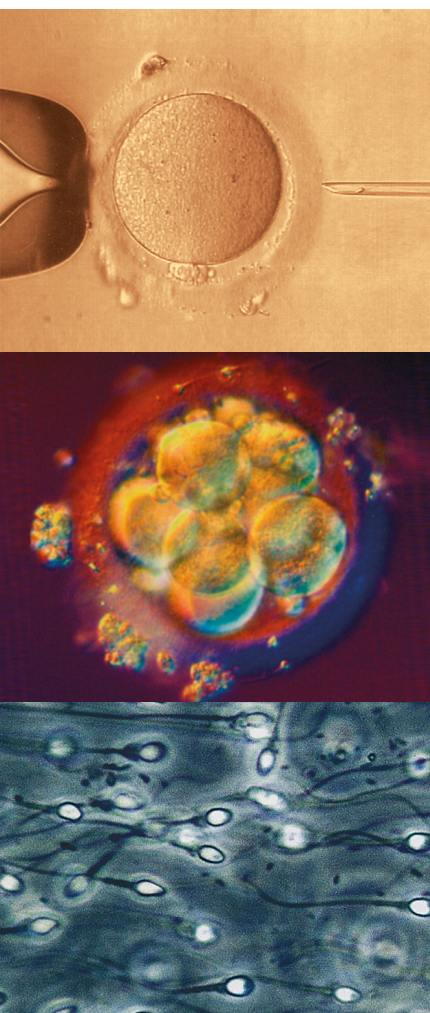


Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



## **Tamoxifentherapie-begleitende CYP2D6-Testung: Outline zum aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand //** **Tamoxifen-therapy and CYP2D6-Testing: The State of Knowledge**

Fees S, Steinberger D

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2017; 14 (2), 52-56

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

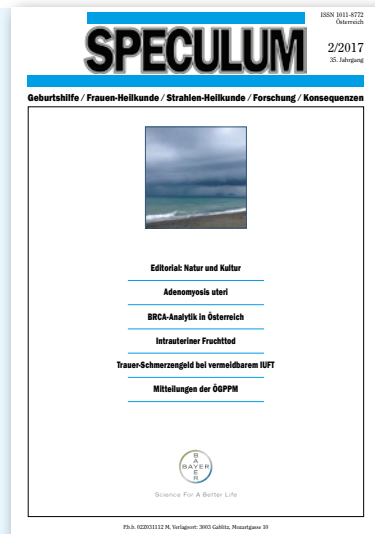
Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, DIR, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Die meistgelesenen Artikel



Speculum

## Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie



# Tamoxifentherapie-begleitende *CYP2D6*-Testung: Outline zum aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand

S. Fees<sup>1</sup>, D. Steinberger<sup>1,2</sup>

Tamoxifen wird seit vielen Jahren als eine klinische Option zur Behandlung von Östrogenrezeptor- (ER-) positivem Brustkrebs eingesetzt. Tamoxifen ist ein nicht optimal wirksames Prodrug. Die eigentlich klinisch relevante Wirksubstanz ist Endoxifen, ein Metabolit des Tamoxifens. Für die Metabolisierung in Endoxifen spielt das Enzym *CYP2D6* eine Schlüsselrolle. Der Nachweis von *CYP2D6*-Genvarianten, die mit reduzierten Endoxifen-Plasmaspiegeln assoziiert sind, kann zur Vorhersage der Tamoxifen-Wirksamkeit dienen. Die Kenntnis einer reduzierten Tamoxifen-Wirkung kann verschiedene therapeutische Optionen zur Folge haben.

**Schlüsselwörter:** Tamoxifen, Genotypisierung, *CYP2D6*, Pharmakogenetik

**Tamoxifen-therapy and *CYP2D6*-Testing: The State of Knowledge.** Tamoxifen is used as a therapy for estrogen receptor (ER) positive breast cancer since several years. Tamoxifen is a prodrug of not optimal efficacy. The clinically relevant and efficient substance is Endoxifen, a metabolite of Tamoxifen. For the metabolisation into Endoxifen the enzyme *CYP2D6* plays a crucial role. With the detection of variants of the gene *CYP2D6* that are associated with reduced Endoxifen plasma levels, the efficacy of Tamoxifen can be predicted. Knowing the occurrence of a reduced efficacy can result in several therapeutic options for an optimized clinical result. **J Reproduktionsmed Endokrinol Online 2017; 14 (2): 52–6.**

