

# Новые возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии тамоксифеном (обновлённый систематический обзор)

Савельева М. И., Поддубная И. В.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России, Россия, Москва

**Резюме.** Тамоксифен, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ER), в настоящее время применяется для лечения ER(+) рака молочной железы, снижая риск прогрессирования и рецидива болезни. Однако наблюдаются значительные различия в индивидуальном ответе на лечение, что заставляет искать способы и средства персонализированного подбора терапии этим препаратом. Тамоксифен метаболизируется ферментами системы цитохрома P450. В результате образуются два наиболее активных метаболита тамоксифена: эндоксифен и 4-гидрокси-тамоксифен, от концентрации которых во многом зависит эффективность лечения. Полиморфизмы генов, кодирующих ферменты метаболизма тамоксифена, могут непосредственно оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику этого препарата, а поэтому фармакогенетический подход способен стать основой для персонализированной терапии рака молочной железы. В обновлённом систематическом обзоре мы проанализируем информацию, которая имеется на данный момент о потенциале определения CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2B6 для прогнозирования индивидуального ответа на лечение тамоксифеном.

**Ключевые слова:** тамоксифен; CYP2D6; CYP2C19; CYP3A4/5; CYP2B6; рак молочной железы; фармакогеномика; фармакогенетика

## Для цитирования:

Савельева М.И., Поддубная И.В. Новые возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии тамоксифеном (обновлённый систематический обзор) // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):42–56. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-42-56

## New opportunities of pharmacogenetics approach to personalized tamoxifen therapy (updated systematic review)

Savelyeva MI, Poddubnaya IV

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Moscow

**Abstract.** Tamoxifen is the selective modulator of estrogen receptors. Nowadays, it is widely used in the treatment of ER(+) breast cancer and substantially decreases the risks of recurrence and disease progression. However, high interindividual variability in response is observed, calling for a personalized approach to tamoxifen treatment. Tamoxifen is metabolized by cytochrome P450, resulting in the formation of active metabolites, including 4-hydroxy-tamoxifen and endoxifen. The effectiveness and success of treatment depends largely on concentrations of the active tamoxifen metabolites in blood plasma. Polymorphisms in the genes encoding these enzymes are proposed to influence on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen. Therefore, pharmacogenetic approach may form the basis of personalized treatment of breast cancer. In the updated systematic review, we analyze all current data about the potential use of genotyping of CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2B6 to predict an individual response on tamoxifen treatment.

**Keywords:** tamoxifen; CYP2D6; CYP2C19; CYP3A4/5; CYP2B6; breast cancer; pharmacogenomics; pharmacogenetics

## For citations:

Savelyeva MI, Poddubnaya IV. New opportunities of pharmacogenetics approach to personalized tamoxifen therapy (updated systematic review). *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020;(1):42–56. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-42-56

## Введение

По данным ВОЗ, рак молочной железы, наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание среди женщин во всём мире, ежегодно уносит жизни более чем 500 000 человек. В 60–70 % случаев рак молочной железы является гормонозависимым. Эстрогены усиливают пролиферацию клеток опухоли молочной железы, поэтому основой терапии является эндокринная терапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы [1, 2]. Тамоксифен (ТАМ), селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ER), связывается

с ER и блокирует регулируемую ER транскрипцию генов, следовательно, подавляет рост опухоли [3]. Тамоксифен является препаратом выбора для пациенток в пременопаузе с эстрогенпозитивным раком молочной железы, а также применяется для лечения женщин в постменопаузе наравне с ингибиторами ароматазы [2, 4]. Известно, что 5-летняя адъювантная терапия тамоксифеном уменьшает риск рецидива болезни на 39 % [1]. Также тамоксифен показал свою эффективность и у пациенток с метастатической болезнью: наблюдалось уменьшение размеров опухолевых очагов и увеличение продолжительности жизни [5].

Однако, по некоторым данным, у примерно 50 % пациенток не наблюдается объективного ответа на терапию тамоксифеном, а у 30 % наблюдается рецидив заболевания [2, 5]. Также лечение этим препаратом у пациентов в постменопаузе с ER+ РМЖ коррелирует с повышенным риском гиперпластических процессов эндометрия, таких как полипы и аденокарциномы [6]. Поэтому в последние 20 лет внимание научной общественности было сосредоточено именно на понимании механизмов патологического ответа эндометрия матки на терапию тамоксифеном. Скорее всего, это связано с его явным избирательным агонистическим эффектом на эндометрий, причина которого до сих пор не известна. Большинство исследователей сходятся во мнении, что определённые семейства цитохрома P450 и полиморфизм их аллелей, отвечающих за образование метаболитов тамоксифена I фазы, частично объясняют эти процессы.

Существует большое число факторов, которые могут влиять на эффективность тамоксифена, однако одним из основных факторов является генетические полиморфизмы ферментов, участвующих в метаболизме тамоксифена [7, 8]. Тамоксифен – это пролекарство и его биоактивация происходит под действием ферментов семейства цитохрома P450, результатом которой явля-

ется образование метаболитов, обладающих различной активностью и аффинитетом к ER [9–11, 13].

### Поиск генов - кандидатов для использования в клинической практике

#### 1. Особенности метаболизма тамоксифена

Система цитохрома P450 — это группа гем-содержащих ферментов, которые выполняют множество различных функций, однако их основной ролью является метаболизм ксенобиотиков, включая лекарственные препараты [12]. В I фазе тамоксифен метаболизируется в несколько этапов, в которых принимают участие ряд ферментов цитохрома P450 (рис. 1).

Превращение тамоксифена в N-дисметил-тамоксифен катализируется в основном CYP3A4 и CYP3A5, а другие ферменты, такие как CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 тоже принимают участие в этом этапе, но играют небольшую роль [13, 14]. Далее N-дисметил-тамоксифен превращается в 4-гидрокси-N-дисметил-тамоксифен (эндоксифен) под действием CYP2D6 [8]. Другой путь метаболизма тамоксифена начинается с его превращения в 4-гидрокси-тамоксифен под действием CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 [15]. Затем 4-гидрокси-тамоксифен

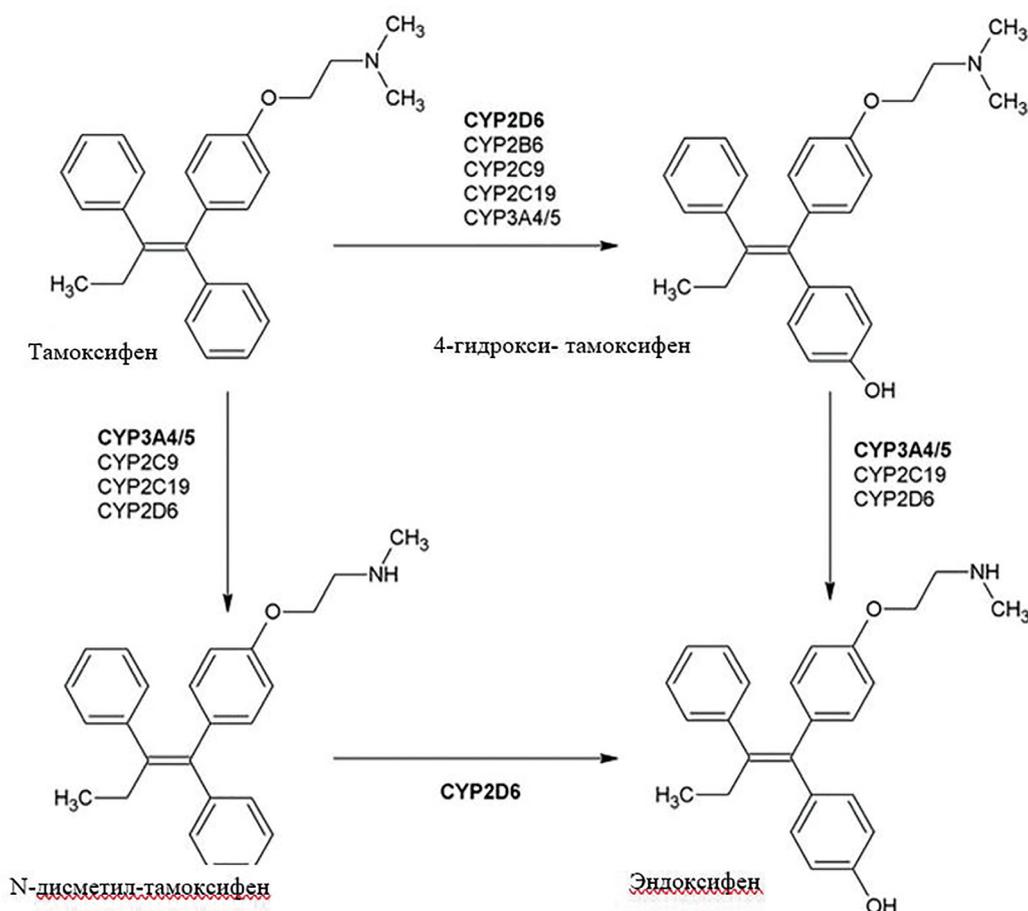


Рис. 1. Схема I фазы метаболизма тамоксифена [18]

сифен метаболизируется в эндоксифен, а катализирует этот процесс CYP3A4/5. Активные метаболиты тамоксифена далее инактивируются с помощью SULT1A1 (II фаза метаболизма) [12]. Эндоксифен и 4-гидрокси-тамоксифен обладают в 100 раз большей аффинностью к ER и в 30–100 раз сильнее подавляют пролиферацию опухолевых клеток, чем тамоксифен [9, 10]. Учитывая, что концентрация эндоксифена в плазме крови достигает такой же концентрации, как и 4-гидрокси-тамоксифен, эндоксифен можно считать одним из наиболее важных метаболитов тамоксифена [9]. Таким образом, активность многих ферментов влияет на метаболизм тамоксифена. Как известно, два наиболее активных метаболита тамоксифена: эндоксифен и 4-гидрокси-тамоксифен образуются преимущественно благодаря CYP2D6 [8].

