

Фармакогенетическое тестирование аллельных вариантов гена *CYP2D6* при гормоноположительном раке молочной железы

Л.Н. Любченко, М.Г. Филиппова, Т.А. Шендрикова, Л.Г. Жукова,
Н.И. Мехтиева, О.В. Крохина, С.М. Портной

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

Контакты: Людмила Николаевна Любченко clingen@mail.ru

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

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

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-57-66

Pharmacogenetic testing of allelic variants of the *CYP2D6* gene in hormone positive breast cancer

L.N. Lyubchenko, M.G. Filippova, T.A. Shendrikova, L.G. Zhukova, N.I. Mekhtieva, O.V. Krokhina, S.M. Portnoy

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

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

Key words: tamoxifen, pharmacogenetics testing, *CYP2D6* gene, hormone therapy, breast cancer

Введение

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

РМЖ представляет собой фенотипически и генотипически сложное онкологическое заболевание, при котором клиническая симптоматика, результаты лечения и прогноз зависят от подтипа и подгруппы опухоли, определяемых на основании комплексных методик с привлечением инструментальных техник, традиционных морфологических маркеров, постоянно развивающихся методов иммуногистохимии и молекулярной генетики. Виды терапии также прошли длительный путь от сложных схем комбинированного и комплексного лечения до монотерапии целевого назначения. Эндокринотерапия занимает важное место в лечении рецептор-положительного РМЖ, позволяя получить

хорошие результаты при низкой токсичности лечения. Тамоксифен широко используется в химиотерапии и профилактике рецидивов эстрогензависимых (ER+) форм РМЖ. Продолжительные исследования показали, что его применение снижает риск рецидива и смерти на 30 % (независимо от использования систематической химиотерапии), по другим данным, — на 50 %. Ингибиторы ароматазы (анастрозол и летрозол) результативнее тамоксифена, но из-за значительного количества побочных эффектов подходят гораздо меньшему числу пациентов. Метаболическая активность тамоксифена в организме определяется активностью фермента *CYP2D6*, кодируемого одноименным геном: под действием фермента тамоксифен переходит в метаболически активную форму — эндоксифен.

Было обнаружено, что различные аллельные варианты гена *CYP2D6* по-разному влияют на активность фермента и в конечном счете на метаболическую

активность тамоксифена. Так, для пациентов с 2 неактивными (нефункциональными) аллелями *CYP2D6* характерен низкий уровень метаболизма тамоксифена (poor metabolizer group), для пациентов с 1 или 2 малоактивными аллелями или с 1 неактивным/малоактивным и 1 активным аллелями — сниженный уровень метаболизма (intermediate metabolizer group), для пациентов с 2 активными аллелями — нормальный уровень метаболизма (ultrarapid metabolizer group). Для первых 2 групп пациентов терапевтический эффект от применения тамоксифена снижен или даже отсутствует.

Ген *CYP2D6* крайне полиморфичен — для него описано более 100 аллелей. Ниже представлены основные типы аллелей, ассоциированные с активностью фермента, влияющего на метаболизм тамоксифена, наиболее клинически значимые из них: *3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *41.

Активные аллели	*1, *2, *33, *35
Малоактивные аллели	*9, *10, *17, *29, *36, *41
Неактивные аллели	*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11–*16, *19–*21, *38, *40, *42

В ряде ретроспективных исследований было показано, что пациенты с генотипом *CYP2D6**4/*4 имели значимо более короткий безрецидивный период, чем пациенты с генотипами, содержащими активный аллель wild type (wt) — *4/wt и wt/wt, однако по показателям общей выживаемости достоверных различий не обнаружено. Кроме того, у пациентов с гомозиготным генотипом *4/*4, как и у пациентов, принимавших в течение 2–3 лет ингибиторы *CYP2D6* (например, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (ИОЗС)), риск развития рецидива был значительно выше. Скрининг аллельных вариантов *CYP2D6* рекомендован Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG, Нидерланды) в качестве обязательного перед назначением адъювантной гормональной терапии. В соответствии с рекомендациями DPWG пациентам со сниженным уровнем метаболизма следует избегать приема ингибиторов *CYP2D6*, а при наступлении постменопаузы — рассматривать применение ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена; для пациентов из группы с низким уровнем метаболизма — учитывать повышенный риск развития рецидива заболевания и при наступлении постменопаузы рассматривать применение ингибиторов ароматазы.

Важно отметить, что аллелям гена *CYP2D6* свойственна различная частота встречаемости в популяции в зависимости от ее этнических характеристик. По некоторым данным, 6–10 % лиц европеоидной расы имеют генотип с 2 неактивными аллелями, как правило *4 и *5, менее 40 % — генотип с 2 активными аллелями, более 50 % — смешанные генотипы с активным и неактивным или малоактивным аллелями. Вклад этнической вариативности в общую генетическую детерминированность метаболизма тамоксифена изучен

недостаточно, поскольку большинство исследований было проведено на этнически однородных группах [2].

