

# Влияние полиморфизмов гена CYP2C19 на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена

М.И.Савельева<sup>✉1,2</sup>, А.К.Игнатова<sup>2</sup>, Ю.С.Панченко<sup>2</sup>, И.А.Урванцева<sup>2</sup>, И.В.Поддубная<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉marinasavelyeva@mail.ru

Тамоксифен относится к селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов и широко применяется в лечении эстрогензависимых опухолей молочной железы. Аджьювантная терапия тамоксифеном значительно снижает риск рецидива и улучшает выживаемость пациенток с раком молочной железы. Однако прослеживается индивидуальная изменчивость ответа на лекарственную терапию тамоксифеном. Одной из причин данной изменчивости, вероятно, является генетический полиморфизм ферментов I фазы биотрансформации тамоксифена – цитохрома P450, которые отвечают за превращение тамоксифена в его активные метаболиты. Варианты нуклеотидных последовательностей генов, кодирующих ферменты со сниженной или отсутствующей ферментативной активностью, могут быть ассоциированы с более низкой концентрацией активных метаболитов тамоксифена в крови, что, в свою очередь, может оказывать негативное влияние на эффективность терапии. Фармакогенетический подход представляется перспективным инструментом персонализированной медицины и, вероятно, в будущем сможет помочь персонализировать фармакотерапию рака молочной железы. В этом обзоре мы проанализируем информацию, имеющуюся на данный момент, о влиянии полиморфизмов гена CYP2C19 на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена.

**Ключевые слова:** тамоксифен, CYP2C19, рак молочной железы, фармакогеномика, фармакокинетика.

**Для цитирования:** Савельева М.И., Игнатова А.К., Панченко Ю.С. и др. Влияние полиморфизмов гена CYP2C19 на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена. Современная Онкология. 2017; 19 (2): 28–32.

## Review

### Perspectives of pharmacogenetics approach to personalized tamoxifen therapy

M.I.Savelyeva<sup>✉1,2</sup>, A.K.Ignatova<sup>2</sup>, Yu.S.Panchenko<sup>2</sup>, I.A.Urvantseva<sup>2</sup>, I.V.Poddubnaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉marinasavelyeva@mail.ru

## Abstract

Tamoxifen is a selective modulator of estrogen receptors and is widely used in receptor-a-positive breast cancer treatment. Adjuvant tamoxifen treatment substantially reduces breast cancer relapse and mortality rates. However, high interindividual variability in response is observed. One of the causes of this variability may be genetic polymorphisms of the cytochrome P450 (CYP) enzymes, which are responsible for the formation of tamoxifen active metabolites. Polymorphisms of genes encoding the enzymes with decreased or absent activity could be associated with lower tamoxifen active metabolites concentration in serum and consequently reduce the effectiveness of treatment. Pharmacogenetic approach is a promising tool of personalized medicine and may help personalize pharmacotherapy of breast cancer in the future. Throughout this review we analyze the up-to-date information on the influence of the gene CYP2C19 polymorphisms that they have on pharmacokinetic and pharmacodynamic of tamoxifen.

**Key words:** tamoxifen, CYP2C19, breast cancer, pharmacogenomics, pharmacogenetics.

**For citation:** Savelyeva M.I., Ignatova A.K., Panchenko Yu.S. et al. Perspectives of pharmacokinetics approach to personalized tamoxifen therapy. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (20): 28–32.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является чрезвычайно частой онкологической патологией и поражает как минимум каждую 10-ю женщину в развитых странах. В связи с тем что в 60–70% случаев РМЖ является гормонозависимым, эндокринотерапия занимает важнейшее место в арсенале методов адьювантного лечения. Существует два основных класса эндокринотерапии: селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) и ингибиторы ароматазы (ИА). Тамоксифен является наиболее распространенным представите-

лем СМЭР и широко применяется в терапии эстрогензависимых (ЭР+) опухолей молочной железы.

