

# Анализ осложнений эндокринотерапии тамоксифеном при раке молочной железы: клинические и фармакогенетические аспекты

М.И. Савельева<sup>✉1</sup>, Е.О. Голубенко<sup>2</sup>, Ж.А. Созаева<sup>1</sup>, И.В. Поддубная<sup>1</sup>, В.В. Коренная<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>АНО «Центр иммунологии и репродукции», Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Препаратом выбора при терапии ER-позитивного рака молочной железы (РМЖ) для перименопаузальных женщин и одной из опций эндокринотерапии для больных в менопаузе является тамоксифен. На фармакологический ответ тамоксифена может влиять активность ферментов цитохрома P450 (CYP) и транспортеров Р-гликопротеина (Pg), а кодирующие их гены обладают широким полиморфизмом, влияя на уровень концентрации активных метаболитов в сыворотке. В данной статье представлены общие результаты проспективного исследования «Популяционное исследование клинического значения генетического полиморфизма ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена при раке молочной железы» у пациенток с РМЖ, радикально пролеченных и получавших эндокринотерапию тамоксифеном в адьювантном режиме амбулаторно в период 2018–2019 гг., одобренного Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО.

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

**Материалы и методы.** Женщины (n=104) с люминальным РМЖ I–III стадии, принимающие тамоксифен в адьювантном 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 гликопротеина Р. 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.** В результате ассоциативного анализа показана их связь с развитием нежелательных лекарственных реакций тамоксифена, свидетельствующая о клинической значимости различных генетических полиморфизмов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9* и *ABCB1*.

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

**Ключевые слова:** рак молочной железы, тамоксифен, фармакогенетика, цитохромы P450, транспортеры Р-гликопротеина, полиморфизм

**Для цитирования:** Савельева М.И., Голубенко Е.О., Созаева Ж.А., Поддубная И.В., Коренная В.В. Анализ осложнений эндокринотерапии тамоксифеном при раке молочной железы: клинические и фармакогенетические аспекты. Современная Онкология. 2022;24(3):361–367.

DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201783

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Введение

Тамоксифен (ТАМ) и его метаболиты конкурируют с эндогенным эстрогеном за связывание с рецептором эстрогена (ER). Обычная доза ТАМ подавляет эстрогензависимый рост опухолевых клеток и снижает риск рецидива среди пациенток с ранней стадией рака молочной железы (РМЖ) почти наполовину [1]. ТАМ остается основным методом эндокринной терапии для ERα+ РМЖ у пациенток в пременопаузе и возможной опцией адьювантной эндокринотерапии у пациенток в менопаузе [2, 3]. Оптимальный метаболизм ТАМ, вероятно, не является необходимым для достижения устойчивых концентраций, превышающих концентрации эндогенного эстрогена в конкуренции за связывание с ER [1]. Тем не менее существует вероятность того, что женщины со сниженной метаболической способностью получат меньше, чем полный эффект от применения ТАМ в адьювантной терапии в стандартной дозе, что

является предметом постоянных споров в научной литературе [1, 4].

В процессе I фазы метаболизма ТАМ его 4-гидроксилированные метаболиты (эндоксифен и другие) связываются с ER в 100 раз более активно, чем материнское соединение и его деметилованный метаболит. У женщин, которые являются носителями двух неактивных или с пониженной функцией аллелей *CYP2D6*, снижены концентрации эндоксифена [5, 6]. Поэтому полиморфным вариантам *CYP2D6* уделялось наибольшее внимание в клинико-эпидемиологических исследованиях взаимодействия генов и лекарств, которые могут снизить эффективность ТАМ [1, 4, 7]. Несколько ферментов катализируют большинство этапов метаболического пути, и несколько путей представлены одними и теми же метаболитами, поэтому сосредоточение внимания на одном ферменте вряд ли сможет отразить всю важность метаболизма для достижения оптимального от-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Савельева Марина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250; SPIN-код: 2434-6458

Голубенко Екатерина Олеговна – врач – акушер-гинеколог Центра иммунологии и репродукции. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

Созаева Жанна Алимовна – мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5166-7903; SPIN-код: 4138-4466

<sup>✉</sup>Marina I. Savelyeva – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: marinasavelyeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2373-2250; SPIN code: 2434-6458

Ekaterina O. Golubenko – Obstetrician-Gynecologist, Center for Immunology and Reproduction. E-mail: kate.golubenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6968-862X

Zhannet A. Sozaeva – Res. Assist., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5166-7903; SPIN code: 4138-4466

# Analysis of the complications of endocrine therapy with tamoxifen in breast cancer: clinical and pharmacogenetic aspects. Prospective pharmacogenetic cohort study

Marina I. Savelyeva<sup>✉1</sup>, Ekaterina O. Golubenko<sup>2</sup>, Zhannet A. Sozaeva<sup>1</sup>, Irina V. Poddubnaya<sup>1</sup>, Vera V. Korennaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Center for Immunology and Reproduction, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Tamoxifen is the drug of choice in ER-positive breast cancer (BC) therapy for perimenopausal women and one of the endocrine therapy options for menopausal patients. The pharmacological effect of tamoxifen can be influenced by the activity of cytochrome P450 (CYP) enzymes and P-glycoprotein transporters (Pg), and the genes encoding them have broad polymorphism, affecting serum concentrations of active metabolites. This article presents the overall results of a prospective population-based study of the clinical significance of genetic polymorphism of tamoxifen metabolic enzymes and transporters in breast cancer patients after radical treatment receiving adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in outpatient settings during 2018–2019. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.

