

REVISIÓN

Farmacogenética en el cáncer de mama: implicaciones de los genes del citocromo p450 en la supervivencia libre de la enfermedad en las mujeres jóvenes



Miguel Trujillo-Martínez^{a,b}, Liliana Gómez-Flores-Ramos^{c,d},
Luisa María Sánchez-Zamorano^{c,*}, Nancy Reynoso-Noverón^e,
Lizbeth Grimaldo^f, Cidronio Albavera-Hernández^g y Lourdes Flores-Luna^c

^a Instituto Nacional de Salud Pública, Escuela de Salud Pública de México, Cuernavaca, Mor, México

^b Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona con Medicina Familiar, Morelos, Cuernavaca, Mor, México

^c Instituto Nacional de Salud Pública, Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, Cuernavaca, Mor, México

^d Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Programa Cátedras CONACyT, Ciudad de México, México

^e Instituto Nacional de Cancerología, México

^f Departamento de Biología Celular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

^g Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional con Medicina Familiar Morelos, México

Recibido el 1 de septiembre de 2020; aceptado el 23 de diciembre de 2020

Disponible en Internet el 29 de enero de 2021

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Mujeres jóvenes;
Citocromo P450;
Farmacogenética

Resumen Las mujeres jóvenes (≤ 40 años) con cáncer de mama suelen tener un peor pronóstico que las mujeres posmenopáusicas, con repercusiones reproductivas y familiares importantes. El tratamiento quimioterapéutico, así como la hormonoterapia, pueden mejorar el pronóstico y la supervivencia libre de enfermedad (SLE); sin embargo, la capacidad individual de metabolizar los fármacos puede modificar la respuesta al tratamiento. Las diferencias interpersonales de esta capacidad tienen una explicación en las variaciones de los genes que codifican las enzimas que metabolizan los quimioterapéuticos y las hormonas endógenas y exógenas. Los genes del citocromo P450 (CYP450), CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6 y CYP2C19, están involucrados en el metabolismo de los estrógenos y la ciclofosfamida, los taxanos y el tamoxifeno. La presente revisión expone la evidencia científica del efecto de los polimorfismos funcionales de estos genes sobre la SLE, y sus implicaciones, en las mujeres jóvenes con cáncer de mama.

© 2021 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: szamoran@insp.mx (L.M. Sánchez-Zamorano).

KEYWORDS

Breast cancer;
Young women;
Cytochrome P450;
Pharmacogenetics

Pharmacogenetics in breast cancer: Implications of cytochrome p450 genes in disease-free survival in young women

Abstract Breast cancer prognosis tends to be worse in young women (≤ 40 years) than in postmenopausal women, with significant reproductive and family repercussions. Both chemotherapy and hormonal therapy can improve prognosis and disease-free survival but treatment response may be influenced by the individual's ability to metabolize drugs. Individual differences in metabolic ability can be explained by variations in the genes encoding the enzymes that metabolize chemotherapeutic agents and hormones. The cytochrome P450 genes *CYP3A4*, *CYP2B6*, *CYP2D6* and *CYP2C19* are involved in the metabolism of estrogen, cyclophosphamide, taxanes, and tamoxifen. This review discusses the scientific evidence of the effect of functional polymorphisms in these genes on disease-free survival and overall survival and its implications for young women with breast cancer.

© 2021 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama se define como un crecimiento desordenado de células provenientes de cualquiera de los tejidos de la glándula mamaria (conductos o lobulillos) con la capacidad de diseminarse¹. Es considerado el cáncer más común entre las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo². Las mujeres de 40 años o menos diagnosticadas con cáncer de mama se consideran casos jóvenes³. Este es el cáncer más prevalente en el mundo entre las mujeres de este grupo de edad, con una tasa de 22.2 por cada 100 000 mujeres. Es también el cáncer más incidente, solo en 2018 hubo 243 910 casos, y una tasa de 8.3 por cada 100 000 habitantes. Ese año ocupó el primer lugar en mortalidad por cáncer de mujeres menores de 40 años, con 44 840 muertes⁴.

Las mujeres jóvenes con cáncer de mama son diagnosticadas en la etapa productiva y fértil de su vida, y pierden alrededor de 40 años de vida saludable⁵. De aquí que entender los factores que modifican la respuesta al tratamiento sea esencial para mejorar la supervivencia libre de la enfermedad (SLE). La SLE es un indicador de la respuesta tumoral al tratamiento, que permite identificar tempranamente la recurrencia y ajustar el tratamiento. En este sentido, la farmacogenética juega un papel fundamental para entender los factores individuales que modifican la respuesta al tratamiento del cáncer de mama, particularmente el estudio de los genes involucrados en el metabolismo de los fármacos que se utilizan en la quimioterapia y en la hormonoterapia. En este caso, los de la vía del citocromo P450 (*CYP450*). De aquí que el presente trabajo revise y sintetice la información científica relevante sobre el tema.

Metodología

Para cumplir ese objetivo, se hizo una búsqueda bibliográfica de la evidencia del efecto de los polimorfismos funcionales tanto en el tratamiento de las mujeres jóvenes con cáncer de mama, como en su pronóstico. La información

del sistema del *CYP450* y sus polimorfismos funcionales se consultó en la base de datos del consorcio *PharmGKB*, que incluye las vías metabólicas curadas del *CYP450*⁶. Para conocer el panorama epidemiológico del cáncer de mama en las mujeres jóvenes, se consultaron las plataformas de *GLOBOCAN*⁴ y *Global Burden of Disease*⁵. Para describir su manejo clínico, se consultaron las guías internacionales de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

La búsqueda bibliográfica de los efectos de los polimorfismos funcionales de los genes del citocromo P450 sobre la SLE se hizo del 1° al 15 de noviembre de 2020, en las bases de datos del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés)⁷ mediante el algoritmo mostrado en la figura 1. En la base de datos del NCBI⁷, se introdujeron individualmente los genes del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la ciclofosfamida, los taxanos y el tamoxifeno, que son: *CYP3A4*, *CYP2B6*, *CYP2D6* y *CYP2C19*. Después se aplicaron los filtros "Respuesta a fármaco", "Citados en Pubmed"⁸, frecuencia de 0.01-0.99 y "cáncer de mama", y se obtuvieron únicamente los seis SNP con estas características, que estaban citados en 46 publicaciones. Se eliminaron los que no estaban relacionados con la recurrencia o con la SLE, y las citas repetidas.

Se hizo una segunda búsqueda en la plataforma *Pubmed*⁸, utilizando diversas combinaciones de los términos *MeSH*⁹ "cáncer de mama" (Breast Neoplasms), "supervivencia libre de enfermedad" (Disease-Free Survival), "*CYP3A4*", "*CYP2B6*", "*CYP2D6*", "*CYP2C19*", "ciclofosfamida" (Cyclophosphamide), "paclitaxel" "docetaxel" y "tamoxifeno" (Tamoxifen). Al final se incluyeron 19 estudios.

Características tumorales de las mujeres jóvenes con cáncer de mama

En las mujeres jóvenes, el cáncer de mama tiene características consideradas de mal pronóstico, tales como una alta proliferación celular del tumor¹⁰, una mayor probabilidad de ser triple negativo, menor expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y mayor expresión de

