

· 综述 ·

乳腺癌常用化疗药物的作用机制及血液学不良反应的研究进展

李明卉 夏添松 王水

【摘要】 随着中国女性乳腺癌发病率的升高,辅助化疗广泛应用于乳腺癌患者,其产生的不良反应日益突出,尤其是血液学不良反应造成的骨髓抑制。在接受同样方案的化疗后,不同患者出现血液学不良反应的风险和程度存在明显差异,其原因尚未完全阐明。目前,有多项研究从遗传角度进行探索,部分药物代谢酶、转运蛋白、受体等的基因多态性被证实与个体不良反应差异有关。笔者从乳腺癌化疗药物的作用机制出发,就乳腺癌化疗的血液学不良反应与药物遗传学的相关性研究进展作一综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学疗法; 骨髓,药物作用; 多态性,单核苷酸

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,占全球女性所患恶性肿瘤的 25.2%^[1]。在中国,乳腺癌发病率呈上升趋势,预计 2015 年中国女性乳腺癌发病率居恶性肿瘤第 1 位,病死率居第 6 位^[2]。由于早期诊断、辅助治疗等技术的不断发展,乳腺癌相关的复发率、病死率明显下降^[3]。辅助化疗在乳腺癌的综合治疗中起重要作用。然而,因为缺乏靶向性,化疗杀死肿瘤细胞的同时也杀死大量骨髓细胞,导致骨髓抑制,引起严重的血液学不良反应。临床上不难发现即使患者接受相同剂量的同种药物,药物的血液学不良反应也会有很大的差异,这些差异难以用患者临床因素(包括年龄、营养状况、肝肾功能、肿瘤分期分级、激素受体状态等)和环境因素完全解释,部分原因在于遗传因素(包括药物代谢酶、转运蛋白的基因多态性等)。近年来,随着基因测序技术的发展和精准化治疗的需求,研究越来越关注药物遗传学在乳腺癌化疗中所起的作用。笔者综合了国际最新文献,对乳腺癌化疗药物引起的血液学不良反应与药物遗传学作用的关系进行归纳。

一、化疗血液学不良反应评价

化疗药物的不良反应不容小觑,部分化疗患者经历一种甚至多种严重不良反应,造成严重的生理、心理和经济负担。不同化疗药物的不良反应不尽相同,常见不良反应评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)对每个不良反应的严重程度(1~5 级)作了特定的临床描述,其中 3 级及 3 级以上较为严重,可导致住院或者延长住院时间,需要紧急治疗,甚至致残、致死^[4]。临床上最常观察到的不良反应是骨髓抑制,血液学不良反应可表现为贫血、骨髓细胞减少、白细胞减少、中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少(febrile neutropenia, FN)、弥散性血管内凝血、溶血等。以 FN 为例,一旦出现即为 3 级不良反应,当合并机会性感染

或出血时甚至会危及生命。

二、蒽环类药物

蒽环类药物多柔比星和表柔比星已广泛应用于乳腺癌治疗。这类药物有多个分子靶点,作用机制包括通过抑制关键的细胞酶拓扑异构酶 II 诱导细胞凋亡;通过嵌入 DNA 双链碱基之间影响生物大分子合成和产生自由基,导致 DNA 损伤、脂质过氧化、DNA 交联、细胞膜损伤等,从而发挥其细胞毒性和抗增殖作用^[5]。

1. 氧化应激相关

蒽环类药物细胞毒性都被氧化应激所影响。氧化应激由过多的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)介导产生,造成严重的细胞损伤,如线粒体通透性转换而导致细胞凋亡^[6]。由 SOD2 基因编码的锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, Mn-SOD)是对抗活性氧的一个关键的线粒体抗氧化酶。SWOG S8897 临床试验发现携带 SOD2 rs4880 C 等位基因的患者有更强的抗氧化活性,经历较少的 3~4 级中性粒细胞减少,但也有较差的 DFS^[7]。研究结果肯定了 SOD2 对降低化疗药物引起正常组织损伤的有利作用,但也说明了高内源性抗氧化酶的活性对疗效的影响。