## 2. Роль I фазы метаболизма тамоксифена

Тамоксифен — это пролекарство, так как оба его метаболита, 4-гидрокси-тамоксифен (4ОН-ТАМ/афимоксифен) и N-дезметил-4-гидрокси-тамоксифен (эндоксифен-ENX) имеют сродство к рецептору эстрогена, которое у них значительно выше, чем у самого тамоксифена [11]. Существенную роль в превращении тамоксифена в активные формы играют ферменты I фазы метаболизма, активность которых зависит от полиморфности генов, кодирующих данные ферменты, что нашло подтверждение в большом количестве исследований, проведенных в мире за последние годы.

### 2.1.1. Полиморфизмы гена CYP2D6 и их влияние на концентрации активных метаболитов тамоксифена

Ген, кодирующий CYP2D6, располагается в длинном плече 22-й хромосомы [17]. В настоящее время известно более чем 100 аллелей, которые и определяют различную активность фермента [18]. Метаболическая активность CYP2D6 может быть нормальной (\*1, \*2, \*33, \*35), сниженной (\*9, \*10, \*17, \*29, \*41, \*69), отсутствовать (\*3, \*4, \*6, \*7, \*8, \*11–\*15, \*18–\*21, \*31, \*38, \*40, \*42, \*44) или быть увеличенной (\*2XN, \*35X2) [19]. Основываясь на метаболическом отношении (metabolic ratio) концентрации тамоксифена к концентрации эндоксифена, а также на сочетании различных аллелей, выделяют четыре фенотипа, которые предсказывают скорость метаболизма тамоксифена: медленные метаболитаторы (PM, имеют 2 аллели с отсутствующей активностью), промежуточные метаболитаторы (IM, имеют 1 аллель с нормальной активностью или 2 со сниженной), нормальные метаболитаторы (EM, 2 аллели с нормальной активностью) и быстрые метаболитаторы (UM, имеют удвоенные нормальные аллели) [20, 21].

Концентрация эндоксифена у медленных и промежуточных метаболитаторов ниже более чем на 60 % по сравнению с уровнем эндоксифена у нормальных

метаболитаторов [22–24]. Также обнаружена зависимость концентрации 4-гидрокси-тамоксифена от фенотипа CYP2D6: медиана концентрация ниже у медленных метаболитаторов по сравнению с нормальными (5,1 нг/мл vs 5,8 нг/мл) [25]. Однако не было отмечено корреляции между концентрацией тамоксифена и активностью фермента CYP2D6 [18].

Также были проведены исследования, которые отвечают на вопрос: насколько концентрация эндоксифена зависит от различных аллельных вариантов гена CYP2D6? В исследовании *Mürdter TE и соавт.* было обнаружено, что варибельность концентрации эндоксифена на 39 % зависит от генотипа CYP2D6 [22]. Исследование *Madlensky L и соавт.*, в свою очередь, показало, что различные аллельные варианты CYP2D6 вместе с индексом массы тела и возрастом определяют концентрацию эндоксифена на 46 %. Также был установлен минимальный необходимый порог концентрации эндоксифена — 5,97 нг/мл. У пациентов, имеющих концентрацию выше 5,97 нг/мл, наблюдался более низкий риск рецидива болезни (HR 0,74; 95 % CI 0,55–1,00). Только 24 % медленных метаболитаторов имели необходимый уровень концентрации эндоксифена в плазме [26]. Однако, как было показано в исследовании *Martinez de Dueñas E и соавт.*, можно достичь необходимого порога концентрации эндоксифена и у медленных метаболитаторов с помощью увеличения стандартной дозы тамоксифена с 20 до 40 мг, без усиления побочных эффектов [27]. Это же и было показано в проспективном исследовании *Irvin WJ и соавт.*, целью которого было установить вклад генотипирования CYP2D6 в коррекцию дозы тамоксифена. В исследовании приняли участие 119 пациенток с раком молочной железы, получающих 20 мг тамоксифена в сутки в течение минимум 4 месяцев. Для исследования были использованы образцы крови, в которых анализировали концентрации метаболита тамоксифена эндоксифена и генотип CYP2D6. Далее, в зависимости от носительства тех или иных аллелей, пациенты были разделены на группы нормальных метаболитаторов — 27 % (EM), медленных метаболитаторов — 10 % (PM) и промежуточных — 63 % (IM). По результатам, изначальная концентрация эндоксифена в группе EM была на 46 % выше, чем в группе IM ( $p = 0,004$ ) и на 88 % выше, чем в группе PM ( $p < 0,001$ ). Для группы EM оставили прежнюю дозу тамоксифена 20 мг, а остальным доза тамоксифена была увеличена до 40 мг в сут. Спустя 4 месяца снова была проанализирована концентрация эндоксифена в плазме, при этом между группами EM и IM больше не наблюдалось статистически значимой разницы в концентрациях эндоксифена ( $p = 0,84$ ), но в группе PM все равно отмечалось статистически значимое снижение концентрации эндоксифена [28]. Это первое проспективное исследование, которое наглядно продемонстрировало возможности индивидуального подбора дозы тамоксифена на основе генотипирования CYP2D6.

### 2.1.2. CYP2D6 и эффективность терапии тамоксифеном

Проведено много исследований, которые пытались оценить вклад генотипа CYP2D6 в исходы лечения тамоксифеном рака молочной железы, однако были получены весьма противоречивые результаты. Исследования отличаются во многом между собой: разные конечные точки, различное количество исследованных генотипов CYP2D6, разные источники ДНК, в одних исследованиях учитывался совместный приём тамоксифена с ингибиторами CYP2D6, в других нет, разная длительность лечения тамоксифеном и т. д. Так, в исследовании *Jin Yu соавт.* было обнаружено, что у носителей CYP2D6\*10/\*10 медиана ТТР (время до прогрессирования) значительно меньше, чем у носителей других аллелей (ТТР: 5,03 мес. vs 21,8 мес., соответственно,  $p = 0,0032$ ) [29]. В другом исследовании *Goetz MP и соавт.* наблюдалось достоверное снижение RFS ( $p = 0,023$ ) и DFS ( $p = 0,012$ ) у носителей CYP2D6\*4/\*4, а также 5-летняя безрецидивная выживаемость у таких пациентов была 46 %, в то время как у пациентов без CYP2D6 \*4 она составляла 83 % [30]. Однако в исследованиях *Wegman P и соавт.* были получены противоположные результаты: у носителей CYP2D6\*4 наблюдались снижение риска рецидива болезни на фоне приёма тамоксифена (RR 0,28; 95 % CI 0,11–0,74;  $p = 0,0089$ ) и достоверное увеличение DFS у гомозигот по CYP2D6\*4 [31, 32]. Также ещё шесть исследований показывают достоверную связь между генотипом CYP2D6 и различными исходами лечения [18, 33–38] (табл. 1).

Однако множество исследований отрицают данную связь, включая такие крупные исследования, как BIG (Breast International Group) 1-98 [39], АТАС (the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) [40] и TEAM [41]. Тем не менее, первые два исследования были раскритикованы, потому что ДНК было извлечено из опухолевой ткани, что потенциально могло привести к ошибкам в классификации генотипов CYP2D6 вследствие утраты гетерозиготности (ЛОН), а значит нельзя исключить искажения полученных результатов [42]. Также в исследовании BIG 1-98 наблюдалось большое отклонение от равновесия Харди–Вайнберга, а достоверность результатов в исследовании АТАС подвергается сомнению, так как было проанализировано менее 19 % рандомизированных в группу тамоксифена пациентов [18]. Однако в исследовании TEAM были получены схожие результаты: не было установлено ассоциации генотипа CYP2D6 с DFS, а влияние ЛОН было исключено [42].

В противоположность к вышесказанному, в крупном исследовании ABCSG8 было обнаружено достоверное повышение риска рецидива болезни и смерти у пациентов, относящихся к медленным метаболитам, на монотерапии тамоксифеном в течение 5 лет ([OR] 2,45; 95 % CI 1,05–5,73;  $p = 0,04$ ). При этом у

носителей одной медленной аллели CYP2D6 наблюдалась такая же тенденция (OR 1,67; 95 % CI 0,95–2,93;  $p = 0,07$ ) [43]. Также *Schroth Wu соавт.* получили похожие результаты; у пациентов со сниженной активностью CYP2D6 (PM) ТТР было достоверно меньше, причём как у носителей двух неактивных аллелей, так и у носителей одной неактивной аллели (HR 1,40; 95 % CI 1,04–1,90, и HR 1,90; 95 % CI 1,10–3,28, соответственно). Более того, было установлено достоверное влияние на EFS (HR 1,33; 95 % CI 1,06–1,68) и DFS (HR 1,29; 95 % CI 1,03–1,61) [44].

В ИТРС (the International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium) метаанализе было оценено влияние PM фенотипа на DFS. Оценка производилась последовательно на основании трёх критериев включения. Первый критерий наиболее строгий: в анализ включили только пациенток с ER-позитивным раком молочной железы в постменопаузе, получающих 20 мг тамоксифена в день в течение 5 лет. В этой подгруппе PM статус ассоциируется с меньшей DFS (HR 1,25; 95 % CI 1,06–1,47;  $p = 0,009$ ). Однако, когда при анализе перестали учитывать климактерический статус и длительность приёма тамоксифена, то не было установлено достоверной связи (HR 1,17; 95 % CI 0,90–1,52;  $p = 0,25$ ) (критерий 2). Точно такие результаты были получены, когда не было никаких критериев включения (HR 1,07; 95 % CI 0,92–1,26;  $p = 0,38$ ) – критерий 3. Авторы сделали следующий вывод: CYP2D6 является предиктором эффективности только для пациенток, которые отвечают строгому критерию 1, и именно у этой группы пациентов имеет смысл проводить генотипирование CYP2D6 [45]. Однако объективность результатов этого метаанализа обсуждается, так как не были достаточно чётко определены конечные точки, и возможное влияние на общую выживаемость также не было определено [46].

