

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ГОРМОНОТЕРАПИИ ТАМОКСИФЕНОМ

Л.Н. Любченко, М.Г. Филиппова, Н.И. Мехтиева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Людмила Николаевна Любченко clingen@mail.ru

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

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

Для цитирования: Любченко Л.Н., Филиппова М.Г., Мехтиева Н.И. Фармакогенетическое тестирование для индивидуализации гормонотерапии тамоксифеном. *Онкопатология* 2019;2(1–2):10–21.

DOI: 10.17650/2618-7019-2019-2-1-2-10-21

Pharmacogenetic testing for individualization of hormonal therapy with tamoxifen

L.N. Lyubchenko, M.G. Filippova, N.I. Mekhtieva

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

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

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

For citation: Lyubchenko L.N., Filippova M.G., Mekhtieva N.I. Pharmacogenetic testing for individualization of hormonal therapy with tamoxifen. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2019;2(1–2):10–21.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди злокачественных заболеваний у женщин в России – 20,9 % случаев за 2015 г. В структуре смертности в 2012 г. РМЖ также занимал 1-е место [1].

РМЖ представляет собой гетерогенное фенотипическое и генотипическое онкологическое заболевание, при котором клиническая симптоматика, результаты лечения и прогноз зависят от подтипа и подгруппы опухоли, определяемых с помощью инструментальных методов, традиционных морфологических маркеров, постоянно развивающихся методов иммуногистохимии и молекулярной генетики. Методы терапии также

прошли длительный путь от сложных схем комбинированного и комплексного лечения до монотерапии целевого назначения. Эндокринотерапия занимает важное место в лечении рецептор-положительного РМЖ, позволяя получать хорошие результаты при низкой токсичности лечения. Тамоксифен широко используется при лечении эстрогензависимых (эстроген-рецептор-положительных) форм РМЖ. Продолжительные исследования показали, что его применение снижает риск рецидива и смерти на 30 % (независимо от использования химиотерапии), по другим данным – на 50 %. Ингибиторы ароматазы (анастрозол и летрозол) резуль-

тативнее тамоксифена, но из-за значительного количества побочных эффектов подходят гораздо меньшему числу пациенток.

Доля гормоноположительного РМЖ составляет 65–75 % всех случаев инвазивного РМЖ [2]. С начала 1980-х годов тамоксифен, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, является «золотым стандартом» в лечении эстрогенположительного РМЖ. На сегодняшний день стандартом длительности гормонотерапии определен срок 5 лет с возможностью дальнейшего продления лечения еще на 5 лет. В исследовании ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter) оценивались преимущества приема тамоксифена в течение 10 лет по сравнению с 5-летним приемом. Во 2-й пятилетке не получено достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах. Однако в последующие после окончания приема 5 лет риск случаев летального исхода от РМЖ был ниже на 2,8 % в группе приема тамоксифена длительностью 10 лет по сравнению с группой 5-летнего приема [3]. Преимущество 10-летнего использования тамоксифена также было продемонстрировано в исследовании aTTom (adjuvant Tamoxifen – to offer more?) [4]. Однако у некоторых больных, несмотря на иммуногистохимически подтвержденный гормоноположительный статус опухоли, применение тамоксифена все-таки не имеет ожидаемой эффективности.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ТАМОКСИФЕНА

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

Фармакологическая активность тамоксифена зависит от его преобразования ферментами цитохрома P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19) [9, 10]. Цитохром P450 (CYP450) – суперсемейство гемопротеинов, катализирующих реакции монооксигеназ у всех живых существ. У эукариотических организмов эти протеины являются мембранными и участвуют в метаболизме эндогенных соединений, токсинов и экзогенных веществ (лекарственных средств, ЛС). Ферменты метаболизма суперсемейства CYP450 участвуют в I фазе метаболизма ЛС. В начале 1960-х годов CYP450 считался одним из ферментов, вовлеченных в метаболизм ксенобиотиков и стероидов. В 1970-х годах было выделено 6 энзимов CYP450, затем группа ученых под руководством F.J. Gonzales выделила первый

изолят комплементарной ДНК, кодирующий белок CYP450 [11, 12].

Белки цитохрома P450 распределены в семейства и подсемейства в зависимости от идентичности аминокислотной последовательности. Ферменты, идентичные на 40 %, объединены в семейства и обозначаются арабскими цифрами, а ферменты, идентичные на 55 %, составляют подсемейства и обозначаются буквой латинского алфавита [12, 13]. По данным К.А. Phillips и соавт. из университета Калифорнии, 56 % ЛС с нежелательными побочными реакциями метаболизируются полиморфными ферментами I фазы метаболизма, среди которых 86 % составляют ферменты CYP450 [14]. Такие межиндивидуальные различия в ответе на лекарственное лечение, как нежелательные лекарственные реакции и отсутствие терапевтического эффекта, связаны с генетическими особенностями метаболизма ЛС и являются серьезной проблемой в клинической практике. По данным проведенного в США метаанализа, частота выраженных побочных эффектов составляет 6,7 %, а количество смертей от нежелательных лекарственных реакций в год достигает 100 тыс., что определяет необходимость проведения фармакогенетического тестирования в целях индивидуального подбора терапии [15–17].

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

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

метаболизма тамоксифена изучен недостаточно, поскольку большинство исследований были проведены на этнически однородных группах [24].

