

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА ТАМОКСИФЕНА

И. А. Иванов, А. В. Асатулова, С. О. Дишкайа

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Актуальность. Тамоксифен, широко применяемый в терапии рака молочной железы (РМЖ), ассоциирован с повышенным риском развития рака эндометрия (РЭ). Тканеспецифическое агонистическое действие тамоксифена на эндометрий широко известно, но патогенетические механизмы, лежащие в основе малигнизации, остаются до конца не изученными. Понимание этих процессов необходимо для разработки стратегий профилактики и снижения риска РЭ у пациенток, получающих тамоксифен.

Результаты. В обзоре систематизированы актуальные данные о молекулярных механизмах воздействия тамоксифена на эндометрий. Рассмотрены геномные (классический и неклассический пути активации эстрогеновых рецепторов) и негеномные (сигнальные каскады GPER) механизмы, роль метаболитов тамоксифена в пролиферации, ангиогенезе, апоптозе, регуляции клеточного цикла и повреждении ДНК, а также потенциальные терапевтические агенты, вовлеченные в патогенез тамоксифен-ассоциированного РЭ.

Заключение. Многокомпонентность и взаимосвязанность патогенеза тамоксифен-индуцированного РЭ подчёркивает необходимость мониторинга пациенток и разработки более безопасных методов адъювантной терапии, супрессирующей пролиферативные сигнальные пути.

Ключевые слова: тамоксифен, рак эндометрия, GPER, эстрогеновые рецепторы, патогенез

PATHOGENETIC MECHANISMS OF TAMOXIFEN — ASSOCIATED ENDOMETRIAL CANCER

I. A. Ivanov, A. V. Asaturova, S. O. Dishkaya

Federal State Budgetary Institution "Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V. I. Kulakov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Relevance: Tamoxifen, which is widely used in the therapy of breast cancer (BC) is associated with an increased risk of endometrial cancer (EC). The tissue – specific agonistic effect of tamoxifen on the endometrium is well known, but the pathogenetic mechanisms underlying malignant transformation, remain poorly studied. Understanding these processes is crucial for devising strategies for the prevention and reduction of the risk of endometrial cancer (EC) in patients who receive tamoxifen.

Results: The review systematizes current data on the molecular mechanisms of tamoxifen effect on the endometrium. The genomic (classical and non-classical pathways of estrogen receptor activation) and non – genomic (GPER signaling cascades) mechanisms, as well as the role of tamoxifen metabolites in proliferation, angiogenesis, apoptosis, cell cycle regulation and DNA damage, along with therapeutic agents, involved in the pathogenesis of tamoxifen – associated endometrial cancer (EC) are examined.

Conclusion: The complexity and interconnected nature of pathogenesis of tamoxifen – induced endometrial cancer (EC) emphasizes the need for monitoring patients and developing safer methods of adjuvant therapy, that suppresses proliferative signaling pathways.

Keywords: tamoxifen, endometrial cancer, GPER, estrogen receptors, pathogenesis

Введение

Согласно данным международного агентства по исследованию рака, рак молочной железы (РМЖ) остается самым распространенным онкозаболеванием среди женщин экономически раз-

витых стран, в том числе в России, где каждый год регистрируется около 70 000 новых случаев РМЖ, и заболеваемость составляет 50,4 на 10 000 женщин [1, 2]. Злокачественные опухоли молочных желез требуют различных терапевти-

ческих подходов, в зависимости от профиля молекулярной экспрессии HER2 (эпидермальный EGFR человека-2), рецептора прогестерона (ПР) и рецептора эстрогена (ЭР). Причем более двух третей больных РМЖ имеют положительную экспрессию ЭР и ПР, вследствие чего наиболее распространенной терапией является гормональная терапия, в частности селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СЭРМ) и их наиболее часто используемый представитель — тамоксифен [3, 4]. Молекула тамоксифена была выявлена в 1962-м, а в 1977 году управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило тамоксифен для применения в клинической практике. За почти полувековую историю тамоксифен стал неотъемлемой частью терапии РМЖ [5].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, в зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза необходимо использование тамоксифена в течение 5–10 лет. Тамоксифен также применяется для профилактики у пациенток высокого риска развития РМЖ [3, 4].

Общие принципы действия тамоксифена

При попадании в организм тамоксифен метаболизируется под действием ряда ферментов, наиболее значимыми из которых являются цитохромы р-450 (CYP2D6, CYP3A4/5), превращаясь в промежуточные метаболиты N-десметил-тамоксифен, 4-ОН-тамоксифен, α-ОН-тамоксифен и затем в активный метаболит — эндоксифен [6].

Эндоксифен обладает в 300 раз более мощным сродством с ЭР, по сравнению с эстрадиолом, и при связывании с рецептором оказывает тканеспецифическое агонистическое или антагонистическое действие [5]. В клетках РМЖ тамоксифен, в результате супрессии регулируемых эстрогенами генов, кодирующих различные факторы роста, проонкогены и регуляторы апоптоза, возникает остановка клеточного цикла в фазе G1. Тем самым достигается замедление пролиферации клеток и роста опухоли [5].

Первоначально тамоксифен был известен как антагонист ЭР, который снижает эстроген-ассоциированные эффекты в тканях молочной железы. Позже более тщательное фармакологическое исследование тамоксифена продемон-

стрировало его тканеспецифические эффекты. В частности, тамоксифен действует как агонист ЭР в других тканях организма, в том числе, в эндометрии [5, 7]. Вследствие этого у пациенток, принимающих тамоксифен, наблюдается повышение рисков развития гиперпластических процессов слизистой оболочки матки, включая полипы (ПЭ), гиперплазию (ГЭ) и, что наиболее значимо, рак эндометрия (РЭ). Причем чем более длительная терапия, тем выше риск развития и агрессивность РЭ. Так, при приеме в течение двух-пяти лет — ОР повышается в два раза, при пяти годах и более — в 6,9 раз ($p < 0,001$) [8]. Патогенез влияния тамоксифена на эндометрий сложен и включает в себя множество звеньев. Среди основных механизмов воздействия можно выделить негеномный и геномный пути, а последний подразделяется на классический и неклассический пути активации (рис. 1).

Геномный путь

Классический геномный путь представляет собой проникновение лиганда в клетку, взаимодействие с ЭР, после чего последний подвергается конформационным изменениям и димеризации, способствующим последующей транслокации комплекса «гормон–рецептор» в ядро. После чего ЭР взаимодействует со специфическим ответным элементом ДНК (ERE), локализованным в гене-мишени и приводящим к биосинтезу специфических белков [5, 9, 10]. В настоящее время известно более 70,000 ERE, регулирующих секрецию различных активных молекул [10].

Кроме того, ЭР представлены в нескольких подтипах, называемых изоформами: α и β. В зависимости от изоформы ЭР, взаимодействия с эстрогенами могут оказывать как индуцирующее, так и супрессивное влияние на активность генов [11, 12].

Так, например, стимуляция ЭР-α индуцирует ряд транскрипционных факторов (AP-1, SP-1, STAT5, с-Мус), регуляторов клеточного цикла (CEBPβ, циклин D1), ростовых сосудистых факторов (VEGF, CD105), сигнальных путей (NFκB, Wnt, ERK, PI3K), приводящих к усилению процессов пролиферации и ангиогенеза, тогда как взаимодействие эстрогенов с ЭР-β, напротив, может ингибировать указанные факторы и сигнальные каскады, а также индуцировать апоптоз [11, 12]. Некоторые авторы полагают, что потеря

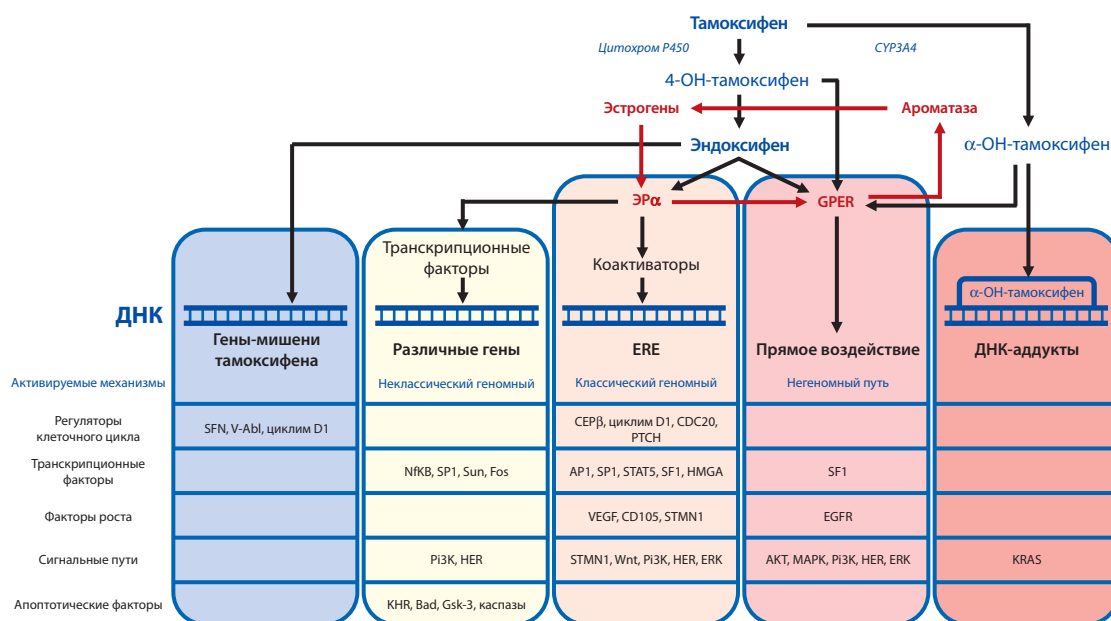


Рис. 1. Патогенетические механизмы формирования рака эндометрия на фоне приема тамоксифена. Стрелки указывают стимулирующее влияние. Красным цветом выделен «порочный круг», также являющийся фактором малигнизации

супрессивного влияния ЭР-β может являться одним из механизмов, приводящих к формированию ГЭ, РЭ и РМЖ [12].

Оба типа ЭР — α и β связываются с одним и тем же эстрогензависимым участком ДНК. Далее рецептор использует специфические активирующие функции AF1 и AF2, что ведет к транскрипции определенных белков, меняющих функцию клетки. Таким образом, одна и та же молекула может функционировать, как агонист, действуя через ЭРα на гены, и играть роль антагониста, действуя через ЭРβ. Проведенные исследования показали, что тамоксифен выступает в качестве частичного агониста при взаимодействии с ЭРα и антагонистом — с ЭРβ [12].

В качестве подтверждения эстрогеноподобного влияния тамоксифена на эндометрий может выступать тот факт, что тамоксифен модулирует экспрессию более 370 генов в эндометрии, из которых почти половина (142) также регулируется эстрогенами [13].

Помимо эстрогеноподобного влияния через ERα и модуляцию эстроген-регулируемой экспрессии генов, тамоксифен действует на эндометрий через собственные специфичные гены-мишени, регулирующие клеточный цикл, включая стратифин (SFN), v-Abl (ABL1), циклин D1 (CCND1), ассоциированные с развитием различных видов рака у человека, включая РЭ [13, 14].

В исследовании К. Tamm-Rosenstein и соавт. было показано, что тамоксифен влияет на экспрессию 789 генов в культуре клеток Ishikawa cells, не затрагиваемых при стимуляции эстрадиолом, связанных с регуляцией репликации, рекомбинации и репарации ДНК, прогрессией клеточного цикла, сборкой и организацией клеток [15]. Для катализации транскрипции с ERE требуются также коактиваторы, воздействующие на промоторы генов и РНК-полимеразу [5, 9]. Причем если в большинстве случаев эстрогены индуцируют взаимодействие ЭР с белками-коактиваторами транскрипции генов, то при связывании ЭР с тамоксифеном, наоборот, происходит взаимодействие рецептора с белком-корепрессором [5]. Это обусловлено тем, что при связывании с эстрадиолом ЭР приобретает конформационные изменения, позволяющие взаимодействовать со специфическими коактиваторами, тогда как тамоксифен вызывает конформацию, препятствующую таким взаимодействиям, за исключением тканеспецифического коактиватора стероидных рецепторов-1 (SRC-1) [16].

Согласно исследованию Y. Okamoto и соавт., экспрессия SRC-1 в клетках РЭ выше, чем в клетках РМЖ, при этом ингибирование SRC-1 в клеточной культуре РЭ снижает тамоксифен-индуцированную экспрессию генов [17]. При этом экспрессия тех или иных корегуляторных

белков и конформационные изменения также обладают тканеспецифичностью в молочных железах и эндометрии [18]. Таким образом, эффекты лигандов ЭР в определенных тканях зависят от относительного уровня экспрессии кофакторов: корепрессоров и коактиваторов, которых на данный момент известно более 20 [5, 18].

Неклассический геномный путь ЭР подразумевает влияние на транскрипцию без прямого взаимодействия с ДНК. Данный путь основан на белок-белковых взаимодействиях между ЭР с транскрипционными факторами, например, NF-κB, Sp1, Jun, Fos, что ведет к изменениям в транскрипции целевых генов [10, 19]. Используя данный механизм, тамоксифен, взаимодействуя с ЭР, способен индуцировать различные сигнальные пути, ассоциированные с пролиферацией, например, PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), HER, а также ингибировать апоптотические KHR, Bad, GSK-3, каспазы, что может приводить к пролиферации и малигнизации клеток [5]. Известна роль сниженного апоптоза при РЭ, а также у пациенток, принимающих тамоксифен [20]. Хотя исследования не смогли выявить статистически значимое повышение одного из ключевых антиапоптотических белков Bcl-2 под воздействием тамоксифена при РЭ, однако его повышение было обнаружено в ПЭ [21]. Как полагают, данные нарушения обусловлены индуцирующим влиянием тамоксифена на ЭР и кофакторы (например, SRC1), стимулируя экспрессию генов, обеспечивающих выживание тканей, включая Bcl-2, что может служить еще одним звеном в патогенезе РЭ [22].

Негеномный путь

Негеномная передача сигналов осуществляется через взаимодействие между эстрогенами и ЭР на клеточных мембранах, либо через рецептор, связанный с G-белком, и называемый GPER (G-protein-coupled estrogen receptor). Активация GPER запускает быстрые сигнальные ответы через стимуляцию сигнальных путей, включая АКТ, MAPK (mitogen-activated protein kinase) и PI3K (phosphoinositide 3-kinase), ERK (extracellular signal-regulated kinase), эпидермальный фактор роста (EGFR), ответственные за пролиферацию и малигнизацию клеток, подавление апоптоза (Bcl-2) [19, 20, 23]. Примечательно, что стимуляция GPER способна индуцировать сигнальный путь MAPK, как в ЭР-

позитивных, так и ЭР-негативных клеточных культурах [24].

4-гидрокситамоксифен, один из промежуточных метаболитов тамоксифена, служит агонистом GPER в эндометрии. В литературе описана связь высокой экспрессии GPER с пролиферативным эффектом в тканях молочных желез, эндометрия и яичниках, а также с со степенью злокачественности и негативным прогнозом при онкозаболеваниях данных органов [23, 25]. В ряде исследований продемонстрировано, что тамоксифен стимулирует клеточную пролиферацию через GPER, что, в свою очередь, активирует PI3K, MAPK, SF1, являющиеся факторами транскрипции и малигнизации [25, 26]. В других исследованиях выявлена прямая корреляция экспрессии GPER и ERα, а также их прогрессирующего повышения от нормального эндометрия к простой ГЭ и сложной ГЭ. Авторы пришли к выводу, что индукция ERα увеличивает экспрессию GPER, как в нормальном эндометрии, так и в ГЭ [27]. В свою очередь, активация GPER повышает экспрессию ароматазы, способствуя внутриклеточному синтезу эстрогенов. Она не обнаруживается в нормальном эндометрии, но активно экспрессируется в злокачественных эндометриальных клетках. Таким образом, через внутриклеточный механизм тамоксифен и эстрогены замыкают побочный круг через GPER, еще больше ускоряя пролиферации клеток [25, 28].

Значимость GPER в формировании внутриматочной патологии на фоне тамоксифена продемонстрирована в работе Ignatov и соавт. на пациентках $62,02 \pm 14,1$ лет. Так, у принимающих тамоксифен экспрессия GPER выявлялась в 79,2 % случаев, тогда как при отсутствии данной терапии — вдвое меньше (40 %). Частота ПЭ и ГЭ имела прямую корреляцию со степенью экспрессии: патологические изменения выявлялись у 81,5 % пациенток с высокой экспрессией GPER, 60 % — при низкой, и лишь у 34 % негативных по GPER [26]. L. Zhang и соавт. исследовали экспрессию Ki67 и GPER в опухоли эндометрия у больных РМЖ в анамнезе, принимающих тамоксифен; с терапией РМЖ, не включающей тамоксифен; с первичным РЭ. Результаты показали, что пролиферативная активность рака эндометрия была значительно выше у пациентов, получавших терапию тамоксифеном. Экспрессия Ki67 и GPER были выше

в 1-й группе, а также коррелировала с длительностью лечения пять лет и более ($p = 0,01$ и $p = 0,04$, соответственно). Примечательно, что уровни экспрессии GPER были повышены у пациентов с более высокой степенью злокачественности и стадиями заболевания ($p = 0,014$, $p < 0,001$, соответственно) [29].

Другие механизмы влияния тамоксифена

В ряде исследований предположено, что в основе тамоксифен-ассоциированного РЭ может лежать генотоксическое влияние метаболита тамоксифена, α -ОН-тамоксифена. Его концентрация в плазме крови после приема тамоксифена крайне мала и составляет лишь 0,1 % от дозы тамоксифена [30]. Несмотря на это в ткани эндометрия определяется высокая экспрессия фермента CYP3A4, конвертирующего тамоксифен в α -ОН-тамоксифен в достаточной концентрации для повреждения ДНК. α -ОН-тамоксифен способен соединяться с молекулой ДНК, формируя ДНК-аддукты, вызывая трансверсию гуанина в тимин и мутации в гене K-ras, которые ассоциированы с развитием РЭ [31, 32]. Показано, что α -ОН-тамоксифен стимулирует клеточную пролиферацию и прогрессию клеточного цикла в различных культурах рака эндометрия (RL95–2 и HEC-1A), действуя через GPER, причем эффект был дозо- и время-зависимым. После 48 часов воздействия α -ОН-тамоксифена процентное содержание клеток в S-фазе выросло в 1,26 раза в RL95–2 и в 1,37 раза в клетках HEC-1A. Кроме того, α -ОН-тамоксифен через GPER вызывает активацию EGFR и ERK, циклина D1, отвечающих за регуляцию клеточного цикла. Примечательно, что ингибирование EGFR и ERK привело лишь к частичному снижению индуцированной α -ОН-тамоксифеном пролиферации клеток, что предполагает участие альтернативных механизмов [29].

В исследовании L. Janasova и соавт. изучалось отличие фенотипа тамоксифен-индуцированного РЭ от РЭ de novo методом протеомного анализа. По полученным данным, регулятор транскрипции HMGA1–2 и онкопротеин статмин 1 (STMN1), регулятор клеточного цикла и пролиферации, был значительно выше в группе, получавших тамоксифен. Высокая экспрессия STMN1 была связана со значительно худшими показателями выживаемости [33].

В дополнение к другим повреждающим механизмам воздействия на эндометрий тамоксифен стимулирует преобразование цитоскелета и миграцию эндометриальных раковых клеток. Действуя через внеклеточные-сигнал-регулируемые киназы (ERK) и Src сигнальный путь, тамоксифен стимулирует фокальную адгезионную киназу (FAK), способствуя миграции клеток [34]. Можно предположить, что это влияние ЭР-опосредовано, так как в ЭР- α -позитивных культурах клеток (Ishikawa) ингибирование этих рецепторов блокирует миграцию, тогда как в ЭР-негативных (RL95–2) миграция регулируется через GPR и ERK/FAK путь [35].

Таким образом, множественность механизмов воздействия тамоксифена на слизистую оболочку матки объясняет повышение рисков формирования РЭ, а также почему тамоксифен-индуцированные опухоли ведут себя более агрессивно, чем спорадические [13].

Перспективы терапии

Несмотря на большое число патогенетических звеньев и, соответственно, гипотетических точек приложения, в настоящее время не разработано методов профилактики РЭ при приеме тамоксифена, отвечающих требованиям эффективности и безопасности. В международной литературе представлены несколько потенциальных терапевтических агентов, влияющих на описанные выше механизмы.

ВН-3 миметики — низкомолекулярные ингибиторы, которые имитируют действие проапоптотических белков и супрессируют гены антиапоптотических белков Bcl-2, Bcl-XL и Bcl-W. В исследовании Vaillant и соавт. показано, что миметик ВН3 частично противодействует гиперплазии эндометрия, вызванной тамоксифеном через супрессию PI3K/mTOR и вызывая апоптоз в эндометрии [36]. Однако в настоящее время ВН3 миметики используются только для лечения лейкозов, а исследования, касающиеся влияния на эндометрий, ограничены [37].

RAD001 (Everolimus) также является потенциальным терапевтическим соединением, ингибирующим PI3K/mTOR. В исследовании Erdemoglu и соавт. на мышах продемонстрировано, что добавление RAD001 к тамоксифену уменьшало толщину эпителиальных клеток эндометрия и их пролиферацию [38]. В настоящее

время RAD001 проходит вторую стадию клинических испытаний в рамках лечения рецидивирующего и резистентного к другой терапии РЭ [39].

Еще одной перспективной молекулой может послужить PEDF (фактор, вырабатываемый пигментным эпителием). Он обладает антиангиогенным свойством, воздействуя, в том числе, на VEGF. Лечение рекомбинантным PEDF (rPEDF) устраняло повышение VEGF при ГЭ, ассоциированные с тамоксифеном, что снижало плотность кровеносных сосудов. Применение rPEDF на фоне тамоксифена также снижало активность PI3K/AKT/mTOR, уровень mPDK ERα, c-Myc, усиливало апоптоз. На текущий момент PEDF остается на этапе доклинических испытаний, исследования, касающиеся РЭ, малочисленны [40].

Проводились попытки профилактики тамоксифен-ассоциированного РЭ при помощи метформина. В двойном слепом РКИ у пациенток в постменопаузе на тамоксифене, получавших 1700 мг тамоксифена в течение 52 недель, толщина эндометрия была статистически значимо ниже, чем в группе получавших плацебо, — 2,3 мм против 3,0 мм, $p = 0,05$. Однако в статье не было выявлено случаев ГЭ или РЭ ни в одной из групп, и не была проведена стратификация по наличию и отсутствию инсулинорезистентности (ИР) [41]. В литературе описано ингибирующее влияние метформина на AMPK/mTOR и PI3K-Akt, а также подавление пролиферации через инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), и снижение биодоступности эстрогена через индукцию протеина, связывающего половые гормоны. На данный момент рядом исследователей описан лучший эффект в терапии ГЭ и РЭ с использованием комбинации прогестагены + метформин, чем при монотерапии прогестагенами, в основном при ИР, а также снижение смертности от РЭ на фоне метформина [42, 43]. В то время как другие исследования не выявили протективного эффекта на эндометрий как в монотерапии, так и в комбинации с другими методами терапии РЭ [44].

Безусловно, наибольшей доказанной эффективностью в лечении ГЭ и начальных стадий РЭ обладают прогестагены, что обусловлено супрессией множества сигнальных путей и ЭР [45]. Однако в отношении тамоксифен-ассоциированной патологии клинические данные

не столь однозначны. В наиболее актуальном на данный момент систематическом обзоре Кохрейн 2020 г. описывается, что внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), вероятно, незначительно снижает частоту гиперплазии эндометрия по сравнению с контрольной группой (ОР = 0,13, 95 % ДИ 0,03–0,67). Авторы сообщают о недостаточности имеющихся данных о профилактике малигнизации, поскольку ни в одном исследовании не сообщалось о случаях РЭ [46].

При этом связь ЛНГ-ВМС и РМЖ остается не вполне ясной. С одной стороны известно, что ЛНГ-ВМС повышает риски развития РМЖ. Это подтверждается в наиболее актуальном на сегодняшний день исследовании, включавшем более 61 000 женщин. Частота развития РМЖ на фоне ЛНГ-ВМС составила 223 случая на 100 000 человеко-лет, относительно 154 случаев в группе сравнения (ОР = 1,38, ДИ 1,192–1,585), причем наибольшие риски отмечены в первые три года использования [47]. Схожие результаты продемонстрированы и в датском исследовании 2024 г., где отмечается в среднем 14 дополнительных случаев РМЖ на 10 000 женщин, использовавших ЛНГ-ВМС [48].

Прогнозы по использованию ЛНГ-ВМС после выявленного РМЖ не столько однозначны. Когортное исследование, проведенное в Бельгии в 2008 г., выявило 21,5 % рецидивов у женщин, продолжающих использовать ЛНГ-ВМС, по сравнению с 16,6 % у не использующих ВМС, но эта разница оказалась статистически незначимой (ОР 1,86, ДИ 0,86–4,00) [49]. В систематическом обзоре Cochrane авторы также не выявили четких доказательств, что ЛНГ-ВМС влияет на риск рецидива РМЖ или смертей, связанных с РМЖ [46]. Для ЛНГ-ВМС прогестаген-зависимые опухоли, включая РМЖ, остаются противопоказанием, вследствие чего их применение у данной категории пациенток не допускается [50].

Заключение

Тамоксифен — наиболее распространенный препарат гормональной терапии РМЖ, который известен своим негативным влиянием на частоту внутриматочной патологии, включая РЭ. Механизм воздействия тамоксифена на эндометрий включает несколько основных путей. Тамоксифен и, в частности, его активный метаболит

эндоксифен, является агонистом ЭР α , индуцирующего транскрипцию генов на эстроген-зависимых участках ДНК, что приводит к синтезу ряда ростовых и пролиферативных факторов, регуляторов клеточного цикла, что во многом сходно с механизмом действия эстрогенов. Тамоксифен при этом выступает антагонистом ЭР β , оказывающего антипролиферативное и супрессивное воздействие на эндометрий. Эффекты от стимуляции α - и β -изоформ зависят от концентрации тканеспецифических коактиваторов и косупрессоров репликации ДНК. Помимо воздействия на ЭР, тамоксифен повышает синтез активных молекул через индукцию транскрипционных факторов, а также влияя на специфические гены-мишени. Одним из наиболее значимых рецепторов тамоксифена представляется GPER, индукция которого активирует ряд сигнальных путей, участвующих в про-

цессах пролиферации и малигнизации, а также стимулирующих секрецию эстрогенов, что усугубляет гиперпролиферативный статус эндометрия. Экспрессия GPER имеет прямую корреляцию с пролиферативной активностью, степенью злокачественности и прогнозом при РЭ. Негативное влияние на эндометрий может оказывать еще один метаболит тамоксифена - α -ОН-тамоксифен, который стимулирует секрецию GPER, а также формирует ДНК-аддукты, приводящие к мутациям в гене *K-ras*, обладающем проонкогенным действием. Понимание многокомпонентности и взаимосвязанности патогенетических путей формирования РЭ при приеме тамоксифена является необходимым условием для определения методов профилактики онкопатологии у таких пациенток, а также разработки более безопасных методов терапии РМЖ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Bray F., Ferlay J., Laversanne M., et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015 Nov 1;137(9):2060-71. doi: 10.1002/ijc.29670.
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна [и др.] — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. — илл. — 275 с.
3. «Клинические рекомендации по раку молочной железы», утверждённые в 2021 г. Ассоциацией онкологов России, Общероссийской общественной организацией «Российское общество клинической онкологии» и Общероссийской общественной организацией «Российское общество онкомаммологов».
4. Тюляндин С. А. et al. “Рак молочной железы,” *Malignant tumours*, vol. 13, no. 3s2–1, pp. 157–200, Dec. 2023, doi: 10.18027/2224–5057–2023–13–3s2–1-157–200.
5. Yang G., Nowsheen S., Aziz K. and Georgakilas A. G. “Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs.” *Pharmacol Ther*, vol. 139, no. 3, pp. 392–404, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.005.
6. Sanchez-Spitman A. B., Swen J. J., Dezentje V. O., et al. “Clinical pharmacokinetics and pharmacogenetics of tamoxifen and endoxifen.” *Expert Rev Clin Pharmacol*, vol. 12, no. 6, pp. 523–536, Jun. 2019, doi: 10.1080/17512433.2019.1610390.
7. Сметник А. А. Ольховская М. А. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. — С. 31–35,
8. Bergman L., Beelen M. L., Gallee M. P., et al. “Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres’ ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen.” *Lancet*, vol. 356, no. 9233, pp. 881–7, Sep. 2000, doi: 10.1016/s0140–6736(00)02677–5.
9. Yacar P., Ayaz G., User S. D., Гьрьг G., and Muyan M. “Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling” *Reprod Med Biol*, vol. 16, no. 1, pp. 4–20, Jan. 2017, doi: 10.1002/rmb.2.12006.
10. Fuentes N., Silveyra P. “Estrogen receptor signaling mechanisms” *Adv Protein Chem Struct Biol*, vol. 116, pp. 135–170, 2019, doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.01.001.
11. Якушевская О. В., Юренева С. В., Протасова А. Э., Метаболизм эстрогенов: почему так важно сохранять равновесие? // . — 2019. — № 6. — С. 31–35.
12. Vrtačnik P., Ostanek B., Mencej-Bedran S. and J. Marc. “The many faces of estrogen signaling” *Biochem Med (Zagreb)*, vol. 24, no. 3, pp. 329–42, 2014, doi: 10.11613/BM.2014.035.
13. Gielen S. C. J. P., Santegoets L. A. M., Hanifi-Moghaddam P., et al. “Signaling by estrogens and tamoxifen in the human endometrium” *J Steroid Biochem Mol Biol*, vol. 109, no. 3–5, pp. 219–223, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.03.021.
14. Tchakarska G., Sola B. “The double dealing of cyclin D1” *Cell Cycle*, vol. 19, no. 2, pp. 163–178, Jan. 2020, doi: 10.1080/15384101.2019.1706903.

15. Tamm-Rosenstein K., Simm J., Suhorutshenko M., Salumets A., Metsis M. "Changes in the transcriptome of the human endometrial Ishikawa cancer cell line induced by estrogen, progesterone, tamoxifen, and mifepristone (RU486) as detected by RNA-sequencing" *PLoS One*, vol. 8, no. 7, p. e68907, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0068907.
16. Shang Y. and Brown M. "Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs" *Science*, vol. 295, no. 5564, pp. 2465–8, Mar. 2002, doi: 10.1126/science.1068537.
17. Okamoto Y. and Shibutani S. "Development of novel and safer anti-breast cancer agents, SS1020 and SS5020, based on a fundamental carcinogenic research" *Genes and Environment*, vol. 41, no. 1, p. 9, Dec. 2019, doi: 10.1186/s41021-019-0124-9.
18. Riggs B. L., Hartmann L. C. "Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice" *N Engl J Med*, vol. 348, no. 7, pp. 618–29, Feb. 2003, doi: 10.1056/NEJMra022219.
19. Андриевская И. А., Довжикова И. В. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 1 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2019. — № 72. — С. 120–127.
20. Hu R., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. "Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review)" *Oncol Lett*, vol. 9, no. 4, pp. 1495–1501, Apr. 2015, doi: 10.3892/ol.2015.2962.
21. McGurgan P., Taylor L. J., Duffy S. R., and O'Donovan P. J. "Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen" *Maturitas*, vol. 54, no. 3, pp. 252–9, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.maturitas.2005.11.007.
22. Viedma-Rodriguez R. et al. "Mechanisms associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer (review)" *Oncol Rep*, vol. 32, no. 1, pp. 3–15, Jul. 2014, doi: 10.3892/or.2014.3190.
23. Dai D., Bradford A. P., Prossnitz E. R. "Endometrial cancer: molecular and cellular basis of tumor development, novel biomarkers and therapeutic agents, and innovative research approaches" *Obstet Gynecol Int*, vol. 2014, p. 710405, 2014, doi: 10.1155/2014/710405.
24. He Y., Cai B., Yang Y., Liu X., Wan X. "Estrogenic G protein coupled receptor 30 signaling is involved in regulation of endometrial carcinoma by promoting proliferation, invasion potential, and interleukin 6 secretion via the MEK/ERK mitogen-activated protein kinase pathway" *Cancer Sci*, vol. 100, no. 6, pp. 1051–1061, Jun. 2009, doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01148.x.
25. Yu K., Huang Z.-Y., Xu X.-L., et al. "Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium" *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 13, p. 827724, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.827724.
26. Ignatov T. et al. "Role of GPR30 in endometrial pathology after tamoxifen for breast cancer" *Am J Obstet Gynecol*, vol. 203, no. 6, pp. 595.e9–595.e16, Dec. 2010, doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.034.
27. Plante B. J. et al. "G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER) Expression in Normal and Abnormal Endometrium" *Reproductive Sciences*, vol. 19, no. 7, pp. 684–693, Jul. 2012, doi: 10.1177/1933719111431000.
28. "Aromatase and Endometriosis" *Semin Reprod Med*, vol. 22, no. 1, pp. 45–50, Feb. 2004, doi: 10.1055/s-2004-823026.
29. Zhang L. et al. "Tamoxifen has a proliferative effect in endometrial carcinoma mediated via the GPER/EGFR/ERK/cyclin D1 pathway: A retrospective study and an in vitro study" *Mol Cell Endocrinol*, vol. 437, pp. 51–61, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.mce.2016.08.011.
30. Boocock D. J., Maggs J. L., White I. N., Park B. K. "Alpha-hydroxytamoxifen, a genotoxic metabolite of tamoxifen in the rat: identification and quantification in vivo and in vitro" *Carcinogenesis*, vol. 20, no. 1, pp. 153–60, Jan. 1999, doi: 10.1093/carcin/20.1.153.
31. Sideris M. et al. "The Role of KRAS in Endometrial Cancer: A Mini-Review" *Anticancer Res*, vol. 39, no. 2, pp. 533–539, Feb. 2019, doi: 10.21873/anticancer.13145.
32. Kim S. Y., Suzuki N., Laxmi Y. R. S., Shibutani S. "Genotoxic mechanism of tamoxifen in developing endometrial cancer" *Drug Metab Rev*, vol. 36, no. 2, pp. 199–218, May 2004, doi: 10.1081/dmr-120033997.
33. Janacova L. et al. "SWATH-MS Analysis of FFPE Tissues Identifies Stathmin as a Potential Marker of Endometrial Cancer in Patients Exposed to Tamoxifen" *J Proteome Res*, vol. 19, no. 7, pp. 2617–2630, Jul. 2020, doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00064.
34. Acconcia F., Barnes C. J., Kumar R. "Estrogen and tamoxifen induce cytoskeletal remodeling and migration in endometrial cancer cells" *Endocrinology*, vol. 147, no. 3, pp. 1203–12, Mar. 2006, doi: 10.1210/en.2005-1293.
35. Tsai C.-L. et al. "Estradiol and tamoxifen induce cell migration through GPR30 and activation of focal adhesion kinase (FAK) in endometrial cancers with low or without nuclear estrogen receptor β (ER β)" *PLoS One*, vol. 8, no. 9, p. e72999, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0072999.
36. Vaillant F. et al. "Targeting BCL-2 with the BH3 mimetic ABT-199 in estrogen receptor-positive breast cancer." *Cancer Cell*, vol. 24, no. 1, pp. 120–9, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.ccr.2013.06.002.

37. Matsuzaki S., Pouly J.-L., Canis M. "In vitro Effects of ABT-263, a BH3 Mimetic, on Fibrotic Phenotype in Endometriotic and Endometrial Stromal Cells" *Gynecol Obstet Invest*, pp. 1–9, Apr. 2025, doi: 10.1159/000545555.
38. Erdemoglu E., Гънеу М., Take G., Giray S. G., Mungan T. "RAD001 (Everolimus) Can prevent tamoxifen-related endometrial and stromal hyperplasia" *Int J Gynecol Cancer*, vol. 19, no. 3, pp. 375–9, Apr. 2009, doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a1a334.
39. Slomovitz B. M. et al. "A randomized phase II trial of everolimus and letrozole or hormonal therapy in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma: A GOG Foundation study" *Gynecol Oncol*, vol. 164, no. 3, pp. 481–491, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.ygyno.2021.12.031.
40. Goldberg K. et al. "Pigment Epithelium-Derived Factor Alleviates Tamoxifen-Induced Endometrial Hyperplasia" *Mol Cancer Ther*, vol. 14, no. 12, pp. 2840–9, Dec. 2015, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0523.
41. Davis S. R. et al. "The benefits of adding metformin to tamoxifen to protect the endometrium-A randomized placebo-controlled trial" *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 89, no. 5, pp. 605–612, Nov. 2018, doi: 10.1111/cen.13830.
42. Mu N. et al. "Therapeutic effect of metformin in the treatment of endometrial cancer.," *Oncol Lett*, vol. 20, no. 5, p. 156, Nov. 2020, doi: 10.3892/ol.2020.12017.
43. Xie H., Li M., Zheng Y. "Associations of metformin therapy treatment with endometrial cancer risk and prognosis: A systematic review and meta-analysis" *Gynecol Oncol*, vol. 182, pp. 15–23, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.ygyno.2024.01.007.
44. Prodromidou A., Lekka S., Fotiou A., Psomiadou V., Iavazzo C. "The evolving role of targeted metformin administration for the prevention and treatment of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials" *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, vol. 50, no. 9, p. 102164, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102164.
45. «Клинические рекомендации „Рак тела матки и саркомы матки“, утверждённые в 2024 году Ассоциацией онкологов России, Общероссийской общественной организацией «Российское общество клинической онкологии» и Общероссийской общественной организацией «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы».
46. Romero S. A., Young K., Hickey M., Su H. I. "Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen" *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 12, p. CD007245, 2020, doi: 10.1002/14651858.CD007245.pub4.
47. Yuk J.-S., Kim M. H., Yoon S. H., et al. "Association Between Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Exposure Duration and Breast Cancer Incidence" *Obstetrics and gynecology*, vol. 145, no. 5, pp. 523–531, May 2025, doi: 10.1097/AOG.0000000000005881.
48. Murch L. S., Meaidi A., Corn G., et al. "Breast Cancer in Users of Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Systems," *JAMA*, vol. 332, no. 18, p. 1578, Nov. 2024, doi: 10.1001/jama.2024.18575.
49. Trinh X. B., Tjalma W. A. A., Makar A. P. "Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients.," *Fertil Steril*, vol. 90, no. 1, pp. 17–22, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.033.
50. Мирена. Общая характеристика лекарственного препарата. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC, 2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Илья Андреевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, отделение гинекологической эндокринологии, 117997 Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, e-mail: doctor.i.ivanov@yandex.ru

Ivanov Ilya A., PhD, scientific researcher, V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Department of Endocrinological gynecology, 4 Oparina str., Moscow, Russian Federation 117997, e-mail: doctor.i.ivanov@yandex.ru

Асатурова Александра Вячеславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, патологоанатомическое отделение, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Минздрава России, 117997 Россия, Москва, ул. Академика Опарина, e-mail: a_asaturova@oparina4.ru

Asaturova Alexandra V., Ph.D., senior scientific researcher, V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Pathology department, 4 Oparina str., Moscow, Russian Federation 117997, e-mail: a_asaturova@oparina4.ru

Дишкaya Селен Орхановна, ординатор 1-го года, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, 117997 Россия, Москва, e-mail: selendishkaya@gmail.com

Dishkaya Selen O., Resident V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Department of Endocrinological gynecology, 4 Oparina str., Moscow, Russian Federation 117997, e-mail: selendishkaya@gmail.com