Роль цитохрома P450 2D6 в метаболизме тамоксифена

Цитохром P450 (CYP-450) — суперсемейство гемопротеинов, катализирующих реакции монооксигеназ у всех живых существ. У эукариотических организмов эти протеины являются мембранными и участвуют в метаболизме эндогенных соединений, токсинов и экзогенных веществ (лекарственных средств (ЛС)). Ферменты метаболизма суперсемейства CYP-450 участвуют в I фазе метаболизма ЛС. В начале 60-х годов прошлого века CYP-450 считался одним из ферментов, вовлеченных в метаболизм ксенобиотиков и стероидов. В 1970-х годах было выделено 6 энзимов CYP-450, затем группа ученых под руководством F.J. Gonzales выделила первый изолят комплементарной ДНК, кодирующий белок CYP-450 [3, 4]. Белки CYP-450 распределены в семейства и подсемейства в зависимости от идентичности аминокислотной последовательности. Ферменты, идентичные на 40 %, объединены в семейства и обозначаются арабскими цифрами, а ферменты, идентичные на 55 %, составляют подсемейства и обозначаются буквой латинского алфавита [4, 5]. По данным К.А. Phillips и соавт. из Университета Калифорнии, 56 % ЛС с нежелательными побочными реакциями метаболизируются полиморфными ферментами I фазы метаболизма, среди которых 86 % составляют ферменты CYP-450 [6]. Такие межиндивидуальные отличия в ответе на лекарственное лечение, как нежелательные лекарственные реакции (НЛР) и отсутствие терапевтического эффекта связаны с генетическими особенностями метаболизма ЛС и являются серьезной проблемой в клинической практике. По данным проведенного в США метаанализа, частота выраженных побочных эффектов составляет 6,7 %, а число смертей от НЛР в год достигает 100 тыс. [7–9], что определяет необходимость проведения фармакогенетического тестирования в целях индивидуального подбора терапии.

Доля гормоноположительного РМЖ составляет 65–75 % всех случаев инвазивного РМЖ [10]. С начала 1980-х годов тамоксифен — селективный модулятор эстрогеновых рецепторов — является «золотым стандартом» в лечении эстрогенположительного РМЖ. На сегодняшний день стандартом длительности гормонотерапии определен срок в 5 лет с возможностью дальнейшего продления лечения еще на 5 лет. В исследовании ATLAS (Adjuvant Tamoxifen-Longer Against Shorter), которое особенно актуально для женщин репродуктивного возраста, оценивали преимущества приема тамоксифена в течение 10 лет по сравнению с 5-летним приемом. Во 2-й «пятилетке» не получено достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах. Однако в последующие после окончания приема 5 лет риск случаев летального исхода от РМЖ был ниже на 2,8 %

в группе приема тамоксифена длительностью 10 лет, чем в группе приема в течение 5 лет [11]. Преимущество 10-летнего использования тамоксифена также было продемонстрировано в исследовании aTTom (adjuvant Tamoxifen — to offer more?) [12]. Однако у некоторых больных, несмотря на иммуногистохимически подтвержденный гормоноположительный статус опухоли, применение тамоксифена оказалось неэффективно.

Метаболизм тамоксифена осуществляется преимущественно в печени, где он подвергается 4-гидроксилированию, в результате чего образуется активный метаболит тамоксифена — эноксифен. По разным данным, у больных гормоноположительным РМЖ при приеме тамоксифена в стандартной дозе 20 мг/сут концентрация 4-гидрокситамоксифена составляет 10–20 % от концентрации эноксифена, который примерно в 100 раз легче связывается с рецепторами эстрогенов, чем его предшественники [13–16].

Фармакологическая активность тамоксифена зависит от его преобразования ферментами CYP-450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19) [17, 18]. По данным исследования *in vitro*, CYP2D6 метаболизирует более 75 ксенобиотиков, что составляет приблизительно 25 % наиболее часто назначаемых ЛС, многие из которых имеют узкое терапевтическое применение [19–21]. Так, результаты исследований, изучавших метаболизм тамоксифена с использованием микросом печени человека, показали, что тамоксифен катализируется ферментом CYP3A4, а эноксифен — CYP2D6 [22, 23]. Каталитическая активность CYP2D6 влияет на концентрацию эноксифена, определяя терапевтическую эффективность [24]. В отличие от CYP2D6, полиморфизм генов CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5 не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена. [16, 17, 23, 25].