Несмотря на то что было проведено много исследований, посвящённых данному вопросу, пока нет полного и ясного представления о влиянии различных аллельных вариантов CYP2D6 на эффективность лечения тамоксифеном. Также нет единого мнения о целесообразности определения CYP2D6 фенотипа. С одной стороны, это может иметь смысл при строгом отборе пациенток [45], с другой стороны, по мнению авторов другого метаанализа [47] – это нецелесообразно. Однако, учитывая сложность метаболизма тамоксифена, можно заключить, что не только CYP2D6 может влиять на исходы лечения, но и другие цитохромы наравне с ним.

### 2.1.3. CYP2D6 и побочные эффекты терапии тамоксифеном

Как известно, тамоксифен был одобрен FDA в 1977 году после многочисленных крупных клинических исследований, в качестве препарата для лечения ER-позитивного рака молочной железы. Однако,

Влияние CYP2D6 на исходы лечения [18]

Алели	Сравнение	Влияние на эффективность лечения	Источник
*4	wt/wt, wt/* vs. *4/*4	Не влияет RFT, DFS, OS, однако в одномерном анализе RFT и DFS были достоверно ниже у CYP2D6 *4/*4	[30]
*3–6, *10, *41	wt/wt vs. wt/* and/or */*	Нет достоверной связи фенотипа CYP2D6 с RFT	[87]
*10	wt/wt, wt/* vs. *10/*10	Нет достоверной связи фенотипа CYP2D6 с RFS	[49]
*4, *2, *10, *41, *5, *3, *6, *7, *17	wt/wt vs. wt/* and/or */*	Нет достоверной связи фенотипа CYP2D6 с BCFI	[39]
*4, *2, *10, *41, *3, *6	wt/wt vs. wt/* and/or */*	Нет достоверной связи фенотипа CYP2D6 с риском отдалённого рецидива	[40]
*4, *41, *3, *6, *14	wt/wt vs. wt/* and/or */*	Нет достоверной связи фенотипа CYP2D6 с DFS	[41]
*4, *5, *10, *36, *41	wt/wt vs. wt/* or */* (*10)	Достоверное снижение DFS у женщин в постменопаузе, гомозигот по *10 ( $p = 0,046$ )	[33]
*4, *5, *10, *41, *21	wt/wt vs. *10/*10	Достоверное снижение DFS у гомозигот по *10 ( $p = 0,036$ ), повышение риска рецидива в течении 10 лет после операции ( $p = 0,0057$ )	[34]
*4, *5, *10, *36, *41, *21	wt/wt vs. wt/* or */*	Достоверное снижение RFS у носителей вариантных аллелей по сравнению с wt/wt ( $p = 0,000036$ )	[35]
*3–6, *9, *10, *41, *14, *15, *17	CYP2D activity score	У РМ достоверное снижение DRFS по сравнению с EM ( $p = 0,042$ )	[36]
*4, *5, *10, *41	EM/EM vs. wt/* or */*	Носители *4, *5, *10, *41 имели достоверное увеличение случаев рецидива, уменьшение RFT, EFS ( $p = 0,02$ ) по сравнению с EM	[37]
*10	wt/wt, wt/* vs. */*	Достоверное снижение RFS у носителей *10 ( $p = 0,04$ )	[38]

спустя непродолжительное время от момента начала повсеместного применения тамоксифена, стали появляться сообщения о его генотоксическом и канцерогенном действии. Особенно неожиданным оказалось то, что с высокой степенью достоверности длительный приём тамоксифена ассоциируется с развитием вторичного рака эндометрия. Также было показано, что у мышей длительный приём тамоксифена приводит к развитию гепатоклеточной карциномы. Подобные данные дали право Международному Агентству по изучению рака (IARC) классифицировать тамоксифен как канцерогенный агент I класса [47, 48]. Было выдвинуто предположение, что побочные эффекты тамоксифена зависят от скорости его метаболизма, в частности от активности CYP2D6 [49–51]. Так, в исследовании *Günaldi M и соавт.* было обнаружено, что у медленных метаболизаторов (здесь анализировались CYP2D6\*3/\*4 и CYP2D6\*6/\*6) наблюдается достоверное увеличение случаев гиперплазии эндометрия, а у быстрых метаболизаторов (UM) наоборот, чаще наблюдается атрофия эндометрия ( $p = 0,019$ ) [52]. Однако в исследовании *Okishiro M и соавт.* не было установлено связи между толщиной эндометрия и CYP2D6\*10/\*10 (гомозиготы по этой аллели тоже медленные метаболизаторы) [49]. По данным *Dieudonné AS и соавт.* мутантный вариант CYP2D6 – rs1800716 ассоциируется со сниженной активностью CYP2D6 и с увеличением толщины эндометрия (более 5 мм) [51].

Такие противоречивые данные позволяют заключить, что необходимо дальнейшее изучение связи между различными ферментами, участвующими в метаболизме тамоксифена, и его отдалёнными побочными эффектами.

### 2.2.1. Полиморфизмы гена CYP2C19 и их влияние на концентрации активных метаболитов тамоксифена

Фермент CYP2C19, по-видимому, играет наибольшую роль в реакции гидроксилирования тамоксифена в 4-гидрокситамоксифен [37]. Он также участвует в реакциях превращения 4-гидрокситамоксифена в эноксифен и тамоксифена в N-десметилтамоксифен [53].

На основании генотипа CYP2C19 можно выделить 3 аллельных варианта, влияющих на активность фермента [19]:

- \*1 – нормальная метаболическая активность;
- \*2, \*3 – отсутствие метаболической активности;
- \*17 – повышенная метаболическая активность.

В соответствии с этими вариантами различают три фенотипа: нормальные метаболизаторы (EM), медленные метаболизаторы (PM) и быстрые метаболизаторы (UM).

Принцип, лежащий в основе фармакогеномики тамоксифена, заключается в том, что варианты ну

клеотидных последовательностей генов, кодирующих ферменты с изменённой активностью, ассоциированы с изменением концентраций активных метаболитов тамоксифена в плазме крови, что в свою очередь может оказывать влияние на эффективность терапии. Соответственно, у фенотипов РМ по СYP2C19 можно ожидать более низких концентраций активных метаболитов по сравнению с таковыми у ЕМ, что может означать недостаточную эффективность терапии тамоксифеном. И наоборот, у УМ предполагаются более высокие концентрации активных метаболитов и высокая эффективность лечения.

Многие исследователи пытались оценить влияние различных аллельных вариантов СYP2C19 на концентрацию активных метаболитов тамоксифена. Так, в исследовании *Gjerde J u соавт.* (2010 г.) по влиянию на концентрации тамоксифена, 4-гидрокситамоксифена и эндоксифена было показано, что отношение 4ОН-ТАМ/тамоксифен находится в прямой зависимости от уровня метаболической активности СYP2C19 ( $p = 0,004$ ). Эти данные подтверждают предположение об особой роли фермента в гидроксилировании тамоксифена. Более того, в группах, различающихся по уровню метаболической активности СYP2C19, авторы провели подгрупповой анализ с учётом фенотипа СYP2D6 и пришли к выводу, что фенотип СYP2D6 влияет на отношение 4ОН-ТАМ/тамоксифен только у лиц с нормальной метаболической активностью СYP2C19 ( $p = 0,036$ ), тогда как у носителей аллели СYP2C19\*17, ассоциированной с повышенной метаболической активностью фермента, такого влияния не прослеживается ( $p = 0,403$ ) [54].

*Zafra-Ceres u соавт.* (2013 г.), изучавшие влияние полиморфизмов СYP2D6 на фармакокинетику тамоксифена в испанской популяции, генотипировали обладателей фенотипа РМ по СYP2D6, имевших более низкие концентрации 4-гидрокситамоксифена и эндоксифена, по СYP2C19. Все РМ по СYP2D6 оказались носителями аллельных вариантов СYP2C19 \*1/\*1 и \*1/\*2 (фенотипически – ЕМ), что, по мнению авторов, может означать отсутствие влияния генотипа СYP2C19 на концентрацию эндоксифена [55]. Однако делать такой вывод, по нашему мнению, не совсем корректно. Можно лишь предположить, что у лиц с нормальной метаболической активностью СYP2C19 концентрация эндоксифена может определяться фенотипом СYP2D6, что в таком случае не противоречит результатам *Gjerde J u соавт.*

Интересное исследование было проведено *Powers JL u соавт.* (2016 г.), которые приняли во внимание комбинации аллельных вариантов различных генов, а также учли ингибирующее влияние лекарственных средств на ферменты системы цитохрома Р450. Авторы сообщили, что концентрация тамоксифена была достоверно выше у пациентов, принимающих ингибиторы СYP2C19 ( $p = 0,02$ ), что подтверждает не последнюю роль СYP2C19 в биотрансформации тамоксифена.

Заслуживает внимания и тот факт, что у пациентов со сниженной активностью 3 ферментов (СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6) в исследовании *Powers JL u соавт.* концентрации эндоксифена были ниже по сравнению с таковыми у пациентов, являвшихся РМ только по СYP2D6 ( $p = 0,05$ ) [56].

Другими авторами (*Lim JS u соавт.* (2011), *Mürdter TE u соавт.* (2011 г.), *Lim* и соавт. (2016 г.)), однако, не было обнаружено статистически значимой связи между генотипом СYP2C19 и концентрациями тамоксифена и его активных метаболитов – 4-гидрокситамоксифена и эндоксифена [22, 36, 57]. Отрицательный результат по отношению к аллельному варианту СYP2C19\*17, как отмечается некоторыми авторами, может быть объяснён относительно редкой встречаемостью аллеля в популяции [22].

