

· 论 著 ·

二氢嘧啶脱氢酶和胸苷酸合成酶表达与氟尿嘧啶类药化疗胃癌患者临床病理及疗效的关系

罗芮¹, 黄睿², 张佳星³, 包诗洋¹, 卢慧雯¹, 王鑫¹, 刘福团¹, 王振宁¹, 徐惠绵¹, 黄宝俊¹1. 中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科, 辽宁 沈阳 110001; 2. 大连医科大学 2017 级医疗系, 辽宁 大连 116044;
3. 抚顺市中心医院普外科, 辽宁 抚顺 130006

摘要: **目的** 探讨二氢嘧啶脱氢酶(DPD)、胸苷酸合成酶(TS)蛋白表达与氟尿嘧啶类药新辅助化疗胃癌患者临床病理资料、化疗近期疗效及预后的关系。**方法** 选择中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科 2011 年 7 月至 2015 年 10 月收治的 50 例新辅助化疗胃癌患者为研究对象,术前给予氟尿嘧啶类药联合奥沙利铂或多西紫杉醇方案进行化疗。分别于化疗前和化疗两周期行血液学检查,采用免疫组化法检测患者 DPD、TS 蛋白表达水平,分析其与疗效和预后的关系。**结果** 胃癌组织中 DPD 阳性表达率为 52.0%,TS 阳性表达率为 48.0%。DPD 阳性表达在不同年龄、性别、肿瘤大小、Borromann 分型、组织分型、T 分期、N 分期差异均无统计学意义($P > 0.05$)。TS 阴性表达率在不同年龄、性别、肿瘤大小、Borromann 分型、组织分型、N 分期差异无统计学意义($P > 0.05$),不同 T 分期 TS 蛋白阳性表达率有统计学差异($P < 0.05$)。DPD 蛋白阳性表达组化疗有效率(76.9%)显著高于 DPD 蛋白阴性表达组(25.0%, $P < 0.01$),TS 蛋白阳性表达组化疗有效率(58.3%)与 TS 蛋白阴性表达组有效率(46.2%)无统计学差异($P > 0.05$)。化疗前后血液学指标差异显示 WBC、PLT、CA199 指标均出现显著性下降($P < 0.01$),而 HGB、CEA、APF 无显著性差异($P > 0.05$)。DPD 阳性表达组患者 3 年生存率为 65.5%,显著高于 DPD 阴性表达组 3 年生存率(45.9%, $P < 0.05$);TS 阴性表达组患者 3 年总生存率为 65.4%,显著高于 TS 阳性表达组 3 年生存率(41.7%, $P < 0.05$)。**结论** DPD 蛋白可作为局部进展期胃癌氟尿嘧啶类药联合化疗疗效的预测指标,且能指导预后,TS 蛋白亦能作为预后指导。

关键词: 胃癌; 二氢嘧啶脱氢酶; 胸苷酸合成酶; 新辅助化疗; 氟尿嘧啶

中图分类号: R 735.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2019)12-1613-05

Relationship between DPD and TS expression with clinicopathological features and therapeutic effects of gastric cancer patients received fluorouracil – based chemotherapy

LUO Rui*, HUANG Rui, ZHANG Jia-xing, BAO Shi-yang, LU Hui-wen, WANG Xin,
LIU Fu-jian, WANG Zhen-ning, XU Hui-mian, HUANG Bao-jun* Department of Gastrointestinal Tumor Surgery, The First Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China
Corresponding author: HUANG Bao-jun, E-mail: bjhuang@cmu.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), thymidylate synthase (TS) and the clinicopathological data, the short-term effect of chemotherapy and prognosis of gastric cancer patients received fluorouracil based neoadjuvant chemotherapy. **Methods** A total of 50 gastric cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy at First Hospital of China Medical University from July 2011 to October 2015 were selected as study objects. The patients were treated with fluorouracil combined with oxaliplatin or docetaxel before operation. The hematology was examined before and after chemotherapy. The expression level of DPD and TS proteins was detected by immunohistochemistry in each patient, and their relationship with curative effect and prognosis was analyzed. **Results** The positive rate of DPD and TS was 52.0% and 48.0% in gastric cancer tissues respectively. There was no significant difference of DPD expression in age, gender, tumor size, Borromann type, tissue type, T stage and N stage (all $P > 0.05$). There was no significant difference in the negative expression rate of TS in different age, gender, tumor