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

Каталитическая активность CYP2D6 влияет на концентрацию эноксифена, определяя терапевтическую эффективность [30]. В отличие от CYP2D6, полиморфизм генов CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5 не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена [8, 9, 29, 31].

В зависимости от того, к каким последствиям для скорости биотрансформации ЛС приводит гетерозиготное/гомозиготное носительство или отсутствие полиморфизмов гена CYP2D6, пациентки подразделяются на группы в соответствии с генотипами:

- распространенные метаболайзеры (extensive metabolizers, EM) – пациентки с нормальной скоростью биотрансформации тамоксифена, не несущие однонуклеотидных полиморфизмов по гену CYP2D6. Для этих пациенток применяют стандартные режимы дозирования средних доз тамоксифена;
- медленные метаболайзеры – пациентки со сниженной скоростью биотрансформации тамоксифена, которые являются гомозиготами (poor metabolizers, PM) или гетерозиготами (intermedium metabolizers, IM) по однонуклеотидным полиморфизмам гена CYP2D6 (2549delA, 1846G>A, 1707delT, 2935A>C, 1758G>T). У таких пациенток происходит синтез дефектного фермента со сниженной активностью;
- сверхактивные или быстрые метаболайзеры (ultraextensive metabolizers, UM) – носители дупликаций или мультипликаций функционально нормальных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2. У этой категории пациенток регистрируют низкую, недостаточную для достижения терапевтического эффекта, концентрацию ЛС. Для UM доза ЛС-субстрата CYP2D6 должна быть выше, чем для EM.

В ряде ретроспективных исследований было показано, что пациентки с генотипом CYP2D6*4/*4 имели значимо более короткий безрецидивный период, чем пациентки с генотипами, содержащими активный аллель wild type (wt) – *4/wt и wt/wt, хотя по показателям общей выживаемости достоверных различий

не обнаружено. Кроме того, у пациенток с *4/*4 гомозиготным генотипом, как и у пациенток, принимавших в течение 2–3 лет ингибиторы CYP2D6 (например, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС)), риск рецидива был значительно выше.

В отношении тамоксифена, который является пролекарством, у UM образуется больше активного метаболита эноксифена. Таким пациенткам требуется снижение дозы пролекарства или полное прекращение его использования во избежание побочных эффектов. Например, применение у пациенток с дупликацией гена CYP2D6 анальгетика трамадола, который также является пролекарством, приводит к увеличению концентрации активного метаболита в крови и более высокой частоте и выраженности побочных реакций – тошноты, дыхательных нарушений и др. [20, 32–34]. Было показано, что по сравнению с EM у IM и PM концентрация эноксифена была ниже на 60 и 74 % соответственно. Ген-дозозависимый эффект также продемонстрирован для тамоксифена и соотношения метаболитов N-дисметилтамоксифен/эндоксифен [35–37].

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ТАМОКСИФЕНУ У ПАЦИЕНТОК С ГОРМОНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ CYP2D6-ГЕНОТИПИРОВАНИЯ

В исследованиях, выполненных в Германии и США, проведен ретроспективный анализ данных 1325 больных РМЖ I–III стадий, из которых у 95,4 % пациенток на момент постановки диагноза уже наступила менопауза. Критериями включения являлись положительный статус по рецепторам эстрогенов, отсутствие метастазов на момент включения в исследование, адъювантный прием тамоксифена и отсутствие химиотерапии. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови больных и из опухолевой ткани. Аллельные варианты гена CYP2D6*10, *41 коррелировали со сниженной активностью фермента, а аллели *3, *4, *5 были отнесены к неактивным.

Медиана наблюдения составила 6,3 года. В течение 9 лет частота возникновения рецидивов составила 14,9; 20,9 и 29 % у EM, IM и PM соответственно. В группах IM и PM был значительно повышен риск развития рецидива по сравнению с EM (время до развития рецидива; относительный риск (ОР) 1,40 и 1,90 соответственно). Различия показателей общей выживаемости между этими группами были статистически недостоверны, тогда как безрецидивная выживаемость и выживаемость без признаков заболевания у IM и PM по сравнению с EM была меньше [38]. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что пациентки группы PM не должны получать тамоксифен.

Результаты ряда других исследований не показали подобной взаимосвязи. Так, в масштабном исследовании BIG (Breast International Group) 1-98 оценивалась эффективность адъювантной гормонотерапии тамоксифеном у женщин в зависимости от носительства полиморфизмов гена *CYP2D6* (табл. 1). В исследование включили 4393 женщины в периоде постменопаузы с гормоноположительным РМЖ, которые были рандомизированы двойным слепым методом и получали в качестве лечения тамоксифен и/или летрозол. Для исследования была выделена ДНК из опухолевой ткани. Медиана наблюдения составила 5 лет. У PM и IM был статистически незначимо снижен риск развития рецидива РМЖ по сравнению с EM. Результаты исследования не подтвердили наличия ассоциации генотипа *CYP2D6* с безрецидивным периодом у пациенток, получавших тамоксифен в монотерапии без предшествующей химиотерапии [39].

