

# Farmacogenetica del trattamento anti-estrogeno del carcinoma mammario

Marzia Del Re<sup>1</sup>, Angela Michelucci<sup>2</sup>, Paolo Simi<sup>2</sup>, Romano Danesi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Farmacologia clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa;

<sup>2</sup>U.O. Laboratorio di Genetica medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

## KEY WORDS

Breast neoplasm  
Aromatase  
Estrogen receptors  
Pharmacogenetics  
Cytochrome P-450 CYP2D6  
Tamoxifen

## Abstract

Hormonal treatment of estrogen receptor-positive breast cancer is of paramount importance for patients. Genetic variants of genes coding for enzymes of metabolism of tamoxifen, a widely used drug for the adjuvant treatment of breast cancer, have received widespread attention. Cytochrome P4502D6 (CYP2D6) is a key enzyme in the metabolism of tamoxifen to its active metabolite endoxifen. Patients with functionally deficient variants of CYP2D6 who are given drugs that inhibit CYP2D6 have low endoxifen plasma concentrations which in turn translate into potentially reduced benefits from tamoxifen treatment. Therefore, CYP2D6 status may be an important predictor of the efficacy of tamoxifen therapy; unfortunately, the data are not uniformly concordant, and definitive evidence that would encourage the routine analysis of CYP2D6 before the start of tamoxifen treatment is not yet available. Recent research has focused on the role of the aromatase inhibitors, and how interindividual differences in these enzymes may play a role in the clinical outcome upon administration of anti-estrogen treatment. In conclusion, it is still a matter of debate whether a pharmacogenetic profile should be obtained prior to tamoxifen therapy, although the majority of preclinical and retrospective clinical studies suggests that the genetic screening would be an useful support for clinical decision making in selected patients.

## Introduzione

*Il carcinoma della mammella è il tumore maligno più comune delle donne nel mondo occidentale ed è associato ad elevata morbilità e mortalità. Il trattamento per il carcinoma della mammella è in costante evoluzione e le nuove tecnologie di analisi molecolari promettono di aumentare l'efficacia e diminuire le tossicità dei farmaci, riducendo i costi sanitari.*

Il carcinoma della mammella rappresenta un problema di salute pubblica di grandissima importanza a livello mondiale [1]. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, circa 1.290.000 donne sono state diagnosticate e oltre 400.000 donne sono decedute per carcinoma della mammella nel 2008.

La classificazione fondamentale di questa neoplasia risiede nella suddivisione in tumore sensibile o meno all'azione degli estrogeni e dei progestinici ed i progressi nel trattamento del tumore della mammella sono dipesi dal miglioramento delle terapie endocrine.

L'identificazione dello stato dei recettori degli estrogeni (ER) e del progesterone (PR) costituisce la classificazione di primaria importanza clinica del carcinoma della mammella. Più di due terzi dei tumori della mammella sono positivi per ER e per questa ragione la terapia ormonale rappresenta il trattamento elettivo per la grande maggioranza delle pazienti con carcinoma della mammella.

Sia la sintesi degli estrogeni che la loro attività sono stati oggetto di studi approfonditi che hanno portato all'identificazione di terapie per il controllo del carcinoma della mammella endocrino-dipendente; il linea generale, differenziando tumori della mammella semplicemente sulla base di ER e PR, può essere identificata una terapia efficace; le neoplasie ER-positivo (ER+) dipendono dagli estrogeni per la loro crescita e possono essere trattati con la terapia antiestrogena sia con tamoxifene o un inibitore dell'aromatasi. I carcinomi ER-negativi (ER-), invece, non sono estrogeno-dipendenti e non rispondono alla terapia antiestrogenica ma sono più sensibili al trattamento chemioterapico con paclitaxel, 5-FU, doxorubicina e ciclofosfamide [2]. L'espressione di PR è altamente correlata con l'espressione di ER e l'effetto dello *status* di PR sul trattamento sembra essere meno importante di quello di ER. Il tamoxifene è il trat-

Corrispondenza: Romano Danesi, U.O. Farmacologia clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Via Roma 55, 56126 Pisa, E-mail: romano.danesi@med.unipi.it

tamento di riferimento sia per la malattia precoce che avanzata in pre-menopausa; l'introduzione degli inibitori dell'aromatasi nella terapia della malattia metastatica o in fase adiuvante ha migliorato ulteriormente il profilo di attività della terapia ormonale del carcinoma mammario specialmente in post-menopausa [3]. Un altro marcatore tumorale ben caratterizzato è HER2/neu, una proteina associata a prognosi sfavorevole e maggiore aggressività; tuttavia il trattamento di tumori HER2+ è cambiato drasticamente con l'uso di trastuzumab, un anticorpo monoclonale specifico per la proteina HER2/neu [4].