CYP2D6 — одна из главных изоформ CYP-450, играющая ключевую роль в метаболизме различных ЛС (тамоксифен, антидепрессанты, антипсихотики, антиаритмики, опиоиды и др.) [26–28]. Нормальную метаболическую активность энзима кодируют некоторые из аллельных вариантов: CYP2D6*1, *2, *33, *35, тогда как низкую активность определяют аллели CYP2D6*9, *10, *17, *29, *36, *41, *69, неактивными являются аллели CYP2D6*3, *4, *6, *7, *8, *11–*15, *18–*21, *31, *38, *40, *42, *44, высокую активность демонстрируют аллели *2NX, *35X2. CYP2D6*4 — самый распространенный неактивный аллель у представителей европейской популяции, частота встречаемости которого составляет 20–25 %. Для азиатской популяции распространенным аллельным вариантом является CYP2D6*10 [28–30]. Согласно данным, полученным при изучении российской популяции, частота распространения CYP2D6*4 в гомо- и гетерозиготном состоянии сопоставима с таковой в европейской популяции и составляет 30 %. [31].

В зависимости от того, к каким последствиям для скорости биотрансформации ЛС приводит носи-

тельство (гетерозиготное/гомозиготное) или неносительство (wt) однонуклеотидного полиморфизма гена CYP2D6, пациенты подразделяются на группы.

- Распространенные метаболизеры (extensive metabolizers, EMs) — пациенты с нормальной скоростью биотрансформации тамоксифена, не несущие однонуклеотидных полиморфизмов по гену CYP2D6. Для этих пациентов применяют стандартные режимы дозирования средних доз тамоксифена.
- Медленные метаболизеры — пациенты со сниженной скоростью биотрансформации тамоксифена, которые являются гомозиготами (poor metabolizers, PMs) или гетерозиготами (intermedium metabolizers, IMs) по однонуклеотидным полиморфизмам гена CYP2D6 (2549delA, 1846G>A, 1707delT, 2935A>C, 1758G>T). У таких пациентов происходит синтез дефектного фермента со сниженной активностью.
- Сверхактивные, или быстрые метаболизеры (ultraextensive metabolizers, UMs), — носители дупликаций или мультипликаций функционально нормальных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2. У этой категории пациентов регистрируют низкую, недостаточную для достижения терапевтического эффекта концентрацию ЛС. Для UMs доза ЛС-субстрата CYP2D6 должна быть выше, чем для EMs.

Однако в отношении тамоксифена, который является пролекарством, у UMs образуется больше активного метаболита эноксифена. Таким пациентам требуется снижение дозы пролекарства или полное прекращение его использования во избежание побочных эффектов. Например, применение у пациентов с дупликацией гена CYP2D6 анальгетика трамадола, который также является пролекарством, приводит к увеличению концентрации активного метаболита в крови и более высокой частоте и выраженности побочных реакций — тошноте, дыхательным нарушениям и др. [28, 32–34]. Было показано, что у IMs и PMs концентрация эноксифена была ниже на 60 и 74 %, чем у EMs. Ген-дозазависимый эффект также продемонстрирован для тамоксифена и соотношения метаболитов N-дисметилтамоксифен/эноксифен [35–37].

Результаты изучения генетической гетерогенности CYP2D6 в опухолевой ткани рака молочной железы

В исследованиях, выполненных в Германии и США, проведен ретроспективный анализ данных 1325 больных РМЖ I–III стадий, из которых у 95,4 % пациенток на момент постановки диагноза уже наступила менопауза. Критериями включения являлись положительный статус по рецепторам эстрогенов, отсутствие метастазов на момент включения в исследование, прием тамоксифена адъювантно и отсутствие химиотерапии. ДНК выделяли из лимфоцитов

периферической крови больных и из опухолевой ткани. Аллельные варианты гена *CYP2D6* *10, *41 коррелировали со сниженной активностью фермента, а аллели *3, *4, *5 были отнесены к неактивным. Медиана наблюдения составила 6,3 года. В течение 9 лет частота возникновения рецидивов составила 14,9, 20,9 и 29,0 % у EMs, IMs и PMs соответственно. В группах IMs и PMs был значительно повышен риск развития рецидива по сравнению с EMs (время до развития рецидива, относительный риск (ОР) 1,40 и 1,90 соответственно). Различия показателей общей выживаемости между этими группами были статистически недостоверны, тогда как безрецидивная выживаемость и выживаемость без признаков заболевания у IMs и PMs по сравнению с EMs была меньше [38]. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что пациенты группы PMs не должны получать тамоксифен.

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

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

Результаты вышеописанных широкомасштабных исследований привели к выводу о нецелесообразности выполнения генетического тестирования в клинической практике. Однако позже исследователи BIG 1–98 опубликовали сообщение о возможной методологической ошибке в отношении сбора материала — использования ДНК, полученной не из нативной, а из опухолевой ткани, что могло привести к получению

недостоверных результатов по причине потери гетерозиготности в опухолевой ткани [41].