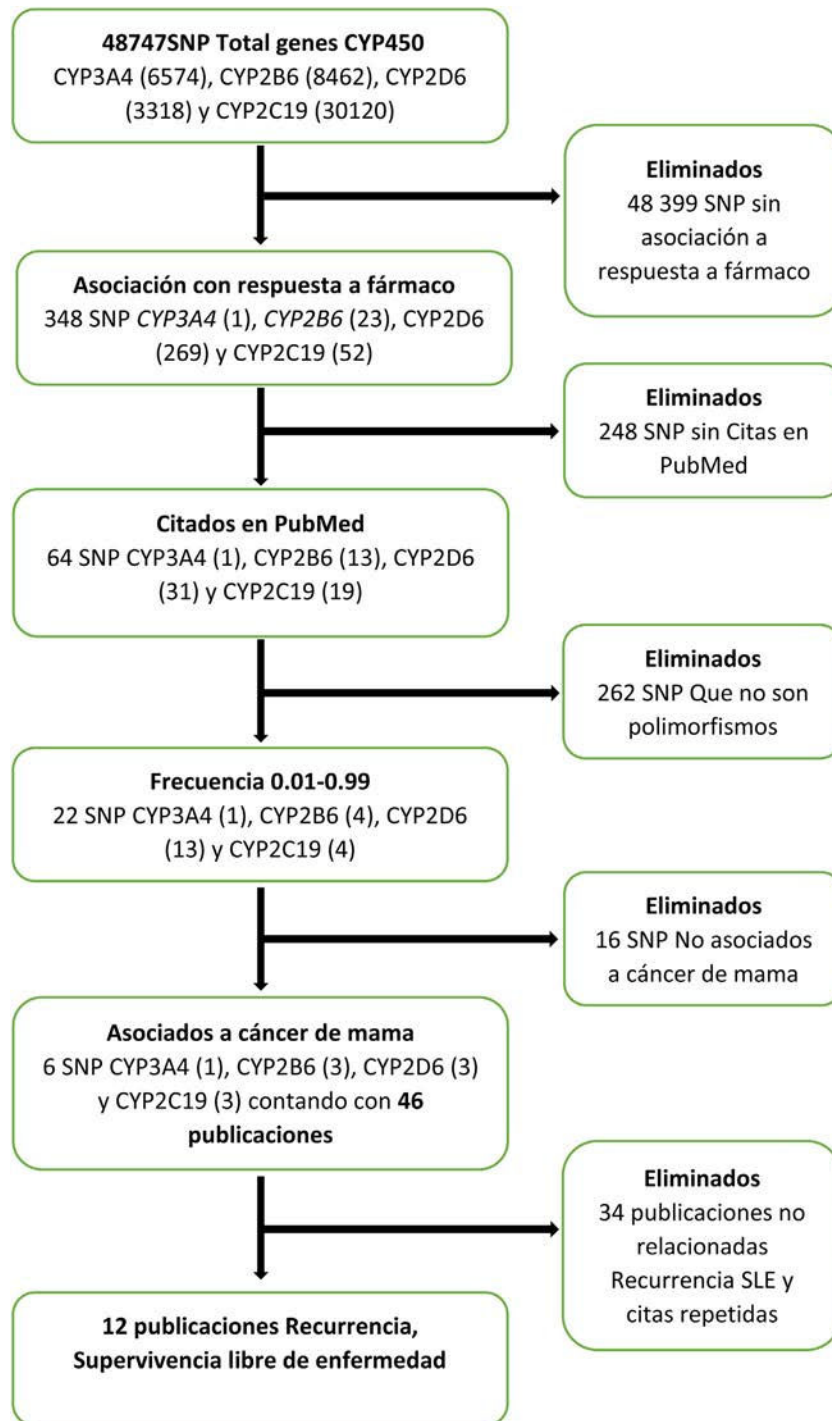


Figura 1 Diagrama del proceso de búsqueda y selección de los estudios incluidos.

HER2, con un grado histológico más alto^{11,12}. La enfermedad suele diagnosticarse en una etapa clínica más avanzada y estas mujeres suelen tener una mayor probabilidad de recurrencia local y de cáncer contralateral¹²⁻¹⁵. Hay, además, una mayor proporción de mutaciones germinales en los genes del cáncer hereditario, como el *BRCA 1*, *2* y el *TP53*¹⁶. Si bien los tumores de las mujeres jóvenes presentan una sobreexpresión del marcador de proliferación celular Ki67, el mal pronóstico es independiente de este marcador^{10,16,17}.

Factores pronósticos de la SLE en las mujeres con cáncer de mama

Para estudiar el pronóstico del cáncer de mama, en especial en las mujeres jóvenes, debe revisarse la SLE o intervalo libre de cáncer de mama. Este periodo comprende desde la fecha del diagnóstico o del fin del tratamiento¹⁷ hasta la presentación de diferentes eventos clínico-patológicos que hacen las veces de puntos finales para determinar el tiempo

transcurrido. Estos puntos sustitutos o subrogados se utilizan para reducir el número de pacientes que participan en un ensayo clínico, así como su duración y su costo. Los eventos que se han evaluado como puntos finales son: la recurrencia invasiva del tumor mamario (ipsilateral, contralateral, local o regional), la metástasis, y la formación de un tumor secundario en otro órgano o sistema¹⁸. El desenlace oncológico en este periodo es determinante para el pronóstico¹⁹.

Los factores asociados a la SLE son: la etapa clínica al momento del diagnóstico²⁰, el tipo de tratamiento^{20,21}, el subtipo inmunohistoquímico y la edad, aunque recientemente se han incluido también los marcadores genéticos tumorales²².

Entre las mujeres con cáncer de mama en las etapas I y II, tratadas quirúrgicamente, la SLE a diez años es de hasta 80%, con mejor pronóstico para el subtipo luminal. Entre las mujeres con cáncer en la etapa III, la SLE a diez años es de 55% para los tumores luminales, de 50% para triple negativo, y de 30% para tumores HER2 (+)²⁰.

La edad es un factor pronóstico independiente. La SLE entre las mujeres menores de 40 años es significativamente menor que entre las mujeres de más de 40 años (73% vs 57%, a 60 meses de seguimiento $p=0.032$)¹⁷ y tienen un riesgo de muerte hasta 52% mayor que las mujeres de más de 40 años¹⁴. Los factores pronósticos –como el índice de masa corporal (IMC) bajo– se comportan de forma diferente a lo observado entre las mujeres mayores; en este grupo de edad se les confiere un peor pronóstico^{3,12,23}.

Tratamiento

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario (cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, terapia biológica y terapia de apoyo) y debe seguir en las mujeres menores de 40 años el mismo protocolo que para las mujeres de más de 40 años³. La elección del tipo de tratamiento se basa, sobre todo, en dos aspectos: la etapa clínica al momento del diagnóstico y el subtipo inmunohistoquímico^{3,24–26}. Los principales fármacos del tratamiento quimioterapéutico son las antraciclinas (doxorrubicina y epirubicina), los taxanos (paclitaxel y docetaxel), los antimetabolitos (5-fluoracilo y metotrexato) y los alquilantes, como la ciclofosfamida. El principal fármaco de la hormonoterapia es el tamoxifeno. Se utilizan, además, inhibidores de la aromatasa (como el exemestano). En los tumores HER2 (+) se usan agentes biológicos como el trastuzumab^{19,25}.

El tratamiento del cáncer de mama –con cirugía, quimioterapia, terapia endocrina o radioterapia– tiene el potencial de afectar la salud fisiológica (incluyendo la fertilidad, la menopausia prematura y la homeostasis ósea) y psicológica de las mujeres jóvenes^{11,27}. De aquí que se deba tomar en cuenta el apoyo psicosocial personalizado, la consejería genética, y la derivación a un servicio especializado para la preservación de la reserva ovárica y la fertilidad, así como el abordaje de las alteraciones sexuales y la imagen corporal^{27–29}.

La respuesta al tratamiento del cáncer de mama

Entre las mujeres con cáncer de mama, la respuesta al tratamiento farmacológico varía en términos de eficacia y

eficiencia. Hay, por consiguiente, subconjuntos de mujeres con perfiles de riesgo-beneficio diferentes con respecto a cada fármaco³⁰. Estos perfiles pueden ir desde aquellos en que la dosis es insuficiente para alcanzar la respuesta terapéutica deseada, hasta los que presenten efectos secundarios tóxicos graves o incluso la muerte³¹. Esta variabilidad puede tener causas farmacocinéticas –como la absorción, la distribución, la metabolización y la excreción del fármaco– o bien farmacodinámicas –de la interacción fármaco-receptor–. La variabilidad puede deberse también a determinantes genéticos (farmacogenéticos), ambientales o patológicos. Otras causas son el cumplimiento o la adherencia al tratamiento y las ineficiencias del sistema de salud, tales como errores o retrasos en la prescripción^{31,32}.

La farmacogenética es el estudio de las diferencias en las respuestas individuales a los medicamentos, atribuibles a la variación alélica de los genes que actúan sobre el metabolismo de los fármacos. En otras palabras, es “la Influencia de la herencia sobre la respuesta a los fármacos”, y tiene como objetivo principal identificar las variantes genéticas que puedan usarse para predecir el resultado de los agentes terapéuticos³³. El citocromo P450 es uno de los principales blancos de los estudios farmacogenéticos.

El citocromo P450 (CYP450) y su efecto en el metabolismo de los fármacos

Los principales genes involucrados en el metabolismo de –y la respuesta a– los fármacos pertenecen a la superfamilia del CYP450. Estos codifican las enzimas que controlan el metabolismo de más de 80% de los fármacos de prescripción. Se han descrito variaciones genéticas en este citocromo que modifican el metabolismo de los fármacos³⁴. De acuerdo con la actividad metabolizadora de las enzimas del CYP450, se han identificado cuatro fenotipos metabolizadores:

- 1) El metabolizador extensivo (ME), que es el más común en Occidente, sirve de referencia en la administración de los fármacos para obtener la respuesta terapéutica deseada; es decir, a partir de este fenotipo se calculan las dosis y los periodos de administración.
- 2) El metabolizador intermedio (MI), que es la segunda variedad más frecuente; procesa los fármacos un poco más lentamente que el ME.
- 3) El metabolizador pobre (PM) que corresponde solo a una parte reducida de la población; no es capaz de metabolizar los fármacos de manera adecuada; suele tener altas concentraciones plasmáticas del fármaco y, por lo común, produce toxicidad.
- 4) El metabolizador ultrarrápido (MU), también poco frecuente, metaboliza los fármacos más rápidamente que los demás fenotipos. Los pacientes con este fenotipo suelen necesitar dosis altas del fármaco para tener el efecto terapéutico deseado, y suelen tener más bajas concentraciones plasmáticas del fármaco^{31,34,35}.

El modelo de frecuencia de estos fenotipos de metabolizadores según la distribución de los alelos de un gen se puede observar en la [figura 2](#).

