрофии фолликулярного эпителия

при длительной персистенции этих кист, либо, что это кисты другого генеза, которые возникли независимо от приема тамоксифена.

Известно, что одним из побочных эффектов применения тамоксифена является гиперплазия эндометрия. Можно было ожидать, что гиперэстрогения, сопровождающая его применение, может усугублять этот эффект тамоксифена. Однако, по нашим данным, как отмечалось, гиперэстрогения не приводила к развитию гиперплазии эндометрия ни в репродуктивном возрасте, ни при отсутствии менструального цикла. В литературе также нет данных, указывающих на то, что гиперплазия эндометрия на фоне применения тамоксифена в репродуктивном возрасте связана с гиперэстрогенией. Эффект тамоксифена в отношении эндометрия различен в зависимости от состояния репродуктивной функции; по некоторым предположениям, в менопаузе тамоксифен может проявлять эстрогенный и генотоксический эффект, вызывая гиперплазию или развитие рака эндометрия [11], в то время как в пременопаузе он в 30 — 40 % случаев может приводить к олигоменорее [21]. Можно предполагать также, что в тех случаях, при которых тамоксифен приводит к развитию гиперплазии эндометрия, имеет место, кроме непосредственного действия самого тамоксифена, и повышение чувствительности эндометрия к эстрогенам на фоне длительного приема тамоксифена аналогично тому, как это показано в эксперименте на культуре «диких» клеток РМЖ линии MCF-7 [2].

Важно также отметить, что гиперэстрогения, которая на определенный период времени может развиваться на фоне применения тамоксифена, судя по всему, не приводит к развитию патологических процессов в молочной железе. Это, в частности, подтверждается исследованиями, в которых применение тамоксифена в течение 5 лет предупреждало возникновение рецептор-положительного РМЖ у женщин с повышенным риском развития опухолей молочных желез [9] и на 60-70% снижало частоту появления РМЖ у пациенток с атипической гиперплазией молочных желез [6]. В целом, об этом же свидетельствуют исследования по снижению под влиянием тамоксифена риска рака контралатеральной молочной железы у пациентов с мутациями генов BRCA1 и BRCA2 при ER-положительных или ER-негативных опухолях [24].

В исследованиях TEXT и SOFT общая 5-летняя выживаемость у больных репродуктивного возраста была сходной как на фоне монотерапии тамоксифеном, так и при использовании тамоксифена в сочетании с овариальной супрессией [12]. Несколько лучшие результаты дает комбинация препаратов, принадлежащих к

группе SERM, и подавления функции яичников у пациенток, которые до начала гормонотерапии получали химиотерапию. В то же время, хотя при таком сочетании препаратов не описано возникновения кист яичников, значительно увеличивается частота побочных эффектов терапии [25].

Заключение

Суммируя, следует отметить, что развитие кист яичников, сопровождающееся повышенной продукцией эстрогенных гормонов, является достаточно частым побочным эффектом у женщин репродуктивного возраста, получающих терапию тамоксифеном. Кисты могут проходить самостоятельно в течение 3–6 мес. [31], либо сохраняться длительно. С одной стороны, появление таких кист требует постоянного наблюдения онкологов за пациентами, но, с другой, учитывая, что в большом проценте случаев наличие кист и гиперэстрогения могут сочетаться с нормальным менструальным циклом, не сопровождаться развитием гиперплазии эндометрия и появлением патологических изменений в молочных железах, было бы правильно регулярно обследовать таких женщин с участием онкомаммологов, гинекологов, эндокринологов, и специалистов лучевой диагностики, и принимать лишь согласованные решения о необходимости радикальных хирургических вмешательств типа овариэктомии. На обсуждавшийся побочный эффект приема тамоксифена, и, в частности, развитие гиперэстрогении, обращалось относительно мало внимания, в том числе, в особенности, и в отечественной литературе. Не исключено, что дальнейший анализ состояния репродуктивного гомеостата в сопоставлении с эффективностью гормонотерапии препаратами, относящимися к селективным модуляторам эстрогенных рецепторов (тамоксифен, торемифен), может способствовать выработке определенного алгоритма обследования и ведения пациентов молодого возраста, страдающих РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aquino N.S., Araujo-Lopes R., Batista I.A. et al. Hypothalamic Effects of Tamoxifen on Oestrogen Regulation of Luteinising Hormone and Prolactin Secretion in Female Rats // *J. Neuroendocrinol.* — 2016. — Vol. 28. — № 1. — P. 12338.
2. Berstein L.M., Wang J.P., Zheng H. et al. Long-term exposure to tamoxifen induces hypersensitivity to estradiol // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10. — № 4. — P. 1530-1534.
3. Burstein H.J., Lacchetti C., Anderson H. et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-

- Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — Vol. 34. — № 14. — P. 1689-1701.
4. Burstein H.J., Temin S., Anderson H. et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 32. — № 21. — P. 2255-2269.
 5. Clarke M. Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 59-62.
 6. Cuzick J., Sestak I., Thorat MA. Impact of preventive therapy on the risk of breast cancer among women with benign breast disease // *Breast.* — 2015. — Vol. 24. — S. 2. — P. 51-55.
 7. Ditttrich C., Kosty M., Jezdic S. et al. 5ESMO / ASCO Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology Edition//2016. ESMO Open. — 2016. — Vol. 1. — № 5. — P. e000097.
 8. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials // *Lancet.* — 2011. — Vol. 378. — № 9793. — P. 771-784.
 9. 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.
 10. Han W., Kim H., Ku SY. et al. Ovarian cysts during tamoxifen use may affect the prognostic markers of premenopausal breast cancer // *Gynecol Endocrinol.* — 2013. — Vol. 29. — № 1. — P. 16-19.
 11. Hu R., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review) // *Oncol Lett.* — 2015. — Vol. 9. — № 4. — P. 1495-1501.
 12. Jain S., Santa-Maria CA., Gradishar WJ. The Role of Ovarian Suppression in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer // *Oncology (Williston Park).* — 2015. — Vol. 29. — № 7. — P. 473-478.
 13. Jung M., Shin H.J., Rha SY. et al. The clinical outcome of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal young patients with breast cancer with long-term follow-up // *Ann. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 17. — № 12. — P. 3259-3268.
 14. Kedar RP., Bourne TH., Powles TJ. et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 1318-1321.
 15. Kim H.S., Jeon Y.T., Kim Y.B. The effect of adjuvant hormonal therapy on the endometrium and ovary of breast cancer patients // *J. Gynecol. Oncol.* — 2008. — Vol. 19. — № 4. — P. 256-260.
 16. Madeddu C., Gramignano G., Kotsonis P. et al. Ovarian hyperstimulation in premenopausal women during adjuvant tamoxifen treatment for endocrine-dependent breast cancer: A report of two cases // *Oncol Lett.* — 2014. — Vol. 3. — P. 1279-1282.
 17. Meior D., Raanani H., Maman E. et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies // *Fertil. Steril.* — 2014. — Vol. 102. — № 2. — P. 488-495.
 18. Metindir J., Aslan S., Bilir G. Ovarian cyst formation in patients using tamoxifen for breast cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 35. — № 10. — P. 607-611.
 19. Mofrad M.H., Shandiz F.H., Roodsare F.V., Moghiman T. Evaluation of ovarian cysts in breast cancer cases on tamoxifen Asian Pac // *J. Cancer Prev.* — 2010. — Vol. 11. — № 1. — P. 161-164.
 20. Mourits J.E., De Vries E.G.E., Willemse P.H.B. et al. Ovarian cysts in women receiving tamoxifen for breast cancer // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 79. — P. 1761-1764.
 21. Mourits M.J., van der Zee A.G., Willemse P.H. et al. The effects of tamoxifen on the female genital tract // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 2003. — Vol. 147. — № 47. — P. 2315-2320.
 22. Mukai H., Noguchi S., Akiyama F. et al. 2013 clinical practice guidelines (The Japanese Breast Cancer Society): history, policy and mission // *Breast Cancer.* — 2015. — Vol. 22. — P. 1-4.
 23. Park WC. Role of Ovarian Function Suppression in Premenopausal Women with Early Breast Cancer//*J. Breast Cancer.* — 2016. — Vol. 19. — № 4. — P. 341-348.
 24. Phillips K.A., Milne R.L., Rookus M.A. et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31. — № 25. — P. 3091-3099.
 25. Salterberg A. Significance of Ovarian Function Suppression in Endocrine Therapy for Breast Cancer in Pre-Menopausal Women // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* — 2016. — Vol. 5. — P. 516-524.
 26. Seoud M., El-Saghir N., Salem Z. et al. Tamoxifen and ovarian cysts: a prospective study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2001. — Vol. 100. — № 1. — P. 77-80.
 27. Shang Y., Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs // *Science.* — 2002. — Vol. 295. — P. 2465-2468.
 28. Sherman B.M., Chapler F.K., Crickard K., Wycoff D. Endocrine consequences of continuous antiestrogen therapy with tamoxifen in premenopausal women // *J. Clin. Invest.* — 1979. — Vol. 64. — № 2. — P. 398-404.
 29. Welsh T.H. Jr, Jia X.C., Jones P.B., et al. Disparate effects of triphenylethylene antiestrogens on estrogen and progesterone biosyntheses by cultured rat granulosa cells // *Endocrinology.* — 1984. — Vol. 115. — № 4. — P. 1275-1282.
 30. Yamazaki R., Inokuchi M., Ishikawa S. et al. Tamoxifen-induced ovarian hyperstimulation during premenopausal hormonal therapy for breast cancer in Japanese women // *Springerplus.* — 2015. — Vol. 4. — P. 425-430.
 31. Zanetto U., Downey G. Benign tumours of the ovary//In: Shaw R, Luesley D, Monga A, editors. *Gynecology*. 4th ed. Churchill Livingstone: Elsevier. — 2011. — P. 671-672.

Поступила в редакцию 06.07.2017 г.

*E.V. Tsyrlina, E.K. Zhiltsova, N.Yu. Barash,
T.E. Poroshina, I.E. Meshkova, L.M. Berstein,
V.F. Semiglazov*

Ovarian cysts and hyperestrogenia as a side effect of tamoxifen therapy in breast cancer patients of reproductive and postmenopausal age

N.N. Petrov National Medical Research Center
of Oncology
St. Petersburg

The paper presents the results of a survey of 254 patients of reproductive and menopausal age who after the completion of the surgical, in some patients also chemo-radiotherapy, received tamoxifen for breast cancer for different lengths of time. All patients underwent ultrasound examination of pelvic organs and determination of the content of estradiol, follicle-stimulating and luteinizing hormones in the serum. It was showed that with tamoxifen therapy ovarian cysts were diagnosed in 50 women with preserved menstrual cycle (73.5%) and 31 — in menopause (16.6%). Detection of cysts in 72% of patients of reproductive age and 19.3% of menopausal age was accompanied by increased production of estradiol. Cyst formation and hyperproduction of estradiol appeared mainly during the first year of tamoxifen; in the future they could disappear, which made it possible to observe such patients and not immediately made a decision about the need for pharmacological or surgical suppression of ovarian function.

Key words breast cancer, tamoxifen, ovarian cysts, estradiol