

乳腺癌患者 CYP2D6 基因多态性与他莫昔芬疗效关系的研究进展

王帅兵¹, 郭 茜¹, 刘 红², 杨舒涵¹

(1. 河北中石油中心医院, 河北医科大学石油临床学院, 河北 廊坊 065000; 2. 天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要: 乳腺是女性激素的靶器官, 雌激素与乳腺癌的发病密切相关, 内分泌治疗是乳腺癌重要的治疗手段。对于雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性的患者, 他莫昔芬 (tamoxifen, TAM) 是重要的内分泌治疗药物。但是 TAM 抗肿瘤作用微弱, 需要经过体内代谢才能更好发挥作用。CYP2D6 是 TAM 正常代谢的关键酶, 具有多种基因多态性。CYP2D6 基因多态性是否会影响 TAM 疗效, 既往研究存在较大争议。该文回顾相关文献, 就 CYP2D6 基因多态性与 TAM 疗效关系的进展作一综述。

关键词: 乳腺癌; 他莫昔芬; CYP2D6; 基因多态性

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2021)07-0539-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.07.A010

Research Progress on the Relationship Between CYP2D6 Gene Polymorphism and Tamoxifen Efficacy in Patients with Breast Cancer

WANG Shuai-bing¹, GUO Qian¹, LIU Hong², YANG Shu-han¹

(1. Hebei Petro China Central Hospital, Clinical School of Petroleum, Hebei Medical University, Langfang 065000, China; 2. Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract: Breast is the target organ of female hormone, and estrogen is closely related to the incidence of breast cancer. Endocrine therapy is an important treatment method for breast cancer, while Tamoxifen (TAM) is a widely used medicine for estrogen receptor (ER) positive breast cancer patients. However, TAM exerting its anti-tumor effect need to be metabolized *in vivo*, and CYP2D6 is a key enzyme in the metabolism of TAM, which has multiple gene polymorphisms. Whether CYP2D6 gene polymorphism will affect the efficacy of TAM has been controversial. In this article, the new progress about the association between CYP2D6 gene polymorphism and TAM efficacy is reviewed.

Key words: breast cancer; tamoxifen; CYP2D6; gene polymorphism

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 大多数患者雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 呈阳性^[1]。内分泌治疗是 ER 阳性乳腺癌患者重要的治疗手段。其中, 他莫昔芬 (tamoxifen, TAM) 是应用时间最长、应用最广泛的内分泌药物。然而, TAM 需要经过代谢才能发挥强的抗肿瘤活性。其关键代谢酶 CYP2D6 具有基因多态性, 这种个体差异可能对 TAM 疗效产生显著影响^[2]。研究表明接受 TAM 辅助治疗的乳腺癌患者, 30%~50% 出现治疗效果不佳^[3]。当前, 美国食品

药品监督管理局 (FDA) 推荐在进行 TAM 治疗前对 CYP2D6 基因多态性进行检测, 以指导准确用药, 包括用药指征、剂量调整等。但是关于 CYP2D6 基因检测对于 TAM 治疗乳腺癌疗效的预测作用, 既往的研究结论尚不完全一致, 用药前的基因检测也并没有写入临床指南。本文对既往 CYP2D6 基因多态性与他莫昔芬治疗关系的相关文献进行综述。

1 TAM 治疗乳腺癌的作用机制

乳腺癌是一种雌激素依赖性肿瘤, 肿瘤细胞的

收稿日期: 2021-01-23; 修回日期: 2021-05-04

基金项目: 河北省科技计划项目 (182777147)