**Key words:** Tamoxifen, genotyping, *CYP2D6*, pharmacogenetics

## ■ Datenlage

Das Gen *CYP2D6* kodiert für das gleichnamige Enzym aus der Superfamilie der Cytochrome P450. Für zahlreiche Varianten des Gens ist die Bedeutung der damit assoziierten Enzymfunktion bekannt. So lassen sich durch Kenntnis der Genvarianten „normale“ Metabolisierer („extensive metabolizer“, EM) von solchen mit mittlerer („intermediate“, IM) und deutlich reduzierter bzw. fehlender Enzymaktivität („poor metabolizer“, PM) voneinander abgrenzen ([www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm](http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm), *CYP2D6* allele nomenclature).

*CYP2D6*-Defizienzvarianten führen zur reduzierten Metabolisierung des Prodrug Tamoxifen und somit zu niedrigeren Plasmaspiegeln der aktiven Tamoxifen-Metaboliten 4-Hydroxy-Tamoxifen und Endoxifen [1–4].

Eine mittels *CYP2D6*-Genotyp bestimmte, fehlende *CYP2D6*-Aktivität wird mit einer reduzierten klinischen Wirksamkeit von Tamoxifen in Verbindung gebracht [1, 5–11].

Über 20 Publikationen belegen diese Hypothese (s. Literaturkompilation 1); dem gegenüber stehen Arbeiten, die einen solchen Zusammenhang nicht nach-

weisen konnten (s. Literaturkompilation 2).

Alle bisher verfügbaren Studien sind retrospektiv und wurden zumeist primär zum Zweck des Vergleichs der Wirksamkeit von Tamoxifen versus Aromataseinhibitor konzipiert. Sie liefern Ergebnisse, deren Beurteilung aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit oft nicht gegeben ist. Hierbei spielen Heterogenität und Größe des Patientenkollektivs, unterschiedliches Probenmaterial zur Genotypisierung (Blut, Tumorgewebe), divergierende zur Analyse herangezogene bzw. unvollständige Erfassung relevanter Polymorphismen, Krankheitsbilder, Therapieregime und Wahl der klinischen Endpunkte eine Rolle.

Die FDA empfiehlt seit 2006 auf Basis der bekannten Studienergebnisse eine Aktualisierung der Beipackzettel um den Hinweis auf ein erhöhtes Risiko eines Therapieversagens bei „Poor Metabolizer“-Status (PM) aufgrund möglicher reduzierter Medikamentenwirksamkeit. Erwähnt wird explizit auch die Bedeutung *CYP2D6*-inhibierender Komedikation. Uneinigkeit besteht bezüglich der Therapie-begleitenden *CYP2D6*-Testung sowie der Akzeptanz des Zusammenhangs zwischen Endoxifenkonzentration und Outcome [12, 13].

Es wird derzeit in keiner aktuellen Leitlinie zur Behandlung von Brustkrebs eine *CYP2D6*-Testung empfohlen. Allerdings wird jedoch auf die Vermeidung *CYP2D6*-inhibierender Komedikation verwiesen [14–16].

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veranlasste 2013 eine Änderung der Fachinformation zu Tamoxifen: Darin wird auf die Vermeidung *CYP2D6*-inhibierender Komedikation sowie auf die Möglichkeit einer reduzierten Tamoxifen-Wirksamkeit bei Patienten mit *CYP2D6*-Defizienzallelen hingewiesen.

## Kontra-Argumente

Verschiedene Gruppen sprechen sich aufgrund der widersprüchlichen Studien (s. Literaturkompilation 2) gegen eine Implementierung der *CYP2D6*-Genotypisierung in die klinische Routine aus, da die aktuellen Daten nicht den Evidenzlevel erreichen würden, der zur Aufnahme einer Empfehlung in aktuelle Leitlinien führe [17–19].

Angeführt werden hier zumeist die Ergebnisse der BIG 1-98 und der ATAC-Studie, die eine Bedeutung des *CYP2D6*-Genotyps für den Behandlungserfolg einer Tamoxifen-Therapie in Frage stellen [20, 21].