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

В проспективном исследовании ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8) (см. табл. 1), изучавшим корреляции генотипа *CYP2D6* с эффективностью тамоксифена, продемонстрировано, что у женщин, относящихся к группе PMs (*CYP2D6**3, *4, *6) и получавших на протяжении 5 лет тамоксифен в качестве препарата адъювантной гормонотерапии в дозе 20 мг/сут, вероятность развития рецидива или смерти была статистически выше по сравнению с группой EMs (все аллели, не относящиеся к PMs и IMs; ОР 2,45). К группе IMs отнесли аллели *CYP2D6**10, *41. Также показано, что пациенты с 1 нефункциональной аллельной парой гена *CYP2D6* имеют более высокие риски возникновения рецидива по сравнению с пациентами без аллелей PMs. Однако этот эффект не наблюдался у больных, переведенных на анастрозол после 2-летнего приема тамоксифена. Эти данные позволяют предположить, что влияние генотипа *CYP2D6* может быть замаскировано, если пациенты получают тамоксифен непродолжительное время или другие препараты помимо тамоксифена, тем самым изменяя риск развития рецидива [43].

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

Таблица 1. Результаты международных исследований по изучению эффективности тамоксифена в зависимости от генотипа CYP2D6

Исследование	Лечение	Выделение ДНК	Распределение больных	Медиана наблюдения, лет	Риск развития рецидива	БРВ	Выживаемость без признаков заболевания	Общая выживаемость
W. Schroth и соавт., 2009 [38]	Тамоксифен без химиотерапии	Опухолевые блоки	EMs IMs — *10, *41 PMs — *3, *4, *5	6,3	Повышен для IMs и PMs по сравнению с EMs OP 1,40; 95 % ДИ 1,04–1,90 OP 1,90; 95 % ДИ 1,10–3,28	Меньше у IMs и PMs по сравнению с EMs (OP 1,33; 95 % ДИ 1,06–1,68)	Меньше у IMs и PMs по сравнению с EMs (OP 1,29; 95 % ДИ 1,03–1,61)	Различия незначительны (OP 1,15; 95 % ДИ 0,88–1,15)
BIG (Breast International Group) 1–98 [39]	Тамоксифен/летрозол	Опухолевые блоки	EMs — все аллели, кроме IMs, PMs IMs — *41 PMs — *3, *4, *6, *7	5,0	Снижен для PMs и IMs по сравнению с EMs (OP 0,86; 95 % ДИ 0,60–1,24)	—	Различия между группами статистически недостоверны	—
ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination) [40]	Тамоксифен/анастрозол	Опухолевые блоки	—	10,0	PMs при сравнении с EMs: OP 0,99; 95 % ДИ 0,48–2,08; $p = 0,099$	PMs при сравнении с EMs: OP 1,25; 95 % ДИ 0,55–3,15; $p = 0,064$	Различия между группами не оценены	—
TEAM (Tamoxifen Exemestan Adjuvant Multinational) [42]	Тамоксифен	Опухолевые блоки/нативная ткань в блоках	—	2,5	—	CYP2D6*4, *41 и фенотип (PMs при сравнении с EMs: OP 1,33; 95 % ДИ 0,52–3,43; $p = 0,55$) не связаны с БРВ	—	—
ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8) [43]	Тамоксифен/тамоксифен + анастрозол	Опухолевые блоки	EMs — все аллели, кроме IMs и PMs IMs — *10, *41 PMs — *3, *4, *6	5,0	Повышен для PMs по сравнению с EMs (OP 2,45; 95 % ДИ 1,05–5,73; $p = 0,04$)	—	—	—
J. Karle и соавт., 2013 [44]	—	Опухолевые блоки/кровь	—	5,0	—	Меньше у IMs/IMs, IMs/PMs, PMs/PMs по сравнению с EMs/EMs, EMs/IMs, EMs/PMs (OP 2,19; 95 % ДИ 1,15–4,18; $p = 0,017$)	—	Меньше у IMs/IMs, IMs/PMs, PMs/PMs по сравнению с EMs/EMs, EMs/IMs, EMs/PMs (OP 2,79; 95 % ДИ 1,12–6,99; $p = 0,028$)

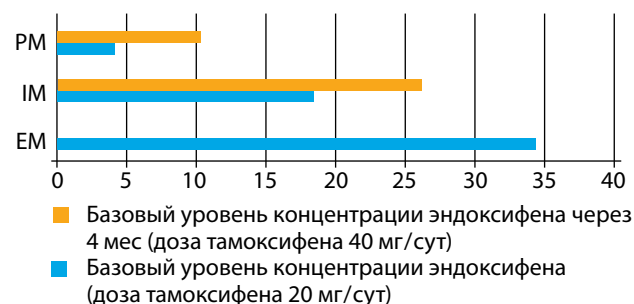
Примечание. EMs — extensive metabolizers, распространенные метаболиты; IMs — intermediate metabolizers, медленные метаболиты, гетерозиготы; PMs — poor metabolizers, медленные метаболиты, гомозиготы; OP — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; p — критерий достоверности; БРВ — безрецидивная выживаемость.

($n = 43$). По результатам исследования безрецидивная выживаемость была ниже в группе с нефункциональными аллелями — медиана составила 9 мес для пациентов групп IMs и PMs и 14 мес для группы EMs. Общая выживаемость была существенно ниже для группы пациентов с неактивными аллелями (IMs, PMs) по сравнению с группой EMs. Общая 5-летняя выживаемость составила 76,3 % в группе EMs и 45,8 % в группах IMs и PMs [44].