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

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

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

В проспективном исследовании ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8) (см. табл. 1), изучавшем корреляции генотипа *CYP2D6* с эффективностью тамоксифена, продемонстрировано, что у женщин, относящихся к группе PM (*CYP2D6**3, *4, *6) и получавших на протяжении 5 лет тамоксифен в дозе 20 мг/сут в качестве препарата адъювантной гормонотерапии, вероятность развития рецидива или смерти была статистически выше по сравнению с группой EM (все аллели, не относящиеся к PM и IM; ОР 2,45). К группе IM отнесли аллели *CYP2D6**10, *41. Пациентки, гетеро- и гомозиготные по медленным аллелям гена *CYP2D6*, также имеют более высокие риски возникновения рецидива. Этот эффект не наблюдался у больных, переведенных на анастрозол после 2-летнего приема тамоксифена, что позволяет предположить, что влияние генотипа *CYP2D6* может быть замаскировано, если пациентки получают тамоксифен непродолжительное время или другие препараты помимо тамоксифена, тем самым изменяя риск развития рецидива [43].

В работе J. Karle и соавт. (см. табл. 1) анализировали данные пациенток с распространенным гормоноположительным РМЖ, получавших тамоксифен ранее или постоянно с паллиативной целью. Критерием исключения из исследования явилась сопутствующая терапия ингибиторами *CYP2D6*. Ретроспективно проанализированы такие данные, как эффективность лечения тамоксифеном, безрецидивная и общая выживаемость, лечение, предшествовавшее терапии тамоксифеном, количество и локализация метастазов, сопутствующая терапия. Период наблюдения длился от момента начала приема тамоксифена при возникновении метастазов до наступления смерти или до окончания исследования. Для выделения ДНК использовали периферическую кровь ($n = 51$) и клетки опухоли, фиксированные в парафиновых блоках ($n = 43$). По результатам исследования безрецидивная выживаемость была ниже в группе носителей

Таблица 1. Результаты международных исследований по изучению эффективности тамоксифена в зависимости от генотипа CYP2D6
Table 1. Results of international studies assessing the effectiveness of tamoxifen in patients with various CYP2D6 polymorphisms

Исследование Study	Лечение Treatment	Выделение ДНК DNA isolation	Распределение больных Distribution of patients	Медиана наблюдения, лет Median follow-up time, years	Риск развития рецидива Risk of recurrence	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival	Выживаемость без признаков заболевания Disease-free survival	Общая выживаемость Overall survival
W. Schroth et al., 2009 [38]	Тамоксифен без химиотерапии Tamoxifen without chemotherapy	Опухолевые блоки Tumor blocks	EM	6,3	Повышен для IM и PM по сравнению с EM Increased in IM and PM compared to EM OR 1,40; 95 % ДИ 1,04–1,90 RR 1,40; 95 % CI 1,04–1,90	Меньше у IM и PM по сравнению с EM (OR 1,33; 95 % ДИ 1,06–1,68) Lower in IM and PM compared to EM (RR 1,33; 95 % CI 1,06–1,68)	Меньше у IM и PM по сравнению с EM (OR 1,29; 95 % ДИ 1,03–1,61) Lower in IM and PM compared to EM (RR 1,29; 95 % CI 1,03–1,61)	Различия незначительны (ОР 1,15; 95 % ДИ 0,88–1,15) Differences are non-significant (RR 1,15; 95 % CI 0,88–1,15)
			IM – *10, *41					
			PM – *3, *4, *5					
BIG (Breast International Group) I-98 [39]	Тамоксифен/летрозол Tamoxifen/Letrozole	Опухолевые блоки Tumor blocks	EM – все аллели, кроме IM, PM EM – all alleles except IM, PM	5,0	Снижен для PM и IM по сравнению с EM (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,60–1,24) Decreased in PM and IM compared to EM (RR 0,86; 95 % CI 0,60–1,24)	–	Различия между группами статистически не достоверны Differences between the groups are non-significant	–
			IM – *41					
			PM – *3, *4, *6, *7					
АТАС (Atmidex, Tamoxifen, Alone or Combination) [40]	Тамоксифен/анастрозол Tamoxifen/Anastrozole	Опухолевые блоки Tumor blocks	–	10,0	PM при сравнении с EM: ОР 0,99; 95 % ДИ 0,48–2,08; p = 0,099 PM compared to EM: RR 0,99; 95 % CI 0,48–2,08; p = 0,099	PM при сравнении с EM: ОР 1,25; 95 % ДИ 0,55–3,15; p = 0,064 PM compared to EM: RR 1,25; 95 % CI 0,55–3,15; p = 0,064	Различия между группами не оценены Differences between the groups were not evaluated	–
			–					
			–					