El CYP450 es el sistema enzimático metabolizador más importante en el ser humano, y comprende un amplio

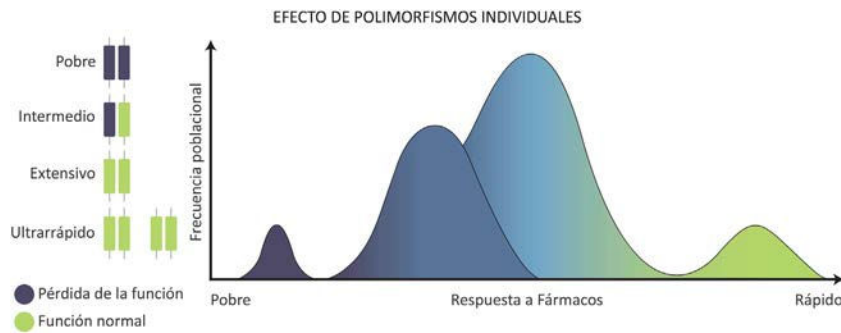


Figura 2 Distribución de los fenotipos y genotipos de metabolizadores según el efecto monogénico de CYP450. Se observa que la mayor parte de la población hispana posee un fenotipo metabolizador extensivo o intermedio, mientras que solo una pequeña parte de la población posee fenotipos de metabolizadores pobres o ultrarrápidos.

grupo de proteínas “hem” con actividad enzimática. Apareció evolutivamente como un mecanismo de defensa para metabolizar los xenobióticos, que son compuestos químicos extraños en la naturaleza, como la mayoría de los fármacos, alcoholes y carcinogénicos³³. El CYP450 se encuentra en la gran mayoría de los seres vivos, y se han encontrado cerca de 7 700 isoformas³⁴. Representa de entre 70 y 80% del metabolismo de fase I de todos los fármacos³³. Su función principal es transformar los compuestos liposolubles en metabolitos hidrosolubles para su acción o excreción por el riñón³⁶.

De acuerdo con su nomenclatura, las siglas *CYP* corresponden a la superfamilia de los genes del citocromo 450, las sigue un número (la familia), una letra (la subfamilia) y un número más (el gen específico). Por ejemplo, *CYP3A4*^{36–38}. Para cada gen específico, el alelo silvestre se identifica como *1, y las variables alélicas se numeran de manera secuencial según hayan sido identificadas (*2, *3, etc.)³⁹. Este sistema enzimático se encuentra en el interior de las células, específicamente en el retículo endoplásmico liso, la mitocondria y la membrana celular³⁷.

Las enzimas del CYP450 intervienen en el metabolismo de la mayoría de los fármacos antineoplásicos empleados para tratar el cáncer de mama: los agentes alquilantes, los taxanos y el tamoxifeno⁴⁰. A continuación se presentan los principales fármacos utilizados en la quimioterapia, la terapia hormonal y la terapia biológica, así como su mecanismo de acción y su vía metabólica (tabla 1).

Actividad del citocromo P450 sobre la ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un profármaco que se utiliza en el tratamiento quimioterapéutico de muchos cánceres, tales como el cáncer de mama y los linfomas. Debe pasar por el metabolismo hepático para poder actuar como alquilante a través de las enzimas CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 y CYP2C19, para convertirse en 4-hidroxíciclofosfamida. Esta se convierte, a su vez, en aldofosfamida, pasa al torrente sanguíneo y llega a la célula tumoral donde se transforma en mostaza fosforamida, que es el metabolito activo⁴⁰. Sus principales efectos adversos son la urotoxicidad, la neurotoxicidad y la mielosupresión¹⁹. Este proceso se esquematiza en la figura 3⁴¹.

Actividad del citocromo P450 sobre el tamoxifeno

El tamoxifeno es de gran importancia para prevenir y tratar el cáncer de mama hormonossensible, por ser un inhibidor de los receptores de estrógenos. Los metabolitos de este profármaco son los responsables de su actividad. Es metabolizado en 92% por las enzimas CYP3A4, CYP3A5 y CYP2C19 a N-desmetiltamoxifeno, mientras que 7% se metaboliza por CYP2D6 a 4-hidroxi-tamoxifeno, que es de 30 a 100 veces más potente como antiestrógeno que el N-desmetiltamoxifeno. De esta forma, la enzima CYP2D6 también ha demostrado su importancia clínica en el metabolismo del tamoxifeno⁴² (véase la fig. 3).

Actividad del citocromo P450 sobre los taxanos

Tanto el paclitaxel como el docetaxel se administran por vía intravenosa y son fármacos activos, a diferencia del tamoxifeno y la ciclofosfamida. Los taxanos sufren el metabolismo de fase I por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6; sin embargo, una fracción pequeña del paclitaxel también es metabolizada por la CYP2C8. La función de estas enzimas es inactivar el fármaco; de esta forma la efectividad de los taxanos es inversamente proporcional a la velocidad con que son inactivados por las enzimas del CYP450. Su mecanismo de acción es estabilizar los microtúbulos evitando la mitosis, para luego causar la muerte celular⁴³ (véase la fig. 3).

Actividad del citocromo P450 sobre los estrógenos

Los estrógenos se sintetizan en los tejidos periféricos –incluyendo el hígado– por medio de una enzima conocida como aromatasa, a la que codifica el gen *CYP19A1*^{44,45}. Esta enzima transforma los andrógenos: androstendiona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. En el hígado, estos se biotransforman, a su vez, mediante las enzimas CYP1A, CYP3A y CYP2B, en 4-hidroxiestradiol y 2-hidroxiestradiol, para su posterior eliminación. Sin embargo, este último es un metabolito capaz de dañar el ADN^{46,47}. Esta ruta metabólica es independiente de la aromatasa y es un importante campo de estudio del riesgo, el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama^{48–50} (véase la fig. 3).

Tabla 1 Principales vías metabólicas de los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer de mama

Fármaco	Mecanismo de acción	Vía metabólica
Doxorrubicina (Adriamicina)	Rompe el ADN al inhibir la topoisomerasa II, se intercala en el ADN e inhibe la DNA polimerasa.	Metabolismo hepático Carbonil reductasa (CBR)
Docetaxel y Paclitaxel	Aumenta la formación y estabilización de los microtúbulos, deteniendo la mitosis.	Metabolismo hepático de fase I <i>CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8</i>
Ciclofosfamida	Sufre metabolismo hepático, produciendo metabolitos alquilantes que impiden la duplicación del ADN.	Metabolismo hepático de fase I <i>CYP2B6, CYP2C19 CYP3A4</i>
Metotrexato	Rompe el ADN al inhibir la topoisomerasa II, se intercala en el ADN e inhibe la DNA polimerasa.	Metabolismo hepático de fase I Carbonil reductasa (CBR)
Fluoracilo	Antimetabolito de la pirimidina, que cuando se convierte en nucleótido activo inhibe la timidilato sintetasa, bloqueando así la síntesis de ADN en fase S.	Metabolismo hepático de fase I Dihidrofolato reductasa (DHFR) Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
Tamoxifeno	Bloqueador temporal selectivo de receptores de estrógenos en célula neoplásica. También afecta los factores de crecimiento celular, los factores de crecimiento epidérmico y los factores $TGF\alpha$ y β	Metabolismo hepático de fase I <i>CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C19</i>
Exemestano	Inhibidor esteroideo irreversible de la aromatasa estructuralmente relacionado con el sustrato natural androstenediona.	Metabolismo hepático de fase I <i>CYP3A4</i>
Trastuzumab	Anticuerpo IgG1 humanizado anti -Her2, Herceptin, dirigido contra el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento Her2 (p185Her2)	Información limitada

Fuente: Skeel RT. Quimioterapia del cáncer (edición en español de: Handbook of Cancer Chemotherapy), octava edición, Marbán libros S.L. Madrid España 2013. ¹⁹

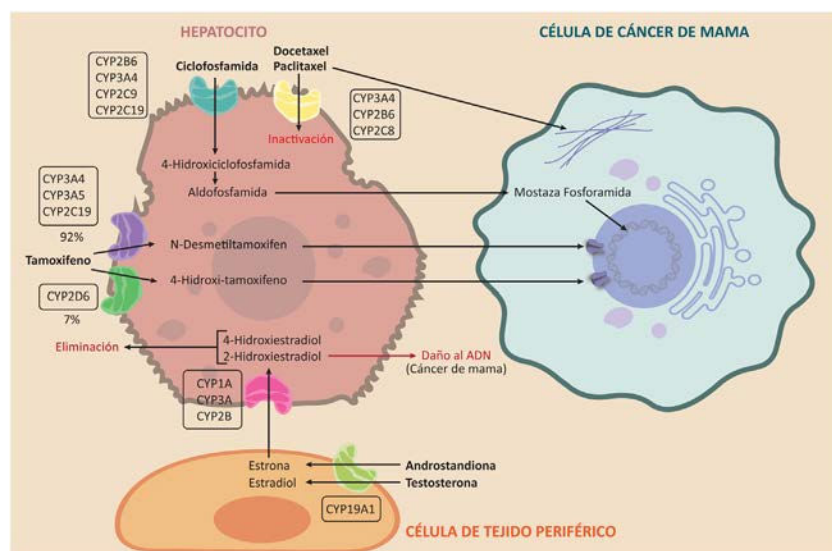


Figura 3 Efecto del sistema del CYP450 sobre el metabolismo de los estrógenos y los fármacos ciclofosfamida, taxanos y tamoxifeno. Se aprecia la participación de las enzimas del CYP450 en activación de los pro-fármacos tamoxifeno y ciclofosfamida y en la inactivación de los taxanos, además la participación en la vía metabólica de los estrógenos para formación del 2-Hidroxiestradiol con potencial carcinogénico.

