

Сравнительный анализ метаболической активности CYP2D6 и его влияния на результаты лечения первично операбельного рака молочной железы

Н.И. Мехтиева¹, Л.Н. Любченко², А.Д. Зикиряходжаев², М.В. Старкова²

¹Онкологическая клиника Азербайджанского медицинского университета, кафедра онкологии Азербайджанского медицинского университета; Азербайджанская Республика, AZ 1022 Баку, ул. Самеда Вургун, 208;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Марианна Валентиновна Старкова mariannastarkova@gmail.com

Введение. Стандартом лечения гормонполозитивного рака молочной железы является длительная гормональная терапия. Однако эффективность лечения даже в однородных группах пациентов различна. Метаболизм тамоксифена осуществляется в печени, в результате чего образуется его активный метаболит — эндоксифен. Ферменты цитохрома P450 (CYP2D6 и др.) играют основную роль в преобразовании тамоксифена. CYP2D6 крайне полиморфичен и имеет более 100 аллелей, которые могут кодировать нормальную, высокую и низкую метаболическую активность или быть неактивными. Таким образом, в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма в данном гене пациентов разделяют на 3 типа: распространенные, медленные и сверхактивные метаболитеры.

Цель исследования — анализ отдаленных результатов комплексного лечения больных ранним раком молочной железы в зависимости от вариабельности полиморфизма гена CYP2D6.

Материалы и методы. В исследовании проанализирована частота распространения 3 основных типов полиморфизма гена CYP2D6 у 89 больных с гормонполозитивным раком молочной железы I–IIВ стадии, принимавших в качестве адъювантной гормональной терапии тамоксифен в дозе 20 мг/сут от 6 мес до 9 лет. Носители гомозиготного дикого аллеля гена CYP2D6 были объединены в группу пациентов с неизмененным (нормальным) метаболизмом (1-я группа) (wt CYP2D6) ($n = 64$), а носители нефункциональных аллелей гена CYP2D6 в гомо- и гетерозиготном состояниях — в группу пациентов с медленным метаболизмом (2-я группа) ($n = 25$).

Результаты. Прогрессирование заболевания у больных с первично операбельным гормонполозитивным раком молочной железы наблюдалось у 21 (23,6 %) больной: у 10 (15,6 %) — 1-й группы и у 11 (44 %) — 2-й группы; различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Прогрессирование заболевания после комбинированного лечения без применения химиотерапии отмечено у 8 (22,9 %) пациентов: у 2 (5,8 %) — с нормальным метаболизмом и у 6 (17,1 %) — с медленным метаболизмом ($p < 0,05$). Десятилетняя безрецидивная выживаемость первично операбельного рака молочной железы в 1-й группе составила 85,9 %, а во 2-й — 63,6 % ($p = 0,02$). Мы не нашли различий в показателях общей выживаемости между 2 группами, что подтверждает результаты других исследований.

Заключение. Оценка скорости метаболизма и его влияния на эффективность комплексного, комбинирования лечения больных раком молочной железы является перспективным направлением, но необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Ключевые слова: рак молочной железы, генетика, CYP2D6, метаболизм, гормональная терапия

Для цитирования: Мехтиева Н.И., Любченко Л.Н., Зикиряходжаев А.Д., Старкова М.В. Сравнительный анализ метаболической активности CYP2D6 и его влияния на результаты лечения первично операбельного рака молочной железы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(4):39–47. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-39-47.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CYP2D6 METABOLIC ACTIVITY AND ITS EFFECT ON ITS EFFECT ON THE TREATMENT RESULTS OF PRIMARY BREAST CANCER

N.I. Mekhtieva¹, L.N. Lyubchenko², A.D. Zikiryakhodzhaev², M.V. Starkova²

¹Oncology Clinic of Azerbaijan Medical University, oncology department Azerbaijan Medical University; 208 Samad Vurgun St., Baku AZ 1022, Azerbaijan Republic;

²P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Centre, Ministry of Health of Russia;

