

## ГЕНОТИПЫ CYP2D6\*3, \*4, \*6 И ГИПЕРТРОФИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ТАМОКСИФЕНОМ

А. Ю. Горяинова<sup>1,2</sup>✉, Н. Ю. Усман<sup>3</sup>, А. В. Рубанович<sup>4</sup>, С. А. Боринская<sup>4</sup>, А. А. Мещеряков<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Клинический онкологический диспансер № 1 Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова, Москва, Россия

<sup>4</sup> Институт общей генетики имени Н. И. Вавилова Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>5</sup> Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю. М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Терапия тамоксифеном у части пациенток с гормоночувствительным раком молочной железы (ГР+РМЖ) приводит к увеличению толщины эндометрия. Данные о влиянии полиморфных вариантов в гене *CYP2D6*, кодирующем фермент *CYP2D6* семейства цитохрома P450, на эффективность и безопасность лечения тамоксифеном противоречивы. Целью проспективного когортного исследования было изучение ассоциации полиморфизмов *CYP2D6*\*3, \*4, \*6 с риском развития гипертрофии эндометрия в процессе адъювантной терапии тамоксифеном по поводу ГР+РМЖ. В исследование включено 145 больных операбельным ГР+РМЖ, получавших тамоксифен в дозировке 20 мг в сутки перорально. Полиморфизмы *CYP2D6*\*3, \*4, \*6 определены методом ПЦР в режиме реального времени. Проводили измерение толщины эндометрия ультразвуковым методом через 3, 6 и 9 месяцев гормонотерапии. В исследовании показано, что гипертрофию эндометрия чаще наблюдали у больных без альтернативных аллелей на этапе 3 месяцев наблюдения (40% по сравнению с 23,2% в группе «слабых метаболизаторов»;  $p = 0,034$ ). Метаанализ всех периодов наблюдения показал, что среди «нормальных метаболизаторов» наблюдается значимо более высокая частота случаев гипертрофии эндометрия по сравнению со «слабыми метаболизаторами» (ОШ = 1,88; 95%ДИ = 1,27–2,79;  $p = 0,002$ ). Отсутствие статистически значимых различий в показателях состояния эндометрия между группами пациенток с различным *CYP2D6*-генотипом в зависимости от менопаузального статуса требуют проведения дополнительных исследований.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, тамоксифен, гипертрофия эндометрия, *CYP2D6*, гормонотерапия

**Финансирование:** медицинская часть исследования проведена без спонсорской поддержки в рамках межцентрового соглашения о некоммерческом научном сотрудничестве. Молекулярно-генетическая и статистическая часть исследования проведена в рамках темы бюджетного финансирования «Исследования полиморфизма на клеточном, организменном и популяционном уровне как основа создания генетических технологий» № 122022600161-3.

**Вклад авторов:** А. Ю. Горяинова — разработка дизайна исследования, сбор полученных данных, статистическая обработка результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Н. Ю. Усман — выбор методики генотипирования и проведение молекулярно-генетического анализа; А. В. Рубанович — статистическая обработка результатов; С. А. Боринская — анализ литературы, молекулярно-генетическое тестирование, интерпретация результатов, редактирование рукописи статьи; А. А. Мещеряков — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование рукописи статьи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 10 от 26 декабря 2019 г.). Информация о больных была собрана и обрабатывалась в обезличенном виде. Персональные и медицинские данные не подлежали передаче третьим лицам, а также разглашению в результатах исследования. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Алла Юрьевна Горяинова  
ул. Димитрова, д. 146, г. Краснодар, 350040, Россия; mashelueva@yandex.ru

**Статья получена:** 28.09.2023 **Статья принята к печати:** 20.10.2023 **Опубликована онлайн:** 29.10.2023

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2023.041

## CYP2D6\*3, \*4, \*6 GENOTYPES AND ENDOMETRIAL THICKNESS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER DURING TAMOXIFEN THERAPY

Goryainova AY<sup>1,2</sup>✉, Usman NY<sup>3</sup>, Rubanovich AV<sup>4</sup>, Borinskaya SA<sup>4</sup>, Meshcheryakov AA<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Clinical Oncologic Dispensary № 1, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>3</sup> Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Vavilov Institute of General Genetics Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Tamoxifen therapy results in endometrial thickening in some patients with hormone-sensitive breast cancer (HSBC). The data on the impact of polymorphic variants of the *CYP2D6* gene encoding the *CYP2D6* enzyme of the cytochrome P450 family on the efficacy and safety of treatment with tamoxifen are controversial. A prospective cohort study was aimed to explore the association of *CYP2D6*\*3, \*4, \*6 polymorphisms with the risk of endometrial thickness during adjuvant tamoxifen therapy for HSBC. A total of 145 patients with resectable HSBC, who received 20 mg of oral tamoxifen per day, were enrolled. The *CYP2D6*\*3, \*4, \*6 polymorphisms were identified by real-time PCR. Endometrial thickness was measured by ultrasonography after 3, 6 and 9 months of endocrine therapy. The study showed that endometrial hypertrophy was more often found in patients having no alternative alleles after 3 months of follow-up (40% against 23.2% in the group of “poor” metabolizers;  $p = 0.034$ ). Meta-analysis of all follow-up periods has revealed that “normal” metabolizers show a significantly higher rate of endometrial thickness than “poor” metabolizers (OR = 1.88; 95% CI = 1.27–2.79;  $p = 0.002$ ). A lack of significant differences in indicators of the state of endometrium between groups of patients with different *CYP2D6* genotypes and menopausal status requires further investigation.

**Keywords:** breast cancer, tamoxifen, endometrial thickness, *CYP2D6*, endocrine therapy

**Funding:** medical piece of research was conducted without sponsor's support as part of the Inter-organization agreement concerning non-profit scientific collaboration. Molecular genetic testing and statistical analysis were conducted as part of the publicly funded project “Study of Polymorphism at the Cellular, Organism and Population Levels as a Basis for Genetic Technology Development” (№ 122022600161-3).