size, Borromann type, histological type and N stage (all $P > 0.05$). The positive expression rate of TS protein in different T stages was significantly different ($P < 0.05$). The effective rate of chemotherapy in DPD positive expression group was significantly higher than that in DPD negative expression group [76.9% (20/26) vs 25.0% (6/24), $P < 0.01$]. There was no significant difference in the effective rate of chemotherapy in TS positive expression group and TS negative expression group [58.3% (14/24) vs 46.2% (12/26), $P > 0.05$]. The hematological indexes before and after chemotherapy showed that WBC, PLT and carbohydrate antigen (CA)-199 decreased significantly (all $P < 0.01$), while globin (HGB), carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha hemoa fetoprotein (AFP) had no significant difference (all $P > 0.05$). The 3-year survival rate in DPD positive group was significantly higher than that in DPD negative group (65.5% vs 45.9%, $P < 0.05$), and TS negative group was significantly higher than that TS positive group (65.4% vs 41.7%, $P < 0.05$). **Conclusion** DPD protein can be used as a predictor of the efficacy of fluorouracil combined chemotherapy in locally advanced gastric cancer, and it can also guide the prognosis. TS protein is related to the prognosis of locally advanced gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; Dihydropyrimidine dehydrogenase; Thymidylate synthase; Neoadjuvant chemotherapy; Fluorouracil

Fund program: Natural Science Foundation of Liaoning Province (20180530026)

氟尿嘧啶类药物是胃癌新辅助化疗的基础用药,包括 5-氟尿嘧啶(5-Fu)、卡培他滨(希罗达)和替吉奥等,其在体内的合成与代谢对其化疗疗效、毒副作用起着至关重要的作用。二氢嘧啶脱氢酶基因(DPYD)能指导编码合成二氢嘧啶脱氢酶(DPD),DPD 参与 95% 以上的 5-Fu 在人体肝脏内的分解代谢,是嘧啶代谢的起始酶和限速酶^[1]。有研究表明,当 DPYD 基因突变导致 DPD 表达减少甚至完全缺陷时,可引起严重的氟尿嘧啶类化疗药物不良反应^[2-3],包括腹泻、口腔炎、手足综合征及神经毒性等。胸苷酸合成酶(TS)由 TYMS 基因编码,是嘧啶核苷酸合成的限速酶,是 5-Fu 发挥细胞毒性作用的目标酶^[4]。氟尿嘧啶类药物广泛用于结肠癌,胃癌,乳腺癌等实体肿瘤的辅助性化疗^[5-6]。有研究认为,低水平表达的 TS 蛋白可能导致 5-Fu 更佳的疗效。显然 DPD、TS 蛋白的表达与氟尿嘧啶类药物化疗疗效和毒副作用密切相关,因此本研究探讨 DPD、TS 蛋白水平表达量与氟尿嘧啶类药物新辅助化疗胃癌患者临床病理资料、化疗疗效及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科 2011 年 7 月至 2015 年 10 月期间收治的 50 例局部进展期胃癌患者(cT3/4N + M0)为研究对象,其中,男性 38 例,女性 12 例;年龄 37 ~ 69 (56.2 ± 8.4)岁;肿瘤大小(4.8 ± 2.4)cm。患者纳入标准:胃镜病理及影像学证据证实原发局部进展期胃癌患者;术前均进行了氟尿嘧啶类药物联合多西紫杉醇或奥沙利铂方案的新辅助化疗;无严重心、肺及肝肾疾病;预计生存期大于 6 个月;自愿参加本临床研究