Nonostante questi importanti progressi clinici, tuttavia, non tutte le pazienti rispondono alla terapia endocrina e un numero considerevole di coloro che rispondono svilupperà successivamente resistenza secondaria della malattia o recidiva durante la terapia. La farmacogenetica può spiegare in parte la variabilità individuale nella risposta al trattamento con terapie endocrine. Le variazioni nei geni che codificano per gli enzimi associati al metabolismo dei farmaci o alla loro eliminazione, o per il bersaglio di farmaci, possono portare a differenze individuali nella distribuzione del farmaco, nell'attività e tossicità [5]. I polimorfismi del DNA (SNPs) sono variazioni di singoli nucleotidi che possono essere presenti nella regione del promotore o nella regione codificante del gene e possono causare, rispettivamente, espressione alterata o sostituzione di un aminoacido nella proteina tradotta (SNP non sinonimi), causando una proteina variante che può avere attività biologica minore (più frequentemente) o maggiore rispetto all'attività della proteina *wild-type*. L'identificazione di SNP che alterano la funzione o l'espressione di proteine coinvolte nella farmacocinetica o farmacodinamica di farmaci e il cui effetto finale è modificare l'efficacia e la sicurezza del trattamento è lo scopo della farmacogenetica, che rappresenta uno strumento per una terapia personalizzata.

## Ruolo degli estrogeni nel carcinoma mammario ormone-dipendente

---

**Una percentuale significativa di neoplasie della mammella dipende dagli estrogeni per la proliferazione e la progressione.**

---

L'ormono-dipendenza è un dato biologico-clinico e viene stabilita, indirettamente, dimostrando la presenza di specifici recettori ormonali nelle cellule tumorali. Inoltre, lo stato di ormone-dipendenza di un tumore può variare con il passare del tempo ed evolvere, dopo una fase di sensibilità ormonale nelle fasi più precoci della neoplasia, ad una condizione clinico-biologica di ormone-indipendenza nelle fasi avanzate. L'importanza degli ormoni estrogeni nella biologia di gran parte dei tumori della mammella ha spinto i ricercatori a sperimentare l'efficacia di terapie in grado di ridurre la sintesi di estrogeni e bloccarne l'azione agonista recettoriale, ottenendo risultati positivi sulla sopravvivenza delle pazienti.

### **Aromatasi (CYP19A1)**

Quando la sintesi ovarica degli estrogeni cessa con la menopausa, gli estrogeni continuano ad essere sintetizzati in tessuti diversi a partire da androgeni circolanti. Si tratta dell'aromatizzazione di androstenedione in estrone, che rappresenta il 90% degli estrogeni totali sintetizzati in una donna in post-menopausa. L'aromatasi (CYP19A1) è un enzima citocromo P450-dipendente e catalizza reazioni di idrossilazione di androgeni C19 a estrogeni C18. L'aromatasi può utilizzare testosterone come substrato per convertire testosterone in  $\beta$ -estradiolo; tuttavia, poiché i livelli circolanti di testosterone sono inferiori a quelli di androstenedione e l'attività dell'aromatasi è minore sul testosterone rispetto ad androstenedione, il contributo di questa via di sintesi degli estrogeni è modesta.

Le ghiandole surrenali sono la principale fonte di androgeni circolanti nelle donne in post-menopausa, mentre il ruolo dell'ovaio rimane controverso. L'enzima aromatasi ha una regolazione diversa tra tessuti normali e carcinoma della mammella e di conseguenza la sua attività è molto variabile ed è generalmente più elevata nel tessuto tumorale. Ci sono dimostrazioni di elevati livelli di attività dell'aromatasi e di espressione di mRNA nelle cellule stromali nel carcinoma della mammella, così come una crescente evidenza di *cross-talk* tra estrogeni e androgeni nella regolazione dell'espressione genica nel tumore della mammella [6].