В 2010 г. комитетом Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) по обновлению рекомендаций для женщин в постменопаузе из двух классов гормональной терапии предпочтение было отдано использованию ИА как в качестве монотерапии, так и последовательного применения после тамоксифена [1]. В то же время у пациенток в пременопаузе ИА применяться не могут: снижение концентрации эстрогенов

в крови у женщин с функционирующими яичниками по механизму отрицательной обратной связи приведет к стимуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и к повышению стимуляции яичников фолликулостимулирующим гормоном, что перевесит подавляющий эффект ИА на синтез эстрогенов [2]. Таким образом, тамоксифен остается препаратом выбора у женщин с ЭР+ опухолями молочной железы, находящихся в периоде пре- или перименопаузы. Адювантная терапия тамоксифеном значительно снижает риск рецидива и улучшает выживаемость пациенток с РМЖ, что подтверждается большим количеством рандомизированных клинических исследований [3, 4].

Однако даже среди пациенток с ЭР+ карциномами молочной железы прослеживается индивидуальная изменчивость ответа на лекарственную терапию тамоксифеном [5]. Одной из причин данной изменчивости может быть генетический полиморфизм ферментов I фазы биотрансформации тамоксифена – цитохрома P450. При помощи ферментов цитохрома P450 тамоксифен превращается в свои активные метаболиты. Гидроксилированные метаболиты тамоксифена 4-гидрокситамоксифен (4ОНtam) и эндоксифен (4ОНNDtam) по сравнению с тамоксифеном обладают в 100 раз большим сродством по отношению к  $\alpha$ -эстрогеновым рецепторам (ER $\alpha$ ) и в 30–100 раз более высокой активностью в отношении подавления пролиферации опухолевых клеток молочной железы. Поскольку концентрация в плазме эндоксифена превышает плазменную концентрацию 4-гидрокситамоксифена, предполагается, что именно эндоксифен является главным метаболитом тамоксифена [6, 7]. В образовании эндоксифена ключевую роль играет фермент CYP2D6 [8]. Хотя Единая национальная онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) и ASCO в настоящее время не рекомендуют применять генотипирование CYP2D6 для рутинного подбора эндокринотерапии РМЖ [9], накоплено большое количество работ, подтверждающих значимость этого фермента в метаболизме тамоксифена [10–12].

Тем не менее очевидно, что метаболизм тамоксифена представляет собой более сложный процесс, чем исключительно превращение в эндоксифен при помощи CYP2D6, в котором принимают участие и другие ферменты цитохрома P450 (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5), а также ферменты II фазы биотрансформации ксенобiotиков [13]. Таким образом, существуют и другие важные, но менее изученные метаболические пути, вовлеченные в образование активных метаболитов тамоксифена.

В данном обзоре рассматривается влияние активности фермента CYP2C19 на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена.

## Методы исследования

**Методы поиска.** Был проведен информационный поиск источников, опубликованных в электронной базе данных PubMed/MEDLINE с 2007 по 2017 г., с использованием комбинации слов – Tamoxifen and CYP2C19.

**Критерии отбора источников.** Были включены исследования, изучающие влияние полиморфизмов гена, кодирующего фермент CYP2C19, на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена, в которых участвовали женщины как в пре-, так и в постменопаузе с ER $\alpha$ -положительным РМЖ, какое-то время находившиеся на терапии тамоксифеном. Стадия РМЖ, режим и срок приема препарата, наличие или отсутствие контрольной группы не учитывались. Таким образом, в данный обзор были включены практически все доступные источники, в которых оценивалось влияние генотипа CYP2C19 на плазменные концентрации тамоксифена и его метаболитов, а также на эффективность терапии тамоксифеном.

