

# Исследование генетических полиморфизмов системы биотрансформации тамоксифена при раке молочной железы: предварительные результаты

Савельева М. И.<sup>1</sup>, Дудина И. А.<sup>2</sup>, Захаренкова Ю. С.<sup>2</sup>, Игнатова А. К.<sup>2</sup>, Рыжикова К. А.<sup>3</sup>, Созаева Ж. А.<sup>3</sup>, Поддубная И. В.<sup>1</sup>, Перфильева О. М.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> – ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> – НИЦ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>4</sup> – Клиника ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

**Резюме.** Тамоксифен – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, препарат выбора при эндокринотерапии ER-позитивного рака молочной железы (РМЖ) у женщин в пременопаузе, а также в постклимактерическом периоде при наличии противопоказаний к приёму ингибиторов ароматазы. Тамоксифен является пролекарством и метаболизируется в более активные формы при участии ферментов цитохрома P450 (CYP): CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 и CYP2C19. Гены CYP являются полиморфными, поэтому среди пациентов наблюдаются различия в метаболизме тамоксифена, способствующие изменению концентрации метаболитов в сыворотке и, возможно, влияющие на клинический ответ и эффективность терапии РМЖ. В данной статье представлены предварительные результаты генетического тестирования женщин с раком молочной железы и анализ мировой литературы о клинической значимости различных генетических вариантов CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9. Кроме того, в данной статье представлены демографические особенности в распространённости наиболее значимых полиморфизмов изучаемых генов. Важно, что с привлечением генетического исследования в рутинную клиническую практику появится возможность более эффективного назначения лекарственных препаратов с учётом фармакогенетического профиля пациентов, в том числе и тамоксифена.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; тамоксифен; фармакогенетика; цитохромы; полиморфизм

## Для цитирования:

Савельева М.И., Дудина И.А., Захаренкова Ю.С., Игнатова А.К., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Поддубная И.В., Перфильева О.М. Исследование генетических полиморфизмов системы биотрансформации тамоксифена при раке молочной железы: предварительные результаты // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 1. – С. 29–34.

DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10039

## Opportunities of the pharmacogenetic approach to personalized tamoxifen breast cancer therapy: preliminary results

Savelyeva MI<sup>1</sup>, Dudina IA<sup>2</sup>, Zaharenkova JS<sup>2</sup>, Ignatova AK<sup>2</sup>, Ryzhikova KA<sup>3</sup>, Sozaeva ZA<sup>3</sup>, Poddubnaya IV<sup>1</sup>, Perfileva OM<sup>4</sup>

<sup>1</sup> – FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> – Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> – Research Centre of FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>4</sup> – Clinic of FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Abstract.** Tamoxifen is the selective modulator of estrogen receptors. Nowadays, it is widely used for treatment of premenopausal women with ER(+) breast cancer likewise for postmenopausal women with treatment contraindications to aromatase inhibitors. Tamoxifen is a prodrug which is metabolized by cytochrome P450 (CYP): CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19 to active metabolites. There is high variability in the CYP genes therefore differences in Tamoxifen metabolism. This article presents preliminary results of genetic testing of 120 patients with breast cancer. Patients responded to the survey questionnaire, then samples of buccal epithelium were taken for genetic analysis of CYP2D6\*4, CYP3A5\*3, CYP2C9\*2,3, CYP2C19\*2,3, gene mutations by use of real time PCR. In addition, this article presents demographic features in the prevalence of the most significant polymorphisms of the studied genes. We suppose that routine genetic study before tamoxifen administration would help to predict individual intolerance and increase the efficacy of treatment.

**Keywords:** breast cancer; tamoxifen; pharmacogenetics; cytochrome; polymorphism

## For citations:

Savelyeva MI, Dudina IA, Zaharenkova JS, Ignatova AK, Ryzhikova KA, Sozaeva ZA, Poddubnaya IV, Perfileva OM. Opportunities of the pharmacogenetic approach to personalized tamoxifen breast cancer therapy: preliminary results. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019;1:29–34. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10039