### *Recettori degli estrogeni $\alpha$ e $\beta$*

Il  $\beta$ -estradiolo esercita la sua attività legandosi ai due recettori normalmente presenti

nella ghiandola mammaria, ER $\alpha$  e ER $\beta$ . ER $\alpha$  è presente in circa il 40-70% dei tumori della mammella ed è considerato un fattore predittivo di risposta a terapia endocrina, mentre il ruolo di ER $\beta$  è meno chiaro. Il legame di  $\beta$ -estradiolo su ER $\alpha$  induce una modifica conformazionale e permette il legame con i co-attivatori mentre il legame del tamoxifene a ER $\alpha$  aumenta l'associazione ai co-repressori che inibiscono la trascrizione genica. Pertanto, l'attività di tamoxifene e di altri modulatori selettivi di ER $\alpha$  (SERM) dipende dall'equilibrio tra co-attivatori e co-repressori [7].

## Tattamento endocrino del carcinoma della mammella: il tamoxifene

*Il tamoxifene è il farmaco più comunemente usato per il trattamento del carcinoma della mammella ER+ e appartiene alla classe dei SERM. Il farmaco è stato approvato dalla US Food and Drug Administration nel 1977 per il trattamento del cancro della mammella metastatico e, successivamente, per l'uso adiuvante (post-resezione chirurgica).*

*Lo studio delle basi genetiche della risposta ai farmaci (farmacogenetica), applicato alla terapia con tamoxifene, ha permesso di migliorare l'impiego clinico del farmaco.*

L'introduzione del tamoxifene nella terapia del tumore della mammella ha determinato un cambiamento radicale nella storia clinica di questa neoplasia. Infatti, cinque anni di terapia con tamoxifene riducono il rischio annuale di recidiva del tumore della mammella del 39% [8]. Esiste una sostanziale variazione interindividuale delle concentrazioni di tamoxifene e dei suoi metaboliti allo stato stazionario [9]. Purtroppo, una percentuale importante di pazienti con malattia metastatica o che hanno assunto tamoxifene come terapia adiuvante recidiva tardivamente, suggerendo che il beneficio derivante dalla terapia non è uniforme e duraturo per tutte le pazienti.

### Farmacogenetica del metabolismo del tamoxifene

Il tamoxifene è metabolizzato attraverso il citocromo P450 che genera una serie di metaboliti con potenza inibitoria variabile verso ER $\alpha$  (**Figura 1**). N-desmetil-tamoxifene, prodotto da CYP3A4/5 è il principale metabolita (90%), mentre il 4-OH-tamoxifene, prodotto da CYP2D6, è un metabolita minore. Sia il N-desmetil-tamoxifene che il 4-OH-tamoxifene sono successivamente metabolizzati principalmente da CYP2D6 a 4-OH-N-desmetil-tamoxifene o endoxifene che è il metabolita più attivo del tamoxifene [10]. Pertanto, la produzione di endoxifene ha importanza rilevante nell'efficacia terapeutica del trattamento.

#### CYP3A4

Una variante nel promotore di CYP3A4 (CYP3A4\*1B, -392A>G) è stata associata ad un aumento di 3 volte il rischio di sviluppare carcinoma endometriale in donne in trattamento con tamoxifene [11].

#### CYP3A5

Un polimorfismo genetico di CYP3A5 (CYP3A5\*3, 6986A>G), è associato ad un'attività fortemente ridotta di CYP3A5; tuttavia il suo ruolo nella risposta al trattamento con tamoxifene non è chiaro. In uno studio su pazienti in post-menopausa trattate con tamoxifene adiuvante e che erano omozigoti per la variante CYP3A5\*3 è stato osservato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da recidiva [12].