**Дизайн настоящего обзора.** На начальном этапе были доступны 46 ссылок, имеющих сочетание ключевых слов, использованных в поиске литературы. На следующем этапе произведена сортировка обзоров, редакторских статей, авторских комментариев и практических рекомендаций. Далее абстракты 30 ссылок были подвергнуты первичному реферативному анализу; 11 источников были исключены из-

за неполного соответствия (в частности, изучались другие лекарственные препараты) и еще 1 источник – из-за недоступности на английском языке. В 2 исследованиях, Serrano и соавт. (2010 г.) и Markiewicz и соавт. (2013 г.), получивших отрицательные результаты относительно влияния генотипа CYP2C19 на исход у пациенток, принимающих тамоксифен, не все включенные пациентки имели ER $\alpha$ -положительный статус опухоли, и не было понятно, учитывался ли он при генотипировании; эти исследования также были исключены. В итоге 16 источников были использованы для обзора литературы.

## Влияние полиморфизмов CYP2C19 на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена

Фермент CYP2C19, по-видимому, играет наибольшую роль в реакции гидроксилирования тамоксифена в 4-гидрокситамоксифен [14]. Он также участвует в реакциях превращения 4-гидрокситамоксифена в эндоксифен и тамоксифена в N-десметилтамоксифен [15].

На основании генотипа CYP2C19 можно выделить 3 варианта активности фермента [16]:

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

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

Принцип, лежащий в основе фармакогеномики тамоксифена, заключается в том, что варианты нуклеотидных последовательностей генов, кодирующих ферменты с измененной активностью, ассоциированы с изменением концентраций активных метаболитов тамоксифена в плазме крови, что, в свою очередь, может оказывать влияние на эффективность терапии. Соответственно, у фенотипов PM по CYP2C19 можно ожидать более низкие концентрации активных метаболитов по сравнению с таковыми у EM, что может означать недостаточную эффективность терапии тамоксифеном. И, наоборот, у UM предполагаются более высокие концентрации активных метаболитов и высокая эффективность лечения.

## Фармакокинетика

Многие исследователи пытались оценить влияние различных аллельных вариантов CYP2C19 на концентрации активных метаболитов тамоксифена.

## Влияние на концентрации тамоксифена, 4-гидрокситамоксифена и эндоксифена

J.Gjerde и соавт. (2010 г.) в своем исследовании показали, что отношение 4-гидрокситамоксифен/тамоксифен находится в прямой зависимости от уровня метаболической активности CYP2C19 ( $p=0,004$ ). Эти данные подтверждают предположение об особой роли фермента в гидроксилировании тамоксифена. Более того, в группах, различающихся по уровню метаболической активности CYP2C19, авторы провели подгрупповой анализ с учетом фенотипа CYP2D6 и пришли к выводу, что фенотип CYP2D6 влияет на отношение 4-гидрокситамоксифен/тамоксифен только у лиц с нормальной метаболической активностью CYP2C19 ( $p=0,036$ ), тогда как у носителей аллеля CYP2C19\*17, ассоциированного с повышенной метаболической активностью фермента, такого влияния не прослеживается ( $p=0,403$ ) [17].

M.Zafra-Ceres и соавт. (2013 г.), изучавшие влияние полиморфизмов CYP2D6 на фармакокинетику тамоксифена в испанской популяции, генотипировали обладателей фенотипа PM по CYP2D6, имевших более низкие концентрации 4-гидрокситамоксифена и эндоксифена, по CYP2C19. Все PM по CYP2D6 оказались носителями аллельных вариантов CYP2C19\*1\*1 и \*1\*2 (фенотипически – EM), что, по мнению авторов, может означать отсутствие влияния генотипа CYP2C19 на концентрацию эндоксифена [18]. Однако делать такой вывод, по нашему мнению, не совсем корректно. Можно лишь предположить, что у лиц с нормальной метаболической активностью CYP2C19 концентрация эндоксифена

может определяться фенотипом CYP2D6, что в таком случае не противоречит результатам J.Gjerde и соавт.