**Author contribution:** Goryainova AY — study design, data acquisition, statistical processing of the results, review of papers on the subject, manuscript writing; Usman NY — selection of genotyping method and molecular genetic analysis; Rubanovich AV — statistical processing of the results; Borinskaya SA — literature review, molecular genetic testing, interpretation of the results, manuscript editing; Meshcheryakov AA — study concept and design, manuscript editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology (protocol № 10 dated 26 December 2019). Anonymized patient information was acquired and processed. Personal and medical data were not subject to transfer to a third party or to disclosure in the study results. All patients submitted the informed consent to study participation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alla Yu. Goryainova  
Dimitrov, 146, Krasnodar, 350040, Russia; mashelueva@yandex.ru

**Received:** 28.09.2023 **Accepted:** 20.10.2023 **Published online:** 29.10.2023

**DOI:** 10.24075/brsmu.2023.041

Сокращение риска рецидива гормоночувствительного рака молочной железы (ГР+РМЖ) более чем на треть, значительное снижение вероятности смерти от этой патологии, а также экономическая эффективность по-прежнему удерживают тамоксифен на позициях лидерства в адъювантной эндокринотерапии [1–3]. Однако длительное применение тамоксифена сопряжено с увеличением риска развития патологических процессов в органах репродуктивной системы [4–7].

Ряд исследований рассматривают тамоксифен в качестве самостоятельного фактора риска развития патологических процессов эндометрия, объясняя это частичным эстрогеноподобным действием самого препарата, в качестве индуцирующих факторов выделяя ожирение, при этом не до конца раскрывая биологические механизмы данного явления [8–12]. Есть мнение, что гиперэстрогения при ожирении вносит вклад в развитие патологии эндометрия, формируя состояние вялотекущего воспаления в тканях репродуктивной системы и модулируя микроокружение эндометрия, что может способствовать онкогенезу [13].

Активно обсуждают в литературе роль воздействия тамоксифена на известные на сегодняшний день рецепторы эстрогенов (ER $\alpha$ , ER $\beta$ , GPER или 7-трансмембранный рецептор эстрогена, связанный с G-белком) и активацию или блокаду механизмов передачи сигналов эстрогеновых рецепторов, так как отсутствие селективности по отношению ко всем видам рецепторов приводит к возникновению большого количества фармакотерапевтических проблем и формированию серьезных побочных эффектов терапии [14].

Вопросу роли метаболизма тамоксифена с участием ферментов системы цитохрома P450 в развитии патологических процессов эндометрия посвящен ряд исследований с неоднозначными результатами [15, 16]. Мы предположили, что развитие патологических процессов в виде гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном по поводу ГР+РМЖ может быть обусловлено особенностями метаболического профиля каждой конкретной больной, связанного с различными аллельными вариантами гена *CYP2D6*. К настоящему времени описано более 40 аллелей этого гена, обуславливающих снижение или отсутствие активности фермента. Из последних в популяциях европеоидного происхождения наиболее часто встречается аллель *CYP2D6* \*4 (частота — 20%), следующие по частоте встречаемости — аллели \*3 и \*6 (2 и 0,9% соответственно) [17].

Цель исследования — изучить ассоциацию полиморфных вариантов гена *CYP2D6* по аллелям \*3, \*4 \*6 с развитием гипертрофии эндометрия у больных, получающих адъювантную гормонотерапию тамоксифеном по поводу ГР+РМЖ.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» с января 2020 по сентябрь 2022 г. Молекулярно-генетическая часть исследования была выполнена в лаборатории анализа генома ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова» РАН.

В исследование было включено 145 больных операбельным ГР+РМЖ, получивших комбинированное или комплексное лечение с последующим назначением эндокринотерапии тамоксифеном в стандартном режиме по 20 мг в сутки перорально ежедневно. Критерии

включения: включенные в исследование пациентки ранее не получали гормонотерапию, а также не принимали сопутствующие препараты-ингибиторы *CYP2D6*. Критерии исключения: из исследования исключали пациенток, не явившихся на плановый контрольный осмотр, отменивших прием тамоксифена по любым причинам, а также отказавшихся от участия в исследовании на любом из его этапов. Клинические протоколы ведения больных соответствовали клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению рака молочной железы [18]. Перед началом лечения по поводу рака молочной железы все больные прошли гинекологическое обследование, в том числе ультразвуковое исследование малого таза — патология органов репродуктивной системы исключена. Все пациенты были охарактеризованы с точки зрения антропометрических, анамнестических, клинических, патоморфологических и иммуногистохимических показателей. До начала терапии тамоксифеном у больных натошак производили забор образцов буккального эпителия в соответствии с общими правилами взятия биологического материала для генетических тестов, а также с обязательной маркировкой каждого образца специальным шифром, дублирующим данные учетного списка. Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции с соблюдением общих правил [19]. Генотипирование проводили по аллелям *CYP2D6*\*3, \*4, \*6 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью коммерческого набора реагентов для определения аллельных вариантов в гене *CYP2D6* (каталожный номер RUO-R1-H990-N3/4, ООО «ДНК-Технология-ТС»; Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для статистической обработки данных носители аллелей гена *CYP2D6*, ассоциированных с нормальной активностью фермента, составили группу, которую условно назвали «нормальные метаболизаторы», носители аллелей гена *CYP2D6*, ассоциированных со сниженной активностью фермента, в гомо- или гетерозиготном состоянии объединены в группу, которую условно назвали «слабые метаболизаторы», группы были относительно сбалансированы по численности.

Наблюдение за больными на фоне терапии тамоксифеном проводили в контрольные сроки 3, 6 и 9 месяцев от начала терапии. Всем больным, помимо общего объема обследований в соответствии с клиническими рекомендациями, выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ) органов малого таза с измерением толщины эндометрия на 5–7 дни менструального цикла при сохранном менструальном цикле, при аменорее ультразвуковое исследование проводили в плановом порядке на исходе трехмесячного интервала. Пороговыми значениями считали 8 мм у больных в пременопаузе и 5 мм при аменорее в соответствии с рекомендованными стандартами диагностики патологии эндометрия [20, 21]. При формировании подгрупп в зависимости от статуса менструальной функции в группу пременопаузы были отнесены пациентки с наличием регулярных или нерегулярных менструальных кровотечений на фоне проводимой гормонотерапии тамоксифеном, в группу аменореи были включены больные с отсутствием менструаций на фоне проводимой терапии в течение всего периода наблюдения, в том числе пациентки в постменопаузе.

Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием среды для

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей гена *CYP2D6* в исследованной группе пациенток

Полиморфизм	Частота генотипов, % (n)			Частота аллелей (%) и статистическая ошибка ( $\pm se$ )		$\chi^2$ (p)*
	A/A	A/del	del/del	A	del	
CYP2D6*3 (c.2549delA / rs35742686)	98,6 (143)	1,4% (2)	0	99,7 $\pm$ 0,7	0,7 $\pm$ 0,7	0,01 (0,933)
CYP2D6*4 (c.1846G > A / rs3892097)	4,8 (7)	39,3 (57)	55,9 (81)	24,5 $\pm$ 3,6	75,5 $\pm$ 3,6	0,58 (0,447)
CYP2D6*6 (c.1707delT / rs5030655)	97,2 (141)	2,8 (4)	0	98,6 $\pm$ 1,0	1,4 $\pm$ 1,0	0,03 (0,866)

Примечание: \* — тест  $\chi^2$  на отклонение от равновесия Харди–Вайнберга.

статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing; Австрия). Описательные статистики были представлены в виде относительной частоты наблюдений для качественных переменных и среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных. Для сравнения базовых характеристик использовали тест Манна–Уитни и точный тест Фишера для количественных и качественных переменных соответственно. Для сравнительного анализа бинарных показателей использовали смешанные логистические регрессионные модели с включением термина взаимодействия между индикатором группы и периодом наблюдения, в качестве размера эффекта — отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Метаанализ всех периодов наблюдения проводили согласно Mantel-Haenszel Fixed Effects model. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для включенных в исследование пациенток определены генотипы по наиболее распространенным в российской популяции полиморфизмам гена *CYP2D6*, ассоциированным со сниженным метаболизмом тамоксифена: аллелей \*3, \*4 и \*6 (табл. 1) [22]. Установленные частоты аллелей близки к опубликованным для популяций европеоидного происхождения [17].

Генотипы, ассоциированные со снижением активности фермента, были выявлены у 8 человек (5,5%) — 7 A/A гомозигот по *CYP2D6\*4* и одна компаунд-гетерозигота T/del по *CYP2D6\*6* и A/G по *CYP2D6\*4*. Остальные больные оказались гомозиготными по аллелям, детерминирующим нормальную активность фермента (74 человека, 51,0%) либо гетерозиготными по одному из изученных полиморфизмов (63 человека 43,5%). Для статистической обработки пациенты разделены на две сбалансированные по численности группы по принципу наличия/отсутствия нефункциональных аллелей гена *CYP2D6*.

В исследованной группе пациенток не было выявлено статистически значимой ассоциации риска развития гипертрофии эндометрия с возрастом через 3 месяца применения тамоксифена (ОШ = 1,02 [95% ДИ: 0,97; 1,06],  $p = 0,51$ ), 6 месяцев (ОШ = 1,03 [95% ДИ: 0,98; 1,07],  $p = 0,292$ ) и 9 месяцев (ОШ = 1,0 [95% ДИ: 0,95; 1,04],  $p = 0,884$ ), с индексом массы тела через 3 месяца (ОШ = 1 [95% ДИ: 0,99; 1,02],  $p = 0,671$ ), 6 месяцев (ОШ = 1 [95% ДИ: 0,99; 1,02],  $p = 0,901$ ) и 9 месяцев терапии (ОШ = 1 [95% ДИ: 0,99; 1,01],  $p = 0,99$ ). Статус курения, клинические характеристики (размер первичной опухоли, наличие или отсутствие химиотерапии в анамнезе, проведение овариальной супрессии), а также гистологические

и иммуногистохимические характеристики опухоли молочной железы (размер первичного узла, количество пораженных лимфатических узлов, экспрессия эстрогеновых рецепторов и рецепторов прогестерона, величина индекса пролиферативной активности, статус Her-2-neu) не были значимыми предикторами развития гипертрофии эндометрия в исследуемой когорте (табл. 2).

Во всех группах наблюдали более высокую толщину эндометрия у «нормальных метаболизаторов» по сравнению со «слабыми метаболизаторами», однако эти различия не были статистически значимыми (табл. 3).

Среди пациенток с аменореей было отмечено увеличение толщины эндометрия через 9 месяцев терапии тамоксифеном по сравнению с толщиной через 3 месяца как среди «нормальных метаболизаторов» (разности средних равны 1,64 [95% ДИ: 0,269; 1,97] см ( $p = 0,011$ ) и 1,64 [95% ДИ: 0,683; 2,60] см ( $p = 0,001$ ) соответственно), так и «слабых метаболизаторов» (в среднем на 0,83 [95% ДИ: 0,01; 1,65] см ( $p = 0,05$ ) и 1,36 [95% ДИ: 0,46; 2,37] см ( $p = 0,004$ ) соответственно).

Статистически значимых отличий в динамике частоты гипертрофии выявлено не было как в исследуемой когорте в целом ( $p = 0,052$ ), так и среди пациенток в пременопаузе ( $p = 0,532$ ) и при аменорее ( $p = 0,366$ ) (табл. 4; рисунок).