2. 多柔比星

多柔比星代谢途径复杂,但都经历第一相反应中的还原反应,主要由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸依赖性羰基还原酶(carbonyl reductase, CBR) 1 和 CBR3 催化,还有一部分通过醛酮还原酶(aldo-keto reductase, AKR)催化。多柔比星的药代动力学和药效学在个体之间具有很大的差异,不可预知的骨髓抑制,主要是中性粒细胞减少和白细胞下降,造成短期的剂量限制。许多研究者尝试从药物代谢酶基因、外流性转运蛋白基因(ABCB1、ABCB5、ABCB8、ABCC5、ABCG2、RLIP76)、内流性转运蛋白基因(SLC22A16)多态性来解释个体间对药物反应的差异。Fan 等^[8]在接受交替多柔比星和多西紫杉醇化疗的患者中,发现 CBR3 11G>A 突变与乳腺肿瘤组织中 CBR3 表达降低、肿瘤缩小明显、血液学不良反应增大相关,并且统计得出中国人和马来人的 CBR3 11G>A 突

变频率较印度人高。但 Choi 等^[9]在接受联合 CMF(环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶)或 CAF(环磷酰胺、多柔比星、5-氟尿嘧啶)化疗的乳腺癌患者中评估 CBR3 多态性,并没有发现其与不良反应有关。Voon 等^[10]对 151 例接受多柔比星化疗的亚洲乳腺癌患者进行研究,发现 AKR1C3 内含子突变 IVS4-212 GG 基因型与更大的血液学不良反应相关,也与更高的无进展生存率和 OS 率有关,而亚洲人的 IVS4-212 C>G 变异比白种人更常见;ABCB1 G2677T/A 与多柔比星清除率和血小板毒性有关。Bray 等^[11]发现同时携带 SLC22A16 A146G、T312C、T755C 突变基因的患者,药物剂量延迟发生率较低,血液学不良反应较小,而携带 SLC22A16 T1226C 突变基因的患者则相反,药物的血液学不良反应较大,对生存率无影响。

3. 表柔比星

与多柔比星不同,表柔比星的代谢涉及与葡萄糖醛酸结合。ABCC1 是表柔比星相关基因。Vulsteke 等^[12]研究了 1 012 例乳腺癌患者在接受 FEC(5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺)方案化疗后,血液学不良反应与 ABCC1/MRP1 基因的遗传变异性的关系,发现携带 ABCC1/MRP1 rs4148350 T 等位基因的患者与 GG 纯合型携带者相比,出现 FN 的风险增加,且与发生延迟性 4 级中性粒细胞减少有相关性。在 ABCC1/MRP1 基因上的另 2 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP) rs45511401 G>T 和 rs246221 T>C 也与 FN 相关,3 个 SNPs 相互关联,UGT2B7 基因 rs7668282 T>C 也被发现与 FN 相关^[12]。Vulsteke 等^[12]认为,对 rs4148350 或 rs45511401 进行基因检测可以评估发生 FN 的风险,并指导化疗方案的选择、生长因子的使用等,建议对 rs4148350 TT 纯合型携带者采取预防性措施。

蒽环类药物代谢复杂,对于影响血液学不良反应的药物遗传学研究发现了多个有意义的 SNP,多位点于药物代谢酶及转运蛋白基因。鉴于临床中蒽环类药物使用频繁、血液不良反应较多见,找到能预测化疗血液学不良反应的生物标志物显得尤为重要。目前已有相关的前瞻性研究在进行中,药物遗传学检测有望运用于临床。

三、抗微管类药物

抗微管类药物的作用靶点是细胞微管,通过影响纺锤体形成而抑制细胞有丝分裂,产生抗肿瘤活性。紫杉醇和多西紫杉醇是乳腺癌化疗中常用的抗微管类药物,通过促进肿瘤细胞内的微管聚合,稳定已聚合的微管,干扰微管解聚,使细胞停止分裂,从而抑制肿瘤细胞的生长。紫杉醇和多西紫杉醇均由细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)介导代谢,两者首先在肝脏中经 CYP450 酶 CYP3A4 羟基化,随后紫杉醇经 CYP2C8 进一步代谢,而多西紫杉醇则经 CYP3A5 代谢^[13]。紫杉类药物的跨膜运输,是通过内流转运蛋白溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B3(solute carrier organic anion transporter family member 1B3, SLCO1B3)和外流转运蛋白 ATP 结合盒式载体(ATP-binding cassette transporter, ABC)B1、ABCC1、ABCC2 和 ABCG2 完成的。紫杉类药物使用受限的重要原因之一是在疗效和不良反应方

