

Возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии рака молочной железы тамоксифеном: описание клинических случаев

М.И.Савельева^{✉1}, И.А.Дудина², Ю.С.Захаренкова², А.К.Игнатова², К.А.Рыжикова¹, Ж.А.Созаева¹, Д.А.Кудлай³, О.М.Перфильева¹, И.В.Поддубная¹

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

³ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2

✉marinasaveleva@mail.ru

Аннотация

Тамоксифен – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ER), препарат выбора при эндокринотерапии ER-позитивного рака молочной железы (РМЖ) у женщин в пременопаузе, а также в постклимактерическом периоде. Тамоксифен является пролекарством и метаболизируется в более активные формы при участии ферментов цитохрома P450 (CYP): CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 и CYP2C19. Гены CYP являются полиморфными, поэтому среди пациенток наблюдаются различия в метаболизме тамоксифена, способствующие изменению концентрации метаболитов в сыворотке и, возможно, влияющие на эффективность терапии РМЖ. В данной статье представлены два клинических случая, описывающих пациенток с люминальным А РМЖ, с похожими прогностическими характеристиками, но имеющих разную переносимость терапии тамоксифеном. Было проведено анкетирование, затем у пациенток были взяты образцы буккального эпителия для генетического анализа мутаций генов CYP2D6*4, CYP3A5*3, CYP3A4*17, CYP2C9*2,3, CYP2C19*2,3 и ABCB1 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. У пациентки А. идентифицированы клинически значимые мутации генов CYP2D6(*1/*4), CYP3A5(*3/*3) и CYP2C9(*2/*3), у пациентки Б. ни один из изучаемых полиморфизмов обнаружен не был. В течение 1 мес после начала эндокринотерапии тамоксифеном пациентка Б. отметила появление ярко выраженных побочных эффектов (боли в костях разной локализации, слабость, головокружения, умеренные приливы, ночная потливость и др.), которые значительно снижали качество жизни, что потребовало через 3 мес смены препарата. Пациентка А. принимает тамоксифен в течение 19 мес, изменения общего состояния не отмечает. В данной статье также представлен анализ мировой литературы о клинической значимости различных генетических вариантов CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9, выдвинута гипотеза о роли этих полиморфизмов в возможности развития побочных эффектов при терапии тамоксифеном и описаны возможные пути преодоления проблемы резистентности. Важно, что с привлечением генетического исследования в рутинную клиническую практику появится возможность более эффективного назначения лекарственных препаратов, в том числе и тамоксифена, а при оценке противопоказаний речь будет идти не только о наличии/отсутствии клинических предикторов, но и об оценке фармакогенетического профиля пациента.

Ключевые слова: рак молочной железы, тамоксифен, фармакогенетика, цитохромы, полиморфизм.

Для цитирования: Савельева М.И., Дудина И.А., Захаренкова Ю.С. и др. Возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии рака молочной железы тамоксифеном: описание клинических случаев. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 24–30. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190248

Best Practice

Opportunities of the pharmacogenetic approach to personalized tamoxifen breast cancer therapy: case reports

Marina I. Savelyeva^{✉1}, Irina A. Dudina², Juliya S. Zaharenkova², Anna K. Ignatova², Kristina A. Ryzhikova¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Dmitriy A. Kudlay³, Oksana M. Perfilova¹, Irina V. Poddubnaya¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2/1, Barrikadnaia st., Moscow, 125993, Russian Federation;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8, b. 1, Trubetskaia st., Moscow, 119991, Russian Federation;

³Institute of Immunology of FMBA of Russia. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoie sh., d. 24, str. 2

✉marinasaveleva@mail.ru

Abstract

Tamoxifen is the selective modulator of estrogen receptors. Nowadays, it is widely used for treatment of premenopausal women with ER(+) breast cancer likewise for postmenopausal women with treatment contraindications to aromatase inhibitors. Tamoxifen is a prodrug which is metabolized by cytochrome P450 (CYP): CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19 to active metabolites. There is high variability in the CYP genes therefore differences in tamoxifen metabolism, tamoxifen individual response and efficacy are observed among patients. This article presents two clinical case reports. Both patients have breast cancer luminal A subtype, similar prognosis and are administered tamoxifen but they have diverse clinical effects. Patients responded to the survey questionnaire, then samples of buccal epithelium were taken for genetic analysis of CYP2D6*4, CYP3A5*3, CYP3A4*17, CYP2C9*2,3, CYP2C19*2,3, ABCB1 gene mutations by use of real time PCR. In patient A samples were detected significant mutations in CYP2D6 (*1/*4), CYP3A5 (*3/*3) и CYP2C9 (*2/*3), but there were no mutations detected in patient B. It is interesting that patient B has had prominent tamoxifen adverse effects, such as flushes, ostealgia, faintness, after 1 month of tamoxifen therapy. Patient A has taken tamoxifen for 19 months without any adverse effects. Also there is a review in this article about clinical value of different CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 polymorphisms. Additionally, we make a suggestion about the role of polymorphisms in tamoxifen adverse effects and the way of solution for problems of tamoxifen resistance. We suppose that routine genetic study before tamoxifen administration would help to predict individual intolerance and increase the efficacy of treatment.

