

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-73-85

УДК: 616.19-006.6-08:615.357:575.113

Для цитирования: Любченко Л.Н., Филиппова М.Г., Мехтиева Н.И., Шендрикова Т.А., Семьянихина А.В., Снеговой А.В. *CYP2D6*-генотипирование в оценке эффективности терапии тамоксифеном у больных гормонопозитивным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 73–85. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-73-85. For citation: Lyubchenko L.N., Filippova M.G., Mekhtieva N.I., Shendrikova T.A., Semaynikhina A.V., Snegovoy A.V. *CYP2D6*-genotyping in the assessment of the effectiveness of therapy with tamoxifen in patients with advanced hormone receptor-positive breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 73–85. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-73-85.

CYP2D6-ГЕНОТИПИРОВАНИЕ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ТАМОКСИФЕНОМ У БОЛЬНЫХ ГОРМОНОПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Н. Любченко, М.Г. Филиппова, Н.И. Мехтиева, Т.А. Шендрикова, А.В. Семьянихина, А.В. Снеговой

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: clingen@mail.ru

Аннотация

Тамоксифен является препаратом выбора при эндокринотерапии гормоноположительного рака молочной железы у женщин в репродуктивном периоде. Метаболическая активность тамоксифена в организме определяется активностью фермента *CYP2D6*, кодируемого одноименным геном: под действием фермента тамоксифен переходит в метаболически активную форму – эндоксифен. Фармакогенетическое тестирование гена *CYP2D6* у пациентов с гормоноположительным раком молочной железы поможет прогнозировать эффективность терапии и оценить риск развития побочных эффектов в целях улучшения отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормонотерапия, тамоксифен, фармакогенетическое тестирование, ген *CYP2D6*.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди злокачественных заболеваний у женщин в России – 20,9 % случаев за 2015 г. В структуре смертности в 2012 г. РМЖ также занимал 1-е место [1]. Рак молочной железы представляет собой фенотипическое и генотипическое сложное онкологическое заболевание, при котором клиническая симптоматика, результаты лечения и прогноз зависят от подтипа и подгруппы опухоли, определяемых на основании комплексных методов с привлечением инструментальных методов, традиционных морфологических маркеров, постоянно развивающихся методов иммуногистохимии и молекулярной генетики. Методы терапии также прошли длительный путь от сложных схем комбинированного и комплексного лечения до монотерапии целевого назначения. Эндокринотерапия занимает важное место в лечении рецептор-положительного РМЖ, позволяя получать хорошие результаты при низкой токсичности. Тамоксифен

широко используется в химиотерапии и при профилактике рецидивов эстрогензависимых (ER+) форм РМЖ. Продолжительные исследования показали, что его применение снижает риск рецидива и смерти на 30 % (независимо от использования систематической химиотерапии), по другим данным, – на 50 %. Ингибиторы ароматазы (анастрозол и летрозол) эффективнее тамоксифена, но из-за значительного количества побочных реакций подходят гораздо меньшему числу пациентов.

Доля гормоноположительного РМЖ составляет 65–75 % всех случаев инвазивного РМЖ [2]. С начала 1980-х гг. тамоксифен, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, является «золотым стандартом» в лечении эстрогенположительного РМЖ. В качестве стандарта длительности гормонотерапии определен срок в 5 лет с возможностью дальнейшего продления лечения еще на 5 лет. В исследовании ATLAS (Adjuvant Tamoxifen-Longer Against Shorter), которое особенно актуально для

✉ Любченко Людмила Николаевна, clingen@mail.ru

женщин в репродуктивном периоде, оценивались преимущества приема тамоксифена в течение 10 лет по сравнению с 5-летним приемом. Во 2-й «пятилетке» не получено достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах. Однако в последующие после окончания приема пять лет риск летального исхода от РМЖ был ниже на 2,8 % в группе, в которой тамоксифен применялся в течение 10 лет, чем в группе его пятилетнего приема [3]. Преимущество 10-летнего использования тамоксифена также было продемонстрировано в исследовании aTTom (adjuvant Tamoxifen – to offer more?) [4]. Однако у некоторых больных, несмотря на иммуногистохимически подтвержденный гормоноположительный статус опухоли, применение тамоксифена не демонстрирует ожидаемой эффективности.

Фармакогенетика тамоксифена

Метаболизм тамоксифена осуществляется преимущественно в печени, где он подвергается 4-гидроксигированию, в результате чего образуется активный метаболит тамоксифена – эноксифен. По данным разных авторов, у больных гормоноположительным РМЖ при приеме тамоксифена в стандартной дозе 20 мг/сут концентрация 4-гидрокситамоксифена составляет 10–20 % от концентрации эноксифена, который примерно в 100 раз легче связывается с рецепторами эстрогенов, чем его предшественники [5–8].

Фармакологическая активность тамоксифена зависит от его преобразования ферментами цитохрома P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19) [9, 10]. Цитохром P450 (CYP-450) – суперсемейство гемопротеинов, катализирующих реакции монооксигеназ у всех живых существ. У эукариотических организмов эти протеины являются мембранными и участвуют в метаболизме эндогенных соединений, токсинов и экзогенных веществ (лекарственных средств (ЛС)). Ферменты метаболизма суперсемейства CYP-450 участвуют в I фазе метаболизма ЛС. В начале 60-х гг. прошлого века CYP-450 считался одним из ферментов, вовлеченным в метаболизм ксенобиотиков и стероидов. В 70-х годах было выделено 6 ферментов CYP-450, затем группа ученых под руководством F.J. Gonzalez выделила первый изолят комплементарной ДНК – кодирующий белок CYP-450 [11, 12].

Белки цитохрома P450 распределены в семейства и подсемейства в зависимости от идентичности аминокислотной последовательности. Ферменты, идентичные на 40 %, объединены в семейства и обозначаются арабскими цифрами, а ферменты, идентичные на 55 %, составляют подсемейства и обозначаются буквой латинского алфавита [12, 13]. По данным K.A. Phillips et al., 56 % ЛС с нежелательными побочными реакциями метаболизируются полиморфными ферментами I фазы метаболизма, среди которых 86 % составляют

ферменты CYP-450 [14]. Такие межиндивидуальные различия в ответе на лекарственное лечение, как нежелательные лекарственные реакции (НЛР) и отсутствие терапевтического эффекта, связаны с генетическими особенностями метаболизма ЛС и являются серьезной клинической проблемой. По данным метаанализа, проведенного в США, частота выраженных побочных эффектов составляет 6,7 %, а количество смертей от НЛР в год достигает 100 тыс. [15–17], что определяет необходимость фармакогенетического тестирования для индивидуального подбора терапии.

CYP2D6 – одна из главных изоформ CYP P450, играющая ключевую роль в метаболизме различных ЛС (тамоксифен, антидепрессанты, антипсихотики, антиаритмики, опиоиды и др.) [18–20]. Ген CYP2D6 крайне полиморфичен – для него описано более 100 аллелей. Нормальную метаболическую активность энзима кодируют некоторые из аллельных вариантов: CYP2D6*1, *2, *33, *35, тогда как низкую активность определяют аллели CYP2D6*9, *10, *17, *29, *36, *41, *69, неактивными являются аллели CYP2D6*3, *4, *6, *7, *8, *11–15, *19–21, *31, *38, *40, *42, высокую активность демонстрируют аллели *2NX, *35X2.

Аллелям гена CYP2D6 свойственна различная частота встречаемости в популяции в зависимости от ее этнических характеристик. По некоторым данным, 6–10 % лиц европеоидной расы имеют генотип с 2 неактивными аллелями, как правило, *4 и *5, менее 40 % – генотип с 2 активными аллелями, более 50 % – смешанные генотипы с активным и неактивным или малоактивным аллелями. CYP2D6*4 – самый распространенный неактивный аллель среди представителей европейской популяции, частота которого составляет 20–25 %. Для азиатской популяции распространенным аллельным вариантом является CYP2D6*10 [20–22]. Согласно данным, полученным при изучении российской популяции, частота распространения CYP2D6*4 в гомо- и гетерозиготном состоянии сопоставима с таковой в европейской популяции и составляет 30 %. [23]. Вклад этнической вариативности в общую генетическую детерминированность метаболизма тамоксифена изучен недостаточно, поскольку большинство исследований было проведено на этнически однородных группах [24].

По данным исследования *in vitro*, CYP2D6 метаболизирует более 75 ксенобиотиков, что составляет приблизительно 25 % наиболее часто назначаемых ЛС, многие из которых имеют узкое терапевтическое применение [25–27]. Метаболическая активность тамоксифена в организме определяется активностью фермента CYP2D6, кодируемого одноименным геном: под действием фермента тамоксифен переходит в метаболически активную форму – эноксифен [28, 29].

Каталитическая активность CYP2D6 влияет на концентрацию эноксифена, определяя тера-

певтическую эффективность [30]. В отличие от *CYP2D6*, полиморфизм генов *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4/5* не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена [8, 9, 29, 31]. В зависимости от того, к каким последствиям для скорости биотрансформации ЛС приводит гетерозиготное/гомозиготное носительство или отсутствие полиморфизмов гена *CYP2D6*, пациенты подразделяются на группы в соответствии с генотипами:

- Распространенные метаболайзеры (extensive metabolizers, EMs) – пациенты с нормальной скоростью биотрансформации тамоксифена, не несущие однонуклеотидных полиморфизмов по гену *CYP2D6*. Для этих пациентов применяют стандартные режимы дозирования средних доз тамоксифена.