Окончание таблицы 1
End of the table 1

Исследование Study	Лечение Treatment	Выделение ДНК DNA isolation	Распределение больных Distribution of patients	Медиана наблюдения, лет Median follow-up time, years	Риск развития рецидива Risk of recurrence	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival	Выживаемость без заболевания Disease-free survival	Общая выживаемость Overall survival
TEAM (Tamoxifen Exemestan Adjuvant Multitimation-al) [42]	Тамоксифен Tamoxifen	Опухолевые блоки/нативная ткань в блоках Tumor blocks/native tissue in blocks	—	2,5	—	CYP2D6*4, *41 и фенотип (PM) при сравнении с EM: OR 1,33; 95 % ДИ 0,52–3,43; $p = 0,55$) не связаны с безрецидивной выживаемостью CYP2D6*4, *41, and phenotype (PM) compared to EM: RR 1.33; 95 % CI 0.52–3.43; $p = 0.55$) were not associated with relapse-free survival	—	—
ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8) [43]	Тамоксифен/тамоксифен + анастрозол Tamoxifen/tamoxifen + anastrozole	Опухолевые блоки Tumor blocks	EM – все аллели, кроме IM и PM EM – all alleles except IM, PM IM – *10, *41 PM – *3, *4, *6	5,0	Повышен для PM по сравнению с EM (OR 2,45; 95 % ДИ 1,05–5,73; $p = 0,04$) Increased in PM compared to EM (RR 2.45; 95 % CI 1.05–5.73; $p = 0.04$)	—	—	—
J. Karle et al., 2013 [44]	—	Опухолевые блоки/кровь Tumor blocks/blood	—	5,0	—	Меньше у IM/IM, IM/PM, PM/PM по сравнению с EM/EM, EM/IM, EM/PM (OR 2,19; 95 % ДИ 1,15–4,18; $p = 0,017$) Lower in IM/IM, IM/PM, PM/PM compared to EM/EM, EM/IM, EM/PM (RR 2.19; 95 % CI 1.15–4.18; $p = 0.017$)	—	Меньше у IM/IM, IM/PM, PM/PM по сравнению с EM/EM, EM/IM, EM/PM (OR 2,79; 95 % ДИ 1,12–6,99; $p = 0,028$) Lower in IM/IM, IM/PM, PM/PM compared to EM/EM, EM/IM, EM/PM (RR 2.79; 95 % CI 1.12–6.99; $p = 0.028$)

Примечание. EM – распространенные метаболиты; IM – медленные метаболиты; гетерозиготы; PM – медленные метаболиты, гомозиготы; OR – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; p – критерий достоверности.

Note. EM – extensive metabolisers; IM – intermediate metabolisers, heterozygotes; PM – poor metabolisers, homozygotes; RR – relative risk; CI – confidence interval; p – probability value.

нефункциональных аллелей: медиана составила 9 мес для пациенток групп IM, PM и 14 мес для группы EM. Общая выживаемость была существенно меньше для группы пациенток с неактивными аллелями (IM, PM) по сравнению с группой EM. Общая 5-летняя выживаемость составила 76,3 % в группе EM и 45,8 % в группах IM и PM [44].

В метаанализе, изучавшем влияние полиморфизма гена *CYP2D6* на исходы РМЖ, проведенном китайскими учеными, подтверждена взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью пациенток, получавших терапию тамоксифеном, и генотипом *CYP2D6*. В анализ были включены данные 11 701 пациентки из 20 различных исследований. Безрецидивная и общая выживаемость были лучше в группе IM по сравнению с PM ($p = 0,002$ и $0,021$ соответственно). При разделении пациенток на подгруппы безрецидивная выживаемость оказалась значительно меньше в группе IM по сравнению с EM ($p = 0,035$), в азиатской популяции ($p = 0,001$), при продолжительности терапии тамоксифеном 5 лет ($p = 0,006$), в группе с сопутствующей химиотерапией ($p = 0,025$), а также в группе монотерапии тамоксифеном ($p = 0,045$) [45].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ *CYP2D6* В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проспективные фармакологические исследования последовательно демонстрируют разницу концентраций эндоксифена в плазме крови в зависимости от носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6*. Действие тамоксифена реализуется в зависимости от длительности приема и дозы [3, 4, 7]. Одним из таких исследований явилась работа W.J. Jr. Irvin и соавт., в которой изучалось влияние активности метаболита тамоксифена – эндоксифена в зависимости от выбранного режима дозирования. В исследовании участвовали 119 больных РМЖ, получавших тамоксифен в течение >4 мес без сопутствующей терапии ингибиторами *CYP2D6*. В зависимости от носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6* пациентки были подразделены на группы EM (*CYP2D6**1, *2, *35), IM (*CYP2D6**9, *10, *17, *29, *41) и PM (*CYP2D6**3, *4, *5, *6). Базовый уровень эндоксифена в плазме крови у пациенток группы EM в среднем составил 34,3 нг/мл, что оказалось значительно выше, чем у пациенток групп IM и PM – 18,5 нг/мл ($p = 0,00045$) и 4,2 нг/мл ($p = 0,001$) соответственно. На основании полученных данных пациентки групп IM и PM были переведены с дозы тамоксифена 20 мг/сут на 40 мг/сут, в результате чего концентрация эндоксифена в плазме крови значительно возросла – на 7,6 нг/мл в группе IM (от 0,6 до 23,9 нг/мл базовой концентрации; $p = 0,0001$) и на 6,1 нг/мл в группе PM (от 2,6 до 12,5 нг/мл базовой концентрации; $p = 0,020$) (см. рисунок) [22, 46].



Изменение концентрации эндоксифена у пациенток групп IM и PM при смене режима дозирования тамоксифена. PM – медленные метаболайзеры, гомозиготы; IM – медленные метаболайзеры, гетерозиготы; EM – распространенные метаболайзеры (адаптировано из [46]). Оранжевая шкала – базовый уровень концентрации эндоксифена через 4 мес (доза тамоксифена 40 мг/сут), голубая шкала – базовый уровень концентрации эндоксифена (доза тамоксифена 20 мг/сут)

Changes of endoxifen concentration in IM and PM after changing the dosage regimen for tamoxifen. PM – poor metabolisers, homozygotes; IM – intermediate metabolisers, heterozygotes; EM – extensive metabolisers (adapted from [46]). Orange scale – baseline level of endoxifen after 4 months (tamoxifen dose 40 mg/day); blue scale – baseline level of endoxifen (tamoxifen dose 20 mg/day)