Eingegangen: 13. April 2016; akzeptiert nach Revision: 28. Jänner 2017 (verantwortliche Rubrik-Herausgeberin: PD Dr. Buchholz, München)

Aus dem <sup>1</sup>bio.logis Zentrum für Humangenetik, Frankfurt/Main, und dem <sup>2</sup>Institut für Humangenetik, Justus-Liebig-Universität-Gießen

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Daniela Steinberger, bio.logis Zentrum für Humangenetik, D-60438 Frankfurt/Main, Altenhöferallee 3;

E-Mail: [daniela.steinberger@bio.logis.de](mailto:daniela.steinberger@bio.logis.de)

Diesen beiden Studien, die zuletzt in der Ärzteschaft eine besondere positive Wahrnehmung erfahren haben, werden teilweise schwere wissenschaftliche Mängel vorgeworfen (Details hierzu s. u.).

### Pro-Argumente

Befürworter einer therapiebegleitenden Testung [22–24] stützen ihre Forderung vor allem auch auf jüngere Arbeiten, die sowohl den pharmakokinetischen als auch den pharmakogenetischen Zusammenhang unterstützen (s. Literaturkompilation 1). Sie führen aus, dass die zur Verfügung stehende Evidenz ausreiche, die Ergebnisse von Goetz [6] und Schroth [7] zu akzeptieren. Die nachfolgend genannten Arbeiten sind dabei von besonderem Interesse:

- Madlensky et al. fanden einen Zusammenhang für eine reduzierte Tamoxifenwirksamkeit bei Patientinnen mit einem reduzierten Metabolisiererstatus (IM und PM) und hohem Body-mass-Index (BMI >35). Der als optimal erachtete Endoxifen-Dosisbereich wird bei 20 % der Patientinnen nicht erreicht [1].
- Die Steigerung der Tamoxifen-Tagesdosis von 20 auf bis zu 60 mg führte innerhalb der in den Studien beobachteten Zeiträume von bis zu 4 Monaten zu einem signifikanten Anstieg der Endoxifen-Konzentration bei IM und PM. Dabei wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht häufiger beobachtet, als es zu erwarten war. Diese Ergebnisse wurden inzwischen durch weitere Publikationen bestätigt [25–30].
- Goetz et al. bestätigten ein erhöhtes Risiko für ein erneutes Auftreten der Erkrankung bei Patientinnen mit PM-Status unter 5-jähriger Tamoxifen-Therapie. Dieses Risiko besteht nicht mehr bei einem Wechsel zu Anastrozol nach 2 Jahren [31].
- Province et al. bestätigten in einer Meta-Analyse der zur Verfügung stehenden weltweiten Kohorten, dass Patientinnen eines klar definierten Patientenkollektivs ohne genetisch nachgewiesene CYP2D6-Funktion ein erhöhtes Rückfallrisiko unter Tamoxifen haben [10].
- Saladores et al. zeigten erstmals an prämenopausalen Patientinnen einen Zusammenhang zwischen genetisch ermitteltem PM-Status, reduzierten Endoxifen-Plasmaspiegeln und ver-

minderter Tamoxifentherapieeffizienz [11].

### ■ Detaildarstellung kritisch diskutierter Publikationen

Einige jüngere Publikationen stellen eine Bedeutung des CYP2D6-Genotyps für den Behandlungserfolg einer Tamoxifen-Therapie in Frage [20, 21]. Diesen beiden Studien aus 2012 werden jedoch zum Teil schwere wissenschaftliche Mängel im Hinblick auf Auswahl des untersuchten Probenmaterials, Methodik und den daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen vorgeworfen.

Im Detail bedeutet das:

- Die Verwendung von Tumor-DNA zur Bestimmung des Genotyps der Patientinnen ist nicht oder nur unter Beachtung besonderer Maßnahmen zur Präparation zur Beurteilung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus geeignet. Da Tumorzellen häufig chromosomale Deletionen und dies häufig auch betreffend des CYP2D6-Lokus aufweisen, ist es für die Genotypisierung zur Ermittlung des konstitutionellen Genotyps nicht ohne besondere Präparation von umliegendem Normalgewebe zu verwenden. Der konstitutionelle CYP2D6-Genotyp kann nicht zuverlässig im reinen Tumorgewebe („punch core“) bestimmt werden.
- In etwa 40 % ER-positiver Brusttumore tritt ein Verlust von Chromosomenmaterial (Deletion) auf. Solche auch als „loss of heterozygosity“ (LOH) bezeichnete Deletionen betreffen die Region 22q13.1 in mindestens einem der beiden Chromosomen 22 [31]. In genau dieser Region ist das CYP2D6-Gen lokalisiert [32].
- Die in beiden Studien angegebenen Genotyp-Frequenzen aus genetisch alteriertem Tumormaterial weichen deutlich ( $p = 10^{-92}$ ) von der Verteilung der Genotypen ab, wie sie auf Basis des Hardy-Weinberg-Gleichgewichtes (HWG) zu erwarten wären. Dies bedeutet, dass die Anzahl der in einer oder in beiden Genkopien nachgewiesenen Alterationen sowie Normal-Allele in einem mehr als höchst unwahrscheinlichen Verhältnis zueinander in der Studienpopulation beobachtet wurden.
- Die Genotypisierungsergebnisse der auf Tumormaterial basierenden Studi-

en reflektieren somit nicht die tatsächlich in den Körperzellen vorhandenen CYP2D6-Genotypen. Es ist mit dem Tumormaterial eine zu hohe Anzahl der Defizienzvarianten zu verzeichnen.

- Die mit den Genotypen assoziierten Metabolisierungstypen werden somit falsch zugeordnet und führen zu falschen Schlussfolgerungen.
- Mittlerweile haben in diesem Feld führende Wissenschaftler in öffentlichen Stellungnahmen gefordert, die entsprechenden Publikationen aufgrund der genannten Mängel zurück zu ziehen. Die Aussagekraft beider Studien wird in Frage gestellt [33–35].

Dagegen widersprechen die Autoren dieser Studien der Kritik an ihren Arbeiten in einer aktuell andauernden wissenschaftlichen Debatte (Diskurs siehe: [18, 22, 23, 36–38]). Folgende Argumente werden angeführt:

- Den Studien von Goetz [5] und Schroth [7] wird ebenfalls die Heterogenität des Probenmaterials sowie eine Abweichung der Genotypisierungsergebnisse vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht vorgeworfen [18]. Da die Studie von Schroth et al. zu einem Großteil auf der Analyse von Blutproben basiert, die keine HWG-Abweichung zeigen und die HWG-Abweichung des verwendeten Tumormaterials (Gesamtschnitt) nachweislich deutlich geringer war ( $p = 0,015$ ), werden diese Daten jedoch im Vergleich zur BIG1-98-Studie (HWE-Abweichung  $p = 10^{-92}$ ) als vertrauenswürdig eingestuft [22–24].
- Rae et al. [37] versuchten die Kritik an der Bedeutung des LOH in der Chromosomenregion 22q13.1 als Ursache für eine mögliche Fehlinterpretation der Genotyp/Phänotyp-Korrelation durch Folgeuntersuchung zu erwidern. Hierfür wurden 122 Brustkrebspatienten analysiert, wobei die Untersuchung auf chromosomale Verluste ausschließlich an Blutproben erfolgte. Unterschiede im CYP2D6-Genotyp zeigten sich in 6 % der analysierten Proben. Eine Diskrepanz zum vorhergesagten Phänotyp würde sich für 3 % der Proben ergeben. Rae et al. argumentierten ebenfalls, eine entscheidende Bedeutung des LOH im CYP2D6-Lokus sei auch in jüngeren Studien nicht nachgewiesen [39–41].



In deutlichem Widerspruch zu diesem Statement stehen jedoch die Sequenzierdaten der TCGA Breast Data Group, die 22q13 LOH bei 29 % der untersuchten Brusttumore und bei 35 % ER-positiver Brusttumore beschreiben (C. Perou persönliche Kommunikation in [24]).

Mit den Ergebnissen der Folgepublikationen von Rae et al. wurden die Zweifel an der Validität der Genotypisierungsdaten der BIG1-98-Studie nicht ausgeräumt. Tatsächlich ist die nachträglich durchgeführte Vergleichsstudie von Normal- und Tumorgewebe irrelevant, denn sie beantwortet die Frage nach der möglichen HWG-Abweichung im tatsächlich verwendeten Tumorgewebe der BIG1-98-Studie nicht.

Die verwendeten Zitationen der Studien von Loo und Curtis sind nicht dazu geeignet, die Frequenz eines LOH in der Chromosomenregion 22q13.1 zu klären, da die Untersuchungen in diesen Studien diesen Lokus überhaupt nicht berücksichtigen.