Интересное исследование было проведено J.Powers и соавт. (2016 г.), которые привлекли во внимание комбинации аллельных вариантов различных генов, а также учли ингибирующее влияние лекарственных средств на ферменты системы цитохрома P450. Авторы сообщили, что концентрация тамоксифена была достоверно выше у пациентов, принимающих ингибиторы CYP2C19 ( $p=0,02$ ), что подтверждает не последнюю роль CYP2C19 в биотрансформации тамоксифена. Заслуживает внимания и тот факт, что у пациентов со сниженной активностью 3 ферментов (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) в исследовании J.Powers и соавт. концентрации эндоксифена были ниже по сравнению с таковыми у пациентов, являвшихся РМ только по CYP2D6 ( $p=0,05$ ) [19].

Другими авторами (J.Lim и соавт., 2011; T.Mürdter и соавт., 2011; J.Lim и соавт. 2016), однако, не было обнаружено статистически значимой связи между генотипом CYP2C19 и концентрациями тамоксифена и его активных метаболитов 4-гидрокситамоксифена и эндоксифена [20–22]. Отрицательный результат по отношению к аллельному варианту CYP2C19\*17, как отмечается некоторыми авторами, может быть объяснен относительно редкой встречаемостью аллеля в популяции [21].

### Влияние на концентрацию норэндоксифена

P.Saladores и соавт. (2015 г.) в своем исследовании, охватывающем пациенток в пременопаузе, показали, что отсутствующая активность CYP2C19 (CYP2C19\*2 и/или \*3) коррелирует со сниженным образованием норэндоксифена из Н,Н-дидесметилтамоксифена (DD-Tam);  $p<0,001$  [22]. Эти результаты были подтверждены J.Lim и соавт. (2016 г.). У носительниц варианта CYP2C19\*2 и 7 связанных с ним однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms – SNP) была выявлена значимая корреляция с более низкими концентрациями норэндоксифена ( $p=0,010$ ), более низким отношением норэндоксифен/Н,Н-дидесметилтамоксифен – MRNorEND/NDDM ( $p<0,00001$ ) и отношением норэндоксифен/эндоксифен – MRNorEND/(Z)-END ( $p<0,0001$ ) [23].

Норэндоксифен (Н,Н-дидесметил-4-гидрокситамоксифен) – это метаболит тамоксифена, который по своей аффинности к ЭР значительно уступает 4-гидрокситамоксифену и эндоксифену. Однако приведенные исследования могут иметь для нас значение в связи со следующим. В 2012 г. W.Lu и соавт. впервые сообщили о наличии у некоторых метаболитов тамоксифена способности ингибировать ароматазу [24, 25]. Наиболее выраженной ингибирующая активность оказалась у норэндоксифена. Эти исследования инициировали попытки создать препарат, сочетающий в себе активности двух классов эндокринологической терапии (СМЭР и ИА). Предполагается, что такая комбинация повысит эффективность гормонотерапии, а также позволит снизить частоту побочных эффектов, характерных для препаратов данных классов в отдельности. Наиболее перспективным с этой точки зрения, по-видимому, является норэндоксифен [26, 27].

### Фармакодинамика

Что касается влияния генотипа CYP2C19 на исходы лечения тамоксифеном, к сожалению, большинство исследований, посвященных данному вопросу, относятся к уровню доказательности III, т.е. являются нерандомизированными клиническими исследованиями у ограниченного числа пациентов. В основном это ретроспективные когортные исследования. Когортные исследования включали только пациенток, находящихся на терапии тамоксифеном, и анализировали, влияет ли полиморфизм генов CYP на выживаемость в данной группе. Исследования «случай–контроль» сравнивали частоту рецидивов у носителей вариантных аллелей (случай) и аллелей дикого типа (контроли); и случаи, и контроли также находились на терапии тамоксифеном. Лишь в нескольких исследованиях присутствовали конт-

рольные группы пациенток, не принимающих тамоксифен, что позволяло оценить также прогностический эффект генотипа CYP2C19 в отсутствие эндокринологической терапии.