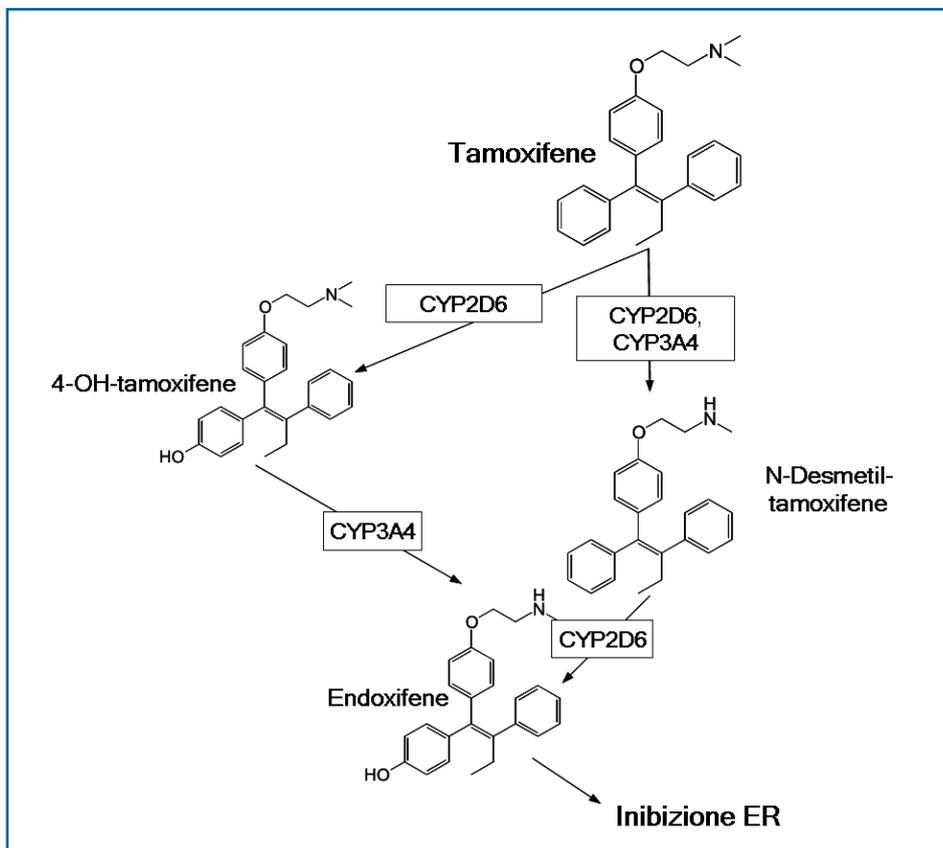
#### CYP2C19

CYP2C19 681G>A e 636G>A sono associati a mancanza di attività dell'enzima; in pazienti portatori del genotipo 681AA si è riscontrata una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto alle pazienti con genotipo *wild-type* [13].

#### CYP2D6

Sono state descritte più di 80 varianti alleliche di CYP2D6 e gli alleli varianti più importanti sono \*4, \*5, \*10, \*2xN (amplificazione genica). Il CYP2D6 assume una particolare importanza perché è l'enzima maggiormente coinvolto nel metabolismo attivante del tamoxifene e pertanto si è cercato di stratificare i pazienti con una classificazione su base fenotipica: UM, metabolizzatore ultrarapido; EM, metabolizzatore rapido; IM, metabolizzatore intermedio; PM, metabolizzatore lento e NM: metabolizzatore "null" (assenza di attività metabolica) [14]. Facendo riferimento agli alleli più importanti, alle possibilità terapeutiche offerte dalla modulazione del dosaggio del tamoxifene e alla conoscenza degli eventuali farmaci inibitori di CYP2D6, è stato sviluppato il seguente algoritmo in uso presso centri clinici oncologici: \*2xN (UM): aumento del metabolismo del tamoxifene - nessun intervento specifico; \*1/\*1 (EM): normale capacità di attivazione metabolica del tamoxifene - nessun intervento

**Figura 1**  
Metabolismo del tamoxifene e ruolo degli enzimi CYP3A4 e 2D6 nella produzione del metabolita attivo endoxifene.



specifico; \*1/\*4, \*1/\*10 (IM): modesta riduzione della capacità di attivazione metabolica del tamoxifene - è consigliata cautela nella somministrazione di farmaci inibitori di CYP2D6; \*4/\*4, \*10/\*10 (PM): riduzione significativa della capacità di attivazione metabolica del tamoxifene - è consigliato l'incremento di dosaggio del tamoxifene (es., da 20 a 40 mg/die) ed è sconsigliato l'uso di farmaci inibitori di CYP2D6 (es. bupropione, duloxetina, fluoxetina, chinidina, amiodarone, terbinafina, aloperidolo, indinavir o ritonavir) o, in alternativa, considerare l'utilizzo di un inibitore di aromatasi; \*5 (intera delezione genica - PM): si sconsiglia l'uso del tamoxifene [15].