**Введение**

Тамоксифен — селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ER) — за 30 лет использования в повседневной клинической практике зарекомендовал себя в качестве «золотого стандарта» лечения ER-позитивных опухолей молочной железы [1, 2]. Две трети пациентов с раком молочной железы (РМЖ) имеют люминальный молекулярно-генетический подтип опухоли, и, следовательно, являются кандидатами на длительную эндокринную терапию. Текущие рекомендации по лечению РМЖ и профилактике его рецидивов рекомендуют использовать тамоксифен как единственный вариант эндокринотерапии для женщин в пременопаузе, а в постменопаузе предлагают в качестве альтернативы данному препарату или как следующий этап лечения лекарственный препарат из группы ингибиторов ароматазы [3, 4]. Тамоксифен снижает риск рецидива ER-позитивного РМЖ почти на 50 %, а риск смерти — примерно на 25 % [5, 6]. Несмотря на более чем 30-летний опыт клинического использования данного препарата и большое количество научной литературы, посвящённой изучению резистентности к тамоксифену, не существует общепринятых предикторов эффективности к терапии, объясняющих различный клинический ответ и исход заболевания у женщин с аналогичными клиническими характеристиками и прогностическими факторами.

Тамоксифен является пролекарством и метаболизируется в более активные формы различными ферментами системы цитохрома P450 в печени (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 и CYP2C19) [7–11]. Каждый метаболит обладает специфической аффинностью к ER, что определяет его активность [12]. Считается, что 4-гидрокситамоксифен и 4-гидрокси-N-десметилтамоксифен (эндоксифен) в основном ответственны за клинические эффекты тамоксифена. Оба этих метаболита имеют приблизительно 100-кратное и более высокое сродство к ER по сравнению с тамоксифеном, но уровни эндоксифена в плазме в целом несколько выше, чем 4-гидрокситамоксифена [12]. Образование эндоксифена происходит при участии фермента CYP2D6 путём превращения неактивного первичного метаболита N-десметилтамоксифена, поэтому в последние два десятилетия активно разрабатывается идея о том, что генетический полиморфизм CYP2D6 — один из основных путей развития резистентности к терапии тамоксифеном. Но большинство крупных научных ассоциаций считают, что рутинное определение активности данного фермента не рентабельно, т. к. тамоксифен метаболизируется при участии нескольких полиморфных ферментов (CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19). Таким образом, индивидуальные различия в метаболизме тамоксифена способствуют изменению концентрации метаболитов в сыворотке и, возможно, влияют на клинический ответ и эффективность терапии РМЖ.

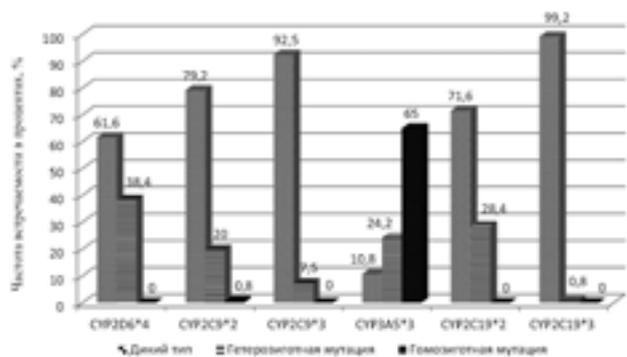
В данной статье представлены предварительные результаты генетического исследования пациенток РМЖ (одобренного Этическим комитетом РМАНПО), цель которого — определить степень влияния полиморфизмов генов, кодирующих ферменты CYP2D6, CYP3A, CYP2C, на клинический прогноз при гормонотерапии РМЖ тамоксифеном в адъювантном режиме. Кроме того, в данной статье представлены демографические особенности в распространённости наиболее значимых полиморфизмов изучаемых генов.

**Материалы и методы**

120 женщин (медиана возраста — 44 года), проживающих в Центральной части России, с люминальным А или В РМЖ I–III стадий были исследованы на наличие полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C, CYP3A: CYP2D6\*4, CYP3A5\*3, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C19\*2, CYP2C19\*3. Аллельные варианты определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; материал исследования — буккальный эпителий (двукратный забор), взятый после подписания информированного согласия. Специально разработанные нами анкеты были использованы для определения факторов риска РМЖ и особенностей течения заболевания, учёта проведённого лечения и сопутствующей патологии, анализа нежелательных лекарственных реакций и оценки их связи с гормонотерапией тамоксифеном. Для построения таблиц была использована программа Excel.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты генетического анализа подтвердили высокий полиморфизм генов системы цитохрома P450. Рисунок 1 демонстрирует частоту встречаемости дикого типа генов CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, а также их полиморфных вариантов: CYP2D6\*4, CYP3A5\*3, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C19\*2, CYP2C19\*3.