В исследуемой когорте среди «нормальных метаболизаторов» неизменно отмечали более высокую частоту случаев гипертрофии эндометрия по сравнению со «слабыми метаболизаторами», однако значимыми эти превышения были лишь на отметке 3 месяца для всех пациенток (ОШ = 2,21;  $p = 0,034$ ). Регулярность этих различий позволяет провести метаанализ трех периодов наблюдений для каждой группы пациенток (табл. 5). Проведенный анализ показал, что среди «нормальных метаболизаторов» наблюдается статистически значимое увеличение частоты случаев гипертрофии эндометрия по сравнению со «слабыми метаболизаторами» (ОШ = 1,88; 95% ДИ = 1,27–2,79;  $p = 0,002$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Тамоксифен — это пролекарство, трансформация которого в его наиболее важный метаболит эноксифен осуществляется в основном ферментом *CYP2D6* [23, 24]. Полиморфные варианты его одноименного гена, кодирующего фермент, могут приводить к изменению его ферментативной активности, с которой связана различная эффективность тамоксифена у носителей определенных аллелей [25]. Однако данные проведенных исследований неоднозначны, в литературе продолжают полемичку о клинической значимости генотипирования *CYP2D6* и интерпретации его результатов [26]. Обсуждают также влияние различий метаболизма тамоксифена на

Таблица 2. Характеристики исследованной группы пациенток с учетом CYP2D6-генотипа

Характеристика	Все пациентки <i>n</i> = 145	«Нормальные метаболизаторы» <i>n</i> = 76	«Слабые метаболизаторы» <i>n</i> = 69	<i>p</i> *
<b>Демографические и антропометрические характеристики. В верхней строке среднее (SD), в нижней строке медиана (1-й – 3-й квартили)</b>				
Возраст (лет)	47,4 (6,2) 47 (44–51)	47,6 (5,9) 47 (44–52)	47,1 (6,5) 47 (43–51)	0,511
Масса тела (кг)	73 (15,6) 72 (62–80)	72,9 (12,9) 72 (64–80)	73 (18,2) 72 (61–80)	0,602
Рост (см)	164,6 (7,9) 164 (162–169)	164,4 (6,1) 164 (160–168)	164,7 (9,5) 164 (162–169)	0,19
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	27,6 (13,1) 25,6 (22,7–30,1)	27,1 (5,5) 25,9 (23–30,1)	28,2 (18,2) 25 (22,1–30,1)	0,576
<b>Анамнестические характеристики</b>				
<b>Курение</b>				
Никогда не курили	101 (69,7%)	56 (73,7%)	45 (65,2%)	0,396
Курили в прошлом	28 (19,3%)	11 (14,5%)	17 (24,6%)	
Курящие в настоящее время	16 (11%)	9 (11,8%)	7 (10,1%)	
<b>Клинические, патоморфологические и иммуногистохимические характеристики</b>				
<b>T, размер первичного опухолевого узла</b>				
1	82 (56,6%)	47 (61,8%)	35 (50,7%)	0,231
2	46 (31,7%)	21 (27,6%)	25 (36,2%)	
3	5 (3,4%)	2 (2,6%)	3 (4,3%)	
4	12 (8,3%)	6 (7,9%)	6 (8,7%)	
<b>N, наличие, отсутствие и распространенность метастазов в регионарных лимфатических узлах</b>				
0	76 (52,4%)	39 (51,3%)	37 (53,6%)	0,963
1	54 (37,2%)	30 (39,5%)	24 (34,8%)	
2	13 (9%)	6 (7,9%)	7 (10,1%)	
3	2 (1,4%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	
<b>G, степень дифференцировки опухоли</b>				
1 градация	28/143 (19,6%)	15/74 (20,3%)	13/69 (18,8%)	0,974
2 градация	88/143 (61,5%)	45/74 (60,8%)	43/69 (62,3%)	
3 градация	27/143 (18,9%)	14/74 (18,9%)	13/69 (18,8%)	
<b>Экспрессия эстрогеновых рецепторов в опухолевой ткани, характеризующая ее чувствительность к эндокринотерапии, %</b>				
1–20	6 (4,1%)	3 (3,9%)	3 (4,3%)	0,864
21–30	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	
≥ 31	138 (95,2%)	73 (96,1%)	65 (94,2%)	
<b>Экспрессия рецепторов прогестерона в опухолевой ткани, характеризующая ее чувствительность к эндокринотерапии, %</b>				
1–20	30 (20,7%)	17 (22,4%)	13 (18,8%)	0,37
21–30	2 (1,4%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	
≥ 31	113 (77,9%)	58 (76,3%)	55 (79,7%)	
<b>Статус экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста Her-2-neu</b>				
0	74 (51%)	36 (47,4%)	38 (55,1%)	0,069
1	52 (35,9%)	28 (36,8%)	24 (34,8%)	
2	6 (4,1%)	2 (2,6%)	4 (5,8%)	
3	13 (9%)	10 (13,2%)	3 (4,3%)	
<b>Индекс пролиферативной активности в опухолевой ткани, характеризующий долю активно делящихся опухолевых клеток (Ki-67), %</b>				
1–20	108 (74,5%)	57 (75,0%)	51 (73,9%)	0,629
21–30	20 (13,8%)	9 (11,8%)	11 (15,9%)	
≥ 31	17 (11,7%)	10 (13,2%)	7 (10,1%)	
<b>Химиотерапия</b>				
Не проводилась	68 (46,9%)	37 (48,7%)	31 (44,9%)	0,598
Проводилась	77 (53,1%)	39 (51,3%)	38 (55,1%)	
<b>Овариеальная супрессия</b>				
Не проводилась	104 (72,2%)	57 (76%)	47 (68,1%)	0,293
Проводилась	40 (27,8%)	18 (24%)	22 (31,9%)	
<b>Менструальная функция до начала лечения</b>				
Отсутствует	48 (33,1%)	26 (34,2%)	22 (31,9%)	0,854
Сохранена	97 (66,9%)	50 (65,8%)	47 (68,1%)	
<b>Менструальная функция в процессе эндокринотерапии</b>				
Отсутствует	112 (77,2%)	56 (73,7%)	56 (81,2%)	0,441
Сохранена	33 (22,8%)	20 (26,3%)	13 (18,8%)	

Примечание: \* — сравнение групп «нормальных» и «слабых» метаболизаторов по тесту Манна–Уитни (количественные признаки) и точному критерию Фишера (номинальные признаки).

