

网络出版时间: 2018-8-10 15:56 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20180808.1718.027.html>

激素受体阳性乳腺癌患者 CYP2D6 基因多态性及拷贝数变异与他莫昔芬治疗预后的相关性研究

李涌涛¹, 齐新海², 巴合提·哈立亚³, 张明帅¹, 蒋威华¹, 王晓文¹, 甫拉提·吾瓦力汗¹

摘要 目的 探讨激素受体阳性乳腺癌患者 CYP2D6 基因多态拷贝数变异与他莫昔芬治疗预后的相关性。方法 选取接受手术治疗的激素受体阳性乳腺癌患者 253 例, 采用 TaqMan 实时荧光定量 PCR 技术和 AccuCopyTM 多重基因拷贝数检测技术进行 CYP2D6 基因多态性及拷贝数变异检测。结果 97.6% (247/253) 的患者检测到了 CYP2D6 等位基因多态性或拷贝数变异情况, CYP2D6 基因多拷贝的发生率为 14.3% (36/253), 其中功能型等位基因(*1, *2) 多拷贝表达发生率约 2.8% (7/253)。UM 型患者 7 例均为 CYP2D6 功能等位基因*1, *2 多拷贝所致, 均在无复发转移组检测到, 而复发转移组未发现, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 存在功能等位基因*1, *2 多拷贝的乳腺癌超快代谢型患者, 在服用他莫昔芬治疗后效果更好, 为他莫昔芬个体化治疗的进一步研究提供了一定依据。

关键词 乳腺肿瘤; 他莫昔芬; CYP2D6; 基因多态性; 代谢表型; 拷贝数变异

中图分类号 R 737.9

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)10-1614-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.10.027

我国乳腺癌发病率呈现逐年上升趋势, 已成为女性高发的恶性肿瘤, 其中 2/3 以上的乳腺癌患者雌激素受体阳性, 其发生发展与患者体内雌激素相关^[1]。与此相对应, 乳腺癌的内分泌治疗临床疗效确定、耐受性好, 同时经济、便于患者持久服用, 是乳腺癌的重要治疗手段。在激素敏感性乳腺癌的辅助治疗中, 他莫昔芬在乳腺癌内分泌治疗领域一直占有主导地位, 但是临床上约有 30%~50% 的乳腺癌患者对他莫昔芬发生耐药^[2], 近年来, 他莫昔芬药物代谢酶之一细胞色素氧化酶 P450 2D6 (cyto-

chrome P450 2D6, CYP2D6) 遗传多态变异对他莫昔芬的疗效及复发率和生存期具有明显相关性, 该实验对不同结局的激素敏感性乳腺癌患者 CYP2D6 基因单核苷酸多态性和拷贝数变异情况进行研究, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取来自 2008 年 1 月~2012 年 12 月在新疆医科大学附属肿瘤医院接受手术的乳腺癌患者, 患者均有明确的乳腺癌病理诊断, 均为浸润性乳腺癌, 其激素受体阳性, 且表达均在 10% 以上, 人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 阳性的患者均接受曲妥珠单抗治疗 1 年, 所有患者在化疗或放疗结束后口服他莫昔芬进行内分泌治疗。所有患者在进行内分泌治疗前 (即接受规范化的化疗或放疗结束后) 进行了相关的检查, 无复发或转移的临床征象, 所有患者服用他莫昔芬时间超过 6 个月。本研究通过新疆医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审查, 所有患者签署知情同意书。共纳入 253 例乳腺癌患者进行 CYP2D6 基因分型和拷贝数变异检测, 这些患者均为女性, 年龄 28~67 岁, 其中汉族 126 例, 维吾尔族 78 例, 哈萨克族 49 例; 病理类型浸润性导管癌 239 例, 浸润性小叶癌 12 例, 髓样癌 1 例, 黏液癌 1 例。患者相关临床病理资料见表 1。