Los genes del citocromo P450

El CYP3A4

El *CYP3A4* es un gen de 27.2 kilobases (kb) ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q21.1). Se expresa en el

intestino, el hígado y la próstata, entre otros tejidos, y codifica para cuatro variantes de proteínas con actividad enzimática⁵¹. La enzima CYP3A4 es la más importante del sistema del CYP450 y está involucrada en el metabolismo de aproximadamente 30% de todos los fármacos⁵². Se han

Tabla 2 Polimorfismos funcionales del *CYP450* asociados a la SLE en cáncer de mama

Polimorfismo	Localización	Efecto	Alelo ancestral	Frecuencia global
<i>CYP3A4</i> cromosoma 7				
<i>CYP3A4</i> * 1B rs2740574 A>G	Región Promotora	SNV funcional en promotor Disminuye actividad enzimática	T	T = 0.7692 C = 0.2308
<i>CYP2B6</i> cromosoma 19				
<i>CYP2B6</i> * 4 rs2279343 785 A>G	Exón 5	Variante de sentido equivocado Lys $\Rightarrow$ Arg Disminuye actividad enzimática	A	A = 0.7715 G = 0.2285
<i>CYP2B6</i> * 5 rs3211371 1459 C>T	Exón 9	Variante de sentido equivocado Arg $\Rightarrow$ Ser Disminuye actividad enzimática	C	C = 0.9465 T = 0.0535
<i>CYP2B6</i> *9 rs3745274 516 G>T	Exón 4	Variante de sentido equivocado Gln $\Rightarrow$ His Disminuye actividad enzimática	G	G = 0.6843 T = 0.3157
<i>CYP2D6</i> cromosoma 22				
<i>CYP2D6</i> * 4 rs3892097 1846G>A	Entre los intrones 3 y 4	splice-3 Disminuye actividad enzimática	C	C = 0.9069 T = 0.0931
<i>CYP2D6</i> *10 rs1065852 100C>T	Exón 1	Variante de sentido equivocado Pro $\Rightarrow$ Ser Disminuye actividad enzimática	G	G = 0.7620 A = 0.2380
<i>CYP2D6</i> *41 rs28371725 2988G>A	Intrón 6	Disminuye actividad enzimática	C	C = 0.9365 T = 0.0635
<i>CYP2C19</i> cromosoma 10				
<i>CYP2C19</i> *2 681 G>A rs4244285	Exón 5	Sitio de empalme aberrante Disminuye actividad enzimática	G	G = 0.7786 A = 0.2214
<i>CYP2C19</i> *17 –806C>T y –3042C>T rs12248560	Región promotora 50	Metabolizador ultrarrápido	C	C = 0.8468 T = 0.1532

Fuente Base de datos de los 1000 genomas <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> Frecuencias de estudio ALFA <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/>

identificado 347 SNP en este gen, 25 de los cuales son de relevancia clínica⁵¹. Entre los más importantes por disminuir su actividad enzimática están *1B, *1F, *6, *8, *11, *12, *13, *14, *16, *17 y *18, y *22, que aumenta la actividad enzimática⁵².

El único polimorfismo del *CYP3A4* que se ha asociado significativamente a la SLE de las mujeres con cáncer de mama es el *CYP3A4**1B, cuya frecuencia global se describe en la [tabla 2](#). Gor *et al.* (2010) encontraron que las mujeres que tenían el genotipo heterocigoto en *CYP3A4**1B, y recibieron quimioterapia adyuvante basada en la ciclofosfamida, tuvieron una SLE más breve que aquellas con el genotipo homocigoto ancestral, y un mayor riesgo instantáneo de recurrencia (HR 2.79, IC95% 1.52–5.14)⁵³. De forma similar, Yao *et al.* (2010) relatan en su ensayo clínico –sobre mujeres con cáncer de mama tratadas con ciclofosfamida– haber observado un incremento en el riesgo instantáneo de recurrencia (homocigoto ancestral vs homocigoto mutante HR 1.33 IC95% 0.49–3.64). Sin embargo, sus resultados no fueron estadísticamente significativos⁵⁴. Ambos estudios se hicieron con población estadounidense (véase la [tabla 3](#)).

El *CYP2B6*

El *CYP2B6* es un gen de 27.14 kb, ubicado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2)^{55,56}, que codifica para una proteína de acción enzimática del mismo nombre y un peso de 56.1 kDa⁵⁷. Su enzima es la más importante de la subfamilia CYP2B e interviene en el metabolismo de 7 a 8% de los fármacos, que suman más de 200³⁶. Se conoce a detalle su papel en el metabolismo de aproximadamente 40 medicamentos, de los cuales 15 actúan como sustratos –entre los que se encuentran la ciclofosfamida, la ifosfamida y el tamoxifeno–, 16 como inhibidores y 5 como inductores^{55,58,59}.

La enzima CYP2B6 también interviene en el metabolismo de los estrógenos. Es probable que su enzima sea también la más importante en el metabolismo de las toxinas ambientales, como los pesticidas organofosforados, el alcohol y el tabaco, entre otras sustancias, lo que explica su presencia en piel, el tracto gastrointestinal, la mucosa nasal y pulmonar, y el riñón. Al igual que los demás componentes del sistema enzimático del CYP450, se expresa principalmente en el hígado⁵⁵.

Tabla 3 Características y resultados de los estudios incluidos

<i>CYP3A4</i> Autor /Año	Población	Estudio	Polimorfismo/ genotipo	Fármaco	n	Edad [∞]	Evento	Seguimiento [∞]	Estimador (IC95%)
Gor et al., 2010	USA	Cohorte retrospec- tiva	*1B AA vs GA	Ciclofosfamida	350	45 (39-50)	Recurrencia	9.8 (8.3-11.2)	HR 2.79 (1.52, 5.14)
Yao et al., 2010	USA	Ensayo clínico	*1B AA vs GG	Ciclofosfamida	458	49(27-85)	Recurrencia	10.8	HR 1.33 (0.49–3.64)
<i>CYP2B6</i> Yao et al., 2010	USA	Ensayo clínico	*9 GG vs TT	Ciclofosfamida	458	49(27-85)	Recurrencia	10.8	HR 1.14 (0.60–2.17)
Haroun et al., 2015	Líbano	Cohorte	*4, *5 y *9 Haplotipos HA/ H/ HM	Ciclofosfamida	38	49.4 ± 11.3	SLE Recurrencia	no específica	SLE significativamente menor p = 0.005 homocigoto mutante HR 6.5 (1.02-41.2)
Song et al., 2015	China	Cohorte	*4 AA vs AG y rs8192719 CC vs CT+TT	Paclitaxel	153	51.1 ± 9.87	Progresión/ muerte	no específica	*4 progresión HR 0.88 (0.61–1.28) Muerte 0.54 (0.35-0.84) rs8192719 progresión HR 0.62 (0.50–0.94) Muerte 0.52 (0.32-0.85)
Kuo et al., 2017	Taiwan	Cohorte prospectivo	*5 CC vs CT	Ciclofosfamida	363 ^α	48 (23-81)	Recurrencia	10.6 años	HR 140 (14.3-1375.2) y 118 (10.3-1349.6) en pre-menopáusicas

[∞] Se muestra media ± desviación estándar o mediana (rango) SLE = Supervivencia libre de enfermedad HA = Homocigoto ancestral, H = Heterocigoto, HM = Heterocigoto mutante. ^α Este estudio contaba con 250 pacientes pre-menopáusicas

Actualmente se conocen 38 polimorfismos del *CYP2B6*, de los cuales 19 son funcionales⁶⁰. La variante más común en las poblaciones estudiadas hasta la fecha es el *CYP2B6*6* (que alberga dos cambios de aminoácidos, 516 G>T, rs3745274, junto con 785 A>G, rs2279343, ubicadas en el exón 4 y el exón 5 respectivamente), que está involucrado con una disminución de la actividad enzimática. Su frecuencia poblacional varía entre 15 y 65%, dependiendo de la etnia. El segundo polimorfismo más importante es el *CYP2B6*18* (983T>C, rs28399499) –ubicado en el exón 7–, que se ha relacionado con una disminución de la actividad de la enzima.

Otros polimorfismos de importancia son el *CYP2B6*4* (516 A>G aislada rs2279343, ubicado en el exón 5), *CYP2B6*5* (459 C>T rs3211371, ubicado en exón 9), que disminuyen la actividad enzimática. Finalmente, el *CYP2B6*22*.-82T>C rs34223104, ubicado en la región promotora, aumenta la actividad enzimática⁵⁵. Los polimorfismos de este gen que tienen importancia en el tratamiento del cáncer de mama se resumen en la [tabla 2](#).

En un estudio realizado en China con mujeres con cáncer de mama metastásico, tratadas con docetaxel+tiotepa, Song *et al.* (2015) encontraron que el genotipo AG del *CYP2B6*4* (rs2279343 c.785A>G) había tenido una media de supervivencia global 5 meses mayor que los homocigotos AA, (0.54 IC95% 0.35-0.84, ajustado por edad, receptores de estrógenos HER2Neu y quimioterapia) en mujeres con metástasis hepática, debido probablemente a la disminución de la actividad enzimática del *CYP2B6*, que provoca, a su vez, mayores concentraciones del fármaco activo. Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de progresión (HR 0.88 IC95% 0.61–1.28), mientras que el genotipo CC del rs8192719 del *CYP2B6* se asoció a una mayor supervivencia tanto global como libre de progresión, en comparación con los genotipos CT+TT (HR 0.62 IC95% 0.5-0.94 y HR 0.52 IC95% 0.32-0.85 respectivamente)⁶¹.

Si bien los polimorfismos del *CYP2B6* han mostrado tener un efecto protector en las quimioterapias con paclitaxel, están asociados a un mal pronóstico en las mujeres tratadas con ciclofosfamida. En su investigación de mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia combinada con ciclofosfamida, en Líbano, Haroun *et al.* (2015) estudiaron los polimorfismos *CYP2B6*4*, *5 y *9 en conjunto, y encontraron que las mujeres con el genotipo homocigoto mutante habían tenido un periodo libre de recurrencia más breve con respecto a las mujeres con el genotipo homocigoto ancestral, $p=0.005$, con un HR de 6.5 IC95% 1.02-41.2⁶². En un estudio similar realizado en Taiwan con mujeres con cáncer de mama que tenían receptores hormonales positivos y fueron tratadas con ciclofosfamida, Kuo *et al.* (2017) encontraron que el *CYP2B6*5* se asociaba al incremento del riesgo instantáneo de recurrencia (HR 140 IC95%14.3-1375.2 en toda la muestra, y HR 118 IC95% 10.3-1349.6 en las mujeres pre-menopáusicas)⁶³. Sin embargo, en un ensayo clínico realizado en Estados Unidos con mujeres con cáncer de mama tratadas con ciclofosfamida, Yao *et al.* (2010) no encontraron una asociación estadísticamente significativa del *CYP2B6*9* con la recurrencia de la enfermedad (genotipo GG vs TT HR 1.14 IC95% 0.60-2.17)⁵⁴ (véase la [tabla 3](#)).

El CYP2D6

El *CYP2D6* es un gen de 4.38 kb, ubicado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q13.2), y tiene nueve exones. Se expresan cuatro transcritos de ARN de 1190-1684 pb –en el cerebro, el hígado, el bazo y el sistema reproductor– y codifica para cuatro isoformas proteicas⁵¹. Después de la enzima CYP3A4, la *CYP2D6* es la segunda más importante del sistema CYP450, pues metaboliza de 20 a 25% de los medicamentos de prescripción, y más de 60% de los psicotrópicos actuales^{36,51,64}. El gen es sumamente polimorfo en la población: se conocen 141 variantes alélicas, que dan como resultado los cuatro fenotipos de metabolizadores. Actualmente se sabe que interviene en el metabolismo de 982 medicamentos⁵¹. Entre los polimorfismos de relevancia clínica se conocen: *CYP2D6*3*, *4, *5, *9, *10, *17 y *41, que disminuyen su acción enzimática, y el *CYP2D6*2xn* (gen duplicado) que la incrementa^{64–66}.

Diversos autores han estudiado el efecto de los polimorfismos del *CYP2D6* en las mujeres con cáncer de mama por su efecto en el metabolismo del tamoxifeno. Sus frecuencias globales se describen en la [tabla 2](#). Goetz *et al.* (2007) observaron que las mujeres estadounidenses con los genotipos MI y MP del *CYP2D6*4* (CT+TT) tuvieron un tiempo de recurrencia más breve (HR = 1.91 IC95% 1.05,3.45) y una peor SLE (HR 1.74 IC95% 1.10-2.74) que las mujeres ME (CC)⁶⁷. De forma similar, Stingl *et al.* (2010) observaron que las mujeres austriacas portadoras del genotipo homocigoto mutante TT tuvieron una supervivencia libre de progresión más breve que aquellas con el genotipo homocigoto ancestral CC (1.00 vs 4.97 años $p=0.104$). Sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa⁶⁸. En Suecia, Wegman *et al.* (2007) obtuvieron resultados en el sentido opuesto, pues observaron una disminución en el riesgo de recurrencia en mujeres portadoras de los genotipos CT y TT, en comparación con portadoras del CC del *CYP2D6*4* (HR 0.33 IC95% 0.08–1.43). Este resultado tampoco fue estadísticamente significativo⁶⁹.

En un estudio del *CYP2D6*10* de mujeres tailandesas, Chamnanphon *et al.* (2013) observaron una menor SLE en las mujeres portadoras del genotipo homocigoto mutante (TT), en comparación con las portadoras del alelo silvestre (CT+CC) (log Rank $p=0.046$), y un mayor riesgo de recurrencia (HR 3.48 IC95% 0.86, 14.07). Pero este resultado no fue estadísticamente significativo⁷⁰. En Malasia, Teh *et al.* (2012) observaron que el genotipo TT estaba asociado con un aumento del riesgo de recurrencia (OR 13.14 IC95% 1.57-109) y una SLE más breve ($p<0.01$) que el genotipo CC⁷¹. En Singapur, Lim *et al.* (2011) encontraron que las mujeres con el genotipo TT tenían menores concentraciones del fármaco activo 4 hidroxitamoxifen y endoxifen que el genotipo CC (0.83 vs 1.34 ng/mL $p=0.001$)⁷². Estos datos son consistentes con el metaanálisis de Lu *et al.* (2017) de estudios con poblaciones asiáticas (China, Japón y Tailandia), en los que observaron que los genotipos CT+TT se asociaron a un mayor riesgo instantáneo de recurrencia (HR 1.93 IC95% 1.53-2.35)⁷³.

Otros polimorfismos del *CYP2D6* se han estudiado de forma conjunta. Por ejemplo, las dos investigaciones de Schroth *et al.* (2007 y 2009), en Alemania, estudiaron los *4, *5, *10 y *41, en mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno, clasificándolas en MI y MP, según presentarían uno o dos alelos mutantes de cualquiera de los

polimorfismos. Las compararon con las portadoras de dos alelos ancestrales (ME), y observaron un incremento del riesgo instantáneo de recurrencia en las mujeres IM+PM (2.24 IC95% 1.16-4.33 y 1.29 IC95% 1.03-1.61)^{74,75}. Sin embargo, en un estudio similar de los polimorfismos *5 *10, *14 *21 *36, *41 en la población Japonesa, Tamura *et al.* (2019) no encontraron una asociación significativa con la progresión en mujeres con cáncer de mama avanzado tratadas con tamoxifeno (HR 0.75 IC95% 0.50-1.14)⁷⁶ (véase la [tabla 3](#)).

El CYP2C19

El gen *CYP2C19*, ubicado en el brazo largo del cromosoma 10, es el más polimorfo e importante de la subfamilia del *CYP2C*. Interviene en el metabolismo de aproximadamente 7% de los fármacos³⁶ y tiene 90.21 kb. Cuenta con 9 exones mapeados en 10q24.1q23.3, y se expresa en células hepáticas. Este gen está relacionado con el metabolismo de más de 500 medicamentos.

Si bien se han detectado 541 SNP⁵¹, los polimorfismos más importantes son el *2 (rs4244285) y el *3(rs4986893), que disminuyen su actividad enzimática, y el *17 (rs12248560) que la incrementa^{34,77}. Sus frecuencias globales se describen en la [tabla 2](#). Se ha observado que los polimorfismos *2 y *17 están asociados a una disminución del riesgo de recurrencia y muerte en las mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno. En un estudio de mujeres alemanas, Schroth *et al.* (2007) observaron que el genotipo homocigoto mutante TT del *CYP2C19**17 se asociaba a una disminución del riesgo de recurrencia con respecto a las mujeres portadoras de homocigoto ancestral CC (HR, 0.45 IC95% 0.21-0.92)⁷⁴. De forma similar, en los Países Bajos, Ruiter *et al.* (2010) encontraron que el genotipo GA de *CYP2C19**2 se asociaba a una supervivencia global más prolongada que la del homocigoto ancestral GG (HR 0.33 IC95% 0.09-0.87)⁷⁸. En su metaanálisis con población asiática, en un estudio por haplotipos, Bai *et al.* (2014) evaluaron estos dos polimorfismos juntos, y observaron que los heterocigotos y los homocigotos mutantes estaban asociados a una disminución de la recurrencia con HR de 0.2 a 0.9, aunque no mostraron una tendencia en datos agregados⁷⁹. De la misma forma, en una revisión sistemática, Oleszkiewicz *et al.* (2018) observaron que los heterocigotos y los homocigotos mutantes de estos dos polimorfismos estaban asociados a un mayor tiempo sin recurrencia⁸⁰.

A diferencia del efecto protector del *CYP2C19**2, observado en las mujeres tratadas con tamoxifeno, en las mujeres tratadas con ciclofosfamida se ha observado una asociación con un mal pronóstico. Kalra *et al.* (2018) observaron en mujeres alemanas tratadas con quimioterapia adyuvante con adriamicina-ciclofosfamida, que las portadoras del alelo A en *CYP2C19**2 tenían una supervivencia más breve y un mayor riesgo de recurrencia y de metástasis que las mujeres del genotipo homocigoto ancestral GG (OR 3.21 IC95% 1.76-5.93)⁸¹ (véase la [tabla 3](#)).

Recomendaciones para la implementación clínica de la farmacogenética en las mujeres jóvenes con cáncer de mama

Debido a la amplia variabilidad biológica de los entornos clínicos en que se administra la terapia contra el cáncer,

las directrices actuales del Consorcio para la implementación de la farmacogenética (CPIC, por sus siglas en inglés) se centran en el papel del genotipo *CYP2D6* en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con receptores a estrógenos (RE) positivos, utilizando los criterios de valoración de recidiva, supervivencia sin recidiva, SLE, supervivencia sin recidiva a distancia, supervivencia específica del cáncer de mama y supervivencia global⁸². Para los criterios de valoración clínicos de recurrencia y SLE, la evidencia se calificó como moderada para los MP de *CYP2D6*, con un mayor riesgo de recurrencia y menor SLE⁸².