## Fazit

Aufgrund verschiedener methodischer Ansätze und aus humangenetischer Sicht teilweise als kritisch zu bewertender Studiendesigns ist der Tenor bisher publizierter Arbeiten zur Assoziation Tamoxifen-Response und CYP2D6-Genotypisierung nicht einheitlich. Unter Würdigung einer Kombination der verfügbaren validierten physiologischen, pharmakokinetischen und pharmakogenetischen Evidenzen ist die Annahme eines Zusammenhangs zwischen CYP2D6-Genotypen und Tamoxifen-Effizienz in einem klar definierten Patientenkollektiv zu akzeptieren.

Dies führte 2013 zu einer Änderung der Fachinformation für Tamoxifen durch das BfArM. So erfolgte sowohl ein Hinweis auf Hemmung von CYP2D6 durch Komedikation (z. B. Paroxetin) als auch auf mögliche reduzierte Wirksamkeit durch CYP2D6-Genvarianten. Der Hinweis zur Vermeidung inhibitorischer Komedikation in den Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften (AGO, ASCO, ESMO) bei gleichzeitiger Außerachtlassung einer Genotypisierung zur Feststellung des individuellen Metabolisiererstatus ist widersprüchlich, da bei-

den Situationen derselbe physiologische Argumentationspfad zugrunde liegt. Einerseits inhibierende Komedikation zur berücksichtigen und andererseits einen genetisch bedingten reduzierten Metabolisierungsstatus nicht, ist argumentativ nicht konsistent.

Mit einer Genotypisierung können „Risikogruppen“ für eine reduzierte Metabolisierung von Tamoxifen (wie PM) sowie ein mögliches damit einhergehendes Therapieversagen erfasst werden. Insbesondere im Kontext einer Komedikation mit Wirkstoffen, die inhibitorisch auf das CYP2D6-System wirken, wird dies als sinnvoll erachtet [1, 9, 11, 13, 23, 24, 42, 43].

Prospektive klinische Studien, die zur weiteren Klärung der Fragestellung beitragen sollen, werden gegenwärtig durchgeführt: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT01124695, NCT00066703, NCT00066690) sowie die europäischen Studien CYPTAMBRUT-2 (NCT00965939) und ECOG E3108 (NCT01124695).

Eine Entscheidung zur Testung obliegt derzeit dem behandelnden Arzt bzw. dem Wunsch der Patienten.

## Nutzen einer CYP2D6-Genotypisierung für die Praxis

Das Wissen um den auf Basis einer CYP2D6-Genotypisierung prognostizierten Metabolisiererstatus ermöglicht gegebenenfalls eine Therapieoptimierung für Patienten, die mit Tamoxifen behandelt werden.

Die Kenntnis der CYP2D6-Varianten des Patienten gibt Hinweise darauf, wie effektiv Tamoxifen in Endoxifen umgewandelt werden kann. Die CYP2D6-Genotypisierung ermöglicht die Identifizierung des Patientenkollektivs mit reduzierter Tamoxifen-Wirkung (PM). Der CYP2D6-Metabolisierungsstatus kann somit als Orientierungshilfe für eine Dosisanpassung von Tamoxifen zur Korrektur von niedrigen Endoxifen-Plasmaspiegeln und damit zur Vermeidung suboptimaler Therapiebedingungen im PM-Patientenkollektiv dienen (Effizienzsteigerung).

Durch die Therapieempfehlung zur Einnahme von Tamoxifen für 10 Jahre [44]

gewinnt die Einschätzung des Metabolisiererstatus an Bedeutung. Bei postmenopausalen Patientinnen kann der CYP2D6-Metabolisierungsstatus als Kriterium zur Entscheidung zwischen einer Therapie mit Tamoxifen und/oder Aromatase-Inhibitoren für die Risikogruppe der „Poor Metabolizer“ dienen. Für prämenopausale PM-Patientinnen ist eine Therapie mit Aromatase-Inhibitoren unter Inaktivierung der ovariellen Funktion ebenfalls denkbar [45].