*Saladores P u соавт.* (2015 г.) в своём исследовании, охватывающем пациенток в пременопаузе, показали, что отсутствующая активность СYP2C19 (СYP2C19\*2 и/или \*3) коррелирует со сниженным образованием норэндоксифена из Н,Н-дидесметилтамоксифена (DD-Tam) ( $p < 0,001$ ) [36]. Эти результаты были подтверждены *Lim JS* и соавт. (2016). У носительниц варианта СYP2C19\*2 и 7 связанных с ним SNP была выявлена значимая корреляция с более низкими концентрациями норэндоксифена ( $p = 0,010$ ), более низким отношением норэндоксифен/Н,Н-дидесметилтамоксифен (MRNorEND/NDDM) ( $p < 0,00001$ ) и отношением норэндоксифен/эндоксифен (MRNorEND/(Z)-END) ( $p < 0,0001$ ) [58].

Норэндоксифен (Н,Н-дидесметил-4-гидрокси-тамоксифен) – это метаболит тамоксифена, который по своей афинности к ЭР значительно уступает 4-гидрокситамоксифену и эндоксифену. Однако вышеприведенные исследования могут иметь для нас значение в связи со следующим. В 2012 г. *Lu WJ u соавт.* впервые сообщили о наличии у некоторых метаболитов тамоксифена способности ингибировать ароматазу [59, 60]. Наиболее выраженной ингибирующей активностью оказалась у норэндоксифена. Эти исследования инициировали попытки создать препарат, сочетающий в себе активности 2 классов эндокринотерапии (СМЭР и ИА). Предполагается, что такая комбинация повысит эффективность гормонотерапии, а также позволит снизить частоту побочных эффектов, характерных для препаратов данных классов в отдельности. Наиболее перспективным с этой точки зрения, по-видимому, является норэндоксифен [61, 62].

### 2.2.2. СYP2C19 и эффективность терапии тамоксифеном

Что касается влияния генотипа СYP2C19 на исходы лечения тамоксифеном, к сожалению, большинство исследований, посвящённых данному вопросу, относятся к уровню доказательности III, т. е. являются нерандомизированными клиническими исследованиями

на ограниченном количестве пациентов. В основном это ретроспективные когортные исследования, реже — исследования по типу случай—контроль. Когортные исследования включали только пациенток, находящихся на терапии тамоксифеном, и анализировали, влияет ли полиморфизм генов CYP на выживаемость в данной группе. Исследования случай—контроль сравнивали частоты рецидивов у носителей вариантных аллелей (случай) и аллелей дикого типа (контроли); и случаи, и контроли также находились на терапии тамоксифеном. Лишь в нескольких исследованиях присутствовали контрольные группы пациенток, не принимающих тамоксифен, что позволяло оценить также прогностический эффект генотипа CYP2C19 в отсутствие эндокринотерапии.

#### **Исследования, в которые не включена контрольная группа**

*Okishiro M и соавт.* (2009 г.) не обнаружили влияния генотипов CYP2C19 \*2/\*2, \*3/\*3, \*2/\*3 на безрецидивную выживаемость (англ. relapse-free survival, RFS) японских пациенток с раком молочной железы, получающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии. Также исследовалось влияние генетических вариантов CYP2D6 и CYP2C19 на толщину эндометрия через год после начала терапии тамоксифеном; был получен отрицательный результат [49]. *Mwinyi J и соавт.* (2014 г.) получили сходные результаты, придя к выводу, что аллельные варианты CYP2C19, так же, как и CYP2C9, не влияют на безрецидивную выживаемость у пациенток с раком молочной железы, получающих тамоксифен [63]. Двумя группами исследователей (*Moyer AM и соавт.* (2011 г.), *Montri Chamnanphon и соавт.* (2013 г.)) были получены отрицательные результаты относительно влияния генотипа CYP2C19 на выживаемость без признаков заболевания (англ. disease-free survival, DFS) [64, 33], как отмечается самими авторами, возможно, из-за малого размера выборок и небольшого числа пациенток с полиморфизмами данного гена в них.

Исследование *Ruiter R и соавт.* (2010 г.) являлось единственным, где авторы получили статистически значимые результаты относительно связи генотипа CYP2C19 с общей выживаемостью (англ. overall survival; OS). Из 80 женщин, получающих тамоксифен по поводу РМЖ, носительницы CYP2C19\*2 аллеля, в противоположность ожиданиям авторов, имели лучшую общую выживаемость по сравнению с носительницами аллеля дикого типа (HR 0,26; 95 % CI 0,08–0,87) [65].

#### **Исследования, в которые включена контрольная группа**

Наиболее показательным с этой точки зрения является исследование *Beelen K и соавт.* (2013). По своему дизайну это рандомизированное контролируемое исследование; авторами изучалась прогностическая значимость аллельного варианта CYP2C19\*2 у женщин в постменопаузе, получающих тамоксифен в качестве

адъювантной терапии. Они разделили пациенток на 4 подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия изучаемого аллельного варианта и наличия/отсутствия вышеуказанной терапии. У пациенток, принимавших тамоксифен и имевших хотя бы один CYP2C19\*2 аллельный вариант, увеличивается безрецидивный интервал (англ. relapse-free interval, RFI) (HR = 2,77;  $p = 0,01$ ), тогда как в отсутствие адъювантной терапии тамоксифеном такие пациентки имели худший прогноз по сравнению с носительницами аллелей дикого типа [66]. Авторы объясняют это тем, что фермент CYP2C19 принимает участие также в катаболизме эстрогена (E1). Отсутствие метаболической активности CYP2C19\*2 приводит к повышению уровней эстрогенов, и, соответственно, повышенной предрасположенности к развитию опухолей, зависимых от эстрогенного сигналинга. Таким образом, такие пациентки, вероятно, становятся более чувствительными к антиэстрогенной терапии.

Контрольные группы пациенток, не принимающих тамоксифен, присутствовали ещё в двух исследованиях. В исследовании *Schroth W и соавт.* (2007) носительство аллельного варианта CYP2C19\*17 пациентками из группы, принимающей тамоксифен, было ассоциировано со значительно меньшим риском рецидива по сравнению с контрольной группой (OR 0,46; 95 % CI 0,25–0,86;  $p = 0,03$ ). Также у носителей CYP2C19\*17, находящихся на терапии тамоксифеном, достоверно увеличивалось безрецидивное время (англ. relapse-free time, RFT) (HR 0,45; 95 % CI 0,21–0,92;  $p = 0,03$ ), бессобытийная выживаемость (англ. event-free survival; EFS) (HR 0,58; 95 % CI 0,32–1,01;  $p = 0,05$ ) и имела тенденция к увеличению общей выживаемости (OS) по сравнению с обладателями генотипов CYP2C19\*1, \*2, \*3. При этом влияния генотипов CYP2C19\*2 и/или \*3 на RFT, EFS и OS установлено не было [37]. В исследовании *Schaik RH и соавт.* (2011) авторами оценивалось влияние генотипа CYP2C19 на такой фармакодинамический показатель, как время до неудачи в лечении (англ. time-to-treatment failure; TTF). У гомо- и гетерозигот по CYP2C19\*2 наблюдалось увеличение данного показателя (HR 0,72; 95 % CI 0,57–0,90;  $p = 0,004$ ). Даже при учёте CYP2D6\*4-статуса, CYP2C19\*2 независимо ассоциировался с повышенным TTF. В группе пациенток, систематически не получающих тамоксифен, аллельный вариант CYP2C19\*17 был ассоциирован с более высокой выживаемостью без признаков заболевания (DFS) (HR 0,66; 95 % CI 0,46–0,95;  $p = 0,025$ ) [67].

Большинство вышеупомянутых исследований были включены в метаанализ *Lan Bai L и соавт.* (2014 г.). Метаанализ даёт основание сделать вывод о том, что генотип CYP2C19 ассоциирован с выживаемостью без признаков заболевания (DFS) пациенток с РМЖ, находящихся на терапии тамоксифеном (OR 0,54; 95 % CI 0,34–0,84;  $p = 0,013$ ). У пациенток с аллельными вариантами CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 наблюдается увеличение DFS [68].

Анализ доступных на сегодняшний день публикаций не даёт чёткого ответа на вопрос, имеет ли генотипирование CYP2C19 практическую значимость для пациенток с РМЖ, принимающих тамоксифен, в основном из-за противоречивых результатов, полученных разными авторами, изучающими влияние полиморфизмов гена CYP2C19 как на фармакокинетику, так и на фармакодинамику тамоксифена. Эти противоречия могут происходить из-за большой гетерогенности между исследованиями, в которую вносят вклад такие факторы, как различия в методиках подсчёта концентраций тамоксифена и метаболитов, отсутствие во многих исследованиях учёта других лекарственных препаратов, принимаемых пациентками, различные дозы и сроки приёма препарата, приверженность пациенток лечению, фармакодинамические показатели, используемые для оценки влияния на выживаемость, статистические приёмы и дизайны исследований и др.

В исследованиях, посвящённых влиянию полиморфизмов гена CYP2C19 на фармакокинетику тамоксифена, многими авторами был применён приём комплексной оценки вклада активностей нескольких ферментов в концентрации активных метаболитов. Это представляется правильным, ввиду очевидной на сегодняшний день сложности метаболизма тамоксифена, хоть и является непростой задачей. Таким образом, необходимо проведение дальнейших подобных исследований. Особенно важно при этом учитывать уровень метаболической активности CYP2D6.