Key words: breast cancer, tamoxifen, pharmacogenetics, cytochrome, polymorphism.

For citation: Savelyeva M.I., Dudina I.A., Zaharenkova J.S. et al. Opportunities of the pharmacogenetic approach to personalized tamoxifen breast cancer therapy: case reports. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (1): 24–30. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190248

Введение

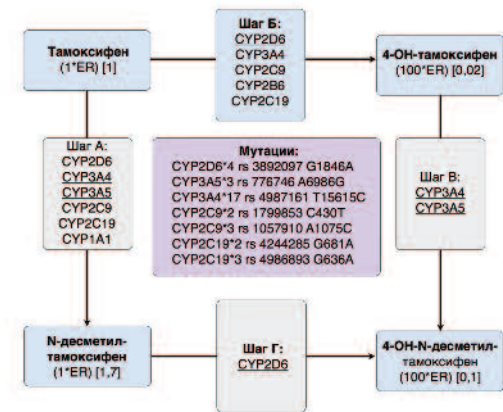
Тамоксифен – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (ER) – за 30 лет использования в повседневной клинической практике зарекомендовал себя в качестве «золотого стандарта» лечения ER-положительных опухолей молочной железы [1]. Две трети пациенток с раком молочной железы (РМЖ) имеют люминальный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

Тамоксифен является пролекарством и метаболизируется в более активные формы различными ферментами системы цитохрома P450 в печени (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 и CYP2C19); рис. 1 [5, 6]. Каждый метаболит обладает специфической аффинностью к ER, что определяет его активность [7]. Считается, что 4-гидрокситамоксифен и

4-гидрокси-N-десметилтамоксифен (эндоксифен), в основном, ответственны за клинические эффекты тамоксифена. Оба этих метаболита имеют приблизительно 100-кратное более высокое сродство к ER по сравнению с тамоксифеном, но уровни эндоксифена в плазме в целом несколько выше, чем 4-гидрокситамоксифена [7]. Образование эндоксифена происходит при участии фермента CYP2D6 путем превращения неактивного первичного метаболита N-десметилтамоксифена, поэтому в последние два десятилетия активно разрабатывается идея о том, что генетический полиморфизм CYP2D6 – один из основных путей развития резистентности к терапии тамоксифеном [8, 9]. Но большинство крупных научных ассоциаций считают, что рутинное определение активности данного фермента нерентабельно, так как тамоксифен метаболизируется при участии нескольких полиморфных ферментов (CYP2D6, CYP3A5, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19). Таким образом, индивидуальные различия в метаболизме тамоксифена способствуют изменению концентрации метаболитов в сыворотке и, возможно, влияют на эффективность терапии РМЖ и частоту развития побочных реакций.

В данной статье представлены два клинических случая, описывающих пациенток с люминальным А РМЖ, с похожими прогностическими характеристиками, но имеющих различную переносимость терапии тамоксифеном и диаметрально противоположные полиморфизмы некоторых генов системы цитохрома P450. Описание представленных в статье клинических случаев является частью исследования, одобренного этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО, цель которого – определить степень влияния полиморфизмов генов, кодирующих ферменты CYP2D6, CYP3A, CYP2C, на частоту развития побочных эффектов при гор-

Рис. 1. Основные пути метаболизма тамоксифена и наиболее часто встречающиеся в российском регионе клинически значимые мутации этих генов.
Fig. 1. Main metabolic pathways for tamoxifen metabolism and the most clinically significant mutations in these genes are found in the Russian region.



*0 – аффинность метаболита к ER, [] – концентрации метаболита в сыворотке крови.

0 – metabolite with ER affinity, [] – the metabolite concentrations in serum.

Рис. 2. Клинические и фармакогенетические противопоказания к приему тамоксифена.
Fig. 2. Clinical pharmacogenetics for tamoxifen therapy.



