

文章编号 1006-8147(2018)01-0083-04

综述

二氢嘧啶脱氢酶基因在乳腺癌中的研究进展

黄勇 综述, 马勇杰 审校

(天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 二氢嘧啶脱氢酶基因(DPYD)编码的二氢嘧啶脱氢酶(DPD)是人体嘧啶核苷酸分解的代谢酶, DPD也是氟尿嘧啶类药物体内代谢分解的起始和限速酶。该文论述了DPYD基因的生物学特征以及在乳腺癌患者中, DPYD基因与病理组织学改变、化疗后的毒副反应和患者预后之间的关系。在乳腺癌组织和癌旁组织中, DPYD基因的蛋白与mRNA表达水平存在明显差异。DPD蛋白与DPYD基因mRNA表达水平作为乳腺癌病人预后评估的意义存在较大争论, 根据对DPYD基因的多态性与癌症患者预后的现有研究, 认为DPYD基因的多态性可能作为乳腺癌患者预后评估的生物指标, 指导乳腺癌患者化疗用药。开展针对乳腺癌病人DPYD多态性的探究, 对乳腺癌患者个体化诊疗过程的推进具有重要意义。

关键词 二氢嘧啶脱氢酶基因; 乳腺癌; 预后

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 且发病率呈持续上升的趋势, 严重影响女性身心健康^[1]。乳腺癌的发生、发展是一个错综复杂的过程, 多种因子参与这一调控进程, 对相关调控因素的研究具有重要意义。研究表明二氢嘧啶脱氢酶基因(DPYD)参与上述调控过程。二氢嘧啶脱氢酶也是氟尿嘧啶类药物在体内代谢分解的限速酶, 二氢嘧啶脱氢酶基因异常影响乳腺癌患者化疗副反应的发生、化疗效果以及患者预后等方面, 本文对二氢嘧啶脱氢酶基因在乳腺癌中的研究进展进行综述。

1 DPYD基因的生物学特征

1.1 DPYD基因结构 人类DPYD位于染色体1p21-1p22区域, 全长约950 kb, 包含23个外显子, 编码1 025个氨基酸^[2]。DPYD编码的二氢嘧啶脱氢酶(DPD)是一个二聚体蛋白酶, 单体DPD蛋白主要含有一个尿嘧啶结合结构域、一个FMN结合结构域、一个NADPH结合结构域、一个FAD结合结构域和两个硫铁簇结构域^[3]。在人DPYD基因区域含有一个染色体脆性位点FRA1E^[4], 并且DPYD基因存在广泛的多态性, DPYD基因多态性以及FRA1E区域基因结构异常, 可导致DPD蛋白功能的改变。

1.2 DPYD基因参与代谢的功能 DPD酶在体内主要参与嘧啶核苷酸的代谢, DPD酶参与催化嘧啶核苷酸分解代谢的起始过程, 在这个催化反应中, 嘧啶核苷酸被还原生成二氢嘧啶, 随后, 二氢嘧啶经二氢嘧啶酶水解为 β -脲基丙酸或 β -脲基异丁酸, 在 β -脲基丙酸酶的作用下最终水解为二氧化碳、氨、 β -丙酸或者 β -氨基异丁酸。在上述经典的嘧啶核苷酸三步分解代谢进程中, DPD是起始和限速酶, 缺乏这种酶会导致胸腺嘧啶和尿嘧啶的积累。