**Рис. 1.** Распространённость генотипов и фенотипов исследуемой выборке (n = 120)

Далее, опираясь на данные мировой литературы, мы приводим описание роли различных полиморфизмов в контексте метаболизма тамоксифена, а также представляем распространённость каждого полиморфного варианта в различных этнических группах.

### CYP2D6

Продукт данного гена участвует в метаболизме четверти всех лекарственных препаратов и является основным ферментом, отвечающим за превращение тамоксифена в его наиболее активный метаболит — эноксифен [13]. CYP2D6\*1 является аллелем дикого типа и не влияет на количество активных метаболитов, поэтому носителей данного варианта называют экстенсивными метаболиторами. Напротив, аллельный вариант CYP2D6\*4 rs 3892097 G1846A связан с образованием нефункционирующего фермента, поэтому эноксифен и другие активные метаболиты тамоксифена синтезируются в недостаточном количестве или полностью отсутствуют. При наличии 2 описываемых аллелей (гомозиготная мутация) носитель является медленным метаболитором, а при наличии 1 мутантной аллели CYP2D6\*4 (гетерозиготная мутация) — промежуточным метаболитором [14–16].

В таблице 1 представлено распределение аллельных вариантов генов в исследуемой популяции. Примечательно, что не было выявлено ни одного медленного метаболитора, хотя, по данным мировой литературы, на их долю в европеоидной расе приходится 6–10 %. По тем же данным, 40 % населения являются экстенсивными метаболиторами, а более 50 % — промежуточными, что не коррелирует с полученными нами данными (исследуемые женщины — жительницы Центральной части России) [13–16].

Не существует единого мнения о степени влияния генотипа CYP2D6 на концентрацию метаболитов тамоксифена и клинический исход пациентов, но большинство современных исследователей считают, что концентрации эноксифена в плазме связана с генотипом CYP2D6. Если для медленных метаболиторов статистически значимая связь доказана в большинстве клинических исследований, то роль промежуточных метаболиторов окончательно не определена [17–19].

Таблица 1

Результаты генетического тестирования CYP2D6\*4 (G1846A), n = 120

Аллельные варианты	Фенотип	Количество	Частота встречаемости, %
CYP2D6*1/1 (GG)	Быстрые метаболиторы	74	61,6
CYP2D6*1/4 (GA)	Промежуточные метаболиторы	46	38,4
CYP2D6*4/4 (AA)	Медленные метаболиторы	0	0

### CYP2C9

Фермент CYP2C9 способствует образованию первичных метаболитов тамоксифена — N-диметилтамоксифена и 4-гидрокситамоксифена. Метаболическая активность CYP2C9 может быть нормальной (\*1) или сниженной (\*2, \*3) [20].

По данным мировой литературы, частота встречаемости аллели CYP2C9\*2 составляет от 0–0,1 (Япония, Китай, Корея) до 15–18,7 % (Франция, Хорватия, Россия), а CYP2C9\*3 — от 0–1,8 % (коренные народы Северной Америки, Япония, Корея) до 14,1–16,2 % (Россия, Испания). В данном исследовании частота встречаемости аллельного варианта CYP2C9\*2 в популяции Центрального региона России оказалась выше (табл. 2), чем в предыдущем исследовании (русские — 18,7 %) и, напротив, распространённость аллельного варианта CYP2C9\*3 (табл. 3) оказалась ниже (русские — 14,1 %). Примечательно, что у 1 женщины был обнаружен как аллельный вариант CYP2C9\*2, так и CYP2C9\*3 [21].

Таблица 2

Результаты генетического тестирования CYP2C9\*2 (C430T), n = 120

Аллельные варианты	Генотип	Количество	Частота встречаемости, %
CYP2C9*1/1 (GG)	Дикий тип	95	79,2
CYP2C9*1/2 (GA)	Гетерозиготная мутация	24	20
CYP2C9*2/2 (AA)	Гомозиготная мутация	1	0,8

Таблица 3

Результаты генетического тестирования CYP2C9\*3 (A1075C), n = 120

Аллельные варианты	Генотип	Количество	Частота встречаемости, %
CYP2C9*1/1 (AA)	Дикий тип	111	92,5
CYP2C9*1/3 (A/C)	Гетерозиготная мутация	9	7,5
CYP2C9*3/3 (CC)	Гомозиготная мутация	0	0