**Aim.** To analyze the clinical presentation of endocrine therapy with tamoxifen in the adjuvant regimen and to assess the association of polymorphisms of genes encoding cytochrome P450 enzymes and drug transporter proteins with adverse events in BC patients.

**Materials and methods.** One hundred and four women with stage I–III luminal breast cancer receiving adjuvant tamoxifen were examined for the presence of *CYP2D6*, *CYP2C*, and the following *CYP3A* gene polymorphisms: *CYP2D6\*4*, *CYP3A5\*3*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, as well as the *ABCB1* gene polymorphic marker (C3435T) encoding the P-glycoprotein. The allelic variants were identified using the real-time polymerase chain reaction; the test was performed in the Research Center of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. The study material was buccal epithelium (double sampling) taken after informed consent signing.

**Results.** Association analysis showed the association of different genetic polymorphisms of *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9*, and *ABCB1* with tamoxifen adverse drug reactions, indicating the clinical significance of these polymorphisms.

**Conclusion.** With the implementation of genetic testing of the studied polymorphisms into the routine clinical practice of oncologists prescribing tamoxifen and gynecologists involved in the follow-up of breast cancer patients receiving endocrine therapy in the adjuvant mode, there will be an opportunity for more effective and safer pharmacotherapy.

**Keywords:** breast cancer, tamoxifen, pharmacogenetics, cytochrome P450, P-glycoprotein transporter, polymorphism

**For citation:** Savelyeva MI, Golubenko EO, Sozaeva ZA, Poddubnaya IV, Korennaya VV. Analysis of the complications of endocrine therapy with tamoxifen in breast cancer: clinical and pharmacogenetic aspects. Prospective pharmacogenetic cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(3):361–367. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201783

вета на ТАМ. Впервые комплексный генетический анализ осуществлен в исследовании, проведенном в Дании и опубликованном T. Ahern и соавт. в 2020 г. [8]. Оно объединило результаты двух исследований: когортного исследования, включавшего 5959 пациенток в пременопаузе с нематастатическим РМЖ, из которых в 938 случаях возникли рецидивы, а также исследования «случай–контроль», включавшего 541 случай рецидива в когорте преимущественно пациенток с РМЖ в постменопаузе. Собраны фиксированные в формалине парафиновые блоки опухолей и генотипировано 32 аллельных варианта в 15 генах, участвующих в метаболизме I (CYP: 1A1, 2B6, 2C19, 2C9, 2D6, 3A, 3A5) и II (SULT: 1A1, 1E1; UGT: 2B7, 2B10, 2B15) фаз или транспорте (ABC: B1, C2, G2) ТАМ, и оценено их комплексное влияние на клиническую эффективность в виде риска рецидива РМЖ. По результатам исследования ни один отдельный вариант заметно не связан с риском рецидива в обеих исследуемых популяциях. И оба исследования продемонстрировали слабые доказательства важности метаболизма I фазы для эффективности адъювантной терапии ТАМ [8].

Несмотря на противоречивость опубликованных в литературе данных, интерес к изучению влияния генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность эндокринотерапии РМЖ не ослабевает, так как индивидуальные различия в метаболизме ТАМ и активности его белков-транспортеров способствуют изменению концентрации его активных метаболитов в плазме, что не вызывает сомнений у большинства авторов, занимающихся данной проблемой.

В данной статье представлены общие результаты проспективного исследования «Популяционное исследование клинического значения генетического полиморфизма ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена при раке молочной железы» у пациенток с РМЖ, радикально пролеченных и получавших эндокринотерапию ТАМ в адъювантном режиме амбулаторно в период 2018–2019 гг., одобренного Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО.

**Цель исследования** – провести анализ клинических проявлений осложнений эндокринотерапии ТАМ в адъювантном режиме и оценить взаимосвязи носительства генетических полиморфизмов генов, кодирующих ферменты

## Информация об авторах / Information about the authors

**Пoddубная Ирина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801; SPIN-код: 1146-9889

**Коренная Вера Вячеславовна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1104-4415

**Irina V. Poddubnaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801; SPIN code: 1146-9889

**Vera V. Korennaya** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drkorennaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1104-4415

цитохромной системы P450 и белки-транспортёры лекарственных средств, с развитием нежелательных явлений (НЯ) у пациенток с РМЖ.

**Задачи исследования:**

1. Изучить распространенность и структуру НЯ при эндокринотерапии ТАМ у женщин с РМЖ.

2. Исследовать распространенность носительства полиморфизмов генов ферментов метаболизма (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5) и транспортёров (ABCB1 Р-гликопротеина) ТАМ у женщин с РМЖ, находящихся на эндокринотерапии в адъювантном режиме.

3. Выявить ассоциации между носительством полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, ABCB1 и развитием НЯ при эндокринотерапии ТАМ в адъювантном режиме у женщин с РМЖ.

