

Персонализированный подход к амбулаторному наблюдению гинекологами пациенток, принимающих тамоксифен

Голубенко Е. О.¹, Савельева М. И.², Созаева Ж. А.¹, Поддубная И. В.¹, Коренная В. В.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Ключевые слова: рак молочной железы; полиморфизм генов; тамоксифен; нежелательные явления

Для цитирования:

Голубенко Е. О., Савельева М. И., Созаева Ж. А., Поддубная И. В., Коренная В. В. Персонализированный подход к амбулаторному наблюдению гинекологами пациенток, принимающих тамоксифен. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):13–14. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-13-14>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

Эндокринная терапия, например, тамоксифеном или ингибиторами ароматазы, — стандартный метод лечения женщин с ER-положительным раком молочной железы (РМЖ). Несмотря на проводимую терапию, примерно у 30 % пациентов с РМЖ будет рецидив заболевания в течение 15 лет после лечения, что указывает на широкую вариабельность клинического ответа на лечение тамоксифеном. Фармакогеномика может сыграть важную роль в оптимизации адъювантной терапии на основе тамоксифена. Различия в генах, кодирующих фермент CYP2D6 и другие ферменты, также могут быть основными факторами предрасположенности к возникновению побочных эффектов при приёме тамоксифена [1], что в свою очередь, приведёт к снижению приверженности пациенток к терапии.

В работе представлены результаты проспективного фармакогенетического когортного исследования, целью которого был анализ нежелательных лекарственных реакций тамоксифена в адъювантном режиме у пациенток с РМЖ во взаимосвязи с носительством генетических полиморфизмов генов, кодирующих ферменты цитохромной системы P450 и белки-транспортеры лекарственных средств.

Цель

Провести анализ клинических проявлений осложнений эндокринотерапии тамоксифеном в адъювантном режиме и оценить взаимосвязи носительства генетических полиморфизмов генов, кодирующих ферменты системы цитохрома P450 и белки-транспортеры лекарственных средств, с развитием нежелательных явлений у пациенток с РМЖ.

Материалы и методы

Женщины ($n = 120$) с люминальным РМЖ I–III стадии, принимающие тамоксифен (ТАМ) в адъювантном режиме, исследованы на наличие полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C, CYP3A: CYP2D6*4, CYP3A5*3, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3, а также полиморфного маркера гена ABCB1 (C3435T), кодирующего транспортный белок Р-гликопротеина. Аллельные варианты определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО. Материал исследования — буккальный эпителий (двукратный забор), взятый после подписания информированного согласия.

Результаты

Обнаруженные у пациенток с РМЖ на адъювантной терапии ТАМ достоверные прямые корреляционные связи, а именно: 1) возникновение приливов с набором массы тела на фоне приёма ТАМ, гиперплазией эндо-

метрия и лучевой терапией в анамнезе ($p = 0,014$; $0,037$ и $0,021$, соответственно); 2) боли в костях достоверно чаще встречались у пациенток в менопаузе, пациенток более старшего возраста, с приливами, диспепсией и астенией ($p = 0,021$; $0,038$; $0,018$; $<0,001$ и $<0,001$, соответственно); 3) у пациенток с диспепсией достоверно чаще отмечался набор массы тела на фоне приёма ТАМ, а также сильные и очень сильные приливы и боли в костях ($p = 0,001$; $0,036$ и $0,001$, соответственно); 4) гиперплазия эндометрия достоверно чаще была обнаружена у пациенток с приливами, аномальными маточными кровотечениями и астенией ($p = 0,037$; $<0,001$ и $0,008$, соответственно); 5) возникновение аномальных маточных кровотечений коррелировало с М-эхо, гиперплазией эндометрия, сильными и очень сильными приливами, а также астенией ($p < 0,001$; $<0,001$; $0,005$ и $0,034$, соответственно); — на наш взгляд, лишь подтверждают фармакодинамические эффекты ТАМ на эндокринную систему женщины, что может служить косвенным признаком достаточной концентрации препарата в плазме крови либо высокой приверженности пациенток с РМЖ к терапии тамоксифеном.