El uso del genotipo *CYP2D6* tiene un beneficio potencial para guiar el uso del tamoxifeno: en las mujeres con genotipos asociados a un mayor riesgo de recurrencia y SLE (ME y MP) podría recurrirse al ajuste de las dosis y de los agentes administrados. Dado que se ha demostrado que los tratamientos farmacológicos alternativos (inhibidores de la aromatasas con supresión de la función ovárica o sin ella) son superiores al tamoxifeno⁸³, y que los MP del *CYP2D6* que cambiaron de tamoxifeno a anastrozol no presentaron un mayor riesgo de recurrencia⁸⁴, se esperaría que el riesgo de utilizar los resultados de la genotipificación del *CYP2D6* para guiar el tratamiento hormonal sea bajo.

La variabilidad farmacogenética en otros genes del citocromo P450 –como el *CYP2C9* y el *CYP3A4* o el *CYP3A5*– se asocia con un ligero efecto sobre las concentraciones plasmáticas de 4-hidroxitamoxifeno y endoxifeno, con consecuencias poco claras sobre la eficacia clínica del tamoxifeno. El genotipo *CYP2C19* también se ha asociado con el resultado de la terapia donde los ME y los MP mostraron una mayor supervivencia (HR 0.70) y se describieron efectos directos sobre las concentraciones plasmáticas del endoxifeno^{78,85-87}. Mientras que los polimorfismos del gen *CYP2B6* se han asociado a efectos protectores en las quimioterapias con paclitaxel y a un aumento del riesgo de recurrencia en las mujeres tratadas con ciclofosfamida^{54,61-63}. Sin embargo, aún no se cuenta con suficiente evidencia para recomendar la genotipificación de estos genes.

Discusión

En las mujeres jóvenes, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por tumores malignos, y la segunda en mortalidad general. Existe evidencia de que la edad igual o menor a 40 años se asocia con una menor SLE y una menor supervivencia global. Estas mujeres presentan con mayor frecuencia características inmunohistoquímicas de mal pronóstico y son diagnosticadas en las etapas clínicas avanzadas, en comparación con las mujeres mayores de 40 años⁸⁸.

La efectividad de los tratamientos quimioterapéutico y hormonal en las mujeres con cáncer de mama difiere individualmente. Parte de esta variación, se atribuye a los polimorfismos en los genes del *CYP450*. Existe evidencia suficiente de que algunos polimorfismos funcionales de los genes *CYP3A4*, *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP2B6* se han asociado a modificaciones en la SLE, ya sea incrementándola o disminuyéndola (véase la [tabla 3](#)).

Aún es poca la información sobre el efecto de los genes del *CYP450* en el pronóstico de las mujeres jóvenes

Tabla 3 Características y resultados de los estudios incluidos (Continuación)

Autor / Año	Población	Estudio	Polimorfismo/ genotipo	Fármaco	n	Edad ∞	Evento	Seguimiento ∞	Estimador (IC95%)
<i>CYP2C19</i>									
Schroth et al., 2007	Alemania	Cohorte	*17 CC vs CT	Tamoxifeno	621	60 (29-92)	Recurrencia	5.9 (0.3-18.9)	HR 0.45 (0.21 - 0.92)
Ruiter et al., 2010	Países bajos	Cohorte	*2 GG vs GA	Tamoxifeno	80	72 $\pm$ 8.6	Muerte	19 años	HR 0.33 (IC95% 0.09–0.87)
Bai et al., 2014	China	Metáanálisis	* 2 y *17 Haplotipos HA/ H/ HM	Tamoxifeno	6 estudios	no aplica	Recurrencia	no aplica	0,20 a 0,93 sin mostrar tendencia en datos agrupados
Oleszkiewicz et al., 2018	Polonia	Revisión sistemática	* 2 y *17 Haplotipos HA/ H/ HM	Tamoxifeno	No espe-cífica	no aplica	Recurrencia	no aplica	Mayor tiempo sin recurrencia
Kalra et al., 2018	Alemania	Cohorte	*2 GG vs GA+AA	Ciclofosfamida	250	53.62 $\pm$ 12.31	Recurrencia+ muerte	3 años	OR 3.21 (95% CI; 1.757–5.928)
<i>CYP2D6</i>									
Schroth et al. 2007	Alemania	Cohorte	<i>CYP2D6</i> * 4, *5, *10 y *41 EM vs IM+PM	Tamoxifeno	621	60 (29-92)	Recurrencia	5.9 (0.3-18.9)	HR 2.24 IC del 95%, 1,16 a 4,33
Wegman et al. 2007	Suecia	Cohorte	<i>CYP2D6</i> *4 CC vs CT+TT	Tamoxifeno	677	69 (50-96)	Recurrencia	7.08 (0.04-17.9)	HR 0.33 IC95% 0.08–1.43
Goetz et al., 2007	USA	Ensayo clínico	<i>CYP2D6</i> *4 CC vs TC+TT	Tamoxifeno	180	68 (42–87)	Recurrencia	no específica	HR 1.74; IC del 95%: 1.10-2.74
Schroth et al. 2009	Alemania	Cohorte	<i>CYP2D6</i> *4, *5, *10 y *41 EM vs IM+PM	Tamoxifeno	1325	66	Recurrencia	6.3	HR 1.29; IC95% 1.03-1.61

∞ Se muestra media $\pm$ desviación estándar o mediana (rango) SLE= Supervivencia libre de enfermedad HA= Homocigoto ancestral, H= Heterocigoto, HM= Heterocigoto mutante. EM= Metabolizadores extensivos IM= Metabolizadores intermedios PM= Metabolizadores pobres

Tabla 3 Características y resultados de los estudios incluidos (Continuación)

CYP2D6 Autor /Año	Población	Estudio	Polimorfismo/ genotipo	Fármaco	n	Edad ∞	Evento	Seguimiento ∞	Estimador (IC95%)
Stingl et al. 2010	Austria	Cohorte	*4 CC/CT/TT	Tamoxifeno	493	58 $\pm$ 11.9	SLP	7 $\pm$ 1.6	1.0 años TT, 6.3 años en CT y 4.97 años en CC (Wilcoxon p? = ?0.104). menores concentraciones de 4 HT y endxifen 1.34 vs 0.83 ng/mL-1p=0.001
Lim et al. 2011	Singapore	Casos y controles	*10 CC/TT	Tamoxifeno	165	49.3 (30-74)	Concentración de metabolito activo de tamoxifeno	no aplica	OR 13.14 IC 95%: 1.57 - 109, SLE log rank p<0.01
Teh et al. 2012	Malaysia	Cohorte	*10 CC/TT	Tamoxifeno	95	51(33-79)	Recurrencia /SLE	no específica	SLE significativamente menor en TT Log-Rank 0.046 HR 1.93 (0.69-5.44)
Chamnanphon et al. 2013	Tailandia	Cohorte	*10 CT+CC vs TT	Tamoxifeno	57	48.9 $\pm$ 10.6	SLE	7.75 (4.9-14.3)	HR 1.9 IC95% 1.53-2.35
Lu et al. 2017	Asia (China, Japón Tailandia)	Metaanálisis	*10 CC/CT+TT	Tamoxifeno	15 estudios	no aplica	Recurrencia	no aplica	
Tamura et al. 2019	Japón	Ensayo clínico	Varios Haplotipos Alelos salvajes (*1xN, *2xN, and *2-*36-*36) vs disminuidos + nulos (*10, *10xN-*36xN, y *41 +*5, *14 y *21)	Tamoxifeno	184	61(29-90)	Progresión	1.9	HR 0.75 IC95%, 0.50 - 1.14

∞ Se muestra media $\pm$ desviación estándar o mediana (rango) SLE = Supervivencia libre de enfermedad SLP = Supervivencia libre de progresión

con cáncer de mama. Desde el punto de vista clínico, es importante conocer los modificadores de la respuesta al tratamiento para que cada mujer pueda recibir la mejor estrategia para combatir su enfermedad. Esto podría ser poco factible tanto por el costo económico⁸⁹ como por la falta de infraestructura de los sistemas de salud de los países en vías de desarrollo. Si bien estos factores pueden representar una limitación, la evidencia actual revela que el estudio de los polimorfismos *CYP450* puede tener implicaciones positivas en la SLE de las mujeres con cáncer de mama. Esperemos que en un futuro próximo haya evidencia suficiente que pueda utilizarse en la práctica médica.

Más de 50 pruebas genéticas disponibles presentan los resultados de las variantes genéticas funcionales más importantes en la respuesta a los fármacos. Las pruebas de paneles genéticos –especialmente las de la respuesta a los fármacos– incluyen, en su mayoría, los genes del *CYP450*. Casi todos estos paneles buscan variantes funcionales específicas, por lo que no obtienen la secuencia completa de los genes⁹⁰. Para seleccionar una prueba, es importante considerar los reportes genéticos que informen sobre los alelos que se incluyeron. Es relevante también tener Información adicional sobre el número de copias, ya que esto permite identificar delecciones o duplicaciones en estos genes. Estas dos consideraciones evitarán que se atribuyan a un genotipo silvestre delecciones genéticas o variantes que no se probaron.

Si bien aún no existen guías de práctica para el uso generalizado de pruebas genéticas de la respuesta a los fármacos en el tratamiento del cáncer de mama, el CPIC ha hecho recomendaciones para la genotipificación del *CYP2D6* en las mujeres tratadas con tamoxifeno⁸². Como en toda prueba diagnóstica, el genotipo *CYP2D6* constituye solo una de las múltiples piezas de información que los médicos deben considerar al elegir el tratamiento para cada paciente.

Conclusión

Hay poca evidencia clínica que permita estimar el efecto de los genes evaluados en esta revisión en las mujeres jóvenes con cáncer de mama. Dado que la susceptibilidad genética a esta neoplasia es mayor en las mujeres jóvenes, su estudio en este grupo de edad es prioritario para sentar las bases de los tratamientos quimioterapéuticos individualizados.

Por otro lado, si bien la quimioterapia y la hormonoterapia mejoran el pronóstico de las mujeres jóvenes, tienen un costo económico elevado⁷¹ y repercusiones negativas en su vida laboral, social y reproductiva. El tratamiento individualizado basado en el estudio de estos genes podría disminuir las consecuencias negativas del tratamiento al reducir los efectos adversos y alargar su supervivencia. Permitiría, además, optimizar los recursos en salud y aumentar la calidad de vida de las mujeres con este padecimiento.

Consideraciones éticas

Para la realización de este trabajo se respetaron las fuentes de información haciendo cita y referencias de estas en el documento. Al ser un artículo de revisión, no se utilizó información de pacientes, ni se experimentó con animales ni personas.

Financiación

El presente manuscrito fue realizado con apoyo de las becas del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT) S0008-2016-1/ 272823 y por el apoyo del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con número de expediente 99182564.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en el segundo y tercer nivel de atención [consultado 26 Nov 2018]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/232.IMSS.09_Ca.Mama.2oN/EyR.IMSS.232.09.pdf
2. OMS | Cáncer de mama: prevención y control. WHO [consultado 26 Nov 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
3. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló-Rocha JE, Bautista-Piña V, Erazo Valle-Solís AA, Arce-Salinas C, Cervantes-Sánchez G, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Gaceta Mexicana de Oncología. 2018;16 Suppl. 1. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.M18000133>
4. Cancer today GLOBOCAN 2018. [consultado 26 Nov 2018]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
5. GBD Compare | IHME Viz Hub. [consultado 26 Nov 2018]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
6. PharmGKB. PharmGKB. [consultado 27 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/>
7. Home - SNP - NCBI. [consultado 27 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
8. PubMed. PubMed. [consultado 27 Ago 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. Home - MeSH - NCBI. [consultado 27 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>
10. Kim J, Han W, Jung S-Y, Yeon HP, Hyeon-Gon M, Soo KA, et al. The Value of Ki67 in Very Young Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Retrospective Analysis of 9,321 Korean Women. Ann Surg Oncol. 2015;22:3481–8, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-015-4399-1>.
11. Ahmad S, Fergus K, McCarthy M. Psychosocial issues experienced by young women with breast cancer: the minority group with the majority of need. Curr Opin Support Palliat Care. 2015;9:271–8, <http://dx.doi.org/10.1097/SPC.0000000000000162>.
12. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, Saghir NSE. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. J Thorac Dis. 2013;5 Suppl 1:S2. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.24>
13. Fredholm H, Magnusson K, Lindström LS, Garmo H, Fält SE, Lindman H, et al. Long-term outcome in young women with breast cancer: a population-based study. Breast Cancer Res Treat. 2016;160:131, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-016-3983-9>.
14. Bharat A, Aft R, Gao F, Margenthaler J. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or = 40 years) with breast cancer. J Surg Oncol. 2009;1:100.
15. Narod SA. Breast cancer in young women. Nat Rev Clin Oncol. 2012;9:460, <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.102>.
16. Morrison DH, Rahardja D, King E, Peng Y, Sarode VR. Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer. Br. J. Cancer. 2012;107:382–7, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.219>.

17. Gómez-Flores-Ramos L, Castro-Sánchez A, Peña-Curiel O, Mohar-Betancourt A. Molecular Biology In Young Women With Breast Cancer: From Tumor Gene Expression To DNA Mutations. *Rev Invest Clin*. 2017;69:181–92.
18. Gourgu-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, Asselain B, Cardoso F, A'Hern R, et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials)†. *Ann. Oncol*. 2015;26:873–9, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv106>.
19. Skeel RT, Khliel SN. Manual de Quimioterapia Del Cáncer (Edición En Español de: Handbook of Cancer Chemotherapy). 8a ed. Marbán. 2013.
20. Park YH, Lee SJ, Cho EY, Choi YL, Lee JE, Nam SJ, et al. Clinical relevance of TNM staging system according to breast cancer subtypes. *Ann Oncol*. 2011;22:1554–60, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq617>.
21. Beadle BM, Woodward WA, Tucker SL, Outlaw ED, Allen PK, Oh JL, et al. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:734–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.078>.
22. Villarreal-Garza C, Lopez-Martinez EA, Deneken-Hernandez Z, Maffuz-Aziz A, Muñoz-Lozano JF, Barragan-Carrillo R, et al. Change in therapeutic management after the EndoPredict assay in a prospective decision impact study of Mexican premenopausal breast cancer patients. *PLoS One*. 2020;15:e0228884, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0228884>.
23. Li N, Deng Y, Zhou L, Tian T, Yang S, Wu Y, et al. Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *J Hematol Oncol*. 2019;12:140, <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-019-0828-0>.
24. Díaz García N, Cuadrado Rouco C, Vich P, Alvarez-Hernandez C, Brusint B, Redondo Margüello E. Actualización del cáncer de mama en atención primaria (V/V). *Semergen*. 2015;41:76–88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.03.014>.
25. Guidelines for International Breast Health and Cancer Control—Implementation. *Cancer*. 2008;113(S8):i-ix, <https://doi.org/10.1002/cncr.23980>
26. Barragán RJ, Becerra AG, González LJ, Mainero RF, et al. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en el segundo y tercer nivel de atención [publicado online 2009] [consultado 26 Nov 2018]. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/232.IMSS.09.Ca.Mama.2oN/EyR.IMSS.232.09.pdf>
27. Rodríguez-Loyola Y, Costas-Muñiz R. El diagnóstico de cáncer de mamas desde una perspectiva familiar: Retos para la Psico-oncología en América Latina. *Interam J Psychol*. 2013;47:121–30.
28. Senkus E, Gomez H, Dirix L, Jerusalem G, Murray E, Van Tienhoven G, et al. Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. *EORTC study 10002 BIG 3-98. Psychooncology*. 2014;23:173–82, <https://doi.org/10.1002/pon.3384>
29. Gómez RMÁ, Vidal SA, Wegman TO, Núñez PM. Manual de asesoramiento genético en oncología. En: 1.ª ed. México. Permanyer México; 2017.
30. European Medicines Agency. Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in the pharmacovigilance of medicinal products. 2015. 1-19.
31. Ma Q, Lu AYH. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev*. 2011;63:437–59, <https://doi.org/10.1124/pr.110.003533>
32. Andrés AI. Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Vol 1. Cometa. 2010.
33. Leyland-Jones B. Pharmacogenetics of Breast Cancer: Towards the Individualization of Therapy. 1.ª ed. EE. UU.: CRC Press; 2008 [consultado 29 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.crcpress.com/Pharmacogenetics-of-Breast-Cancer-Towards-the-Individualization-of-Therapy/Leyland-Jones/p/book/9781420086379>
34. Red de Farmacogenómica [consultado 29 Nov 2018]. Disponible en: <http://www.gbcbiotech.com/farmacogenomica/fenotipos.html>
35. Xie H-G, Frueh FW. Pharmacogenomics steps toward personalized medicine. *Per Med*. 2005;2:325–37, <https://doi.org/10.2217/17410541.2.4.325>
36. Chang M. CYP2C19 Polymorphisms in Drug Metabolism and Response. *Inst für laboratoriemedicin/Dept of Laboratory Medicine*; 2014 [consultado 10 Dic 2018]. Disponible en: <http://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/42290>
37. Donato MT. ¿Qué es el citocromo P-450 y cómo funciona? *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2004;0 [consultado 29 Nov 2018]. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/515>.
38. Jaimes-Santoyo J, Montesinos-Sampedro Ade, Barbosa-Cobos RE, García Moreno-Mutio S, Rodríguez-Ballesteros D, Ramos-Cervantes T, et al. El citocromo P-450. *Rev Hosp Jua Mex*. 2014;81:250–6.
39. Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica. *Rev Med Chil*. 2017;145:483–500, <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000400009>.
40. Quiñones SL, Rosero PM, Roco AA, Moreno TI, Sasso AJ, Varela FN, et al. Papel de las enzimas citocromo p450 en el metabolismo de fármacos antineoplásicos: Situación actual y perspectivas terapéuticas. *Rev Med Chil*. 2008;136:1327–35, <https://doi.org/10.4067/S0034-98872008001000015>
41. Whirl-Carrillo M, McDonagh E, Hebert J, Gong L. Cyclophosphamide Pathway. Pharmacokinetics Overview. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 [consultado 29 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2034>
42. Klein DJ, Thorn CF, Desta Z, Flockhart DA. Tamoxifen Pathway. Pharmacokinetics Overview. PharmGKB summary: tamoxifen pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 [consultado 29 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011119>.
43. Oshiro C, Marsh S, McLeod H, Carrillo MW. Taxane Pathway. Pharmacokinetics Overview. Taxane pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 [consultado 29 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA154426155>
44. Reference GH. CYP19A1 gene. Genetics Home Reference [consultado 5 Nov 2019]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CYP19A1>
45. Hall JE. Tratado de fisiología médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
46. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Lett*. 2005;227:115–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2004.10.007>.
47. Desta Z, Nguyen A, Flockhart D, Skaar T, Fletcher R, Weinsilboum R, et al. Estrogen Metabolism Pathway Overview. PharmGKB. 2012 [consultado 5 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011118>
48. Veiga MG, Felizi RT, Reis DG, Filho JC, Fernandes CE, Peres do Souto R, et al. The Influence of CYP3A4 Polymorphism in Sex Steroids as a Risk Factor for Breast Cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40:699–704, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1673365>.
49. Kadlubar FF, Berkowitz GS, Delongchamp RR, Wang C, Green BL, Tang G, et al. The CYP3A4*1B variant is related to the onset of puberty, a known risk factor for the development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:327–31.