Необходимо отметить, что ферменты системы цитохрома P450, и, в частности, CYP2C19, помимо участия в метаболизме тамоксифена, могут играть роль и в катаболизме эстрогенов. Поэтому, если мы говорим об опухолях, зависящих от эстрогенного сигналинга, нужно понимать, что влияние отдельных вариантов генов CYP, определяющих их различную ферментативную активность, на прогноз пациенток с РМЖ может быть обусловлено не только участием этих ферментов в биотрансформации тамоксифена, но также изменением концентраций эстрогенов в плазме крови. В связи с этим наиболее ценными являются работы, в которых имеются контрольные группы, не получающие тамоксифен, что позволяет оценить прогностическую значимость определённого аллельного варианта в отсутствии эндокринотерапии.

Участием CYP2C19 в катаболизме эстрогенов объясняют свои результаты *Beelen K u соавт.* Отсутствие метаболической активности CYP2C19\*2 приводит к повышению уровней эстрогенов и, соответственно, повышенной предрасположенности к развитию опухолей, зависящих от эстрогенного сигналинга. Вследствие повышенной чувствительности к антиэстрогенной терапии, у носительниц CYP2C19\*2, принимающих тамоксифен, прогноз улучшается [66]. Эти наблюдения соотносятся с результатами *Gjerde J u соавт.* и *Justenhoven C u соавт.*: более высокий уровень

эстрогена был обнаружен у гомо- или гетерозигот по аллелю CYP2C19\*2, тогда как ультрабыстрые метаболитаторы по ферменту CYP2C19 (CYP2C19\*17) имели низкий уровень эстрогена и, вероятно, низкий риск рецидива рака молочной железы [54, 69]. В исследовании *Shaik R H u соавт.* в группе пациенток, систематически не получавших тамоксифен, аллельный вариант CYP2C19\*17 был ассоциирован с более высокой выживаемостью без признаков заболевания (DFS). Таким образом, генотип CYP2C19\*17 может быть независимым прогностическим фактором благоприятного исхода у пациенток с раком молочной железы [67].

С другой стороны, в исследовании *Schroth W u соавт.* (2007) носительство аллельного варианта CYP2C19\*17 пациентками из группы, принимающей тамоксифен, коррелировало с лучшей выживаемостью по сравнению с контрольной группой, а также по сравнению с обладательницами генотипов CYP2C19\*1, \*2, \*3. Несмотря на то что общий вклад CYP2C19 в образование активных метаболитов тамоксифена, вероятнее всего, довольно скромный, авторы делают вывод о том, что лица с фенотипом UM (CYP2C19\*17) будут получать большую пользу от терапии тамоксифеном, вследствие более активной его биотрансформации в активные метаболиты. Особенно актуально это может быть для пациентов со сниженной метаболической активностью CYP2D6 или CYP3A4 [37].

Несмотря на полученные *Ruiter R u соавт.* (2010 г.) результаты о лучшей общей выживаемости (OS) носительниц аллеля CYP2C19\*2, находящихся на терапии тамоксифеном, по сравнению с носительницами аллеля дикого типа, в метаанализе *Bai L u соавт.* (2014 г.) достоверной связи генотипа CYP2C19 с общей выживаемостью (OS) установлено не было; хотя авторы отмечают значительное увеличение выживаемостью без признаков заболевания (DFS) у пациенток с аллельными вариантами CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 [65, 68]. Несмотря на то что у данного метаанализа есть довольно значительные ограничения, а именно — большая гетерогенность между исследованиями, малый размер исследуемых выборок, небольшое количество включённых исследований, он позволяет сделать вывод о том, что и CYP2C19\*2, и CYP2C19\*17 могут иметь предиктивное значение для прогноза выживаемости пациенток с РМЖ, принимающих тамоксифен.

Таким образом, процесс метаболизма тамоксифена является комплексным. Поэтому оценить вклад метаболической активности одного из ферментов в уровни концентраций активных метаболитов, а тем более в эффективность терапии — задача не из лёгких. Однако, несмотря на наличие противоречивых результатов, дальнейшее изучение влияния полиморфизмов генов ферментов системы цитохрома P450 и, в частности CYP2C19, на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена всё же не представляется бесперспективным и может помочь персонализировать эндокринотерапию рака молочной железы в будущем.

Аллельные варианты CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 могут являться предикторами эффективности терапии тамоксифеном, а также иметь самостоятельное прогностическое значение у пациенток с раком молочной железы. Ввиду обилия противоречивых данных необходимо проведение дальнейших крупных проспективных исследований. При этом желательно наличие контрольной группы пациенток, не принимающих тамоксифен, для разграничения предиктивных и прогностических свойств отдельных полиморфизмов.

### **2.3. Полиморфизмы гена CYP3A4/5**

CYP3A4, CYP3A5 — одни из самых важных ферментов в метаболизме лекарственных препаратов. Порядка 40 % препаратов, которые широко применяются в повседневной практике, метаболизируются этими ферментами [70]. Лocusы генов, кодирующих CYP3A4, CYP3A5, располагаются очень близко друг к другу в хромосоме 7q21. CYP3A4 играет значительную роль в метаболизме тамоксифена (см. рис. 1) [13].

CYP3A4\*22 ассоциируется со сниженной активностью метаболизма [19], однако в исследовании *Teft WA и соавт.* было отмечено достоверное повышение концентрации тамоксифена, эндоксифена и др. его метаболитов в плазме у носителей этой аллели независимо от активности CYP2D6. Следует подчеркнуть, у носителей CYP3A4\*22, как у гомозигот, так и у гетерозигот по этой аллели, риск снижения концентрации эндоксифена до субтерапевтических ниже в 2 раза по сравнению с носителями только дикой аллели CYP3A4\*1. Следовательно, можно предположить, что наличие аллели CYP3A4\*22 может предсказывать активность CYP3A4 [71]. Было сделано предположение, что снижение активности CYP3A4 в кишечнике у носителей CYP3A4\*22 может уменьшить активность первого пути метаболизма тамоксифена, что приводит к увеличению его биодоступности и, в свою очередь, повышает концентрацию метаболитов [72]. Однако *Wang D и соавт.* считают, что эти изменения происходят только в печени [73].

Также существуют данные, свидетельствующие, что наличие CYP3A4\*22 может частично компенсировать уменьшение концентрации эндоксифена, связанное с низкой активностью CYP2D6, в основном за счёт повышения концентрации 4-гидрокси-тамоксифена [72].

Активность экспрессии гена CYP3A4 в кишечнике может регулироваться витамином D3, который, образуя комплекс со своим рецептором, оказывает влияние на проксимальные отделы промотора [73]. Также есть сведения, доказывающие сезонные перемены в экспрессии CYP3A4 [74]. По имеющимся данным, в летние месяцы концентрация эндоксифена в плазме выше на 20 %, по сравнению со значениями в зимние месяцы, а у пациентов, дополнительно принимающих витамин D, наблюдается увеличение концентрации эндоксифена вне зависимости от сезона. Поэтому,

можно предположить, что такие сезонные колебания концентрации эндоксифена в плазме связаны с сезонными изменениями количества витамина D3 [75].

Есть данные, свидетельствующие, что пациентки с РМЖ, носители CYP3A4\*1В, принимающие тамоксифен, имеют повышенный риск развития рака эндометрия [76]. Однако это пока единственное исследование, посвящённое данному вопросу, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение влияния этой аллели на побочные эффекты терапии тамоксифеном.

На данный момент отсутствует информация о влиянии различных аллелей CYP3A4 на эффективность терапии РМЖ тамоксифеном.

Аллели CYP3A5\*3 и CYP3A5\*6 показывают сильно сниженную активность ферментов [20], что позволяет сделать предположение о том, что это, в свою очередь, будет приводить к снижению концентрации активных метаболитов тамоксифена, влекущее за собой возможное снижение эффективности лечения [19]. В исследовании *Tucker AN и соавт.* было обнаружено, что при наличии одной из аллелей — CYP3A5\*3 или CYP3A5\*6 — не наблюдается снижения концентрации активных метаболитов тамоксифена в крови по сравнению с носителями только дикого типа CYP3A5, а также не отмечается увеличения частоты побочных эффектов, таких как тошнота, приливы, депрессия, нарушения сна и т. д. [77]. В другом исследовании [30] наблюдается некоторое снижение концентрации эндоксифена в плазме у гомозигот по CYP3A5\*3 относительно пациентов, имеющих хотя бы одну активную аллель CYP3A5\*1, однако данные различия были статистически недостоверны. Также было установлено, что совместный приём тамоксифена и препаратов, блокирующих CYP3A5 (блокаторы кальциевых каналов), приводит к статистически значимому увеличению концентрации тамоксифена в плазме, но повышения концентрации его активных метаболитов (эндоксифена, 4-гидрокси-тамоксифена) были статистически не достоверны [28]. В исследовании *Goetz MP и соавт.* не обнаружено связи между носительством аллели CYP3A5\*3 и изменениями в продолжительности RFS, DFS и OS, а также нет связи с выраженностью приливов [30]. Также не была установлена связь между носительством аллели CYP3A5\*3 и изменениями в продолжительности RFT и EFS [37]. Однако мультивариантный анализ *Wegman P и соавт.* показал неожиданные результаты: увеличение RFS у пациенток в постменопаузе, гомозигот по CYP3A5\*3, принимающих тамоксифен в течение 5 лет [31].

### **2.4. Полиморфизмы гена CYP2B6**

CYP2B6 играет определённую роль в образовании первичных метаболитов тамоксифена (см. рис. 1). В настоящий момент известно более 50 различных аллельных вариантов CYP2B6, однако не для всех установлено их влияние на активность фермента [13].

Разные аллели гена CYP2B6 характеризуются разной метаболической активностью фермента. CYP2B6\*4 обладает повышенной активностью, а CYP2B6\*6, \*16 и \*26 имеют, наоборот, сниженную метаболическую активность [19].

При исследовании влияния CYP2B6\*6 на фармакокинетику тамоксифена не было установлено связи данной аллели с концентрацией эндоксифена и 4-гидрокси-тамоксифена [22]. Также есть данные, доказывающие, что носительство CYP2B6\*6 не приводит к статистически значимым изменениям в продолжительности RFT у пациенток с РМЖ, принимающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии [59].