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

Результаты изучения генетической гетерогенности *CYP2D6* в плазме крови больных раком молочной железы

Проспективные фармакологические исследования последовательно демонстрируют разницу в концентрации эноксифена в плазме крови в зависимости от носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6*. Действие тамоксифена реализуется в зависимости от длительности приема и дозы [11, 12, 15]. Одним из таких исследований явилась работа W.J. Jr Irvin и соавт., в которой изучалось влияние активности метаболита тамоксифена эноксифена в зависимости от выбранного режима дозирования. В исследовании участвовали 119 больных РМЖ, получавших тамоксифен в течение >4 мес без сопутствующей терапии ингибиторами *CYP2D6*. В зависимости от носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6* пациенты были подразделены на группы: EMs (*CYP2D6**1, *2, *35), IMs (*CYP2D6**9, *10, *17, *29, *41) и PMs (*CYP2D6**3, *4, *5, *6). Базовый уровень эноксифена в плазме крови у пациенток группы EMs в среднем составил 34,3 нг/мл, что оказалось значительно выше, чем у пациенток групп IMs и PMs — 18,5 ($p = 0,00045$) и 4,2 нг/мл ($p = 0,001$) соответственно. На основании полученных данных пациентки групп IMs и PMs были переведены с дозы приема тамоксифена 20 на 40 мг/сут, в результате чего концентрация эноксифена в плазме крови возросла на 7,6 нг/мл в группе IMs (от 0,6 до 23,9 нг/мл базовой концентрации; $p = 0,0001$) и на 6,1 нг/мл в группе PMs (от 2,6 до 12,5 нг/мл базовой концентрации; $p = 0,020$) (см. рисунок) [30, 46].



Изменение концентрации эноксифена у пациенток групп IMs и PMs при смене режима дозирования тамоксифена. PMs — poor metabolizers, медленные метаболиты, гомозиготы; IMs — intermediate metabolizers, медленные метаболиты, гетерозиготы; EMs — extensive metabolizers, распространенные метаболиты (адаптировано из [46])

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

В работу L. Madlensky и соавт. были включены женщины ($n = 1370$) из исследования WHEL (Women's Healthy Eating and Living) с положительным статусом РМЖ по рецепторам эстрогенов. Оценивали корреляцию концентрации эноксифена в сыворотке крови с генотипом *CYP2D6*. Исследовали возможность ассоциации развития рецидива РМЖ с уровнем концентрации тамоксифена, 4-гидрокситамоксифена, N-дисметиламоксифена. По результатам исследования не обнаружено различий в уровне тамоксифена в плазме крови в зависимости от генотипа *CYP2D6*. Однако для концентрации эноксифена, 4-гидрокситамоксифена и N-дисметиламоксифена отмечена устойчивая взаимосвязь с исследуемым генотипом *CYP2D6*

($p = 0,35$). Концентрация эноксифена в плазме крови $>5,97$ нг/мл снижала на 30 % риск возникновения новых случаев РМЖ [37].

Единственное исследование было посвящено изучению частоты развития НЛР, связанных со сверхбыстрым метаболизмом (UMs) у пациентов с ранним РМЖ, получавших монотерапию тамоксифеном. По результатам исследования зафиксированы 2 и более нежелательные реакции на тамоксифен по сравнению с пациентами групп EMs, IMs и PMs ($p = 0,030$) [48].

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

При применении тамоксифена одними из побочных эффектов могут быть приливы, вазомоторные нарушения и депрессия [51]. Использование ИОЗС способствует ослаблению этих симптомов. Существует мнение о том, что совместное применение тамоксифена и ИОЗС снижает эффективность первого. Это связано с тем, что оба препарата метаболизируются в печени в свою активную форму цитохрома *CYP2D6*, в результате чего происходит ингибирование *CYP2D6* антидепрессантом и, как следствие, отсутствие противоопухолевого эффекта тамоксифена. На основании этого был проведен ряд клинических исследований, оценивающих эффект от совместного применения ИОЗС и тамоксифена. По результатам таких исследований ЛС были разделены на препараты с сильным и слабым эффектом в отношении подавления активности *CYP2D6* (табл. 2) [52].

В исследовании нидерландских ученых проанализирована замена антидепрессантов с потенциально сильной активностью в отношении ингибирования *CYP2D6* (пароксетин, флуоксетин) на антидепрессанты со слабой подавляющей активностью энзима *CYP2D6* (эсциталопрам, венфлаксин) и влияние этой замены на уровень концентрации метаболитов тамоксифена в плазме крови. Фармакологический мониторинг проводился в течение 24 ч. В результате замены концентрация эноксифена в плазме крови увеличилась примерно в 3 раза ($p = 0,012$). Отношение эноксифена к N-диметилтамоксифену и 4-гидрокситамоксифена к тамоксифену увеличилось в 3,3 и 1,5 раза соответственно с повышением активности энзимов *CYP2D6*. Смена антидепрессантов не повлияла на развитие побочных эффектов или усиление психологических проблем [53]. Схожие результаты были получены и в других исследованиях [52, 54–56]. Вместе с тем в 2 исследованиях, проведенных в США, сообщается об отсутствии ассоциации рецидива со смертностью от РМЖ даже при приеме сильных ингибиторов

CYP2D6. Однако ни в одной из этих работ не рассмотрено конкурентное использование слабых ингибиторов *CYP2D6* и исходов РМЖ [57, 58].