- Медленные метаболайзеры – пациенты со сниженной скоростью биотрансформации тамоксифена, которые являются гомозиготами (poor metabolizers, PM) или гетерозиготами (intermedium metabolizers, IMs) по однонуклеотидным полиморфизмам гена *CYP2D6* (2549delA, 1846G>A, 1707delT, 2935A>C, 1758G>T). У таких пациентов происходит синтез дефектного фермента со сниженной активностью.

- Сверхактивные или быстрые метаболайзеры (ultraextensive metabolizers, UMs) – носители дубликаций или мультипликаций функционально нормальных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*. У этой категории пациентов регистрируют низкую, недостаточную для достижения терапевтического эффекта, концентрацию ЛС. Для UM доза ЛС-субстрата *CYP2D6* должна быть выше, чем для EM.

В ряде ретроспективных исследований было показано, что пациенты с генотипом *CYP2D6*4/*4* имели значимо более короткий безрецидивный период, чем пациенты с генотипами, содержащими активный аллель wild type (wt) – **4/wt* и *wt/wt*, хотя по показателям общей выживаемости достоверных различий не обнаружено. Кроме того, у пациентов с **4/*4* гомозиготным генотипом, как и у пациентов, принимавших в течение 2–3 лет ингибиторы *CYP2D6* (например, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (ИОЗС)), риск рецидива был значительно выше.

В отношении тамоксифена, который является пролекарством, у UMs образуется больше активного метаболита эндоксифена. Таким пациентам требуется снижение дозы пролекарства или полное прекращение его использования во избежание побочных эффектов. Например, применение у пациентов с дубликацией гена *CYP2D6* анальгетика трамадола, который также является пролекарством, приводит к увеличению концентрации активного метаболита в крови и более высокой частоте и выраженности побочных реакций – тошноте, дыхательным нарушениям и др. [20, 32–34]. Было

показано, что у IMs и PMs концентрация эндоксифена была ниже на 60 и 74 %, чем у EM. Гендозависимый эффект также продемонстрирован для тамоксифена и соотношения метаболитов N-дисметилтамоксифен/эндоксифен [35–37].

Скрининг аллельных вариантов *CYP2D6* рекомендован Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG, Нидерланды) в качестве обязательного теста перед назначением адъювантной гормональной терапии. В соответствии с рекомендациями DPWG пациенткам со сниженным уровнем метаболизма рекомендуется избегать приема ингибиторов *CYP2D6*, а при наступлении постменопаузы – рассматривать применение ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена; для пациенток из группы с низким уровнем метаболизма – учитывать повышенный риск развития рецидива заболевания и при наступлении постменопаузы рассматривать применение ингибиторов ароматазы.

Определение индивидуальной чувствительности к тамоксифену у пациенток с гормонопозитивным РМЖ на основе *CYP2D6*-генотипирования

В исследованиях, выполненных в Германии и США, проведен ретроспективный анализ данных 1325 больных РМЖ I–III стадий, из которых у 95,4 % пациенток на момент постановки диагноза уже наступила менопауза. Критериями включения являлись положительный статус по рецепторам эстрогенов, отсутствие метастазов на момент включения в исследование, прием тамоксифена адъювантно и отсутствие химиотерапии. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови больных и из опухолевой ткани. Аллельные варианты гена *CYP2D6 *10*, **41* коррелировали со сниженной активностью фермента, а аллели **3*, **4*, **5* были отнесены к неактивным. Медиана наблюдения составила 6,3 года. В течение 9 лет частота возникновения рецидивов составила 14,9, 20,9 и 29,0 % у EMs, IMs и PMs соответственно. В группах IMs и PMs был значительно повышен риск развития рецидива по сравнению с EMs (время до развития рецидива, относительный риск (OR) 1,40 и 1,90 соответственно). Различия показателей общей выживаемости между этими группами были статистически недостоверны, тогда как безрецидивная выживаемость и выживаемость без признаков заболевания у IMs и PMs по сравнению с EMs была меньше [38]. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что пациентки с PMs не должны получать тамоксифен.

Результаты ряда других исследований не показали подобной взаимосвязи. В масштабном исследовании BIG (Breast International Group) 1–98 (табл. 1) оценивалась эффективность адъювантной гормонотерапии тамоксифеном у женщин в зависимости от носительства полиморфизмов гена *CYP2D6*. В исследование были включены 4 393

Таблица 1

Результаты международных исследований по изучению эффективности тамоксифена в зависимости от генотипа CYP2D6

Исследование	Лечение	Выделение ДНК	Распределение больных	Медиана наблюдения, лет	Риск развития рецидива	БРВ	Выживаемость без признаков заболевания	Общая выживаемость
W. Schroth et al., 2009 [38]	Тамоксифен без химиотерапии	Опухолевые блоки	ЕМ IM – *10, *41 PM – *3, *4, *5	6,3	Повышен для IM и PM по сравнению с ЕМ ОР 1,40; 95 % ДИ 1,04–1,90 ОР 1,90; 95 % ДИ 1,10–3,28	Меньше у IM и PM по сравнению с ЕМ (ОР 1,33; 95 % ДИ 1,06–1,68)	Меньше у IM и PM по сравнению с ЕМ (ОР 1,29; 95 % ДИ 1,03–1,61)	Различия незначительны (ОР 1,15; 95 % ДИ 0,88–1,15)
BIG (Breast International Group) 198 [39]	Тамоксифен/летрозол	Опухолевые блоки	ЕМ – все аллели, кроме IM, PM IM – *41 PM – *3, *4, *6, *7	5,0	Снижен для PM и IM по сравнению с ЕМ (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,60–1,24)	–	Различия между группами не значимы	–
ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination) [40]	Тамоксифен/анастрозол	Опухолевые блоки	–	10,0	PM при сравнении с ЕМ: ОР 0,99; 95 % ДИ 0,48–2,08; p=0,099	PM при сравнении с ЕМ: ОР 1,25; 95 % ДИ 0,55–3,15; p=0,064	Различия между группами не оценены	–
TEAM (Tamoxifen Exemestan Adjuvant Multinational) [42]	Тамоксифен	Опухолевые блоки/нативная ткань в блоках	–	2,5	–	CYP2D6*4, *41 и фенотип (PM при сравнении с ЕМ: ОР 1,33; 95 % ДИ 0,52–3,43; p=0,55) не связаны с БРВ	–	–
ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8) [43]	Тамоксифен/тамоксифен + анастрозол	Опухолевые блоки	ЕМ – все аллели, кроме IM и PM IM – *10, *41 PM – *3, *4, *6	5,0	Повышен для PM по сравнению с ЕМ (ОР 2,45; 95 % ДИ 1,05–5,73; p=0,04)	–	–	–
J. Karle et al., 2013 [44]	–	Опухолевые блоки/кровь	–	5,0	–	Меньше у IM/IM, IM/PM, PM/PM по сравнению с ЕМ/ЕМ, ЕМ/IM, ЕМ/PM (ОР 2,19; 95 % ДИ 1,15–4,18; p=0,017)	–	Меньше у IM/IM, IM/PM, PM/PM по сравнению с ЕМ/ЕМ, ЕМ/IM, ЕМ/PM (ОР 2,79; 95 % ДИ 1,12–6,99; p=0,028)

Примечание: ЕМ – extensive metaboliser, распространенные метаболизеры; IM – intermedium metaboliser, медленные метаболизеры, гетерозиготы; PM – poor metaboliser, медленные метаболизеры, гомозиготы; БРВ – безрецидивная выживаемость.

женщины в постменопаузе с гормоноположительным РМЖ, которые рандомизированы двойным слепым методом и получали тамоксифен и/или летрозол. Для исследования была выделена ДНК из опухолевой ткани. Медиана наблюдения составила 5 лет. У больных с PMs и IMs был статистически незначимо снижен риск развития рецидива РМЖ по сравнению с EMs. Результаты исследования не подтвердили наличия ассоциации генотипа *CYP2D6* с безрецидивным периодом у пациенток, получавших тамоксифен в монотерапии без предшествующей химиотерапии [39].

Похожим по дизайну и задачам явилось клиническое исследование АТАС (Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination) (табл. 1), в котором пациенты (n=1203) с гормоноположительным РМЖ I, II и IIIA стадий были рандомизированы в группы больных, принимавших тамоксифен (n=588) и анастрозол (n=615). Генотипирование *CYP2D6* выполнено на ДНК, выделенной из опухолевой ткани под контролем патоморфолога. Медиана наблюдения составила 10 лет. По результатам исследования статистически значимой корреляции генотипа *CYP2D6* с развитием рецидива РМЖ при лечении тамоксифеном и анастрозолом не обнаружено [40].