DPD也是氟尿嘧啶类药物体内分解代谢的起始和限速

酶, 在人体内80%以上的氟尿嘧啶类药物在肝脏中被DPD酶代谢失活^[5]。氟尿嘧啶类药物, 包括: 5-FU(5-氟尿嘧啶)、替加氟、替吉奥、卡培他滨等, 广泛用于乳腺癌、结肠癌、胃癌、头颈癌等实体肿瘤的化疗^[6-7]。5-FU是尿嘧啶5位C原子上的氢原子被氟原子取代得到的嘧啶衍生物, 5-FU进入细胞后, 被催化修饰为FdUMP、FdUTP和FUTP, 从而发挥其抗癌效应, FdUMP能结合到胸腺嘧啶合成酶(TS)上抑制其酶活性, 阻碍胸腺嘧啶核苷酸的从头合成, 造成细胞核酸代谢紊乱; FdUTP和FUTP可以掺入到DNA或RNA分子中, 阻碍DNA和RNA的合成过程, 抑制细胞的生长^[8]。替加氟、替吉奥的有效成分也是5-FU, 这些药物的代谢过程与5-FU的代谢途径类似。卡培他滨是5-FU的衍生物, 该药可经胃肠吸收而不发生分解, 是一种口服的氟尿嘧啶类药物, 在进展期肿瘤的临床治疗中应用广泛。卡培他滨可在肝脏内经羧酸酯酶和胞嘧啶脱氨酶的连续作用下转化为脱氧氟尿苷(5-DFUR), 5-DFUR经胸苷酸磷酸化酶(TP)催化代谢可转化为5-FU, 进而参与DNA和RNA的代谢过程^[9-10]。

2 DPYD基因与乳腺癌组织病理学的关系

2.1 DPYD基因蛋白表达水平与组织病理学的关系 研究表明, 在不同组织中, DPYD基因的蛋白表达水平差异明显。Fukui等^[11]对头颈、胃、结直肠、乳腺、肺、胰腺等多种器官的癌和癌旁中DPD蛋白的表达水平进行了大样本检测, 结果显示, DPD蛋白在肺癌中表达最高, 在结肠癌中表达最低, 在包括乳腺癌的大部分癌组织中, 蛋白表达高于癌旁组织, 仅在结肠癌中表达低于癌旁组织。Horiguchi和Tamesa等^[12-13]的研究也支持上述结论, 发现DPD蛋白在乳腺癌组织中的表达高于癌旁, 且DPD蛋白的表达水平与HER-2(human epidermal growth factor receptor-2)表达相关。Gross等^[14]发现, 在三阴性乳腺癌(TNBC)中, DPD蛋白表达与肿瘤级别呈负相关($P=0.003$), 随着肿瘤级别增高, DPD蛋白表达降低。然而, Yu等^[15]对197例5-FU化疗的浸润性乳腺癌患者的研究

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81572851)

作者简介 黄勇(1991-), 男, 硕士在读, 研究方向: 乳腺癌的发生发展与化疗耐药机制; E-mail: huangyongxuexi@163.com。

中,并没有检测到 DPD 蛋白与临床病理学参数的相关性。Kurebayashi 等^[16]对 52 例乳腺癌进行统计分析,发现 DPD 蛋白表达水平与 ER (estrogen receptor) 和 PR (progesterone receptor) 的表达负相关。Kosaka 等^[18]对 520 例乳腺癌病人的癌和癌旁中 DPD 酶活性水平检测发现,在乳腺癌中 DPD 酶活性高于癌旁组织($P<0.001$)^[17]。Anan 等的研究结果也支持上述结论。可见,在乳腺癌组织中,DPD 蛋白的表达水平与 DPD 酶活性高于癌旁组织。

2.2 DPYD 基因 mRNA 表达水平与组织病理学的关系 在乳腺组织中,DPYD 基因 mRNA 的表达水平与 DPD 蛋白的表达并不一致。一项对 48 例乳腺癌患者的研究发现,癌组织中 DPYD 基因 mRNA 水平显著低于癌旁组织($P<0.001$),基因 mRNA 水平与 DPD 酶活性没有相关性^[19]。Li 等^[20]的研究结果显示,DPYD 基因的 mRNA 水平在乳腺癌和乳腺正常腺体中没有差异,mRNA 表达水平与患者年龄负相关。另外一个对 217 例乳腺癌病人的研究发现,DPYD 基因 mRNA 表达水平与癌细胞核分裂级别相关,与 ER、PR 的表达也有相关性^[21]。Tsunoda 等^[22]检测了 220 例浸润性乳腺癌患者的 DPYD 基因表达水平,结果显示,mRNA 表达水平与淋巴结转移呈正相关($P=0.024$)。

关于 DPYD 基因多态性与乳腺癌病理组织学改变的研究,仅有 1 篇文献报道,发现基因拷贝数多样性与病理组织学级别($P=0.006$)和 BRCA1 的拷贝数多样性($P=0.007$)相关^[14]。总之,在乳腺癌和癌旁组织中,DPYD 基因的蛋白与 mRNA 表达水平存在明显差异,DPYD 基因与癌症的发生以及病理组织学改变密切相关。