Таким образом, результатами первого этапа метаболизма ТАМ являются N-десметилтамоксифен (NDM-TAM) и 4ОН-ТАМ, за образование которых отвечают CYP3A4, CYP2C19 и CYP2D6. Оба этих вещества вторично метаболизируются в эндоксифен [78]. Конечно, CYP-регулируемый метаболизм препарата подвержен генетической изменчивости, которая может приводить к повышенному, нормальному, снижению или нулевому уровню активности данного фермента. Основным ферментом, ответственным за образование 4ОН-ТАМ и эндоксифена – CYP2D6 – является высокополиморфным и имеет более 80 аллельных вариантов [79].

Фермент CYP3A4 также высокополиморфен. Однако до сих пор ни один вариант аллеля CYP3A4 не был связан с модифицированным метаболизмом тамоксифена [80].

Доказана взаимосвязь между аллельными вариантами («дикий» или полиморфный тип гена; гетеро- или гомозигота; быстрый или медленный метаболизатор) CYP2D6 и CYP2C19 и концентрацией определённых метаболитов тамоксифена, а также рассматривается их влияние на выживаемость и риски развития отдалённой токсичности. Но чем больше исследований проводится, тем очевиднее встаёт факт того, что ферменты I фазы и их метаболиты лишь частично объясняют механизмы патологического ответа эндометрия на терапию тамоксифеном.

### 3. Роль II фазы метаболизма тамоксифена

Хотя и было установлено, что тамоксифен и его метаболиты подвергаются реакциям конъюгации II фазы (рис. 2), включая глюкуронидирование и сульфатирование, в немногих исследованиях изучалась роль ферментов II фазы, а именно сульфотрансфераз (SULT) и глюкоронилтрансфераз (UGT) [81].

Только в последние 5 лет учёные обратили внимание, что ферменты II фазы и могут быть возмож-

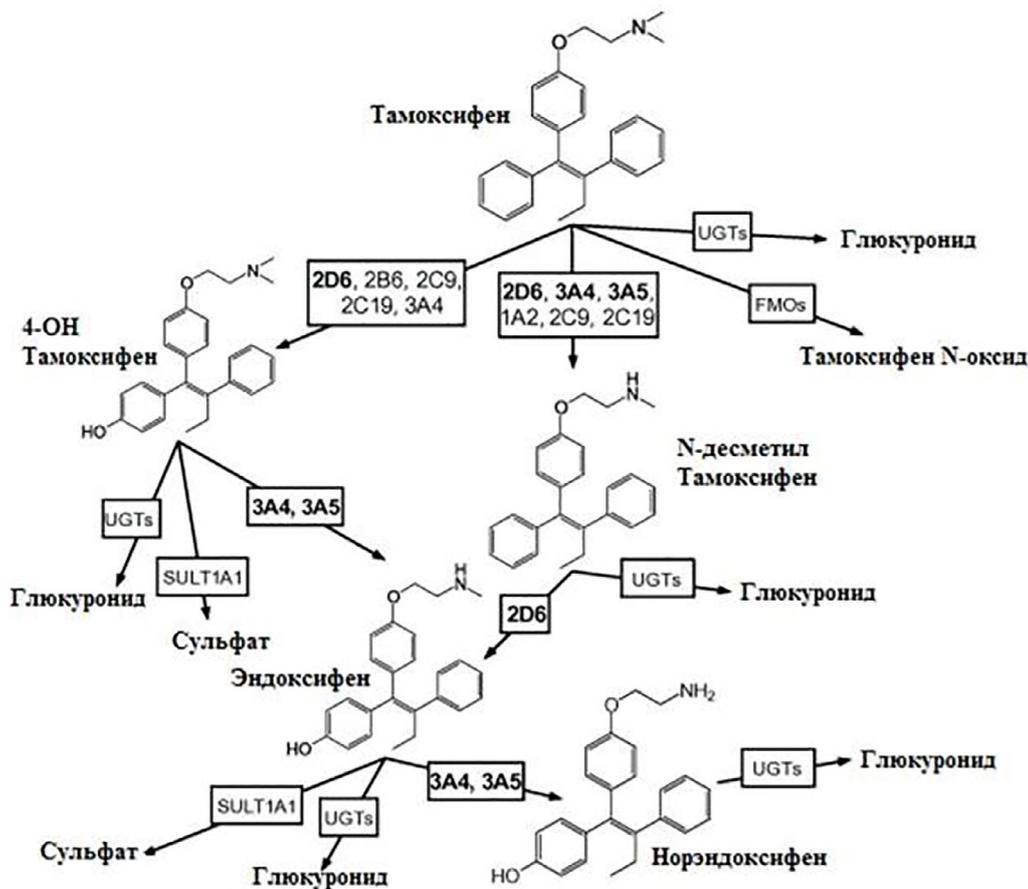


Рис. 2. Схема II фазы метаболизма тамоксифена [81]:

Примечания: SULT – ферменты группы сульфотрансферазы; UGT – ферменты группы глюкоронилтрансферазы

ным, недостающим звеном в изучении разнообразия активности метаболитов тамоксифена в зависимости от их концентраций в плазме. А значит, они в равной степени с ферментами I фазы влияют на выживаемость и риски формирования отдалённой токсичности при приёме тамоксифена [92].

### Алгоритмы персонализации тамоксифена

Показания для применения фармакогенетического теста:

- Прогнозирование низкой эффективности тамоксифена у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы.

- Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять:

- CYP2D6\*3 (rs35742686), CYP2D6\*4 (rs3892097), CYP2D6\*5 (делеция гена), CYP2D6\*6 (rs5030655), CYP2D6\*7 (rs5030867), CYP2D6\*9 (rs5030656), CYP2D6\*10 (rs1065852), CYP2D6\*41 (rs28371725) — аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2D6 (кодирует фермент биотрансформации тамоксифена, превращающий его в активный метаболит).

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции: частота носительства аллельного варианта CYP2D6\*4 (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30 %, в других европейских этнических группах — до 10 % [82].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5, CYP2D6\*6, CYP2D6\*7, CYP2D6\*9, CYP2D6\*10, CYP2D6\*41 ассоциируется с медленной скоростью образования активного метаболита тамоксифена (эндоксифена) в печени и низкой эффективностью тамоксифена (короткая длительность ремиссии) у пациенток с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы [44].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. Выявление как гомозиготного, так и гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5, CYP2D6\*6, CYP2D6\*7, CYP2D6\*9, CYP2D6\*10, CYP2D6\*41 прогнозирует низкую эффективность тамоксифена, в таких случаях следует отказаться от применения тамоксифена и выбрать ингибиторы ароматазы [84, 85].

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению: в инструкциях по медицинскому применению тамоксифена «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [83, 84]:

- FDA — включён в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Рекомендация по

применению фармакогенетического тестирования для персонализации выбора дозы тамоксифена регламентирована в инструкции (2014 г.) [93];

- ЕМА — не регламентировано;

- Тест включён в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011 г.) [84].

Тест включён в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011 г.) [85].

### Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами

До настоящего времени не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору схем лечения с традиционным методом применения тамоксифена без предварительного фармакогенетического тестирования по параметрам эффективности и безопасности. Фармакоэкономический анализ, в который было включено 25 когортных исследований, показал отсутствие экономических преимуществ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования тамоксифена [86].

Приведённые данные показывают, что индивидуальные различия в ответе на терапию тамоксифеном не могут быть объяснены только наличием различных генетических полиморфизмов ферментов, метаболизирующих тамоксифен. В настоящий момент, нельзя однозначно ответить на вопрос: имеет ли клиническое значение генотипирование и определение активности ферментов? Этот вопрос остаётся открытым, так как несмотря на огромное количество исследований, проведённых по этой теме, во многих из них были получены противоположные результаты, другие были раскритикованы. Исследования сильно различаются между собой по дизайну, методологии, длительности приёма тамоксифена, наличием/отсутствием совместного приёма других препаратов, выбором материала для генетического исследования и т. д.

Несмотря на гетерогенность исследований, все авторы отмечают зависимость концентрации эндоксифена от генотипа CYP2D6, однако от него зависит лишь часть вариабельности концентраций. Поэтому, возможно, CYP2D6 является лишь одним из факторов, влияющих на исходы лечения. Также необходимо дальнейшее изучение других ферментов, таких как CYP3A4/5 и т. д., а также их сочетанного влияния на концентрацию эндоксифена и исходы лечения.

Ввиду этого NCCN (англ. National Comprehensive Cancer Network) и ASCO (American Society of Clinical Oncology) в настоящее время не рекомендуют применять генотипирование CYP2D6 для рутинного подбора эндокринной терапии рака молочной железы. Однако при назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина рекомендуется избегать таких препаратов, как пароксетин и флуоксетин, так как

они обладают ингибирующим действием на CYP2D6 [87]. Также из-за противоречивых данных FDA не даёт строгих рекомендаций об обязательном генотипировании по CYP2D6 при назначении тамоксифена [88].

Однако в настоящее время уже существуют рекомендации по выбору режима эндокринной терапии, основанные на результатах генотипирования CYP2D6. Рекомендации были разработаны группой голландских учёных (англ. Dutch Pharmacogenetics Working Group; DPWG) и опубликованы в журнале «Clinical pharmacology and therapeutics» в 2011 году. Авторы рекомендуют назначать ингибиторы ароматазы пациенткам в постменопаузе, которые относятся к группе медленных (PM) или промежуточных метаболитаторов (IM), ввиду повышенного риска рецидива болезни при применении тамоксифена в этих группах пациентов [85].