Японские ученые проанализировали изменение концентрации метаболитов тамоксифена в зависимости от генотипа и изменения дозы препарата. В исследовании приняли участие 98 больных, получавших тамоксифен в стандартной дозе 20 мг/сут. Пациентки были разделены на 3 группы: EM, IM, PM, у которых суточная доза тамоксифена составила 20, 30 и 40 мг соответственно. Длительность исследования составила 8 нед. Доза препарата была увеличена у 51 пациентки – носителя неактивных аллелей. У пациенток с генотипом *CYP2D6**10/*10 при повышении дозы тамоксифена с 20 до 40 мг/сут концентрация эндоксифена увеличилась в 1,69 раза – с 9,3 до 15,8 нг/мл ($p = 0,001$). У пациенток с генотипом *CYP2D6**1/*10 доза тамоксифена была увеличена до 30 мг/сут, что повысило концентрацию эндоксифена в плазме крови в 1,41 раза – до 22,4 нг/мл ($p = 0,001$). У пациенток с *CYP2D6**1/*1 при дозе тамоксифена 20 мг/сут концентрация эндоксифена в плазме составила 19,7 нг/мл ($p = 0,076$). Больные с гетерозиготным генотипом *CYP2D6**10 и нулевым аллелем, включая *5, *21, *36, показали результаты, схожие с результатами пациенток – носителей генотипа *CYP2D6**10/*10, – увеличение в 1,94 раза концентрации эндоксифена в плазме крови. При оценке развития побочных эффектов не выявлено существенных различий между пациентками с генотипом *CYP2D6**1/*1, получавшими дозу тамоксифена 20 мг/сут, и теми, у кого доза была увеличена до 30 и 40 мг/сут ($p = 0,32$) [47].

В работу L. Madlensky и соавт. были включены женщины ($n = 1370$) из исследования WHEL (Women's Healthy Eating and Living) с положительным статусом РМЖ по рецепторам эстрагенов. Оценивалась корреляция концентрации эндоксифена в сыворотке крови с генотипом *CYP2D6*. Исследовалась возможность ассоциации развития рецидива РМЖ с уровнем концентрации тамоксифена, 4-гидрокситамоксифена, N-дисметиламоксифена. По результатам исследования

не обнаружено различий в уровне тамоксифена в плазме крови в зависимости от генотипа *CYP2D6*. Однако для концентрации эндаксифена, 4-гидрокситамоксифена и N-дисметиламоксифена отмечена устойчивая взаимосвязь с исследуемым генотипом *CYP2D6* ($p = 0,35$). Концентрация эндаксифена в плазме крови $>5,97$ нг/мл снижала на 30 % риск возникновения новых случаев РМЖ [37].

Единственное исследование было посвящено изучению частоты развития нежелательных лекарственных реакций, связанных со сверхбыстрым метаболизмом (UM), у пациенток с ранним РМЖ, получавших монотерапию тамоксифеном. По результатам исследования зафиксированы 2 и более нежелательные реакции на тамоксифен по сравнению с пациентками групп EM, IM и PM ($p = 0,030$) [48].

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

В другом исследовании приняли участие 493 пациентки, прошедшие химиотерапию и продолжившие лечение тамоксифеном в течение >6 мес. Генотипирование проводили по аллели *CYP2D6*4*. Проанализированы время до прогрессирования, местный рецидив, регионарное и отдаленное метастазирование, частота контралатерального РМЖ и выживаемость без прогрессирования. По результатам исследования не обнаружено существенной разницы во времени до прогрессирования и безрецидивной выживаемости между генотипом *CYP2D6*4* в общей когорте пациенток. В подгруппе пациенток PM по *CYP2D6*4*, получивших химиотерапию, отмечалось меньшее время до прогрессирования. В этой группе среднее время до прогрессирования и безрецидивной выживаемости у носителей *CYP2D6*4/*4* составило 1 год, у носителей *CYP2D6*1/*4* – 6,30 года, у носителей *CYP2D6*1/*1* – 4,93 года ($p = 0,104$) [51].

M.J. Vijl и соавт., изучавшие полиморфизм *CYP2D6*4* и его влияние на лечение тамоксифеном, показали, что у носителей неактивных аллелей фермента *CYP2D6* повышен риск смерти от РМЖ. В исследование были включены пациентки в возрасте 55 лет и старше. Образцы ДНК получены из плазмы крови. Период наблюдения составил 14 лет (1991–2005 гг.). Пациентки были классифицированы в зависимости от генотипа как гомозиготы **4/*4* (PM), **1/*1* (EM) и гетерозиготы **1/*4* (IM). Ассоциация *CYP2D6* со смертностью от РМЖ изучалась в зависимости

от генотипа (**1/*1*, **1/*4*, **4/*4*) и его зиготности (**1/*4* и **4/*4* по сравнению с **1/*1*; **4/*4* по сравнению с **1/*4* и **1/*1*). При анализе генотипов риск смерти от РМЖ увеличивался с каждым дополнительным нефункциональным аллелем ($p = 0,015$), риск смерти при носительстве **4/*4* был выше ($p = 0,041$) по сравнению с вариантом **1/*1*, но не был увеличен в группе гетерозигот **1/*4* ($p = 0,075$). При анализе гомозигот и гетерозигот по аллелю **4* риск смерти от РМЖ составил 2,1 ($p = 0,031$). Также в этом исследовании проанализировано совместное применение препаратов, конкурентно ингибирующих *CYP2D6*, при котором снижение эффективности тамоксифена не подтверждено [52].