并签署知情同意书,治疗和检查依从性较好,便于随访。排除标准:未证实为原发胃癌者;存在严重心、肺及肝肾疾病患者;对氟尿嘧啶类或铂类化疗药物过敏或代谢障碍者;依从性差的患者。退出标准:患者相关资料不完整,治疗过程中不能耐受或治疗后失访的患者。患者经新辅助化疗 2 ~ 4 个周期后手术治疗,保留患者术后胃癌组织的病理蜡块并制片。详细记录患者的临床病理资料并进行定期随访,每 3 ~ 6 月进行 1 次随访,记录生存资料,总生存期定义为:手术时间到末次随访结束或者死亡。本研究随访至 2018 年 12 月。本研究已经本院伦理委员会批准。

1.2 化疗方案 所有患者均给予希罗达/替吉奥联合奥沙利铂或多西紫杉醇方案进行新辅助化疗。其中奥沙利铂联合希罗达 12 例(奥沙利铂 130 mg/m², 静脉滴注, 3 h, d₁; 希罗达 1 000 mg/m², bid, po, d₁₋₁₄), 21 d 1 个周期。多西他赛联合希罗达 21 例(多西他赛 75 mg/m², 静脉滴注, d₁, 希罗达 1 000 mg/m², bid, po, d₁₋₁₄); 多西他赛联合替吉奥 17 例(多西他赛 75 mg/m², 静脉滴注, d₁, 替吉奥 40 mg/m², bid, po, d₁₋₁₄), 21 d 1 个周期。各化疗方案中 DPD 和 TS 阳性表达和阴性表达较均衡。患者均完成 2 ~ 4 个化疗周期。化疗期间给予常规止呕、保肝、抑酸治疗等。

1.3 实验方法 免疫组化检测 DPD、TS 蛋白的表达;采用 SP 法[鼠兔通用 S-P 超敏试剂盒、二氨基联苯胺(DAB)试剂购于福州迈新],按试剂盒说明书操作。应用 BX60 万能显微照像系统进行图像采集,DPD 染色定位于胞质,TS 染色主要定位于胞核。阳性细胞染色均为明显的棕黄或棕褐色。判断标准采用半定量评分^[7],在光镜下观察切片中 5 个具有代表性的高倍视野,分别对阳性染色细胞数以及染色强

度进行判定。阳性染色细胞数评分标准:0 分为阴性,1 分为阳性细胞数 ≤25%,2 分为 25% ~ 50%,3 分 51% ~ 75%,4 分为 >75%;阳性细胞的染色强度评分:0 分为无色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色。两项得分的乘积为最终得分。根据 ROC 曲线,(灵敏度 + 特异度 - 1) 值最大处即为截断值,定义 DPD >6 分为阳性表达,TS >3 分为阳性表达。

1.4 评价指标 对至少连续完成 2 个化疗周期的患者进行化疗效果和和不良反应评价。疗效评定:根据 RECIST 化疗疗效标准^[8],将患者的临床疗效分为完全缓解(CR);部分缓解(PR);病情稳定(SD);病情进展(PD)。临床总有效率 = (CR + PR)/总病例数 × 100%。不良反应评定:根据化疗前后血液学检查指标差异评定。

1.5 统计学方法 用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。DPD、TS 在胃癌组织中表达率的计数资料采用 % 表示,比较采用 χ^2 检验;化疗前后血液学指标的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用配对 Wilcoxon 符号秩检验。总体生存曲线用 Kaplan-Meier 法绘制,曲线用 log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DPD、TS 蛋白在胃癌中的表达情况 DPD 染色定位于胞质,TS 染色主要定位于胞核。胃癌组织中 DPD 阳性表达率为 52.0% (26/50),TS 阳性表达率为 48.0% (24/50)。见图 1。

2.2 DPD、TS 蛋白在胃癌中的表达与临床病理因素之间的关系 DPD 阳性表达在不同年龄、性别、肿瘤大小、Borromann 分型、组织分型、T 分期、N 分期差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。TS 阳性表达率在不同年龄、性别、肿瘤大小、Borromann 分型、组织分型、N 分期差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),不同 T 分期 TS 蛋白阳性表达率有统计学差异 ($P < 0.05$),该蛋白表达越高,T 分期越晚。见表 1。