В другом исследовании приняли участие 493 пациента, прошедших химиотерапию и продолживших лечение тамоксифеном в течение >6 мес. Генотипирование проводили по аллелю *CYP2D6*4*. Проанализированы время до прогрессирования, местный рецидив, регионарное и отдаленное метастазирование, частота контралатерального РМЖ и выживаемость без прогрессирования. По результатам исследования не обнаружено существенной разницы во времени до прогрессирования и безрецидивной выживаемости между генотипом *CYP2D6*4* в общей когорте пациентов. В подгруппе пациентов PMs по *CYP2D6*4*, получивших химиотерапию, отмечалось меньшее время до прогрессирования. В этой группе среднее время до прогрессирования и безрецидивная выживаемость у носителей *CYP2D6*4/*4* составили 1 год, у носителей *CYP2D6*1/*4* – 6,30 года и у носителей *CYP2D6*1/*1* – 4,93 года ($p = 0,104$) [59].

M.J. Bijl и соавт., изучавшие полиморфизм *CYP2D6*4* и его влияние на лечение тамоксифеном, показали, что у носителей неактивных аллелей фермента *CYP2D6* повышен риск смерти от РМЖ. В исследование были включены пациенты в возрасте 55 лет и старше. Образцы ДНК получены из плазмы крови. Период наблюдения составил 14 лет (1991–2005). Пациенты были классифицированы в зависимости от генотипа как гомозиготы **4/*4* (PMs), **1/*1* (EMs) и гетерозиготы **1/*4* (IMs). Ассоциация *CYP2D6* со смертностью от РМЖ изучалась в зависимости от генотипа (**1/*1*, **1/*4*, **4/*4*) и его зиготности (**1/*4* и **4/*4* по сравнению с **1/*1*; **4/*4* по сравнению с **1/*4* и **1/*1*). При анализе генотипов риск смерти от РМЖ увеличивался с каждым дополнительным нефункциональным аллелем ($p = 0,015$). Риск смерти при носительстве **4/*4* был выше ($p = 0,041$) по сравнению с вариантом **1/*1*, но не был увеличен в группе гетерозигот **1/*4* ($p = 0,075$). При анализе гомозигот и гетерозигот по аллелю **4* риск смерти от РМЖ составил 2,1 ($p = 0,031$). Также в этом исследовании проанализировано совместное применение препаратов, конкурентно ингибирующих *CYP2D6*, при котором снижение эффективности тамоксифена не подтверждено [60].

Схожие данные демонстрирует другое исследование, в котором сравнивалась безрецидивная и общая выживаемость больных, получавших тамоксифен в качестве гормонотерапии при РМЖ ($n = 206$) и пациентов, не принимавших тамоксифен ($n = 280$). ДНК выделяли из нормальной ткани молочной железы. В зависимости от типа метаболизма пациентов разделили на 3 группы: EMs, PMs и IMs. Анализировали носительство аллельных вариантов гена *CYP2D6*4*, **5*, **10* и **41*. По результатам исследования *CYP2D6* нулевые аллели **4*, **5* были ассоциированы с более высоким

Таблица 2. Лекарственные средства, конкурентно ингибирующие CYP2D6

Класс лекарственных средств	Сильные ингибиторы CYP2D6	Умеренные ингибиторы CYP2D6
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин Флуоксетин Бупропион Дулоксетин	Сертралин Циталопрам Флувоксамин Десвенлафаксин Эсциталопрам
Трициклические антидепрессанты	—	Кломипрамин Доксепин Дезипрамин Имипрамин Амитриптилин Нортиптилин
Антипсихотики	Тиоризадин Перфеназин Пимозид	Хлорпромазин Флуфеназин Галоперидол
Препараты для лечения сердечно-сосудистой патологии	Кинидин Тиклопидин	Амиодарон Никардипин Верапамил Амлодипин Фелодипин Нифедипин Лабеталол
Препараты для лечения инфекционных заболеваний	Терфенадин	Ритонавир Галофантрин Хлорохин
H2-антигистаминные средства	—	Циметидин
H1-антигистаминные средства	—	Цлемастин Трипеленнамин Прометазин Гидроксизин Дифенилпиралин
Противогрибковые препараты	Тербинафин	—
Антипаратиреодные средства	—	Цинакалцет
Селективные агонисты бета-3-адренорецепторов	—	Мирабегрон
Нестероидные противовоспалительные средства	—	Целекоксиб
Препараты бензодиазепинового ряда	—	Клобазон

риском развития рецидива ($p = 0,03$). Он был в 2 раза выше у PMs (*4, *5) и PMs/IMs (0/*10, 0/*41) ($p = 0,02$) [61].

Несмотря на различный дизайн исследований, подтверждающих взаимосвязь генотипа CYP2D6 с эффективностью тамоксифена, в некоторых из них не установлена прогностическая значимость изучения аллельных вариантов CYP2D6*4 [62–64].

В настоящее время нет критериев исключения женщин в репродуктивном и пременопаузальном периодах из группы пациентов, для которых стандартная адъювантная гормонотерапия тамоксифеном может быть неэффективной ввиду медленного метаболизма на фоне сопутствующей терапии ингибиторами CYP2D6 (см. табл. 2). На основании данных приведенных исследований определение активности аллельных вариантов гена CYP2D6 поможет в принятии решения о назначении тамоксифена и подборе индивидуальной дозы препарата.

Влияние взаимодействия лекарственных средств на активность фермента CYP2D6

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

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drugs Administration, FDA) в 2006 г. рекомендовало внести изменения в инструкцию по применению

тамоксифена в целях отражения риска развития рецидива РМЖ у РМЖ по *CYP2D6* [66].

Заключение

Таким образом, результаты многочисленных проведенных исследований по поиску взаимосвязи между носительством аллельных вариантов гена *CYP2D6* и реализацией противоопухолевого эффекта тамоксифена продемонстрировали корреляцию медленно-

го метаболизма с прогрессированием РМЖ на фоне гормонотерапии тамоксифеном. Фармакогенетическое тестирование гена *CYP2D6* у больных гормоноположительным РМЖ поможет спрогнозировать эффективность терапии и оценить риск развития побочных эффектов в целях улучшения отдаленных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Eds.: M.I. Davydov, E.M. Axel'. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2014. 226 p. (In Russ.)].
2. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8(3):371–82.
3. Gonzalez F.J., Mackenzie P.I., Kimura S., Nebert D.W. Isolation and characterization of mouse full-length cDNA and genomic clones of 3-methylcholanthrene-inducible cytochrome P1-450 and P3-450. *Gene* 1984;29(3):281–92.
4. Nebert D.W., Adesnik M., Coon M.J. et al. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA* 1987;6(1):1–11.
5. Nelson D.R. Cytochrome P450 gene superfamily. Available at: drnelson.utm.edu/cytochromeP450.html (Accessed July 10, 2002).
6. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E. et al. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;286(18):2270–9.
7. Andersson T., Flockhart D.A., Goldstein D.B. et al. Drug-metabolizing enzymes: evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(6):559–81.
8. Franceschi M., Scarcelli C., Niro V. et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008;31(6):545–56.
9. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15):1200–5.
10. Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133–44.
11. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013;381(9869):805–16.
12. Gray R.G., Rea D.W., Handley K. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(18S):5.
13. Lim Y.C., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxytamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55(5):471–8.
14. Crewe H.K., Ellis S.W., Lennard M.S., Tucker G.T. Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1997;53(2):171–8.
15. Murtter T.E., Schroth W., Bacchus-Gerybadze L. et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):708–17.
16. Wu X., Hawse J.R., Subramaniam M. et al. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2009;69(5):1722–7.
17. de Vries Schultink A.H., Zwart W., Linn S.C. et al. Effects of pharmacogenetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen. *Clin Pharmacokinet* 2015;54(8):797–810.
18. Mwinyi J., Vokinger K., Jetter A. et al. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(6):1181–8.
19. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W.E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:119–37.
20. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286(5439):487–91.
21. Nebert D.W., Jorge-Nebert L.F. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. In book: Emery and rimoin's principles and practice of medical genetics. 4th edn. Eds.: D.L. Rimoin, J.M. Connor, R.E. Pyeritz, B.R. Korf. Edinburgh: Harcourt Brace, 2002. Pp. 590–631.
22. Crewe H.K., Notley L.M., Wunsch R.M. et al. Metabolism of tamoxifen by recombinant human cytochrome P450 enzymes: formation of the 4-hydroxy, 40 -hydroxy and N-desmethyl metabolites and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. *Drug Metabolism Dispos* 2002;30(8):869–74.
23. Desta Z., Ward B.A., Soukhova N.V., Flockhart D.A. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310(3):1062–75.
24. Maximov P.Y., McDaniel R.E., Fernandes D.J. et al. Simulation with cells in vitro of tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients with different CYP2D6 genotypes. *Br J Pharmacol* 2014;171(24):5624–35.
25. Johnson M.D., Zuo H., Lee K.H. et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85(2):151–9.
26. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2001;3(2):229–43.
27. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005;5(1):6–13.
28. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2004;369(1):23–37.
29. Goetz M.P., Rae J.M., Suman V.J. et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9312–8.
30. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Data-

- base. Available at: www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm. (Accessed Dec 28, 2014).
31. Gaikovitsh E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(4):303–12.
 32. Кольман Я., Рём К.Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000. 470 с. [Kohlmann I., Rem K.G. Visible biochemistry. Moscow: Mir, 2000. 470 p. (In Russ.)].
 33. Сычев Д.А., Миронова Н.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике. *Лаборатория* 2012;(4):11–3. [Sychev D.A., Mironova N.A. Pharmacogenetic testing for CYP2D6 and CYP2C19: a value for personalizing the use of drugs in clinical practice. *Laboratoriya* = Laboratory 2012;(4):11–3. (In Russ.)].
 34. Zhou S.F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(12):761–804.
 35. Borges S., Desta Z., Li L. et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol* 2006;80(1):61–74.
 36. Lim H.S., Ju Lee H., Seok Lee K. et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3837–45.
 37. Madlensky L., Natarajan L., Tchu S. et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):718–25.
 38. Schroth W., Goetz M.P., Hamann U. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302(13):1429–36.
 39. Regan M., Leyland-Jones B., Bouzyk M. et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(6):441–51.
 40. Rae J.M., Drury S., Hayes D.F. et al. ATAC trialists: CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(6):452–60.
 41. Nakamura Y., Ratain M.J., Cox N.J. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(16):1264.
 42. Dezentjé V.O., van Schaik R.H., Vletter-Bogaartz J.M. et al. CYP2D6 genotype in relation to tamoxifen efficacy in a Dutch cohort of the tamoxifen exemestane adjuvant multinational (TEAM) trial. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(2):363–73.
 43. Goetz M.P., Suman V.J., Hoskin T.L. et al. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSG) 8. *Clin Cancer Res* 2013;19(2):500–7.
 44. Karle J., Bolbrinker J., Vögl S. et al. Influence of CYP2D6-genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):553–60.
 45. Zeng Z., Liu Y., Liu Z. CYP2D6 polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72(2):287–303.
 46. Irvin W.J. Jr, Walko C.M., Weck K.E. et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3232–9.
 47. Kiyotani K., Mushiroda T., Imamura C.K. et al. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(1):137–45.
 48. Rolla R., Vidali M., Meola S. et al. Side effects associated with ultrarapid cytochrome P450 2D6 genotype among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *Clin Lab* 2012;58(11–12):1211–8.
 49. Barginear M.F., Jaremko M., Peter I. et al. Increasing tamoxifen dose in breast cancer patients based on CYP2D6 genotypes and endoxifen levels: effect on active metabolite isomers and the antiestrogenic activity score. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(4):605–11.
 50. Brauch H., Schroth W., Goetz M.P. et al. Tamoxifen use in postmenopausal breast cancer: CYP2D6 matters. *J Clin Oncol* 2013;31(2):176–80.
 51. Fann J.R., Thomas-Rich A.M., Katon W.J. et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(2):112–26.
 52. Jeppesen U., Gram L.F., Vistisen K. et al. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51(1):73–8.
 53. Binkhorst L., Bannink M., de Bruijn P. et al. Augmentation of endoxifen exposure in tamoxifen-treated women following SSRI switch. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(2):249–55.
 54. Borges S., Desta Z., Jin Y. et al. Composite functional genetic and comedication CYP2D6 activity score in predicting tamoxifen drug exposure among breast cancer patients. *J Clin Pharmacol* 2010;50(4):450–8.
 55. 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.
 56. Stearns V., Johnson M.D., Rae J.M. et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1758–64.
 57. Chubak J., Buist D.S., Boudreau D.M. et al. Breast cancer recurrence risk in relation to antidepressant use after diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(1):123–32.
 58. Lehmann D., Nelsen J., Ramanath V. et al. Lack of attenuation in the antitumor effect of tamoxifen by chronic CYP isof orm inhibition. *J Clin Pharmacol* 2004;44(8):861–5.
 59. Stingl J.C., Parmar S., Huber-Wechselberger A. et al. Impact of CYP2D6*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment. *Curr Med Res Opin* 2010;26(11):2535–42.
 60. Bijl M.J., van Schaik R.H., Lammers L.A. et al. The CYP2D6*4 polymorphism affects breast cancer survival in tamoxifen users. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(1):125–30.
 61. Schroth W., Antoniadou L., Fritz P. et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5187–93.
 62. Martins D.M., Vidal F.C., Souza R.D. et al. Determination of CYP2D6 *3, *4, and *10 frequency in women with breast cancer in São Luís, Brazil, and its association with prognostic factors and disease-free survival. *Braz J Med Biol Res* 2014;47(11):1008–15.
 63. Nowell S., Ahn J., Rae J.M. et al. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91(3):249–58.
 64. Wegman P., Elingarami S., Carstensen J. et al. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9(1):7.
 65. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):662–73.
 66. Tamoxifen background summary Draft. Available at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4248b1-01-fda-tamoxifen-background-summary-final.pdf (Accessed September 15, 2006).