В дальнейшем, для преодоления проблемы получения совершенно разных результатов в исследованиях, ориентированных на фармакокинетику, необходимо учесть возможную неточность или нарушения в измерении концентраций тамоксифена и его метаболитов. Также оптимальным считается применение селективной жидкостной масс-спектрометрии (LC–MS/MS) для точного определения значений концентраций [70]. В исследованиях, направленных на изучение фармакодинамики тамоксифена, необходимо исключать неучтённый совместный приём тамоксифена с препаратами, блокирующими CYP2D6, так как это может влиять на выживаемость [89]. Также нежелательно использовать опухолевую ткань в качестве материала для выделения ДНК, так как может наблюдаться потеря гетерозиготности в клетках опухоли [90]. Основным недостатком исследований влияния генетических полиморфизмов ферментов на исходы лечения является то, что они ретроспективные. Проспективные исследования с достаточной выборкой пациентов необходимы для дальнейшего изучения вопроса [8, 91]. На данный момент накоплено большое количество данных о влиянии генетических полиморфизмов

ферментов на исходы лечения, поэтому, по мнению некоторых авторов, уже сейчас необходимо провести разделение между предиктивными и прогностическими свойствами тех или иных полиморфизмов [18].

Полное понимание влияния тех или иных ферментов метаболизма тамоксифена на концентрации активных метаболитов и исходы лечения позволит персонализировать лечение. Однако пока мы не обладаем такими полными знаниями; выходом из этой ситуации может стать рутинный мониторинг концентрации активных метаболитов тамоксифена в крови. Таким образом, мы сможем предупредить возможные нежелательные реакции и выявить пациенток, у которых из-за низких концентраций активных метаболитов не наблюдается объективного ответа на лечение, а также сможем точно установить корреляцию между различными значениями концентраций эндоксифена и исходами лечения, побочными эффектами. Следует отметить, что уже появились такие работы: *Madlensky L и соавт.* определили, что концентрация эндоксифена ниже 5,97 нг/мл коррелирует с увеличением рецидивов болезни [26], а *Saladores P и соавт.* в своём исследовании установили, что уровень эндоксифена ниже 5,30 нг/мл влечёт увеличение риска появления отсроченных рецидивов и смерти [36]. Однако дальнейшее изучение необходимо. Ввиду обилия противоречивых данных необходимо проведение дальнейших крупных проспективных исследований и определение групп и факторов риска, а также составление алгоритмов по генотипированию и ведению пациенток с разной активностью ферментов метаболизма тамоксифена.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Участие авторов:** Савельева М.И. — поиск и сбор материала, написание текста; Поддубная И.В. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Савельева Марина Ивановна**  
*Автор, ответственный за переписку*  
 e-mail: marinasavelyeva@mail.ru  
 ORCID ID: 0000-0002-2373-2250  
 SPIN-код: 2434-6458  
 д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б.Е.Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

**Savelyeva Marina I.**  
*Corresponding author*  
 e-mail: marinasavelyeva@mail.ru  
 ORCID ID: 0000-0002-2373-2250  
 SPIN-код: 2434-6458  
 Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of clinical pharmacology and therapy by B.E.Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Moscow

**Поддубная Ирина Владимировна**

ORCID ID: 0000-0002-0995-1801

SPIN-код: 1146-9889

д. м. н., профессор, академик РАН, заведующая кафедрой онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

**Poddubnaya Irina V.**

ORCID ID: 0000-0002-0995-1801

SPIN code: 1146-9889

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Oncology Department, Vice-Rector for Academic Affairs and International Cooperation, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Moscow

## Литература / References

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;365(9472):1687–1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771–784. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8
3. Massarweh S, Schiff R. Unraveling the mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: new therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res*. 2007;13(7):1950–1954. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2540
4. Burstein HJ, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract*. 2010;6(5):243–246. DOI: 10.1200/JOP.000082
5. Schiavon G, Smith IE. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(4):715–736. viii. DOI: 10.1016/j.hoc.2013.05.004
6. Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: pooled results from three countries. *Breast Cancer Res*. 2012 Jun 12;14(3):R91.
7. Bardia A, Stearns V. Personalized tamoxifen: a step closer but miles to go. *Clin Cancer Res*. 2010;16(17):4308–4310. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1506
8. Binkhorst L, Mathijssen RH, Jager A, van Gelder T. Individualization of tamoxifen therapy: much more than just CYP2D6 genotyping. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(3):289–299. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.01.002
9. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA. 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):1062–1075. DOI: 10.1124/jpet.104.065607
10. Lim YC, Desta Z, Flockhart DA, Skaar TC. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;55(5):471–478. DOI: 10.1007/s00280-004-0926-7
11. Johnson MD, Zuo H, Lee KH, et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;85(2):151–159. DOI: 10.1023/B:BREA.0000025406.31193.e8
12. Singh MS, Michael M. Role of xenobiotic metabolic enzymes in cancer epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2009;472:243–264. DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0\_10
13. Singh MS, Francis PA, Michael M. Tamoxifen, cytochrome P450 genes and breast cancer clinical outcomes. *Breast*. 2011;20(2):111–118. DOI: 10.1016/j.breast.2010.11.003
14. Boockch DJ, Brown K, Gibbs AH, et al. Identification of human CYP forms involved in the activation of tamoxifen and irreversible binding to DNA. *Carcinogenesis*. 2002;23(11):1897–1901.
15. Crewe HK, Notley LM, Wunsch RM, et al. Metabolism of tamoxifen by recombinant human cytochrome P450 enzymes: formation of the 4-hydroxy, 4'-hydroxy and N-desmethyl metabolites and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(8):869–874.
16. Coller JK, Krebsfaenger N, Klein K, et al. The influence of CYP2B6, CYP2C9 and CYP2D6 genotypes on the formation of the potent antioestrogen Z-4-hydroxy-tamoxifen in human liver. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(2):157–167. PMC1874408
17. Gaedigk A, Blum M, Gaedigk R, et al. Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. *Am J Hum Genet*. 1991;48(5):943–950.

18. de Vries Schultink AH, Zwart W, Linn SC, et al. Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(8):797–810. DOI: 10.1007/s40262-015-0273-3
19. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. Available at: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>. Accessed 23.04.2017
20. Del Re M, Citi V, Crucitta S, et al. Pharmacogenetics of CYP2D6 and tamoxifen therapy: Light at the end of the tunnel? *Pharmacol Res*. 2016;107:398–406. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.03.025
21. Beverage JN, Sissung TM, Sion AM, et al. CYP2D6 polymorphisms and the impact on tamoxifen therapy. *J Pharm Sci*. 2007;96(9):2224–2231. DOI: 10.1002/jps.20892
22. Mürdter TE, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L, et al. 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;89(5):708–717. DOI: 10.1038/clpt.2011.27
23. Borges S, Desta Z, Li L, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(1):61–74. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.03.013
24. Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K, et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3837–3845. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.4850
25. Gjerde J, Hauglid M, Breilid H, et al. Effects of CYP2D6 and SULT1A1 genotypes including SULT1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism. *Ann Oncol*. 2008;19(1):56–61. DOI: 10.1093/annonc/mdm434
26. Madlensky L, Natarajan L, Tehu S, et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):718–725. DOI: 10.1038/clpt.2011.32
27. Martinez de Duenas E, Ochoa Aranda E, Blancas Lopez-Barajas I, et al. Adjusting the dose of tamoxifen in patients with early breast cancer and CYP2D6 poor metabolizer phenotype. *Breast*. 2014;23(4):400–406. DOI: 10.1016/j.breast.2014.02.008
28. Irvin Jr WJ, Walko CM, Weck KE, et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3232–3239. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4427
29. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(1):30–39. DOI: 10.1093/jnci/dji005
30. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9312–9318. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3266
31. Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, et al. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):R7. DOI: 10.1186/bcr1640
32. Wegman P, Väinikka L, Stal O, et al. Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2005;7(3):R284–290. DOI: 10.1186/bcr993
33. Channahon M, Pechatanan K, Sirachainan E, et al. Association of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms and disease-free survival of Thai post-menopausal breast cancer patients who received adjuvant tamoxifen. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2013;6:37–48. DOI: 10.2147/PGPM.S42330
34. Kiyotani K, Mushiroda T, Sasa M, et al. Impact of CYP2D6\*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Sci*. 2008;99(5):995–999. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00780.x
35. Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, et al. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABC2C on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1287–1293. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.7246