3 DPYD 基因与乳腺癌患者化疗毒副反应的关系

已有明确的研究表明:氟尿嘧啶类药物毒副作用与 DPD 酶缺陷相关。氟尿嘧啶类药物用药后,约有 15%~30%的病人会出现严重的毒副作用,约 50%~80%的 DPD 酶缺陷的患者发生Ⅲ级及Ⅲ级以上的氟尿嘧啶药物毒副反应^[23]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)在氟尿嘧啶和卡培他滨的药物禁忌中有明确性的说明,DPD 酶缺陷的患者应慎用药物。

关于 DPD 酶活性缺陷在乳腺癌中的报道也较为常见。Yu 等^[24]采用肿瘤细胞药敏法检测了 54 例乳腺癌患者 DPD 蛋白活性,研究结果显示,癌组织中 DPD 蛋白活性与毒副反应负相关。Beuzebec 和 Mokrim 等^[25-26]报道 DPD 酶活性缺陷的乳腺癌病人,氟尿嘧啶类药物用药后出现严重的毒副反应。理论上讲,通过检测 DPD 酶活性,对临床氟尿嘧啶类药物进行毒副反应的预测具有重要的指导意义。但是,DPD 活性的检测在临床上的施行存在较多问题。截至目前,文献已报道多种 DPD 酶活性检测的方法,如:PBMC 中 DPD 酶活性检测法,血浆和尿液中尿嘧啶水平检验法,血浆和尿液中二氢尿嘧啶与尿嘧啶比率法(UH2/U),血浆和尿液中二氢胸腺嘧啶与胸腺嘧啶比率法,尿嘧啶 C13 标记呼吸测试法,氟尿嘧啶用药病人血浆氟尿嘧啶和二氢氟尿嘧啶检测法等^[27]。但是,人体内 DPD 酶活性具有时间特异性,而且 DPD 酶活性最高的肝脏组织,在临床检测中不易取材^[28],使得上述 DPD

酶活性测定方法,存在检测结果不稳定、重复性差、价格昂贵、检测耗时长等问题。至今,仅有少数中心能够开展 DPD 酶活性的检测^[23,29]。

基因组 DNA 中遗传变异的存在,导致一些抗肿瘤药物的代谢途径以及靶基因的功能受到影响,进而影响药物疗效和患者预后^[30]。Relling 等^[23]研究证实 TPMT 基因的不同基因型可导致酶活性产生巨大差异,酶活性的检测可作为 6-巯基嘌呤用药剂量调整的指导性检测,FDA 推荐在嘌呤类药物使用之前进行 TPMT 基因的检测,并规定了 6-巯基嘌呤药物的推荐剂量,为药物的安全使用提供了依据。可见,利用药物基因组学原理来检测药物代谢相关基因的多态性,具有潜在的改善临床治疗效果、减少药物毒性和降低医疗费用的能力,对个体化治疗进程的推进有重要意义^[31]。1996 年 Wei 等^[32]首次发现 DPYD 基因 14 号外显子中一个核苷酸发生的 G 到 A 的突变,导致 DPD 活性降低,认为该突变是 5-FU 产生毒副反应的根本原因。此后,越来越多的多态性位点被报道与 DPD 酶缺陷相关,DPYD 基因的多态性与氟尿嘧啶类药物毒副反应关系的研究也成为 DPYD 基因研究的热点之一。Milano 等^[33]对 243 例卡培他滨治疗的进展期乳腺癌患者的 DPYD 基因多态性进行检测,统计分析显示 DPYD 基因的 rs3918290, c.2846A>T 和 c.1679T>G 与高级别的毒副作用相关。Kfimos 等^[34]报道 1 例卡培他滨用药毒性致死的乳腺癌患者,他们认为 c.1850C>T 和 c.2194G>A 联合突变与毒副作用相关。但是,Giorgio 等^[35]检测了 1 例 5-FU 联合紫杉醇治疗的乳腺癌病人的 DPYD 基因多态性和 UH2/U 比率,并没有发现引起病人严重毒副反应的突变,也没有发现 UH2/U 比率的异常,认为 DPYD 基因多态性和 UH2/U 比率预测乳腺癌病人氟尿嘧啶类药物毒副作用具有局限性。值得注意的是,关于 DPYD 基因多态性与癌症病人氟尿嘧啶类药物毒副反应的大样本研究和 Meta 分析结果表明,DPYD 基因的多态性与癌症病人氟尿嘧啶类药物毒副作用相关。已有确凿的证据证实:DPYD 基因 rs3918290、c.2846A>T、rs56038477、c.1236G>A/HapB3 与氟尿嘧啶类药物导致的毒副作用相关^[23]。不过,上述研究人群集中于欧美等发达国家,并且 DPYD 基因存在广泛的多态性,DPYD 基因的其他位点与药物毒副反应的关系,有待进一步的研究。