2.3 DPS、TS 与新辅助化疗疗效和不良反应的关系 DPD 蛋白阳性表达组化疗有效率为 76.9% (20/26),显著高于 DPD 蛋白阴性表达组的有效率

(25.0%) ($P < 0.01$),TS 蛋白阳性表达组的有效率为 58.3% (14/24) 与 TS 蛋白阴性表达组的有效率 46.2% (12/26) 无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 2。不良反应根据化疗前和化疗 2 周期后血液学指标分析,化疗前后血液学指标差异显示 WBC、PLT、CA199 指标均出现显著性下降 ($P < 0.01$),而 HGB、CEA、APF 无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 DPD、TS 表达水平与胃癌患者生存分析 DPD 阳性表达组患者 3 年生存率为 65.5%,显著高于 DPD 阴性表达组 3 年生存率 45.9% ($P < 0.05$);TS 阴性表达组患者 3 年总生存率 65.4%,显著高于 TS 阳性表达组 3 年生存率 41.7% ($P < 0.05$)。见图 2。

表 1 DPD、TS 表达与胃癌患者临床病理资料的关系 (例, n = 50)

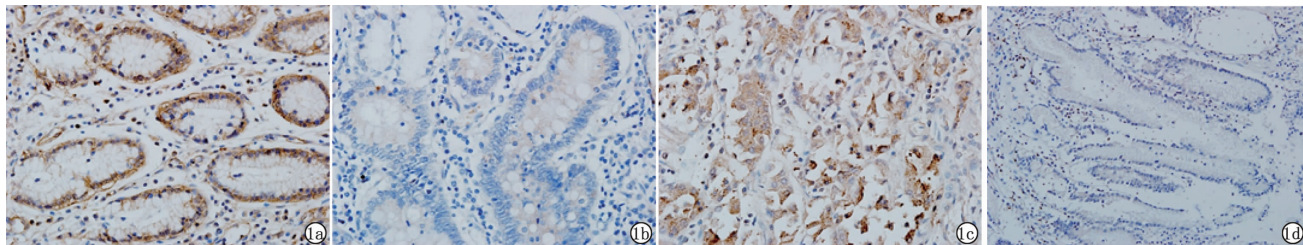
临床参数	例数	DPD		χ^2 值	P 值	TS		χ^2 值	P 值
		-	+			-	+		
年龄(岁)									
<60	28	13	15	0.063	0.802	16	12	0.674	0.412
≥60	22	11	11			10	12		
性别									
男	38	19	19	0.254	0.614	19	19	0.254	0.614
女	12	5	7			7	5		
肿瘤大小(cm)									
≤4.0	24	11	13	0.087	0.768	12	12	0.074	0.786
>4.0	26	13	13			14	12		
Borromann 分型									
Ⅲ	40	18	22	0.245	0.620	21	19	0.02	0.887
Ⅳ	10	6	4			5	5		
组织分型									
分化好	12	4	8	1.361	0.243	8	4	1.361	0.243
分化差	38	20	18			18	20		
T 分期									
3	18	9	9	0.045	0.832	13	5	4.608	0.032
4	32	15	17			13	19		
N 分期									
0	16	6	10	1.039	0.308	9	7	0.170	0.680
1~3	34	18	16			17	17		

表 2 DPD、TS 蛋白阳性表达率与化疗疗效的关系 (例)

DPS、TS 表达	例数	CR + PR	SD + PD	χ^2 值	P 值
DPD 阳性表达	26	20	6	13.48	0.000
DPD 阴性表达	24	6	18		
TS 阳性表达	24	14	10	0.74	0.389
TS 阴性表达	26	12	14		