36. Saladores P, Mürdter T, Eccles D, et al. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(1):84–94. DOI: 10.1038/tpj.2014.34
37. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5187–5193. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2705
38. Xu Y, Sun Y, Yao L, et al. Association between CYP2D6\*10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Ann Oncol*. 2008;19(8):1423–1429. DOI: 10.1093/annonc/mdn155
39. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, et al. 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(6):441–451. DOI: 10.1093/jnci/djs125
40. Rae JM, Drury S, Hayes DF, et al. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(6):452–460. DOI: 10.1093/jnci/djs126
41. Dezentje VO, van Schaik RH, Vletter-Bogaartz JM, et al. 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):363–373. DOI: 10.1007/s10549-013-2619-6
42. Stanton V, Jr. Re: 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):1265–1266; author reply 1266–1268. DOI: 10.1093/jnci/djs305
43. Goetz MP, Suman VJ, Hoskin TL, et al. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSC) 8. *Clin Cancer Res*. 2013;19(2):500–507. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2153
44. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*. 2009;302(13):1429–1436. DOI: 10.1001/jama.2009.1420
45. Province MA, Goetz MP, Brauch H, et al. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(2):216–227. DOI: 10.1038/clpt.2013.186
46. Berry DA. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(2):138–140. DOI: 10.1038/clpt.2014.96
47. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacol Ther*. 2013;139(3):392–404. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.005
48. Hirsimaki P, Aaltonen A, Mantyla E. Toxicity of antiestrogens. *Breast J*. 2002;8(2):92–96.
49. Okishiro M, Taguchi T, Jin Kim S, et al. Genetic polymorphisms of CYP2D6 10 and CYP2C19 2, 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer*. 2009;115(5):952–961. DOI: 10.1002/cncr.24111
50. Dieudonne AS, Lambrechts D, Claes B, et al. Prevalent breast cancer patients with a homozygous mutant status for CYP2D6\*4: response and biomarkers in tamoxifen users. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118(3):531–538. DOI: 10.1007/s10549-009-0463-5
51. Dieudonne AS, Lambrechts D, Smeets D, et al. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen. *Ann Oncol*. 2014;25(1):90–95. DOI: 10.1093/annonc/mdt399
52. Gunaldi M, Erkisi M, Afsar CU, et al. Evaluation of endometrial thickness and bone mineral density based on CYP2D6 polymorphisms in Turkish breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Pharmacology*. 2014;94(3-4):183–189. DOI: 10.1159/000363304
53. Brauch H, Mürdter T, Eichelbaum M, Schwab M. Pharmacogenomics of Tamoxifen Therapy. *Clinical Chemistry*. 2009;55(10):1770–1782. DOI: 10.1373/clinchem.2008.121756
54. Jennifer Gjerde, Jürgen Geisler, Steinar Lundgren, et al. Associations between tamoxifen, estrogens, and FSH serum levels during steady state tamoxifen treatment of postmenopausal women with breast cancer. *BMC Cancer*. 2010;10:313.
55. Mercedes Zafra-Ceres, Tomas de Haro, Esther Farez-Vidal, et al. Influence of CYP2D6 Polymorphisms on Serum Levels of Tamoxifen Metabolites in Spanish Women with Breast Cancer. *Int J Med Sci*. 2013;10(7):932–937. DOI: 10.7150/ijms.5708
56. Powers JL, Buys SS, Fletcher D, et al. Multigene and Drug Interaction Approach for Tamoxifen Metabolite Patterns Reveals Possible Involvement of CYP2C9, CYP2C19, and ABCB1. *J Clin Pharmacol*. 2016; 56:1570–1581.
57. Lim JS, Chen XA, Singh O, et al. Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tamoxifen pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):737–750. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03905.x
58. Lim JS, Sutiman N, Muerdter TE, et al. Association of CYP2C19\*2 and associated haplotypes with lower norendoxifen concentrations in tamoxifen-treated Asian breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(6):1142–1152. DOI: 10.1111/bcp.12886
59. Lu WJ, Desta Z, Flockhart DA. Tamoxifen metabolites as active inhibitors of aromatase in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(2):473–481. DOI: 10.1007/s10549-011-1428-z
60. Lu WJ, Xu C, Pei Z, Mayhoub AS, Cushman M, Flockhart DA. The tamoxifen metabolite norendoxifen is a potent and selective inhibitor of aromatase (CYP19) and a potential lead compound for novel therapeutic agents. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 May; 133(1):99–109. DOI: 10.1007/s10549-011-1699-4
61. Lu WJ, Liu J, Lu D, et al. Synthesis of mixed (E,Z)-, (E)-, and (Z)-norendoxifen with dual aromatase inhibitory and estrogen receptor modulatory activities. *J Med Chem*. 2013; 56(11):4611–4618. DOI: 10.1021/jm400364h
62. Wei Lv, Jinzhong Liu, Todd C. Skaar, et al. Design and Synthesis of Norendoxifen Analogues with Dual Aromatase Inhibitory and Estrogen Receptor Modulatory Activities. *J Med Chem*. 2015;58(6):2623–2648. DOI: 10.1021/jm501218e
63. Mwynyi J, Vokinger K, Jetter A, et al. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(6):1181–1188. DOI: 10.1007/s00280-014-2453-5
64. Moyer AM, Suman VJ, Weinsilboum RM, et al. SUL1A1, CYP2C19 and disease-free survival in early breast cancer patients receiving tamoxifen. *Pharmacogenomics*. 2011; 12(11):1535–1543. DOI: 10.2217/pgs.11.97
65. Ruiter R, Bijl MJ, van Schaik RH, et al. CYP2C19\*2 polymorphism is associated with increased survival in breast cancer patients using tamoxifen. *Pharmacogenomics*. 2010; 11(10):1367–1375. DOI: 10.2217/pgs.10.112
66. Beelen K, Opdam M, Severson TM, et al. CYP2C19\*2 predicts substantial tamoxifen benefit in postmenopausal breast cancer patients randomized between adjuvant tamoxifen and no systemic treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(3):649–655. DOI: 10.1007/s10549-013-2568-0
67. Schaik RH, Kok M, Sweep FC, et al. The CYP2C19\*2 genotype predicts tamoxifen treatment outcome in advanced breast cancer patients. *Pharmacogenomics*. 2011; 12(8):1137–1146. DOI: 10.2217/pgs
68. Bai L, He J, He GH, et al. Association of CYP2C19 polymorphisms with survival of breast cancer patients using tamoxifen: results of a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(19):8331–8335. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.19.8331
69. Justenhoven C, Hamann U, Pierl CB, et al. CYP2C19\*17 is associated with decreased breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(2):391–396. DOI: 10.1007/s10549-008-0076-4
70. Jager NG, Rosing H, Linn SC, et al. Importance of highly selective LC-MS/MS analysis for the accurate quantification of tamoxifen and its metabolites: focus on endoxifen and 4-hydroxytamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(2):793–798. DOI: 10.1007/s10549-012-2000-1
71. Teft WA, Gong IY, Dingle B, et al. CYP3A4 and seasonal variation in vitamin D status in addition to CYP2D6 contribute to therapeutic endoxifen level during tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(1):95–105. DOI: 10.1007/s10549-013-2511-4
72. Antunes MV, de Oliveira V, Raymundo S, et al. CYP3A4\*22 is related to increased plasma levels of 4-hydroxytamoxifen and partially compensates for reduced CYP2D6 activation of tamoxifen. *Pharmacogenomics*. 2015;16(6):601–617. DOI: 10.2217/pgs.15.13
73. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, et al. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(4):274–286. DOI: 10.1038/tpj.2010.28
74. Thummel KE, Brimer C, Yasuda K, et al. Transcriptional control of intestinal cytochrome P-4503A by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy vitamin D3. *Mol Pharmacol*. 2001;60(6):1399–1406. DOI: 10.1124/mol.60.6.1399
75. Thirumararan RK, Lamba JK, Kim RB, et al. Intestinal CYP3A4 and midazolam disposition in vivo associate with VDR polymorphisms and show seasonal variation. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(1):104–112. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.03.017
76. Chu W, Fyles A, Sellers EM, et al. Association between CYP3A4 genotype and risk of endometrial cancer following tamoxifen use. *Carcinogenesis*. 2007;28(10):2139–2142. DOI: 10.1093/carcin/bgm087
77. Tucker AN, Tkaczuk KA, Lewis LM, et al. Polymorphisms in cytochrome P4503A5 (CYP3A5) may be associated with race and tumor

characteristics, but not metabolism and side effects of tamoxifen in breast cancer patients. *Cancer Lett.* 2005;217(1):61–72. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.08.027

78. Tan SH, Lee SC, Goh BC, Wong J. Pharmacogenetics in Breast Cancer Therapy. *Clin Cancer Res.* 2008 Dec 15;14(24):8027–8041. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0993

79. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effect. *Hum Genomics.* 2010 Apr;4(4):278–281. DOI: 10.1186/1479-7364-4-4-278

80. Fernández-Santander A, Gaibar M, Novillo A, et al. Relationship between Genotypes Sult1a2 and Cyp2d6 and Tamoxifen Metabolism in Breast Cancer Patients. *PLoS One.* 2013;8(7):e70183. DOI: 10.1371/journal.pone.0070183

81. Del Rea M, Micheluccib A, Simi P, Danesi R. Pharmacogenetics of anti-estrogen treatment of breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012 Aug;38(5):442–450. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.08.003

82. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozkiewicz PM, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Aug;59(4):303–312. DOI: 10.1007/s00228-003-0606-2

83. Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels. Available at: [www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm](http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm)

84. Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, et al. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2011 Jan;12(1):113–24. DOI: 10.2217/pgs.10.147

85. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte- an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 May;89(5):662–673. DOI: 10.1038/clpt.2011.34

86. Fleeman N, Martin Saborido C, Payne K, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of genotyping for CYP2D6 for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2011;15(33):1–102. DOI: 10.3310/hta15330

87. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer version 2.2017 – April 6, 2017. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)

88. FDA Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Available at: [www.fda.gov/drugs/science/research/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm](http://www.fda.gov/drugs/science/research/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm)

89. Binkhorst L, Mathijssen RH, van Herk-Sukel MP, et al. Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(3):923–929. DOI: 10.1007/s10549-013-2585-z

90. Goetz MP, Sun JX, Suman VJ, et al. Loss of heterozygosity at the CYP2D6 locus in breast cancer: implications for germline pharmacogenetic studies. *J Natl Cancer Inst.* 2014;107(2):dju401. DOI: 10.1093/jnci/dju401

91. Ratain MJ, Nakamura Y, Cox NJ. CYP2D6 genotype and tamoxifen activity: understanding interstudy variability in methodological quality. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(2):185–187. DOI: 10.1038/clpt.2013.66

92. Савельева М.И., Урванцева И.А., Игнатова А.К., Панченко Ю.С., Поддубная И.В. Фармакогенетические особенности II фазы биотрансформации тамоксифена: систематический обзор. *Фармакогенетика и Фармакогеномика.* 2017;(1):10–15. Доступно по: <https://www.pharma-cogenetics-pharmacogenomics.ru/jour/article/view/34> [Savelyeva MI, Urvantseva IA, Ignatova AK, Panchenko JS, Poddubnaya IV. Pharmacogenetic features of the phase II biotransformation of tamoxifen: a systematic review. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2017;(1):10–15. (In Russ.)]

93. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>