Таблица 1. Результаты генетического исследования пациентки А
Table 1. The results from patient A. genetic testing

Ген и его полиморфный маркер	Генетический вариант	Описание	Клинический эффект
CYP2D6*4 G1846A	GA (*1/*4)	Гетерозиготная мутация	Экспрессия фермента снижена (промежуточный метаболитатор)
CYP3A5*3 A6986G	GG (*3/*3)	Гомозиготная мутация	Фермент не экспрессируется (медленный/промежуточный метаболитатор**)
CYP3A4*17 T15615C	TT (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена
CYP2C9*2 C430T	CT (*2/*3)	Гетерозиготная мутация	Экспрессия фермента снижена (промежуточный метаболитатор**)
CYP2C9*3 A1075C	AC (*2/*3)	Гетерозиготная мутация	
CYP2C19*2 G681A	GG (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена
CYP2C19*3 G636A	GG (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена

**Здесь и в табл. 2 – недостаточная доказательная база.
**Here and at the table 2 – incomplete of evidence base.

монотерапии РМЖ тамоксифеном в адъювантном режиме. Кроме того, представлен анализ мировой литературы о клинической значимости различных генетических вариантов CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9, выдвинута гипотеза о роли этих полиморфизмов в развитии побочных эффектов терапии и описаны возможные пути решения проблемы резистентности.

Материалы и методы

Были исследованы на наличие полиморфизмов генов CYP2D6, CYP2C, CYP3A: CYP2D6*4, CYP3A5*3, CYP3A4*17, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3 – 28 женщин с люминальным РМЖ I–III стадии. Аллельные варианты определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в Научно-исследовательском центре ФГБОУ ДПО РМАНПО; материал исследования – букальный эпителий (двукратный забор), взятый после подписания информированного согласия. Специально разработанные нами анкеты были использованы для определения особенностей течения заболевания, учета проведенного лечения и сопутствующей патологии, анализа нежелательных лекарственных реакций и оценки их связи с гормонотерапией тамоксифеном. Для построения таблиц была использована программа Excel.

Результаты исследования представлены в виде описания клинических случаев.

Клинический случай 1

В возрасте 64 лет пациентке А. поставлен диагноз: РМЖ, T1N0M0, стадия IA, люминальный А подтип. Проведены модифицированная радикальная мастэктомия по Маддену и лучевая терапия в объеме: суммарная очаговая доза 50 Гр (разовая очаговая доза – 2 Гр 5 раз в неделю). С целью минимизации рисков развития локальных и отдаленных рецидивов в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями назначена длительная адъювантная гормональная терапия препаратом тамоксифен в стандартном режиме, а именно ежедневно per os по 20 мг [5]. На момент исследования описываемая пациентка принимала тамоксифен 1 год 7 мес, перерывы в терапии данным препаратом отсутствовали. После начала приема препарата изменений в состоянии не чувствовала, не наблюдалось ни одного из возможных побочных эффектов, даже в легкой степени. Семейный онкологический анамнез не отягощен. В возрасте 46 лет проведена операция экстирпации матки с придатками по поводу миомы матки больших размеров. Из сопутствующих заболеваний имеет артериальную гипертензию 1-й степени, I стадии, риск 2. Антропометрические данные на момент исследования: рост – 158 см, масса тела – 61 кг, индекс массы тела – 24,44 кг/м², что соответствует нормальной массе тела.

С научной целью пациентке А. проведено генетическое исследование для определения полиморфизмов основных

генов системы цитохрома P450, участвующих в метаболизме тамоксифена (см. рис. 1). Результаты генетического анализа представлены в табл. 1.

Клинический случай 2

Пациентке Б. 50 лет 11 мес назад поставлен диагноз: РМЖ (протоковая карцинома), T1N0M0, люминальный А подтип, 2-я степень злокачественности. Проведены радикальная резекция и лучевая терапия в объеме: суммарная очаговая доза 50 Гр (разовая очаговая доза – 2 Гр 5 раз в неделю). С целью минимизации рисков развития локальных и отдаленных рецидивов в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями назначен препарат тамоксифен в стандартном режиме [5]. В течение месяца после начала приема препарата появились и в последующем нарастали периодические сильно выраженные боли в костях разной локализации (стопы, кисти, руки, ноги), слабость, апатия, головокружения, распирающие головные боли, нарушение сна, умеренные приливы, ночная потливость. Со слов пациентки, из-за выраженных побочных эффектов через 3 нед после начала приема препарата она самостоятельно решила прервать терапию тамоксифеном на 1 нед. К концу 2-х суток после отмены препарата самочувствие значительно улучшилось, побочные эффекты минимизировались, а к 4–5-м суткам ни один из симптомов не выявлялся. Пациентка Б. возобновила прием препарата, и в течение недели вернулись все описанные побочные эффекты. Через 3 мес после начала приема тамоксифена пациентка обратилась к лечащему врачу с просьбой сменить препарат, так как выраженные побочные эффекты значительно снижали качество ее жизни. Тамоксифен был заменен на другой препарат из группы ингибиторов ароматазы – анастрозол.