### Исследования, в которые не включена контрольная группа

M.Okishiro и соавт. (2009 г.) не обнаружили влияния генотипов CYP2C19\*2/\*2, \*3/\*3, \*2/\*3 на безрецидивную выживаемость японских пациенток с РМЖ, получающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии. Также исследовалось влияние генетических вариантов CYP2D6 и CYP2C19 на толщину эндометрия через год после начала терапии тамоксифеном; был получен отрицательный результат [28]. J.Mwinyi и соавт. (2014 г.) получили сходные результаты, придя к выводу, что аллельные варианты CYP2C19, так же как и CYP2C9, не влияют на безрецидивное время (RFT) у пациенток с РМЖ, получающих тамоксифен [29]. Двумя группами исследователей (A.Mouyer и соавт., 2011; M.Chamnanrhop и соавт., 2013) были получены отрицательные результаты относительно влияния генотипа CYP2C19 на безболезненную выживаемость (DFS) [30, 31], как отмечается самими авторами, возможно, из-за малого размера выборок и небольшого числа пациенток с полиморфизмами данного гена в них.

Исследование R.Ruiter и соавт. (2010 г.) являлось единственным, где авторы получили статистически значимые результаты относительно связи генотипа CYP2C19 с общей выживаемостью (OS). Из 80 женщин, получающих тамоксифен по поводу РМЖ, носительницы аллеля CYP2C19\*2, в противоположность ожиданиям авторов, имели лучшую OS по сравнению с носительницами аллеля дикого типа (отношение рисков – OR 0,26, 95% доверительный интервал – ДИ 0,08–0,87) [32].

### Исследования, в которые включена контрольная группа

Наиболее показательным с этой точки зрения является исследование K.Veelen и соавт. (2013 г.). По своему дизайну это рандомизированное контролируемое исследование; авторами изучалась прогностическая значимость аллельного варианта CYP2C19\*2 у женщин в постменопаузе, получающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии. Они разделили пациенток на 4 подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия изучаемого аллельного варианта и наличия/отсутствия указанной терапии. У пациенток, принимавших тамоксифен и имевших хотя бы один CYP2C19\*2 аллельный вариант, увеличивается безрецидивный интервал (OR 2,77,  $p=0,01$ ), тогда как в отсутствие адъювантной терапии тамоксифеном такие пациентки имели худший прогноз по сравнению с носительницами аллелей дикого типа [33]. Авторы объясняют это тем, что фермент CYP2C19 принимает участие также в катаболизме эстрогена (E1). Отсутствие метаболической активности CYP2C19\*2 приводит к повышению уровня эстрогенов и, соответственно, повышенной предрасположенности к развитию опухолей, зависящих от эстрогенного сигналинга. Таким образом, эти пациентки, вероятно, становятся более чувствительными к антиэстрогенной терапии.

Контрольные группы пациенток, не принимающих тамоксифен, присутствовали еще в двух исследованиях. В исследовании W.Schroth и соавт. (2007 г.) носительство аллельного варианта CYP2C19\*17 пациентками из группы, принимающей тамоксифен, было ассоциировано со значительно меньшим риском рецидива по сравнению с контрольной группой (отношение шансов 0,46; 95% ДИ 0,25–0,86;  $p=0,03$ ). Также у носителей CYP2C19\*17, находящихся на терапии тамоксифеном, достоверно увеличивались RFT (OR 0,45; 95% ДИ 0,21–0,92;  $p=0,03$ ), бессобытийная выживаемость – EFS (OR 0,58; 95% ДИ 0,32–1,01;  $p=0,05$ ) и имелась тенденция к увеличению OS по сравнению с обладателями генотипов CYP2C19\*1, \*2, \*3. При этом влияния генотипов CYP2C19\*2 и/или \*3 на RFT, EFS и OS установлено не было [34]. В исследовании R.Schaik и соавт. (2011 г.) авторами оценивалось влияние генотипа CYP2C19 на такой фармакодинамический показатель, как время до неблагоприятного исхода



лечения (ТТФ). У гомо- и гетерозигот по CYP2C19\*2 наблюдалось увеличение данного показателя (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57–0,90;  $p=0,004$ ). Даже при учете CYP2D6\*4-статуса, CYP2C19\*2 независимо ассоциировался с повышенным ТТФ. В группе пациенток, систематически не получающих тамоксифен, аллельный вариант CYP2C19\*17 был ассоциирован с более высокой DFS (ОР 0,66; 95% ДИ 0,46–0,95;  $p=0,025$ ) [35].