面有不可预测的个体差异。

1. 紫杉醇

Sissung 等^[14]发现同时携带 ABCB1 2677G>T/A 和 3435C>T 突变位点的患者,由紫杉醇介导的中性粒细胞减少症风险较高。针对紫杉醇单药治疗的转移性乳腺癌患者,Chang 等^[15]评估其 ABCB1 基因多态性 2677G>T/A、3435C>T 与临床结果之间的关联,并未发现其与药物不良反应之间的相关性。Henningsson 等^[16]研究表明 CYP2C8、CYP3A4、CYP3A5、ABCB1 基因与紫杉醇药代动力学之间没有明显的联系。

2. 多西紫杉醇

研究表明多西紫杉醇的剂量与血液学不良反应相关^[17],由此可认为,多西紫杉醇清除率较低的患者发生严重血液学不良反应的风险增大。Bosch 等^[18]发现 ABCB1 C1236T 纯合子(ABCB1 * 8)与多西紫杉醇清除率降低相关。Kiyotani 等^[19]发现了 ABCC2、SLCO1B3 基因多态性与多西紫杉醇介导的白细胞减少或中性粒细胞减少有关。但 Baker 等^[20]对多西紫杉醇药理学途径进行分析,结果显示多西紫杉醇清除率与 SLCO1B3、ABCB1、ABCC2 基因多态性无明显相关性,而同时存在 CYP3A4 * 1B 和 CYP3A5 * 1A 基因时,多西紫杉醇清除率增加。

虽然同为紫杉类药物,在有关紫杉醇化疗的研究中多未发现有意义的基因多态性^[15-16],而有关多西紫杉醇化疗的研究发现多个代谢酶基因多态性与血液学不良反应有关,但结论并不一致^[18-20]。这可能与回顾性研究的局限性、样本量大小、多药联合使用的相互影响有关;或者可能与多西紫杉醇相较于紫杉醇独有的代谢相关,例如:CYP3A5 基因对多西紫杉醇清除率及代谢的调节作用,在之后的研究中可以重点关注。紫杉类药物使用广泛且血液学不良反应明显,其代谢复杂,某些基因型与血液学不良反应有关,药物遗传学方面亟待研究。

四、环磷酰胺

环磷酰胺广泛应用于乳腺癌化疗。环磷酰胺是一种前体药,通过 CYP450 酶催化为 4-羟环磷酰胺,其互变异构体醛磷酰胺分解产生的酰胺氮芥具有烷化剂细胞毒性,抑制 DNA 合成,诱导细胞凋亡^[21]。涉及的 CYP450 酶包括 CYP3A4、CYP2B6、CYP2C9。4-羟环磷酰胺和醛磷酰胺的解毒主要通过谷胱甘肽 S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)基因家族的 GSTA1、GSTP1 和乙醛脱氢酶 1A1(acetaldehyde dehydrogenase 1A1, ALDH1A1)完成。

某些 CYP2B6 基因型与药物剂量延迟、毒性的风险增加之间可能存在关联。Bray 等^[11]发现 CYP2B6 * 2 和 CYP2B6 * 5 突变基因与药物剂量延迟发生率高、血液学不良反应大相关。Nakajima 等^[22]发现白细胞减少与 CYP2B6 基因多态性 g. -2320T>C、g. -750T>C、g. 18492T>C 相关,研究的药物代谢酶中只有 CYP2B6 基因的 SNP 显示出与不良反应的相关性,CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5、ALDH1A1、GST 基因均无显示,然而在 SWOG S8897 临床试验中并未发现 CYP2B6 基因型与药物血液学不良反应的关联^[23]。

Zárate 等^[24]的研究入组 94 例乳腺癌患者,接受了 6 个周期的 CEF(环磷酰胺、表柔比星、5-氟尿嘧啶)方案化疗,发现 GSTP1 (rs1695) GG 基因型与 3~4 级血液学不良反应风险增加相关。SWOG S8897 研究结果却与之相反,对 458 例含环磷酰胺的化疗(CAF、CMF)患者进行药物遗传学研究,检测 CYP2B6、CYP3A4、GSTA1、GSTP1 基因的 SNP 与化疗后急性血液学不良反应的关系,发现 GSTP1 (rs1695) 基因多态性与血液学不良反应风险的降低之间存在相关性,与 AA 基因型的女性相比,至少有一个突变 G 等位基因的患者发生血液学不良反应的风险降低,且不影响 DFS^[23]。

SWOG S0221 临床试验入组 882 例乳腺癌患者,研究了 ALDH1A1 基因多态性对环磷酰胺联合多柔比星化疗产生血液学不良反应的影响,通过分析 78 个 SNP 位点,发现在 ALDH1A1 上的单体型(two-SNP) ALDH1A1 rs3764435-rs168351 A-A 与发生 3~4 级血液学不良反应的风险增加有关^[25]。

在乳腺癌的辅助化疗中,环磷酰胺是常用的药物之一,研究环磷酰胺的适用人群很有必要。鉴于目前的研究结果,可以尝试从药物代谢酶基因的多态性出发,找出使用环磷酰胺后易产生严重血液学不良反应的患者群,提前进行干预。

五、抗代谢类药物

抗代谢类药物是在结构上与体内正常代谢物类似的化合物,通过与合成正常代谢物所必需的酶相结合而干扰核酸合成,发挥抗肿瘤作用。近来受研究者关注的乳腺癌抗代谢类药物有 5-氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨。

1. 卡培他滨

5-氟尿嘧啶是尿嘧啶的氟代衍生物,卡培他滨是 5-氟尿嘧啶的一种口服前体药。5-氟尿嘧啶通过转化为 5-氟脱氧尿苷酸从而抑制脱氧胸苷酸合成酶,阻止脱氧尿苷酸向脱氧胸苷酸的转化,抑制嘧啶生物合成,阻止 DNA 合成。然而只有 1%~3% 的 5-氟尿嘧啶用于合成细胞毒性代谢物,发挥抗肿瘤作用,超过 80% 的药物通常是快速降解,余下的则直接从肾脏排泄^[26]。5-氟尿嘧啶的分解代谢途径尤为重要,影响患者对药物的反应。二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase,DPYD/DPD)是 5-氟尿嘧啶代谢的起始和限速酶,将 5-氟尿嘧啶还原为二氢氟尿嘧啶^[27]。对于这一系列药物代谢酶的基因多态性与血液学不良反应的关系,研究者们把更多的焦点放在 DPYD 基因上,已确定的 DPYD 基因突变和多态性有很多。Amstutz 等^[28]证实了已知有功能的突变与药物不良反应(包括血液学不良反应)的关系,基因编码区内的非同义突变(c. 1679T>G, c. 2846A>T)和剪切位点突变(IVS14+1G>A,DPYD * 2A),与发生 5-氟尿嘧啶相关的 3 级以上不良反应明显相关;同时发现了在非编码区的多个突变与药物不良反应有关,例如内含子(c. 1129-5923C>G)突变。Saif 等^[29]在对 DPYD 全基因测序后,也发现多个突变位点与接受 5-氟尿嘧啶或卡培他滨药物不良反应相关。在胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)基因方面,Largillier 等^[30]在晚期乳腺癌患者的前瞻性研究中观察到,TS 3R 基因纯合子的患者与携带 3R 杂合子或未携带 3R 基因的患

者相比,药物不良反应增加且药效受影响。

卡培他滨的血液学不良反应与部分药物相比较低,但是临床危害不容忽视,在上述大样本研究中发现卡培他滨的血液学不良反应与某些基因型相关,且血液学不良反应大的基因型往往提示其他的药物不良反应也更强,如胃肠道、皮肤的不良反应等。

2. 吉西他滨

吉西他滨是一种嘧啶核苷酸的脱氧胞苷类似物,由核苷转运蛋白运送到细胞内,经脱氧胞苷激酶磷酸化成吉西他滨一磷酸盐形式,进一步磷酸化为吉西他滨二磷酸盐、三磷酸盐后插入 DNA,发挥细胞毒性。吉西他滨二磷酸盐的作用靶点是核糖核苷酸还原酶(ribonucleotide reductase, RR),它是 DNA 合成中的限速酶,也是已知的唯一能转化核糖核苷酸为脱氧核糖核苷酸的酶^[31]。RR 有 2 个亚基,其中 RRM1 大亚基,包含了底物结合位点和变构调节结合位点。Jordheim 等^[32]提出在非小细胞型肺癌患者中,通过评估 RRM1 水平来选择化疗方案,避免不良预后及反应,并有望应用于其他癌症。Rha 等^[33]对接受吉西他滨化疗的 74 例晚期乳腺癌患者进行药物遗传学研究,发现具有 RRM1 上一种单体型(two-SNP, 2455 A>G 和 2464 G>A)的患者发生化疗血液学不良反应率低,但同时 OS 下降。此外,大部分的吉西他滨是在胞苷脱氨酶(cytidine deaminase, CDA)的作用下迅速灭活而代谢清除的,研究者们对 CDA 的基因多态性与吉西他滨血液学不良反应的关系有较多报道^[34-37]。CDA 的基因多态性与化疗不良反应密切相关,且与种族有关。Chew 等^[34]在白种人患者中的研究显示:携带 CDA 79 A>C Gln 突变基因的患者相对于 Lys 基因纯合子更易有药物不良反应。在亚洲人群中,Yonemori 等^[35]发现 CDA 208 G>A 多态性改变吉西他滨的药物代谢,引起严重的血液学不良反应,多项研究结果与其一致^[36-37]。

在将来的精准化治疗中,化疗方案的选择可能取决于一系列的生物标志物,包括 RRM1 预测患者对吉西他滨的反应,CDA 预测化疗药物不良反应,还有膜核苷转运体、胞内激酶和微小 RNA-21 等^[32]。

六、结语

乳腺癌化疗引起严重的药物不良反应,不仅影响患者的生活质量,还会导致延误、变更或中止化疗,甚至导致癌症复发或患者提前死亡。因此,选择对患者最优的化疗方案尤为重要。乳腺癌的精准化治疗,不仅是根据肿瘤特点,还应该考虑患者因素,利用基因多态性作为有用的生物标志物,例如药物代谢酶、转运蛋白的基因多态性,识别化疗引起的血液学不良反应高危患者,进而选择最优的化疗药物及方案。乳腺癌化疗药物血液学不良反应与药物遗传学作用的关系现在处于研究的初级阶段,影响血液学不良反应的候选基因归纳见表 1。在上述研究中,存在很多矛盾的结果,可能与各研究的疾病分期、基因型评估方法、药物联合使用、药物剂量不同有关。同时,目前的多数研究都是回顾性单药研究,缺少高质量的前瞻性研究,不能结合多药联合使用的现状。基因多态性在乳腺癌化疗血液学不良反应防治中的有效应用,仍有待于未来更多的大型临床研究的证据。

表 1 影响血液学不良反应的候选基因

化疗药物	突变基因	影响
蒽环类	SOD2 rs4880 T>C	血液学不良反应减小,DFS 下降
多柔比星	CBR3 11G>A	血液学不良反应增大,肿瘤缩小更明显
	AKR1C3 IVS4-212 C>G	血液学不良反应增大,OS 增高
	ABCB1 2677G>T/A	血小板毒性增大
	SLC22A16 A146G, T312C, T755C	血液学不良反应减小
	SLC22A16 T1226C	血液学不良反应增大,OS 无影响
表柔比星	ABCC1/MRP1 rs4148350 G>T	血液学不良反应增大
	ABCC1/MRP1 rs45511401 G>T	血液学不良反应增大
	ABCC1/MRP1 rs246221 T>C	血液学不良反应增大
	UGT2B7 rs7668282 T>C	血液学不良反应增大
紫杉醇	ABCB1 2677G>T/A, 3435C>T	血液学不良反应增大
多西紫杉醇	ABCB1 1236C>T	药物清除率降低,血液学不良反应可能增大
	ABCC2 rs12762549	血液学不良反应增大
	SLC01B3 rs11045585	血液学不良反应增大
	CYP3A4 * 1B, CYP3A5 * 1A	药物清除率增加,血液学不良反应可能减少
环磷酰胺	CYP2B6 * 2(C64T)	血液学不良反应增大,TTP 缩短,OS 无影响
	CYP2B6 * 5(C1459T)	血液学不良反应增大,PFS 可能升高
	CYP2B6 g. -2320 T>C	血液学不良反应增大
	CYP2B6 g. -750 T>C	血液学不良反应增大
	CYP2B6 g. 18492 T>C	血液学不良反应增大
	GSTP1 rs1695 A>G	血液学不良反应减小,DFS 无影响(研究结果不一致)
	ALDH1A1rs3764435-rs168351 A-A	血液学不良反应增大
卡培他滨	DPYD c. 1679T>G	血液学不良反应增大
	DPYD c. 2846A>T	血液学不良反应增大
	DPYD IVS14+1G>A	血液学不良反应增大
	DPYD c. 1129-5923 C>G	血液学不良反应增大
	TS 3RG	血液学不良反应增大,TTP 缩短
吉西他滨	RRM1 2455 A>G, 2464 G>A	血液学不良反应减小,OS 下降
	CDA 79 A>C	血液学不良反应增大
	CDA 208 G>A	血液学不良反应增大

注:OS 为总生存;TTP 为肿瘤进展时间;PFS 为无进展生存期

参 考 文 献

- [1] McGuire S. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015 [J]. Adv Nutr, 2016, 7(2):418-419.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials [J]. Lancet, 2012, 379(9814):432-444.
- [4] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3):176-181.
- [5] Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity [J]. Pharmacol Rev, 2004, 56(2):185-229.
- [6] Costantini P, Jacotot E, Decaudin D, et al. Mitochondrion as a novel target of anticancer chemotherapy [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(13):1042-1053.
- [7] Yao S, Barlow WE, Albain KS, et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism, treatment-related toxicity and disease-free survival in SWOG 8897 clinical trial for breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 124(2):433-439.
- [8] Fan L, Goh BC, Wong CI, et al. Genotype of human carbonyl reductase CBR3 correlates with doxorubicin disposition and toxicity [J]. Pharmacogenet Genomics, 2008, 18(7):621-631.
- [9] Choi JY, Barlow WE, Albain KS, et al. Nitric oxide synthase variants and disease-free survival among treated and untreated breast cancer patients in a Southwest Oncology Group clinical trial [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(16):5258-5266.
- [10] Voon PJ, Yap HL, Ma CY, et al. Correlation of aldo-ketoreductase

- (AKR) 1C3 genetic variant with doxorubicin pharmacodynamics in Asian breast cancer patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(6): 1497-1505.
- [11] Bray J, Sludden J, Griffin MJ, et al. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(6):1003-1009.
- [12] Vulsteke C, Lambrechts D, Dieudonné A, et al. Genetic variability in the multidrug resistance associated protein-1 (ABCC1/MRP1) predicts hematological toxicity in breast cancer patients receiving (neo-) adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC) [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1513-1525.
- [13] Cresteil T, Monsarrat B, Dubois J, et al. Regioselective metabolism of taxoids by human CYP3A4 and 2C8: structure-activity relationship [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(4):438-445.
- [14] Sissung TM, Mross K, Steinberg SM, et al. Association of ABCB1 genotypes with paclitaxel-mediated peripheral neuropathy and neutropenia [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(17):2893-2896.
- [15] Chang H, Rha SY, Jeung HC, et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(2):272-277.
- [16] Henningsson A, Marsh S, Loos WJ, et al. Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(22):8097-8104.
- [17] Baker SD, Li J, ten Tije AJ, et al. Relationship of systemic exposure to unbound docetaxel and neutropenia [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77(1):43-53.
- [18] Bosch TM, Huitema AD, Doodeman VD, et al. Pharmacogenetic screening of CYP3A and ABCB1 in relation to population pharmacokinetics of docetaxel [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(19): 5786-5793.
- [19] Kiyotani K, Mushiroda T, Kubo M, et al. Association of genetic polymorphisms in SLC01B3 and ABCC2 with docetaxel-induced leukopenia [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(5):967-972.
- [20] Baker SD, Verweij J, Cusatis GA, et al. Pharmacogenetic pathway analysis of docetaxel elimination [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(2):155-163.
- [21] Yu LJ, Drewes P, Gustafsson K, et al. In vivo modulation of alternative pathways of P-450-catalyzed cyclophosphamide metabolism: impact on pharmacokinetics and antitumor activity [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 288(3):928-937.
- [22] Nakajima M, Komagata S, Fujiki Y, et al. Genetic polymorphisms of CYP2B6 affect the pharmacokinetics/pharmacodynamics of cyclophosphamide in Japanese cancer patients. [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17(6):431-445.
- [23] Yao S, Barlow WE, Albain KS, et al. Gene polymorphisms in cyclophosphamide metabolism pathway, treatment-related toxicity, and disease-free survival in SWOG 8897 clinical trial for breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(24):6169-6176.
- [24] Zúrate R, González-Santiago S, de la Haba J, et al. GSTP1 and MTHFR polymorphisms are related with toxicity in breast cancer adjuvant anthracycline-based treatment [J]. *Curr Drug Metab*, 2007, 8(5):481-486.
- [25] Yao S, Sucheston LE, Zhao H, et al. Germline genetic variants in ABCB1, ABCC1 and ALDH1A1, and risk of hematological and gastrointestinal toxicities in a SWOG Phase III trial S0221 for breast cancer [J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 14(3):241-247.
- [26] Mattison LK, Soong R, Diasio RB, et al. Implications of dihydropyrimidine dehydrogenase on 5-fluorouracil pharmacogenetics and pharmacogenomics [J]. *Pharmacogenomics*, 2002, 3(4):485-492.
- [27] Milano G, McLeod HL. Can dihydropyrimidine dehydrogenase impact 5-fluorouracil-based treatment? [J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(1):37-42.
- [28] Amstutz U, Froehlich TK, Largiadèr CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity [J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(9):1321-1336.
- [29] Saif MW. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) polymorphism among Caucasian and non-Caucasian patients with 5-FU- and capecitabine-related toxicity using full sequencing of DPYD [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2013, 10(2):89-92.
- [30] Largillier R, Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, et al. Pharmacogenetics of capecitabine in advanced breast cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(18):5496-5502.
- [31] Goan YG, Zhou B, Hu E, et al. Overexpression of ribonucleotide reductase as a mechanism of resistance to 2,2-difluorodeoxycytidine in the human KB cancer cell line. [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(17): 4204-4207.
- [32] Jordheim LP, Sève P, Trédan O, et al. The ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) as a predictive factor in patients with cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7):693-702.
- [33] Rha SY, Jeung HC, Choi YH, et al. An association between RRM1 haplotype and gemcitabine-induced neutropenia in breast cancer patients [J]. *Oncologist*, 2007, 12(6):622-630.
- [34] Chew HK, Doroshow JH, Frankel P, et al. Phase II studies of gemcitabine and cisplatin in heavily and minimally pretreated metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(13):2163-2169.
- [35] Yonemori K, Ueno H, Okusaka T, et al. Severe drug toxicity associated with a single-nucleotide polymorphism of the cytidine deaminase gene in a Japanese cancer patient treated with gemcitabine plus cisplatin [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(7):2620-2624.
- [36] Sugiyama E, Kaniwa N, Kim SR, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1):32-42.
- [37] Mercier C, Evrard A, Ciccolini J. Genotype-based methods for anticipating gemcitabine-related severe toxicities may lead to false-negative results [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30):4855-4856.

(收稿日期:2016-08-10)

(本文编辑:刘军兰)

李明卉,夏添松,王水. 乳腺癌常用化疗药物的作用机制及血液学不良反应的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(3):186-190.