Онкологический анамнез пациентки Б. не отягощен, но у отца диагностирован рак сигмовидной кишки. Было проведено генетическое исследование на предмет наличия распространенных вариантов наследственного РМЖ: мутаций в генах BRCA-1,2 и CHEK2 не выявлено. На момент постановки диагноза РМЖ в течение 1 года у пациентки Б. отсутствовали менструации, на ультразвуковом исследовании созревающие фолликулы не определялись. Гинекологический анамнез: эрозия шейки матки в 2002 г., множественная миома, которая являлась показанием к операции экстирпации матки с придатками. Операция была проведена через 8 мес после начала адъювантной гормонотерапии. Сопутствующие заболевания: мигрень, варикозная болезнь вен нижних конечностей. Антропометрические данные: масса тела – 69 кг, рост – 170 см, индекс массы тела – 23,8 кг/м², что соответствует нормальной массе тела.

Пациентке Б. было предложено пройти генетическое исследование с целью определения полиморфизмов основных генов системы цитохрома P450, участвующих в метаболизме тамоксифена (см. рис. 1). Результаты генетического анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты генетического исследования пациентки Б
Table 2. The results from patient B. genetic testing

Ген и его полиморфный маркер	Генетический вариант	Описание	Клинический эффект
CYP2D6*4 G1846A	GG (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена (экстенсивный метаболизатор)
CYP3A5*3 A6986G	AG (*1/*3)	Гетерозиготная мутация	Вероятно, не имеет клинической значимости (экстенсивный/промежуточный метаболизатор**)
CYP3A4*17 T15615C	TT (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена
CYP2C9*2 C430T	CC (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена
CYP2C9*3 A1075C	AA (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена
CYP2C19*2 G681A	GG (*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена
CYP2C19*3 G636A	GG(*1/*1)	Мутации не обнаружено	Экспрессия фермента не изменена

Обсуждение

Результаты генетического анализа продемонстрировали, что аллельные варианты 3 из 5 исследуемых генов, участвующих в метаболизме тамоксифена, различны у пациентки А. и пациентки Б. Опираясь на данные мировой литературы и результаты генетического анализа, мы представляем схематическую модель развития побочных эффектов.

Фермент CYP2D6 метаболизирует 1/4 всех лекарственных препаратов и является основным ферментом, отвечающим за превращение тамоксифена в его наиболее активный метаболит – эндоксифен. Описано более 100 аллелей данного гена, также он часто подвергается делециям, дублированиям, умножениям и может существовать в качестве псевдогена, что усложняет правильное определение генотипа CYP2D6 [10]. CYP2D6*1 является аллелем дикого типа и имеет достаточную ферментативную активность, поэтому носителей данного варианта называют экстенсивными метаболизаторами. Пациентка Б. имеет 2 аллеля дикого типа и относится к данной группе. С точки зрения влияния фер-

мента CYP2D6 содержание активных метаболитов тамоксифена у нее не изменено, а значит, клинический эффект препарата может быть выраженным.

Аллельный вариант CYP2D6*4 rs3892097 G1846A связан с образованием нефункционирующего фермента, поэтому активные метаболиты тамоксифена с ОН-группой синтезируются в недостаточном количестве или совсем отсутствуют, а при наличии 2 описываемых аллелей носитель является медленным метаболизатором. CYP2D6*4 широко распространен среди европеоидной расы: примерно 6–10% населения являются медленными метаболизаторами из-за наличия нефункционирующих *4 и *5 аллелей [8]. Примечательно, что менее 40% населения имеют две копии дикого типа гена CYP2D6 (гомозиготные экстенсивные метаболизаторы) и более 50% относятся к смешанной группе промежуточных метаболизаторов, что означает наличие одного функционального аллеля в сочетании либо с дефицитным, либо с нефункционирующим аллелем [9, 10]. Пациентка А. имеет активный аллель *1 и неактивный ал-

лель *4, поэтому относится к группе промежуточных метаболизаторов.