#### **Farmacogenetica di ER $\alpha$ e ER $\beta$**

La maggior parte delle pazienti con progressione del tumore, nonostante il trattamento con tamoxifene, continuano ad esprimere ER $\alpha$  nella neoplasia. Questo dato suggerisce che, contrariamente a quanto si potrebbe immaginare (es. perdita di espressione di ER $\alpha$  nelle cellule divenute resistenti) altri meccanismi molecolari sono responsabili della resistenza, ad esempio polimorfismi di ER $\alpha$ . Sono state identificate numerose varianti del gene ER $\alpha$  nel DNA estratto da tumori, sebbene la maggior parte di queste non abbia significato funzionale. Un meccanismo potenzialmente responsabile di resistenza è la delezione dell'esone 5 di ER $\alpha$  per difetto del meccanismo di *splicing* [16]. Due mutazioni puntiformi rare di ER $\alpha$ , Asp351Tyr e Tyr537Asn, sono associate a risposta alterata al  $\beta$ -estradiolo e agli antiestrogeni [17]. È stata dimostrata un'associazione tra numero dei microsatelliti CA nell'introne 5 di ER $\beta$ , che possono influenzare i livelli di mRNA trascritto del gene, e densità minerale ossea (BMD, un biomarcatore di attività degli estrogeni) in pazienti con carcinoma della mammella trattate con tamoxifene [18]. Pazienti affette da neoplasia maligna della mammella portatrici di 21 ripetizioni (CA)<sub>21</sub> (circa il 27% tra gli asiatici) mostrano una BMD significativamente più elevata rispetto ai non portatori 12 mesi dopo l'inizio della terapia con tamoxifene. Inoltre, un numero di ripetizioni CA inferiore a 23 è stato correlato ad un aumento del rischio di sviluppare carcinoma della mammella [19]. L'insieme di queste evidenze suggerisce un possibile ruolo delle ripetizioni CA nella risposta del carcinoma della mammella a

tamoxifene. Le varianti genetiche più comuni di ER $\alpha$  sono due polimorfismi nell'introne 1 denominati Pvull (rs2234693, alleli P e p) e Xbal (rs9340799, alleli X e x). Il polimorfismo Pvull mostra una prevalenza di eterozigoti (Pp) del 36,4% e di omozigoti dell'allele minore (pp) del 19,8% nei Caucasi [20]. L'allele P produce un sito di legame per il fattore di trascrizione MYB e aumenta l'espressione di ER $\alpha$  facilitando la risposta ai SERM, incluso il tamoxifene. Per quanto riguarda il polimorfismo Xbal non è noto se questa variante abbia un ruolo funzionale definito; la prevalenza di Xbal è del 36% in eterozigosi (Xx) e il 29,3% in omozigosi per l'allele minore (xx) nei Caucasi [20]. Uno studio su 1069 pazienti ha dimostrato che i polimorfismi Pvull e (GT)<sub>n</sub> del gene ER $\alpha$  sono indicatori prognostici di sopravvivenza nelle donne con carcinoma della mammella ER+ [21]. Le pazienti portatrici dell'allele P hanno una probabilità significativamente inferiore di decesso rispetto alle non portatrici. Il polimorfismo (GT)<sub>n</sub> è localizzato all'estremità 5' dell'esone 1 del gene ER $\alpha$ . I due polimorfismi più frequenti sono (GT)<sub>23</sub> e (GT)<sub>18</sub> la cui prevalenza è rispettivamente del 15,3% e 19,5%. Il significato funzionale di tale microsatellite non è stato del tutto chiarito ma potrebbe modulare la regolazione trascrizionale del gene ER $\alpha$ . Le pazienti con carcinoma mammario ER+ che sono portatrici di una o due ripetizioni (GT)<sub>23</sub> hanno un rischio di decesso per neoplasia significativamente inferiore mentre i portatori del polimorfismo (GT)<sub>18</sub> mostrano una prognosi peggiore [21].

## Trattamento endocrino del carcinoma della mammella: gli inibitori dell'aromatasi

*In post-menopausa, la principale fonte di estrogeni è la sintesi periferica di estrone e  $\beta$ -estradiolo da parte dell'aromatasi. Questi ormoni stimolano la proliferazione delle cellule tumorali mammarie anche nella post-menopausa, quando si manifesta il declino della produzione ovarica di estrogeni. La farmacogenetica degli inibitori dell'aromatasi, a differenza del tamoxifene, non ha ancora identificato un marcatore applicabile in clinica, sia per il miglioramento del profilo di tollerabilità che di attività.*

Gli inibitori dell'aromatasi anastrozolo, letrozolo e exemestane manifestano la loro attività inibendo la produzione di estrogeni surrenalici ed hanno dimostrato efficacia clinica nelle neoplasie ER+ in stadio localizzato o avanzato nelle pazienti in post-menopausa [22]. Negli studi di trattamento ormonale di prima linea il letrozolo, l'anastrozolo e l'exemestane hanno aumentato il tempo alla progressione della neoplasia (TTP) rispetto al tamoxifene dimostrando così una superiorità clinica rispetto all'antagonista del recettore ormonale [23]. L'evento avverso più frequente ed associato a peggioramento della qualità di vita è l'artralgia che compare in circa la metà delle pazienti. Sebbene la fisiopatologia dell'artralgia non sia chiara, si ipotizza che la soppressione della sintesi degli estrogeni svolga un ruolo importante, come accade fisiologicamente nella menopausa naturale in cui sono presenti dolori articolari e rigidità.

### Farmacogenetica degli inibitori dell'aromatasi e efficacia del trattamento

L'aromatasi (CYP19A1) è un gene complesso con molte varianti polimorfiche; tra queste, una delle più studiate è la ripetizione (TTTA)<sub>n</sub> nell'introne 4. Alcuni autori hanno segnalato che l'allele (TTTA)<sub>12</sub> è associato ad una maggiore attività dell'aromatasi, elevati livelli di estrogeni plasmatici in post-menopausa ed una maggiore frequenza di neoplasia mammaria (prevalenza del 4% tra le pazienti, 1% nella popolazione generale) [24]. I polimorfismi non-sinonimi Arg264Cys, Thr364 e la doppia variante Arg39Cys264 sono invece associati a riduzione dell'attività dell'aromatasi ed hanno un potenziale effetto sulla risposta agli inibitori di aromatasi (**Tabella 1**) [25].

L'esame della rilevanza clinica di tre polimorfismi di CYP19A1, uno nell'esone 7 (790C> T, rs700519) e due nella regione 3'-UTR (19T>C, rs10046 e 161C>A, rs4646) ha mostrato che le varianti genetiche 161AC e 161AA sono state associate a scarsa risposta al letrozolo che consisteva in una PFS più breve rispetto ai pazienti omozigoti wild-type 161CC [26].

Due SNPs in *linkage disequilibrium* localizzati nella regione *flanking* dell'esone 1 (rs6493497 e rs7176005) influenzano significativamente la risposta agli inibitori dell'aromatasi in quanto le pazienti portatrici di tali SNPs hanno concentrazioni plasmatiche più elevate di  $\beta$ -estradiolo dopo terapia con anastrozolo [27]. Infine, il polimorfismo rs4646 è stato associato ad una maggiore percentuale di risposta completa e TTP più lungo in pazienti con neoplasia metastatica ER+ trattate con letrozolo [28].

### Farmacogenetica degli inibitori dell'aromatasi e tollerabilità del trattamento

La presenza di almeno un allele (TTTA)<sub>8</sub> riduce la probabilità di manifestare AIAA ed è associato a concentrazioni misurabili di  $\beta$ -estradiolo ed estrone nel 47% e 86% dei soggetti trattati, rispettivamente, indicando una maggiore resistenza all'effetto estro-

**Tabella 1** Varianti genetiche dell'aromatasi.

Variante	Effetto funzionale
115T>C/27142C>T (Arg39/Cys264)	Ridotta attività enzimatica
27142C>T (Cys264)	Ridotta attività enzimatica
32124C>T (Thr364)	Ridotta attività enzimatica
3'-UTR (161A>C)	Ridotta attività enzimatica e migliore risposta a letrozolo
3'-UTR (19C>T)	Aumento dell'attività enzimatica

geno-soppressivo in queste pazienti e, potenzialmente, minore attività farmacologica dell'inibitore dell'aromatasi [29]. Un altro studio ha cercato di identificare gli SNPs associati ad eventi avversi muscolo-scheletrici in pazienti trattate con inibitore di aromatasi per tumore mammario in fase iniziale. Sono state selezionate le pazienti con eventi avversi muscolo-scheletrici di grado 3 o 4 o coloro che avevano interrotto il trattamento per eventi avversi scheletrici di ogni grado nei primi 2 anni. Sono stati identificati 4 SNPs sul cromosoma 14 che avevano il grado più significativo di associazione con gli eventi avversi dell'inibitore dell'aromatasi. Da un punto di vista funzionale, è stato scoperto che uno di questi SNPs (rs11849538) crea una sequenza consenso (*estrogen responsive element*) nella regione regolatoria del gene TCL1A (T-cell leukemia 1A) [30].

## Conclusioni e prospettive

Il trattamento ormonale del carcinoma mammario ER+ è di fondamentale importanza per la sopravvivenza delle pazienti. Tuttavia, nonostante siano stati prodotti moltissimi dati scientifici che, almeno indirettamente, forniscono la prova della potenziale importanza clinica di fattori genetici di variabilità a carico del metabolismo e dell'interazione dei farmaci anti-estrogeni con il loro bersaglio, l'uso clinico dei tests genetici è molto limitato. Questo dipende dalla carenza di dati derivanti da studi clinici randomizzati e controllati e dalla mancanza di un'analisi costo-efficacia dell'esame genetico nelle pazienti con carcinoma mammario; per questa ragione, la percezione clinica del valore aggiunto dello screening di pazienti per i bio-marcatore è modesta.

I dati preclinici e clinici ottenuti in studi retrospettivi dimostrano comunque la correlazione significativa tra genetica ed effetto farmacologico della terapia con anti-estrogeni e inibitori di aromatasi. Un caso paradigmatico è la paziente con carcinoma mammario che assume tamoxifene e rischia di non ottenere il pieno beneficio del trattamento a causa del suo stato di metabolizzatore lento eventualmente aggravato dalla contemporanea assunzione di antidepressivi inibitori selettivi del reuptake della serotonina o di altri farmaci che inibiscono la trasformazione del tamoxifene ai suoi metaboliti attivi.

Il clinico dovrebbe valutare l'importanza della discussione con il paziente sui potenziali benefici dello screening genetico delle varianti alleliche più note del CYP2D6 in modo da scegliere la dose di tamoxifene più adeguata e l'eventuale rischio che può avere l'assunzione di un inibitore del CYP2D6 per il trattamento di una co-morbilità della paziente (es., depressione), in quanto il paziente deve essere informato che la somministrazione di tali farmaci in un metabolizzatore lento CYP2D6 può ridurre la produzione di endoxifene tale da potere compromettere o almeno ridurre l'attività clinica della terapia.

Un altro problema che può essere affrontato con lo screening genetico è la comparsa di reazioni avverse. Il tamoxifene può provocare vampate di calore e perdite ematiche vaginali; una paziente che non dovesse tollerare tali reazioni potrebbe essere sottoposta a screening per il genotipo CYP2D6 e la dose di farmaco potrebbe essere ridotta e resa tollerabile se la paziente avesse un genotipo corrispondente a un metabolizzatore rapido CYP2D6. Inoltre, una paziente in post-menopausa con osteoporosi può essere trattata con un inibitore dell'aromatasi e un bisfosfonato se è metabolizzatore lento CYP2D6, ma potrebbe essere più indicata una terapia con tamoxifene se invece fosse un metabolizzatore rapido. Per quanto riguarda gli inibitori dell'aromatasi, la prova scientifica sull'utilità dello screening genetico è molto meno consistente e attende ulteriori conferme dagli studi clinici; per questa ragione non sono attualmente disponibili raccomandazioni sul loro uso clinico.

In conclusione, la personalizzazione della terapia ormonale del carcinoma della mammella ER+ si avvale principalmente della valutazione funzionale di CYP2D6 che può essere ottenuta con metodi di genotipizzazione o fenotipizzazione. È auspicabile che possano essere identificati *markers* genetici anche per l'ottimizzazione della terapia con inibitori dell'aromatasi, sia per quanto riguarda la gestione delle reazioni avverse che limitano la qualità di vita delle pazienti che, soprattutto, per quanto concerne l'identificazione precoce dello sviluppo della resistenza alla terapia ormonale, allo scopo di intraprendere il più precocemente possibile una terapia alternativa per fronteggiare questa evoluzione negativa nella storia naturale della malattia. Futuri studi di farmacogenetica potranno avvalersi di piattaforme di analisi *genome-wide* per ottenere un profilo di rischio/efficacia del trattamento a costi ragionevoli con lo scopo di identificare il farmaco più appropriato e il dosaggio più idoneo da somministrare al paziente.