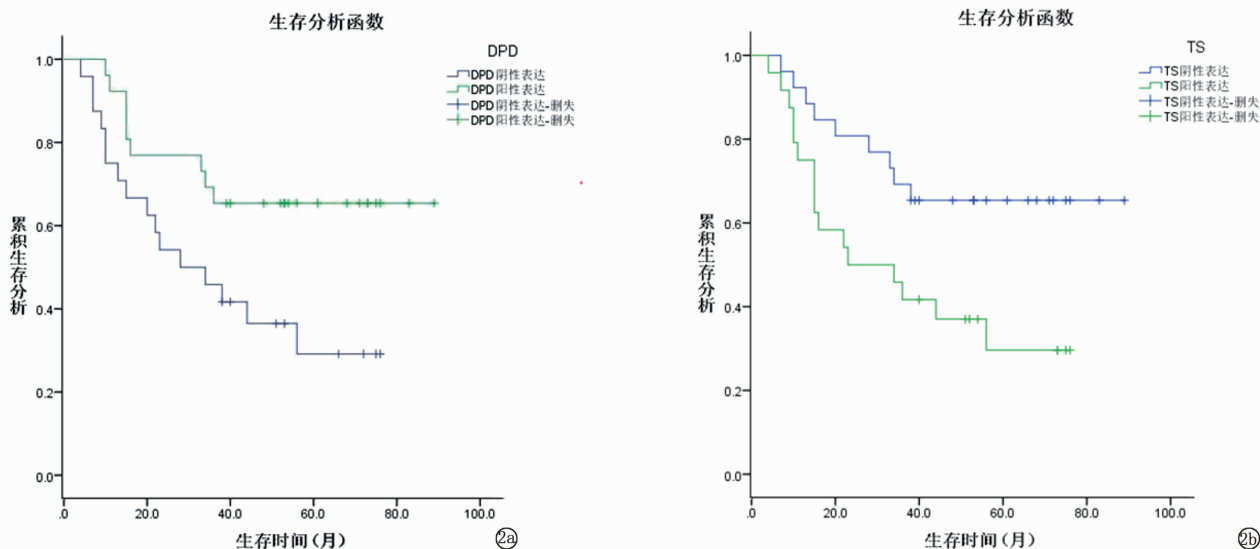
表 3 化疗前后血清学指标 [n = 50, M(P₂₅, P₇₅)]

时间	WBC(× 10 ⁹ /L)	HGB(g/L)	PLT(× 10 ⁹ /L)	CEA(ng/ml)	AFP(ng/ml)	CA125(U/ml)	CA199(U/ml)
化疗前	6.1(5.5,7.1)	119.0(96.5,137.3)	267.0(226.5,350.3)	2.2(1.2,5.8)	2.7(2.9,4.2)	12.7(8.5,18.0)	18.5(7.4,124.1)
化疗后	5.1(4.4,6.1)	114.0(105.8,130.5)	221.0(179.8,269.0)	2.7(1.6,5.2)	3.1(2.3,4.2)	12.7(8.5,17.4)	13.2(7.8,36.3)
Z 值	4.354	0.928	5.281	1.194	1.348	0.13	3.104
P 值	<0.001	0.353	<0.001	0.233	0.178	0.896	0.002



注:1a:DPD 阳性表达;1b:DPD 阴性表达;1c:TS 阳性表达;1d:TS 阴性表达。

图 1 DPD、TS 在胃癌中的阳性及阴性表达病理图(SP, ×200)



注:2a:DPD;2b:TS。

图 2 DPD、TS 表达与总体生存率的关系

3 讨论

胃癌在全球肿瘤死亡率中排第二位^[9]。我国是胃癌高发国家,发病和死亡例数均约占世界的 50%,疾病负担严重,是癌症防治的重点。胃癌早期症状不明显,一经发现多为晚期,目前主要通过手术治疗,但胃癌易扩散和转移。当胃癌出现远处转移时,常采取化疗来提高患者的手术切除率或者提高生存时间和生存质量。晚期胃癌通过单药化疗疗效多不理想,而多需采取联合化疗方案提高疗效。