Не существует единого мнения о степени влияния генотипа CYP2D6 на концентрацию метаболитов тамоксифена и клинический исход заболевания. В исследовании T.Mürdter и соавт. 2011 г., включающем 236 пациенток с РМЖ, методом линейного моделирования было продемонстрировано, что в 38,6% наблюдений изменение концентрации эноксифена в плазме связано с генотипом CYP2D6. Причем у 93% пациентов, имеющих 2 неактивных аллеля, концентрация эноксифена недостаточна для ингибирования 90% ER. В противоположность этому все пациентки с 2 функциональными аллелями CYP2D6 имели концентрацию эноксифена, достаточную для ингибирования 90% ER [7]. Несколько независимых исследований получили аналогичные результаты, но большинство из них не выделяло группу промежуточных метаболизаторов, к которым относится пациентка А. [11, 12]. Другая исследовательская группа под руководством W.Irvin в 2011 г. показала, что изначальная концентрация эноксифена в группе экстенсивных метаболизаторов была на 46% выше, чем в группе промежуточных метаболизаторов ($p=0,004$), и на 88% выше в группе медленных метаболизаторов ($p<0,001$). Затем для групп промежуточных и медленных метаболизаторов стандартная доза тамоксифена была увеличена до 40 мг/сут и спустя 4 мес снова была проанализирована концентрация эноксифена в плазме. Оказалось, что между группами экстенсивных и промежуточных метаболизаторов больше не наблюдалось статистически значимой разницы в концентрациях эноксифена ($p=0,84$), но в группе медленных метаболизаторов все равно отмечалось статистически значимое снижение концентрации активного метаболита [13].

В крупном исследовании ABCSG8, результаты которого были опубликованы в 2013 г., у двух сопоставимых групп пациенток изучалось влияние генотипа CYP2D6 на клинический эффект терапии тамоксифеном [14]. Первая группа включала 166 пациенток с люминальным РМЖ, подвергшихся адъювантной гормонотерапии тамоксифеном в стандартной дозе в течение 5 лет; вторая группа состояла из 153 пациенток с ER-позитивным РМЖ, перешедших через 2 года эндокринной терапии тамоксифеном на препарат другой группы – анастрозол. Все пациентки находились в постменопаузе, группа контроля составила 287 и 273 женщины соответственно. В зависимости от аллельных вариантов женщины были разделены на группы медленных (*3, *4, *6), промежуточных (*10, *41) и экстенсивных метаболизаторов. В результате оказалось, что участницы исследования из 1-й группы с 2 медленными аллелями (отношение шансов – ОШ 2,45, 95% доверительный интервал – ДИ 1,05–5,73; $p=0,04$) и с 1 медленным аллелем (ОШ 1,67, 95% ДИ 0,95–2,93; $p=0,07$) имели более высокую вероятность неблагоприятного исхода в течение 5 лет, чем участницы с 2 нормальными аллелями. Что касается 2-й группы, то такой тенденции обнаружено не было (ОШ 0,28, 95% ДИ 0,03–2,30).

Другое крупное исследование, проведенное в 2009 г. W.Schroth и соавт., продемонстрировало, что в течение 9 лет наблюдения частота рецидивирования РМЖ составила 14,9% для экстенсивных метаболизаторов, 20,9% – для гетерозиготных экстенсивных и промежуточных метаболизаторов и 29,0% – для медленных метаболизаторов, а смертность от всех причин составила 16,7, 18,0 и 22,8% соответственно [15]. По сравнению с экстенсивными метаболизаторами также наблюдался значительно повышенный риск рецидивирования у гетерозиготных экстенсивных и промежуточных метаболизаторов (отношение рисков 1,40, 95% ДИ 1,04–1,90), а также у медленных метаболизаторов (отношение рисков 1,90, 95% ДИ 1,10–3,28).