Результаты данных широкомасштабных исследований привели к выводу о нецелесообразности выполнения генетического тестирования в клинической практике. Однако позже исследователи BIG 1–98 опубликовали сообщение о возможной методологической ошибке в отношении сбора материала – использования ДНК, полученной не из нативной, а из опухолевой ткани, что могло привести к получению недостоверных результатов по причине потери гетерозиготности в опухолевой ткани [41].

Группа ученых из Нидерландов в рамках международного исследования TEAM (Tamoxifen Exemestan Adjuvant Multinational) (табл. 1), включившего в общей сложности 9779 пациенток в периоде постменопаузы с гормоноположительным ранним РМЖ, показала различия в частоте аллелей *CYP2D6* при тестировании ДНК, выделенной из опухолевой ткани, полученной из срезов парафиновых блоков (n=746), и герминальной ДНК, полученной из нативной ткани и/или периферической крови. Результаты исследования также не подтвердили значимых различий между носительством аллелей гена *CYP2D6*, ассоциированных с медленным метаболизмом, и уменьшением времени до развития рецидива заболевания. Однако авторы не исключают погрешности в результатах генотипирования *CYP2D6* в опухолевой ткани [42].

В проспективном исследовании ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8) (табл. 1), изучавшем корреляции генотипа *CYP2D6* с эффективностью тамоксифена, продемонстрировано, что у женщин, относящихся к группе PM

(*CYP2D6**3, *4, *6) и получавших на протяжении 5 лет тамоксифен в качестве препарата адъювантной гормонотерапии в дозе 20 мг/сут, вероятность развития рецидива или смерти была статистически выше по сравнению с группой EM (все аллели, не относящиеся к PM и IM; OR 2,45). К группе IM отнесли аллели *CYP2D6**10, *41. Пациенты гетеро- и гомозиготы по медленным аллелям гена *CYP2D6* также имеют более высокие риски возникновения рецидива. Этот эффект не наблюдался у больных, переведенных на анастрозол после 2-летнего приема тамоксифена, что позволяет предположить, что влияние генотипа *CYP2D6* может быть замаскировано, если пациенты получают тамоксифен непродолжительное время или другие препараты помимо тамоксифена, тем самым изменяя риск развития рецидива [43].

В работе J. Karle et al. (табл. 1) проанализированы данные пациентов с распространенным гормоноположительным РМЖ, получавших тамоксифен ранее или постоянно с паллиативной целью. Критерием исключения из исследования явилась сопутствующая терапия ингибиторами *CYP2D6*. Ретроспективно проанализированы такие данные, как эффективность лечения тамоксифеном, безрецидивная и общая выживаемость, лечение, предшествовавшее терапии тамоксифеном, количество и локализация метастазов, сопутствующая терапия. Период наблюдения длился от момента начала приема тамоксифена при возникновении метастазов до наступления смерти или до окончания исследования. Для выделения ДНК использовали периферическую кровь (n=51) и клетки опухоли, фиксированные в парафиновых блоках (n=43). По результатам исследования безрецидивная выживаемость была ниже в группе пациентов – носителей нефункциональных аллелей: медиана составила 9 мес для пациентов групп IMs и PMs и 14 мес – для группы EMs. Общая выживаемость была существенно меньше для группы пациентов с неактивными аллелями (IMs, PMs) по сравнению с группой EMs. Общая 5-летняя выживаемость составила 76,3 % в группе EM и 45,8 % в группах IMs и PMs [44].

В метаанализе, изучавшем влияние полиморфизма гена *CYP2D6* на исходы РМЖ, проведенном китайскими учеными, подтверждена взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью пациентов, получавших тамоксифен, и генотипом *CYP2D6*. В анализ были включены данные 11 701 пациентки из 20 различных исследований. Безрецидивная и общая выживаемость была лучше в группе IM по сравнению с PMs (p=0,002 и 0,021 соответственно). При разделении пациентов на подгруппы безрецидивная выживаемость оказалась значительно меньше в группе IMs по сравнению с EMs (p=0,035), в азиатской популяции (p=0,001), при продолжительности терапии тамоксифеном 5 лет (p=0,006), в группе с сопутствующей химиотера-

пией ($p=0,025$), а также при монотерапии тамоксифеном ($p=0,045$) [45].

Результаты изучения генетической гетерогенности CYP2D6 в плазме крови больных РМЖ

Проспективные фармакологические исследования последовательно демонстрируют разницу концентрации эноксифена в плазме крови в зависимости от носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6*. Действие тамоксифена реализуется в зависимости от длительности приема и дозы [3, 4, 7]. Одним из таких исследований явилась работа W.J. Irvin et al., в которой изучалось влияние активности метаболита тамоксифена – эноксифена в зависимости от выбранного режима дозирования. В исследовании участвовали 119 больных РМЖ, получавших тамоксифен в течение >4 мес без сопутствующей терапии ингибиторами *CYP2D6*. В зависимости от носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6* пациенты были подразделены на группы: EMs (*CYP2D6**1, *2, *35), IMs (*CYP2D6**9, *10, *17, *29, *41) и PMs (*CYP2D6**3, *4, *5, *6). Базовый уровень эноксифена в плазме крови у пациентов группы EM в среднем составил 34,3 нг/мл, что оказалось значительно выше, чем у пациентов групп IMs и PMs – 18,5 ($p=0,00045$) и 4,2 нг/мл ($p=0,001$) соответственно. На основании полученных данных пациенты групп IMs и PMs были переведены с дозы приема тамоксифена 20 на 40 мг/сут, в результате чего концентрация эноксифена в плазме крови значительно возросла – на 7,6 нг/мл в группе IMs (от 0,6 до 23,9 нг/мл базовой концентрации; $p=0,0001$) и на 6,1 нг/мл в группе PMs (от 2,6 до 12,5 нг/мл базовой концентрации; $p=0,020$) (рис. 1) [46].

Японские ученые проанализировали изменение концентрации метаболитов тамоксифена в зависимости от генотипа и изменения дозы препарата. В исследовании приняли участие 98 больных, получавших тамоксифен в стандартной дозе 20 мг/сут. Пациенты были разделены на 3 группы: EMs, IMs, PMs, у которых суточная доза тамоксифена составила 20, 30 и 40 мг соответственно. Длительность

исследования составила 8 нед. Доза препарата была увеличена у 51 пациента – носителя нефункциональных аллелей. У пациентов с генотипом *CYP2D6**10/*10 при повышении дозы тамоксифена с 20 до 40 мг/сут концентрация эноксифена увеличилась в 1,69 раза – с 9,3 нг/мл до 15,8 нг/мл, ($p=0,001$). У пациентов с генотипом *CYP2D6**1/*10 доза тамоксифена была увеличена до 30 мг/сут, что повысило концентрацию эноксифена в плазме крови в 1,41 раза (22,4 нг/мл; $p=0,001$). У пациентов с *CYP2D6**1/*1 при дозе тамоксифена 20 мг/сут концентрация эноксифена в плазме составила 19,7 нг/мл ($p=0,076$). Больные с гетерозиготным генотипом *CYP2D6**10 и нулевым аллелем, включая *5, *21, *36, показали схожие результаты с пациентами – носителями генотипа *CYP2D6**10/*10 – увеличение в 1,94 раза концентрации эноксифена в плазме крови. При оценке развития побочных эффектов не выявлено существенных различий между пациентами с генотипом *CYP2D6**1/*1, получавшими дозу тамоксифена 20 мг/сут, и теми, у кого доза была увеличена до 30 и 40 мг/сут ($p=0,32$) [47].

В работу L. Madlensky et al. были включены женщины ($n=1370$) из исследования WHEL (Women's Healthy Eating and Living) с положительным статусом РМЖ по рецепторам эстрогенов. Оценивалась корреляция концентрации эноксифена в сыворотке крови с генотипом *CYP2D6*. Исследовалась возможность ассоциации развития рецидива РМЖ с уровнем концентрации тамоксифена, 4-гидрокситамоксифена, N-дискетилтамоксифена. По результатам исследования не обнаружено различий в уровне тамоксифена в плазме крови в зависимости от генотипа *CYP2D6*. Однако для концентрации эноксифена, 4-гидрокситамоксифена и N-дискетилтамоксифена отмечена устойчивая взаимосвязь с исследуемым генотипом *CYP2D6* ($p=0,35$). Концентрация эноксифена в плазме крови >5,97 нг/мл снижала на 30 % риск возникновения новых случаев РМЖ [37].