本研究采用氟尿嘧啶类化疗药物联合奥铂或多西紫杉醇的化疗方案是临床晚期胃癌患者常用的联合化疗方案之一^[10-11]。DPD 参与 95% 以上的 5-Fu 在人体内的分解代谢,是嘧啶代谢的起始酶和限速酶。TS 是嘧啶核苷酸合成的限速酶,是 5-Fu 发挥细胞毒性作用的目标酶。因此 DPD、TS 蛋白的表达与 5-Fu 的化疗疗效和毒副作用密切相关。50%~80% 的 DPD 酶缺陷患者发生 III 级及以上的氟尿嘧啶类药物毒副作用^[12]。王明等^[13]研究发现,DPD 阳性患者和阴性患者治疗的总有效率分别为 71.4% 和 75.0%,差异无统计学意义。DPD 阳性患者各类毒副作用的发生率均显著低于 DPD 阴性患者。TS 阳

性患者治疗总有效率显著低于阴性患者,TS 阳性患者毒副作用发生率显著低于 TS 阴性患者。本研究中,胃癌组织中 DPD 阳性表达率为 52.0%,TS 阳性表达率为 48.0%。DPD 阳性表达和 TS 阴性表达与高 T 分期有关联,DPD 蛋白阳性表达组化疗有效率为 76.9%,显著高于 DPD 蛋白阴性表达组有效率 25.0%,TS 蛋白阳性表达组化疗有效率为 58.3% 与 TS 蛋白阴性表达组有效率 46.2% 并无统计学差异。化疗前后血液学指标差异显示 WBC、PLT、CA199 指标均出现显著性下降,但是均未出现三级以上骨髓抑制情况,经积极治疗后恢复。而 HGB、CEA、APF 无显著差异。Horiguchi 等^[14]研究发现在乳腺癌患者中,DPD 蛋白高表达患者预后差,且是独立的预后因素。本研究显示 DPD 阳性表达与 TS 阴性表达患者的 3 年生存率分别为 65.5% 和 65.4%,高于 DPD 阴性表达 (45.9%) 与 TS 阳性表达的 3 年生存率 (41.7%)。

综上所述,DPD 蛋白表达可作为局部进展期胃癌氟尿嘧啶类联合化疗疗效的预测指标,且能指导预后。TS 蛋白亦能作为预后指导。

(下转第 1621 页)

58-67.

- [3] 王乐,刘少喻.关于颈椎后纵韧带骨化症的诊治[J].脊柱外科杂志,2018,16(1):1-2.
- [4] 石云志,刘泉.长节段颈椎后纵韧带骨化症修复:后路椎板切除植骨内固定与前路椎体次全切除减压的比较[J].中国组织工程研究,2014,18(53):8601-8606.
- [5] Mobbs RJ, Coughlan M, Thompson R, et al. The utility of 3D printing for surgical planning and patient-specific implant design for complex spinal pathologies; case report [J]. J Neurosurg Spine, 2017, 26(4): 513-518.
- [6] 刘啸,刘晓光,祝斌,等.胸椎后纵韧带骨化症的临床分型及其意义[J].中国脊柱脊髓杂志,2014,24(7):599-604.
- [7] 刘强,李义强,方晔,等.颈椎后纵韧带骨化症前后路手术临床疗效的对比分析[J].广西医科大学学报,2018,35(8):1151-1153.
- [8] 张一龙,周非非,孙宇,等.脊髓型颈椎病患者手术治疗后的近中期 JOA 评分变化规律[J].中国脊柱脊髓杂志,2015,25(1):13-17.
- [9] Todd KH, Funk JP. The minimum clinically important difference in physician-assigned visual analog pain scores[J]. Acad Emerg Med, 1996, 3(2): 142-146.
- [10] Lee SE, Jahng TA, Kim HJ. Adverse effect of trauma on neurologic

recovery for patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament [J]. Global Spine J, 2015, 5(2): 124-129.