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

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

В настоящее время нет критериев исключения женщин в репродуктивном и пременопаузальном периодах из группы пациенток, для которых стандартная адъювантная гормонотерапия тамоксифеном может быть неэффективной ввиду медленного метаболизма на фоне сопутствующей терапии ингибиторами *CYP2D6*. На основании данных приведенных исследований определение активности аллельных вариантов гена *CYP2D6* поможет в принятии решения о назначении тамоксифена и подборе индивидуальной дозы препарата.

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ-ИНГИБИТОРОВ *CYP2D6* НА ТЕРАПИЮ ТАМОКСИФЕНОМ

При применении тамоксифена одними из побочных эффектов могут быть приливы, вазомоторные нарушения и депрессия [57]. Использование СИОЗС способствует ослаблению этих симптомов. Существует мнение о том, что совместное применение тамоксифена и СИОЗС снижает эффективность первого. Это связано с тем, что оба препарата метаболизируются в печени в свою активную форму цитохромом

Таблица 2. Лекарственные средства, конкурентно ингибирующие CYP2D6

Table 2. Competitive inhibitors of CYP2D6

Класс лекарственных средств Drug class	Сильные ингибиторы CYP2D6 Strong CYP2D6 inhibitors	Умеренные ингибиторы CYP2D6 Moderate CYP2D6 inhibitors
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина Selective serotonin reuptake inhibitors	Пароксетин, флуоксетин, бупропион, дулоксетин Paroxetine, fluoxetine, bupropion, duloxetine	Сертралин, циталопрам, флувоксамин, десвенлафаксин, эсциталопрам Sertraline, citalopram, fluvoxamine, desvenlafaxine, escitalopram
Трициклические антидепрессанты Tricyclic antidepressants	—	Кломипрамин, доксепин, дезипрамин, имипрамин, амитриптилин, нортриптилин Clomipramine, doxepine, desipramine, imipramine, amitriptyline, nortriptyline
Антипсихотики Antipsychotics	Тиоризадин, перфеназин, пимозид Thioridazine, perphenazine, pimozide	Хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол Chlorpromazine, fluphenazine, haloperidol
Препараты для лечения сердечно-сосудистой патологии Cardiovascular drugs	Кинидин, тиклопидин Quinidine, ticlopidine	Амиодарон, никардипин, верапамил, амлодипин, фелодипин, нифедипин, лабеталол Amiodarone, nicardipine, verapamil, amlodipine, felodipine, nifedipine, labetalol
Препараты для лечения инфекционных заболеваний Drugs targeting infectious diseases	Терфенадин Terfenadine	Ритонавир, галофантрин, хлорохин Ritonavir, halofantrine, chloroquine
H2-антигистаминные средства H2 antihistamines	—	Циметидин Cimetidine
H1-антигистаминные средства H1 antihistamines	—	Клемастин, трипеленнамин, прометазин, гидроксизин, дифенилпиралин Clemastine, tripeleennamine, promethazine, hydroxyzine, diphenylpyraline
Противогрибковые препараты Antifungals	Тербинафин Terbinafine	—
Антипаратиреодные средства Anti-parathyroid agents	—	Цинакалцет Cinacalcet
Селективные агонисты бета-3-адренорецепторов Selective beta-3-adrenoceptor agonists	—	Мирабегрон Mirabegron
Нестероидные противовоспалительные средства Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	—	Целекоксиб Celecoxib
Препараты бензодиазепинового ряда Benzodiazepines	—	Клобазам Clobazam

CYP2D6, в результате чего происходит ингибирование CYP2D6 антидепрессантом и, как следствие, отсутствует противоопухолевый эффект тамоксифена. На основании этого был проведен ряд клинических исследований, оценивающих эффект от совместного применения СИОЗС и тамоксифена. По результатам таких исследований ЛС были разделены на препараты с сильным и слабым эффектом в отношении подавления активности CYP2D6 (табл. 2) [58].

В исследовании нидерландских ученых проанализирована замена антидепрессантов с потенциально высокой активностью в отношении ингибирования CYP2D6 (пароксетин, флуоксетин) на антидепрессанты со слабой подавляющей активностью энзима

CYP2D6 (эсциталопрам, венлафаксин) и влияние этой замены на уровень концентрации метаболитов тамоксифена в плазме крови. Фармакологический мониторинг проводился в течение 24 ч. В результате замены концентрация эндоксифена в плазме крови увеличилась примерно в 3 раза ($p = 0,012$). Отношения эндоксифена к N-дисметилтамоксифену и 4-гидрокситамоксифена к тамоксифену увеличились в 3,3 и 1,5 раза соответственно с повышением активности энзимов CYP2D6. Смена антидепрессантов не повлияла на развитие побочных эффектов или усиление психологических проблем [59]. Схожие результаты были получены и в других исследованиях [58, 60–62]. Вместе с тем в 2 исследованиях, проведенных в США,

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

Фармакогенетическая рабочая группа Королевской голландской ассоциации фармацевтов оценила терапевтические рекомендации выбора дозы тамоксифена на основании генотипа *CYP2D6*. Для женщин с генотипами РМ и ІМ рекомендовано рассмотреть возможность назначения ингибиторов ароматазы в периоде постменопаузы в связи с повышенным риском развития рецидива РМЖ при приеме тамоксифена, для ІМ — избегать одновременного назначения тамоксифена и ингибиторов CYP2D6 (см. табл. 2) [65].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

(Food and Drugs Administration) в 2006 г. рекомендовало внести изменения в инструкцию применения тамоксифена с целью отражения риска развития рецидива РМЖ у пациенток с генотипом РМ по *CYP2D6* [66].

