

· 综述 ·

CYP2D6 基因多态性对乳腺癌治疗中他莫昔芬
药物疗效的影响单明¹ 康文莉² 张国强¹

【摘要】 乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,在中国女性中发病率也最高。并且,乳腺癌是一种激素依赖性肿瘤,其发生、发展受到体内雌激素水平的影响。乳腺癌的内分泌治疗是乳腺癌综合治疗的重要手段之一,而他莫昔芬(TAM)在 20 世纪 90 年代已经被证实是 ER 阳性乳腺癌患者最主要的内分泌治疗药物,但临床上 ER 阳性乳腺癌患者中仍有部分对其耐药。TAM 竞争性结合 ER,其在人体内的代谢产物必须经过肝脏细胞色素 P450 的代谢,才能转化成为有活性的代谢产物,从而产生较强的抗雌激素作用。CYP2D6 是 P450 代谢酶中一种重要的氧化代谢酶,更是 TAM 起效的关键因素。研究显示,TAM 耐药机制在很大程度上与 CYP2D6 基因变异有关,且两者之间的相关性越来越受到重视。而人群中存在 100 多种 CYP2D6 基因,呈多态性分布,导致其活性存在明显的不同。因此,从临床合理用药方面而言,利用基因型分析来推断个体化的药物应用,是目前精准医学的重要任务。

【关键词】 乳腺肿瘤; 他莫昔芬; 细胞色素 P450 CYP2D6; 多态现象,遗传

【中图法分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一^[1]。根据全国肿瘤登记数据,2015 年中国女性乳腺癌发病人数已达 27 万,发病率约为 42/10 万,乳腺癌占全部女性恶性肿瘤的 15%;中国女性乳腺癌具有独特的年龄分布和受体表达特点:约 1/3 患者为绝经前、激素受体阳性的乳腺癌^[2]。这部分患者的辅助内分泌治疗经常涉及一种药物——他莫昔芬(tamoxifen, TAM)。早期乳腺癌试验者协作组(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG)分别在 1992 年和 1998 年对数十项 TAM 辅助治疗试验的数万例患者进行了分析,证实辅助 TAM 治疗乳腺癌有效,从而奠定了早期乳腺癌辅助内分泌治疗中 TAM 的基石地位^[3-4]。但是近 10 年来,不断有学者提出 TAM 在人体内生物转化的个体差异等会导致 TAM 耐药,进而影响其疗效和安全性^[5-7]。因此,TAM 的代谢机制及其主要代谢酶细胞色素 P450 2D6(cytochrome P450 2D6, CYP2D6)成为近几年国内外研究的热点。笔者将对这一领域的研究进展进行综述。

一、TAM 是乳腺癌辅助内分泌治疗的基石

1966 年,英国帝国化学工业有限公司(Imperial Chemical Industries Ltd, ICI)合成了一种抗雌激素药物 ICI-46474(即 TAM),随即英国学者就尝试将其用于转移性乳腺癌的解救治疗;并进一步在动物试验中证实,长期持续、低剂量的 TAM 给药,能够抑制 90% 小鼠或大鼠乳腺癌细胞的生长,而

短期给药无效^[8]。继而从 1974 年开始,多达数十项临床试验,比如 CRC^[9]、NATO^[10]和 B-14 试验^[11],分别比较了不同疗程(1~5 年)TAM 在乳腺癌辅助治疗中的效果,初步证明了 TAM 辅助治疗乳腺癌疗效稳定。

1998 年,EBCTCG 荟萃分析了 55 项临床研究中的 37 000 例患者资料,发现辅助 TAM 可以降低 42% 复发风险,降低 22% 死亡风险^[12]。而这其中仅激素受体阳性的患者获益明显,进一步证实了 TAM 在乳腺癌辅助内分泌治疗中的价值。2005 年和 2011 年 EBCTCG 的相关综述也得到上述相似的结论^[3, 13],因此,这就奠定了 5 年 TAM 在乳腺癌辅助内分泌治疗中的基石地位。另外,根据 2013 年发布的 ATLAS^[14]和 aTTOM 试验^[15]结果,高危患者辅助 TAM 的治疗时间可以进一步延长到 10 年。

基于上述研究结果,2015 年 St. Gallen 早期乳腺癌国际专家共识(表 1)^[16]和 2016 版《NCCN 乳腺癌临床实践指南》^[17]均推荐绝经前、雌激素受体阳性的乳腺癌患者,可以将 5~10 年的 TAM 作为内分泌治疗选择方案之一。

二、TAM 的代谢机制

TAM 是非固醇类抗雌激素药物,其结构与雌激素相似并与其竞争性结合 ER,阻断 ER 的激活,进而影响下游相关基因的转录与表达。然而,TAM 是一种具有很弱抗雌激素活性的前体药物,必须经过肝脏代谢,才能转化成为有活性的代谢产物,进而具有较强的抗雌激素作用(图 1)。

TAM 在肝脏中经过细胞色素 P450 3A4/5(cytochrome P450 3A4/5, CYP3A4/5)和 CYP2D6 的介导作用,去甲基化形成 N-去甲基 TAM(N-desmethyl tamoxifen, NDM-TAM)以及羟基化形成 4-羟基 TAM(4-OH-TAM),并进一步形成 4-羟基-N-去甲基 TAM(4-OH-NDM-TAM, endoxifen)。虽然 NDM-TAM 在体内的血药浓度比 TAM 原药高,但 NDM-TAM

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2017.04.010

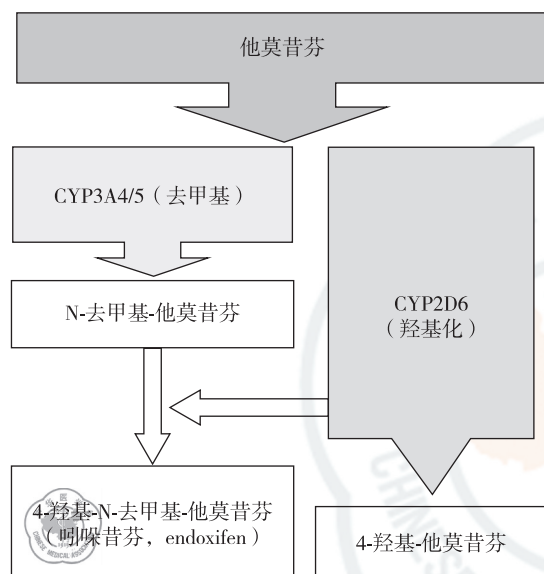
基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(H201333);黑龙江省青年科学基金项目(QC2015113)

作者单位:150086 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科¹;150088 哈尔滨 黑龙江省农垦总局总医院肿瘤内科²

通信作者:张国强,Email:zhangguoqiang@hrbmu.edu.cn

表 1 2015 年 St. Gallen 早期乳腺癌国际专家共识中 ER 阳性/HER-2 阴性乳腺癌患者辅助治疗推荐^[15]

分子分型	治疗模式推荐	要点
luminal A 型	单独内分泌治疗	高危者考虑化疗,如 pN ₂₋₃ 期患者
绝经前,低危	他莫昔芬治疗 5 年	
绝经前,其他	他莫昔芬治疗 5~10 年,卵巢抑制联合他莫昔芬或芳香化酶抑制剂	
绝经后,低危	他莫昔芬治疗 5 年	
绝经后,其他	芳香化酶抑制剂治疗 5~10 年	5 年以上芳香化酶抑制剂治疗
luminal B 型	所有患者均行内分泌治疗,多数患者行化疗	多基因检测为低危者,可不化疗



注:CYP为细胞色素 P450

图 1 他莫昔芬体内代谢过程图

与 ER 的亲和力约是 TAM 的 1/100, 抗雌激素活性很弱^[18-19]。然而 4-OH-TAM 和 endoxifen 与 ER 的亲和力明显高于 TAM 原药, 因此 4-OH-TAM 和 endoxifen 能够显著抑制 ER 阳性乳腺癌细胞的增殖能力^[20]。此外, endoxifen 与 ER 结合后, 促使乳腺癌细胞蛋白酶体溶解, 并且降低 ER 转录活性, 进一步抑制乳腺癌细胞增殖, 具有更强的抗雌激素作用^[19]。还有研究表明, endoxifen 的基础稳态血药浓度比 4-OH-TAM 高 6 倍^[21], 因此, 临床上 endoxifen 在抗雌激素治疗方面比 TAM 原药更有重要意义。

TAM 在体内代谢形成活性中间产物的过程主要经过 CYP3A4/5 和 CYP2D6 的调控。这些酶的基因型和表型可能会对活性代谢产物的浓度构成影响。根据文献报道, CYP3A4/5 是肝脏内含量最大的药物代谢酶, 其发生基因多态的比例较低, 对药物代谢影响较小; 而 CYP2D6 是肝脏中含量第二大的药物代谢酶, 其基因存在 100 多种多态类型, 对多种脂溶性药物的代谢有较大影响^[22]。

三、CYP2D6 基因的功能及其多态性研究

CYP2D6 是一个编码基因, 位于 22q13.1, 与 CYP2D7 和 CYP2D8P 假基因连锁。CYP2D6 基因全长 7 kb, 包括 9 个外显子和 8 个内含子; 其编码区长度为 1 491 bp, 编码 497 个氨基酸。根据 CYP2D6 酶的功能可将其分为 4 个代谢表型: 超快代谢型 (ultra-fast metabolizer, UM)、快速代谢型 (extensive

metabolizer, EM)、中间代谢型 (intermediate metabolizer, IM) 和低代谢型 (poor metabolizer, PM)^[23-24]。通过体外实验, 模拟绝经前接受 TAM 治疗的乳腺癌患者, 比较在不同 CYP2D6 酶代谢型的作用下 TAM 活性代谢产物血药浓度, 结果显示: 在 UM 和 EM 代谢型中, TAM 及其主要活性代谢产物能够抑制雌激素的活性, 尤其在 UM 组中效果更明显; 相比之下, IM 及 PM 组中活性代谢产物的浓度较低, 有些情况下, 甚至不产生抗雌激素作用; 而通过反转实验证明, PM 组中加入 endoxifen 后, 可恢复抑制雌激素的活性^[25]。此外, 还有研究证明, 对于 CYP2D6 PM 型的患者, 增加 TAM 标准剂量 2~3 倍可将 endoxifen 浓度提高至与 EM 患者相似的水平^[26]。

人群中存在 100 多种 CYP2D6 基因多态突变^[27-28], 导致其活性呈现出明显的多态分布 (表 2)。CYP2D6 * 4 在白种人群中是最常见的无义突变, 大约占到人群分布的 20%~25%, 并且是 80% PM 代谢型的主要基因型^[29]。对于非洲和亚洲人群, CYP2D6 * 4 大约分别只占人群分布的 6% 和 1%; 在亚洲人群中, CYP2D6 * 10 是分布频率最高的类型, 约占人群的 50%; 而相对地, 在白种人中 CYP2D6 * 10 仅仅占 2%^[28,30]。CYP2D6 * 17 在非洲人群中分布最为广泛, 约占人群的 9%~34%; 然而, 其在白种人群中几乎是缺失的基因型^[30-31]。通过上述分析, 可以推论出: 由于种族人群中 CYP2D6 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 分布的不同, 会导致不同人种对 TAM 药物代谢及治疗效果产生明显的差异^[30,32]。

四、CYP2D6 基因 SNP 对 TAM 疗效的影响

由于 CYP2D6 对 TAM 的体内代谢起主要作用, 所以该酶的遗传多态性也决定了 TAM 在体内代谢的差异^[33-34]。例如: Jin 等^[35]分析了 CYP2D6 基因 SNP 与 TAM 及其代谢产物血药浓度的关联性, 发现 CYP2D6 * 3、CYP2D6 * 4、CYP2D6 * 5 和 CYP2D6 * 6 的杂合子或纯合子会影响体内 endoxifen 的浓度, 但不会影响 4-OH-TAM 的浓度。还有研究发现, 除了 CYP2D6 的 UM 型患者体内 endoxifen 浓度高于其他类型的患者外, IM 型患者体内 endoxifen 浓度也比 PM 型患者高^[36-37]。并有研究进一步证明, endoxifen 浓度呈现不同基因代谢型的梯度排列^[38]。此外, 从最初 Goetz 等^[39]发现 CYP2D6 * 4/* 4 型乳腺癌患者 TAM 治疗预后较差且不良反应较低开始, CYP2D6 的 SNP 对 TAM 治疗乳腺癌的临床效果及预后的影响就一直争论至今。Goetz 等^[40]进一步研究发现, CYP2D6 低代谢型患者 (PM/PM、EM/PM 和服用中强效 CYP2D6 抑制剂的 EM/EM 基因型) 会在较短的时间内

表 2 CYP2D6 基因型及其对应的蛋白表达和活性^[28]

等位基因型	基因多态性导致编码蛋白的改变	效果
CYP2D6 * 1XN	多拷贝基因	酶活性增加
CYP2D6 * 2	R296C、S486T	酶活性正常
CYP2D6 * 2XN	R296C、S486T、多拷贝基因	酶活性增加
CYP2D6 * 3、CYP2D6 * 8、CYP2D6 * 11	置换、剪切缺失、移码	酶无活性
CYP2D6 * 15、CYP2D6 * 18、CYP2D6 * 21	置换、剪切缺失、移码	酶无活性
CYP2D6 * 31、CYP2D6 * 38、CYP2D6 * 40	置换、剪切缺失、移码	酶无活性
CYP2D6 * 42、CYP2D6 * 44、CYP2D6 * 56	置换、剪切缺失、移码	酶无活性
CYP2D6 * 62	置换、剪切缺失、移码	酶无活性
CYP2D6 * 9	K281del	酶活性降低
CYP2D6 * 10	P34S、S486T	酶活性降低
CYP2D6 * 17	T107I、R296C、S486T	酶活性降低
CYP2D6 * 27	E410K	酶活性正常
CYP2D6 * 29	V136I、R296C、V338M、S486T	酶活性降低
CYP2D6 * 33	A237S	酶活性正常
CYP2D6 * 35A	V11M、R296C、S486T	酶活性正常
CYP2D5 * 35X2	V11M、R296C、S486T、多拷贝基因	酶活性增加
CYP2D6 * 36	P34S、P469A、T470A、H478S、G479A、F481V、A482S、S486T	酶无活性
CYP2D6 * 39	S486T	酶活性正常
CYP2D6 * 41	R296C、剪切缺失、S486T	酶活性降低
CYP2D6 * 47	R25W、P34S、S486T	酶无活性
CYP2D6 * 48	A90V	酶活性正常
CYP2D6 * 49	P34S、F120I、S486T	酶活性降低
CYP2D6 * 50	E156A	酶活性降低
CYP2D6 * 51	R296C、E334A、S486T	酶无活性
CYP2D6 * 53	F120I、A122S	酶活性增加
CYP2D6 * 54	P54S、T261I、S486T	酶活性降低
CYP2D6 * 55	R296C、K404Q、S486T	酶活性降低
CYP2D6 * 57	P34S、R62W、P469A、T470A、H478S、G479A、F481V、A482S、S486T	酶无活性
CYP2D6 * 59	R296C、S486T	酶活性降低
CYP2D6 * 69	P34S、R296C、剪切缺失、S486T	酶活性降低
CYP2D6 * 72	P34S、E383K、S486T	酶活性降低

注: R 为精氨酸; C 为半胱氨酸; S 为丝氨酸; T 为苏氨酸; K 为赖氨酸; P 为脯氨酸; I 为异亮氨酸; E 为谷氨酸; V 为缬氨酸; A 为丙氨酸; M 为蛋氨酸; H 为组氨酸; G 为甘氨酸; W 为色氨酸

出现乳腺癌复发。同样, Goetz 等的研究也被 Schroth^[41] 和 Bijl 等^[42] 的研究证实。有研究也表明, CYP2D6 的 PM 基因型与 TAM 治疗的乳腺癌患者生存率降低存在明显相关性^[43-44]。另外, 有学者对东亚群体 IM/IM 基因型患者进行研究后发现, 携带 IM/IM 基因型的东亚地区乳腺癌患者使用 TAM 疗效差^[45-46]。熊萱等^[47] 在 Meta 分析中也指出, 中国人群 CYP2D6 基因 SNP 对乳腺癌患者体内 TAM 及其代谢物的浓度有明显影响。有关 CYP2D6 与 TAM 疗效关系的研究, 分析的主要是 TAM 用于辅助治疗的情况。然而, 一项来自意大利的研究评价了 CYP2D6 基因 SNP 与 TAM 预防性治疗效果之间的关系, 结果发现低代谢基因型女性不能从 TAM 预防性治疗中获益^[48]。

截至目前, 已有研究探讨了 CYP2D6 基因型与 TAM 治

疗之间的关系, 并证明不同 CYP2D6 基因型对乳腺癌患者的预后有明显影响^[49]。然而, 这些都是回顾性研究, 并不能作为临床应用的可靠依据^[50]。此外, 目前关于这两者之间的争论最大的原因来自于 BIG 1-98 研究^[23] 和 ATAC 研究^[51]。在 2012 年, 这 2 项研究同时公布了 CYP2D6 基因型与 TAM 治疗复发关系的阴性结果, 但有专家认为 2 项研究的数据处理存在问题^[52]。然而, Thompson 等^[53] 的研究也发现, 无功能或功能减低性的 CYP2D6 基因型, 对乳腺癌 TAM 治疗的无复发生存几乎没有影响。Okishiro 等^[24] 对 ER 和 PR 均阳性的乳腺癌患者给予辅助性 TAM 治疗, 结果发现 CYP2D6 的 IM/IM 基因型不能预测患者的无复发生存。此外, 从国际他莫昔芬药物基因组学联合会 (International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium, ITPC) 的汇总数据中发现, 确

有不少研究者认为 CYP2D6 的基因型对 TAM 的治疗效果影响不大^[51]。

综上所述,目前关于 CYP2D6 基因型与乳腺癌患者 TAM 治疗效果之间的关系,确实存在一定的争议^[54-55]。这在一定程度上影响了结果的应用和推广,并极大地限制了 TAM 个体化精准医疗的发展^[56-57]。此外,某些回顾性研究还未对患者进行分层和条件优化,包括其他抑制 CYP2D6 的口服药排除入组、多拷贝检测等^[33]。因此,进行前瞻性、分层及精确设计的研究,有望对 CYP2D6 基因型与 TAM 疗效之间的相关性提供更为可靠的结论。

五、结语

虽然 CYP2D6 基因型对乳腺癌患者 TAM 治疗的影响仍存在争议,但目前大部分研究者认为药物代谢酶 CYP2D6 的 SNP 会影响 TAM 的疗效^[41-43, 49]。因此,分析 CYP2D6 基因型对评估乳腺癌患者使用 TAM 的疗效,以及指导乳腺癌患者进行内分泌精准治疗起着关键性的作用。然而,目前大部分回顾性研究并未对患者进行分层分析,患者入组条件也欠严谨,只能作为 2 类临床证据,而且结果可能存在偏倚。因此,需要进一步开展前瞻性临床试验来证实 CYP2D6 基因 SNP 对 TAM 疗效确有影响。这样才能进一步开展并推广 CYP2D6 基因型的检测,并将其用于指导 TAM 的个体化治疗。同时,研究还需要考虑人种间基因型的差异,因此,下一步应该深入研究中国人群的 CYP2D6 基因型,在避免使用中、强效 CYP2D6 抑制剂的情况下,动态监测 TAM 活性代谢产物的血浆浓度,以便对患者进行个体化治疗,最终提高乳腺癌患者内分泌治疗的疗效。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(1):7-30.
- [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). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. Lancet, 2005,365(9472):1687-1717.
- [4] 赵菲. 2014 年美国临床肿瘤学会指南更新:激素受体阳性乳腺癌的辅助内分泌治疗[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版),2014,8(5):373-374.
- [5] 顾军, 于泽平. 乳腺癌内分泌治疗的困惑与展望[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版),2014,8(6):378-383.
- [6] Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, et al. ESR1 mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol,2015,12(10):573-583.
- [7] 杨颖, 胡崇珠. 乳腺癌患者辅助内分泌治疗依从性研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版),2014,8(6):48-53.
- [8] Jordan VC, Allen KE. Evaluation of the antitumour activity of the non-steroidal antioestrogen monohydroxytamoxifen in the DMBA-induced rat mammary carcinoma model[J]. Eur J Cancer, 1980,16(2):239-251.
- [9] Jordan VC. Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2014,21(3):R235-246.
- [10] No authors listed. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. Interim analysis at four years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation [J]. Lancet, 1983,1(8319):257-261.
- [11] Fisher B, Redmond C, Wickerham DL, et al. Systemic therapy in patients with node-negative breast cancer. A commentary based on two National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trials[J]. Ann Intern Med, 1989,111(9):703-712.
- [12] No authors listed. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [J]. Lancet, 1998,351(9114):1451-1467.
- [13] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials[J]. Lancet, 2011,378(9793):771-784.
- [14] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. 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 [J]. Lancet, 2013,381(9869):805-816.
- [15] Azim HA, Saadeldeen A. Commentary on "aTTom": long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years [J]. Chin Clin Oncol, 2014, 3(1):7.
- [16] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015 [J]. Ann Oncol, 2015,26(8):1533-1546.
- [17] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016,14(3):324-354.
- [18] Blackburn HL, Ellsworth DL, Shriver CD, et al. Role of cytochrome P450 genes in breast cancer etiology and treatment: effects on estrogen biosynthesis, metabolism, and response to endocrine therapy [J]. Cancer Causes Control, 2015,26(3):319-332.
- [19] Wu X, Hawse JR, Subramaniam M, et al. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells [J]. Cancer Res, 2009,69(5):1722-1727.
- [20] de Vries Schultink AH, Zwart W, Linn SC, et al. Effects of pharmacogenetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen [J]. Clin Pharmacokinet, 2015,54(8):797-810.
- [21] Watanabe M, Watanabe N, Maruyama S, et al. Comparative metabolic study between two selective estrogen receptor modulators, toremifene and tamoxifen, in human liver microsomes [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2015,30(5):325-333.
- [22] Utkarsh D, Loretz C, Li AP. In vitro evaluation of hepatotoxic drugs in human hepatocytes from multiple donors: Identification of P450 activity as a potential risk factor for drug-induced liver injuries [J]. Chem Biol Interact, 2016,255:12-22.
- [23] Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2012,104(6):441-451.
- [24] 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.

- [25] Maximov PY, McDaniel RE, Fernandes DJ, et al. Simulation with cells in vitro of tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients with different CYP2D6 genotypes[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(24):5624-5635.
- [26] Martinez de Dueñas E, Ochoa Aranda E, Blancas Lopez-Barajas I, et al. Adjusting the dose of tamoxifen in patients with early breast cancer and CYP2D6 poor metabolizer phenotype[J]. *Breast*, 2014, 23(4):400-406.
- [27] 张欢, 吴斌. CYP2D6 基因多态性在乳腺癌中的价值[J]. *肿瘤基础与临床*, 2015, 28(2):180-184.
- [28] Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects [J]. *Hum Genet*, 2010, 4(4):278-281.
- [29] Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance; Part I[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(11):689-723.
- [30] McGraw J, Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, 8(3):371-382.
- [31] Johnson AD, Wang D, Sadec W. Polymorphisms affecting gene regulation and mRNA processing: broad implications for pharmacogenetics[J]. *Pharmacol Ther*, 2005, 106(1):19-38.
- [32] Pesenti C, Gusella M, Sirchia SM, et al. Germline oncoparmacogenetics, a promising field in cancer therapy[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2015, 38(1):65-89.
- [33] Province MA, Goetz MP, Brauch H, et al. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 95(2):216-227.
- [34] Hennig EE, Piatkowska M, Karczmarski J, et al. Limited predictive value of achieving beneficial plasma (Z)-endoxifen threshold level by CYP2D6 genotyping in tamoxifen-treated Polish women with breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:570.
- [35] 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.
- [36] Del RM, Citi V, Crucitta S, et al. Pharmacogenetics of CYP2D6 and tamoxifen therapy: Light at the end of the tunnel? [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107:398-406.
- [37] Hertz DL, Deal A, Ibrahim JG, et al. Tamoxifen dose escalation in patients with diminished CYP2D6 activity normalizes endoxifen concentrations without increasing toxicity[J]. *Oncologist*, 2016, 21(7):795-803.
- [38] Dezentjé VO, Opdam FL, Gelderblom H, et al. CYP2D6 genotype- and endoxifen-guided tamoxifen dose escalation increases endoxifen serum concentrations without increasing side effects[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 153(3):583-590.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Ramóns Cajal T, Altés A, Paré L, et al. Impact of CYP2D6 polymorphisms in tamoxifen adjuvant breast cancer treatment [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(1):33-38.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K, et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25):3837-3845.
- [47] 熊萱, 张思超, 朱昶宇. 中国人 CYP2D6 的基因多态性与乳腺癌患者他莫昔芬及其代谢物血药浓度关系的 Meta 分析[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(5):77-80.
- [48] 谢新华, 韦尉东, 孔亚楠, 等. 药物代谢酶细胞色素 P4502D6 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.
- [49] Jung JA, Lim HS. Association between CYP2D6 genotypes and the clinical outcomes of adjuvant tamoxifen for breast cancer: a meta-analysis[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(1):49-60.
- [50] Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16):2768-2776.
- [51] Rae JM, Drury S, Hayes DF, et al. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(6):452-460.
- [52] Goetz MP, Ingle JN. CYP2D6 genotype and tamoxifen: considerations for proper nonprospective studies [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 96(2):141-144.
- [53] 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.
- [54] Markkula A, Hjertberg M, Rose C, et al. No association found between CYP2D6 genotype and early breast cancer events in tamoxifen-treated patients[J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(2):195-200.
- [55] Bauerschlag DO, Maass N, Schem C. Standard of care and controversies in the adjuvant endocrine treatment of hormone-responsive early breast cancer[J]. *Breast Care (Basel)*, 2014, 9(4):283-286.
- [56] Kimura M, Tominaga T, Kimijima I, et al. Phase III randomized trial of toremifene versus tamoxifen for Japanese postmenopausal patients with early breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2014, 21(3):275-283.
- [57] Ye QL, Zhai ZM. Toremifene and tamoxifen have similar efficacy in the treatment of patients with breast cancer: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(2):751-756.

(收稿日期:2016-04-11)

(本文编辑:罗承丽)

单明, 康文莉, 张国强. CYP2D6 基因多态性对乳腺癌治疗中他莫昔芬药物疗效的影响[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2017, 11(4):238-242.