通信作者: 郭 茜, E-mail: 13718558665@139.com

表面表达 ER, ER与雌激素结合后会激活细胞内的信号通路促进乳腺肿瘤细胞生长。数据显示, 乳腺癌患者中有一半以上 ER 呈阳性^[4]。TAM 结构与雌激素类似, 是人工合成的非胆固醇类抗雌激素药物, 属于选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulator, SERM), 在不同的组织中表现出雌激素激动剂或拮抗剂的作用。在乳腺癌中, TAM 与 ER 竞争性结合后, 可改变 ER 的三维空间构象, 从而阻断了下游雌激素依赖的基因转录, 达到抑制乳腺癌细胞生长的作用。20 世纪 60 年代, 英国医药学家 Arthur Walpole 首次发现 TAM 具有拮抗雌激素、刺激子宫内膜增厚、促进排卵等作用。最初医学界应用 TAM 治疗晚期乳腺癌, 患者接受每次 20 mg、每天两次的 TAM 治疗, 有效率达到 40%^[5-6]。随后, TAM 开始应用于早期的乳腺癌患者, 包括术后的辅助治疗。1998 年发表的关于早期乳腺癌患者应用 TAM 治疗的临床试验荟萃分析结果表明, 术后 5 年的 TAM 治疗, 降低了乳腺癌 42% 的复发风险和 26% 的死亡风险, 同时发现, 对侧乳腺癌发生风险也降低了 47%^[7]。

2 TAM 在体内的代谢

TAM 经口服、肠道吸收, 随血液进入肝脏, 代谢前 TAM 的抗雌激素活性微弱。进入肝脏后, TAM 经过多种酶代谢, 总结其代谢途径主要有两条。第一条途径, TAM 经过 CYP2D6、CYP3A4 等酶的介导, 去甲基化形成 N-去甲基他莫昔芬 (N-desmethyl tamoxifen), 而后经过 CYP2D6 代谢形成吡啶昔芬 (endoxifen), 是 TAM 代谢最主要的途径, 约占 TAM 代谢的 90%。另外一条途径, TAM 经由 CYP2D6 等酶介导, 先形成 4-hydroxytamoxifen (4-HT), 而后进一步在这些酶的介导下代谢为 endoxifen。这样, TAM 最终的活性代谢产物 endoxifen 约占 92%, 4-HT 约占 7%^[8]。经过代谢, TAM 的抗雌激素作用大大提高, endoxifen 相比 TAM, 其与 ER 结合能力提高约 100 倍, 对雌激素依赖的细胞增殖的抑制作用提高了 30~100 倍^[9]。这些 TAM 代谢的关键酶, CYP3A4/5 基因突变发生较少, 活性稳定。CYP2D6 虽然在数量上少于 CYP3A4/5, 但其等位基因突变率较高, 不同基因型酶的活性差异大。CYP2D6 的基因多态性也可能成

为影响 TAM 抗肿瘤作用的重要因素。

3 CYP2D6 的基因多态性

CYP2D6 位于第 22 号染色体 (22q13.1), 基因全长 7kb, 编码区长度为 1491bp, 包括 9 个外显子和 8 个内含子。CYP2D6 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 的变异有多种成因, 包括单个碱基的缺失、插入, 碱基的替换、大片段基因的丢失等, 目前已知的基因多态性高达 100 多种^[10-11], 并且这种基因多态性分布具有显著的地域差异。欧美人群 CYP2D6*4 突变频率较高, 中东人群 CYP2D6*41 突变率较高, 非洲人群则主要表现为 CYP2D6*17 突变^[12]。亚洲人群与其他地区相比也有自身的特点, 最常见的突变位点分别为 CYP2D6*10 (49.5%), CYP2D6*1 (40.1%~43.5%) 和 CYP2D6*2 (11.9%~26.2%)。而我国常见的突变位点分别为 CYP2D6*10、CYP2D6*1 和 CYP2D6*2, 其中 CYP2D6*10 等位基因突变最为常见^[13]。