Таким образом, результаты многочисленных проведенных исследований по поиску взаимосвязи между носительством аллельных вариантов гена *CYP2D6* и реализацией противоопухолевого эффекта тамоксифена продемонстрировали корреляцию медленного метаболизма с прогрессированием РМЖ на фоне гормонотерапии тамоксифеном. Фармакогенетическое тестирование гена *CYP2D6* у больных гормоноположительным РМЖ поможет прогнозировать эффективность терапии и оценить риск развития побочных эффектов с целью улучшения отдаленных результатов лечения.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Ed. by M.I. Davydov, E.M. Aksel. Moscow: Publishing group of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 2014. 226 p. (In Russ.)].
2. Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133–44. DOI: 10.1093/annonc/mdm271.
3. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013;381(9869):805–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
4. Gray R.G., Rea D., Handley K. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(18S):5. DOI: 10.1007/s00280-004-0926-7.
5. Lim Y.C., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxytamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55(5):471–8. DOI: 10.1007/s00280-004-0926-7.
6. Crewe H.K., Ellis S.W., Lennard M.S., Tucker G.T. Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1997;53(2):171–8.
7. Murdter T.E., Schroth W., Bacchus-Gerybadze L. 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):708–17. DOI: 10.1038/clpt.2011.27.
8. Wu X., Hawse J.R., Subramaniam M. et al. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2009;69(5):1722–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3933.
9. De Vries Schultink A.H., Zwart W., Linn S.C. 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.
10. Mwinyi 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):1181–8. DOI: 10.1007/s00280-014-2453-5.
11. Gonzalez F.J., Mackenzie P.I., Kimura S., Nebert D.W. Isolation and characterization of mouse full-length cDNA and genomic clones of 3-methylcholanthrene-inducible cytochrome P1-450 and P3-450. *Gene* 1984;29(3):281–92. DOI: 10.1016/0378-1119(84)90057-X.
12. Nebert D.W., Adesnik M., Coon M.J. et al. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA* 1987;6(1):1–11. DOI: 10.1089/dna.1987.6.1.
13. Nelson D.R. Cytochrome P450 gene superfamily. Available at: <http://www.drnelson.utm.edu/cytochromeP450.html>.
14. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E. et al. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;286(18):2270–9.
15. Andersson T., Flockhart D.A., Goldstein D.B. et al. Drug-metabolizing enzymes: evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(6):559–81. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.08.013.
16. Franceschi M., Scarcelli C., Niro V. et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008;31(6):545–56. DOI: 10.2165/00002018-200831060-00009.
17. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200–5.
18. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2001;3(2):229–43. DOI: 10.1023/B:BREA.0000025406.31193.e8.
19. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics* 2005;5(1):6–13. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500285.
20. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2004;369(1):23–37. DOI: 10.1007/s00210-003-0832-2.
21. Goetz M.P., Rae J.M., Suman V.J. et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotrans-