50. Keshava C, McCanlies EC, Weston A. CYP3A4 polymorphisms-potential risk factors for breast and prostate cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2004;160:825–41, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh294>.
51. Cacabelos R. The Metabolomic Paradigm of Pharmacogenomics in Complex Disorders. *Metabolomics.* 2012;2:1–4. <https://doi.org/10.4172/2153-0769.1000e119>
52. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96:340–8, <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2014.129>.
53. Gor PP, Su HI, Gray RJ, Gimotty PA, Horn M, Aplenc R, et al. Cyclophosphamide-metabolizing enzyme polymorphisms and survival outcomes after adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2010;12:R26. <https://doi.org/10.1186/bcr2570>
54. Yao S, Barlow WE, Albain KS, Albain KS, Choi JY, Zhao H, et al. Gene polymorphisms in cyclophosphamide metabolism pathway, treatment-related toxicity, and disease-free survival in SWOG 8897 clinical trial for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16:6169–76. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0281>
55. Zanger UM, Klein K. Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. *Front Genet.* 2013;4:24, <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2013.00024>.
56. Gene: CYP2B6 (ENSG00000197408) - Summary - Homo sapiens - Ensembl genome browser 89 [consultado 19 Dic 2018]. Disponible en: http://may2017.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000197408;r=19:40991299-41018398
57. Labome. Validated Antibody Database, antibodies, siRNA/shRNA, ELISA, cDNA clones, proteins/peptides, and biochemicals. [consultado 19 Dic 2018]. Disponible en <https://www.labome.com/index.html>
58. Walsky RL, Astuccio AV, Obach RS. Evaluation of 227 drugs for in vitro inhibition of cytochrome P450 2B6. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:1426–38, <http://dx.doi.org/10.1177/0091270006293753>.
59. Clinical Table - Drug Interactions. [consultado 20 Dic 2018]. Disponible en: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/clinical-table.aspx>
60. PharmVar. The Human CYP Allele Nomenclature Database [consultado 30 Nov 2018]. Disponible en: <http://www.cypalleles.ki.se/>
61. Song Q, Zhou X, Yu J, Dong N, Wang X, Yang H, et al. The prognostic values of CYP2B6 genetic polymorphisms and metastatic sites for advanced breast cancer patients treated with docetaxel and thiotepa. *Sci Rep.* 2015;5:16775, <http://dx.doi.org/10.1038/srep16775>.
62. Haroun F, Al-Shaar L, Habib RH, El-Saghir N, Tfayli A, Bazarbachi A, et al. Effects of CYP2B6 genetic polymorphisms in patients receiving cyclophosphamide combination chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75:207–14, <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-014-2632-4>.
63. Kuo S-H, Yang S-Y, You S-L, Lien CH, Lin CH, Lin PH, et al. Polymorphisms of ESR1, UGT1A1, HCN1, MAP3K1 and CYP2B6 are associated with the prognosis of hormone receptor-positive early breast cancer. *Oncotarget.* 2017;8:20925–38, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14995>.
64. van der Weide J, Hinrichs JW. The influence of cytochrome P450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. *Clin Biochem Rev.* 2006;27:17–25.
65. Goetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:160, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.clpt.6100367>.
66. Varela N, Quiñones LA, Stojanova J, Garay K, Cáceres D, Cespedes S, et al. Characterization of the CYP2D6 drug metabolizing phenotypes of the Chilean mestizo population through polymorphism analyses. *Pharmacol Res.* 2015;101:124–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.020>.
67. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;101:113–21, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-006-9428-0>.
68. Stingl JC, Parmar S, Huber-Wechselberger A, Kainz A, Renner W, Seeringer A, et al. Impact of CYP2D6*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2535–42. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.518304>.
69. Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, Stål O, Nordenskjöld B, Wingren S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SUL1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2007;9:R7. <https://doi.org/10.1186/bcr1640>
70. Chamnanphon M, Pechatanan K, Sirachainan E, Trachu N, Chantratita W, Pasomsab E, et al. Association of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms and disease-free survival of Thai post-menopausal breast cancer patients who received adjuvant tamoxifen. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2013;6:37–48. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S42330>
71. Teh LK, Mohamed NI, Salleh MZ, Rohaizak M, Shahrun NS, Saladina JJ, et al. The risk of recurrence in breast cancer patients treated with tamoxifen: polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1. *AAPS J.* 2012;14:52–9, <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-011-9313-6>.
72. Lim JSL, Chen XA, Singh O, Yap YS, Ng RCH, Wong NS, et al. Impact of CYP2D6, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tamoxifen pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:737–50, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03905.x>.
73. Lu J, Li H, Guo P, Shen R, Lou Y, Ge Q, et al. The effect of CYP2D6 *10 polymorphism on adjuvant tamoxifen in Asian breast cancer patients: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017;10:5429–37. <https://doi.org/10.2147/OTT.S149197>
74. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol.* 2007;25:5187–93, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2705>.
75. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, Fasching PA, Schmidt M, Winter S, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA.* 2009;302:1429–36, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1420>.
76. Tamura K, Imamura CK, Takano T, Saji S, Yamanaka T, Yonemori K, et al. CYP2D6 Genotype-Guided Tamoxifen Dosing in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer (TARGET-1): A Randomized, Open-Label, Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2019;38:558–66, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01412>.
77. Lee S-J. Clinical Application of CYP2C19 Pharmacogenetics Toward More Personalized Medicine. *Front Genet.* 2013;3:318, <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2012.00318>.
78. Ruiter R, Bijl MJ, van Schaik RHN, Berns EMJJ, Hofman A, Coebergh JWW, et al. CYP2C19*2 polymorphism is associated with increased survival in breast cancer patients using tamoxifen. *Pharmacogenomics.* 2010;11:1367–75. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.112>
79. Bai L, He J, He GH, He JC, Xu F, Xu GL. Association of CYP2C19 polymorphisms with survival of breast cancer patients using tamoxifen: results of a meta-analysis. *Asian*

- Pac J Cancer Prev. 2014;15:8331–5, <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.19.8331>.
80. Sienkiewicz-Oleszkiewicz B, Wiela-Hojeńska A. CYP2C19 polymorphism in relation to the pharmacotherapy optimization of commonly used drugs. *Pharmazie*. 2018;73:619–24. <https://doi.org/10.1691/ph.2018.8689>
81. Kalra S, Kaur RP, Ludhiadch A, Shafi G, Vashista R, Kumar R, et al. Association of CYP2C19*2 and ALDH1A1*1/*2 variants with disease outcome in breast cancer patients: results of a global screening array. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:1291–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-018-2505-6>.
82. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar H-J, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103:770–7, <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1007>.
83. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386:1341–52, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
84. Goetz MP, Suman VJ, Hoskin TL, Gnant M, Filipits M, Safgren SL, et al., CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSG) 8. *Clin Cancer Res*. 2013;19:500–7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2153>
85. van Schaik RHN, Kok M, Sweep FCGJ, van Vliet M, van Fessem M, Meijer-van Gelder ME, et al. The CYP2C19*2 genotype predicts tamoxifen treatment outcome in advanced breast cancer patients. *Pharmacogenomics*. 2011;12:1137–46, <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.11.54>.
86. Beelen K, Opdam M, Severson TM, Koornstra RHT, Vincent AD, Hauptmann M, et al. CYP2C19 2 predicts substantial tamoxifen benefit in postmenopausal breast cancer patients randomized between adjuvant tamoxifen and no systemic treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139:649–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2568-0>.
87. Lim JSL, Sutiman N, Muerdter TE, Singh O, Cheung YB, Ng RC, et al. Association of CYP2C19*2 and associated haplotypes with lower norendoxifen concentrations in tamoxifen-treated Asian breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:1142–52. <https://doi.org/10.1111/bcp.12886>
88. Villarreal-Garza C, Lopez-Martinez EA, Muñoz-Lozano JF, Unger-Saldaña K. Locally advanced breast cancer in young women in Latin America. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:894, <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2019.894>.
89. Knaut FM, Arreola-Ornelas H, Velázquez E, Dorantes J, Méndez Ó, Ávila-Burgos L. El costo de la atención médica del cáncer mamario: el caso del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Publica Mex*. 2009;51:s286–95.
90. NIH. GTR. pharmacogenetic[keyword][consultado 27 Nov 2020]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/all/tests/?term=pharmacogenetic\[keyword\]&filter=testpurpose:drugresponse](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/all/tests/?term=pharmacogenetic[keyword]&filter=testpurpose:drugresponse)