Выше описано лишь малое число исследований, посвященных влиянию генетического полиморфизма CYP2D6 на терапию тамоксифеном. Конечно, существует другая сторона вопроса и ряд крупных исследований, отрицающих эту связь [16]. На сегодняшний день мировое научное сообщество не готово рекомендовать генетическое исследование полиморфизмов CYP2D6 в качестве решающего инструмента при определении оптимальной стратегии адъювантной эндокринотерапии. Но если заявление Национальной все-

общей онкологической сети 2014 г. отрицает связь между генетическим полиморфизмом CYP2D6 и эффективностью тамоксифена, то уже Американское общество клинической онкологии официально рекомендует соблюдать осторожность при одновременном применении ингибиторов CYP2D6 и тамоксифена из-за нежелательных взаимодействий между лекарственными средствами [8]. Интересно отметить, что в рекомендациях Голландской рабочей группы по фармакогенетике отмечено, что медленным и промежуточным метаболизаторам, выявленным по результатам генетического исследования CYP2D6, необходимо рассмотреть вопрос о замене тамоксифена на препарат из группы ингибиторов ароматазы и/или избегать одновременного использования ингибиторов CYP2D6 из-за повышенного риска развития рецидива РМЖ [17].

Таким образом, пациентки А и Б. имеют разные по клинической значимости аллельные варианты гена CYP2D6. В первом случае наличие как дикого (*1), так и мутантного (*4) аллеля снижает активность фермента, кодируемого этим геном, что ведет к уменьшению концентрации активных метаболитов тамоксифена (промежуточный метаболитатор), а значит, возможно, и к снижению его эффективности. Кроме того, побочное действие лекарственного препарата – это нежелательные эффекты, которые входят в спектр фармакологической активности препарата при использовании лекарства в терапевтических дозах. Интересно отметить, что у пациентки А, имеющей значимую с точки зрения метаболизма тамоксифена гетерозиготную мутацию, побочные эффекты отсутствуют, а у пациентки Б, являющейся экстенсивным метаболитатором (концентрация активных метаболитов в норме/повышена), они ярко выражены.

Фермент CYP3A5 также участвует в печеночном и внепеченочном метаболизме тамоксифена. Экспрессия CYP3A5 является высокополиморфной и имеет 25 аллельных вариантов (аллели *1–*9), наиболее распространенный из которых – вариант CYP3A5*3 [18]. Изменение нуклеотида А на G в позиции rs776746 создает критический сайт сплайсинга в интроне 3, что приводит к изменению сплайсинга мРНК, поэтому лица с генотипом CYP3A5*3/*3 считаются неэкспрессорами CYP3A5. Доказано, что лица с генотипами экспрессии CYP3A5 (CYP3A5*1/*1 и CYP3A5*1/*3) метаболизируют некоторые субстраты (такролимус, мидазолам, саквинавир и др.) CYP3A быстрее, чем неэкспрессоры CYP3A5 (*1/*3) [18].

Вопрос о роли аллеля CYP3A5*3 в развитии лекарственной резистентности к тамоксифену окончательно не решен. По некоторым данным, при наличии данного аллеля активность ферментов снижена [19], что позволяет сделать предположение о возможном снижении концентрации активных метаболитов тамоксифена, а значит, и о недостаточной эффективности терапии [20]. С другой стороны, в исследовании A.Tucker и соавт. обнаружено, что при наличии CYP3A5*3 не наблюдается снижения концентрации активных метаболитов тамоксифена в крови по сравнению с носителями только дикого типа CYP3A5, а также не отмечается увеличения частоты побочных эффектов, таких как тошнота, приливы, депрессия, нарушения сна и т.д. [21]. В исследовании Y.Jin и соавт. наблюдается некоторое снижение концентрации эноксифена в плазме у гомозигот по CYP3A5*3 относительно пациенток, имеющих хотя бы один активный аллель CYP3A5*1, однако данные различия статистически недостоверны [22]. По данным В.Khan и соавт. 2018 г., аллельный вариант CYP3A5*3/*3 статистически значимо связан с метаболическими соотношениями 4-ОН-тамоксифен/тамоксифен ($p=0,0216$) и эноксифен/тамоксифен ($p=0,002$) [30]. В большинстве исследований связь между носительством аллеля CYP3A5*3 и изменениями безрецидивной, свободной от заболевания, бессобытийной и/или общей выживаемости не была обнаружена [23, 24].

У пациентки Б. выявлена гетерозиготная мутация CYP3A5*3, которая, скорее всего, не влияет на метаболизм тамоксифена, а значит, CYP3A5*1/*3-опосредованного снижения концентрации активных метаболитов не происходит. У пациентки А. идентифицирована гомозиготная мутация CYP3A5*3, роль которой в развитии резистентности к терапии тамоксифеном окончательно не определена. По

некоторым данным, наличие гомозиготной мутации CYP3A5*3/*3 влияет на концентрацию активных метаболитов тамоксифена и их соотношение, что может привести к недостаточному терапевтическому эффекту. На наш взгляд, закрывать вопрос о роли гетерозиготной и гомозиготной мутации CYP3A5*3 неоправданно: необходимы исследования их ассоциаций с другими, менее значимыми мутациями (в сравнении с CYP2D6) системы цитохрома P450 и их комплексная оценка.