CYP2D6 基因 SNP 对酶的活性有着不同程度的影响。通常应用活动评分 (activity score, AS) 对 CYP2D6 不同基因型的功能进行评价。针对每个等位基因的功能状态, 给予赋值, 范围 0~1 (0 表示无功能, 0.5 表示功能下降, 1 表示功能正常)。两个等位基因的得分相加, 如果携带两个非功能基因, 得分为 0, 被定义为代谢不良 (poor metabolizer, PM) 型。携带一个非功能基因和一个正常/功能下降基因, 得分为 0.5~1.0, 被定义为中间代谢 (intermediate metabolizer, IM) 型。携带两个正常/功能下降基因, 得分 1.5~2.0, 定义为正常代谢 (normal metabolizer, NM) 或广泛代谢型 (extensive metabolizer, EM)。得分 >2.0, 定义为超快代谢型 (ultrarapid metabolizer, UM)^[14]。不同种族的代谢型分布也有不同, IM 型在中国人群中多见, 而欧美人群则以 PM 型多见^[15]。前瞻性研究证实了不同代谢型个体, 体内的 TAM 代谢物浓度存在差异。相比 NM 型患者, PM 和 IM 型患者体内 endoxifen 水平明显降低, 而增加 TAM 的药物剂量能够显著增加这些患者体内的 endoxifen 水平^[16-17]。

一项关于亚洲乳腺癌患者 CYP2D6*10 基因多态性的 Meta 分析中^[18], 纳入 7 项研究分析发现, CYP2D6*10 (C/C 基因型) 患者的 endoxifen 浓度含量

显著高于 *CYP2D6*10*(CT/TT 基因型) 患者($P<0.05$)。印度尼西亚的一项前瞻性研究^[19]得到类似的结论。他们观察到接受正常剂量 TAM 治疗的乳腺癌患者, *CYP2D6*10* T/T 基因型患者 endoxifen 浓度含量显著低于其他两种基因型。近期的一项研究提示^[20], 中国乳腺癌患者 *CYP2D6* 最常见的基因型是 *CYP2D6*1*, *2 和 *10。NM 表型占 15%, IM 型占 85%, 没有发现 PM 表型患者。并且 IM 型患者间的血清 endoxifen 浓度有很大差异。而 Lan 等^[21]分析国家癌症中心的数据显示, *CYP2D6* NM 表型及 IM 表型占 78.3%, PM 表型占到 21.7%, 也进一步提示中国人群的 *CYP2D6* 基因多态性有其自身特点。

针对中国不同区域或民族, 也有相关研究。例如汉族与维吾尔族人群 *CYP2D6*10* 等位基因频率存在显著差异^[22]。回族人群中 *CYP3A4*、*CYP2C19*、*CYP2D6* 等基因频率与国内外其他民族也有一定差异^[23]。甘肃汉族乳腺癌患者, *CYP2D6* 等位基因常见 5 个位点突变, *CYP2D6*10*、*CYP2D6*4*、*CYP2D6*7*、*CYP2D6*41* 和 *CYP2D6*5*, 其中 *CYP2D6*10* 发生频率最高, 占 66.5%。*CYP2D6*10* 的 3 种 SNP 突变频率接近: C/C 野生型、C/T 杂合突变型和 T/T 纯合突变型比例分别为 32.9%、33.5%及 32.9%, 这种基因型的分布与肿瘤的临床病理特征无关^[24]。

4 *CYP2D6* 基因多态性与 TAM 疗效的关系

许多研究表明 *CYP2D6* 的基因多态性会影响 TAM 代谢, 进而影响到治疗效果。Maximov 等^[25]进行的体外试验, 证实不同基因型对于 TAM 代谢的差异。他们模拟体内环境中雌孕激素水平, 应用 TAM 处理 MCF-7、T47D、ZR-75-1、BT474 等 4 个乳腺癌细胞系, 结果发现 *CYP2D6* EM 型患者组中 endoxifen 浓度高, 抗雌激素作用强。而 PM 型及 IM 型患者 endoxifen 浓度低, 抗雌激素作用弱。Martinez 等^[26]的研究则进一步观察到不同基因型人群对于 TAM 代谢的这种变化。他们对入组患者进行为期 4 个月的 endoxifen 血药浓度检测, 结果显示, NM 组患者 endoxifen 血药浓度高于 PM 组患者 ($P<0.001$)。提高 PM 组患者的给药剂量, endoxifen 血药浓度随之增加, 可达到 NM 组血药浓度水平。一项荟萃分析也证

明 *CYP2D6*10* 的基因多态性与亚洲乳腺癌患者的 TAM 代谢存在显著相关性^[27]。

有效药物血药浓度的差异, 是否影响到治疗效果, 进而导致患者的生存差异? 2005 年的一项回顾性研究^[28]较早观察到不同 *CYP2D6* 基因型患者复发风险的不同。另外一项研究针对欧美国家乳腺癌患者进行统计分析, 发现 *CYP2D6* 基因型为 *4、*5、*10、*41 的患者, 乳腺癌复发率更高, 预后更差^[29]。奥地利乳腺癌和结直肠癌临床研究组织 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Research Group, ABCSG) 认为基于 *CYP2D6* 基因型预测 TAM 疗效具有显著临床意义。IM 型患者相比 NM 型患者 5 年复发风险和死亡风险高 1.7 倍, PM 型患者则高出 2.5 倍^[30]。其他关于 TAM 辅助治疗乳腺癌的研究也发现, *CYP2D6* 基因表型与患者无病生存期 (DFS) 相关, PM 型患者相比 NM 型患者预后更差^[31-32]。

针对亚洲人群, 也有类似的研究结果。Zeng 等^[33]的荟萃分析研究发现, 携带 *CYP2D6* 基因 PM 型患者 DFS 和总生存期 (OS) 均低于 NM 型患者。IM 型患者的 DFS 相比 NM 型患者明显下降。*CYP2D6*10* 基因型 PM 型患者较 IM 型和 NM 型患者治疗效果差^[34]。近期的一项荟萃研究进一步证实了如上结论^[18], 试验纳入 7 项研究, 显示接受 TAM 治疗的乳腺癌患者, *CYP2D6* PM 型患者疾病复发风险更高。中国学者一项关于 *CYP2D6* SNP 基因型与 TAM 代谢产物浓度关系的研究表明, *CYP2D6* 基因的 SNP 导致 TAM 活性代谢产物 endoxifen 在血液中浓度发生变化。检测 *CYP2D6* 基因型, 对指导临床应用 TAM 治疗可能具有重要意义^[35]。最近的一项研究^[36], 回顾了既往关于 TAM 治疗的乳腺癌患者的药物基因组学研究, 认为 *CYP2D6* 是 TAM 代谢的主要酶, 该基因的 SNPs 是 TAM 代谢的决定因素之一, 可能对 TAM 疗效产生影响。

但也有研究结果与以上结论相悖, 表明 *CYP2D6* 的基因多态型与 TAM 治疗结果不存在相关性。一项回顾以往关于 *CYP2D6* 基因多态性文章的研究, 综合分析 38 篇相关文章, 其中 20 篇文章 (52.6%) 提示 *CYP2D6* 基因型与 TAM 治疗预后显著相关, 18 篇 (47.4%) 报道两者之间并无关联^[3]。出现差异的原因可能与基因分型方法、等位基因的位点选择、DNA 来源、TAM 使用剂量等缺乏一致性有关^[37]。

提出相反结论最有影响力的是 ATAC 和 BIG 1-98 两项研究。这两项大型研究均发现^[38-39] *CYP2D6* 基因型与 TAM 疗效之间不存在相关性。然而 ATAC 研究、BIG 1-98 试验有其局限性。首先,两个研究均为回顾性研究;其次,两者都是使用肿瘤组织而非正常人体组织进行 *CYP2D6* 基因型的分析;最后,两个试验都只对绝经后妇女进行了分析,研究结论难以推广到所有女性患者。鉴于基因分析的复杂性,尚需针对更广泛女性乳腺癌患者的前瞻性试验进一步验证以上结论。

CYPTAM 是最近开展的一项前瞻性研究^[40],包括绝经前及绝经后乳腺癌患者,共纳入 667 例患者。患者接受 TAM 治疗中位时间 0.37(0.23~0.6)年。评估 *CYP2D6* 基因型、endoxifen 血液浓度与无复发生存期(RFS)是否相关,结果未发现 endoxifen 血液浓度与 RFS 两者有关联(调整的危险比为 0.991;95% CI:0.946~1.038; $P=0.691$)。同时,也未观察到 *CYP2D6* 基因型与 RFS 相关(调整的危险比为 0.929;95% CI:0.525~1.642; $P=0.799$)。亚洲也有关于 *CYP2D6* 基因型与 TAM 治疗的关系的前瞻性研究,Tamura 等^[41]根据不同患者的 *CYP2D6* 基因型,给予不同剂量的 TAM 治疗,希望改善 TAM PM 型患者的预后。但最终并未观察到增加 TAM 治疗会改善患者的 6 个月无进展生存率。

研究结果虽然有差异甚至互相矛盾,但仍有临床参考意义。临床药物基因组学实施联盟(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium,CPIC)^[14]综合分析既往研究,为临床治疗提出如下建议。认为 *CYP2D6* 基因型 AS 评分 ≥ 1.5 的 NM 型患者,应用 TAM 20mg/d 治疗,但是要避免使用中等强度的 *CYP2D6* 抑制剂;AS 评分 0~1 的患者,若是绝经后妇女使用芳香化酶抑制剂,若是绝经前妇女使用芳香化酶抑制剂联合卵巢功能抑制。如果患者存在芳香化酶抑制剂使用禁忌,则考虑增加 TAM 剂量至 40 mg/d。并且这些患者要避免使用 *CYP2D6* 抑制剂。对于 AS 评分为 0 的患者,即使进一步增加 TAM 的给药剂量,也并不能使患者体内 endoxifen 的浓度达到正常。

5 总结与展望

在当下精准治疗的年代,依靠传统的肿瘤病理

特点制定治疗方案已经不能满足现代医疗的需要。基于个体基因表型的靶向治疗蓬勃发展,也获得了令人瞩目的成绩。关于 *CYP2D6* 基因多态性与乳腺癌患者 TAM 治疗效果的研究广为开展,两者的关联似乎更加获得药学研究者的认可,但鉴于不同的临床研究结论,这种依靠基因检测指导 TAM 治疗的模式尚未获得临床医师的一致认同。分析这些研究结论的差异原因,除外回顾性研究自身的局限性,不同研究人员获取 DNA 方式的差别,血药浓度检测手段的差别,患者对 TAM 疗法的依从性,可能对试验结果也存在影响。同时,其他影响 TAM 疗效的因素,诸如环状 RNA 对于基因转录后的调控作用也会对 TAM 的疗效产生影响^[42]。

最关键的一点,*CYP2D6* 的基因多态性高达 100 多种,并且不同地域、不同种族、不同民族有各自特点,相互间差异较大,这也导致各研究组选择基因位点不同,评判标准不同,不同研究的结论也可能大相径庭。随着基因检测技术的不断进步,各国家医疗联系的紧密结合,针对不同种群制定相对统一的研究标准,可能会对未来的 *CYP2D6* 的基因多态性研究起到更大的推动作用,也有望将来能够获得较为一致的结论。

参考文献:

- [1] McAndrew NP, Finn RS. Management of ER positive metastatic breast cancer [J]. *Semin Oncol*, 2020, 47 (5): 270-277.
- [2] 马昕驰, 张娜. *CYP2D6* 基因型多态性及其对他莫昔芬治疗的影响研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(6): 528-533. Ma XC, Zhang N. Advances in association between *CYP2D6* genotype polymorphism and efficacy of tamoxifen therapy[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2020, 26(6): 528-533.
- [3] Drögemöller BI, Wright GEB, Shih J, et al. *CYP2D6* as a treatment decision aid for ER-positive non-metastatic breast cancer patients: a systematic review with accompanying clinical practice guidelines[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 173(3): 521-532.
- [4] 陈青欣, 张怡心, 李科, 等. 广州市 2008—2017 年全人群女性乳腺癌特征及其与预后的关系[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(11): 1831-1835. Chen QX, Zhang YX, Li K, et al. Characteristics and prognosis of female breast cancer in Guangzhou, 2008-2017[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2020, 41(11): 1831-1835.

- [5] Jordan VC, Allen KE. Evaluation of the antitumour activity of the non steroidal antioestrogen monohydroxy tamoxifen in the DMBA induced rat mammary carcinoma model[J]. *Eur J Cancer*, 1980, 16(2): 239–251.
- [6] Jordan VC. Tamoxifen (ICI46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147(1): 269–276.
- [7] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer; an overview of the randomised trials[J]. *Lancet*, 1998, 351(9114): 1451–1467.
- [8] Klein DJ, Thorn CF, Desta Z, et al. PharmGKB summary: tamoxifen pathway, pharmacokinetics [J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 23(11): 643–647.
- [9] 熊巍, 赵佳佳, 王凌, 等. 他莫昔芬药物基因组学研究进展[J]. *药理学学报*, 2016, 51(9): 1356–1367.
Xiong W, Zhao JJ, Wang L, et al. Advances in the research of pharmacogenomics of tamoxifen [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2016, 51(9): 1356–1367.
- [10] Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, et al. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations[J]. *Genet Med*, 2016, 19: 69–76.
- [11] Wright GEB, Carleton B, Hayden MR, et al. The global spectrum of protein-coding pharmacogenomic diversity[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 18(1): 187–195.
- [12] LLerena A, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, et al. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10 (11): 1569–1583.
- [13] Lei L, Wang X, Wu XD, et al. Association of CYP2D6*10 (c. 100C >T) polymorphisms with clinical outcome of breast cancer after tamoxifen adjuvant endocrine therapy in Chinese population [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(8): 3585–3592.
- [14] Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(5): 770–777.
- [15] Cronin Fenton DP, Damkier P. Tamoxifen and CYP2D6: A controversy in pharmacogenetics[J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 83(1): 65–91.
- [16] 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: 795–803.
- [17] Puszkiel A, Arellano C, Vachoux C, et al. Model-based quantification of impact of genetic polymorphisms and co-mediations on pharmacokinetics of tamoxifen and six metabolites in breast cancer[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(5): 1244–1255.
- [18] Bai Y, Wu HW, Zhang YH. Effects of CYP2D6*10 polymorphism on tamoxifen pharmacokinetics in patients with breast cancer in Asia: a meta-analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(1): 71–79.
- [19] Panigoro SS, Purwanto DJ, Hidayat A, et al. Association of CYP2D6*10 (c. 100 C>T) genotype with Z-END concentration in patients with breast cancer receiving tamoxifen therapy in Indonesian population[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2019, 19(8): 1198–1206.
- [20] 杨伟, 李苏, 邓颖斐, 等. 中国人群 CYP2D6 基因多态性及其与激素受体阳性早期乳腺癌他莫昔芬代谢的关系[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(12): 1995–1999.
Yang W, Li S, Deng YF, et al. Variation of CYP2D6 genotype between Caucasian and Asian population and inconsistency of serum endoxifen concentration and phenotype of CYP2D6 in Chinese breast cancer patients[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2018, 34(12): 1995–1999.
- [21] Lan B, Ma F, Chen S, et al. Toremifene, rather than tamoxifen, might be a better option for the adjuvant endocrine therapy in CYP2D6*10 T/T genotype breast cancer patients in China[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(10): 2499–2504.
- [22] 艾司克尔·阿尤甫, 阿地拉·吐尔洪, 吐鲁洪·沙烈尔, 等. 新疆汉族与维吾尔族乳腺癌 CYP2D6 和 CYP2C19 基因多态性差异研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(2): 65–68.
Aisikeer·Ayoufu, Adila·Tuerhong, Tuluhong·Shalieer, et al. Genetic polymorphism analysis of cytochrome P450 CYP2D6 and CYP2C19 in Han and Uyghur breast cancer patients in Xinjiang [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2016, 23(2): 65–68.
- [23] Zuo LJ, Guo T, Xia DY, et al. Allele and genotype frequencies of CYP3A4, CYP2C19, and CYP2D6 in Han, Uighur, Hui, and Mongolian Chinese populations[J]. *Genet Test Mol Bioma*, 2012, 16(1): 102–108.
- [24] 张庆华, 张钊, 冯暄, 等. 甘肃地区乳腺癌患者的 CYP2D6 基因多态性及代谢表型特征分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(16): 2799–2803.
Zhang QH, Zhang C, Feng X, et al. CYP2D6 genetic polymorphisms and phenotypes of breast cancer patients in Gansu province[J]. *Modern Oncology*, 2020, 28(16): 2799–2803.
- [25] Maximov PY, McDaniel RE, Fernandes DJ, et al. Simulation with cells in vitro of tamoxifen treatment in pre-

- menopausal breast cancer patients with different CYP2D6 genotypes[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(24):5624–5635.
- [26] Martinez de Due as E, Ochoa Aranda E, Blancas LopezBarajas 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] Bai Y, Wu HW, Zhang YH. Effects of CYP2D6*10 polymorphism on tamoxifen pharmacokinetics in patients with breast cancer in Asia: a meta-analysis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(1):71–79.
- [28] 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.
- [29] Schroth W, Goetz M P, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen[J]. *J Am Med Assoc*, 2009, 302(13):1429–1436.
- [30] Goetz MP, Suman VJ, Hoskin TL, et al. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial(ABCSCG)8[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(2):500–507.
- [31] He W, Grassmann F, Eriksson M, et al. CYP2D6 genotype predicts tamoxifen discontinuation and prognosis in patients with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6):548–557.
- [32] Lan B, Ma F, Zhai X, et al. The relationship between the CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen efficacy in adjuvant endocrine therapy of breast cancer patients in Chinese Han population[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(1):184–189.
- [33] Zeng Z, Liu Y, Liu Z, et al. CYP2D6 polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a meta analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(2):287–303.
- [34] 田方圆, 陈昭燕, 徐珽. 亚洲人群 CYP2D6*10 基因多态性与乳腺癌患者他莫昔芬治疗效果的 Meta 分析 [J]. *中南药学*, 2018, 16(10):1467–1471.
- Tian FY, Chen ZY, Xu T. CYP2D6*10 gene polymorphism in Asian population and effect of tamoxifen in breast cancer patients: a meta-analysis [J]. *Central South Pharmacy*, 2018, 16(10), 1467–1471.
- [35] 陈艳波, 孔德嘉, 张金锋, 等. 乳腺癌患者 CYP2D6 基因多态性与他莫昔芬代谢相关性研究 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2019, 33(160):110–114.
- Chen YB, Kong DJ, Zhang JF, et al. Correlation between CYP2D6 gene polymorphism and tamoxifen metabolism in breast cancer patients [J]. *Practical Oncology Journal*, 2019, 33(160):110–114.
- [36] Chan CWH, Law BMH, So WKW, et al. Pharmacogenomics of breast cancer: highlighting CYP2D6 and tamoxifen[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(6):1395–1404.
- [37] Zembutsu H. Pharmacogenomics toward personalized tamoxifen therapy for breast cancer [J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(3):287–296.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Sanchez-Spitman A, Dezentjé V, Swen J, et al. Tamoxifen pharmacogenetics and metabolism: results from the prospective CYPTAM study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8):636–646.
- [41] Tamura K, Imamura CK, Takano T, et al. CYP2D6 genotype-guided tamoxifen dosing in hormone receptor-positive metastatic breast cancer (TARGET-1): a randomized, open-label, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(6):558–566.
- [42] 钟山亮, 冯继锋. 环状 RNA 与乳腺癌发生、发展和耐药关系的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(12):1013–1018.
- Zhong SL, Feng JF. Research progress on relationship of circular RNAs with development, progression and drug-resistance of breast cancer[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2020, 26(12):1013–1018.