3 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia

Contacts: Marianna Valentinovna Starkova mariannastarkova@gmail.com

Background. Standard treatment for hormone receptor-positive breast cancer includes long-term hormone therapy. However, treatment efficacy varies even in homogeneous groups of patients. Tamoxifen is metabolized in the liver, resulting in the production of endoxifen, its active metabolite. Cytochromes P450 (CYP2D6, etc.) play a major role in converting tamoxifen to endoxifen. The *CYP2D6* gene is extremely polymorphic and has more than 100 alleles that can encode normal, high, and low metabolic activity or be inactive. Thus, patients can be divided into three groups according to the presence or absence of *CYP2D6* gene polymorphisms, namely slow, intermediate, and rapid metabolizers. **Objective** – to analyze the long-term results of complex treatment of patients with early breast cancer depending on the variability of the polymorphism of the *CYP2D6* gene.

Materials and methods. We analyzed the frequency of 3 main polymorphisms in the *CYP2D6* gene among 89 patients with hormone receptor-positive stage I–II breast cancer who received tamoxifen at a dose of 20 mg/day as adjuvant hormone therapy for 6 months to 9 years. Homozygous carriers of wild-type *CYP2D6* allele were assigned to the group of patients with unchanged (normal) metabolism (Group 1) (wt *CYP2D6*) ($n = 64$), whereas homozygous and heterozygous carriers of non-functional *CYP2D6* alleles were included into the group of patients with slow metabolism (Group 2) ($n = 25$).

Results. Disease progression was observed in 21 (23.6 %) patients with primary operable hormone receptor-positive breast cancer, including 10 women from Group 1 (15.6 %) and 11 women from Group 2 (44 %); the difference between them was statistically significant ($p < 0.05$). Disease progression after combination therapy without chemotherapy was registered in 8 (22.9 %) patients, including 2 (5.8 %) patients with normal metabolism and 6 patients (17.1 %) with slow metabolism ($p < 0.05$). Ten-year relapse-free survival rate was 85.9 % in Group 1 and 63.6 % in Group 2 ($p = 0.02$). We found no significant difference in overall survival rates between the two groups, which confirmed the results of other studies.

Conclusion. The assessment of metabolic activity and its impact on the efficacy of combination treatment for breast cancer is a promising method; however, it requires further research in this area.

Key words: breast cancer, genetics, *CYP2D6*, metabolism, hormone therapy

For citation: Mekhtieva N.I., Lyubchenko L.N., Zikiryakhodzhaev A.D., Starkova M.V. Comparative analysis of the *CYP2D6* metabolic activity and its effect on its effect on the treatment results of primary breast cancer. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2021;13(4):39–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-39-47.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности женщин развитых экономических стран. Ежегодно в мире выявляют не менее 1,3 млн новых случаев данного заболевания [1]. Доля гормонположительного РМЖ составляет 65–75 % всех случаев инвазивного РМЖ [2]. На сегодняшний день оптимальной длительностью гормональной терапии (ГТ) считается срок в 5 лет с возможностью дальнейшего продления лечения до 10 лет. Преимущество 10-летнего использования тамоксифена было продемонстрировано в известных исследованиях aTTom (adjuvant Tamoxifen – To offer more?) и ATLAS (Adjuvant Tamoxifen-Longer Against Shorter). Однако у некоторых больных, несмотря на иммуногистохимически подтвержденный гормонположительный статус опухоли, применение этого препарата не дает ожидаемой эффективности [3, 4].

Метаболизм тамоксифена осуществляется преимущественно в печени, где он подвергается 4-гидроксилированию, в результате чего образуется активный метаболит тамоксифена – эндоксифен, который примерно в 100 раз легче связывается с рецепторами эстрогенов [5–8]. Фармакологическая активность тамоксифена зависит от его преобразования ферментами цитохрома P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19)

[9, 10]. Цитохром P450 (CYP450) – суперсемейство гемопротеинов. Ферменты метаболизма суперсемейства CYP450 участвуют в I фазе метаболизма лекарственных средств (ЛС) [11, 12].

CYP2D6 – одна из главных изоформ CYP450, играющая ключевую роль в метаболизме различных ЛС (тамоксифена, антидепрессантов, антипсихотиков, антиаритмиков, опиоидов и др.) [13, 14]. Ген *CYP2D6* крайне полиморфичен: описано более 100 его аллелей, которые могут кодировать нормальную, высокую, низкую метаболическую активность или являются неактивными. Аллелям данного гена свойственна различная частота встречаемости в популяции в зависимости от ее этнических характеристик. *CYP2D6*4* – самый распространенный неактивный аллель среди представителей европейской популяции. Его частота составляет 20–25 % [15–17]. Согласно данным, полученным при изучении российской популяции, частота распространения *CYP2D6*4* в гомо- и гетерозиготном состоянии сопоставима с таковой в европейской популяции и равна 30 % [18].

В зависимости от того, каким образом гетерозиготное/гомозиготное носительство или отсутствие полиморфизмов гена *CYP2D6* влияют на скорость биотрансформации ЛС, пациенты разделяются на следующие группы:

- распространённые метаболиты (с нормальной скоростью биотрансформации тамоксифена, не имеют полиморфизмов);
- медленные метаболиты (со сниженной скоростью биотрансформации тамоксифена, гомозиготы или гетерозиготы по однонуклеотидным полиморфизмам гена *CYP2D6*), у которых наблюдается сниженная активность синтеза дефектного фермента;
- сверхактивные, или быстрые, метаболиты — носители дупликаций или мультипликаций функционально нормальных аллелей *CYP2D6*, у которых регистрируют низкую, недостаточную для достижения терапевтического эффекта концентрацию препарата и которым необходима более высокая его доза [19].

Согласно рекомендациям Голландской фармакогенетической рабочей группы (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG), перед назначением адъювантной ГТ нужно обязательно проводить скрининг аллельных вариантов *CYP2D6*. Пациентам со сниженным уровнем метаболизма рекомендуется избегать приема ингибиторов *CYP2D6*, при наступлении постменопаузы — применять вместо тамоксифена ингибиторы ароматазы, а пациентам с низким уровнем метаболизма с учетом повышенного риска развития рецидива заболевания и при наступлении постменопаузы — назначать ингибиторы ароматазы [20, 21].

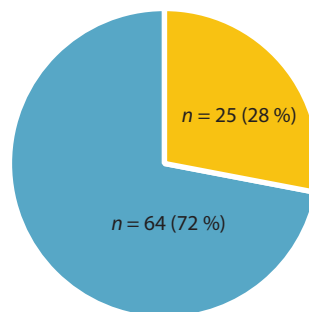
Материалы и методы

В нашем исследовании оценена частота распространения 3 основных вариантов полиморфизма гена *CYP2D6*, значимых для российской популяции: *CYP2D6**3 (делеция нуклеотида 2549А), *CYP2D6**4 (нуклеотидной замены G1846А) и *CYP2D6**6 (делеция нуклеотида 1707Т). Для проведения многофакторного анализа и выявления чувствительности к ГТ была выделена группа из 89 пациентов с гормонположительным РМЖ I—III стадии, принимавших тамоксифен в дозе 20 мг/сут от 6 мес до 9 лет в качестве адъювантной ГТ. В этой группе были изучены структурные перестройки в гене *CYP2D6*, ассоциированные с чувствительностью к ГТ тамоксифеном.

Генотипирование выполнено с использованием специально разработанной оригинальной панели, включающей основные мутации в гене *CYP2D6*, отвечающие за чувствительность к тамоксифену (2549А, G1846А, 1707Т). У 64 (71,9 %) пациентов нарушение метаболической активности фермента обнаружено не было. Гетерозиготы по медленному аллелю (медленные метаболиты) составили 21,4 % ($n = 19$), а гомозиготы по медленному аллелю с низкой ферментативной активностью — 6,7 % ($n = 6$).

Для статистической обработки данных носители гомозиготного дикого аллеля гена *CYP2D6* охарактери-

зованы как пациенты с нормальным метаболизмом (wt *CYP2D6*) ($n = 64$), а носители нефункциональных аллелей гена *CYP2D6* в гомо- и гетерозиготном состоянии объединены в группу медленных метаболитов ($n = 25$) (рис. 1).



■ Нормальный метаболизм CYP2D6 / Normal CYP2D6 metabolism
■ Сниженный метаболизм CYP2D6 / Slow CYP2D6 metabolism

Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от типа метаболической активности фермента CYP2D6

Fig. 1. Distribution of patients depending on the type of CYP2D6 metabolic activity

При исследовании иммуногистохимических характеристик РМЖ оценивалась связь таких показателей, как экспрессия опухоли стероидных рецепторов эстрогена и прогестерона, рецептора эпидермального фактора роста типа 2 (HER2/neu) в зависимости от *CYP2D6*-генотипа.

Результаты

Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в группах с нормальным и со сниженным метаболизмом выявлена в 100 % случаев. Изолированная экспрессия этих рецепторов не обнаружена ни у одной больной. Из полученных данных можно сделать вывод об отсутствии взаимосвязи носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6* и экспрессии опухоли стероидных рецепторов. При анализе эффективности различных методов лечения гормонположительного РМЖ учитывалась зависимость типа метаболической активности фермента *CYP2D6* от стадии заболевания, установленной на основании клинического и патоморфологического исследований (табл. 1).

При анализе проведенной адъювантной терапии обнаружено, что послеоперационная ГТ без дополнительного лечения была назначена 19 (21,3 %) больным: 15 (23,4 %) — с нормальным метаболизмом и 4 (16 %) — со сниженным метаболизмом. Химиотерапия (ХТ) с последующей ГТ была проведена 23 (25,8 %) пациенткам: 19 (29,7 %) — из 1-й группы и 4 (16 %) — из 2-й группы. Комплексное лечение в объеме ХТ с последующей лучевой (ЛТ) и ГТ выполнено 31 (34,8 %) больной:

Таблица 1. Зависимость типа метаболической активности фермента CYP2D6 от стадии рака молочной железы**Table 1.** Association between the type of CYP2D6 metabolic activity and breast cancer stage

Стадия Stage	Число пациентов с нормальным метаболизмом, абс. (%) (n = 64) Number of patients with normal metabolism, abs. (%) (n = 64)	Число пациентов со сниженным метаболизмом, абс. (%) (n = 25) Number of patients with slow metabolism, abs. (%) (n = 25)
IA	23 (35,9)	8 (12,5)
IIA	29 (45,3)	14 (56,0)
IIIB	12 (18,8)	3 (12,0)

18 (28,1 %) — с нормальным метаболизмом и 13 (52 %) — со сниженным метаболизмом. Адъювантная терапия в объеме ЛТ и ГТ была выполнена 16 (18 %) пациентам: 12 (18,8 %) — из 1-й группы и 4 (16 %) — из 2-й группы.

Варианты проведенного лечения в зависимости от стадии заболевания и типа метаболической активности представлены в табл. 2–4.

С целью определения эффективности проведенной терапии оценена частота прогрессирования заболе-

Таблица 2. Лечение пациентов с раком молочной железы I стадии в зависимости от типа метаболической активности**Table 2.** Treatment for patients with stage I breast cancer, depending on the type of metabolic activity

Лечение Treatment	Число пациентов с нормальным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with normal metabolism, abs. (%)	Число пациентов со сниженным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with slow metabolism, abs. (%)
Операция + ХТ + ГТ Surgery + CT + HT	3 (13,0)	1 (12,5)
Операция + ЛТ + ГТ Surgery + RT + HT	5 (21,8)	1 (12,5)
Операция + ХТ + ЛТ + ГТ Surgery + CT + RT + HT	7 (30,4)	4 (50,0)
Операция + ГТ Surgery + HT	8 (34,7)	2 (25,0)
Всего Total	23 (100)	8 (100)

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: ХТ — химиотерапия; ГТ — гормонотерапия; ЛТ — лучевая терапия.

Note. Here and in Tables 3, 4: CT — chemotherapy; HT — hormone therapy; RT — radiation therapy.

Таблица 3. Объем лечения пациентов с раком молочной железы IIA стадии в зависимости от типа метаболической активности**Table 3.** Treatment for patients with stage IIA breast cancer, depending on the type of metabolic activity

Лечение Treatment	Число пациентов с нормальным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with normal metabolism, abs. (%)	Число пациентов со сниженным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with slow metabolism, abs. (%)
Операция + ХТ + ГТ Surgery + CT + HT	11 (38,0)	2 (14,3)
Операция + ЛТ + ГТ Surgery + RT + HT	5 (17,2)	3 (21,4)
Операция + ХТ + ЛТ + ГТ Surgery + CT + RT + HT	7 (24,1)	7 (50,0)
Операция + ГТ Surgery + HT	6 (20,7)	2 (14,3)
Всего Total	29 (100)	14 (100)

Таблица 4. Объем лечения пациентов с раком молочной железы IIВ стадии в зависимости от типа метаболической активности**Table 4.** Treatment for patients with stage IIB breast cancer, depending on the type of metabolic activity

Лечение Treatment	Число пациентов с нормальным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with normal metabolism, abs. (%)	Число пациентов со сниженным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with slow metabolism, abs. (%)
Операция + ХТ + ГТ Surgery + CT + HT	5 (41,7)	1 (33,3)
Операция + ЛТ + ГТ Surgery + RT + HT	2 (16,7)	0 (0)
Операция + ХТ + ЛТ + ГТ Surgery + CT + RT + HT	4 (33,3)	2 (66,7)
Операция + ГТ Surgery + HT	1 (8,3)	0 (0)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>12 (100)</i>	<i>3 (100)</i>

ваемости в зависимости от метаболической активности. Все пациентки были разделены на 2 группы: ХТ в адъювантном режиме (антрациклин- и таксансодержащие схемы и их комбинации) ($n = 54$) и без применения ХТ ($n = 35$) (табл. 5).

Прогрессирование заболевания у больных с первично операбельным гормонположительным РМЖ возникло в 21 (23,6 %) случае: у 10 (15,6 %) пациенток 1-й группы и у 11 (44 %) пациенток 2-й группы различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

При анализе группы больных, которым было проведено химиотерапевтическое лечение, прогрессирование выявлено у 13 (24 %) пациенток: у 8 (14,8 %) — с нормальным метаболизмом и у 5 (9,2 %) — с медленным метаболизмом ($p = 0,5$). Прогрессирование после комбинированной терапии без включения ХТ отмечено у 8 (22,9 %) больных: у 2 (5,8 %) — из 1-й группы и у 6 (17,1 %) — из 2-й группы ($p < 0,05$). Полученные результаты демонстрируют, что увеличение риска

прогрессирования гормонположительного РМЖ на фоне приема тамоксифена связано с носительством 3-го, 4-го и 6-го аллелей гена *CYP2D6* в гомо- и гетерозиготном состоянии, что приводит к значительному снижению эффективности ГТ и, как следствие, к необходимости проведения комплексного лечения с обязательным включением адъювантной ХТ.

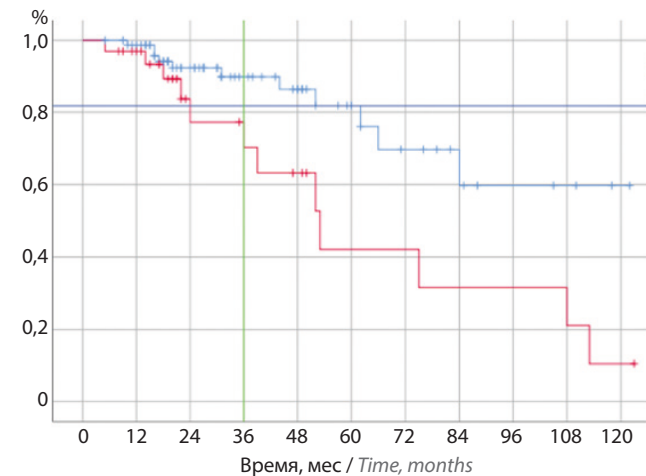
Десятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) пациенток с первично операбельным РМЖ 1-й группы составила 85,9 %, пациенток 2-й группы — 63,6 % ($p = 0,02$) (рис. 2). У больных РМЖ IA стадии с нормальным метаболизмом она была равна 82,6, со сниженным метаболизмом — 54,5 % (ОР 3,9; 95 % ДИ 0,79–19,67; $p = 0,2$) (рис. 3). Десятилетняя БРВ больных РМЖ IIA стадии 1-й группы составила 85,7 %, пациенток 2-й группы — 61,1 % (ОР 3,8; 95 % ДИ 1,0–14,5; $p > 0,05$) (рис. 4), а больных с данным заболеванием IIB стадии — 90 и 100 % соответственно (рис. 5).

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от объема лекарственного лечения активности**Table 5.** Distribution of patients depending on their treatment

Лечение Treatment	Число пациентов с нормальным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with normal metabolism, abs. (%)	Число пациентов со сниженным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with slow metabolism, abs. (%)
С ПХТ With PCT	37 (57,8)	17 (68,0)
Без ПХТ Without PCT	27 (42,2)	8 (32,0)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>64 (100)</i>	<i>25 (100)</i>

Примечание. ПХТ — полихимиотерапия.

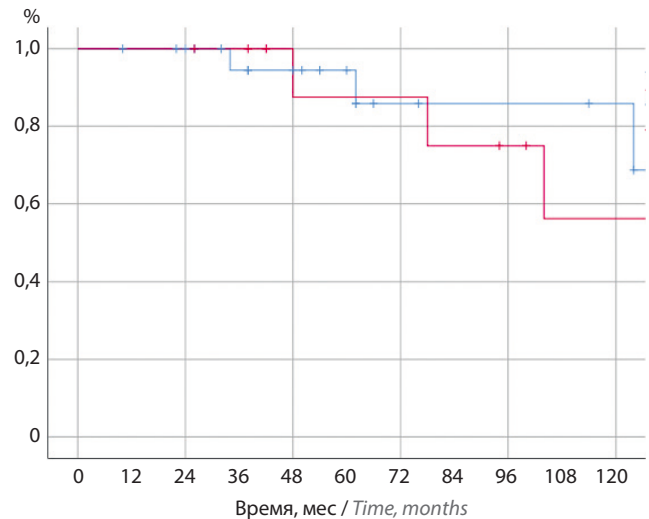
Note. PCT — polychemotherapy.

**Генотип / Genotype**

- Дикий тип / Wild type
- Медленные аллели / Slow alleles
- + Дикий тип – цензурировано / Wild type–censored
- + Медленные аллели – цензурировано / Slow alleles–censored

Рис. 2. Десятилетняя безрецидивная выживаемость больных первично операбельным раком IA, IIA и IIB степени в зависимости от типа метаболической активности аллелей гена CYP2D6

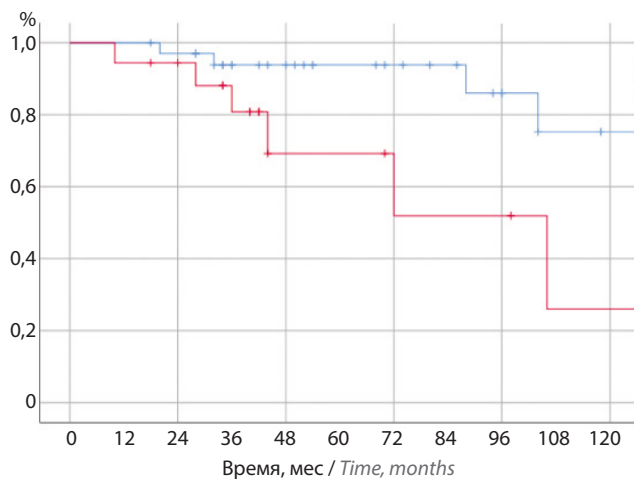
Fig. 2. Ten-year relapse-free survival of patients with primary operable grade IA, IIA, and IIB cancers depending on the type of metabolic activity of CYP2D6 alleles

**Генотип / Genotype**

- Дикий тип / Wild type
- Медленные аллели / Slow alleles
- + Дикий тип – цензурировано / Wild type–censored
- + Медленные аллели – цензурировано / Slow alleles–censored

Рис. 3. Десятилетняя безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы IA стадии в зависимости от типа метаболической активности аллелей CYP2D6

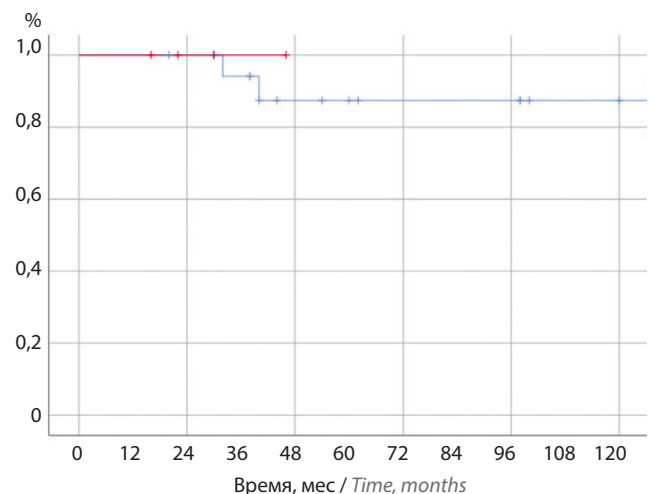
Fig. 3. Ten-year relapse-free survival of patients with stage IA breast cancer depending on the type of metabolic activity of CYP2D6 alleles

**Генотип / Genotype**

- Дикий тип / Wild type
- Медленные аллели / Slow alleles
- + Дикий тип – цензурировано / Wild type–censored
- + Медленные аллели – цензурировано / Slow alleles–censored

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы IIA стадии в зависимости от типа метаболической активности аллелей CYP2D6

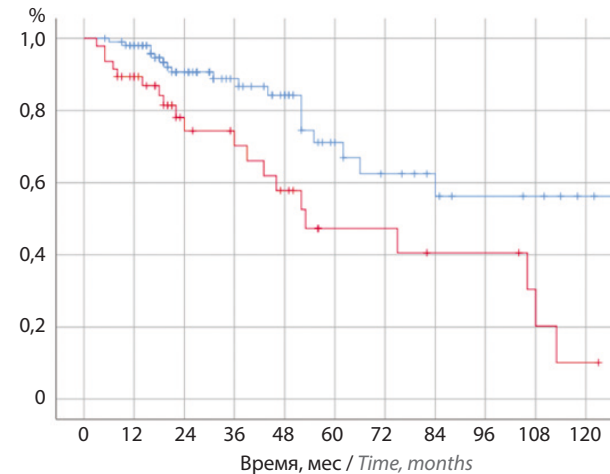
Fig. 4. Relapse-free survival of patients with stage IIA breast cancer depending on the type of metabolic activity of CYP2D6 alleles

**Генотип / Genotype**

- Дикий тип / Wild type
- Медленные аллели / Slow alleles
- + Дикий тип – цензурировано / Wild type–censored
- + Медленные аллели – цензурировано / Slow alleles–censored

Рис. 5. Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы IIB стадии в зависимости от типа метаболической активности аллелей CYP2D6

Fig. 5. Relapse-free survival of patients with stage IIB breast cancer depending on the type of metabolic activity of CYP2D6 alleles



Генотип / Genotype
 — Дикий тип / Wild type
 — Медленные аллели / Slow alleles
 + Дикий тип – цензурировано / Wild type–censored
 + Медленные аллели – цензурировано / Slow alleles–censored

Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ в зависимости от типа метаболической активности аллелей CYP2D6

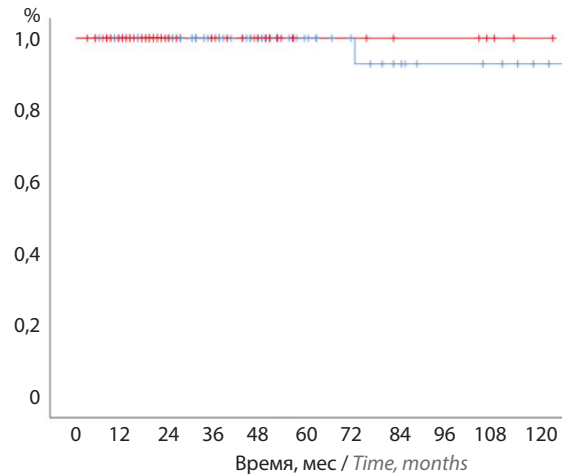
Fig. 6. Relapse-free survival of breast cancer patients depending on the type of metabolic activity of CYP2D6 alleles

Полученные различия в БРВ в зависимости от типа метаболизма статистически достоверны (рис. 6).

Общая 5-летняя выживаемость в обеих группах составила 100 %, 10-летняя выживаемость в группе больных с нормальным метаболизмом – 99,03 %, в группе гетеро- и гомозигот с медленным метаболизмом – 100 %. Различия статистически незначимы. Данные об общей выживаемости пациенток с РМЖ представлены на рис. 7.

Мы не выявили различий в общей выживаемости между 1-й и 2-й группами, что подтверждает результаты других международных исследований. Таким образом, генотип CYP2D6 не влияет на общую выживаемость пациентов с РМЖ.

Для выполнения многофакторного анализа прогрессирование заболевания было выбрано как зависимая переменная. В качестве независимых факторов мы оценивали стадию, гистологическую форму РМЖ, послеоперационную терапию, длительность адъювантной ГТ, генетическую детерминацию метаболической активности фермента CYP2D6 в зависимости от носительства аллельных вариантов гена CYP2D6. Было выявлено влияние генетической детерминации метаболизма на прогрессирование заболевания на уровне статистической тенденции. Обнаружена склонность к увеличению прогрессирования РМЖ у пациентов с генетической детерминацией сниженного метаболизма ($F = 3,174$; $p = 0,08$). По результатам анализа данных исследования выявлено статистически



Генотип / Genotype
 — Дикий тип / Wild type
 — Медленные аллели / Slow alleles
 + Дикий тип – цензурировано / Wild type–censored
 + Медленные аллели – цензурировано / Slow alleles–censored

Рис. 7. Общая выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от типа метаболической активности аллелей CYP2D6 % (даты по вертикали)

Fig. 7. Overall survival of breast cancer patients depending on the type of metabolic activity of CYP2D6 alleles

значимое влияние гистологической формы рака и длительности ГТ на возникновение прогрессирования заболевания ($F = 5,51$, $p = 0,02$). В нашем исследовании при инвазивном РМЖ без признаков специфичности прогрессирование возникало через 4 года адъювантной ГТ тамоксифеном; при инвазивном дольковом раке – в течение 5 лет данной терапии.

Выявлено статистически значимое влияние выбора адъювантной терапии на развитие прогрессирования заболевания в зависимости от генетической детерминации метаболической активности фермента CYP2D6 ($F = 5,26$, $p = 0,01$). У пациенток с медленным метаболизмом CYP2D6, которым была проведена ГТ тамоксифеном в сочетании с ЛТ, риск прогрессирования был значительно выше ($p = 0,01$). У больных с генетической детерминацией нормального метаболизма выбор адъювантной терапии не повлиял на прогрессирование РМЖ ($p = 0,5$).

Закключение

Одним из основных современных направлений в области молекулярно-генетической диагностики РМЖ является анализ генов семейства цитохромов, которые оказывают влияние на метаболизм тамоксифена. Так, определение полиморфизмов гена CYP2D6 позволяет оценить скорость метаболизма препарата у пациента и риски возврата заболевания. В исследование были включены 89 больных гормоночувствительным

- 2003;59(4):303–12.
DOI: 10.1111/j.1472-8206.2007.00510.x.
19. 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. DOI: 10.1111/bph.12864.
 20. Goetz M.P., Sangkuhl K., Guchelaar H.J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103(5):770–7. DOI: 10.1002/cpt.1007.
 21. Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). Pharmacogenetic Guidelines [Internet]. Netherlands. Tamoxifen – CYP2D6 [Cited May 2021]. Available at: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166181721>.

Вклад авторов

Н.И. Мехтиева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Л.Н. Любченко: разработка дизайна исследования;
А.Д. Зикиряходжаев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
М.В. Старкова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.I. Mekhtieva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
L.N. Lyubchenko: developing the research design;
A.D. Zikiryakhodzaev: developing the research design, analysis of the obtained data;
M.V. Starkova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.И. Мехтиева / N.I. Mekhtieva: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>
Л.Н. Любченко / L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9157-3589>
А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>
М.В. Старкова / M.V. Starkova: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.

Compliance with patient rights. All patients signed a written informed agreement for publication results and personal information.

Статья поступила: 03.11.2021. **Принята к публикации:** 02.12.2021.

Article submitted: 03.11.2021. **Accepted for publication:** 02.12.2021.