1.2 乳腺癌预后的判定及分组 局部复发是指在患侧乳腺或胸壁发现复发灶, 且均活检证实, 同时将患侧所属区域经活检证实的肿大淋巴结也定位局部复发。转移是指非患侧所属区域经活检证实的肿大淋巴结, 或远处器官, 以活检病理结果作为诊断依据, 不易再次病理活检的以前影像学资料作为转移诊断依据。依据此标准入组的乳腺癌患者分为无复发转移组和复发转移组, 各 141 例、112 例。

1.3 CYP2D6 基因分型和拷贝数变异检测 留取患者 5 ml 外周静脉血, 保存在 4℃ 的 10 ml EDTA 抗凝管中。定期进行 DNA 提取。对 CYP2D6 基因的编码区、外显子内含子拼接区进行 PCR 扩增, 引

2018-05-11 接收

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (编号: 2015211C117)

作者单位: ¹ 新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺外科, 乌鲁木齐 830011

² 新疆库尔勒市第一人民医院乳腺外科, 库尔勒 841000

³ 新疆医科大学第一附属医院放射科, 乌鲁木齐 830054

作者简介: 李涌涛, 男, 副主任医师;

甫拉提·吾瓦力汗, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: bolatihao@sohu.com

物序列依据条件和要求进行设定。总体积 25 μ l 的 PCR 反应体系包括以下成分: 100 ng 基因组 DNA, 15 mmol/L $MgCl_2$, 50 mmol/L KCl, 10 mmol/L Tris-HCl (pH 8.3), 200 μ mol/L dNTPs, 0.5 μ mol/L 引物, 0.2 μ l TaqDNA 聚合酶 (5 U/ μ l) (美国 Clontech 公司)。PCR 反应条件: 95 $^{\circ}C$ 5 min 预变性后, 进行 35 个周期的循环 (94 $^{\circ}C$ 30 s, 55 $^{\circ}C$ 45 s, 72 $^{\circ}C$ 1 min, 最后一步 72 $^{\circ}C$ 5 min)。

CYP2D6 基因分型采用 TaqMan 实时荧光定量 PCR 技术。CYP2D6 基因拷贝数测定采用上海天昊公司的 AccuCopyTM 多重基因拷贝数检测试剂盒进行检测。

1.4 CYP2D6 的等位基因及相应的代谢表型划分

CYP2D6 的等位基因与表型相关性参考人类细胞色素 P450 等位基因命名的信息委员会的网站 (<http://www.cypalleles.ki.se>)。CYP2D6 代谢表型的划分参考 CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) 关于药物基因组学的网站 (<https://www.pharmgkb.org>)。依据 CPIC 指南将 CYP2D6 药物代谢表型分为: 超快代谢型 (ultrapid metabolizers, UM)、泛代谢型 (extensive metabolizers, EM)、中间代谢型 (intermedia metabolizers, IM) 和弱代谢表型 (poor metabolizers, PM)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析。本研究所有数据为计数资料, 两组患者的基线特征比较、不同预后乳腺癌患者 CYP2D6 等位基因分布频率、代谢表型及拷贝数变异情况的比较均采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者临床病理特征及基线特征情况比较 将两组患者的年龄、月经情况、民族、分期、Her-2 情况、组织学分级进行比较, 差异无统计学意义, 基线特征基本一致。

2.2 不同预后乳腺癌患者的 CYP2D6 等位基因多态性及拷贝数检测结果 全部 253 例乳腺癌患者, 无复发转移组有 4 例患者、复发转移组有 2 例患者血标本未检测到 CYP2D6 等位基因突变, 即 97.6% (247/253) 的患者都检测到了 CYP2D6 等位基因多态性或拷贝数变异情况。CYP2D6 基因多拷贝的发生率为 14.3% (36/253), 其中功能型等位基因 (*1、*2) 多拷贝表达发生率约 2.8% (7/253)。依据 CPIC 指南关于等位基因突变对 CYP2D6 酶活性的影响, 将 CYP2D6 的等位基因及相应的代谢表型

划分 PM、IM、EM、UM 四型, 无复发转移组与复发转移组患者 PM 型分别为 0.73% (1/141)、1.82% (2/112), IM 型分别为 10.22% (14/141)、12.73% (14/112), EM 型分别为 83.94% (115/141)、85.45% (94/112), UM 型分别为 5.11% (7/141)、0 (0/112)。见表 2。

表 1 两组患者的基线特征情况比较 (n)

因素	无复发转移组 (n = 141)	复发转移组 (n = 112)	χ^2 值	P 值
月经情况				
绝经	31	17	1.882	0.17
未绝经	110	95		
年龄 (岁)				
≤ 35	30	18	3.494	0.174
35 ~ 50	69	68		
> 50	42	26		
民族				
汉族	72	54	0.222	0.895
维吾尔族	42	36		
哈萨克族	27	22		
分期				
I	32	19	3.934	0.14
II	88	66		
III	21	27		
Her-2				
阴性	116	82	3.008	0.083
阳性	25	30		
组织学分级				
1 级	8	1	4.168	0.124
2 级	102	75		
3 级	31	36		

2.3 不同预后乳腺癌患者 CYP2D6 基因代谢表型的比较 UM 型 CYP2D6 代谢表型患者共 7 例, 均为功能等位基因 *1、*2 多拷贝所致。无复发转移组与复发转移组乳腺癌患者 CYP2D6 代谢表型分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

但是分别将不同代谢表型在两组患者中的表达变异进行比较 (表 4), 结果显示无复发转移组有 7 例 UM, 而复发转移组未发现有 UM, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。即存在功能等位基因 *1、*2 多拷贝的乳腺癌患者, 在服用他莫昔芬治疗后, 效果更好。

2.4 不同预后乳腺癌患者 CYP2D6 基因拷贝数变异的比较 CYP2D6 基因除有单核苷酸多态性外, 还存在拷贝数变异情况, 因此又依据 CYP2D6 不同等位基因的拷贝数情况, 对不同预后乳腺癌患者进行比较, 结果见表 5, 可见不同预后两组乳腺癌患者 CYP2D6 基因拷贝数变异的差异无统计学意义。

表2 不同预后乳腺癌患者的 CYP2D6 等位基因分型及代谢表型结果

CYP2D6 等位基因	代谢表型	无复发转移(<i>n</i>)	复发转移(<i>n</i>)	CYP2D6 等位基因	代谢表型	无复发转移(<i>n</i>)	复发转移(<i>n</i>)
* 4/* 4	PM	0	1	* 1 × 2/* 36	EM	1	0
* 4/* 5	PM	1	0	* 1/* 10 × 2	EM	9	7
* 5/* 5	PM	0	1	* 2/* 2	EM	1	1
* 4/* 10	IM	1	1	* 2/* 4	EM	1	1
* 4/* 17	IM	0	1	* 2/* 4 × 3	EM	1	0
* 4/* 35	IM	0	1	* 2/* 5	EM	2	1
* 4/* 41	IM	0	1	* 2/* 10	EM	10	8
* 4 × 2/* 36	IM	1	0	* 2/* 17	EM	1	0
* 5/* 10	IM	0	1	* 2/* 41	EM	1	2
* 5/* 17	IM	1	0	* 2/* 4	EM	1	1
* 9/* 10	IM	1	2	* 2/* 9	EM	1	1
* 10/* 10	IM	2	2	* 2/* 10	EM	8	5
* 10/* 41	IM	3	1	* 2/* 41	EM	1	1
* 10/* 36	IM	2	2	* 10/* 17	EM	4	3
(* 10/* 36) × 2	IM	1	1	* 10/* 41	EM	5	3
* 36/* 41 × 2	IM	2	1	* 10 × 2/* 41	EM	2	2
* 1/* 1	EM	28	26	* 17/* 41	EM	1	0
* 1/* 2	EM	12	11	* 41/* 41	EM	1	0
* 1/* 4	EM	2	1	* 1/* 1 × 2	UM	1	0
* 1/* 5	EM	1	2	* 1 × 2/* 2	UM	1	0
* 1/* 10	EM	16	15	* 1/* 2 × 2	UM	1	0
* 1/* 17	EM	1	0	* 1 × 3/* 36	UM	1	0
* 1/* 35	EM	1	1	* 2 × 3/* 10	UM	1	0
* 1/* 41	EM	2	2	* 2/* 2 × 2	UM	1	0
* 1 × 2/* 4	EM	1	0	(* 2/* 36) × 2	UM	1	0

表3 不同预后乳腺癌患者 CYP2D6 基因代谢表型的比较 [*n* (%)]

组别	代谢表型				χ^2 值	<i>P</i> 值
	PM	IM	EM	UM		
无复发转移	1(0.73)	14(10.22)	115(83.94)	7(5.11)	6.57	0.087
复发转移	2(1.82)	14(12.73)	94(85.45)	0(0.0)		

表4 不同代谢表型在不同预后乳腺癌患者中的表达变异比较(*n*)

代谢表型	无复发转移组(<i>n</i> = 137)	复发转移组(<i>n</i> = 110)	χ^2 值	<i>P</i> 值
PM	1	2	0.602	0.438
IM	14	14	0.382	0.537
EM	115	94	0.107	0.743
UM	7	0	5.784	0.016

表5 不同预后乳腺癌患者 CYP2D6 基因拷贝数变异的比较

组别	拷贝数					χ^2 值	<i>P</i> 值
	0	1	2	3	4		
无复发转移	0(0)	5(3.65)	107(78.10)	20(14.60)	5(3.65)	5.061	0.281
复发转移	1(0.91)	4(3.64)	94(85.45)	10(9.10)	1(0.91)		

3 讨论

新疆作为西部欠发达地区,在激素敏感性乳腺癌的辅助治疗中,他莫昔芬由于经济、便于患者持久服用,在乳腺癌内分泌治疗领域一直占有主导地位。但是临床上约有 30% ~ 50% 的乳腺癌患者对他莫昔芬发生耐药^[3-4]。CYP2D6 是细胞色素氧化酶

P450 酶系中的一个重要成员,是他莫昔芬在体内代谢的关键酶^[5],相关研究^[6]显示其具有基因多态性,目前已经发现并命名了 70 多个等位基因。而 CYP2D6 基因遗传多态变异则很可能是导致他莫昔芬疗效及不良反应的内在因素。在本研究中,253 例新疆地区激素受体阳性乳腺癌患者的 CYP2D6 基因单核苷酸多态性及拷贝数变异情况进行检测,

97.6% (247/253) 的患者都检测到了 CYP2D6 等位基因多态性或拷贝数变异情况。

在人体内,4-羟基他莫昔芬和 4-羟-N-去甲基他莫昔芬与雌激素受体的亲和力显著高于他莫昔芬,是体内抗雌激素的主要活化成分^[1]。在 CYP2D6 代谢酶的介导下,他莫昔芬和 N-去甲基他莫昔芬形成 4-羟基他莫昔芬和 4-羟-N-去甲基他莫昔芬。依据 CPIC 关于 CYP2D6 药物代谢表型指南,将研究的乳腺癌患者分为 UM、EM、IM 和 PM^[2]。相关研究^[3-10]显示,携带 CYP2D6 基因多拷贝的超快代谢型个体的 4-羟基他莫昔芬和 4-羟-N-去甲基他莫昔芬成分显著高于快代谢型及慢代谢型个体,这揭示超快代谢型个体用他莫昔芬治疗效果会更好。本研究显示预后好的无复发转移组,有 7 例 UM,而复发转移组未发现有 UM,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。这个结果显示存在功能等位基因*1、*2 多拷贝的乳腺癌患者,在服用他莫昔芬治疗后,效果更好。这个结果与意大利的一项他莫昔芬预防试验^[11]和德国的一项关于不同基因分型个体接受他莫昔芬治疗效果^[12]的研究结论相一致。

CYP2D6 基因突变发生的主要原因除了有单核苷酸变异(碱基的插入、删除或重组),还存在拷贝数变异(copy number variations,CNVs),即大片段基因的缺失以及基因的复制或扩增^[13]。CYP2D6 基因 CNVs 可以引起重要的代谢表型多态性。比如功能型等位基因(*1、*2)多拷贝表达可以引起酶的活性增加。相关研究^[4]报道,在高加索人及亚洲人中,CYP2D6 *1×2、CYP2D6 *2×2 的发生率约为 0.5%~1.5%,而在非洲人群中约为 1.6%~3.3%。在本研究中,CYP2D6 基因多拷贝的发生率为 14.3% (36/253),其中功能型等位基因(*1、*2)多拷贝表达发生率约 2.8% (7/253),UM 型 CYP2D6 代谢表型患者均为功能等位基因*1、*2 多拷贝所致。将不同预后的乳腺癌患者分为两组,分别将这两组患者的拷贝数情况进行比较,差异无统计学意义。因为 CYP2D6 功能基因多拷贝变异发生率低,本研究样本例数相对较少,还需要更多样本量的试验去进一步的探索。

本研究结果提示,存在功能等位基因*1、*2 多拷贝的乳腺癌超快代谢型患者,在服用他莫昔芬治疗后,效果更好。但 CYP2D6 功能基因多拷贝变异发生率低,需要更大的样本量去研究验证。CYP2D6 基因的多态性及拷贝数变异情况在指导临床他莫昔芬用药、预测药物疗效等方面具有重要意义。后期

还需要进一步的研究该基因的多态性及拷贝数变异情况,为他莫昔芬个体化治疗、提高治疗有效性和改善患者生存率提供理论依据。

参考文献

- [1] 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): 1687-717.
- [2] Jeselsohn R, De Angelis C, Brown M, et al. The evolving role of the estrogen receptor mutations in endocrine therapy-resistant breast cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2017, 19(5): 35.
- [3] Brunham L R, Chan S L, Li R, et al. Pharmacogenomic diversity in Singaporean populations and Europeans [J]. Pharmacogenomics J, 2014, 14(6): 555-63.
- [4] 金伟,袁媛,汤继春,等. 他莫昔芬与辛伐他汀对人乳腺癌细胞 MCF-7 的协同效应及机制 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(5): 677-81.
- [5] Leandro-García L J, Leskela S, Montero-Conde C, et al. Determination of CYP2D6 gene copy number by multiplex polymerase chain reaction analysis [J]. Anal Biochem, 2009, 389(1): 74-6.
- [6] He Y, Hoskins J M, McLeod H L. Copy number variants in pharmacogenetic genes [J]. Trends Mol Med, 2011, 17(5): 244-51.
- [7] Desta Z, Ward B A, Soukhova N V, et al. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system *in vitro*: prominent roles for CYP3A and CYP2D6 [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 310(3): 1062-75.
- [8] Hicks J K, Bishop J R, Sangkuhl K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors [J]. Clin Pharmacol Ther, 2015, 98(2): 127-34.
- [9] Marceuth L A, Deal A M, Van Wieren E, et al. Comprehensive assessment of cytochromes P450 and transporter genetics with endoxifen concentration during tamoxifen treatment [J]. Pharmacogenet Genomics, 2017, 27(11): 402-9.
- [10] Yarlagaadda A, Rosenblatt K P, Clayton A H. Single nucleotide polymorphisms and the central nervous system: potential biomarkers in identifying suicide risk [J]. Innov Clin Neurosci, 2017, 14(5-6): 21-4.
- [11] Serrano D, Lazzaroni M, Zamboni C F, et al. Efficacy of tamoxifen based on cytochrome P450 2D6, CYP2C19 and SULT1A1 genotype in the Italian tamoxifen prevention trial [J]. Pharmacogenomics J, 2011, 11(2): 100-7.
- [12] Schroth W, Hamann U, Fasching P A, et al. CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(17): 4468-77.
- [13] Ramamoorthy A, Skaar T C. Gene copy number variations: it is important to determine which allele is affected [J]. Pharmacogenomics, 2011, 12(3): 299-301.

