

基因多态性与他莫昔芬代谢的相关研究进展

熊莹¹, 张远¹, 喻冬柯¹, 吴家蓉², 唐静², 唐薇², 杨雨², 童荣生^{1*}

(1. 四川省医学科学院 四川省人民医院 药学部 个体化药物治疗四川省重点实验室, 成都 610072; 2. 凉山彝族自治州第一人民医院 药剂科, 四川 西昌 615000)

【摘要】 他莫昔芬 (tamoxifen, TAM), 作为预防及治疗雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性乳腺癌内分泌治疗的一线药物, 其在临床应用中存在明显的个体差异。这与其药物代谢过程中细胞色素 P450 酶系 (cytochrome P450, CYP)、磺基转移酶 (sulfotransferase, SULT)、葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyl transferase, UGT)、黄素单氧化酶成员 (flavin-containing monooxygenases, FMOs) 和人类 ABC 转运蛋白等酶系的基因多态性密切相关。TAM 的药物基因组学已在临床应用中起到一定作用, 随着其研究不断深入, 基因多态性对 TAM 疗效的影响, 将为临床治疗的个体化用药提供更多的理论依据。

【关键词】 他莫昔芬; 基因多态性; 药物基因组学

【中图分类号】 R979.1; R968

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)08-0015-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.08.004

Research progress in polymorphisms related with the metabolism of tamoxifen

XIONG Xuan¹, ZHANG Yuan¹, YU Dong-ke¹, WU Jia-rong², TANG Jing², TANG Wei², YANG Yu², TONG Rong-sheng^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 2. Department of Pharmacy, Liangshan Yi Autonomous Prefecture NO. 1 People's Hospital, Sichuan Xichang 615000, China)

【Abstract】 Tamoxifen is the first-line drug for the prevention and endocrine therapy of estrogen receptor positive breast cancer. Obvious inter-individual difference exists in its clinical use. Gene polymorphisms of cytochrome P450, sulfotransferase, UDP-glucuronosyl transferase, flavin-containing monooxygenases and human ABC transfer are associated with the drug metabolism. The pharmacogenomics of tamoxifen plays a certain role in its clinical use. The progress of related research on the influence of polymorphism on the therapy of tamoxifen will provide more theoretical basis for individualized medication.

【Key words】 tamoxifen; polymorphism; pharmacogenomics

他莫昔芬 (tamoxifen, TAM), 是一种选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulator, SERM), 作为在预防及治疗雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性乳腺癌内分泌治疗的一线药物。从 20 世纪 70 年代起, 广泛被应用于临床^[1]。多项研究证明, TAM 可减少乳腺癌 50% 复发率和 30% 死亡率, 同时, 也被用于乳腺癌高风险人群的预防性治疗^[2]。

TAM 竞争性抑制 ER 阳性细胞生长所需的雌激素, 通过与雌激素竞争 ER, 阻断 ER 的激活及与其他辅助调节蛋白的交互作用。作为一个前体药物, TAM 主要在肝脏内代谢, 经过体内的代谢途径生成活性代谢产物发挥作用^[3]。TAM 在体内的代谢具有高度的个体差异, 研究发现其在不同个体间因体内的代谢差异会导致疗效和不良反应差异, 在近 10 年来受到了广泛关注^[4]。TAM 最常见的不良反

【收稿日期】 2018-03-09

【基金项目】 国家临床药学重点专科建设项目 (30305030698)

【作者简介】 熊莹, 女, 主管药师, 硕士研究生; 研究方向: 临床药学研究; Tel: 13699441445; E-mail: 18807972@qq.com

【通讯作者】 *童荣生, 男, 主任药师, 博士生导师; 研究方向: 临床药学、药事管理研究; Tel: (028)87393317; E-mail: tongrs@126.com

应为潮热,发生率约80%,血栓及抑郁也是其常见不良反应^[5]。

因基因多态性对TAM的代谢具有显著性影响,本文就TAM药物基因组学的研究进展进行综述,为临床治疗的个体化用药提供相关依据。

1 在I相代谢中的药物基因组学

TAM主要在肝脏经环氧化合酶系(cytochrome P450, CYP)生成活性代谢物,其代谢途径主要有6条。

92% TAM经过CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A5、CYP2C9发生N-去甲基化生成N-去甲基他莫昔芬(N-desmethyl tamoxifen)。N-去甲基他莫昔芬可直接作用于靶细胞,其活性仅为TAM的1%^[6]。同时,N-去甲基他莫昔芬在相关酶系作用下,有3条主要代谢途径。其会在CYP2D6作用下氧化,生成endoxifen, endoxifen活性约为TAM 30~100倍,或者在CYP3A5、CYP3A4介导下生成N,N-去甲基他莫昔芬(N,N-desmethyl tamoxifen),然后在体内再经过2个主要代谢过程灭活^[7]。

7%左右的TAM经过CYP2D6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5等酶的代谢,发生4-羟基化生成4-羟基他莫昔芬(4-OH-tamoxifen, HTAM),关键酶为CYP2D6^[8]。4-羟基他莫昔芬可直接作用于靶细胞,其活性与endoxifen相仿,约为TAM的30~100倍。同时HTAM可通过CYP3A5、CYP2D6、CYP3A4、CYP2C19氧化生成内昔芬。相关研究表明,在接受TAM治疗的乳腺癌患者中,endoxifen的血浆浓度比HTAM高10倍以上,并且具有显著的个体差异^[9]。

除上述2条主要代谢途径以外,TAM在体内还会经CYP2D6和CYP2B6生成4'-羟基化他莫昔芬(4'-OH-tamoxifen),或者经CYP3A4介导,生成 α -OH-他莫昔芬^[10]。

因此,在TAM的I相代谢中,CYP2D6、CYP3A4、CYP3A5为其关键代谢酶。由于CYP2D6负责N-desmethyl tamoxifen到endoxifen的羟基化,CYP2D6代谢状况差异的遗传变异可能在个体化治疗中发挥作用,这导致了研究之间可能有关联CYP2D6基因型与TAM治疗获益最大。CYP2D6具有高度变异的基因多态性,在人群中存在100多种突变,相关

研究表明,在突变中,CYP2D6*3~*8、*11~*16、*19~*21、*38、*40、*42是无活性突变,*9、*10、*17、*29、CYP2D6*3*36、*41属于活性降低突变,*1、*2活性正常,并且根据携带的基因型将代谢类型分为慢代谢型(PM)、中等代谢型(IM)和快代谢型(EM+UM)^[11]。美国食品药品监督管理局(FDA)从2006年起就推荐对于使用TAM治疗的乳腺癌患者,在治疗前先测定CYP2D6基因型以获得更好疗效^[12]。

CYP2D6的基因突变频率存在较大差异。白种人中CYP2D6*4为常见突变体,其突变频率为21%;非洲人中常见的变异为CYP2D6*17;而在亚洲人中CYP2D6*10为常见突变体,其变异频率约为17.4%,等位基因突变频率为45.7%^[13]。在中国人群中,其突变率为37%~47%^[14]。有学者对CYP2D6基因多态性与TAM及代谢产物血药浓度进行关联性研究,发现携带变异等位基因CYP2D6*3、CYP2D6*4、CYP2D6*5、CYP2D6*6的无活性突变杂合子或纯合子,其个体endoxifen平均血药浓度仅为野生型个体55%和25%,而TAM和HTAM血浆浓度在各基因型组间无显著差异,表明CYP2D6*无活性突变基因型会导致患者体内endoxifen血药浓度降低^[14]。Borges等^[15]发现,超快代谢者体内endoxifen浓度明显高于其他33种CYP2D6基因型患者,含CYP2D6*10或CYP2D6*4的中间代谢型endoxifen血液浓度又比其他慢代谢基因型高。Zeng等^[16]荟萃分析表明,携带突变基因的慢代谢型和中等代谢型,其无病生存时间和生存时间均明显短于快代谢。并且,携带*10/*10基因型的亚洲人群,其无病生存时间和生存时间均明显短于其他基因型。但一直以来,关于CYP2D6基因多态性与TAM临床疗效相关性的阴性结果也有大量报道^[17-19],究其原因,可能与基因变异拷贝数及基因型测定准确性有关。相关研究证明,CYP2D6的基因变异拷贝数与其代谢速率相关,但在部分研究中,基因变异拷贝数并未进行相关测定^[20]。同时有研究表明,有18.7%的测定为CYP2D6*4的位点实际是CYP2D6-2D7的混合基因^[21]。

CYP3A4同样具有基因多态性,常见的等位基因有55种,其最常见的突变为*18,在中国人群中的变异频率为30.8%,该突变能够提高CYP3A4的活性^[22]。

CYP3A5 在 Hamap 数据库中共收录了 28 个 SNP, 其中 *3 是最常见的多态性, 其在白种人突变频率为 86% ~ 95%, 非洲人为 28% ~ 50%, 中国人发生频率为 65% ~ 73%^[23]。*3 突变会导致 mRNA 出现新的剪切位点, 从而产生突变的 mRNA, 使得蛋白质的翻译在 102 位氨基酸处中断, 导致酶活性降低^[24]。

CYP2C9 *2 和 *3 是酶活性降低突变, Murdter 等^[25]研究发现携带这样的突变基因的患者, 其 HTMA 和 endoxifen 的血药浓度明显低于其他基因型患者 ($P=0.0006$, $P=0.0032$)。但在此代谢途径中, CYP2D6 和 CYP2C9 共同发挥作用, 无法对其作用功效进行定量分析。

还有大量的研究表示, 在 TAM 的 I 相代谢中, CYP2C19 多态性对其代谢结果有较大影响。根据 Hamap 数据库显示, CYP2C19 至少存在着 14 种突变基因和 18 种等位基因突变, 在各种突变中, 最常见的 CYP2C19 *2 和 CYP2C19 *3 的突变均是活性降低突变。CYP2C19 *2 会导致转录蛋白的剪切从而导致酶失活; CYP2C19 *3 能构成一个终止子, 从而破坏转录蛋白的活性; 而 CYP2C19 *17 会增加酶活性^[26]。据统计, CYP2C19 *2 在白种人中突变频率约 15%, 非洲人中约为 17%, 中国人中约为 30%; CYP2C19 *3 白种人中突变频率约 4%, 非洲人中约为 0.4%, 中国人中约为 5%; 而其他两种突变的等位基因 CYP2C19 *4 和 CYP2C19 *5 主要分布在高加索人种中, 而 CYP2C19 *17 在瑞典人和黑种人中为 18%, 中国人中仅为 4%^[27]。根据相关研究, 由于 CYP2C19 *17 等位基因能增加酶活性, 从而增加 TAM 的 I 相代谢, 可以更有效地将 TAM 转化为 endoxifen, 从而降低内源性雌激素水平, 让患者获得更好的疗效和预后^[28]。但是暂无 *17 等位基因提高无病生存率的研究, 根据白兰^[29]的荟萃分析研究, CYP2C19 *2 及 CYP2C19 *17 突变均对患者的生存情况有影响。

2 在 II 相代谢中的药物基因组学

TAM 经过 I 相代谢后, 在磺基转移酶 (sulfo-transferase, SULT) 和葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 等 II 相代谢酶介导下, 经进一步硫酸化或者葡萄糖醛酸化转化为无活性产物经胆汁排出体外。约 75% TAM 经葡萄糖醛酸化途径排泄到胆道^[30]。

SULT1A1 具有基因多态性, 常见的突变类型为 SULT1A1 *1 *2 *3, 其突变类型与酶的活性关系为 *1 > *3 > *2, SULT1A1 的基因拷贝数会影响酶活性, 但与临床死亡率无关^[31]。白种人 SULT1A1 *1 和 SULT1A1 *2 等位基因变异频率分别为 65.5% 和 33.2%, 中国人约为 91.4% 和 8.0%, 非裔美洲人为 47.7% 和 29.4%^[32]。尽管有研究认为 TAM 和其代谢产物的血药浓度与 SULT1A1 基因变异无关^[33], 但在 Tengstrom 等^[34]研究中发现, 用 TAM 进行治疗的 SULT1A1 *2 突变纯合子乳腺癌患者的死亡率是非突变纯合子基因型患者的 3 倍, 携带高活性 SULT1A1 基因型的患者, 5 年生存率为 88%, 而携带低活性基因型的患者其 5 年生存率仅 64%, 该研究即便排除了年龄、种族、诊断时病情阶段等影响因素, 结果亦相同。

目前发现在 II 相代谢中的代谢酶 UGT2B7, 其基因有 77 种多态性, 会引起功能性变化的突变为 rs766825, rs73823859, rs743936 (*2)。体外实验显示, 野生型 UGT2B7 其葡萄糖醛酸结合活性显著高于 UGT2B7 *2, UGT2B7 基因多态性可能会影响到这些经过 I 相代谢所生成的活性产物在体内的清除, 但在实际研究中, 其对 TAM 临床疗效无影响^[35]。另一个参与到 endoxifen II 相代谢的酶 UGT2B15 基因也是多态性变异酶, UGT2B15 *2 变异导致酶活性增高, 增加了 TAM 的清除速率, 明显地降低了患者的总生存时间, 增加了疾病复发率^[36]。但 Dezentje 等^[37]的研究与上述情况结果相反, UGT2B15 野生型的患者无病生存期比携带 UGT2B15 *2 患者短。这些研究表明 II 相代谢酶多态性可能对 TAM 疗效也具有一定影响。体外实验表明, 在 HTMA 和 endoxifen 葡萄糖醛酸化的过程中, UGT1A4 的多态性对其代谢过程有着显著影响, 突变基因型 UGT1A4-48 Val 的患者, 其代谢酶活性大于基因型 UGT1A4-48 Leu 的患者^[38]。

Nowell 等^[39]的研究表明, 如果患者同时携带 SULT1A1 和 UGT2B15 这类与 TAM 治疗相关的风险基因, 那么其预后及生存情况会明显降低。

3 其他基因多态性对他莫昔芬代谢的影响

黄素单氧化酶成员 (flavin-containing monooxygenase, FMO) 属于黄素氧化酶家族, 存在 FMO1 ~ FMO6, FMO3 是成人肝脏中所表达 FMOs 的主要形

式^[40]。根据 Genbank、人类基因组突变数据库等资料显示, E158K、V257M、E308G 是常见的 3 个突变, 其余的突变均为少见突变, 频率大都 <1%。根据 Hisamuddin 等^[41]的研究显示, E158K 和 E308G 多态性会引起 FMO3 活性下降。由此可以推测, FMO3 基因多态性会影响其催化 TAM 中氮原子作为氧化位点, 生成氮化他莫昔芬 (tamoxifen-N-oxide, TNO) 的过程。

ABCB1 和 ABCC2 转运蛋白作为人类 ABC 转运蛋白家族成员, 在 TAM 代谢过程中, 参与了 TAM 从靶细胞内的转运过程。研究显示, TAM 耐药乳腺癌细胞转运体 ABCC2 表达增加, 提示了 ABCC2 的基因多态性会影响 TAM 的代谢结果, 但目前尚未有相关临床研究^[42]。关于 ABCB1 的临床实验显示在中国人群中, 3435TT 基因型患者有更长的总生存时间^[43]。

近年来, 全基因组的研究发展揭示了更多的研究位点。据日本的一项全基因组研究结果显示, 在环氧化合酶系编译序列外的 SNPs, 其多态性与 TAM 治疗乳腺癌临床结果密切相关。在 C10orf11 上的 10q22 位点的 rs10509373, 其位于内含子区域, 与酶活性的表达无直接联系, 但研究结果显示, 其无复发生存期明显增加^[44]。

4 展望

TAM 是作为 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗的一线用药, 已有 30 余年历史, 但其疗效存在着明显的个体差异。随着相关研究进展, TAM 在体内的代谢途径已相对明确, 其疗效差异与该药物代谢酶、转运体、甚至非编码基因多态变异均有关。FDA 从 2006 年开始, 就建议乳腺癌患者在服用 TAM 前首先对 CYP2D6 基因型进行检测, 预测 TAM 的疗效并指导其用量。在 2016 年 NCCN 提出, 一些抗抑郁药物 (SSRIs), 如氟西汀和帕罗西汀, 会降低 endoxifen 及 TAM 的活性代谢物, 从而影响其疗效。与此同时, 基于目前数据, 专家组暂不赞成用 CYP2D6 的基因检测结果来指导 TAM 的治疗。但是对于 TAM 和 CYP2D6 强抑制剂剂的共同使用需谨慎^[45]。由此可见, 单一基因位点的变异对于 TAM 疗效的影响在临床治疗中仍缺乏有力的循证证据, 需要关注的是, 目前报道中, 有些基因多态位点对 TAM 临床疗效影响存在不一致甚至矛盾情况。究其

原因, 在基因检测过程中, 检测手段和方法不同, 对基因型的确定有一定的偏倚。例如 Mayo 诊所^[46]的最新报道, 高达 45% 的乳腺肿瘤组织有累及 CYP2D6 基因的基因改变, 用肿瘤组织来获取 DNA 会导致患者真正或遗传的 CYP2D6 基因型失真。随着遗传药理学和药物基因组学研究不断深入, TAM 代谢过程中相关基因位点交互作用及基因多态性对 TAM 疗效的影响逐渐清晰, 将为临床治疗的个体化用药提供更多的理论依据。

【参考文献】

- [1] 佚名.全球癌症统计[J/OL](2015-04-21)[2018-03-05].中华结直肠疾病电子杂志, 2015, 4(3):345.<http://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&filename=ZHJC201503034&dbname=CJFDLAST2015>.
- [2] Markopoulos C, Kykalos S, Mantas D. Impact of CYP2D6 in the adjuvant treatment of breast cancer patients with tamoxifen [J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(3):374-381.
- [3] 黄艳, 刘锦平. CYP2D6 基因多态性与他莫昔芬代谢及疗效的相关性研究进展 [J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(3): 170-173.
- [4] 张燕青, 王连生. 基因多态对他莫昔芬疗效影响研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3):411-414.
- [5] 濮之晨, 汪五三, 徐喆, 等. 基因多态性对他莫昔芬治疗乳腺癌的影响与个体化用药进展 [J]. 安徽医药, 2013, 17(7): 1083-1086.
- [6] Thota K, Prasad K, Basaveswara R M. Detection of cytochrome P450 polymorphisms in breast cancer patients may impact on tamoxifen therapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(2):343-350.
- [7] Cruz A, Rodrigues A, Ferracini A, et al. Analysis of information received during treatment and adherence to tamoxifen in breast cancer patients [J]. Contemp Oncol (Pozn), 2017, 21(4):295-298.
- [8] Province M A, Goetz M P, Brauch H, et al. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations [J]. Clin Pharmacol Ther, 2014, 95(2):216-227.
- [9] Zhang Y J, Li B A, Li Z Y, et al. Synthesis and characterization of tamoxifen citrate modified reduced graphene oxide nano sheets for breast cancer therapy [J]. J Photochem Photobiol B, 2017 (180):68-71.
- [10] Moon Z, Moss-Morris R, Hunter M S, et al. More than just side-effects: the role of clinical and psychosocial factors in non-adherence to tamoxifen [J]. Br J Health Psychol, 2017, 22(4):998-1018.
- [11] Schroth W, Winter S, Mürdter T, et al. Improved prediction of Endoxifen metabolism by CYP2D6 genotype in breast cancer patients treated with tamoxifen [J]. Front Pharmacol, 2017(8):582.
- [12] Lin H F, Liao K F, Chang C M, et al. Tamoxifen usage correlates

- with increased risk of Parkinson's disease in older women with breast cancer: a case-control study in Taiwan [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(1):99-107.
- [13] Lu W J, Bleeker J S. CYP2D6 and Tamoxifen: Lessons learned [J]. *S D Med*, 2017, 70(9):402-404.
- [14] Lu J, Li H, Guo P, et al. The effect of CYP2D6*10 polymorphism on adjuvant tamoxifen in Asian breast cancer patients: a meta-analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2017(10):5429-5437.
- [15] Borges S, Desta Z, Jin Y, et al. Composite functional genetic and comedication CYP2D6 activity score in predicting tamoxifen drug exposure among breast cancer patients [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(4):450-458.
- [16] 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.
- [17] 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):7.
- [18] Regan M M, 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.
- [19] Okishiro M, Taguchi T, Kim S J, et al. Incidence of joint symptoms and bone fractures in Japanese postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant anastrozole [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(6):823-827.
- [20] Kim J, Lee S Y, Lee K A. Copy number variation and gene rearrangements in CYP2D6 genotyping using multiplex ligation-dependent probe amplification in Koreans [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(8):963-973.
- [21] Skierka J M, Walker D L, Peterson S E, et al. CYP2D6*11 and challenges in clinical genotyping of the highly polymorphic CYP2D6 gene [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(8):951-954.
- [22] Antunes M V, Timm T A, de Oliveira V, et al. Influence of CYP2D6 and CYP3A4 phenotypes, drug interactions, and vitamin D status on tamoxifen biotransformation [J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(6):733-744.
- [23] Sensorn I, Sirachainan E, Chamnanphon M, et al. Association of CYP3A4/5, ABCB1 and ABCC2 polymorphisms and clinical outcomes of Thai breast cancer patients treated with tamoxifen [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2013(6):93-98.
- [24] Sanchez S A, Moes D, Gelderblom H, et al. Effect of CYP3A4*22, CYP3A5*3, and CYP3A combined genotypes on tamoxifen metabolism [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(12):1589-1598.
- [25] Mordt T E, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L, et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(5):708-717.
- [26] Mwinyi J, Vokinger K, Jetter A, et al. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(6):1181-1188.
- [27] Owen R P, Sangkuhl K, Klein T E, et al. Cytochrome P450 2D6 [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(7):559-562.
- [28] 田超, 杨义, 李卉. CYP2D6 基因多态性与他莫昔芬及 4-羟基他莫昔芬血清浓度的相关性研究 [J]. *四川医学*, 2014, 35(1):4-6.
- [29] 白兰. CYP2C19 基因多态性对服用他莫昔芬乳腺癌患者生存率影响的系统评价 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2015.
- [30] 伍招云. CYP2D6*10 基因多态性与雌激素受体阳性乳腺癌患者 TAM 疗效的相关性研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [31] Charoentkothavee W, Ayudhya D P, Sriuranpong V, et al. Effects of SULT1A1 copy number variation on estrogen concentration and tamoxifen-associated adverse drug reactions in premenopausal Thai breast cancer patients: a preliminary study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(4):1851-1855.
- [32] Moyer A M, Suman V J, Weinshilboum R M, et al. SULT1A1, CYP2C19 and disease-free survival in early breast cancer patients receiving tamoxifen [J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(11):1535-1543.
- [33] Squirewell E J, Duffel M W. The effects of endoxifen and other major metabolites of tamoxifen on the sulfation of estradiol catalyzed by human cytosolic sulfotransferases hSULT1E1 and hSULT1A1*1 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(6):843-850.
- [34] Tengstrom M, Mannermaa A, Kosma V M, et al. SULT1A1 rs9282861 polymorphism—a potential modifier of efficacy of the systemic adjuvant therapy in breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2012(12):257.
- [35] Romero-Lorca A, Novillo A, Gaibar M, et al. Impacts of the glucuronidase genotypes UGT1A4, UGT2B7, UGT2B15 and UGT2B17 on tamoxifen metabolism in breast cancer patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e132269.
- [36] Sutiman N, Lim J, Muerdter T E, et al. Pharmacogenetics of UGT1A4, UGT2B7 and UGT2B15 and their influence on tamoxifen disposition in Asian breast cancer patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(10):1239-1250.
- [37] Dezentje V O, Van Blijderveen N J, 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.
- [38] Levesque, E L C. Refining the UGT1A haplotype associated with irinotecan-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/irinotecan-based regimens [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345(1):95-101.
- [39] Nowell S A, Aha J, Rae J M, 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.
- [40] El-Serafi I, Terelius Y, Abedi-Valugerdi M, et al. Flavin-containing monooxygenase 3(FMO3) role in busulphan metabolic pathway[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e187294.
- [41] Hisamuddin I M, Yang V W. Genetic polymorphisms of human flavin-containing monooxygenase 3: implications for drug metabolism and clinical perspectives[J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(6): 635-643.
- [42] Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura C K, et al. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABCG2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(8):1287-1293.
- [43] Li W, Zhang D, Du F, et al. ABCB1 3435TT and ABCG2 421CC genotypes were significantly associated with longer progression-free survival in Chinese breast cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(67):111041-111052.
- [44] Kiyotani K, Mushiroda T, Tsunoda T, et al. A genome-wide association study identifies locus at 10q22 associated with clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients in Japanese[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(7):1665-1672.
- [45] Nick Mulcahy. NCCN recommends only one genomic test for breast Cancer[R/OL]. (2015-03-12) [2018-02-25]. <https://www.medscape.com/viewcollection/33317>.
- [46] Mayo Clinic. Genotyping errors plague CYP2D6 testing for tamoxifen therapy[R/OL]. (2014-12-09) [2018-02-05]. [http://www.newswise.com/articles/mayo-clinic-genotyping-errors-plague-cyp2d6-testing-for-tamoxifen-therapy?ret=/articles/list&channel=&category=latest&page=1&search\[status\]=3&search\[sort\]=date+desc&search\[hasmultimedia\]=](http://www.newswise.com/articles/mayo-clinic-genotyping-errors-plague-cyp2d6-testing-for-tamoxifen-therapy?ret=/articles/list&channel=&category=latest&page=1&search[status]=3&search[sort]=date+desc&search[hasmultimedia]=)

(上接第14页)

- [34] Fowler N, Kahl B S, Lee P, et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3389-3395.
- [35] Furman R R, Martin P, Ruan J, et al. Phase I trial of bortezomib plus R-CHOP in previously untreated patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(23): 5432-5439.
- [36] Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman M S, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2009, 113(24): 6069-6076.
- [37] Elstrom R L, Andemariam B, Martin P, et al. Bortezomib in combination with rituximab, dexamethasone, ifosfamide, cisplatin and etoposide chemimmunotherapy in patients with relapsed and primary refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(8): 1469-1473.
- [38] Blum K A, Johnson J L, Niedzwiecki D, et al. Single agent bortezomib in the treatment of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: cancer and leukemia Group B protocol 50206[J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(7): 1313-1319.
- [39] Trelle S, Sezer O, Naumann R, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for patients with relapsed Hodgkin's lymphoma: results of a prematurely closed phase II study(NCT00148018)[J]. *Haematologica*, 2007, 92(4): 568-569.
- [40] Younes A, Pro B, Fayad L. Experience with bortezomib for the treatment of patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2006, 107(4): 1731-1732.
- [41] Balzarotti M, Brusamolino E, Angelucci E, et al. B-IGEV(bortezomib plus IGEV) versus IGEV before high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a randomized, phase II trial of the Fondazione Italiana Linfomi(FIL)[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(10): 2375-2381.
- [42] Troch M, Jonak C, Mullauer L, et al. A phase II study of bortezomib in patients with MALT lymphoma[J]. *Haematologica*, 2009, 94(5): 738-742.
- [43] Conconi A, Martinelli G, Lopez-Guillermo A, et al. Clinical activity of bortezomib in relapsed/refractory MALT lymphomas: results of a phase II study of the International Extranodal Lymphoma Study Group(IELSG)[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3): 689-695.
- [44] Zinzani P L, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27): 4293-4297.
- [45] Ishitsuka K, Utsunomiya A, Katsuya H, et al. A phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(9): 1219-1223.
- [46] Fanale M, Fayad L, Pro B, et al. Phase I study of bortezomib plus ICE(BICE) for the treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2011, 154(2): 284-286.
- [47] Mendler J H, Kelly J, Voci S, et al. Bortezomib and gemcitabine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(10): 1759-1764.