Таблица 3. Толщина эндометрия по данным ультразвукового исследования (мм) в группах больных с учетом CYP2D6-генотипа

Период	«Нормальные метаболизаторы»	«Слабые метаболизаторы»	<i>p</i> **
Все пациентки			
3 месяца	6,0 (4,0–10,0) *	5 (3,0–8,0)	0,131
6 месяцев	7,0 (5,0–11,0)	6,0 (4,0–9,5)	0,122
9 месяцев	8,0 (5,0–12,0)	6,0 (4,0–9,5)	0,088
<i>p</i> ***	0,00045	0,005	
Пременопауза			
3 месяца	6 (3,75–10,25)	5 (4,0–8,0)	0,24
6 месяцев	7 (5,0–11,25)	6 (4,0–9,0)	0,124
9 месяцев	7 (4,75–12,25)	6 (4,0–9,0)	0,159
<i>p</i> ***	0,02	0,062	
Аменорея			
3 месяца	6 (4,0–8,5)	4,5 (3,0–8,5)	0,313
6 месяцев	9 (5,0–11,0)	7 (4,0–12,25)	0,78
9 месяцев	9 (5,0–11,5)	6,5 (3,75–11,25)	0,454
<i>p</i> ***	0,005	0,021	

**Примечание:** \* — приведены медианы и квартили (25% и 75%); \*\* — сравнение групп «нормальных» и «слабых» метаболизаторов по тесту Манна–Уитни; \*\*\* — сравнение групп «3 месяца» и «9 месяцев» для «нормальных» и «слабых» метаболизаторов по тесту Манна–Уитни.

приверженность лечению: раннее прекращение терапии тамоксифеном по решению самой пациентки при развитии побочных эффектов сказывается на исходах лечения рака молочной железы [27]. При этом вопросу ассоциации риска развития побочных эффектов, в том числе патологии эндометрия, со степенью ферментативной активности CYP2D6 уделено мало внимания — единичные небольшие исследования ограниченно освещают данную проблему [27–29].

В настоящей статье мы попытались проследить риск развития такого нежелательного явления при терапии тамоксифеном, как гипертрофия (увеличение толщины) эндометрия у пациенток с различными аллелями гена CYP2D6, встречающимися в популяциях европейского происхождения и ответственными за сниженный метаболизм тамоксифена [30]. В исследованной группе пациенток

отсутствовала корреляция между аллелями CYP2D6\*3, \*4, \*6 и такими факторами, как исходный размер опухолевого узла, количество пораженных лимфатических узлов, гистологические и иммуногистохимические характеристики первичной опухоли, индекс массы тела, курение. Однако, что касается ассоциации исследуемых аллелей с толщиной эндометрия и частотой развития гипертрофии, полученные результаты указывают на более частое и интенсивное утолщение эндометрия в зависимости от длительности гормонотерапии у пациенток с аменореей, не имеющих аллелей, снижающих активность фермента. Следовательно, в постменопаузе присутствует эффект воздействия высоких концентраций эноксифена у «нормальных метаболизаторов», носящий кумулятивный характер.

Гипертрофию эндометрия чаще наблюдали у больных без аллелей, снижающих активность фермента, на этапе

Таблица 4. Частота гипертрофии эндометрия в группах больных с учетом CYP2D6-генотипа

Период	«Нормальные метаболизаторы»	«Слабые метаболизаторы»	Сравнение «нормальных» и «слабых» метаболизаторов: OR ( <i>p</i> )
Все пациентки <i>n</i> = 76 <i>n</i> = 69			
3 месяца	30 (40,0%)	16 (23,2%)	2,21 (0,034)
6 месяцев	39 (52,0%)	26 (37,7%)	1,79 (0,096)
9 месяцев	37 (49,3%)	25 (36,2%)	1,71 (0,131)
Сравнение 3 и 9 месяцев: OR ( <i>p</i> )	1,46 (0,324)	1,88 (0,136)	
Пременопауза <i>n</i> = 50 <i>n</i> = 47			
3 месяца	17 (34,0%)	9 (19,1%)	2,18 (0,114)
6 месяцев	21 (42,0%)	12 (25,5%)	2,11 (0,133)
9 месяцев	18 (36,0%)	12 (25,5%)	1,64 (0,282)
Сравнение 3 и 9 месяцев: OR ( <i>p</i> )	1,09 (1)	1,45 (0,621)	
Аменорея <i>n</i> = 26 <i>n</i> = 22			
3 месяца	13 (52,0%)	7 (31,8%)	2,32 (0,238)
6 месяцев	18 (72,0%)	14 (63,6%)	1,47 (0,755)
9 месяцев	19 (76,0%)	13 (59,1%)	2,19 (0,347)
Сравнение 3 и 9 месяцев: OR ( <i>p</i> )	2,92 (0,140)	3,1 (0,129)	

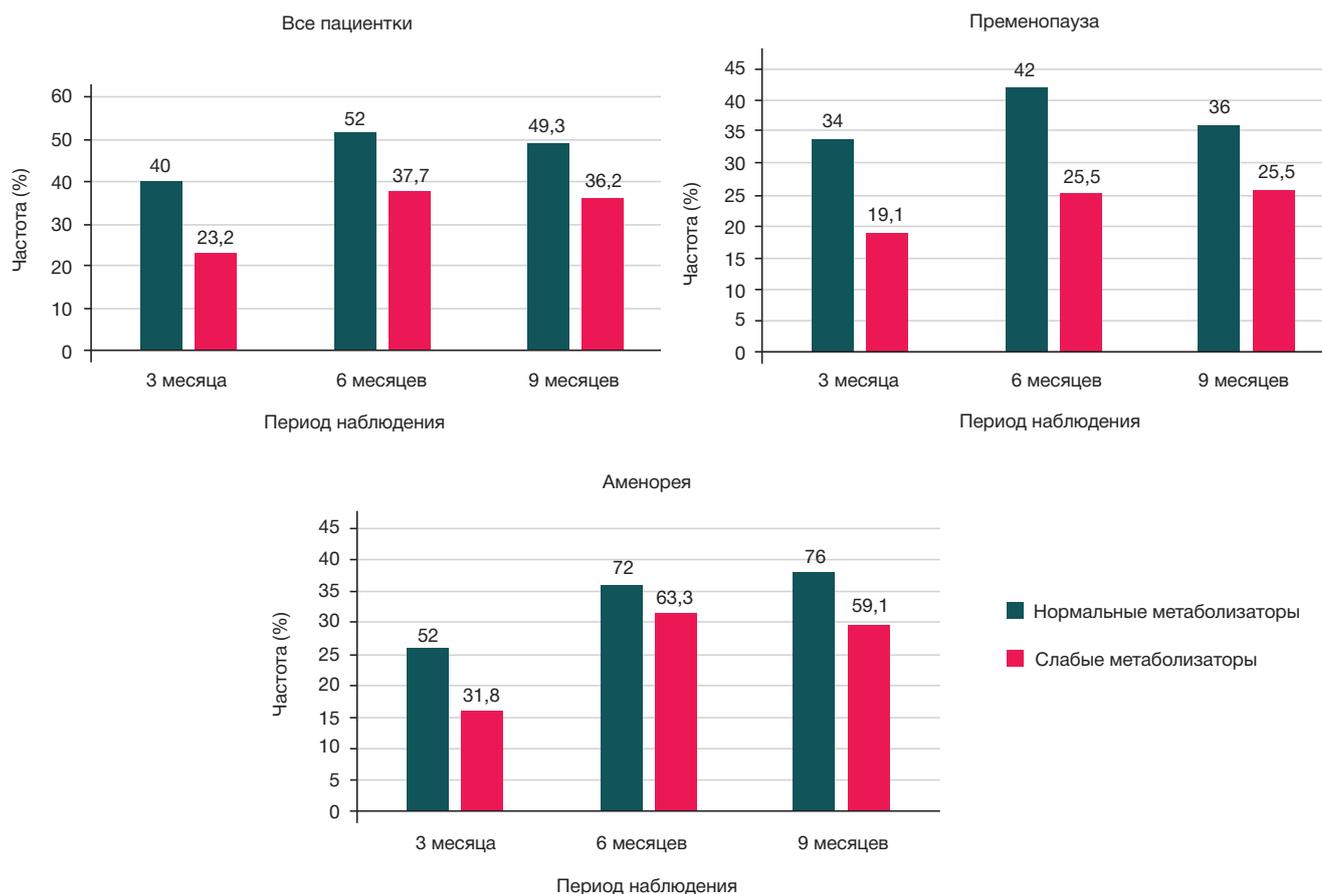


Рис. Частота гипертрофии эндометрия в общей группе и подгруппах больных в зависимости от менопаузального статуса и *CYP2D6*-генотипа

3 месяцев наблюдения (40% по сравнению с 23,2% в группе «слабых метаболизаторов»;  $p = 0,034$ ). Возможно, что трех месяцев лечения тамоксифеном было достаточно для реализации основного эстрогеноподобного эффекта тамоксифена. Отсутствие данных о толщине эндометрия до начала лечения тамоксифеном считаем недостатком дизайна нашего исследования, в будущих исследованиях необходимо предусмотреть дополнительное ультразвуковое исследование матки до применения тамоксифена.

У больных в пременопаузе динамика толщины эндометрия оказалась незначительной, так как эндометрий отторгается каждый раз во время очередных менструаций, и при помощи ультразвукового метода возможно было визуализировать только патологический эндометрий, но для его образования, вероятнее всего, необходимо большее время. Мы проводили ультразвуковое исследование в первой фазе менструального цикла. В дальнейшем необходимо предусмотреть проведение ультразвукового исследования в середине цикла у больных в пременопаузе, в период, когда максимально реализуется действие эстрогенов и эстрогеноподобных веществ. Это позволит более точно исследовать эстрогеноподобное действие тамоксифена. Тем не менее, у больных в пременопаузе с наличием альтернативных аллелей толщина эндометрия была меньшей по сравнению с больными в пременопаузе

без сниженного метаболизма. Можно предположить, что у «нормальных метаболизаторов» проявляется временный (в пределах менструального цикла) эстрогеноподобный эффект тамоксифена.

На корреляцию генотипа *CYP2D6* с толщиной эндометрия могут воздействовать факторы эндокринного характера, однако влияние концентрации эноксифена на овариальный, тканевой стероидогенез и регуляцию гипоталамо-гипофизарной системы к настоящему времени не изучено. Отсутствие понимания эндокринных механизмов с попыткой разобщения взаимосвязанных факторов, видимо, стало ограничением в проведенных ранее исследованиях с разноречивыми результатами. Поскольку роль гиперэстрогении в развитии патологии эндометрия доказана [31], имеет смысл уточнить, является ли метаболизм тамоксифена с помощью *CYP2D6* фактором формирования гиперэстрогенной среды за счет стимуляции овариального или тканевого стероидогенеза.

## Выводы

Изменение метаболической активности фермента *CYP2D6*, обусловленное полиморфизмами *CYP2D6*\*3, \*4, \*6, может модифицировать риск развития гипертрофии эндометрия на фоне терапии тамоксифеном по поводу ГР+РМЖ, однако

Таблица 5. Метаанализ различий по частоте гипертрофии эндометрия у «нормальных» и «слабых» метаболизаторов для всех периодов наблюдения

Группы	ОШ (Mantel-Haenszel odds ratio)	95% ДИ	$p$ (точный тест Фишера)
Все пациентки	1,88	1,27–2,79	0,002
Пременопауза	1,95	1,17–3,26	0,014
Менопауза	1,96	0,97–3,97	0,089

в данном исследовании нам удалось проследить лишь некоторые тенденции. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения метаболической активности фермента CYP2D6 с улучшенным дизайном исследований и большим числом больных. Перспективным

представляется поиск сторонних эффектов тамоксифена, в первую очередь, его влияния на овариальный стероидогенез, а также дополнительных факторов, в совокупности с которыми фармакогенетическое тестирование будет иметь наибольшую клиническую значимость.

## Литература

1. Протасова А. Э., Солнцева И. А., Цыпурдеева А. А., Семиглазова Т. Ю., Стенина М. Б., Юренева С. В. и др. Обоснованные подходы к диагностике и лечению тамоксифен-индуцированных состояний эндометрия у больных раком молочной железы. Журнал акушерства и женских болезней. 2018; 67 (6): 69–78.
2. Krauss K, Stickeler E. Endocrine therapy in early breast cancer. *Breast Care*. 2020; 15 (4): 337–46.
3. Wijayabahu AT, Egan KM, Yaghjian L. Uterine cancer in breast cancer survivors: A systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020; 180 (1): 1–9.
4. Шахламова М. Н., Исаева Э. А., Панкратов В. В. Этиология и патогенез гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10 (4): 76–84.
5. Ferriss JS, Erickson BK, Shih IM, Fader AN. Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021; 31 (8): 1165–74.
6. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and endometrial cancer: A janus-headed drug. *Cancers*. 2020; 12 (9): 2535.
7. Ignatov A, Ortmann O. Endocrine risk factors of endometrial cancer: polycystic ovary syndrome, oral contraceptives, infertility, tamoxifen. *Cancers*. 2020; 12 (7): 1766.
8. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen*. *Lancet*. 2000; 356 (9233): 881–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02677-5.
9. Chlebowski R, Schottinger J, Shi J, Chung J, Haque, R. Aromatase inhibitor, tamoxifen and endometrial cancer in breast cancer survivors. *Cancer*. 2015; 121 (13): 2147–55. DOI: 10.1002/cncr.29332.
10. Hoogendoorn WE, Hollema H, van Boven HH, Bergman E, de Leeuw-Mantel G, Plattee I, et al. Comprehensive Cancer Centers TAMARISK-group. Prognosis of uterine corpus cancer after tamoxifen treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 112 (1): 99–108. DOI: 10.1007/s10549-007-9823-1.
11. Vizzotto AO Jr, Nicolau SM, Lopes GM, Castelo Filho A. Risk factors for the development of endometrial lesions in breast cancer patients using tamoxifen: a retrospective cohort study. *Rev Col Bras Cir*. 2023; 50: e20233442. DOI: 10.1590/0100-6991e-20233442-en.
12. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, McDermott EW, Prichard RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Journal of British Surgery*. 2018; 105 (9): 1098–106.
13. Dottino JA, Zhang Q, Loose DS, Fellman B, Melendez BD, Borthwick MS, et al. Endometrial biomarkers in premenopausal women with obesity: an at-risk cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 224 (3): 278.e1–278.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.053.
14. Revankar CM, Bologna CG, Pepermans RA, Sharma G, Petrie WK, Alcon SN, et al. A selective ligand for estrogen receptor proteins discriminates rapid and genomic signaling. *Cell Chem Biol*. 2019; 26 (12): 1692–1702.e5. DOI: 10.1016/j.chembiol.2019.10.009.
15. Dieudonné AS, et al. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen. *Ann Oncol*. 2014; 25: 90–5.
16. Okishiro M, Taguchi T, Jin Kim S, Shimazu K, Tamaki Y, Noguchi S. Genetic polymorphisms of CYP2D6 10 and CYP2C19 2, 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer*. 2009; 115 (5): 952–61. DOI: 10.1002/cncr.24111.
17. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002; 3 (2): 229–43. DOI: 10.1517/14622416.3.2.229.
18. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ, 2021; 93 с.
19. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Молекулярное клонирование. Монография. М.: Мир, 1984; 479 с.
20. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Радзинский В. Е., редакторы. Акушерство: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1080 с. ISBN 978-5-9704-4916-5.
21. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline No. 392-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019; 41 (12): 1789–800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025.
22. Корчагина Р. П., Осипова Л. П., Вавилова Н. А. и др. Полиморфизмы генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1 и CYP2D6, которые являются возможными маркерами риска развития рака в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*. 2012; 2: 7–17. DOI: 10.1134/S2079059712010091.
23. Briest S, Stearns V. Tamoxifen metabolism and its effect on endocrine treatment of breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009; 7 (3): 185–92. PMID: 19398943.
24. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, 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.
25. Mulder TAM, de With M, Del Re M, Danesi R, Mathijssen RHJ, van Schaik RHN. Clinical CYP2D6 genotyping to personalize adjuvant tamoxifen treatment in ER-Positive breast cancer patients: current status of a controversy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (4): 771. DOI: 10.3390/cancers13040771.
26. Nardin JM, Schroth W, Almeida TA, Mürdter T, Picolotto S, Vendramini ECL, et al. The influences of adherence to tamoxifen and CYP2D6 pharmacogenetics on plasma concentrations of the active metabolite (Z)-endoxifen in breast cancer. *Clin Transl Sci*. 2020; 13: 284–92. DOI: 10.1111/cts.12707.
27. Günaldı M, Erkiş M, Afşar CU, Erçolak V, Paydas S, Kara IO, et al. Evaluation of endometrial thickness and bone mineral density based on CYP2D6 polymorphisms in Turkish breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Pharmacology*. 2014; 94 (3–4): 183–9. DOI: 10.1159/000363304.
28. Dieudonné AS, Lambrechts D, Smeets D, Belmans A, Wildiers H, Paridaens R, et al. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen. *Ann Oncol*. 2014; 25 (1): 90–5. DOI: 10.1093/annonc/mdt399.
29. Okishiro M, Taguchi T, Jin Kim S, Shimazu K, Tamaki Y, Noguchi S. Genetic polymorphisms of CYP2D6 10 and CYP2C19 2, 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer*. 2009; 115 (5): 952–61. DOI: 10.1002/cncr.24111.
30. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Lo Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in

a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*. 1997; 7 (3): 193–202. DOI: 10.1097/00008571-199706000-00004.

## References

- Protasova AE, Solntseva IA, Tsyurdeyeva AA, Semiglazova TYu, Stenina MB, Yureneva SV, et al. Substantiated approaches to the diagnosis and treatment of tamoxifen-induced endometrial conditions in patients with breast cancer. *Journal of obstetrics and women s diseases*. 2018; 67 (6): 69–78. Russian.
- Krauss K, Stickeler E. Endocrine therapy in early breast cancer. *Breast Care*. 2020; 15 (4): 337–46.
- Wijayabahu AT, Egan KM, Yaghjian L. Uterine cancer in breast cancer survivors: A systematic review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020; 180 (1): 1–9.
- Shakhlamova MN, Isaeva EA, Pankratov VV. Etiology and pathogenesis of hyperplastic processes of the endometrium in the postmenopause. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2011; 10 (4): 76–84. Russian.
- Ferriss JS, Erickson BK, Shih IM, Fader AN. Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021; 31 (8): 1165–74.
- Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and endometrial cancer: A janus-headed drug. *Cancers*. 2020; 12 (9): 2535.
- Ignatov A, Ortmann O. Endocrine risk factors of endometrial cancer: polycystic ovary syndrome, oral contraceptives, infertility, tamoxifen. *Cancers*. 2020; 12 (7): 1766.
- Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen*. *Lancet*. 2000; 356 (9233): 881–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02677-5.
- Chlebowski R, Schottinger J, Shi J, Chung J, Haque, R. Aromatase inhibitor, tamoxifen and endometrial cancer in breast cancer survivors. *Cancer*. 2015; 121 (13): 2147–55. DOI: 10.1002/cncr.29332.
- Hoogendoorn WE, Hollema H, van Boven HH, Bergman E, de Leeuw-Mantel G, Platteel I, et al. Comprehensive Cancer Centers TAMARISK-group. Prognosis of uterine corpus cancer after tamoxifen treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 112 (1): 99–108. DOI: 10.1007/s10549-007-9823-1.
- Vizzotto AO Jr, Nicolau SM, Lopes GM, Castelo Filho A. Risk factors for the development of endometrial lesions in breast cancer patients using tamoxifen: a retrospective cohort study. *Rev Col Bras Cir*. 2023; 50: e20233442. DOI: 10.1590/0100-6991e-20233442-en.
- Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, McDermott EW, Prichard RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Journal of British Surgery*. 2018; 105 (9): 1098–106.
- Dottino JA, Zhang Q, Loose DS, Fellman B, Melendez BD, Borthwick MS, et al. Endometrial biomarkers in premenopausal women with obesity: an at-risk cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 224 (3): 278.e1–278.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.053.
- Revankar CM, Bologa CG, Pepermans RA, Sharma G, Petrie WK, Alcon SN, et al. A selective ligand for estrogen receptor proteins discriminates rapid and genomic signaling. *Cell Chem Biol*. 2019; 26 (12): 1692–1702.e5. DOI: 10.1016/j.chembiol.2019.10.009.
- Dieudonné AS, et al. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen. *Ann Oncol*. 2014; 25: 90–5.
- Okishiro M, Taguchi T, Jin Kim S, Shimazu K, Tamaki Y, Noguchi S. Genetic polymorphisms of CYP2D6 10 and CYP2C19 2, 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer*. 2009; 115: 952–61.
- Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002; 3 (2): 229–43. DOI: 10.1517/14622416.3.2.229.
- Rak molochnoy zhelezy. *Klinicheskie rekomendatsii*. Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2021; p. 93. Russian.
- Maniatis T, Fritsch E, Sambrook J. *Molecular Cloning. A Laboratory Manual*. M.: Mir, 1984; p. 479.
- Saveleva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinskiy VE, editors. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo*. 2nd ed., revised and additional. M.: GEOTAR-Media, 2019; p. 1080. ISBN 978-5-9704-4916-5. Russian.
- Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline No. 392-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019; 41 (12): 1789–800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025.
- Korchagina RP, Osipova LP, Vavilova NA, et al. Polymorphisms of the GSTM1, GSTT1, and CYP2D6 xenobiotic biotransformation genes, which are possible risk markers of cancer in populations of indigenous ethnic groups and Russians of North Siberia. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*. 2012; 2: 7–17. DOI: 10.1134/S2079059712010091. Russian.
- Briest S, Stearns V. Tamoxifen metabolism and its effect on endocrine treatment of breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009; 7 (3): 185–92. PMID: 19398943.
- Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, 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.
- Mulder TAM, de With M, Del Re M, Danesi R, Mathijssen RHJ, van Schaik RHN. Clinical CYP2D6 genotyping to personalize adjuvant tamoxifen treatment in ER-Positive breast cancer patients: current status of a controversy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (4): 771. DOI: 10.3390/cancers13040771.
- Nardin JM, Schroth W, Almeida TA, Mürdter T, Piccolotto S, Vendramini ECL, et al. The influences of adherence to tamoxifen and CYP2D6 pharmacogenetics on plasma concentrations of the active metabolite (Z)-endoxifen in breast cancer. *Clin Transl Sci*. 2020; 13: 284–92. DOI: 10.1111/cts.12707.
- Güneli M, Erkisi M, Afşar CU, Erçolak V, Paydas S, Kara IO, et al. Evaluation of endometrial thickness and bone mineral density based on CYP2D6 polymorphisms in Turkish breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Pharmacology*. 2014; 94 (3–4): 183–9. DOI: 10.1159/000363304.
- Dieudonné AS, Lambrechts D, Smeets D, Belmans A, Wildiers H, Paridaens R, et al. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen. *Ann Oncol*. 2014; 25 (1): 90–5. DOI: 10.1093/annonc/mdt399.
- Okishiro M, Taguchi T, Jin Kim S, Shimazu K, Tamaki Y, Noguchi S. Genetic polymorphisms of CYP2D6 10 and CYP2C19 2, 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer*. 2009; 115 (5): 952–61. DOI: 10.1002/cncr.24111.
- Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Lo Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*. 1997; 7 (3): 193–202. DOI: 10.1097/00008571-199706000-00004.
- Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (29): 4783–91. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7173.