网络出版时间: 2018-8-10 15:56 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20180808.1718.028.html>

上颌中切牙牙槽骨厚度与牙周组织破坏的关系

李小红¹, 王国芳¹, 崔晓宇¹, 张 朋¹, 李冬雪¹, 轩亚茹²

摘要 目的 评估上颌中切牙牙槽骨厚度与牙周组织破坏的关系。方法 随机选取 99 颗上颌中切牙, 记录牙齿唇侧、腭侧、近中、远中四个位点牙周袋探诊深度(PD)、临床附着丧失(CAL)、出血指数(BI); 锥形束 CT(CBCT) 测量牙齿釉质牙骨质界(CEJ)下 4、6、8 mm 处唇侧牙槽骨厚度(LBT)、腭侧牙槽骨厚度(PBT)、近中牙槽骨厚度(MBT)、远中牙槽

骨厚度(DBT); 统计学分析牙槽骨厚度与牙周临床指标的关联性。结果 上颌中切牙 CEJ 下 4、6、8 mm 处 LBT、PBT、MBT、DBT 分别与 CAL、BI 呈负相关性($P < 0.05$), 与 PD 无相关性($P > 0.05$)。结论 上颌中切牙牙槽骨厚度与牙周组织破坏有一定的相关性, 牙槽骨厚度可能作为一种局部解剖因素在牙周炎的发生、发展中起一定的促进作用。

关键词 锥形束 CT; 牙槽骨厚度; 牙周破坏

中图分类号 R 781.4

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)10-1618-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.10.028

2018-05-03 接收

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(编号: 16A320082)

作者单位: ¹ 郑州大学第一附属医院口腔科; ² 郑州人民医院口腔科, 郑州 450052

作者简介: 李小红, 女, 硕士研究生;

王国芳, 女, 博士, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: wg-fdxz2003@163.com

牙菌斑微生物是牙周组织发生炎症和破坏的始动因子, 某些牙体或牙周的发育异常或解剖缺陷会促进或利于牙菌斑微生物的堆积, 为牙周疾病发生

Correlation between the difference of CYP2D6 gene polymorphism and copy number variation and prognosis of tamoxifen therapy in patients with hormone receptor positive breast cancer

Li Yongtao¹, Qi Xinhai², Baheti · Haliya³, et al

(¹ Dept of Breast Surgery, The Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011;

² Dept of Breast Surgery, The First People's Hospital of Kurla, Kurla 841000;

³ Dept of Radiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054)

Abstract Objective To investigate the polymorphism and copy number variation of CYP2D6 gene in different prognostic hormone receptor positive breast cancer patients. **Methods** 253 patients with hormone receptor-positive breast cancer were selected. TaqMan real-time fluorescence quantitative PCR technology and AccuCopy™ multigene copy number detection technology were used to detect CYP2D6 gene polymorphism and copy number variation detection. **Results** Patients with 97.6% (247/253) detected the CYP2D6 allele polymorphism or copy number variation. The incidence of multiple copies of CYP2D6 gene was 14.3% (36/253), and the rate of multiple copies of functional allele (*1, *2) was about 2.8% (7/253). 7 patients of UM were all caused by multiple copies of CYP2D6 function allele *1 and *2. They were detected in the group without recurrence and metastasis, while no recurrence was found in the recurrence and metastasis group. The difference between the two groups was statistically significant. **Conclusion** The patients with breast cancer who have the functional alleles *1, *2 and multiple copies of breast cancer have better effect after tamoxifen treatment, which provides a basis for further research on the individualized treatment of tamoxifen.

Key words breast carcinoma; tamoxifen; CYP2D6; gene polymorphism; metabolic phenotype; copy number variation