**Гипотеза:** генетические полиморфизмы ферментов CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5 и белка-транспортёра ABCB1 Р-гликопротеина играют роль в развитии побочных эффектов терапии ТАМ.

**Материалы и методы**

Сто четыре женщины (демографические данные представлены в табл. 1) с люминальным РМЖ I–III стадии, принимающие 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 гликопротеина Р. 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. В качестве источников медицинской информации использовались данные анамнеза и выписки из историй болезни, на основании которых заполнялись специально созданные нами анкеты. Исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №1 от 17.01.2017).

При статистической обработке результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0 (США). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении данных количественный показатель представлялся в виде средней арифметический (M) со стандартным отклонением (±SD) и 95% доверительным интервалом (ДИ), а при ненормальном распределении – в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75% Q). Межгрупповые различия оценивались при нормальном распределении при помощи t-критерия Стьюдента, а при ненормальном распределении – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовался с применением χ² Пирсона либо точного теста Фишера. Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости принимали p<0,05.

**Результаты**

Для общей оценки НЯ на фоне приема ТАМ у женщин с РМЖ нами проведен анализ их распространенности в изучаемой выборке (рис. 1). Наиболее частыми НЯ оказались приливы, которые по степени выраженности разделялись на умеренные (43,3%) и сильные/очень сильные (24,0%). Далее по убыванию отмечались астения, боли в костях, гиперплазия эндометрия, диспепсия, аномальные маточные кровотечения (АМК), полипы эндометрия (ПЭ), а также тромбозы.

Согласно полученным данным клинические проявления НЯ на фоне приема ТАМ можно условно разделить на системные и локальные. К системным проявлениям отнесли приливы, астению, боли в костях диспепсию и тромбозы, а к локальным – проявления со стороны гинекологической сферы, а именно гиперплазию эндометрия, АМК и ПЭ. Причем

**Таблица 1.** Обобщенные демографические, клинические (гинекологический статус, статус эндометрия, мутационный статус, статус опухоли, методы проведенного лечения, исходы заболевания) и анамнестические (прием ТАМ и НЯ на терапии ТАМ) данные исследуемой группы пациенток (n=104)  
**Table 1.** Overall demographic and clinical data (gynecological status, endometrial status, mutational status, tumor status, treatment, outcome), and medical history (tamoxifen use and adverse events on tamoxifen therapy) of the study patients (n=104)

Показатель, единицы измерения	Значение
<b>Общедемографические данные</b>	
Возраст, M±SD, (95% ДИ)	46,5±7,95 (44,9–48,1)
Индекс массы тела, кг/м², Me (Q1–Q3)	23,7 (21,7–27,3)
Набор массы, кг, Me (Q1–Q3)	0 (0–5)
Набор массы, абс. (%)	33 (31,7)
Снижение массы, кг, Me (Q1–Q3)	0 (0–0)
Снижение массы, абс. (%)	5 (4,8)
<b>Гинекологический статус</b>	
Менархе, Me (Q1–Q3)	13 (12–14)
Количество беременностей, Me (Q1–Q3)	2 (1–3,5)
Количество родов, Me (Q1–Q3)	1 (1–2)
Количество выкидышей, Me (Q1–Q3)	0 (0–0)
Наличие выкидыша в анамнезе, абс. (%)	20 (19,2)
Количество абортов, Me (Q1–Q3)	0 (0–2)
Наличие аборта в анамнезе, абс. (%)	50 (48,1)
Осложнения, абс. (%)	0 (0)
АМК, абс. (%)	13 (12,5)
Прием гозерелина, абс. (%)	67 (64,4)
Менопауза, абс. (%)	47 (45,2)
<b>Статус эндометрия</b>	
M-эхо, Me (Q1–Q3)	5 (3–7)
Гиперплазия эндометрия, абс. (%)	21 (20,2)
ПЭ, абс. (%)	13 (12,5)
<b>Мутационный статус</b>	
BRCA 1, абс. (%)	5 (4,8)
BRCA 2, абс. (%)	5 (4,8)
CHEK 2, абс. (%)	9 (8,7)
BRCA 1, 2, абс. (%)	1 (1)
BRCA 1 и CHEK 2, абс. (%)	2 (1,9)
BRCA 2 и CHEK 2, абс. (%)	2 (1,9)
Ki 67, Me (Q1–Q3)	25 (15–40)
<b>TNM</b>	
T, Me (Q1–Q3)	2 (1–2)
N, Me (Q1–Q3)	0 (0–1)
M, Me (Q1–Q3)	0 (0–0)
Tis, абс. (%)	1 (0,9)
T1, абс. (%)	46 (44,2)
T2, абс. (%)	45 (43,3)
T3, абс. (%)	6 (5,8)
T4, абс. (%)	6 (5,8)
N0, абс. (%)	55 (52,9)
N1, абс. (%)	36 (34,6)
N2, абс. (%)	5 (4,8)
N3, абс. (%)	8 (7,7)
Mx, абс. (%)	2 (1,6)
M0, абс. (%)	118 (98,3)
M1, абс. (%)	0 (0)

Таблица 1. Обобщенные демографические, клинические (гинекологический статус, статус эндометрия, мутационный статус, статус опухоли, методы проведенного лечения, исходы заболевания) и анамнестические (прием ТАМ и НЯ на терапии ТАМ) данные исследуемой группы пациенток (n=104). Окончание Table 1. Overall demographic and clinical data (gynecological status, endometrial status, mutational status, tumor status, treatment, outcome), and medical history (tamoxifen use and adverse events on tamoxifen therapy) of the study patients (n=104). The ending

Показатель, единицы измерения	Значение
<b>Методы проведенного лечения, абс. (%)</b>	
Хирургическое лечение	101 (97,1)
Лучевая терапия	72 (69,2)
Химиотерапия	76 (73,1)
<b>Исходы лечения, абс. (%)</b>	
Без прогрессирования	102 (98,1)
Прогрессирование	2 (1,9)
<b>Прием ТАМ</b>	
Длительность приема ТАМ, Ме (Q1–Q3), дней	335 (144,5–627)
Перерыв приема ТАМ, абс. (%)	2 (1,9)
<b>НЯ на терапии ТАМ, абс. (%)</b>	
Прекращение/нерегулярность менструаций	42 (40,4)
Приливы	70 (67,3)
Приливы умеренные	45 (43,3)
Приливы сильные/очень сильные	25 (24)
Боли в костях	37 (35,6)
Диспепсия	17 (16,3)
Астения	42 (40,4)
Тромбозы	2 (1,9)

выяснилось, что системные проявления не столь значительно преобладают над локальными ( $\Delta 9,6\%$ ).

Следует отметить, что среди всех зарегистрированных НЯ патологические состояния со стороны гинекологической сферы, а именно гиперплазия эндометрия (20,2%), АМК (12,5%) и ПЭ (12,5%), в сумме составляют 45,2% и, соответственно, требуют обращения к врачу-гинекологу для регулярного гинекологического осмотра с целью профилактики и своевременного лечения.

Более подробный анализ пациенток в подгруппах по принципу наличия или отсутствия НЯ на ТАМ показал, что подгруппа пациенток с гиперплазией эндометрия статистически значимо чаще имела проявления АМК (52,4 и 2,4% соответственно;  $p=0,011$ ) и чаще страдала от астении (66,7 и 33,7% соответственно;  $p=0,011$ ), чем подгруппа пациенток без гиперплазии эндометрия. С другой стороны у пациенток с АМК статистически значимо чаще выявлялась гиперплазия эндометрия (84,6 и 11% соответственно;  $p<0,001$ ), они чаще страдали от сильных или очень сильных приливов (53,8 и 19,8% соответственно;  $p=0,013$ ) и чаще имели проявления астении (69,2 и 36,3% соответственно;  $p=0,034$ ), чем пациентки без АМК. А в подгруппе пациенток с ПЭ отмечалось значимо большее снижение массы тела ( $p<0,001$ ).

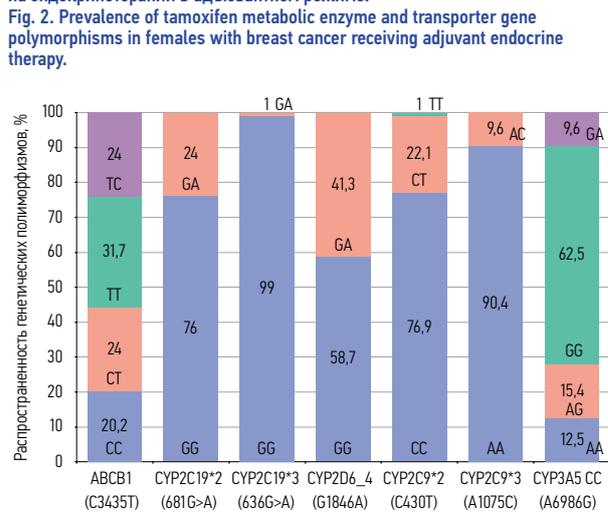
Результаты генетического тестирования в виде оценки носительства генетических полиморфизмов ферментов биотрансформации и транспортеров в изучаемой выборке в обобщенном виде представлены на рис. 2.

В исследуемой выборке преобладали следующие аллельные варианты: *TT* гена *ABCB1* (*C3435T*), *GG* полиморфизма гена *CYP2C19\*2* (*681G>A*), *GG* полиморфизма гена *CYP2C\*3* (*636G>A*), *GG* полиморфизма гена *CYP2D6\_4* (*G1846A*), *CC* полиморфизма гена *CYP2C9\*2* (*C430T*), *AA* полиморфизма гена *CYP2C9\*3* (*A1075C*) и *GG* полиморфизма гена *CYP3A5* (*A6986G*).

Рис. 1. Распространенность НЯ на фоне приема ТАМ. Fig. 1. Adverse events rate during tamoxifen therapy.



Рис. 2. Распространенность носительства полиморфизмов генов ферментов метаболизма и транспортеров ТАМ у женщин с РМЖ, находящихся на эндокринотерапии в адъювантном режиме. Fig. 2. Prevalence of tamoxifen metabolic enzyme and transporter gene polymorphisms in females with breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy.



Далее проведен анализ полученных данных генетического тестирования в зависимости от наличия или отсутствия НЯ на ТАМ, обобщенные результаты которых представлены в табл. 2.

Данные нашего исследования, полученные при сравнении подгрупп пациенток с НЯ, показали, что у пациенток с приливами (68,6 и 38,2% соответственно;  $p=0,003$ ), болями в костях (73 и 50,7% соответственно;  $p=0,028$ ), а также с диспепсией (82,4 и 54% соответственно;  $p=0,034$ ) значимо чаще встречался аллель *GG* гена *CYP2D6\*4* (*G1846A*), характерный для фенотипа «быстрых метаболизаторов», и значимо реже – гетерозиготный вариант аллеля *GA* данного гена, характерный для фенотипа «промежуточного метаболизатора», что в дальнейшем может существенно повлиять на исходы лечения. Пациенток с аллельным вариантом *AA* гена *CYP2D6\*4* (*G1846A*), характерного для фенотипа «медленных метаболизаторов», в нашем исследовании не обнаружено. Полученные данные согласуются с результатами работы W. Irvin и соавт., продемонстрировавшей более высокие уровни концентрации эндокифина в начале исследования в группе экстенсивных (или быстрых) метаболизаторов, чем в группах промежуточных и медленных метаболизаторов ( $p<0,001$ ), что потребовало увеличения дозы ТАМ в 2 раза (с 20 до 40 мг) в группах промежуточных и медленных метаболизаторов для достижения терапевтического уровня концентрации основного метаболита [5]. Важность фармакогенетического тестирования по *CYP2D6\*4* (*G1846A*) продемонстрирована в исследовании ABCSG8, в котором пациентки с 2 медленными аллелями и с 1 медленным аллелем имели достоверно более высокую вероятность неблагоприятного исхода в течение 5 лет, чем участницы с 2 нормальными аллелями [9]. Исследование W. Schroth и соавт. показало значительно более высокий риск рецидивирования у гетерозиготных экстенсивных и промежуточных метаболизаторов, а также у медленных метаболизаторов по сравнению с

Таблица 2. Обобщенные данные по нежелательным лекарственным явлениям на фоне эндокринотерапии TAM в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования  
 Table 2. Summary of adverse events during endocrine therapy with tamoxifen by the results of pharmacogenetic testing

НЖ/лен, абс. (%)	ABCВ1 (С3435Т)				СУРС19*2 (681G>A)				СУРС19*3 (636G>A)				СУРС2D6_4 (G1846A)				СУРС29*2 (С430Т)				СУРС29*3 (A1075C)				СУРСA5 CC (A6986G)			
	CC	CT	TT	TC	GG	GA	GA	GA	GG	GA	GA	GA	GG	GA	GA	GA	CT	TT	AA	AA	AC	AA	AG	AG	AG	AG	GA	
Всего	21 (20,2)	25 (24)	33 (31,7)	25 (24)	79 (76)	25 (24)	103 (99)	1 (1)	61 (58,7)	43 (41,3)	80 (76,9)	23 (22,1)	1 (1)	94 (90,4)	10 (9,6)	13 (12,5)	16 (15,4)	65 (62,5)	10 (9,6)									
Приливы	Есть	18 (25)	25 (34,7)	11 (15,3)	56 (77,8)	16 (22,2)	72 (100)	0 (0)	50 (69,4)	22 (30,6)	54 (75)	17 (23,6)	1 (1,4)	67 (93,1)	5 (6,9)	9 (12,5)	13 (18,1)	43 (59,7)	7 (9,7)									
	Нет	7 (14,6)	7 (14,6)	12 (25)	33 (68,8)	15 (31,3)	46 (95,8)	2 (4,2)	16 (33,3)	32 (66,7)	38 (79,2)	10 (20,8)	0 (0)	41 (85,4)	7 (14,6)	4 (8,3)	3 (6,3)	37 (77,1)	4 (8,3)									
<i>p</i>	0,169	0,169	0,259	<0,001*	0,268	0,268	0,158	<0,001*	0,002*	0,001*	0,597	0,721	1,000	0,218	0,218	0,560	0,098	0,048*	1,000									
Боли в костях	Есть	7 (17,5)	13 (32,5)	5 (12,5)	28 (70)	12 (30)	38 (95)	2 (5)	30 (75)	10 (25)	32 (80)	7 (17,5)	1 (2,5)	40 (100)	0 (0)	8 (20)	9 (22,5)	21 (52,5)	2 (5)									
	Нет	18 (22,5)	12 (15)	22 (27,5)	61 (76,3)	19 (23,8)	80 (100)	0 (0)	36 (45)	44 (55)	60 (75)	20 (25)	0 (0)	68 (85)	12 (15)	5 (6,3)	7 (8,8)	59 (73,8)	9 (11,3)									
<i>p</i>	0,636	0,033*	0,263	0,009*	0,461	0,461	0,109	0,002*	0,002*	0,002*	0,650	0,487	0,333	0,008*	0,008*	0,031*	0,048*	0,02*	0,333									
Диспепсия	Есть	3 (15,8)	4 (21,1)	11 (57,9)	14 (73,7)	5 (26,3)	19 (100)	0 (0)	16 (84,2)	3 (15,8)				18 (94,7)	1 (5,3)													
	Нет	22 (21,8)	21 (20,8)	26 (25,7)	75 (74,3)	26 (25,7)	99 (98)	2 (2)	50 (49,5)	51 (50,5)				90 (89,1)	11 (10,9)													
<i>p</i>	0,761	1,000	0,013*	0,023*	1,000	1,000	1,000	0,006*	0,006*	0,006*	0,006*	0,006*	0,006*	0,006*	0,006*	0,006*	0,006*	0,006*	0,688									
Астения	Есть	8 (17,8)	12 (26,7)	15 (33,3)	30 (66,7)	15 (33,3)	45 (100)	0 (0)	26 (57,8)	19 (42,2)	30 (66,7)	14 (31,1)	1 (2,2)	44 (97,8)	1 (2,2)	8 (17,8)	7 (15,6)	28 (62,2)	2 (4,4)									
	Нет	17 (22,7)	13 (17,3)	22 (29,3)	59 (78,7)	16 (21,3)	73 (97,3)	2 (2,7)	40 (53,3)	35 (46,7)	62 (82,7)	13 (17,3)	0 (0)	64 (85,3)	11 (14,7)	5 (6,7)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)									
<i>p</i>	0,644	0,251	0,646	0,316	0,146	0,146	0,527	0,636	0,636	0,636	0,045*	0,08	0,375	0,03*	0,072	0,590	0,424	0,206										
ПЗ	Есть	1 (7,7)	4 (30,8)	7 (53,8)	11 (84,6)	2 (15,4)	13 (100)	0 (0)	10 (76,9)	3 (23,1)	11 (84,6)	2 (15,4)	0 (0)	12 (92,3)	1 (7,7)	2 (15,4)	4 (30,8)	6 (46,2)	1 (7,7)									
	Нет	24 (22,4)	21 (19,6)	30 (28)	78 (72,9)	29 (27,1)	105 (98,1)	2 (1,9)	56 (52,3)	51 (47,7)	81 (75,7)	25 (23,4)	1 (0,9)	96 (89,7)	11 (10,3)	11 (10,3)	12 (11,2)	74 (69,2)	10 (9,3)									
<i>p</i>	0,297	0,467	0,107	0,110	0,511	0,511	1,000	0,139	0,139	0,139	0,730	0,730	1,000	1,000	0,632	0,072	0,122	1,000										
Гиперплазия эндометрия	Есть	3 (12,5)	3 (12,5)	12 (50)	19 (79,2)	5 (20,8)	24 (100)	0 (0)	17 (70,8)	7 (29,2)	16 (66,7)	8 (33,3)	0 (0)	24 (100)	0 (0)	1 (4,2)	2 (8,3)	19 (79,2)	2 (8,3)									
	Нет	22 (22,9)	22 (22,9)	25 (26)	70 (72,9)	26 (27,1)	94 (97,9)	2 (2,1)	49 (51)	47 (49)	76 (79,2)	19 (19,8)	1 (1)	84 (87,5)	12 (12,5)	12 (12,5)	14 (14,6)	61 (63,5)	9 (9,4)									
<i>p</i>	0,4	0,4	0,028*	1,000	0,611	0,611	1,000	0,081	0,081	0,081	0,279	0,176	1,000	0,121	0,461	0,523	0,225	1,000										
АМК	Есть	3 (20)	3 (20)	8 (53,3)	11 (73,3)	4 (26,7)	15 (100)	0 (0)	12 (80)	3 (20)	10 (66,7)	5 (33,3)	0 (0)	15 (100)	0 (0)	2 (13,3)	3 (20)	8 (53,3)	2 (13,3)									
	Нет	22 (21)	22 (21)	29 (27,6)	32 (30,5)	27 (25,7)	103 (98,1)	2 (1,9)	54 (51,4)	51 (48,6)	82 (78,1)	22 (21)	1 (1)	93 (88,6)	12 (11,4)	11 (10,5)	13 (12,4)	72 (68,6)	9 (8,6)									
<i>p</i>	1,000	1,000	0,07 (0,044*)	0,065	1,000	1,000	1,000	0,051	0,051	0,051	0,338	0,324	1,000	0,358	0,666	0,421	0,255	0,627										
Менопауза	Есть	17 (30,4)	12 (21,4)	13 (23,2)	42 (75)	14 (25)	56 (100)	0 (0)	34 (60,7)	22 (39,3)	44 (78,6)	11 (19,6)	1 (1,8)	50 (89,3)	6 (10,7)	4 (7,1)	11 (19,6)	41 (73,2)	0 (0)									
	Нет	8 (12,5)	13 (20,3)	24 (37,5)	47 (73,4)	17 (26,6)	62 (96,9)	2 (3,1)	32 (50)	32 (50)	48 (75)	16 (25)	0 (0)	58 (90,6)	6 (9,4)	9 (14,1)	5 (7,8)	39 (60,9)	11 (17,2)									
<i>p</i>	0,016*	0,881	0,091	0,566	1,000	1,000	0,498	0,239	0,239	0,239	0,644	0,518	0,467	1,000	0,255	0,065	0,155	0,001*										

Таблица 3. Сравнение аллелей ABCB1, CYP2D6\*4, CYP2C9\*2, CYP3A5 между подгруппами пациентов с диспепсией и без (показаны только достоверные различия) с определением достоверности различий внутри подгрупп

Table 3. Comparison of ABCB1, CYP2D6\*4, CYP2C9\*2, and CYP3A5 alleles between patient subgroups with and without dyspepsia (only significant differences are shown) with the determination of the significance of differences within subgroups

Ген/аллель, абс. (%)	Группа с диспепсией (n=17)	Группа без диспепсии (n=87)	P
<b>ABCB1 (C3435T)</b>			
TT	9 (52,9)	24 (27,6)	0,05*
<b>CYP2D6 4 (G1846A)</b>			
GA	3 (17,6)	40 (46)	0,034*
GG	14 (82,4)	47 (54)	0,034*
<b>CYP2C9*2 (C430T)</b>			
CC	9 (52,9)	71 (81,6)	0,022* p <sub>1-2</sub> =0,007*
CT	8 (47,1)	15 (17,2)	
TT	0 (0)	1 (1,1)	
<b>CYP3A5 CC (A6986G)</b>			
AA	6 (35,3)	7 (8)	0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>3-4</sub> =0,004*
AG	3 (17,6)	13 (14,9)	
GG	4 (23,5)	61 (70,1)	

\*Статистически значимая закономерность (p<0,05).

гомозиготными экстенсивными метаболиторами [10]. Однако существует множество крупных исследований, не подтвердивших данную связь, что привело к разногласиям в рекомендациях по практическому применению генетического исследования полиморфизмов CYP2D6 в качестве решающего инструмента при определении оптимальной стратегии адьювантной эндокринотерапии, например, что медленным и промежуточным метаболиторами, выявленным по результатам генетического исследования CYP2D6, необходимо рассмотреть вопрос о замене TAM на препарат из группы ингибиторов ароматазы и/или избегать одновременного использования ингибиторов CYP2D6 из-за повышенного риска рецидива РМЖ, как рекомендует Голландская группа [11].

При сравнении аллелей гена CYP3A5 CC (A6986G) в отдельных подгруппах, установлено, что при выявлении аллеля AA CYP3A5 CC (A6986G) значимо возрастает вероятность появления диспепсии, чем при выявлении аллеля GG (p<sub>1-3</sub><0,001); табл. 3. Кроме того, при наличии диспепсии статистически значимо увеличивается вероятность выявления аллеля GA CYP3A5 CC (A6986G), чем GG (p<sub>3-4</sub>=0,004); см. табл. 3. Также следует отметить, что у пациенток в менопаузе реже встречался аллель GA гена CYP3A5 CC (A6986G), чем GG (p=0,001); см. табл. 2. Полученные данные согласуются с исследованием M. Goetz, в котором наблюдалось некоторое снижение концентрации эндоксифена в плазме у гомозигот по CYP3A5\*3 относительно пациентов, имеющих хотя бы одну активную аллель CYP3A5\*1 [12], а также с данными B. Khan и соавт., где аллельный вариант CYP3A5\*3/\*3 статистически значимо был связан с метаболическими соотношениями 4-ОН-тамоксифен/тамоксифен и эндоксифен/тамоксифен [6]. Однако клиническое значение данного полиморфизма, а именно связи между носительством аллеля CYP3A5\*3 и изменениями RFS, DFS, EFS и/или OS, не определено до сих пор [6].

При сравнении аллелей CYP2C9\*2 (C430T) в отдельных подгруппах установлено, что у пациенток с аллелем CT гена CYP2C9\*2 (C430T) чаще отмечается диспепсия по сравнению с пациентками с аллелем CC CYP2C9\*2 (C430T); p=0,007; см. табл. 2, 3. А аллель AA гена CYP2C9\*3 (A1075C) статистически значимо чаще встречался в подгруппе пациенток с болями в костях (p=0,013); см. табл. 2. Полученные

данные подтверждают снижение метаболической активности CYP2C9 при носительстве \*2 и \*3 аллельных вариантов. При этом у носителей аллелей CYP2C9\*2 и/или CYP2C9\*3 по сравнению с гомозиготными носителями дикого типа гена в некоторых исследованиях обнаружено статистически значимое снижение концентрации активных метаболитов TAM [13].

Что касается генов, ответственных за транспортировку TAM в организме человека, то, анализируя данные, полученные при сравнении подгрупп пациенток с приливами и без, установлено, что у пациенток в группе с приливами статистически значимо реже встречался аллель TC гена ABCB1 (C3435T); p=0,007; см. табл. 2, а в подгруппе пациенток с диспепсией значимо чаще встречался аллель TT ABCB1 (C3435T), чем в группе без диспепсии (p=0,05); см. табл. 2, 3. Стоит отметить, что у пациенток в менопаузе значимо чаще выявлялся аллель CC ABCB1 (C3435T); p=0,016). По данным научной литературы, продукт гена ABCB1 участвует в распределении TAM по организму и может быть причиной резистентности к изучаемому препарату, а его клинически значимый активный метаболит эндоксифен является субстратом P-гр in vitro и in vivo. Таким образом, P-гр может иметь значение для устойчивости к тамоксифену/эндоксифену при P-гр-положительном РМЖ и опухолях, расположенных за функциональным гематоэнцефалическим барьером [14]. Например, в небольшом исследовании I. Sensorn и соавт. (2016 г.) продемонстрировано, что пациентки с гетерозиготным генотипом ABCB1 имеют более высокий риск рецидива РМЖ в течение жизни за счет того, что полиморфизмы ABCC2 и ABCB1 независимо связаны с костным метастазированием, поэтому им необходимо тщательное динамическое наблюдение [15].

## Заключение

Проанализировав полученные данные, можно констатировать, что среди клинических проявлений осложнений эндокринотерапии TAM выделяются системные и локальные (со стороны гинекологической сферы) проявления с небольшим преимуществом системных.

По результатам проведенного ассоциативного анализа гипотеза о роли генетических полиморфизмов системы цитохромов CYP и транспортеров Pg TAM в развитии побочных эффектов эндокринотерапии РМЖ подтвердилась частично, так как достоверные связи получены не для всех изучаемых НЯ, а только для приливов, болей в костях, диспепсии и астении, свидетельствующих о клинической значимости различных генетических полиморфизмов CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 и ABCB1, в большей степени отвечающих за повышенные уровни концентрации TAM и его метаболитов в плазме. Такие проявления токсичности TAM, как гиперплазия эндометрия, АМК и ПЭ, не продемонстрировали связей с генетическими данными, а показали достоверные связи с некоторыми клиническими проявлениями заболевания. Выявленная нами среди НЯ значительная распространенность (почти половина испытываемых) патологических состояний со стороны гинекологической сферы (гиперплазия эндометрия, АМК и ПЭ), которые можно объединить в группу гиперпластических процессов эндометрия, позволяет трактовать их как отдаленные проявления токсичности TAM и требует более пристального внимания врачей-гинекологов для профилактики и своевременного лечения. На наш взгляд, наличие ярко выраженных НЯ свидетельствует о высокой концентрации активных метаболитов и эффективности терапии TAM, что может препятствовать достаточной приверженности пациенток, требовать коррекции терапии, дополнительной профилактики и лечения гинекологической патологии. Однако полное отсутствие НЯ может косвенно свидетельствовать о недостаточной фармакологической активности препарата из-за наличия одной или нескольких клинически значимых мутаций в генах системы цитохрома P450 и P-гликопротеина. Необходим дальнейший

комплексный анализ с возможным математическим моделированием риска развития НЯ на ТАМ. Таким образом, 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 проведения более эффективной и безопасной фармакотерапии.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №1 от 17.01.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol № 1 dated 17.01.2017). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Благодарности.** Коллектив авторов выражает благодарность всему коллективу НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО под руководством доктора биологических наук Е.А. Гришиной.

**Acknowledgements.** The team of authors expresses gratitude to the entire team of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education under the leadership of EA Grishina, Doctor of Biological Sciences.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771–84. DOI:10.1016/s0140-6736(11)60993-8
2. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;37(5):423–38. DOI:10.1200/JCO.2018.01160
3. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700–12. DOI:10.1093/annonc/mdx308
4. Cronin-Fenton DP, Damkier P. Tamoxifen and CYP2D6: A Controversy in Pharmacogenetics. *Adv Pharmacol San Diego Calif*. 2018;83:65–91. DOI:10.1016/bs.apha.2018.03.001
5. Irvin WJ, Walko CM, Weck KE, et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3232–9. DOI:10.1200/JCO.2010.31.4427
6. 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;11(3):312–21. DOI:10.1111/cts.12542
7. Drögemöller BI, Wright GEB, Shih J, et al. CYP2D6 as a treatment decision aid for ER-positive non-metastatic breast cancer patients: a systematic review with accompanying clinical practice guidelines. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(3):521–2. DOI:10.1007/s10549-018-5027-0
8. Ahern TP, Collin LJ, Baurley JW, et al. Metabolic pathway analysis and effectiveness of tamoxifen in Danish breast cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(3):582–90. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-19-0833
9. Goetz M, Suman VJ, Hoskin TL, 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
10. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*. 2009;302(13):1429–36. DOI:10.1001/jama.2009.1420
11. Swen JJ, 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
12. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9312–8. DOI:10.1200/JCO.2005.03.3266
13. 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;73:1181–8. DOI:10.1007/s00280-014-2453-5
14. Iusuf D, Teunissen SF, Wagenaar E, et al. P-Glycoprotein (ABCB1) Transports the Primary Active Tamoxifen Metabolites Endoxifen and 4-Hydroxytamoxifen and Restricts Their Brain Penetration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;337(3):710–7. DOI:10.1124/jpet.110.178301
15. Sensorn I, Sukasem C, Sirachainan E, et al. ABCB1 and ABCB2 and the risk of distant metastasis in Thai breast cancer patients treated with tamoxifen. *Oncol Targets Ther*. 2016;9:212–9. DOI:10.2147/OTT.S100905

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022