Фермент CYP2C9 способствует образованию первичных метаболитов тамоксифена – N-диметилтамоксифена и 4-гидрокситамоксифена, хотя и в меньшей степени, чем изоформы CYP2D6 и CYP3A5 [25]. Метаболическая активность CYP2C9 может быть нормальной (*1) или уменьшенной (*2, *3) [26]. Что касается фармакокинетики, то в исследованиях W.Teft и соавт. (не сообщалось о значениях *p*) и Y.Jin и соавт. (*p*>0,05) не было обнаружено существенной разницы в средних концентрациях тамоксифена в плазме или его метаболитах между пациентками, имеющих два аллеля дикого типа, или носителями гетерозиготных, и/или гомозиготных вариантов аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 [22, 27]. Напротив, в некоторых исследованиях было обнаружено статистически значимое снижение концентрации активных метаболитов тамоксифена – 4-ОН-тамоксифена (*p*=0,0006) и эндоксифена (*p*=0,0024) – у носителей аллелей CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3 по сравнению с гомозиготными носителями дикого типа гена [7, 28]. Но независимо от разницы в концентрациях 4-ОН-тамоксифена и эндоксифена между различными полиморфными вариантами о связи между генотипами и выживаемостью не сообщалась [29, 30].

Пациентка А. является носителем дикого типа гена, а пациентка Б. имеет гетерозиготную мутацию CYP2C9*2/*3, что, по данным мировой литературы, может приводить к снижению концентрации активных метаболитов тамоксифена. Однако определение клинической роли данной мутации затруднено в связи с недостаточной доказательной базой, но, скорее всего, изолированное подтверждение клинической значимости мутации CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3 маловероятно и необходимо изучение ее ассоциации с другими мутациями системы цитохрома P450.

Заключение

Определение генетического профиля системы цитохромов P450 пациентки А. и пациентки Б. позволило частично

объяснить различную переносимость тамоксифена при сходных клинических характеристиках и прогностических факторах. Конечно, для более полного представления необходимы определение концентрации активных метаболитов, более длительный период наблюдения, проведение крупного спланированного исследования. После детального анализа можно выдвинуть гипотезу, что побочные эффекты, возможно, также связаны с генетическим полиморфизмом системы цитохромов P450. Возможные пути решения данной проблемы представлены на рис. 2. Важно, что с привлечением генетического исследования в рутинную клиническую практику появится возможность более эффективного назначения лекарственных препаратов, в том числе и тамоксифена, а при оценке противопоказаний речь будет идти не только о наличии/отсутствии клинических предикторов, но и об оценке фармакогенетического профиля пациента.

Выводы

1. При изучении метаболизма тамоксифена необходимо не только оценивать его превращение в эндоксифен при участии CYP2D6, но и анализировать активность других ферментов CYP, таких как CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5.
2. Индивидуальные различия в метаболизме тамоксифена способствуют изменению концентрации метаболитов в сыворотке и, возможно, влияют на его переносимость у пациенток с аналогичными клиническими характеристиками и прогностическими факторами.
3. Генетический полиморфизм CYP2D6*4 – единственный полиморфизм, значимость которого определена в клинических рекомендациях некоторых организаций. Вероятно, изолированное определение клинической роли полиморфизмов других ферментов CYP450 не оправдано и необходима их комплексная оценка.
4. Изучение частоты возникновения побочных эффектов в зависимости от генетического полиморфизма ферментов системы цитохрома P450 представляет научный интерес, так как косвенно может свидетельствовать о степени фармакологической активности препарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Jordan VC. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *Eur J Cancer* 2008; 44 (1): 30–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.11.002
2. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3784–96. DOI: 10.1200/JCO.2009.263756
3. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20 (8): 1319–29. DOI: 10.1093/annonc/mdp322
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray J 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
5. Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. М., 2014. [Общественный союз общественныkh объединений "Assotsiatsiia onkologov Rossiï. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu raka molochnoi zhelezy. M., 2014 (in Russian)]
6. Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27 (1): 9–54.
7. Mürdter TE, Schrotth 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 (5): 708–17. DOI: 10.1038/clpt.2011.27
8. Dean L. Tamoxifen therapy and CYP2D6 genotype. *SourceMedical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012–2014 Oct 7.*
9. Schrotth W, Hamann U, Fasching PA et al. CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (17): 4468–77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0478
10. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007; 116 (3): 496–526. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.09.004
11. De Duenas ME, Aranda OE, Lopez-Barajas BI et al. Adjusting the dose of tamoxifen in patients with early breast cancer and CYP2D6 poor metabolizer phenotype. *Breast* 2014; 23 (4): 400–6. DOI: 10.1016/j.breast.2014.02.008
12. Gjerde J, Hauglid M, Breilid H et al. Effects of CYP2D6 and SULT1A1 genotypes including SULT1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism. *Ann Oncol* 2008; 19 (1): 56–61. doi: 10.1093/annonc/mdm434

13. Irvin WJ Jr, Walko CM, Weck KE et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (24): 3232–9. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4427
14. 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
15. Schrotth 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
16. Савельева МИ, Панченко Ю.С., Урванцева ИА. и др. Перспективы фармакогенетического подхода к персонализированной терапии тамоксифеном. *World J Personalized Med* 2017; 1 (1): 27–35. DOI: 10.14341/WJPM9274 [Savel'eva MI, Panchenko Yu.S., Urvantseva IA. et al. Perspektivy farmakogeneticheskogo podkhoda k personalizirovannoi terapii tamoksifenom. *World J Personalized Med* 2017; 1 (1): 27–35. DOI: 10.14341/WJPM9274 (in Russian).]
17. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A et al. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clinical Pharmacol Ther* 2011; 89 (5): 662–73. DOI: 10.1038/clpt.2011.34
18. Lamba J, Hebert JM, Schuetz EG et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22 (7): 55–8. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328351d47f
19. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>
20. De Vries Schultink AH, Zuwart W, Linn SC 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
21. Tucker AN, Tkaczuk KA, Lewis LM et al. Polymorphisms in cytochrome P4503A5 (CYP3A5) may be associated with race and tumor characteristics, but not metabolism and side effects of tamoxifen in breast cancer patients. *Cancer Lett* 2005; 217 (1): 61–72. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.08.027
22. 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
23. Kban BA, Robinson R, Fobner 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
24. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flash. *J Clin Oncol* 2005; 23 (36): 9312–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3266
25. Schrotth 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
26. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>
27. Teft WA, Gong JY, Dingle B et al. CYP3A4 and seasonal variation in vitamin D status in addition to CYP2D6 contribute to therapeutic endoxifen level during tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 95–105. DOI: 10.1007/s10549-013-2511-4
28. Saladores P, Mürdter T, Eccles D et al. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *Pharmacogenomics J* 2014; 1: 84–94.
29. Mvinyi 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
30. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2127–32. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.3523

Информация об авторах / Information about the authors

Савельева Марина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: marinasavel'yeva@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Дудина Ирина Александровна – студентка 6-го курса фа-та «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: miss.rowe@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6410-7120>

Захаренкова Юлия Сергеевна – студентка 6-го курса фа-та «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: juli_panch@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6680-9847>

Игнатова Анна Константиновна – студентка 6-го курса фа-та «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ign_a95@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2968-4499>

Рыжикова Кристина Анатольевна – науч. сотр. отд. молекулярной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kriistinkaa@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3505-8520

Созаева Жаннет Алимовна – лаборант каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5166-7903

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии». E-mail: D624254@gmail.com

Перфильева Оксана Михайловна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части Клиники ФГБОУ ДПО РМАНПО

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Marina I. Savel'yeva – MD, PhD, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: marina-savel'yeva@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Irina A. Dudina – 6th year student of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: miss.rowe@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6410-7120>

Juliya S. Zaharenkova – 6th year student of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: juli_panch@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6680-9847>

Anna K. Ignatova – 6th year student of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: ign_a95@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2968-4499>

Kristina A. Ryzhikova – researcher of the Department of Molecular Medicine of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: kriistinkaa@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3505-8520

Zhannet A. Sozaeva – laboratory assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5166-7903

Dmitriy A. Kudlay – MD, Ph.D, Professor, Leading Researcher in the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No.71, Institute of Immunology of FMBA of Russia. E-mail: D624254@gmail.com

Oksana M. Perfil'eva – Cand. Sci. (Med.), Deputy of Chief Medical Officer for the Medical Unit of the Clinic of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Irina V. Poddubnaya – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Oncology Department of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2019