Большинство упомянутых исследований было включено в метаанализ Lan Bai и соавт. (2014 г.). Метаанализ дает основание сделать вывод о том, что генотип CYP2C19 ассоциирован с DFS пациенток с РМЖ, находящихся на терапии тамоксифеном (отношение шансов 0,54; 95% ДИ 0,34–0,84,  $p=0,013$ ). У пациенток с аллельными вариантами CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 наблюдается увеличение DFS [36].

## Обсуждение

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

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

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

Участием CYP2C19 в катаболизме эстрогенов объясняют свои результаты K.Beelen и соавт. Отсутствие метаболической активности CYP2C19\*2 приводит к повышению уровня эстрогенов и, соответственно, повышенной предрасположенности к развитию опухолей, зависимых от эстрогенного сигналинга. Вследствие повышенной чувствительности к антиэстрогенной терапии у носительниц CYP2C19\*2,

принимающих тамоксифен, прогноз улучшается. Эти наблюдения соотносятся с результатами J.Gjerde и соавт. и S.Justenhoven и соавт.: более высокий уровень эстрогена был обнаружен у гомо- или гетерозигот по аллелю CYP2C19\*2, тогда как ультрабыстрые метаболизаторы по ферменту CYP2C19 (CYP2C19\*17) имели низкий уровень эстрогена и, вероятно, низкий риск рецидива РМЖ [17, 37]. В исследовании P.Shaik и соавт. в группе пациенток, систематически не получавших тамоксифен, аллельный вариант CYP2C19\*17 был ассоциирован с более высокой DFS. Таким образом, генотип CYP2C19\*17 может быть независимым прогностическим фактором благоприятного исхода у пациенток с РМЖ.

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

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

## Заключение

Процесс метаболизма тамоксифена является комплексным. Поэтому оценить вклад метаболической активности одного из ферментов в уровни концентраций активных метаболитов, а тем более в эффективность терапии – задача не из легких. Однако, несмотря на наличие противоречивых результатов, дальнейшее изучение влияния полиморфизмов генов ферментов системы цитохрома P450, в частности CYP2C19, на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена все же представляется перспективным направлением и может помочь персонализировать эндокринотерапию РМЖ в будущем.

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

## Литература/References

1. Burstein HJ, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract* 2010; 6 (5): 243–6.
2. Forrest AR. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1090.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–67.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.