Единственное исследование было посвящено изучению частоты НЛР, связанных со сверхбыстрым метаболизмом (UMs) у пациентов с ранним

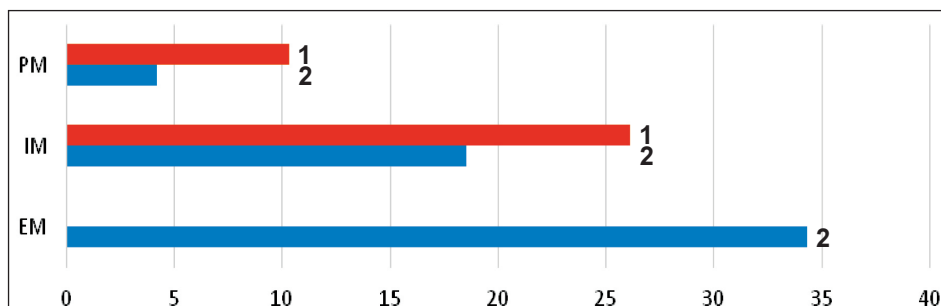


Рис. 1. Изменение концентрации эноксифена у пациентов групп IM и PM при смене режима дозирования тамоксифена. Шкала 1: базовый уровень концентрации эноксифена через 4 мес (доза тамоксифена – 40 мг/сут). Шкала 2: базовый уровень концентрации эноксифена (доза тамоксифена – 20 мг/сут). PM – poor metaboliser, медленные метаболизаторы, гомозиготы; IM – intermedium metaboliser, медленные метаболизаторы, гетерозиготы; EM – extensive metaboliser, распространенные метаболизаторы (адаптировано из [46])

РМЖ, получавших монотерапию тамоксифеном. Авторами исследования зафиксированы 2 и более нежелательные реакции на тамоксифен по сравнению с пациентами групп EMs, IMs и PMs ($p=0,030$) [48].

Данные проведенных исследований позволяют предположить возможные преимущества от увеличения дозы у IMs и PMs, однако необходимо учитывать частоту развития нежелательных лекарственных реакций при более высоких дозах. Для получения достоверных результатов анализа нежелательных лекарственных реакций важным является оценка соматической патологии и сопутствующей лекарственной терапии перед включением в исследование для устранения некорректной оценки и искажения фактических результатов [49, 50].

В другом исследовании, включавшем 493 пациентки, получивших химиотерапию и продолживших лечение тамоксифеном в течение >6 мес. Генотипирование проводили по аллели *CYP2D6**4. Проанализированы время до прогрессирования, частота местных рецидивов, регионарного и отдаленного метастазирования, контралатерального РМЖ и выживаемость без прогрессирования. По результатам исследования не обнаружено существенной разницы во времени до прогрессирования и безрецидивной выживаемости между генотипом *CYP2D6**4 в общей когорте пациентов. В подгруппе пациентов РМ по *CYP2D6**4, получивших химиотерапию, отмечалось меньшее время до прогрессирования. В этой группе среднее время до прогрессирования и безрецидивной выживаемости у носителей *CYP2D6**4/*4 составило 1 год, у носителей *CYP2D6**1/*4 – 6,3 года и у носителей *CYP2D6**1/*1 – 4,93 года ($p=0,104$) [51].

M.J. Vijl et al., изучавшие полиморфизм *CYP2D6**4 и его влияние на лечение тамоксифеном, показали, что у носителей неактивных аллелей фермента *CYP2D6* повышен риск смерти от РМЖ. В исследование были включены пациентки в возрасте 55 лет и старше. Образцы ДНК получены из плазмы крови. Период наблюдения составил 14 лет (1991–2005). Пациенты были классифицированы в зависимости от генотипа как гомозиготы *4/*4 (PMs), *1/*1 (EMs) и гетерозиготы *1/*4 (IMs). Ассоциация *CYP2D6* со смертностью от РМЖ изучалась в зависимости от генотипа (*1/*1, *1/*4, *4/*4) и его зиготности (*1/*4 и *4/*4 по сравнению с *1/*1; *4/*4 по сравнению с *1/*4 и *1/*1). При анализе генотипов выявлено, что риск смерти от РМЖ увеличивался с каждым дополнительным нефункциональным аллелем ($p=0,015$), риск смерти при носительстве *4/*4 был выше ($p=0,041$) по сравнению с вариантом *1/*1, но не был увеличен в группе гетерозигот *1/*4 ($p=0,075$). При анализе гомозигот и гетерозигот по аллелю *4 риск смерти от РМЖ составил 2,1 ($p=0,031$). Также в этом исследовании проанализировано совместное применение препаратов, конкурентно ингибирующих

CYP2D6, при котором снижение эффективности тамоксифена не подтверждено [52].

Схожие данные демонстрирует другое исследование, в котором сравнивались безрецидивная и общая выживаемость больных, получавших тамоксифен в качестве гормонотерапии при РМЖ ($n=206$), и пациентов, не принимавших тамоксифен ($n=280$). ДНК выделяли из нормальной ткани молочной железы. В зависимости от типа метаболизма пациентов разделили на 3 группы: EMs, PMs и IMs. Анализировали носительство аллельных вариантов гена *CYP2D6**4, *5, *10 и *41. По результатам исследования *CYP2D6* нулевые аллели *4, *5 были ассоциированы с более высоким риском рецидива ($p=0,03$). Риск развития рецидива был в 2 раза выше у PMs (*4, *5) и PMs/IMs (0/*10, 0/*41) ($p=0,02$) [53].

Несмотря на различный дизайн исследований, подтверждающих взаимосвязь генотипа *CYP2D6* и эффективности тамоксифена, в некоторых из них не установлена прогностическая значимость изучения аллельных вариантов *CYP2D6**4 [54–56].

В настоящее время нет критериев исключения женщин в репродуктивном и пременопаузальном периодах из группы пациентов, для которых стандартная адъювантная гормонотерапия тамоксифеном может быть неэффективной ввиду медленного метаболизма на фоне сопутствующей терапии ингибиторами *CYP2D6* (табл. 2). Данные приведенных исследований по определению активности аллельных вариантов гена *CYP2D6* помогут в принятии решения о назначении тамоксифена и подборе индивидуальной дозы препарата.

Влияние лекарственных средств – ингибиторов *CYP2D6* на терапию тамоксифеном

При применении тамоксифена одними из побочных эффектов могут быть приливы, вазомоторные нарушения и депрессия [57]. Использование ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС) способствует ослаблению этих симптомов. Существует мнение о том, что совместное применение тамоксифена и ИОЗС снижает эффективность первого. Это связано с тем, что оба препарата метаболизируются в печени в свою активную форму цитохромом *CYP2D6*, в результате чего происходит ингибирование *CYP2D6* антидепрессантом и, как следствие, отсутствие противоопухолевого эффекта тамоксифена. На основании этого был проведен ряд клинических исследований, оценивающих эффект от совместного применения ИОЗС и тамоксифена. По результатам таких исследований ЛС были разделены на препараты с сильным и слабым эффектом в отношении подавления активности *CYP2D6* (табл. 2) [58].

В исследовании нидерландских ученых проанализирована замена антидепрессантов с потенциально сильной активностью в отношении

Лекарственные средства, конкурентно ингибирующие *CYP2D6*

Класс лекарственных средств	Сильные ингибиторы <i>CYP2D6</i>	Умеренные ингибиторы <i>CYP2D6</i>
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин Флюоксетин Бупропион Дулоксетин	Сертралин Циталопрам Флувоксамин Десвенлафаксин Эсциталопрам Кломипрамин Доксепин
Трициклические антидепрессанты	–	Дезипрамин Имипрамин Амитриптилин Нортиптилин
Антипсихотики	Тиоризадин Перфеназин Пимозид	Хлорпромазин Флуфеназин Галоперидол Амиодарон Никардипин Верапамил Амлодипин Фелодипин Нифедипин Лабеталол
Препараты для лечения сердечно-сосудистой патологии	Кинидин Тicloпидин	Ритонавир Галофантрин Хлорохин
Препараты для лечения инфекционных заболеваний	Терфенадин	Циметидин Цлемастин Трипеленнамин
H2-антигистаминные средства	–	Прометазин Гидроксизин Дифенилпиралин
H1-антигистаминные средства	–	–
Противогрибковые препараты	Тербинафин	–
Антипаратиреодные средства	–	Цинакалцет
Селективные агонисты бета 3 адрено-рецепторов	–	Мирабегрон
Нестероидные противовоспалительные средства	–	Целекоксиб
Препараты бензодиазепинового ряда	–	Клобазон

ингибирования *CYP2D6* (пароксетин, флюоксетин) на антидепрессанты со слабой подавляющей активностью энзима *CYP2D6* (эсциталопрам, венфлаксин) и влияние этой замены на уровень концентрации метаболитов тамоксифена в плазме крови. Фармакологический мониторинг проводился в течение 24 ч. В результате замены концентрация эноксифена в плазме крови увеличилась примерно в 3 раза ($p=0,012$). Отношение эноксифена к N-дисметилтамоксифену и 4-гидрокси-тамоксифену к тамоксифену увеличилось в 3,3 и 1,5 раза соответственно с повышением активности энзимов *CYP2D6*. Смена антидепрессантов не повлияла на развитие побочных эффектов или усиление психологических проблем [59]. Схожие результаты были получены и в других исследованиях [58, 60–62]. Вместе с тем в 2 исследованиях, проведенных в США, сообщается об отсутствии ассоциации ре-

цидива со смертностью от РМЖ даже при приеме сильных ингибиторов *CYP2D6*. Однако ни в одной из этих работ не рассмотрено конкурентное использование слабых ингибиторов *CYP2D6* и исходов РМЖ [63, 64].

Фармакогенетическая рабочая группа Королевской голландской ассоциации фармацевтов оценила терапевтические рекомендации выбора дозы тамоксифена на основании генотипа *CYP2D6*. Для генотипов РМ и IМ рекомендовано рассмотреть возможность назначения ингибиторов ароматазы для женщин в постменопаузе в связи с повышенным риском развития рецидива РМЖ при приеме тамоксифена, для IМ рекомендовано избегать одновременного назначения тамоксифена и ингибиторов *CYP2D6* (табл. 2) [65]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drugs

Administration, FDA) в 2006 г. рекомендовало внести изменения в инструкцию применения тамоксифена в целях отражения риска развития рецидива РМЖ у РМ по CYP2D6 [66].

Таким образом, результаты многочисленных проведенных исследований по поиску взаимосвязи между носительством аллельных вариантов гена CYP2D6 и реализацией противоопухолево-

го эффекта тамоксифена продемонстрировали корреляцию медленного метаболизма с прогрессированием РМЖ на фоне гормонотерапии тамоксифеном. Фармакогенетическое тестирование гена CYP2D6 у больных гормоноположительным РМЖ поможет прогнозировать эффективность терапии и оценить риск развития побочных эффектов в целях улучшения отдаленных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М., 2014. 226.
2. Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D., Coates A.S., Thürlimann B., Senn H.J.; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer Ann Oncol. 2007 Jul; 18 (7): 1133–44.
3. Davies C., Pan H., Godwin J., Gray R., Arriagada R., Raina V., Abraham M., Medeiros Alencar V.H., Badran A., Bonfill X., Bradbury J., Clarke M., Collins R., Davis S.R., Delmestri A., Forbes J.F., Haddad P., Hou M.F., Inbar M., Khaled H., Kielanowska J., Kwan W.H., Mathew B.S., Mittra I., Müller B., Nicolucci A., Peralta O., Pernas F., Petruzella L., Pienkowski T., Radhika R., Rajan B., Rubach M.T., Tort S., Urrutia G., Valentini M., Wang Y., Peto R.; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. 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; 381 (9869): 805–16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
4. Gray R.G., Rea D., Handley K., Bowden S.J., Perry P., Earl H.M., Poole C.J., Bates T., Chettyawardana S., Dewar S.A., Fernando I.N., Grieve R., Nicoll J., Rayter Z., Robinson A., Salman A., Yarnold J., Bathers S., Marshall A., Lee M. 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; 31 (18S): 5.
5. Lim Y.C., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxytamoxifen. Cancer Chemother Pharmacol. 2005; 55 (5): 471–8. doi: 10.1007/s00280-004-0926-7.
6. Crewe H.K., Ellis S.W., Lennard M.S., Tucker G.T. Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. Biochem Pharmacol. 1997; 53 (2): 171–8.
7. Murdter T.E., Schroth W., Bacchus-Gerybadze L., Winter S., Heinkele G., Simon W., Fasching P.A., Fehm T.; German Tamoxifen and AI Clinicians Group, Eichelbaum M., Schwab M., Brauch H. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. Clin Pharmacol Ther. 2011 May; 89 (5): 708–17. doi: 10.1038/clpt.2011.27.
8. Wu X., Hawse J.R., Subramaniam M., Goetz M.P., Ingle J.N., Spelsberg T.C. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. Cancer Res. 2009; 69 (5): 1722–7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3933.
9. de Vries Schultink A.H., Zwart W., Linn S.C., Beijnen J.H., Huijtema A.D. Effects of pharmacogenetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen. Clin Pharmacokinet. 2015 Aug; 54 (8): 797–810. doi: 10.1007/s40262-015-0273-3.
10. Mwinyi J., Vokinger K., Jetter A., Breitenstein U., Hiller C., Kullak-Ublick G.A., Trojaner A. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 73 (6): 1181–8. doi: 10.1007/s00280-014-2453-5.
11. Gonzalez F.J., Mackenzie P.L., Kimura S., Nebert D.W. Isolation and characterization of mouse full-length cDNA and genomic clones of 3-methylcholanthrene-inducible cytochrome P1-450 and P3-450. Gene. 1984 Sep; 29 (3): 281–92.
12. Nebert D.W., Nelson D.R., Coon M.J., Estabrook R.W., Feyereisen R., Fujii-Kuriyama Y., Gonzalez F.J., Guengerich F.P., Gunsalus I.C., Johnson E.F. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. DNA. 1987; 6 (1): 1–11. doi: 10.1089/dna.1987.6.1.
13. Nelson D.R. Cytochrome P450 gene superfamily. [Cited 2007 July 10]. Available from: dnelson.utmem.edu/cytochromeP450.html.
14. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E., Lee J.K., Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. JAMA. 2001; 286 (18): 2270–9.
15. Andersson T., Flockhart D.A., Goldstein D.B., Huang S.M., Kroetz D.L., Milos P.M., Ratain M.J., Thummel K. Drug-metabolizing enzymes: evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests. Clin Pharmacol Ther. 2005 Dec; 78 (6): 559–81. doi: 10.1016/j.clpt.2005.08.013.
16. Franceschi M., Scarcelli C., Niro V., Seripa D., Paziienza A.M., Pepe G., Colusso A.M., Pacilli L., Piloito A. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. Drug Saf. 2008; 31 (6): 545–56.
17. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998; 279 (15): 1200–5.
18. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. Pharmacogenomics. 2001; 3 (2): 229–43. doi: 10.1023/B:BREA.0000025406.31193.e8.
19. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. Pharmacogenomics. 2005; 5 (1): 6–13. doi: 10.1038/sj.tpj.6500285.
20. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2004 Jan; 369 (1): 23–37.
21. Goetz M.P., Rae J.M., Suman V.J., Safgren S.L., Ames M.M., Vischer D.W., Reynolds C., Couch F.J., Ling W.L., Flockhart D.A., Desta Z., Perez E.A., Ingle J.N. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. J Clin Oncol. 2005; 23 (36): 9312–8. doi: 10.1200/JCO.2005.03.3266.
22. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. [Cited 2014 Dec 28, 2014]. Available from: www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm.
23. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmöller J., Frötschl R., Köpke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 59 (4): 303–12. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00510.x.
24. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 Mar; 8 (3): 371–82. doi: 10.1517/17425255.2012.657626.
25. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W.E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annu Rev Med. 2006; 57: 119–37. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724.
26. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science. 1999; 286 (5439): 487–91.
27. Rimoïn D.L., Connor J.M., Pyeritz R.E., Korf B.R. Emery and rimoin's principles and practice of medical genetics. Edinburgh: Harcourt Brace, 2002. 590–631.
28. Crewe H.K., Notley L.M., Wunsch R.M., Lennard M., Gillam M.J. Metabolism of tamoxifen by recombinant human cytochrome P450 enzymes: formation of the 4-hydroxy, 40-hydroxy and N-desmethyl metabolites and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. Drug Metabolism Dispos. 2002; 30 (8): 869–74.
29. Desta Z., Ward B.A., Soukhova N.V., Flockhart D.A. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 310 (3): 1062–75. doi: 10.1124/jpet.104.065607.
30. Maximov P.Y., McDaniel R.E., Fernandes D.J., Korostyshevskiy V.R., Bhatta P., Murdter T.E., Flockhart D.A., Jordan V.C. Simulation with cells in vitro of tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients with different CYP2D6 genotypes. Br J Pharmacol. 2014; 171 (24): 5624–35. doi: 10.1111/bph.12864.
31. Johnson M.D., Zuo H., Lee K.H., Trebley J.P., Rae J.M., Weatherman R.V., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. Breast Cancer Res Treat. 2004; 85 (2): 151–9.
32. Кольман Я., Рём К.Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000. 470.
33. Сычев Д.А., Миронова Н.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике. Лаборатория. 2012; 4: 11–3.

34. Zhou S.F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48 (12): 761–804. doi: 10.2165/11318030-000000000-00000.
35. Borges S., Desta Z., Li L., Skaar T.C., Ward B.A., Nguyen A., Jin Y., Storniolo A.M., Nikoloff D.M., Wu L., Hillman G., Hayes D.F., Stearns V., Flockhart D.A. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol*. 2006; 80(1): 61–74. doi: 10.1016/j.clpt.2006.03.013.
36. Lim H.S., Ju Lee H., Seok Lee K., Sook Lee E., Jang I.J., Ro J. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (25): 3837–45. doi: 10.1200/JCO.2007.11.4850.
37. Madlensky L., Natarajan L., Tchu S., Pu M., Mortimer J., Flatt S.W., Nikoloff D.M., Hillman G., Fontecha M.R., Lawrence H.J., Parker B.A., Wu A.H., Pierce J.P. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89 (5): 718–25. doi: 10.1038/clpt.2011.32.
38. Schroth W., Goetz M.P., Hamann U., Fasching P.A., Schmid M., Winter S., Fritz P., Simon W., Suman V.J., Ames M.M., Safgren S.L., Kuffel M.J., Ulmer H.U., Boländer J., Strick R., Beckmann M.W., Koelbl H., Weinshilboum R.M., Ingle J.N., Eichelbaum M., Schwab M., Brauch H. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*. 2009; 302 (13): 1429–36. doi: 10.1001/jama.2009.1420.
39. Regan M.M., Leyland-Jones B., Bouzyk M., Pagani O., Tang W., Kammler R., Dell'orto P., Biasi M.O., Thürlimann B., Lyng M.B., Ditzel H.J., Neven P., Debled M., Maibach R., Price K.N., Gelber R.D., Coates A.S., Goldhirsch A., Rae J.M., Viale G.; Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Mar 21; 104 (6): 441–51. doi: 10.1093/jnci/djs125.
40. Rae J.M., Drury S., Hayes D.F., Stearns V., Thibert J.N., Haynes B.P., Salter J., Sestak I., Cziczik J., Dowsett M.; ATAC trialists. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104 (6): 452–60. doi: 10.1093/jnci/djs126.
41. Nakamura Y., Ratain M.J., Cox N.J., McLeod H.L., Kroetz D.L., Flockhart D.A. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104 (16): 1264. doi: 10.1093/jnci/djs304.
42. Dezentjé V.O., van Schaik R.H., Vletter-Bogaartz J.M., van der Straaten T., Wessels J.A., Kranenburg E.M., Berns E.M., Seynaeve C., Putter H., van de Velde C.J., Nortier J.W., Gelderblom H., Guchelaar H.J. CYP2D6 genotype in relation to tamoxifen efficacy in a Dutch cohort of the tamoxifen exemestane adjuvantmultinational (TEAM) trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 140 (2): 363–73. doi: 10.1007/s10549-013-2619-6.
43. Goetz M.P., Suman V.J., Hoskin T.L., Gnant M., Filipits M., Safgren S.L., Kuffel M., Jakesz R., Rudas M., Greil R., Dietze O., Lang A., Offner F., Reynolds C.A., Weinshilboum R.M., Ames M.M., Ingle J.N. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSCG) 8. *Clin Cancer Res*. 2013; 19 (2): 500–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2153.
44. Karle J., Bolbrinker J., Vogl S., Kreutz R., Denkert C., Eucker J., Wischnewsky M., Possinger K., Regierer A.C. Influence of CYP2D6 genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 139 (2): 553–60. doi: 10.1007/s10549-013-2565-3.
45. Zeng Z., Liu Y., Liu Z., You J., Chen Z., Wang J., Peng Q., Xie L., Li R., Li S., Qin X. CYP2D6 polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013; 72 (2): 287–303. doi: 10.1007/s00280-013-2195-9.
46. Irvin W.J., Jr., Walko C.M., Weck K.E., Ibrahim J.G., Chiu W.K., Dees E.C., Moore S.G., Olajide O.A., Graham M.L., Canale S.T., Raab R.E., Corso S.W., Peppercorn J.M., Anderson S.M., Friedman K.J., Ogburn E.T., Desta Z., Flockhart D.A., McLeod H.L., Evans J.P., Carey L.A. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (24): 3232–9. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4427.
47. Kiyotani K., Mushihiro T., Imamura C.K., Tanigawara Y., Hosono N., Kubo M., Sasa M., Nakamura Y., Zembutsu H. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 131 (1): 137–45. doi: 10.1007/s10549-011-1777-7.
48. Rolla R., Vidali M., Meola S., Pollarolo P., Fanello M.R., Nicolotti C., Saggia C., Forti L., Agostino F.D., Rossi V., Borra G., Stratica F., Alabiso O., Bellomo G. Side effects associated with ultrarapid cytochrome P450 2D6 genotype among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *Clin Lab*. 2012; 58 (11–12): 1211–8.
49. Barginear M.F., Jaremkó M., Peter I., Yu C., Kasai Y., Kemezy M., Raptik G., Desnick R.J. Increasing tamoxifen dose in breast cancer patients based on CYP2D6 genotypes and endoxifen levels: effect on active metabolite isomers and the antiestrogenic activity score. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 90 (4): 605–11. doi: 10.1038/clpt.2011.153.
50. Brauch H., Schroth W., Goetz M.P., Mürdter T.E., Winter S., Ingle J.N., Schwab M., Eichelbaum M. Tamoxifen use in postmenopausal breast cancer: CYP2D6 matters. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (2): 176–80. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6625.
51. Stingl J.C., Parmar S., Huber-Wechselberger A., Kainz A., Renner W., Seeringer A., Brockmüller J., Langsenlehner U., Krippel P., Haschke-Becher E. Impact of CYP2D6*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26 (11): 2535–42. doi: 10.1185/03007995.2010.518304.
52. Bijl M.J., van Schaik R.H., Lammers L.A., Hofman A., Vulto A.G., van Gelder T., Stricker B.H., Visser L.E. The CYP2D6*4 polymorphism affects breast cancer survival in tamoxifen users. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 118 (1): 125–30. doi: 10.1007/s10549-008-0272-2.
53. Schroth W., Antoniadou L., Fritz P., Schwab M., Muerdter T., Zanger U.M., Simon W., Eichelbaum M., Brauch H. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (33): 5187–93. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2705.
54. Martins D.M., Vidal F.C., Souza R.D., Brusaca S.A., Brito L.M. Determination of CYP2D6 *3, *4, and *10 frequency in women with breast cancer in São Luís, Brazil, and its association with prognostic factors and disease-free survival. *Braz J Med Biol Res*. 2014; 47 (11): 1008–15.
55. Nowell S.A., Ahn J., Rae J.M., Scheys J.O., Trovato A., Sweeney C., MacLeod S.L., Kadlubar F.F., Ambrosone C.B. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 91 (3): 249–58. doi: 10.1007/s10549-004-7751-x.
56. Wegman P., Elingarami S., Carstensen J., Stal O., Nordenskjöld B., Wingrem S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2007; 9 (1): 7. doi: 10.1186/ber1640.
57. Fann J.R., Thomas-Rich A.M., Katon W.J., Cowley D., Pepping M., McGregor B.A., Gralow J. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008; 30 (2): 112–26. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.10.008.
58. Jeppesen U., Gram L.F., Vistisen K., Loft S., Poulsen H.E., Brøsen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996; 51 (1): 73–8.
59. Binkhorst L., Bannink M., de Bruijn P., Ruit J., Droogendijk H., van Alphen R.J., den Boer T.D., Lam M.H., Jager A., van Gelder T., Mathijssen R.H. Augmentation of endoxifen exposure in tamoxifen-treated women following SSRI switch. *Clin Pharmacokinet*. 2016; 55 (2): 249–55. doi: 10.1007/s40262-015-0315-x.
60. Borges S., Desta Z., Jin Y., Faouzi A., Robarge J.D., Philips S., Nguyen A., Stearns V., Hayes D., Rae J.M., Skaar T.C., Flockhart D.A., Li L. Composite functional genetic and comedication CYP2D6 activity score in predicting tamoxifen drug exposure among breast cancer patients. *J Clin Pharmacol*. 2010; 50 (4): 450–8. doi: 10.1177/0091270009359182.
61. Jin Y., Desta Z., Stearns V., Ward B., Ho H., Lee K.H., Skaar T., Storniolo A.M., Li L., Araba A., Blanchard R., Nguyen A., Ullmer L., Hayden J., Lemler S., Weinshilboum R.M., Rae J.M., Hayes D.F., Flockhart D.A. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (1): 30–9. doi: 10.1093/jnci/dji005.
62. Stearns V., Johnson M.D., Rae J.M., Morocho A., Novielli A., Bhargava P., Hayes D.F., Desta Z., Flockhart D.A. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (23): 1758–64.
63. Chubak J., Buist D.S., Boudreau D.M., Rossing M.A., Lumley T., Weiss N.S. Breast cancer recurrence risk in relation to antidepressant use after diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 112 (1): 123–32. doi: 10.1007/s10549-007-9828-9.
64. Lehmann D., Nelsen J., Ramanath V., Newman N., Duggan D., Smith A. Lack of attenuation in the antitumor effect of tamoxifen by chronic CYP isoform inhibition. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44 (8): 861–5. doi: 10.1177/0091270004266618.
65. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H., Rongen G.A., van Schaik R.H., Schalekamp T., Touw D.J., van der Weide J., Wilffert B., Deneer V.H., Guchelaar H.J. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89 (5): 662–73. doi: 10.1038/clpt.2011.34.
66. Tamoxifen background summary Draft. [Cited 2006, Sep 15]. Available from: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4248-b1-01-fda-tamoxifen-background-summary-final.pdf.

Поступила 10.10.17
Принята в печать 1.11.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической онкогенетики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: clingen@mail.ru. SPIN-код: 9589-9057.

Филиппова Маргарита Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической онкогенетики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: fimargarita@yandex.ru. SPIN-код: 1927-6110.

Мехтиева Нигяр Исмаиловна, кандидат медицинских наук, отделение сосудистой и реконструктивной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия).

Шендрикова Татьяна Анатольевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: shendrikova.tatyana@gmail.com.

Семьянихина Александра Владимировна, врач-онколог лаборатории клинической онкогенетики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: alexandra_silina@mail.ru. SPIN-код: 1751-7909.

Снеговой Антон Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: drsneg@gmail.com. SPIN-код: 8398-2396.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

CYP2D6-GENOTYPING IN THE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF THERAPY WITH TAMOXIFEN IN PATIENTS WITH ADVANCED HORMONE RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCER

L.N. Lyubchenko, M.G. Filippova, N.I. Mekhtieva, T.A. Shendrikova, A.V. Semaynikhina, A.V. Snegovoy

N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
23, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: clingen@mail.ru

Abstract

Tamoxifen is a drug of choice for endocrine therapy of hormone receptor- positive breast cancer in women of reproductive age. The metabolic activity of tamoxifen is determined by the activity of the CYP2D6 enzyme encoded by the CYP2D6 gene: under the action of the enzyme, tamoxifen converts into the metabolically active form called endoxifen. Pharmacogenetic testing of the CYP2D6 gene in patients with hormone-positive breast cancer can help to predict response to therapy and assess the risk of side effects with the aim of improving long-term treatment outcomes.

Key words: tamoxifen, pharmacogenetics testing, CYP2D6 gene, hormonotherapy, breast cancer.

1. Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Moscow, 2014. 226. [in Russian]

2. Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D., Coates A.S., Thürlimann B., Senn H.J.; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer Ann Oncol. 2007 Jul; 18 (7): 1133–44.

3. Davies C., Pan H., Godwin J., Gray R., Arriagada R., Raina V., Abraham M., Medeiros Alencar V.H., Badran A., Bonfill X., Bradbury J., Clarke M., Collins R., Davis S.R., Delmestri A., Forbes J.F., Haddad P., Hou M.F., Inbar M., Khaled H., Kielanowska J., Kwan W.H., Mathew B.S., Mittra I., Müller B., Nicolucci A., Peralta O., Pernas F., Petruzella L., Pienkowski T., Radhika R., Rajan B., Rubach M.T., Tort S., Urrutia G., Valentini M., Wang Y., Peto R.; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. 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; 381 (9869): 805–16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.

4. Gray R.G., Rea D., Handley K., Bowden S.J., Perry P., Earl H.M., Poole C.J., Bates T., Chettyawardana S., Dewar S.A., Fernando I.N., Grieve R., Nicoll J., Rayter Z., Robinson A., Salman A., Yarnold J., Bathers S.,

Marshall A., Lee M. 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; 31 (18S): 5.

5. Lim Y.C., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxytamoxifen. Cancer Chemother Pharmacol. 2005; 55 (5): 471–8. doi: 10.1007/s00280-004-0926-7.

6. Crewe H.K., Ellis S.W., Lennard M.S., Tucker G.T. Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. Biochem Pharmacol. 1997; 53 (2): 171–8.

7. Murdter T.E., Schroth W., Bacchus-Gerybadze L., Winter S., Heinkele G., Simon W., Fasching P.A., Fehm T.; German Tamoxifen and AI Clinicians Group, Eichelbaum M., Schwab M., Brauch H. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. Clin Pharmacol Ther. 2011 May; 89 (5): 708–17. doi: 10.1038/clpt.2011.27.

8. Wu X., Hawse J.R., Subramaniam M., Goetz M.P., Ingle J.N., Spelsberg T.C. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that

targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. *Cancer Res.* 2009; 69 (5): 1722–7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3933.

9. *de Vries Schullink A.H., Zwart W., Linn S.C., Beijnen J.H., Huijtema A.D.* Effects of pharmacogenetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Aug; 54 (8): 797–810. doi: 10.1007/s40262-015-0273-3.

10. *Mwinyi J., Vokinger K., Jetter A., Breitenstein U., Hiller C., Kullak-Ublick G.A., Trojan A.* Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 73 (6): 1181–8. doi: 10.1007/s00280-014-2453-5.

11. *Gonzalez F.J., Mackenzie P.I., Kimura S., Nebert D.W.* Isolation and characterization of mouse full-length cDNA and genomic clones of 3-methylcholanthrene-inducible cytochrome P1-450 and P3-450. *Gene.* 1984 Sep; 29 (3): 281–92.

12. *Nebert D.W., Nelson D.R., Coon M.J., Estabrook R.W., Feyereisen R., Fujii-Kuriyama Y., Gonzalez F.J., Guengerich F.P., Gunsalus I.C., Johnson E.F.* The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA.* 1987; 6 (1): 1–11. doi: 10.1089/dna.1987.6.1.

13. *Nelson D.R.* Cytochrome P450 gene superfamily. [Cited 2002 July 10]. Available from: drnelson.utmem.edu/cytochromeP450.html.

14. *Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E., Lee J.K., Sadee W.* Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA.* 2001; 286 (18): 2270–9.

15. *Andersson T., Flockhart D.A., Goldstein D.B., Huang S.M., Kroetz D.L., Milos P.M., Ratain M.J., Thummel K.* Drug-metabolizing enzymes: evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Dec; 78 (6): 559–81. doi: 10.1016/j.clpt.2005.08.013.

16. *Franceschi M., Scarcelli C., Niro V., Seripa D., Paziienza A.M., Pepe G., Colusso A.M., Pacilli L., Pilotto A.* Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf.* 2008; 31 (6): 545–56.

17. *Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N.* Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279 (15): 1200–5.

18. *Bradford L.D.* CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics.* 2001; 3 (2): 229–43. doi: 10.1023/B:BREA.0000025406.31193.e8.

19. *Ingelman-Sundberg M.* Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics.* 2005; 5 (1): 6–13. doi: 10.1038/sj.tpj.6500285.

20. *Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M.* Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2004 Jan; 369 (1): 23–37.

21. *Goetz M.P., Rae J.M., Suman V.J., Safgren S.L., Ames M.M., Visscher D.W., Reynolds C., Couch F.J., Lingle W.L., Flockhart D.A., Desta Z., Perez E.A., Ingle J.N.* Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (36): 9312–8. doi: 10.1200/JCO.2005.03.3266.

22. *Human cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database.* [Cited 2014 Dec 28, 2014]. Available from: www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm.

23. *Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmüller J., Frötschl R., Köpke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I.* Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59 (4): 303–12. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00510.x.

24. *McGraw J., Waller D.* Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Mar; 8 (3): 371–82. doi: 10.1517/17425255.2012.657626.

25. *Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W.E.* Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006; 57: 119–37. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724.

26. *Evans W.E., Relling M.V.* Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science.* 1999; 286 (5439): 487–91.

27. *Rimoin D.L., Connor J.M., Pyeritz R.E., Korf B.R.* Emery and rimoin's principles and practice of medical genetics. Edinburgh: Harcourt Brace, 2002. 590–631.

28. *Crewe H.K., Notley L.M., Wunsch R.M., Lennard M., Gillam M.J.* Metabolism of tamoxifen by recombinant human cytochrome P450 enzymes: formation of the 4-hydroxy, 40-hydroxy and N-desmethyl metabolites and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. *Drug Metabolism Dispos.* 2002; 30 (8): 869–74.

29. *Desta Z., Ward B.A., Soukhova N.V., Flockhart D.A.* Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 310 (3): 1062–75. doi: 10.1124/jpet.104.065607.

30. *Maximov P.Y., McDaniel R.E., Fernandes D.J., Korostyshevskiy V.R., Bhatta P., Mürdter T.E., Flockhart D.A., Jordan V.C.* Simulation with cells in vitro of tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients with different CYP2D6 genotypes. *Br J Pharmacol.* 2014; 171 (24): 5624–35. doi: 10.1111/bph.12864.

31. *Johnson M.D., Zuo H., Lee K.H., Trebley J.P., Rae J.M., Weatherman R.V., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C.* Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2004; 85 (2): 151–9.

32. *Kohlmann I., Rem K.G.* Visible biochemistry. Moscow, 2000. 470. [in Russian]

33. *Sychev D.A., Mironova N.A.* Pharmacogenetic testing for CYP2D6 and CYP2C19: a value for personalizing the use of drugs in clinical practice. *Laboratory* 2012; 4: 11–3. [in Russian]

34. *Zhou S.F.* Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48 (12): 761–804. doi: 10.2165/11318030-000000000-00000.

35. *Borges S., Desta Z., Li L., Skaar T.C., Ward B.A., Nguyen A., Jin Y., Storniolo A.M., Nikoloff D.M., Wu L., Hillman G., Hayes D.F., Stearns V., Flockhart D.A.* Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol.* 2006; 80(1): 61–74. doi: 10.1016/j.clpt.2006.03.013.

36. *Lim H.S., Ju Lee H., Seok Lee K., Sook Lee E., Jang I.J., Ro J.* Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (25): 3837–45. doi: 10.1200/JCO.2007.11.4850.

37. *Madlensky L., Natarajan L., Tchu S., Pu M., Mortimer J., Flatt S.W., Nikoloff D.M., Hillman G., Fontecha M.R., Lawrence H.J., Parker B.A., Wu A.H., Pierce J.P.* Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89 (5): 718–25. doi: 10.1038/clpt.2011.32.

38. *Schroth W., Goetz M.P., Hamann U., Fasching P.A., Schmidt M., Winter S., Fritz P., Simon W., Suman V.J., Ames M.M., Safgren S.L., Kuffel M.J., Ulmer H.U., Boländer J., Strick R., Beckmann M.W., Koelbl H., Weinsilbroum R.M., Ingle J.N., Eichelbaum M., Schwab M., Brauch H.* Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA.* 2009; 302 (13): 1429–36. doi: 10.1001/jama.2009.1420.