- [11] Nishida N, Kanchiku T, Kato Y, et al. Biomechanical analysis of cervical myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament: Effects of posterior decompression and kyphosis following decompression [J]. Exp Ther Med, 2014, 7(5): 1095-1099.
- [12] Kommu R, Sahu BP, Purohit AK. Surgical outcome in patients with cervical ossified posterior longitudinal ligament: A single institutional experience [J]. Asian J Neurosurg, 2014, 9(4): 196-202.
- [13] 张一,赵金彩,安永慧,等.前、后路手术治疗颈椎后纵韧带骨化症术后并发症的对比观察及护理[J].河北医药,2017,39(8):1272-1275.
- [14] 汪文龙,海涌,关立,等.前路或后路手术治疗颈椎后纵韧带骨化症的中期疗效观察[J].中国脊柱脊髓杂志,2016,26(7):577-584.
- [15] Tack P, Victor J, Gemmel P, et al. 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review [J]. Biomed Eng Online, 2016, 15(1): 115.
- [16] 袁峰,陆海涛,邓斌,等.3D打印模型在颈椎后纵韧带骨化手术减压方式选择中的应用[J].中国组织工程研究,2016,20(39):5852-5858.

收稿日期:2019-04-08 编辑:王国品

(上接第 1616 页)

参考文献

- [1] Mercier C, Ciccolini J. Profiling dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in patients with cancer undergoing 5-fluorouracil/capecitabine therapy [J]. Clin Colorectal Cancer, 2006, 6(4): 288-296.
- [2] Salonga D, Danenberg KD, Johnson M, et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(4): 1322-1327.
- [3] Gasparini G, Bevilacqua P, Bonoldi E, et al. Predictive and prognostic markers in a series of patients with head and neck squamous cell invasive carcinoma treated with concurrent chemoradiation therapy [J]. Clin Cancer Res, 1995, 1(11): 1375-1383.
- [4] Varghese V, Magnani L, Harada-Shoji N, et al. FOXM1 modulates 5-FU resistance in colorectal cancer through regulating TYMS expression [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1505.
- [5] Rich TA, Shepard RC, Mosley ST. Four decades of continuing innovation with fluorouracil: current and future approaches to fluorouracil chemoradiation therapy [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(11): 2214-2232.
- [6] Mazza F, Borro M, Botticelli A, et al. Pre-treatment evaluation of 5-fluorouracil degradation rate: association of poor and ultra-rapid metabolism with severe toxicity in a colorectal cancer patients cohort [J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 20612-20620.
- [7] 许良中,杨文涛.免疫组织化学反应结果的判断标准[J].中国

癌症杂志,1996,6(4):229-231.

- [8] Sager S, Akgün E, Uslu-Beşli L, et al. comparison of PERCIST and RECIST criteria for evaluation of therapy response after yttrium-90 microsphere therapy in patients with hepatocellular carcinoma and those with metastatic colorectal carcinoma [J]. Nucl Med Commun, 2019, 40(5): 461-468.
- [9] Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(5): 700-713.
- [10] 赵大鹏,高波,岳震宇.奥沙利铂联合卡培他滨的新辅助化疗方案治疗进展期胃癌的疗效及安全性分析[J].中国实用医药,2019,14(4):94-95.
- [11] 徐迅.奥沙利铂联合卡培他滨新辅助化疗方案在 II B-III C 期胃癌中的应用[D].合肥:安徽医科大学,2015.
- [12] Lunenburg CATC, Henricks LM, Guchelaar HJ, et al. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: Ready for prime time [J]. Eur J Cancer, 2016, 54: 40-48.
- [13] 王明,李兴德,朱中成. DPYD、TYMS 及 MTHFR 基因表达与直肠癌放疗敏感性关系的研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(12): 1697-1700.
- [14] Horiguchi J, Yoshida T, Koibuchi Y, et al. DPD activity and immunohistochemical DPD expression in human breast cancer [J]. Oncol Rep, 2004, 11(1): 65-72.

收稿日期:2019-04-07 编辑:王国品