## Bibliografia

- [1] IARC. World Cancer Report. Geneva: World Health Organization; 2008.
- [2] Mortimer J, Flournoy N, Livingston RB, Stephens RL. Aggressive adriamycin-containing regimen (PM-FAC) in estrogen receptor-negative disseminated breast cancer. Results of a Southwest Oncology Group trial. *Cancer* 1985; 56: 2376-80.
- [3] Osborne CK, Schiff R. Aromatase inhibitors: future directions. *J Steroids Biochem Mol Biol* 2005; 95: 183-7.
- [4] Menard S, Fortis S, Castiglioni F, et al. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology* 2001; 61(Suppl. 2): 67-72.
- [5] Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003;348:529-37.
- [6] Sasano H, Suzuki T, Nakata T, Moryia T. New development in intracrinology of breast carcinoma. *Breast Cancer* 2006; 13: 129-36.
- [7] Silva E, Kabil A, Kortenkamp A. Cross-talk between non-genomic and genomic signalling pathways—distinct effect profiles of environmental estrogens. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 245: 160-70.
- [8] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
- [9] Ingle JN, Suman VJ, Johnson PA, et al. Evaluation of tamoxifen plus letrozole with assessment of pharmacokinetic interaction in post-menopausal women with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1642-9.
- [10] Stearns V, Johnson MD, Rae JM, 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.
- [11] Chu W, Fyles A, Sellers EM, et al. Association between CYP3A4 genotype and risk of endometrial cancer following tamoxifen use. *Carcinogenesis* 2007; 28: 2139-42.
- [12] Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, et al. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15, tamoxifen response in post-menopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R7.
- [13] Ruiter R, Bijl MJ, van Schaik RH, et al. CYP2C19\*2 polymorphism is associated with increased survival in breast cancer patients using tamoxifen. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 1367-75.
- [14] Teh LK, Bertilsson L. Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27: 55-67.
- [15] Del Re M, Michelucci A, Simi P, Danesi R. Pharmacogenetics of anti-estrogen treatment of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 442-50.
- [16] Ferro P, Forlani A, Muselli M, Pfeffer U. Alternative splicing of the human estrogen receptor alpha primary transcript: mechanisms of exon skipping. *Int J Mol Med* 2003; 12: 355-63.
- [17] Webb P, Nguyen P, Valentine C, Weatherman RV, Scalan TS, Kushner PJ. An antiestrogen-responsive estrogen receptor-alpha mutant (D351Y) shows weak AF-2 activity in the presence of tamoxifen. *J Biol Chem* 2000; 275: 37552-8.
- [18] Yoneda K, Tanji Y, Ikeda N, et al. Influence of adjuvant tamoxifen treatment on bone mineral density and bone turnover markers in post-menopausal breast cancer patients in Japan. *Cancer Lett* 2002; 223-30.
- [19] Anghel A, Raica M, Marian C, et al. Combined profile of the tandem repeats CAG, TA and CA of the androgen and estrogen receptor genes in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132: 727-33.
- [20] Onland-Moret NC, van Gils CH, Roest M, et al. The estrogen receptor a gene and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 1195-202.
- [21] Boyapati SM, Ou Shu X, Ruan ZX, et al. Polymorphisms in ERa gene interact with estrogen receptor status in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1093-8.
- [22] Ingle JN, Dowsett M, Cuzick J, Davies C. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for post-menopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. In: 31st Annual San Antonio breast cancer symposium; 2008 (abstract 12).
- [23] Buzdar AU. Advanced in endocrine treatment for post-menopausal women with metastatic and early breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 335-41.
- [24] Kristensen VN, Andersen TI, Lindblom A, et al. A rare CYP 19 (aromatase) variant may increase the risk of breast cancer. *Pharmacogenetics* 1998;8:43-8.
- [25] Ma XC, Adjei AA, Salavaggione OE, et al. Human aromatase: gene resequencing and functional genomic. *Cancer Res* 2005; 65: 1171-82.
- [26] Garcia-Casado Z, Guerrero-Zotano A, Lombart-Cussac A, et al. A polymorphism at the 30-UTR region of the aromatase gene defines a subgroup of post-menopausal breast cancer patients with poor response to neoadjuvant letrozole. *BMC Cancer* 2010; 10: 36.
- [27] Wang L, Ellsworth KA, Moon I, et al. Functional genetic polymorphisms in the aromatase gene CYP19 vary the response of breast cancer patients to neoadjuvant therapy with aromatase inhibitors. *Cancer Res* 2010; 70: 319-28.
- [28] Colomer R, Monzo M, Tusquets I, et al. A single-nucleotide polymorphism in the aromatase gene is associated with the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole in advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 811-6.
- [29] Mao JJ, Su HI, Feng R, et al. Association of functional polymorphisms in CYP19A1 with aromatase inhibitor associated arthralgia in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R8.
- [30] Ingle JN, Schaid DJ, Goss PE, et al. Genome-wide associations and functional genomic studies of musculoskeletal adverse events in women receiving aromatase inhibitors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4674-82.