39. *Regan M.M., Leyland-Jones B., Bouzyk M., Pagani O., Tang W., Kammler R., Dell'orto P., Biasi M.O., Thürlimann B., Lyng M.B., Ditzel H.J., Neven P., Debled M., Maibach R., Price K.N., Gelber R.D., Coates A.S., Goldhirsch A., Rae J.M., Viale G.; Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group.* CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Mar 21; 104 (6): 441–51. doi: 10.1093/jnci/djs125.

40. *Rae J.M., Drury S., Hayes D.F., Stearns V., Thibert J.N., Haynes B.P., Salter J., Sestak I., Cuzick J., Dowsett M.; ATAC trialists.* CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104 (6): 452–60. doi: 10.1093/jnci/djs126.

41. *Nakamura Y., Ratain M.J., Cox N.J., McLeod H.L., Kroetz D.L., Flockhart D.A.* CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104 (16): 1264. doi: 10.1093/jnci/djs304.

42. *Dezentjé V.O., van Schaik R.H., Vletter-Bogaartz J.M., van der Straaten T., Wessels J.A., Kranenburg E.M., Berns E.M., Seynaeve C., Putter H., van de Velde C.J., Nortier J.W., Gelderblom H., Guchelaar H.J.* CYP2D6 genotype in relation to tamoxifen efficacy in a Dutch cohort of the tamoxifen exemestane adjuvant multinational (TEAM) trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 140 (2): 363–73. doi: 10.1007/s10549-013-2619-6.

43. *Goetz M.P., Suman V.J., Hoskin T.L., Gnant M., Filipits M., Safgren S.L., Kuffel M., Jakesz R., Rudas M., Greil R., Dietze O., Lang A., Offner F., Reynolds C.A., Weinsilbroum R.M., Ames M.M., Ingle J.N.* CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSG) 8. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (2): 500–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2153.

44. *Karle J., Bolbrinker J., Vogl S., Kreuzer R., Denkert C., Eucker J., Wischnewsky M., Possinger K., Regierer A.C.* Influence of CYP2D6 genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 139 (2): 553–60. doi: 10.1007/s10549-013-2565-3.

45. *Zeng Z., Liu Y., Liu Z., You J., Chen Z., Wang J., Peng Q., Xie L., Li R., Li S., Qin X.* CYP2D6 polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 72 (2): 287–303. doi: 10.1007/s00280-013-2195-9.

46. *Irvin W.J.Jr., Walko C.M., Weck K.E., Ibrahim J.G., Chiu W.K., Dees E.C., Moore S.G., Olajide O.A., Graham M.L., Canale S.T., Raab R.E., Corso S.W., Peppercorn J.M., Anderson S.M., Friedman K.J., Ogburn E.T., Desta Z., Flockhart D.A., McLeod H.L., Evans J.P., Carey L.A.*

Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (24): 3232–9. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4427.

47. Kiyotani K., Mushihiro T., Imamura C.K., Tanigawara Y., Hosono N., Kubo M., Sasa M., Nakamura Y., Zembutsu H. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 131 (1): 137–45. doi: 10.1007/s10549-011-1777-7.

48. Rolla R., Vidali M., Meola S., Pollarolo P., Fanello M.R., Nicolotti C., Saggia C., Forti L., Agostino F.D., Rossi V., Borra G., Stratica F., Alabiso O., Bellomo G. Side effects associated with ultrarapid cytochrome P450 2D6 genotype among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *Clin Lab*. 2012; 58 (11–12): 1211–8.

49. Barginear M.F., Jaremko M., Peter L., Yu C., Kasai Y., Kemeny M., Raptis G., Desnick R.J. Increasing tamoxifen dose in breast cancer patients based on CYP2D6 genotypes and endoxifen levels: effect on active metabolite isomers and the antiestrogenic activity score. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 90 (4): 605–11. doi: 10.1038/clpt.2011.153.

50. Brauch H., Schroth W., Goetz M.P., Mürdter T.E., Winter S., Ingle J.N., Schwab M., Eichelbaum M. Tamoxifen use in postmenopausal breast cancer: CYP2D6 matters. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (2): 176–80. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6625.

51. Stingl J.C., Parmar S., Huber-Wechselberger A., Kainz A., Renner W., Seeringer A., Brockmüller J., Langsenlehner U., Krippel P., Haschke-Becher E. Impact of CYP2D6*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26 (11): 2535–42. doi: 10.1185/03007995.2010.518304.

52. Bijl M.J., van Schaik R.H., Lammers L.A., Hofman A., Vulto A.G., van Gelder T., Stricker B.H., Visser L.E. The CYP2D6*4 polymorphism affects breast cancer survival in tamoxifen users. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 118 (1): 125–30. doi: 10.1007/s10549-008-0272-2.

53. Schroth W., Antoniadou L., Fritz P., Schwab M., Muerdter T., Zanger U.M., Simon W., Eichelbaum M., Brauch H. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (33): 5187–93. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2705.

54. Martins D.M., Vidal F.C., Souza R.D., Brusaca S.A., Brito L.M. Determination of CYP2D6 *3, *4, and *10 frequency in women with breast cancer in São Luís, Brazil, and its association with prognostic factors and disease-free survival. *Braz J Med Biol Res*. 2014; 47 (11): 1008–15.

55. Nowell S.A., Ahn J., Rae J.M., Scheys J.O., Trovato A., Sweeney C., MacLeod S.L., Kadlubar F.F., Ambrosone C.B. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 91 (3): 249–58. doi: 10.1007/s10549-004-7751-x.

56. Wegman P., Elingarami S., Carstensen J., Stal O., Nordenskjold B., Wingrem S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2007; 9 (1): 7. doi: 10.1186/bcr1640.

57. Fann J.R., Thomas-Rich A.M., Katon W.J., Cowley D., Pepping M., McGregor B.A., Gralow J. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008; 30 (2): 112–26. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.10.008.

58. Jeppesen U., Gram L.F., Vistisen K., Loft S., Poulsen H.E., Brosen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996; 51 (1): 73–8.

59. Binkhorst L., Bannink M., de Bruijn P., Ruit J., Droogendijk H., van Alphen R.J., den Boer T.D., Lam M.H., Jager A., van Gelder T., Mathijssen R.H. Augmentation of endoxifen exposure in tamoxifen-treated women following SSRI switch. *Clin Pharmacokinet*. 2016; 55 (2): 249–55. doi: 10.1007/s40262-015-0315-x.

60. Borges S., Desta Z., Jin Y., Faouzi A., Robarge J.D., Philips S., Nguyen A., Stearns V., Hayes D., Rae J.M., Skaar T.C., Flockhart D.A., Li L. Composite functional genetic and comedication CYP2D6 activity score in predicting tamoxifen drug exposure among breast cancer patients. *J Clin Pharmacol*. 2010; 50 (4): 450–8. doi: 10.1177/0091270009359182.

61. Jin Y., Desta Z., Stearns V., Ward B., Ho H., Lee K.H., Skaar T., Storniolo A.M., Li L., Araba A., Blanchard R., Nguyen A., Ullmer L., Hayden J., Lemler S., Weinshilboum R.M., Rae J.M., Hayes D.F., Flockhart D.A. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (1): 30–9. doi: 10.1093/jnci/dji005.

62. Stearns V., Johnson M.D., Rae J.M., Morocho A., Novielli A., Bhargava P., Hayes D.F., Desta Z., Flockhart D.A. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (23): 1758–64.

63. Chubak J., Buist D.S., Boudreau D.M., Rossing M.A., Lumley T., Weiss N.S. Breast cancer recurrence risk in relation to antidepressant use after diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 112 (1): 123–32. doi: 10.1007/s10549-007-9828-9.

64. Lehmann D., Nelsen J., Ramanath V., Newman N., Duggan D., Smith A. Lack of attenuation in the antitumor effect of tamoxifen by chronic CYP isozyme inhibition. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44 (8): 861–5. doi: 10.1177/0091270004266618.

65. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H., Rongen G.A., van Schaik R.H., Schalekamp T., Touw D.J., van der Weide J., Wilffert B., Deneer V.H., Guchelaar H.J. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89 (5): 662–73. doi: 10.1038/clpt.2011.34

66. *Tamoxifen background summary Draft*. [Cited 2006, Sep 15]. Available from: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4248-b1-01-fda-tamoxifen-background-summary-final.pdf.

Received 10.10.17

Accepted 1.11.17

ABOUT THE AUTHORS

Liudmila N. Lyubchenko, MD, PhD, DSc, Head of Clinical Genetic Laboratory, Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: clingen@mail.ru. SPIN-код: 9589-9057.

Margarita G. Filippova, PhD, Senior Researcher, Clinical Genetic Laboratory, Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: fimargarita@yandex.ru. SPIN-код: 1927-6110.

Nigyar I. Mekhtieva, MD, PhD, Department of General Oncology (surgery department № 1), Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Tatyana A. Shendrikova, Postgraduate, Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: shendrikova.tatyana@gmail.com

Alexandra V. Semyanikhina, MD, Physician, Clinical Genetic Laboratory, Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: alexandra_silina@mail.ru. SPIN-код: 1751-7909.

Anton V. Snegovoy, MD, PhD, DSc, Head of Department of Outpatient Chemotherapy, Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: drsneg@gmail.com. SPIN-код: 8398-2396.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests