

## · 综述 ·

# 药物代谢酶细胞色素 P450 2D6 在他莫昔芬个体化治疗中的研究进展

谢新华 韦尉东 孔亚楠 郭姣丽 吕宁 唐军 肖祥胜 谢小明

选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬(tamoxifen, TAM)广泛应用于激素受体阳性乳腺癌的内分泌治疗<sup>[1]</sup>,其药理学活性主要依赖于肝脏药物代谢酶细胞色素 P450 2D6(CYP2D6)催化生成的活性代谢产物 4-羟基-N-去甲基他莫昔芬(endoxifen)的水平。CYP2D6 的基因型改变与酶抑制剂的使用均可降低 CYP2D6 的活性,导致服用 TAM 的患者体内 endoxifen 血浆浓度降低和疗效下降。因此,TAM 的个体化治疗应考虑 CYP2D6 的基因型或监测 endoxifen 血浆浓度,同时避免使用中强效 CYP2D6 酶抑制剂。现就此方面的研究作一综述。

## 1 TAM 的代谢与 CYP2D6 基因多态性

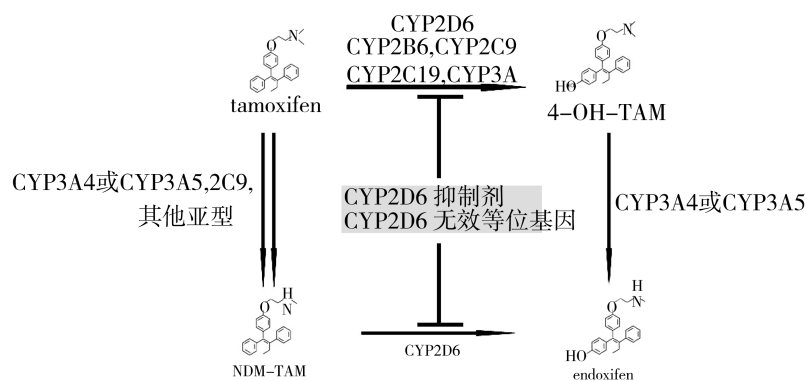
乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤和第二位癌症死亡原因<sup>[2]</sup>。辅助内分泌治疗是乳腺癌综合治疗中的重要手段,TAM 是辅助内分泌治疗的基石和金标准<sup>[3]</sup>。TAM 是一种前药,与雌激素受体(estrogen receptor, ER)亲和力低,需要在体内活化才能发挥其生物学活性。TAM 的活化需要经过肝细胞色素 P450(CYPs)代谢生成 N-去甲基-他莫昔芬和 4-羟基-他莫昔芬,以及药理学活性最强的 4-羟基-N-去甲基他莫昔芬(endoxifen)(图 1)<sup>[4-5]</sup>。

人类中已发现有 50 种以上 CYP 基因<sup>[6]</sup>,分别编码不同的 CYP 蛋白产物,其中 CYP2D6 是催化 endoxifen 合成的关键酶,主要在肝脏中表达,参与抗抑郁药和 TAM 等许多常见药物的代谢。CYP2D6 基因位于 22 号常染色体上为隐性遗传,其基因多态性可以影响酶的活性。迄今为止,已发现 CYP2D6 有 70 多种变异等位基因<sup>[7]</sup>。这些变异等位基因可以导致体内酶活性的差异,从而造成机体对药物疗效的显著个体差异。根据这种差异可将人群分为 4 种类型<sup>[8-9]</sup>:弱代谢型(poor metabolizer, PM)、中间代谢型(intermediate metabolizer, IM)、正常或强代谢型(extensive metabolizer, EM)和极快代谢型(ultra-rapid

基金项目:国家自然科学基金重点项目(31030061);教育部高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(20090171110078);广东省自然科学基金资助项目(9151008901000124)

作者单位:510060 广州,中山大学肿瘤防治中心乳腺科,华南肿瘤学国家重点实验室

通信作者:谢小明, E-mail: xxie1234@yahoo.com



他莫昔芬(TAM)主要经 CYP3A4 或 CYP3A5 生成 N-去甲基-TAM(NDM-TAM),后者再经 CYP2D6 代谢成 endoxifen;TAM 也可通过 CYP2D6 等生成少量 4-羟基-TAM(4-OH-TAM),后者再进一步经 CYP3A4 或 CYP3A5 转化为 endoxifen。CYP2D6 无效等位基因或者中强效酶抑制剂可阻断 endoxifen 的代谢合成<sup>[5]</sup>。

图 1 他莫昔芬的代谢简图

metabolizer, UM)。PM 等位基因表达的蛋白产物无 CYP2D6 酶活性,甚至没有蛋白产物的表达;IM 等位基因的 CYP2D6 酶活性受到损害;EM 等位基因表达的蛋白产物具有正常的 CYP2D6 酶活性;UM 等位基因是具有正常酶活性的等位基因的二倍体或多倍体,与 CYP2D6 酶极快速代谢有关。携带两个 PM 等位基因的个体,其 CYP2D6 酶代谢受到抑制,被称为弱代谢者;携带 EM/PM 或者 EM/EM 基因型的个体,具有正常的酶活性,被称为正常或者强代谢者;携带 IM/IM 或者 IM/PM 基因型的个体,其酶活性介于弱代谢者与强代谢者之间,被称为中间代谢者<sup>[8-9]</sup>。

PM 和 IM 等位基因在不同种族间存在显著的个体差异。在欧洲人群中,弱代谢者(携带两个 PM 等位基因)占 6%~10%,高于东亚人群(<1%)<sup>[8]</sup>和非洲人群(0.05~0.08)<sup>[10]</sup>。但东亚人群中 IM 等位基因 CYP2D6 \* 10 的频率高于欧洲人群(中国 0.56,韩国 0.45,日本 0.38,而欧洲 <0.02)<sup>[5]</sup>。

药理遗传学研究已经证实, CYP2D6 基因多态性在体内 TAM 生成 endoxifen 的过程中发挥着重要作用<sup>[11-12]</sup>。Jin 等<sup>[11]</sup>的研究发现,携带 PM/PM 基因型的乳腺癌患者服用 TAM 后,血浆 endoxifen 浓度仅为携带 EM/EM 和 EM/PM 基因型患者的 1/5~1/3。药物代谢动力学的研究亦表明,携带 IM/IM 基因型的患者血浆 endoxifen 浓度较正常代谢基因型患者降低了 50%<sup>[12]</sup>。

endoxifen 的合成主要依赖于 CYP2D6 的催化作用,其他的 CYP 酶、磺基转移酶 1A1 (SULT1A1) 和鸟苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UDP glucuronyl transferase, UGT) 也对 endoxifen 的血浆浓度有一定影响<sup>[13]</sup>。

## 2 CYP2D6 基因多态性与 TAM 的疗效相关性

最近几年,已有大量的临床研究报告 CYP2D6 基因型与 TAM 临床疗效之间的关系。Goetz 等<sup>[14]</sup>对 233 例服用 TAM 进行辅助治疗的乳腺癌患者进行了前瞻性Ⅲ期临床随机试验(89-30-52 试验),中位随访 11.4 年后,发现 PM/PM 基因型患者无复发生存(recurrence-free survival, RFS)时间与无瘤生存(disease-free survival, DFS)时间均比其他患者短( $P=0.023$ ,  $P=0.012$ )。经过调整肿瘤大小和淋巴结状况等因素后,Goetz 等<sup>[15]</sup>同样发现 CYP2D6 低代谢型患者(PM/PM 和 EM/PM 基因型患者或服用了一种中强效 CYP2D6 抑制剂的 EM/EM 基因型患者)更容易在短时间内出现乳腺癌复发,RFS 和 DFS 也较短。Schroth 和 Bilj 等<sup>[16-17]</sup>的独立研究结果也支持 Goetz 的发现。另外,Lim 等<sup>[12, 18-19]</sup>对东亚群体 IM/IM 基因型患者的独立研究也表明,携带 IM/IM 基因型的乳腺癌患者使用 TAM 的疗效更差。Newman 等<sup>[20]</sup>的研究表明,CYP2D6 的 PM 基因型与生存率降低存在相关性。在 CYP2D6 基因型与 TAM 疗效关系的研究中,绝大多数是 TAM 用于辅助治疗的情况。最近,意大利的 Bonani 等<sup>[21-22]</sup>评价了 CYP2D6 基因多态性与 TAM 预防治疗效果之间的关系,结果发现低代谢基因型妇女不能从 TAM 预防性治疗中获益。以上研究结果提示,CYP2D6 变异等位基因引起 CYP2D6 酶活性的降低,可以导致患者对 TAM 辅助治疗和乳腺癌预防治疗效果下降(表 1)。

然而,也有少数研究认为 CYP2D6 基因多态性与 TAM 疗效无关。Wegmann 等<sup>[23]</sup>的研究显示,EM/PM 或 PM/PM 基因型患者与 EM/EM 基因型患者的 RFS 并无差异。Nowell 等<sup>[24]</sup>的研究也发现,在无进展生存(progression-free survival, PFS)时间和总生存(overall survival, OS)时间上,EM/PM 和 PM/PM 基因型患者与 EM/EM 基因型患者之间差异没有统计学意义。Wegmann 等<sup>[25]</sup>在 2007 年的研究报告中指出,EM/PM 或 PM/PM 基因型患者甚至比 CYP2D6 正常代谢者复发风险更低。日本研究者 Okishiro 等<sup>[26]</sup>对 ER 和孕激素受体(progesterone receptor, PR)均阳性的原发性乳腺癌患者给予了辅助性 TAM 治疗,结果发现 IM/IM 基因型不能预测 RFS。这些研究结果提示,CYP2D6 可能与 TAM 的疗效无关(表 1)。

总之,尽管有少数不一致的研究结果,但是越来越多的研究结果支持 CYP2D6 基因型在预测 TAM 疗效中具有重要意义。由于肿瘤的生物学特性和患者的种族等许多方面存在异质性,如肿瘤大小和核的分期、淋巴结转移的数目、ER 和人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2,

表 1 CYP2D6 基因型与 TAM 疗效相关性的临床研究结果

研究者	例数	亚组分析	亚组例数	结局	风险比(95%可信区间) <sup>a</sup>	风险比(95%可信区间) <sup>b</sup>
Lim 等 <sup>[12]</sup>	212	转移癌	21	TDP	3.69(1.28~10.67) <sup>c</sup>	3.68(1.23~11.04) <sup>c</sup>
Goetz 等 <sup>[14]</sup>	256		190	RFS	2.71(1.15~6.41) <sup>c</sup>	1.85(0.76~4.52)
				DFS	2.44(1.22~4.90) <sup>c</sup>	1.86(0.91~3.82) <sup>d</sup>
Goetz 等 <sup>[15]</sup>	256		180	RFS	未报道	2.69(1.34~5.37) <sup>c</sup>
				DFS	未报道	2.44(1.27~4.69) <sup>c</sup>
Schroth 等 <sup>[16]</sup>	486	TAM 单药治疗, ER(+)	206	RFT	未报道	2.24(1.16~4.33) <sup>c</sup>
				EFS	未报道	1.89(1.10~3.25) <sup>c</sup>
Bilj 等 <sup>[17]</sup>	108		85	BCS	未报道	4.10(1.10~15.90) <sup>c</sup>
Kiyotani 等 <sup>[18]</sup>	67	CYP2D6 *1/*1, CYP2D6 *1/*10 和 CYP2D6 *10/*10	58	RFS	8.67(0.24~19.79) <sup>c</sup> 10.04(1.17~86.27) <sup>c</sup>	
Xu 等 <sup>[19]</sup>	293	TAM	152	DFS	未报道	4.70(1.10~20.00) <sup>c</sup>
Newman 等 <sup>[20]</sup>	115		115	RFS	1.90(0.80~4.80)	未报道
Wegman 等 <sup>[23]</sup>	226	CYP2D6 *1/*1	107	DRFS	未报道	0.91(0.53~1.57)
Nowel 等 <sup>[24]</sup>	337	TAM	160	PFS	未报道	0.67(0.33~1.35)
Wegman 等 <sup>[25]</sup>	677	2 年 TAM	103	RFS	0.87(0.38~1.97)	未报道
		5 年 TAM	105	RFS	0.33(0.08~1.43) <sup>c</sup>	未报道
Okishiro 等 <sup>[26]</sup>	173	TAM 单药治疗	73	RFS	0.94(0.34~2.60)	0.60(0.18~1.92)

a: 单变量分析; b: 多变量分析; c:  $P < 0.05$ , d:  $P < 0.10$ , e:  $P < 0.01$ ; CYP2D6: 细胞色素 P450 2D6; TAM: 他莫昔芬; TDP: 疾病进展时间; RFS: 无复发生存率; DFS: 无瘤生存率; RFT: 无复发时间; EFS: 无事件生存率; BCS: 乳腺癌生存率; DRFS: 远期无复发生存率; PFS: 无进展生存率

HER-2) 状态、患者年龄、人群的种族差异、TAM 的使用剂量和依从性以及是否使用了 CYP2D6 底物抑制剂等等, 目前的研究未对患者进行分层分析, 而且均是回顾性研究, 在一定程度上影响了结果的可靠性。因此, 进行前瞻性和分层研究有望对 CYP2D6 基因型与 TAM 疗效之间的相关性获得更为可靠的结论。

### 3 CYP2D6 抑制剂与 TAM 的疗效相关性

除了基因型可以影响酶的活性外, CYP2D6 酶抑制剂的使用也会降低其活性。这些药物包括抗抑郁药、抗心律失常药、抗精神病药和  $\beta$  受体阻滞剂等。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药(氟西汀和帕罗西汀等), 常用于缓解 TAM 的潮热症状。抗抑郁药和 TAM 都需通过肝脏 CYP2D6 进行代谢, 因此, 抗抑郁药可干扰 CYP2D6 对 TAM 的代谢, 影响 endoxifen 血浆浓度, 导致 TAM 疗效存在个体差异<sup>[27]</sup>。Steams 等<sup>[28]</sup>的前瞻性研究结果显示, 服用帕罗西汀 4 周后, 患者血浆 endoxifen 浓度从 12.4 ng/ml 降低到 5.5 ng/ml ( $P = 0.004$ )。Borges 等<sup>[29]</sup>选择 158 例 TAM 治疗 4 个月以上的乳腺癌患者进行研究, 发现服用 CYP2D6 抑制剂的患者其血浆 endoxifen 浓度比未服用抑制剂者



低。然而,Dezentje<sup>[30]</sup>和 Thompson 等<sup>[13]</sup>的研究结果显示,乳腺癌复发率与是否使用 CYP2D6 抑制剂无明显相关性;该研究同时发现,TAM 依从性低会降低乳腺癌患者无事件生存率。虽然目前关于底物抑制剂对 TAM 疗效影响的研究结果仍存在一些争议,但是大多数专家建议在使用酶抑制剂时慎重考虑其可能降低疗效的不利影响,尽量避免使用中、强效 CYP2D6 抑制剂缓解潮热症状,并且建议提高 TAM 治疗的依从性<sup>[31]</sup>。

#### 4 结语

目前大部分研究认为药物代谢酶 CYP2D6 基因多态性会影响 TAM 的疗效,因而检测 CYP2D6 基因型对预测乳腺癌患者使用 TAM 的疗效和指导内分泌个体化治疗具有重要意义。然而,目前进行的回顾性研究未对患者进行分层分析,结果可能存在偏倚。因此,常规检测 CYP2D6 基因型用于指导 TAM 的个体化治疗,需要进一步开展前瞻性临床试验研究,同时需要考虑种族间基因型差异,还应深入研究中国人群的 CYP2D6 基因型,尽可能避免使用中、强效 CYP2D6 抑制剂,动态监测 endoxifen 血浆浓度,对患者进行个体化治疗,以便达到提高乳腺癌内分泌治疗获益的目的。

【关键词】 细胞色素 P450 2D6;他莫昔芬;个体化治疗;乳腺肿瘤

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

#### 参考文献

- [1] 许骏,王本忠. 乳腺癌内分泌治疗[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2008,2(3):324-330.
- [2] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin,2010,60(5):277-300.
- [3] Karn A, Jha AK, Shrestha S, et al. Tamoxifen for breast cancer[J]. JNMA J Nepal Med Assoc,2010,49(177):62-67.
- [4] Yu KD, Shao ZM. Genetic matters of CYP2D6 in breast cancer: copy number variations and nucleotide polymorphisms[J]. Nat Rev Cancer,2009,9(11):842.
- [5] Hoskins JM, Carey LA, Mcleod HL. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer[J]. Nat Rev Cancer,2009,9(8):576-586.
- [6] Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II[J]. Clin Pharmacokinet, 2009,48(12):761-804.
- [7] Higgins MJ, Rae JM, Flockhart DA, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen: who should undergo CYP2D6 genetic testing[J]? J Natl Compr Canc Netw,2009,7(2):203-213.
- [8] Coate L, Cuffe S, Horgan A, et al. Germline genetic variation, cancer outcome, and pharmacogenetics[J]. J Clin Oncol, 2010,28(26):4029-4037.
- [9] Seruga B, Amir E. Cytochrome P450 2D6 and outcomes of adjuvant tamoxifen therapy: results of a meta-analysis[J]. Breast Cancer Res Treat,2010,122(3):609-617.

- [10] Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants [J]. *Pharmacogenomics*, 2002, 3(2): 229-243.
- [11] Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(1): 30-39.
- [12] Lim HS, Ju LH, Seok LK, et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25): 3837-3845.
- [13] Thompson AM, Johnson A, Quinlan P, et al. Comprehensive CYP2D6 genotype and adherence affect outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen monotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(1): 279-287.
- [14] Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(36): 9312-9318.
- [15] Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 101(1): 113-121.
- [16] Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(33): 5187-5193.
- [17] Bijl MJ, van Schaik RH, Lammers LA, et al. The CYP2D6 \*4 polymorphism affects breast cancer survival in tamoxifen users[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 118(1): 125-130.
- [18] Kiyotani K, Mushiroda T, Sasa M, et al. Impact of CYP2D6 \*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(5): 995-999.
- [19] Xu Y, Sun Y, Yao L, et al. Association between CYP2D6 \*10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(8): 1423-1429.
- [20] Newman WG, Hadfield KD, Latif A, et al. Impaired tamoxifen metabolism reduces survival in familial breast cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(18): 5913-5918.
- [21] Bonanni B, Macis D, Maisonneuve P, et al. Polymorphism in the CYP2D6 tamoxifen-metabolizing gene influences clinical effect but not hot flashes: data from the Italian Tamoxifen Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(22): 3708-3709.
- [22] Bonanni B, Serrano D, Gandini S, et al. Randomized biomarker trial of anastrozole or low-dose tamoxifen or their combination in subjects with breast intraepithelial neoplasia[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(22): 7053-7060.
- [23] Wegman PP, Wingren S. CYP2D6 variants and the prediction of tamoxifen response in randomized patients: author response[J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7(6): E7.
- [24] Nowell SA, Ahn J, Rae JM, et al. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 91(3): 249-258.
- [25] Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, et al. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(1): R7.
- [26] Okishiro M, Taguchi T, Jin KS, et al. 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[J]. *Cancer*, 2009, 115(5): 952-961.
- [27] Ferraldeschi R, Howell SJ, Thompson AM, et al. Avoidance of CYP2D6 inhibitors in patients receiving tamoxifen[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(29): e584-e585, e586.
- [28] 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]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(23): 1758-1764.
- [29] Borges S, Desta Z, Li L, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism:

- implication for optimization of breast cancer treatment[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(1): 61-74.
- [30] Dezentje VO, van Blijderveen NJ, Gelderblom H, et al. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(14): 2423-2429.
- [31] Dezentje VO, Guchelaar HJ, Nortier JW, et al. Clinical implications of CYP2D6 genotyping in tamoxifen treatment for breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(1): 15-21.

(收稿日期: 2011-09-06)

(本文编辑: 罗承丽)

谢新华, 韦尉东, 孔亚楠, 等. 药物代谢酶细胞色素 P450 2D6 在他莫昔芬个体化治疗中的研究进展 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2011, 5(5): 601-607.

