
МАТЕРИАЛЫ

CLINICAL RELEVANCE OF CYP2D6 GENETICS FOR TAMOXIFEN RESPONSE IN BREAST CANCER

H. BRAUCH¹, W. SCHROTH¹, M. EICHELBAUM¹, M. SCHWAB^{1,2}

*Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institute of Clinical Pharmacology Stuttgart¹,
University Tuebingen, Department of Clinical Pharmacology, University Hospital Tuebingen, Germany²*

Tamoxifen is a standard endocrine therapy for the prevention and treatment of steroid hormone receptor positive breast cancer. Tamoxifen requires enzymatic activation by CYP 450 enzymes for the formation of clinically relevant metabolites 4-OH-tamoxifen and endoxifen, which both have a greater affinity to the estrogen receptor (ER) and ability to inhibit cell proliferation when compared to the parent drug. CYP2D6 is the key enzyme in this biotransformation and recent mechanistic, pharmacologic, and clinical pharmacogenetic evidence suggests that genetic variants and drug interaction by CYP2D6 inhibitors influence plasma concentrations of active tamoxifen metabolites and outcome of patients treated with adjuvant tamoxifen. Particularly, non functional (poor metabolizer, PM) and severely impaired (intermediate metabolizer, IM) CYP2D6 variants are associated with higher recurrence rates. Their frequency in individuals of European descent ranges between 10 and 20 % leaving these individuals with little or no capacity to convert tamoxifen into clinically relevant metabolites. Several studies in postmenopausal patients with ER positive breast cancer including our own showed that patients with PM and IM genotypes had shorter relapse-

free-time and event-free-survival when compared to patients with two functional CYP2D6 alleles. In particular, our data from a group of 206 patients with adjuvant tamoxifen monotherapy showed that a decreased metabolizer status, i.e. carriers of CYP2D6 deficiency alleles (*4, *5, *10, *41) had significantly more breast cancer recurrences and shorter relapse-free time (HR=2,24; 95 % CI: 1,16 to 4,33) and worse event-free-survival (HR 1,89; CI: 1,10 to 3,25) when compared with carriers of two functional CYP2D6 alleles. No such differences were observed in a control group of 280 patients without tamoxifen treatment (Schroth et al. JCO 25:5187 to 5193, 2007). We conclude that genotyping of CYP2D6 disrupting gene variants allows the identification of breast cancer patients with PM and IM phenotypes who will have little or no benefit from adjuvant tamoxifen therapy. Therefore, these patients should be excluded from tamoxifen therapy and rather be treated with an aromatase inhibitor. If these findings will be replicated in large studies CYP2D6 genotyping prior to treatment for the prediction of metabolizer status and outcome may open new avenues for the individualization of endocrine treatment choice and benefit.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА CYP2D6 ДЛЯ ОТВЕТА НА ТАМОКСИФЕН У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

H. BRAUCH¹, W. SCHROTH¹, M. EICHELBAUM¹, M. SCHWAB^{1,2}

*Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institute of Clinical Pharmacology Stuttgart¹,
University Tuebingen, Department of Clinical Pharmacology, University Hospital Tuebingen, Germany²*

Тамоксифен является стандартом эндокринной терапии для предотвращения и лечения рецептор-позитивного рака молочной железы. Для проявления действия тамоксифена необходима его энзиматическая активация ферментами семейства цитохромов р450 для образования клинически значимых метаболитов 4-ОН-тамоксифен и эноксифен, которые обладают более высокой афинностью к эстрогенным рецепторам (ER) и способностью ингибировать клеточную пролиферацию по сравнению с неактивной формой препарата. CYP2D6 является ключевым ферментом этой биотрансформации, при этом недавние фармакологические и клинические фармакогенетические исследования подтверждают, что генетические варианты и лекарственные взаимодействия CYP2D6 и его ингибиторов определяют концентрацию активных метаболитов тамоксифена в плазме и клинический исход заболевания у пациентов, получавших тамоксифен в адъювантном режиме. Функционально неполноценный (низкий метаболайзер, poor metabolizer - PM) и частично поврежденный (промежуточный метаболайзер, intermediate metabolizer-IM) варианты CYP2D6 ассоциированы с более высокой частотой рецидивирования.

Носители вариантных генотипов CYP2D6, составляющие 10–20 % среди лиц европеоидной популяции, обладают низкой или отсутствием способности конвертировать тамоксифен в клинически активные метаболиты. Ряд исследований у пациенток в постменопаузальном периоде с ER-позитивным раком молочной железы,

включая наши собственные, свидетельствует, что пациентки с PM и IM генотипами имели более короткий безрецидивный период и более низкие показатели безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентками, несущими оба функциональных аллеля CYP2D6.

Наши данные, полученные при обследовании 206 пациенток с адъювантной монотерапией тамоксифеном, показали, что больные со сниженным метаболизирующим статусом, то есть носители CYP2D6 дефицитных аллелей (*4, *5, *10, *41), имели более высокие показатели рецидивирования, более короткий период безрецидивной выживаемости (OR=2,24; 95% CI: 1,16–4,33) и плохие показатели выживаемости (OR 1,89; CI: 1,10–3,25) по сравнению с носителями неповрежденных аллелей. Таких различий не наблюдалось в группе пациентов, не получавших тамоксифен (Schroth et al., 2007). Мы заключили, что генотипирование CYP2D6 вариантов позволяет идентифицировать больных РМЖ с PM и IM фенотипами, которые имеют низкий ответ или вообще не отвечают на терапию тамоксифеном. Таким образом, эти пациентки могли бы исключаться из групп, получающих тамоксифен, при назначении ингибиторов ароматазы. Если эти результаты будут воспроизведены в исследованиях на больших выборках по генотипированию CYP2D6 до лечения для предсказания метаболизирующего статуса и исхода, это могло бы открыть обнадеживающие перспективы для индивидуализации эндокринной терапии и повышения ее эффективности.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛАСТИЧНЫХ МАГНИТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Х. АНАПАЛЯН, Г.Я. МАРЬЯНОВСКАЯ, Л.П. БАРСУКОВА, Л.А. ОРЛОВСКАЯ

ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий»

В работе представлены данные о влиянии магнитных полей слабой интенсивности на уровень общей неспецифической резистентности больных раком молочной железы в послеоперационном периоде. Состояние неспецифиче-

ской резистентности оценивали по характеру развивающихся в организме неспецифических адаптационных реакций, тестируемых по лейкоцитарной формуле крови (Гаркави Л.Х. и др., 1975; 2002), и показателям электропунктурной