Abwägung hinsichtlich Komedikationen von mit Tamoxifen behandelten Patienten: Inhibitorische Effekte auf CYP2D6 durch gleichzeitig eingenommene Medikamente, die über diesen Metabolisierungsweg verstoffwechselt werden und eine damit einhergehende Reduktion des Endoxifen-Plasmaspiegels können so, insbesondere bei IM-/PM-Status konsequenter vermieden werden.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur:

- Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, Pu M, Mortimer J, et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 718–25.
- Antunes MV, Linden R, Santos TV, Wallemacq P, Haufroid V, et al. Endoxifen Levels and its association with CYP2D6 Genotype and Phenotype: Evaluation of a Southern Brazilian population under Tamoxifen pharmacotherapy. *Ther Drug Monitor* 2012; 34: 422–31.
- Fernández-Santander A, Gaibar M, Novillo A, Romero-Lorca A, Rubio M, et al. Relationship between Genotypes Sult1a2 and Cyp2d6 and Tamoxifen Metabolism in Breast Cancer Patients. *PloS one* 2013; 8: e70183.
- Zafra-Ceres M, de Haro T, Farex-Vidal E, Blancas I, Bandres F, et al. Influence of CYP2D6 polymorphisms on serum levels of tamoxifen metabolites in Spanish women with breast cancer. *Int J Med Sci* 2013; 10: 932–7.
- Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9312–8.
- Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 113–21.
- Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching P, Schmidt M, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009; 302: 1429–36.
- Schroth W, Hamann U, Fasching PA, Dauser S, Winter S, et al. CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4468–77.
- Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, Pu M, Mortimer J, et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 718–25.
- Province MA, Goetz MP, Brauch H, Flockhart DA, Hebert JM, et al. CYP2D6 Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-analysis of Heterogeneous Study Populations. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 216–27.

11. Saladores P, Mürdter T, Eccles D, Chowbay B, Zgheib NK, et al. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *Pharmacogenomics* 2014; 1: 1–11.
12. FDA. Meeting Protocol. FDA ACP\_Scientific and clinical evidence related to CYP2D6 polymorphism and response to Tamoxifen therapy, 2006. <http://www.fda.gov/ohrtm/dockets/ac/06/transcripts/2006-4248t1-01.pdf> (zuletzt gesehen: 16.2.2017).
13. Goetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 160–6.
14. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, 2014. [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maer2015/de/2015D\\_Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maer2015/de/2015D_Alle_aktuellen_Empfehlungen.pdf) (zuletzt gesehen: 16.2.2017).
15. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2255–69.
16. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, et al. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 (24 Suppl 6): vi7–23.
17. Hertz DL, McLeod HL, Irvin WJ. Tamoxifen and CYP2D6: a contradiction of data. *Oncologist* 2012; 17: 620–30.
18. Rae JM. CYP2D6 Genotype should not be used to determine endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 183–5.
19. Lum DW, Perel P, Hingorani AD, Holmes MV. CYP2D6 genotype and tamoxifen response for breast cancer: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2013; 8: e76648.
20. Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, et al. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 452–60.
21. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, 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: 441–51.
22. Brauch H, Schroth W, Goetz MP, Mürdter TE, Winter S, et al. Tamoxifen use in postmenopausal breast cancer: CYP2D6 matters. *J Clin Oncol* 2013; 31: 176–80.
23. Ratain MJ, Nakamura Y, Cox NJ. CYP2D6 genotype and tamoxifen activity: understanding interstudy variability in methodological quality. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 185–7.
24. Brauch H, Schwab M. Prediction of Tamoxifen outcome by genetic variation of CYP2D6 in postmenopausal women with early breast cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 695–703.
25. Irvin WJ, Walko CM, Weck KE, Ibrahim JG, Chiu WK, et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3232–9.
26. Kiyotani K, Mushirola T, Imamura CK, Tanigawara Y, Hosono N, et al. Dose-adjustment study of Tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 137–45.
27. Martinez de Dueñas E, Ochoa Aranda E, Blancas Lopez-Barajas I, Ferrer Magdalena T, Bandrés Moya F, et al. Adjusting the dose of tamoxifen in patients with early breast cancer and CYP2D6 poor metabolizer phenotype. *Breast* 2014; 23: 400–6.
28. Welzen ME, Dezentjé VO, van Schaik RH, Colbers AP, Guchelaar HJ, et al. The effect of tamoxifen dose increment in patients with impaired CYP2D6 activity. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 501–7.
29. Dezentjé VO, Opdam FL, Gelderblom H, Hartigh den J, Van der Straaten T, et al. CYP2D6 genotype- and endoxifen-guided tamoxifen dose escalation increases endoxifen serum concentrations without increasing side effects. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153: 583–90.
30. Hertz DL, Deal A, Ibrahim JG, Walko CM, Weck KE, et al. Tamoxifen dose escalation in patients with diminished CYP2D6 activity normalizes endoxifen concentrations without increasing toxicity. *Oncologist* 2016; 21: 795–803.
31. Goetz MP, Suman VJ, Hoskin TL, Gnani M, Filipits M, et al. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSG) 8. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 500–7.
32. Goetz MP, Sun JX, Suman VJ, Silva GO, Perou CM, et al. Loss of heterozygosity at the CYP2D6 locus in breast cancer: implications for germline pharmacogenetic studies. *J Natl Cancer Inst* 2014; 107: pii: dju401.
33. Benetkiewicz M, Piotrowski A, Díaz De Ståhl T, Jankowski M, Bala D, et al. Chromosome 22 array-CGH profiling of breast cancer delimited minimal common regions of genomic imbalances and revealed frequent intratumoral genetic heterogeneity. *Int J Oncol* 2006; 29: 935–45.
34. Nakamura Y, Ratain MJ, Cox NJ, McLeod HL, Kroetz DL, et al. Re: 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: 1266–8.
35. Pharoah PDP, Abraham J, Caldas C. Re: CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1–98 trial and re: CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2012; 103: 1–2.
36. Stanton V. Re: 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; 2: 1–2.
37. Brauch H, Schroth W, Goetz MP, Mürdter TE, Winter S, et al. Reply to A.-S. Dieudonné et al and J.M. Rae et al. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2755–6.
38. Rae JM, Regan MM, Thibert JN, Gersch C, Thomas D, et al. Concordance between CYP2D6 Genotypes obtained from tumor-derived and germline DNA. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1332–4.
39. Rae JM, Regan M, Leyland-Jones B, Hayes DF, Dowsett M. CYP2D6 genotype should not be used for deciding about tamoxifen therapy in postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2753–5.
40. Loo LWM, Ton C, Wang YW, Grove DI, Bouzek H, et al. Differential patterns of allelic loss in estrogen receptor-positive infiltrating lobular and ductal breast cancer. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2008; 47: 1049–66.
41. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490: 61–70.
42. Curtis C, Shah SP, Chin S, Turashvili G, Rueda OM, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486: 346–52.
43. Wenderlein JM. Tamoxifen-Effizienz wird unterschätzt. *Frauenarzt* 2010; 51: 342–51.
44. Dahabreh I, Terasawa T, Castaldi P, Trikalinos T. CYP2D6 testing to predict response to tamoxifen in women with breast cancer: Pharmacogenomic. *PLoS Curr* 2010; 2: RRN1176.
45. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, 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 randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–16.
46. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, et al; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–18.
- Damodaran SE, Pradhan SC, Umamaheswaran G, Kadambari D, Reddy KS, Adithan C. Genetic polymorphisms of CYP2D6 increase the risk for recurrence of breast cancer in patients receiving tamoxifen as an adjuvant therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70: 75–81.
- Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9312–8.
- Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 113–21.
- Goetz MP, Suman VJ, Hoskin TL, Gnani M, Filipits M, et al. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSG) 8. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 500–7.
- Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 30–9.
- Kiyotani K, Mushirola T, Sasa M, Bando Y, Sumitomo I, et al. Impact of CYP2D6\*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Science* 2008; 99: 995–9.
- Kiyotani K, Mushirola T, Imamura CK, Hosono N, Tsunoda T, et al. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABCG2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1287–93.
- Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K, Sook Lee E, Jang IJ, Ro J. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3837–45.
- Mwinyi J, Vokinger K, Jetter A, Breitenstein U, Hiller C, et al. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 3: 1181–8.
- Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 107–18.
- Province MA, Goetz MP, Brauch H, Flockhart DA, Hebert JM, et al. CYP2D6 Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-analysis of Heterogeneous Study Populations. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 216–27.
- Saladores P, Mürdter T, Eccles D, Chowbay B, Zgheib NK, et al. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer. *Pharmacogenomics* 2014; 1: 1–11.
- Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5187–93.
- Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching P, Schmidt M, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009; 302: 1429–36.
- Schroth W, Hamann U, Fasching PA, Dauser S, Winter S, et al. CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4468–77.
- Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morchoa A, Novelli A, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1758–64.
- Thompson AM, Johnson A, Quinlan P, Hillman G, Fontecha M, et al. Comprehensive CYP2D6 genotype and adherence affect outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen monotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 279–87.
- Xu Y, Sun Y, Yao L, Shi L, Wu Y, et al. Association between CYP2D6 \*10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. *Ann Oncol* 2008; 19: 1423–9.