Изучив мировую литературу о роли аллельных вариантов гена CYP2C9, не было обнаружено существенной разницы в средних концентрациях тамоксифена в плазме или его метаболитов между пациентами, имеющих два аллеля дикого типа или носителями гетерозиготных и/или гомозиготных вариантов аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3. Напротив, в некоторых исследованиях было обнаружено статистически значимое снижение концентрации активных метаболитов тамоксифена — 4-OH-тамоксифена (p = 0,0006) и эноксифена (p = 0,0024) — у носителей

аллелей CYP2C9\*2 и/или CYP2C9\*3 по сравнению с гомозиготными носителями дикого типа гена [22–26]. Также предполагается, что люди с одновременным присутствием аллельных вариантов гена CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 имеют самую низкую ферментативную активность фермента CYP2C9 [21].

**CYP3A5**

Фермент CYP3A5 также участвует в печёночном и внепечёночном метаболизме тамоксифена. Экспрессия CYP3A5 является высокополиморфной и имеет 25 аллельных вариантов, наиболее распространённый из которых вариант CYP3A5\*3 [27].

По данным мировой литературы, частота аллельного варианта CYP3A5\*3 широко варьирует среди населения: афроамериканцы — 33 %, японцы — 85 %, китайцы — 65 %, мексиканцы — 75 %, азиаты (кроме японцев и китайцев) — 67 %. В данном исследовании частота встречаемости аллельного варианта CYP3A5\*3 по сумме гетеро- и гомозиготных мутаций практически достигла 90 % (табл. 4), причём гомозиготная мутация встречалась значительно чаще, чем гетерозиготная [27].

Таблица 4

**Результаты генетического тестирования CYP3A5\*3 (A6986G), n = 120**

Аллельные варианты	Генотип	Количество	Частота встречаемости, %
CYP3A5 1/1 (AA)	Дикий тип	12	10,8
CYP3A5 1/3 (AG)	Гетерозиготная мутация	29	24,2
CYP3A5 3/3 (GG)	Гомозиготная мутация	78	65

Вопрос о роли аллеля CYP3A5\*3 в развитии лекарственной резистентности к терапии тамоксифеном окончательно не решён. По некоторым данным, при наличии аллеля CYP3A5\*3 активность ферментов снижена [28]. В другом исследовании обнаружено, что при наличии CYP3A5\*3 не наблюдается снижения концентрации активных метаболитов тамоксифена в крови по сравнению с носителями только дикого типа CYP3A5 [29–33].

**CYP2C19**

Фермент CYP2C19 также активно участвует в метаболизме тамоксифена. На сегодняшний день известно о 35 полиморфизмах данного гена, из которых CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 — наиболее фармакокинетически значимые варианты.

Данных о распространённости CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 в различных этнических группах недостаточно. Известно, что CYP2C19\*2 встречается с большей частотой среди населения Индии (33,1 %), чем среди африканцев (16 %), европейцев (13,3 %) и азиатов (28,4 %). Аллель CYP2C19\*3 у народов Индии

встречается в 1,9 % [34]. Результаты данного исследования демонстрируют, что аллель CYP2C19\*2 у населения Центрального региона России (табл. 5) встречается чаще (на уровне азиатов), чем у европейцев. При этом частота встречаемости аллеля CYP2C19\*3 составляет лишь 0,8 % (табл. 6).

Таблица 5

**Результаты генетического тестирования CYP2C19\*2 (681G > A), n = 120**

Аллельные варианты	Генотип	Количество	Частота встречаемости, %
CYP2C19*1/1 (GG)	Дикий тип	86	71,6
CYP2C19*1/2 (GA)	Гетерозиготная мутация	34	28,4
CYP2C19*2/2 (AA)	Гомозиготная мутация	0	0

Таблица 6

**Результаты генетического тестирования по CYP2C19\*3 (636G > A), n = 120**

Аллельные варианты	Генотип	Количество	Частота встречаемости, %
CYP2C19*1/1 (GG)	Дикий тип	119	99,2
CYP2C19*1/3 (GA)	Гетерозиготная мутация	1	0,8
CYP2C19*3/3 (AA)	Гомозиготная мутация	0	0

Последние исследования сообщают об отсутствии связи между CYP2C19\*2/CYP2C19\*3 и фармакокинетикой тамоксифена [35].