- formation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9312–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3266.
22. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. Available at: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>.
 23. Arvanitidis K., Ragia G., Iordanidou M. 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;59(4):303–12. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2007.00510.x.
 24. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8(3):371–82. DOI: 10.1517/17425255.2012.657626.
 25. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W.E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:119–37. DOI: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724.
 26. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286(5439):487–91.
 27. Nebert D.W., Jorge-Nebert L.F. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. In book: Emery and rimoin's principles and practice of medical genetics. 4th edn. Eds.: D.L. Rimoin, J.M. Connor, R.E. Pyeritz, B.R. Korf. Edinburgh: Harcourt Brace, 2002. Pp. 590–631.
 28. Crewe H.K., Notley L.M., Wunsch R.M. et al. Metabolism of tamoxifen by recombinant human cytochrome P450 enzymes: formation of the 4-hydroxy, 40-hydroxy and N-desmethyl metabolites and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. *Drug Metabolism Dispos* 2002;30(8):869–74. DOI: 10.1124/dmd.30.8.869.
 29. Desta Z., Ward B.A., Soukhova N.V., Flockhart D.A. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system *in vitro*: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310(3):1062–75. DOI: 10.1124/jpet.104.065607.
 30. Maximov P.Y., McDaniel R.E., Fernandes D.J. et al. Simulation with cells in vitro of tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients with different CYP2D6 genotypes. *Br J Pharmacol* 2014;171(24):5624–35. DOI: 10.1111/bph.12864.
 31. Johnson M.D., Zuo H., Lee K.H. et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85(2):151–9.
 32. Кольман Я., Рём К.Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000. 470 с. [Kolman Ya., Ryom K.G. Visual biochemistry. Moscow: Mir, 2000. 470 p. (In Russ.)].
 33. Сычев Д.А., Миронова Н.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике. *Лаборатория* 2012;(4):11–3. [Sychev D.A., Mironova N.A. Pharmacogenetic testing for CYP2D6 and CYP2C19: role for personalized treatment in clinical practice. *Laboratoriya = Laboratory* 2012;(4):11–3. (In Russ.)].
 34. Zhou S.F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(12):761–804. DOI: 10.2165/11318030-000000000-00000.
 35. Borges S., Desta Z., Li L. et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol* 2006;80(1):61–74. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.03.013.
 36. Lim H.S., Ju Lee H., Seok Lee K. et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3837–45. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.4850.
 37. Madlensky L., Natarajan L., Tchu S. et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):718–25. DOI: 10.1038/clpt.2011.32.
 38. Schroth W., Goetz M.P., Hamann U. et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302(13):1429–36. DOI: 10.1001/jama.2009.1420.
 39. Regan M.M., Leyland-Jones B., Bouzyk M. 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):441–51. DOI: 10.1093/jnci/djs125.
 40. Rae J.M., Drury S., Hayes D.F. et al. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(6):452–60. DOI: 10.1093/jnci/djs126.
 41. Nakamura Y., Ratain M.J., Cox N.J. 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(16):1264. DOI: 10.1093/jnci/djs304.
 42. Dezentjé V.O., van Schaik R.H., Vletter-Bogaart J.M. et al. CYP2D6 genotype in relation to tamoxifen efficacy in a Dutch cohort of the tamoxifen exemestane adjuvantmultinational (TEAM) trial. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(2):363–73. DOI: 10.1007/s10549-013-2619-6.
 43. Goetz M.P., Suman V.J., Hoskin T.L. et al. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSCG) 8. *Clin Cancer Res* 2013;19(2):500–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2153.
 44. Karle J., Bolbrinker J., Vogl S. et al. Influence of CYP2D6-genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):553–60. DOI: 10.1007/s10549-013-2565-3.
 45. Zeng Z., Liu Y., Liu Z. et al. CYP2D6 polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72(2):287–303. DOI: 10.1007/s00280-013-2195-9.
 46. Irvin W.J.Jr., Walko C.M., Weck K.E. 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):3232–9. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4427.
 47. Kiyotani K., Mushiroda T., Imamura C.K. et al. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(1):137–45. DOI: 10.1007/s10549-011-1777-7.
 48. Rolla R., Vidali M., Meola S. et al. Side effects associated with ultrarapid cytochrome P450 2D6 genotype among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *Clin Lab* 2012;58(11–12):1211–8.
 49. Barginear M.F., Jaremko M., Peter I. et al. Increasing tamoxifen dose in breast cancer patients based on CYP2D6 genotypes and endoxifen levels: effect on active metabolite isomers and the antiestrogenic activity score. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(4):605–11. DOI: 10.1038/clpt.2011.153.
 50. Brauch H., Schroth W., Goetz M.P. et al. Tamoxifen use in postmenopausal breast cancer: CYP2D6 matters. *J Clin Oncol* 2013;31(2):176–80. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6625.
 51. Stingl J.C., Parmar S., Huber-Wechselberger A. et al. Impact of CYP2D6*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment. *Curr Med Res Opin* 2010;26(11):2535–42. DOI: 10.1185/03007995.2010.518304.
 52. Bijl M.J., van Schaik R.H., Lammers L.A. et al. The CYP2D6*4 polymorphism affects breast cancer survival in tamoxifen users. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(1):125–30. DOI: 10.1007/s10549-008-0272-2.
 53. Schroth W., Antoniadou L., Fritz P. et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5187–93. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2705.
 54. Martins D.M., Vidal F.C., Souza R.D. et al. Determination of CYP2D6*3, *4, and *10 frequency in women with breast cancer in São Luís, Brazil, and its association with prognostic factors and disease-

- free survival. *Braz J Med Biol Res* 2014;47(11):1008–15.
55. Nowell S.A., Ahn J., Rae J.M. et al. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91(3):249–58. DOI: 10.1007/s10549-004-7751-x.
56. Wegman P., Elingarami S., Carstensen J. et al. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9(1):7. DOI: 10.1186/bcr1640.
57. Fann J.R., Thomas-Rich A.M., Katon W.J. et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(2):112–26. DOI: 10.1016/j.genhosp-psych.2007.10.008.
58. Jeppesen U., Gram L.F., Vistisen K. et al. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51(1):73–8.
59. Binkhorst L., Bannink M., de Bruijn P. et al. Augmentation of endoxifen exposure in tamoxifen-treated women following SSRI switch. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(2):249–55. DOI: 10.1007/s40262-015-0315-x.
60. Borges S., Desta Z., Jin Y. et al. Composite functional genetic and comedication CYP2D6 activity score in predicting tamoxifen drug exposure among breast cancer patients. *J Clin Pharmacol* 2010;50(4):450–8. DOI: 10.1177/0091270009359182.
61. Jin Y., Desta Z., Stearns V. et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(1):30–9. DOI: 10.1093/jnci/dji005.
62. Stearns V., Johnson M.D., Rae J.M. et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1758–64.
63. Chubak J., Buist D.S., Boudreau D.M. et al. Breast cancer recurrence risk in relation to antidepressant use after diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(1):123–32. DOI: 10.1007/s10549-007-9828-9.
64. Lehmann D., Nelsen J., Ramanath V. et al. Lack of attenuation in the antitumor effect of tamoxifen by chronic CYP isoform inhibition. *J Clin Pharmacol* 2004;44(8):861–5. DOI: 10.1177/0091270004266618.
65. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):662–73. DOI: 10.1038/clpt.2011.34.
66. Tamoxifen background summary draft. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4248b1-01-fda-tamoxifen-background-summary-final.pdf>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.