## Literaturkompilation 1: Referenzen mit Assoziation zwischen CYP2D6-Genotyp und Tamoxifenwirksamkeit

- Abreu MH, Gomes M, Menezes F, Afonso N, Abreu PH, et al. CYP2D6\*4 polymorphism: A new marker of response to hormone therapy in male breast cancer? *Breast* 2015; 24: 481–6.
- Bijl MJ, van Schaik RHN, Lammers L, Hofman A, Vulto AG, et al. The CYP2D6\*4 polymorphism affects breast cancer survival in tamoxifen users. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118: 125–30.
- Bonanni B, Macis D, Maisonneuve P, Johansson HA, Gucciardo G, et al. Polymorphism in the CYP2D6 tamoxifen-metabolizing gene influences clinical effect but not hot flashes: data from the Italian Tamoxifen Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3708–9.
- Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 61–74.
- Chamnanphon M, Pechatanan K, Sirachainan E, Trachu N, Chantaratit W, et al. Association of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms and disease-free survival of Thai post-menopausal breast cancer patients who received adjuvant tamoxifen. *Pharmacogenomics Pers Med* 2013; 6: 37–48.

## Literaturkompilation 2: Referenzen ohne Assoziation zwischen CYP2D6-Genotyp und Tamoxifenwirksamkeit

- Abraham JE, Maranian MJ, Driver KE, Platte R, Kalmyrzaev B, et al. C. CYP2D6 gene variants: association with breast cancer specific survival in a cohort of breast cancer patients from the United Kingdom treated with adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R64.

- Cronin-Fenton DP, Lash TL. Clinical epidemiology and pharmacology of CYP2D6 inhibition related to breast cancer outcomes. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4: 363–77.
- Dezentjé VO, van Schaik RH, Vletter-Bogaartz JM, van der Straaten T, Wessels JA, 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: 363–73.
- Lash TL, Cronin-Fenton D, Ahern TP, Rosenberg CL, Lunetta KL, et al. CYP2D6 inhibition and breast cancer recurrence in a population-based study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 489–500.
- Lum DW, Perel P, Hingorani AD, Holmes MV. CYP2D6 genotype and tamoxifen response for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e76648.
- Markopoulos C, Kykalos S, Mantas D. Impact of CYP2D6\*6 in the adjuvant treatment of breast cancer patients with tamoxifen. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 374–81.
- Martins DM, Vidal FC, Souza RD, Brusaca SA, Brito LM. 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: 1008–15.
- Nowell S, Ahn J, Rae JM, Scheys JO, Trovato A, 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: 249–58.
- 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.
- Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, et al. CYP2D6 and UGT2B7 Genotype and Risk of Recurrence in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 452–60.
- Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, 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* 2013; 104: 441–51.
- Sestak I, Kealy R, Nikoloff M, Fontecha M, Forbes JF, et al. Relationships between CYP2D6 phenotype, breast cancer and hot flushes in women at high risk of breast cancer receiving prophylactic tamoxifen: results from the IBIS-I trial. *Br J Cancer* 2012; 107: 230–3.
- Stingl JC, Parmar S, Huber-Wechselberger A, Kainz A, Renner W, et al. Impact of CYP2D6\*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2535–42.
- Toyama T, Yamashita H, Sugiura H, Kondo N, Iwase H, Fujii Y. No association between CYP2D6\*10 genotype and survival of node-negative Japanese breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Jpn Clin Oncol* 2009; 39: 651–6.
- Wegman P, Vainikka L, Stål O, Nordenskjöld B, Skoog L, et al. Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2005; 7: R284–90.
- Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, Stål O, Nordenskjöld B, Wingren S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SLT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R7.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## ☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## ☒ Bestellung e-Journal-Abo

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

**Impressum**

**Disclaimers & Copyright**

**Datenschutzerklärung**