**Заключение**

Существует большое количество полиморфных вариантов генов системы цитохрома P450, распространённость которых в многочисленных этнических группах имеет определенные различия. В данной статье проведено сравнение частоты встречаемости аллельных вариантов CYP2D6\*4, CYP3A5\*3, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 у населения Центрального региона России и жителей других стран. Исследуемая группа включала пациенток с люминальным РМЖ, проходящих гормональную терапию тамоксифеном, поэтому важно было оценить частоту фармакокинетически значимых мутаций системы цитохрома P450, влияющих на метаболизм данного лекарственного препарата. Генетический полиморфизм CYP2D6\*4 — единственный полиморфизм, значимость которого определена в клинических рекомендациях некоторых организаций. Вероятно, изолированное определение клинической роли полиморфизмов других ферментов CYP450 не оправдано, но необходимо изучить значимость комплексной оценки ферментов CYP, участвующих в метаболизме тамоксифена.

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, профессор кафедры патологии человека ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Savelyeva Marina**

*Corresponding author*

e-mail: marinasavelyeva@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-2373-2250  
SPIN-code: 2434-6458;

MD, PhD, Professor of the Clinical Pharmacology and Therapy Department, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

**Дудина Ирина Александровна**

ORCID ID: 0000-0001-6410-7120  
SPIN-код: 6732-4992

студентка 6 курса факультета «Медицина будущего» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Dudina Irinay**

ORCID ID: 0000-0001-6410-7120  
SPIN-code: 6732-4992

MD student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Захаренкова Юлия Сергеевна**

ORCID ID: 0000-0001-6680-9847  
SPIN-код: 7754-0526

студентка 6 курса факультета «Медицина будущего» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Zakharenkova Julia**

ORCID ID: 0000-0001-6680-9847  
SPIN-code: 7754-0526

MD student I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Игнатова Анна Константиновна**

ORCID ID: 0000-0002-2968-4499  
SPIN-код: 5837-6124

студентка 6 курса факультета «Медицина будущего» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Ignatova Julia**

ORCID ID: 0000-0002-2968-4499  
SPIN-code: 5837-6124

MD student I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Рыжикова Кристина Анатольевна**

ORCID ID: 0000-0003-3505-8520

н. с. отдела молекулярной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Ryzhikova Kristina**

ORCID ID: 0000-0003-3505-8520

Research Officer Department of Molecular medicine FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

**Созаева Жаннет Алимовна**

лаборант кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Sozaeva Zhannet**

laboratory assistant of the Department of clinical pharmacology and therapy, FSBEI FPE RMACPE MOH 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, Москва

**Poddubnaya Irina**

ORCID ID: 0000-0002-0995-1801  
SPIN-code: 1146-9889

MD, PhD, Academician of Russian Academy of Science, Professor, Head of Oncology Department of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

**Перфильева Оксана Михайловна**

к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Клиники ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Oksana M. Perfileva**

MD, PhD, Deputy of Chief Medical Officer for the Medical Unit of the Clinic of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

Литература / References

- Jordan VC. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *Eur. J. Cancer.* 2008;44(1):30–38. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.11.002
- Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(22):1609–1618. DOI: 10.1056/NEJM199811263392207
- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ. American society of clinical oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(23):3784–3796. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3756.

- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann. Oncol.* 2009;20(8):1319–1329. DOI: 10.1093/annonc/mdp322
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Davies C, Godwin J, Gray J, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. 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. Epub 2011 Jul 28.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence

and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687–1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0

7. Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. –Москва; 2014. [Обshcherossiiskii soiuz obshchestvennykh obiedineniiy Assotsiatsiia onkologov Rossii Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Moscow; 2014. (In Russ).]

8. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001 Apr;27(4):383–391. DOI: 10.1038/86882

9. Lee SJ, Usmani KA, Chanas B, Ghanayem B, Xi T, Hodgson E, Mohrenweiser HW, Goldstein JA. Genetic findings and functional studies of human CYP3A5 single nucleotide polymorphisms in different ethnic groups. *Pharmacogenetics*. 2003;13:461–472. DOI: 10.1097/01.fpc.0000054117.14659.ac

10. Thompson EE, Kuttub-Boulos H, Witonsky D, Yang L, Roe BA, Di Rienzo A. CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants. *Am J Hum Genet*. 2004;75:1059–1069. DOI: 10.1086/426406

11. Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(1):9-54. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22123129

12. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA. 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.nco J.G.

13. Schroth W, Hamann U, Fasching PA, Dauser S, Winter S, Eichelbaum M, Schwab M, Brauch H. CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification. *Clin Cancer Res*. 2010;16(17):4468–77. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0478. Epub 2010 Jun 1.

14. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacology & therapeutics*. 2007;116(3):496–526. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.09.004

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

16. Irvin WJr, Walko CM, Weck KE, Ibrahim JG, Chiu WK, Dees EC, Moore SG, Olajide OA, Graham ML, Canale ST, Raab RE, Corso SW, Peppercorn JM, Anderson SM, Friedman KJ, Ogburn ET, Desta Z, Flockhart DA, McLeod HL, Evans JP, Carey LA. 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

17. Gjerde J, Hauglid H, Breilid H, Lundgren S, Varhaug JE, Kisanga ER, Mellgren G, Steen VM, Lien EA. 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

18. Goetz M., Suman VJ, Hoskin TL, Hoskin TL, Gnant M, Filipits M, Safgren SL, Kuffel M, Jakesz R, Rudas M, Greil R, Dietze O, Lang A, Offner F, Reynolds CA, Weinshilboum RM, Ames MM, Ingle JN. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSSG) 8. *Clin Cancer Res*. 2013;19(2):500–507. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2153

19. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, Fritz P, Simon W, Suman VJ, Ames MM, Safgren SL, Kuffel MJ, Ulmer HU, Boländer J, Strick R, Beckmann MW, Koelbl H, Weinshilboum RM, Ingle JN, 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):1429–1436. DOI: 10.1001/jama.2009.1420

20. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA. CYP2D6 genotype,

antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:30–39. DOI: 10.1093/jnci/dji005.

21. Buzoianu AD, Trifa AP, Mureşanu DF, Crişan S. Analysis of CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 and VKORC1 1639 G>A polymorphisms in a population from South Eastern Europe. *J Cell Mol Med*. 2012; 16 (12): 2919–2924.

22. Teft WA, Gong IY, Dingle B, Potvin K, Younus J, Vandenberg TA, Brackstone M, Perera FE, Choi YH, Zou G, Legan RM, Tirona RG, Kim RB. 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;139:95–105. DOI: 10.1007/s10549-013-2511-4.

23. Saladores P, Mürdter T, Eccles D, Chowbay B, Zgheib NK, Winter S, Ganchev B, Eccles B, Gerty S, Tfayli A, Lim JS, Yap YS, Ng RC, Wong NS, Dent R, Habbal MZ, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Schroth W, Schwab M, Brauch H. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *Pharmacogenomics J*. 2014;1:84–94.

24. Mwinyi J, Vokinger K, Jetter A, Breitenstein U, Hiller C, Kullak-Ublick GA, Trojan A. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73:1181–1188. DOI: 10.1007/s00280-014-2453-5.

25. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM, Simon W, Eichelbaum M, Brauch H. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*. 2007;25:5187–5193. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2705.

26. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, Sparano JA, Hunsberger S, Enos RA, Gelber RD, Zujewski JA. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007;25:2127–2132. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.3523.

27. Lamba J, Hebert JM, Schuetz EG, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 Jul; 22(7): 555–558. DOI: [10.1097/FPC.0b013e328351d47f]

28. de Vries Schultink AH, Zwart W, Linn SC, Beijnen JH, Huitema AD. Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(8):797–810. DOI: 10.1007/s40262-015-0273-3

29. Tucker AN, Tkaczuk KA, Lewis LM, Tomic D, Lim CK, Flaws JA. 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

30. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA. 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

31. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, Reynolds C, Couch FJ, Lingle WL, Flockhart DA, Desta Z, Perez EA, Ingle JN. 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

32. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM, 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):5187–5193. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2705

33. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001;27:383–391. DOI: 10.1038/86882

34. Dehbozorgi M, Kamalidehghan B, Hosseini I, Dehghanfarz Z, Sangtarash MH, Firoozi M et al. Prevalence of the CYP2C19\*2 (681 G>A), \*3 (636 G>A) and \*17 (–806 C>T) alleles among an Iranian population of different ethnicities *Mol Med Rep*. 2018 Mar; 17(3): 4195–4202. DOI: 10.3892/mmr.2018.8377

35. Damkier P, Kjærsgaard A, Barker KA, Cronin-Fenton D, Crawford A, Hellberg Y et al. CYP2C19\*2 and CYP2C19\*17 variants and effect of tamoxifen on breast cancer recurrence: Analysis of the International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium dataset. *Sci Rep*. 2017 Aug 10;7(1):7727. DOI: 10.1038/s41598-017-08091-x.