5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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: 771–84.
6. Lim YC, Desta Z, Flockhart DA, Skaar TC. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55: 471–8.
7. Johnson MD1, Zuo H, Lee KH et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 151–9.
8. Desta Z, Ward BA, Soukbova NV, Flockhart DA. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 1062–75.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer version 2.2017 – April 6, 2017.
10. 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; 97:30–9.
11. Borges S, Desta Z, Li L et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 61–74.
12. 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: 5187–93.
13. Brauch H, Mürdter TE, Eichelbaum M, Schwab M. Pharmacogenomics of tamoxifen therapy. *Clin Chem* 2009; 55: 1770–82.
14. Desta Z, Ward BA, Soukbova NV, Flockhart DA. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 1062–75.
15. Brauch H, Mürdter TE, Eichelbaum M, Schwab M. Pharmacogenomics of Tamoxifen Therapy. *Clinical Chemistry* 2009; 55 (10): 1770–82.
16. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database.
17. Gjerde J, Geisler J, Lundgren S et al. Associations between tamoxifen, estrogens, and FSH serum levels during steady state tamoxifen treatment of postmenopausal women with breast cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 313.
18. Zafra-Ceres M, de Haro T, Farez-Vidal E et al. Influence of CYP2D6 Polymorphisms on Serum Levels of Tamoxifen Metabolites in Spanish Women with Breast Cancer. *Int J Med Sci* 2013; 10: 932–7.
19. Powers JL, Buys SS, Fletcher D et al. Multigene and Drug Interaction Approach for Tamoxifen Metabolite Patterns Reveals Possible Involvement of CYP2C9, CYP2C19, and ABCB1. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 1570–81.
20. Lim JS, Chen XA, Singh O et al. Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tamoxifen pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 737–50.
21. Mürdter TE, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L et al; German Tamoxifen and AI Clinicians Group, Eichelbaum M, Schwab M, Brauch H. 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: 708–17.
22. Saladores P, Mürdter T, Eccles D et al. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *Pharmacogenomics J* 2015; 15: 84–94.
23. Lim JS, Sutiman N, Muerdter TE et al. Association of CYP2C19\*2 and associated haplotypes with lower norendoxifen concentrations in tamoxifen-treated Asian breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 1142–52.
24. Lu WJ, Desta Z, Flockhart DA. Tamoxifen metabolites as active inhibitors of aromatase in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 473–81.
25. Lu WJ, Xu C, Pei Z et al. The tamoxifen metabolite norendoxifen is a potent and selective inhibitor of aromatase (CYP19) and a potential lead compound for novel therapeutic agents. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 99–109.
26. Lu WJ, Liu J, Lu D et al. Synthesis of mixed (E,Z)-, (E)-, and (Z)-norendoxifen with dual aromatase inhibitory and estrogen receptor modulatory activities. *J Med Chem* 2013; 56: 4611–8.
27. Wei Lu, Jinzhong Liu, Skaar TC et al. Design and Synthesis of Norendoxifen Analogues with Dual Aromatase Inhibitory and Estrogen Receptor Modulatory Activities. *J Med Chem* 2015; 58: 2623–48.
28. Okisbiro M, Taguchi T, Jin Kim S et al. Genetic polymorphisms of CYP2D6 10 and CYP2C19 2, 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer* 2009; 1 (115): 952–61.
29. 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.
30. Moyer AM, Suman VJ, Weinsbilboum RM et al. SULT1A1, CYP2C19 and disease-free survival in early breast cancer patients receiving tamoxifen. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1535–43.
31. Channanphob M, Pechatanan K, Sirachainan E et al. Association of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms and disease-free survival of Thai post-menopausal breast cancer patients who received adjuvant tamoxifen. *Pharmacogenomics Pers Med* 2013; 6: 37–48.
32. Ruiter R, Bijl MJ, van Schaik RH et al. CYP2C19\*2 polymorphism is associated with increased survival in breast cancer patients using tamoxifen. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 1367–75.
33. Beelen K, Opdam M, Severson TM et al. CYP2C19\*2 predicts substantial tamoxifen benefit in postmenopausal breast cancer patients randomized between adjuvant tamoxifen and no systemic treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 649–55.
34. 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: 5187–93.
35. Schaik RH, Kok M, Sweep FC et al. The CYP2C19\*2 genotype predicts tamoxifen treatment outcome in advanced breast cancer patients. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1137–46.
36. Bai L, He J, He GH et al. Association of CYP2C19 polymorphisms with survival of breast cancer patients using tamoxifen: results of a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8331–5.
37. Justenboven C, Hamann U, Pierl CB et al. CYP2C19\*17 is associated with decreased breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 391–6.

**Сведения об авторах**

**Савельева Марина Ивановна** – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: marinasavelyeva@mail.ru

**Игнатова Анна Константиновна** – студентка 4-го курса фак-та «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Панченко Юлия Сергеевна** – студентка 4-го курса фак-та «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Урванцева Ирина Александровна** – студентка 4-го курса фак-та «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Поддубная Ирина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО