

**乳腺癌化疗用药检测报告**

**一、基本信息**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **患者信息** | | |
| 姓名：{{姓名}} | 性别：{{性别}} | 年龄：{{年龄}} |
| 临床/病理诊断：{{临床诊断}} | 用药史/治疗史：\*\*\* | |
| 其他信息（基因检测史等）：\*\*\* | | |
| **样本信息** | | |
| 送检单位： \*\*\* | 样本类型：外周血 | 采样部位：\*\*\* |
| 采样日期：{{采样日期}} | 收样日期：{{收样日期 }} | 报告日期：{{报告日期}} |
| 样本编号：{{样本编号}} | 样本状态：符合检测要求 | |

**二、检测项目**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 项目名称 | 检测方法 | 检测仪器 |
| 乳腺癌化疗用药检测 | QPCR+Sanger测序 | Roche LC480II+ABI3730xl |

**三、检测基因列表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **乳腺癌化疗药物相关的基因17个** | | | |
| *GSTP1* | *ABCC4* | *ERCC1* | *CBR3* |
| *SOD2* | *ABCB1* | *ERCC2* | *VEGFA* |
| *MTHFR* | *DPYD* | *TYMS* | *RRM1* |
| *NT5C2* | *CYP2D6* | *TNFSF11* | *CYP19A1* |
| *ESR1* |  |  |  |
| \* 检测化疗相关热点核苷酸多态性 | | | |

**四、化疗用药基因检测结果**

本次实验采用Roche LC480II和ABI3730xl平台进行基因多态性的检测，检测结果解读来源于PharmGKB数据库，详细结果如下：

* 疗效：预期药物疗效，从好到差依次为：较好、适中、较差。
* 代谢：代谢一般指的是药物在患者体内的代谢速度，药物的代谢速率排序为：较快、适中、较慢。
* 不良反应：预期药物不良反应从好到坏依次为：毒副较低、毒副适中、毒副较高。
* 可能会出现药物具体的疗效和不良反应需要综合判断的情况。

| **化疗药物** | **基因** | **位点** | **基因型** | **类别** | **临床提示** | **证据**  **等级** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| {%tr for i in Result %} | | | | | | | |
| {%tr for v in i.detail %} | | | | | | | |
| {% vm %}{{i.Drugs}} | |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | {%tr for k in v.new\_detail %} | | | | | | *{% vm %}{{v.Gene}}* | {{k.rsid}} | {{k.GT}} | {{k.type}} | | {%tr endfor %} | | | | | | | | | {% vm %}{{i.Estimate}} | |  | | --- | | {%tr for k in v.new\_detail %} | | {{k.level}} | | {%tr endfor %} | |
| {%tr endfor %} | | | | | | | |
| {%tr endfor %} | | | | | | | |

**注：**

* 基因名称均采用NCBI-Gene官方命名（Official Symbol）
* 检测位点（rs号）：NCBI里对所有提交的SNP进行分类考证之后都会给出一个rs号(也可称作参考SNP) 并给出 SNP的具体信息，包括前后序列、位置信息以及分布频率。
* 证据等级（Level）的划分：引用自PharmGKB Clinical Annotation Levels of Evidence，1A、1B、2A、2B、3、4分别代表临床注释等级的证据支持程度依次降低。
* 1A：由临床遗传药理学联盟或遗传药理学指南确认，或在遗传药理学研究网络及其它主要卫生系统中已有应用；
* 1B：大量证据支持与多药联合有相关性，且此相关性在不止一项队列研究中具有显著性差异和较强效应量；
* 2A：符合2B等级的定义，且只包含已知的重要药物基因，更有可能具有功能性意义；
* 2B：多项重复性研究中有中等程度证据支持与多药联合具有相关性，但其中一些研究统计学无显著性或效应量较小；
* 3：单一研究中显示具有显著性，或已有多项研究，但缺乏明显证据表明具有相关性；
* 4：证据源自于个案报道、非显著性研究或者体外的分子功能实验研究。

**注：**

* 其他遗传及临床因素也可能影响患者使用推荐药物治疗时的疗效及毒副作用。
* 检测结果综合考虑了每类药物多个位点的检测结果与药物疗效和毒副作用之间的关系以及PharmGKB中的证据等级，仅作为临床医生制定治疗方案时的参考，请根据患者的具体情况制定化疗方案。

**参考文献资料/规范指南：**

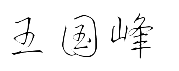
《肿瘤个性化治疗检测技术指南（2015年试行）》 《药物代谢酶及药物作用靶点基因检测技术指南（2015年试行）》

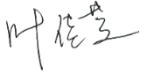
《测序技术的个体化医学检测应用技术指南（2015年试行）》《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》

（检测结果只对本次采集样本负责，如有疑问，请在报告发出后72小时内咨询）



实验人员： 日期：{{收样日期 }}至{{报告日期}}

数据分析： 日期：{{报告日期}}

结果审核： 日期：{{报告日期}}

医师签章： 日期：{{报告日期}}

**附录**

**样本质控情况**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **质控环节** | **质控参数** | **质控标准** |
| DNA质量 | DNA总量 | ＞=100 ng |
| DNA降解程度 | ＞=C级 |
| DNA浓度 | ＞5.0 ng/ul |
| OD260/230 | ＞2.0 |
| 数据质量控制 | 通过 □不通过 | |
| 总体质量评估 | 合格 □不合格 | |

**DNA降解程度判定：**

A级：DNA提取总量在100ng以上，电泳胶图有主带，或降解均匀且降解区域主要集中在5000bp以上。

B级：DNA提取总量在100ng以上，电泳胶图无主带，降解均匀且降解区域主要集中在1500-5000bp之间。

C级：DNA提取总量在300ng以上，电泳胶图无主带，降解均匀且降解区域主要集中在500-1500bp之间。

D级（不合格）：DNA提取总量在100ng到300ng之间，电泳胶图无主带，降解均匀且降解区域主要集中在500-1500bp之间；或降解区域弥散在150-1000bp或集中在500bp以下；或提取总量不足100ng。

**详细的检测结果及临床意义**

* **表柔比星**
* 临床意义

表柔比星作用机制是直接嵌入DNA碱基对之间，干扰转录过程中组织mRNA的形成，从而抑制DNA和RNA的合成。此外，本品对拓扑异构酶II也有抑制作用。为一细胞周期非特异性药物，对多种移植性肿瘤均有效。*GSTP1*编码的谷胱甘肽硫转移酶P1，是一类负责多种致癌物质代谢的酶类家族GSTs中的一员。一般认为，外源性致癌物在体内的代谢有两条途径：一条途径经Ⅰ相代谢酶，如细胞色素P450(CYP450)，外源性致癌物被代谢活化成为终致癌物，再与DNA等大分子物质结合启动致癌过程；另一条途径由II相代谢酶，如谷胱甘肽硫转移酶系(GSTs)，催化还原型谷胱甘肽(GSH)与亲电子物质结合，将之转化为亲水性物质，经尿液或胆汁排出体外，这一过程为解毒反应。研究表明，*GSTP1*基因多态性位点rs1695影响环磷酰胺+表柔比星的疗效和毒副作用。对于rs1695位点基因型为AA和AG的乳腺癌患者，相比于GG基因型，使用环磷酰胺+表柔比星的疗效较好，毒副作用较低。

* 参考文献

1. Zhang B, Tong S U N, Zhang B, et al. Polymorphisms of GSTP1 is associated with differences of chemotherapy response and toxicity in breast cancer[J]. Chinese medical journal, 2011, 124(2): 199-204.

* **多柔比星**
* 临床意义

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，主要有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。*CBR3*基因编码羰基还原酶3，参与体内氧化还原反应，与多柔比星的疗效和毒副作用有关。对于rs8133052位点基因型为AA和AG的乳腺癌患者，相比于GG基因型，使用多柔比星疗效较好，药物代谢较慢，毒副作用较高。

* 参考文献

1. Fan L, Goh B C, Wong C I, et al. Genotype of human carbonyl reductase CBR3 correlates with doxorubicin disposition and toxicity[J]. Pharmacogenetics and genomics, 2008, 18(7): 623-631.

* **环磷酰胺**
* 临床意义

*SOD2*基因编码的抗氧化酶类超氧化物歧化酶（superoxide dismutase2，SOD2）参与调节氧化应激反应及药物的解毒过程，从而影响抗癌药物的疗效。对于rs4880位点基因型为AA的乳腺癌患者，相比于AG和GG基因型，使用环磷酰胺的疗效较好。

*ABCC4*基因编码ATP结合家族亚家族C成员4，参与许多化疗药物的吸收、分布和排泄。研究表明，ABCC4基因多态性位点rs9561778影响环磷酰胺的毒副作用。对于rs9561778位点基因型为GG的乳腺癌患者，相比于GT和TT基因型，使用环磷酰胺的毒副作用较低。对于rs9561778位点基因型为GG的乳腺癌患者，相比于GT和TT基因型，使用环磷酰胺+多柔比星+氟尿嘧啶的毒副作用较低。

*ERCC1*是切除修复交叉互补基因1，是核苷酸剪切修复家族的重要成员，其编码的ERCC1蛋白是核苷酸剪切修复复合体的5’核酸内切酶，参与DNA损伤识别和DNA链的切割，在DNA修复过程中具有重要作用。研究表明，*ERCC1*基因多态性影响环磷酰胺+多柔比星+氟尿嘧啶的毒副作用。对于rs11615位点基因型为AA的乳腺癌患者，相比于AG和GG基因型，使用环磷酰胺+多柔比星+氟尿嘧啶的毒副作用较低。

* 参考文献

1. Glynn S A, Boersma B J, Howe T M, et al. A mitochondrial target sequence polymorphism in manganese superoxide dismutase predicts inferior survival in breast cancer patients treated with cyclophosphamide[J]. Clinical Cancer Research, 2009, 15(12): 4165-4173.
2. Low S K, Kiyotani K, Mushiroda T, et al. Association study of genetic polymorphism in ABCC4 with cyclophosphamide-induced adverse drug reactions in breast cancer patients[J]. Journal of human genetics, 2009, 54(10): 564.
3. Tecza K, Pamula-Pilat J, Lanuszewska J, et al. Pharmacogenetics of toxicity of 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer patients[J]. Oncotarget, 2018, 9(10): 9114.

* **紫杉醇**
* 临床意义

*ABCB1*是ATP结合盒B亚家族成员1转运蛋白基因，编码膜结合蛋白P-糖蛋白 (P-glycopretein,P-gp)，该蛋白为存在于许多生物细胞膜上的一种药物流出转运蛋白，它能把外源性物质泵出细胞外。因此，该蛋白参与紫杉醇的转运外排。对于rs1045642位点基因型为GG的乳腺癌患者，相比于AA和AG基因型，使用紫杉醇的疗效较好。

*SOD2*基因编码的抗氧化酶类超氧化物歧化酶（superoxide dismutase2，SOD2）和谷胱甘肽S转移酶 P1一样，参与调节氧化应激反应及药物的解毒过程。对于rs4880位点基因型为AG和GG基因型的乳腺癌患者，相比于AA基因型，使用紫杉醇的毒副作用较低。

* 参考文献

1. Bosó V, Herrero M J, Santaballa A, et al. SNPs and taxane toxicity in breast cancer patients[J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(15): 1845-1858.
2. Chang H, Rha S Y, Jeung H C, 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]. Annals of Oncology, 2008, 20(2): 272-277.

* **多西他赛**
* 临床意义

*VEGFA*是血管内皮生长因子A，是PDGF/VEGF生长因子家族的成员。研究表明，*VEGFA*基因多态性与多西他赛的疗效有关。对于rs699947位点基因型为AA的乳腺癌患者，相比于CC基因型，使用多西他赛的疗效较好。

*ERCC2*是切除修复交叉互补基因2，参与核苷酸的切除修复和基因转录，在DNA损伤修复中起重要作用。研究表明，*ERCC2*基因多态性位点rs13181影响多西他赛的毒副作用。对于rs13181位点基因型为GG和GT基因型的乳腺癌患者，相比于TT基因型，使用多西他赛的毒副作用较低。

* 参考文献

1. Bosó V, Herrero M J, Santaballa A, et al. SNPs and taxane toxicity in breast cancer patients[J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(15): 1845-1858.
2. Koutras A K, Kotoula V, Papadimitriou C, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms and clinical outcome in patients with metastatic breast cancer treated with weekly docetaxel[J]. The pharmacogenomics journal, 2014, 14(3): 248.

* **顺铂**
* 临床意义

*ERCC1*是切除修复交叉互补基因1，是核苷酸剪切修复家族的重要成员，其编码的ERCC1蛋白是核苷酸剪切修复复合体的5’核酸内切酶，参与DNA损伤识别和DNA链的切割，在DNA修复过程中具有重要作用。研究表明，*ERCC1*基因多态性影响顺铂的疗效和毒副作用。对于rs11615位点基因型为GG的肿瘤患者，相比于AA和AG基因型，使用顺铂的疗效较好，毒副作用较低。

*MTHFR*基因C677T多肽会使亚甲基四氢叶酸还原酶活性降低酶功能缺陷，同时影响顺铂的疗效和毒副作用。对于rs1801133位点基因型为AA的肿瘤患者，相比于AG和GG基因型，使用顺铂的疗效较好，毒副作用较高。

* 参考文献

1. Tzvetkov M V, Behrens G, O’Brien V P, et al. Pharmacogenetic analyses of cisplatin-induced nephrotoxicity indicate a renoprotective effect of ERCC1 polymorphisms[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(10): 1417-1427.
2. Bradbury P A, Kulke M H, Heist R S, et al. Cisplatin pharmacogenetics, DNA repair polymorphisms, and esophageal cancer outcomes[J]. Pharmacogenetics and genomics, 2009, 19(8): 613.
3. Cui L H, Yu Z, Zhang T T, et al. Influence of polymorphisms in MTHFR 677 C→ T, TYMS 3R→ 2R and MTR 2756 A→ G on NSCLC risk and response to platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(6): 797-808.
4. Patiño-García A, Zalacaín M, Marrodán L, et al. Methotrexate in pediatric osteosarcoma: response and toxicity in relation to genetic polymorphisms and dihydrofolate reductase and reduced folate carrier 1 expression[J]. The Journal of pediatrics, 2009, 154(5): 688-693.

* **卡铂**
* 临床意义

*MTHFR*基因C677T多肽会使亚甲基四氢叶酸还原酶活性降低酶功能缺陷，同时影响卡铂的疗效和毒副作用。对于rs1801133位点基因型为AA的肿瘤患者，相比于AG和GG基因型，使用卡铂的疗效较好，毒副作用较高。

*ERCC1*是切除修复交叉互补基因1，是核苷酸剪切修复家族的重要成员，其编码的ERCC1蛋白是核苷酸剪切修复复合体的5’核酸内切酶，参与DNA损伤识别和DNA链的切割，在DNA修复过程中具有重要作用。研究表明，*ERCC1*基因多态性影响卡铂的疗效和毒副作用。对于rs11615位点基因型为GG的肿瘤患者，相比于AA和AG基因型，使用卡铂的疗效较好，毒副作用较低。

* 参考文献

1. Stoehlmacher J, Park D J, Zhang W, et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer[J]. British journal of cancer, 2004, 91(2): 344.
2. Cui L H, Yu Z, Zhang T T, et al. Influence of polymorphisms in MTHFR 677 C→ T, TYMS 3R→ 2R and MTR 2756 A→ G on NSCLC risk and response to platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC[J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(6): 797-808.

* **卡培他滨**
* 临床意义

*TYMS*基因编码人胸苷酸合成酶，该酶是细胞中胸苷酸合成途径的唯一限速酶，对于肿瘤细胞的不断增生发挥着至关重要的作用，该酶多态性影响卡培他滨的疗效和毒副作用。对于rs151264360位点基因型为 TTAAAG/del和del/del 的肿瘤患者，相比于TTAAAG/TTAAAG基因型，使用卡培他滨的疗效较好，毒副作用较高。

*DPYD*基因编码的二氢嘧啶脱氢酶是5-FU分解代谢的限速酶，卡培他滨在体内经代谢生成5-FU从而发挥抗肿瘤作用。该基因突变导致该酶活性降低，从而影响5-FU的代谢速度，进而影响卡培他滨的用药剂量。对于rs3918290位点基因型为CC的肿瘤患者，相比于CT或TT基因型，使用卡培他滨的药物代谢较快，毒副作用较低。对于rs67376798位点基因型为TT的肿瘤患者，相比于AA或AT基因型，使用卡培他滨的药物代谢较快，毒副作用较低。

* 参考文献

1. Etienne-Grimaldi M C, Boyer J C, Béroud C, et al. New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine[J]. PloS one, 2017, 12(5): e0175998.
2. SaiF M W. 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.
3. Milano G. Highlight on DPYD gene polymorphisms and treatment by capecitabine[J]. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2016, 76(sup245): S30-S33.
4. Loganayagam A, Hernandez M A, Corrigan A, et al. Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity[J]. British journal of cancer, 2013, 108(12): 2505.

* **氟尿嘧啶**
* 临床意义

*TYMS*基因编码人胸苷酸合成酶，该酶是细胞中胸苷酸合成途径的唯一限速酶，对于肿瘤细胞的不断增生发挥着至关重要的作用，该酶多态性影响氟尿嘧啶的疗效和毒副作用。对于rs151264360位点基因型为 TTAAAG/del和del/del 的肿瘤患者，相比于TTAAAG/TTAAAG基因型，使用氟尿嘧啶的疗效较好，毒副作用较高。

*DPYD*基因编码的二氢嘧啶脱氢酶是5-FU分解代谢的限速酶，其活性的高低将影响5-FU的代谢速度，从而影响氟尿嘧啶的毒副作用。研究表明，*DPYD*基因多态性影响氟尿嘧啶的毒副作用。对于rs67376798位点基因型为TT的肿瘤患者，相比于AA或AT基因型，使用氟尿嘧啶的药物代谢较快，毒副作用较低。对于rs3918290位点基因型为CC的肿瘤患者，相比于CT或TT基因型，使用氟尿嘧啶的药物代谢较快，毒副作用较低。

* 参考文献

1. SaiF M W. 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.
2. Kleibl Z, Fidlerova J, Kleiblova P, et al. Influence of dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) coding sequence variants on the development of fluoropyrimidine-related toxicity in patients with high-grade toxicity and patients with excellent tolerance of fluoropyrimidine-based chemotherapy[J]. Neoplasma, 2009, 56(4): 303.
3. Van Kuilenburg A B P, Maring J G, Schalhorn A, et al. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil in patients heterozygous for the IVS14+ 1G> A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene[J]. Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids, 2008, 27(6-7): 692-698.
4. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance[J]. Molecular cancer therapeutics, 2006, 5(11): 2895-2904.
5. Loganayagam A, Hernandez M A, Corrigan A, et al. Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity[J]. British journal of cancer, 2013, 108(12): 2505.

* **吉西他滨**
* 临床意义

*RRM1*基因编码的核糖核苷酸还原酶催化 M1 亚单位参与吉西他滨在体内的代谢，RRM1基因多态性位点影响吉西他滨的疗效和毒副作用。对于rs9937位点基因型为AG和GG基因型的肿瘤患者，相比于AA基因型，使用吉西他滨的疗效较好，毒副作用较低。对于rs1042858位点基因型为AA和AG基因型的乳腺癌患者，相比于GG基因型，使用吉西他滨的毒副作用较低。

*NT5C2*基因编码细胞内5’-核苷酸酶II，该酶参与吉西他滨在体内的代谢清除。对于rs11598702位点基因型为CC和CT基因型的肿瘤患者，相比于TT基因型，吉西他滨的药物代谢较快。

* 参考文献

1. Rha S Y, Jeung H C, Choi Y H, et al. An association between RRM1 haplotype and gemcitabine-induced neutropenia in breast cancer patients[J]. The Oncologist, 2007, 12(6): 622-630.
2. Mitra A K, Kirstein M N, Khatri A, et al. Pathway-based pharmacogenomics of gemcitabine pharmacokinetics in patients with solid tumors[J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(9): 1009-1021.
3. Khatri A, Williams B W, Fisher J, et al. SLC28A3 genotype and gemcitabine rate of infusion affect dFdCTP metabolite disposition in patients with solid tumours[J]. British journal of cancer, 2014, 110(2): 304.
4. Tanaka M, Javle M, Dong X, et al. Gemcitabine metabolic and transporter gene polymorphisms are associated with drug toxicity and efficacy in patients with locally advanced pancreatic cancer[J]. Cancer, 2010, 116(22): 5325-5335.

* **甲氨蝶呤**
* 临床意义

*MTHFR*基因C677T（rs1801133）多肽会使亚甲基四氢叶酸还原酶活性降低酶功能缺陷，导致了血液中5-甲基四氢叶酸的降低和同型半胱氨酸的堆积，使得作为甲基供体的蛋氨酸合成障碍，最终引起DNA的甲基化水平异常，干扰DNA合成和DNA损伤修复，从而影响甲氨蝶呤的疗效和毒副作用。对于rs1801133位点基因型为GG的肿瘤患者，相比于AA和AG基因型，使用甲氨蝶呤的疗效较好，毒副作用较低。

* 参考文献

1. Suthandiram S, Gan G G, Zain S M, et al. Effect of polymorphisms within methotrexate pathway genes on methotrexate toxicity and plasma levels in adults with hematological malignancies[J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(11): 1479-1494.
2. He H R, Chen S Y, You H S, et al. Association between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and the relapse of acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis[J]. The pharmacogenomics journal, 2014, 14(5): 432.

* **他莫昔芬**
* 临床意义

他莫西芬主要代谢产物是N-去甲基他莫西芬和4-羟他莫西芬。其中CYP2D6酶主要参与4-羟他莫西芬的生成。*CYP2D6*基因多态性影响CYP2D6酶活性，从而影响他莫西芬的血药浓度。研究表明，*CYP2D6*基因多态性影响他莫西芬的疗效和毒副作用。对于rs3892097位点基因型为CC和CT的乳腺癌患者，相比于TT基因型，使用他莫昔芬的疗效较好，毒副作用较高。

* 参考文献

1. Goetz M P, Rae J M, Suman V J, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes[J]. Journal of Clinical Oncology, 2005, 23(36): 9312-9318.

* **来曲唑**
* 临床意义

来曲唑通过抑制芳香化酶使雌激素水平下降，从而消除雌激素对肿瘤生长的刺激作用。*CYP19A1*基因编码CYP450家族的CYP19A1酶，参与体内激素循环体系，是芳香化酶抑制剂的作用底物。常用的芳香化酶抑制剂：依西美坦、来曲唑、阿那曲唑。研究表明，该基因的多态性rs4646影响来曲唑的疗效。对于rs4646位点基因型为AC和CC的乳腺癌患者，相比于AA基因型，使用来曲唑的疗效绝经后较好、绝经前较差。

*TNFSF11*为肿瘤坏死因子配体超家族成员11，研究表明，TNFSF11基因多态性位点影响来曲唑的毒副作用。对于rs7984870位点基因型为CG和GG基因型的乳腺癌患者，相比于CC基因型，使用来曲唑的毒副作用较低。

* 参考文献

1. Wang J, Lu K, Song Y, et al. RANKL and OPG polymorphisms are associated with aromatase inhibitor-related musculoskeletal adverse events in Chinese Han breast cancer patients[J]. PloS one, 2015, 10(7): e0133964.
2. Shao X, Guo Y, Xu X, et al. The CYP19 RS4646 Polymorphism Is Related to the Prognosis of Stage I–II and Operable Stage III Breast Cancer[J]. PloS one, 2015, 10(3): e0121535.

* **阿那曲唑**
* 临床意义

阿那曲唑可抑制绝经期后患者肾上腺中生成的雄烯二酮转化为雌酮，从而明显地降低血浆雌激素水平，产生抑制乳腺肿瘤生长的作用。*CYP19A1*基因编码CYP450家族的CYP19A1酶，参与体内激素循环体系，是芳香化酶抑制剂的作用底物。常用的芳香化酶抑制剂：依西美坦、来曲唑、阿那曲唑。研究表明，该基因的多态性rs4646影响阿那曲唑的疗效。对于rs4646位点基因型为AC和CC的乳腺癌患者，相比于AA基因型，使用阿那曲唑的疗效绝经后较好、绝经前较差。

*TNFSF11*为肿瘤坏死因子配体超家族成员11，研究表明，*TNFSF11*基因多态性位点影响阿那曲唑的毒副作用。对于rs7984870位点基因型为CG和GG基因型的乳腺癌患者，相比于CC基因型，使用阿那曲唑的毒副作用较低。

* 参考文献

1. Wang J, Lu K, Song Y, et al. RANKL and OPG polymorphisms are associated with aromatase inhibitor-related musculoskeletal adverse events in Chinese Han breast cancer patients[J]. PloS one, 2015, 10(7): e0133964.
2. Shao X, Guo Y, Xu X, et al. The CYP19 RS4646 Polymorphism Is Related to the Prognosis of Stage I–II and Operable Stage III Breast Cancer[J]. PloS one, 2015, 10(3): e0121535.

* **依西美坦**
* 临床意义

*CYP19A1*基因编码CYP450家族的CYP19A1酶，参与体内激素循环体系，是芳香化酶抑制剂的作用底物。研究表明，该基因的多态性影响依西美坦的毒副作用。对于rs7176005位点基因型为CC和CT基因型的绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者，相比于TT基因型，使用依西美坦的毒副作用较低。

*ESR1*基因编码雌激素受体，研究表明，该基因多态性影响芳香化酶抑制剂依西美坦的毒副作用。对于rs2813543位点基因型为AA基因型的乳腺癌患者，相比于AG和GG基因型，使用依西美坦的毒副作用较低。

* 参考文献

1. Fontein D B Y, Houtsma D, Nortier J W R, et al. Germline variants in the CYP19A1 gene are related to specific adverse events in aromatase inhibitor users: a substudy of Dutch patients in the TEAM trial[J]. Breast cancer research and treatment, 2014, 144(3): 599-606.
2. Ass Oesterreich S, Henry N L, Kidwell K M, et al. Associations between genetic variants and the effect of letrozole and exemestane on bone mass and bone turnover[J]. Breast cancer research and treatment, 2015, 154(2): 263-273.

**浙 江 圣 庭 医 学 检 验 有 限 公 司**

**地址：浙江省台州市黄岩区王西路41号4号楼**



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 网址：<http://www.shengtinggroup.com> | [邮箱：info@shengtinggroup.com](mailto:info@shengtinggroup.com) | 咨询电话：0571-88150531 |