Полученные нами данные свидетельствуют, что выявление ТС аллеля гена *ABCB1* (*C3435T*) ассоциируется со снижением вероятности развития приливов и болей в костях при приёме ТАМ ($p = 0,001$ и $0,009$, соответственно), в то время как ТТ аллель ассоциируется с повышенным риском развития диспепсии ($p = 0,013$), подтверждаются ранее проведёнными исследованиями. По данным литературы, пациентам с гетерозиготным генотипом *ABCB1* необходимо более тщательное динамическое наблюдение. Так, в исследовании *Sensorn I c соавт.* 2016 г. было продемонстрировано, что эта группа пациентов имеет более высокий риск рецидива РМЖ в течение жизни за счёт того, что полиморфизмы *ABCC2* и *ABCB1* независимо связаны с метастазированием в кости [2].

Выявленный нами факт о том, что аллель GG гена *CYP2D6_4* (*G1846A*), характерный для фенотипа «быстрых метаболизаторов», ассоциируется с риском развития приливов ($p < 0,001$), болей в костях ($p = 0,002$), диспепсии ($p = 0,006$) при приёме тамоксифена, в то время как наличие GA аллеля того же гена, характерного для фенотипа «промежуточного метаболизатора», снижает вероятность развития приливов ($p < 0,001$), болей в костях ($p = 0,002$), диспепсии ($p = 0,006$), также находит подтверждение в научной литературе. Полученные нами данные согласуются с результатами работы *Irvin W Jr c соавт.*, продемонстрировавших более высокие уровни концентрации эноксифена в начале исследования в группе быстрых метаболизаторов, чем в группах промежуточных и медленных метаболизаторов ($p < 0,001$) [3].

Полученные нами результаты, касающиеся обнаружения СТ аллеля гена *CYP2C9*2* (*C430T*) со значимыми ассоциациями с развитием диспепсии ($p = 0,013$), в то время как выявление СС аллеля снижает риск развития диспепсии ($p = 0,015$), а также обнаружение АА аллеля гена *CYP2C9*3* (*A1075C*) со значимыми ассоциациями с повышенным риском развития болей в костях ($p = 0,008$), астении ($p = 0,03$), в тоже время выявление АС аллеля *CYP2C9*3* (*A1075C*) снижает вероятность развития болей в костях ($p = 0,008$) или астении ($p = 0,03$) при приёме ТАМ, согласуются с литературными данными.

Обнаруженные нами данные о том, что GG аллель гена *CYP3A5 CC(A6986G)* ассоциируется со снижением риска развития болей в костях при приёме тамоксифена ($p = 0,02$), но реже встречается у пациенток с приливами ($p < 0,001$), а АА или GA аллели *CYP3A5 CC(A6986G)* статистически значимо повышают риск развития диспепсии, чем при носительстве GG аллели ($p = 0,06$; $p = 0,15$ и $p < 0,001$, соответственно), согласуются с данными других исследований, по результатам которых также наблюдалось некоторое снижение концентрации эноксифена в плазме у гомозигот по *CYP3A5*3* относительно пациентов, имеющих хотя бы одну активную аллель *CYP3A5*1* [4].

Заключение

С имплементацией генетического тестирования исследованных полиморфизмов в рутинную клиническую практику онкологов, назначающих тамоксифен, и гинекологов, наблюдающих амбулаторно пациенток с РМЖ, получающих эндокринотерапию в адъювантном режиме, появится возможность более эффективной и безопасной фармакотерапии.

Список литературы / References

1. Joffe H, Deckersbach T, Lin NU, et al. Metabolic activity in the insular cortex and hypothalamus predicts hot flashes: an FDG-PET study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):3207–3215. DOI: 10.1210/jc.2012-1413.
2. Sensorn I, Sukasem C, Sirachainan E, et al. ABCB1 and ABCC2 and the risk of distant metastasis in Thai breast cancer patients treated with tamoxifen. *Onco Targets Ther.* 2016 Apr 12;9:2121–2129. DOI: 10.2147/OTT.S100905.
3. Irvin WJ Jr, 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 Aug 20;29(24):3232–3239. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4427.
4. Khan BA, Robinson R, Fohner AE, et al. Cytochrome P450 Genetic Variation Associated with Tamoxifen Biotransformation in American Indian and Alaska Native People. *Clin Transl Sci.* 2018 May;11(3):312–321. DOI: 10.1111/cts.12542.