4 DPYD 基因与乳腺癌化疗敏感性以及预后的关系

4.1 DPYD 基因蛋白表达水平与化疗敏感性以及预后的关系 DPYD 基因在乳腺癌病人预后的评估价值方面,研究结果存在争论。Horiguchi 等^[36]对 191 例浸润性乳腺癌组织中 DPD 蛋白水平研究显示,DPD 蛋白高表达病人预后差($P<0.05$),DPD 蛋白是独立的预后因子。Yu 等^[24]对 81 例 5-FU 治疗的乳腺癌病人进行 DPD 蛋白表达水平检测,对其中 54 人采用肿瘤细胞药敏法检测 DPD 蛋白活性,研究结果显示,癌组织中 DPD 蛋白低表达提示 5-FU 治疗效果良好。Honda 等^[36]对 25 例卡培他滨治疗的进展期乳腺癌的研究,检测了 TP 和 DPD 蛋白的表达水平,结果显示,联合 DPD 和 TP 具有评估病人化疗效果的能力($P<0.01$)。Tamesa 等^[13]研究也显示,单独依赖 DPD 蛋白表达水平评估乳腺癌病人预后的能力有限,联合 Pypnase(嘧啶核苷磷酸化酶)和 DPD 能够评估乳腺

癌病人预后。然而,Hakamada等^[37]对122例5-FU化疗的乳腺癌病人研究,统计癌组织中DPD活性与病人预后的关系,结果显示,DPD活性并不能评估病人预后。对三阴性乳腺癌的研究结果显示,DPD蛋白表达水平与标准辅助化疗病人的预后不相关,与5-FU化疗病人的预后也没有相关性^[4]。Qenntm和Miyashita等^[15,38]对乳腺癌的研究结果也得到相同的结论。上述关于DPD蛋白对病人预后的研究,样本量相对较少,研究结果并不一致,甚至得到截然相反的结论,DPD蛋白对病人预后的评估能力有待进一步研究。

4.2 DPYD基因mRNA表达水平与化疗敏感性以及预后的关系 Kakimoto等^[39]对40例乳腺癌患者TS和DPD的mRNA水平进行检测,对其中22例病人使用肿瘤细胞药敏检测法,检测药物的敏感性,结果显示,上述两个基因均高表达的患者药物敏感性低于两个基因都低表达的患者($P=0.048$)。Kusama等^[19]对48例乳腺癌mRNA水平检测研究显示,DPD mRNA水平与5-FU的敏感性并不相关。Zhao等^[40]检测了42例5-FU联合紫杉醇化疗的乳腺癌病人癌组织中的mRNA表达,认为TP高表达的病人无进展生存时间延长,DPYD基因的mRNA表达水平与预后不相关。Aki和Tsunoda等^[21-22]研究结果也得到相似的结论,基因的mRNA表达水平与预后不相关。一项对35例行CMF(cyclophosphamide, methotrexate和5-fluorouracil)化疗的乳腺癌病人的研究,统计结果显示,DPYD基因mRNA表达与预后也没有相关性^[41]。

4.3 DPYD基因多态性与化疗敏感性以及预后的关系 关于DPYD基因多态性与乳腺癌患者预后的研究鲜有报道,Tecza等^[42]对324例行FAC(5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide)化疗方案乳腺癌病人的药物代谢相关基因的单核苷酸多态性与病人预后进行探究,生存分析显示,DPYD基因的rs1801159位点与病人预后并不相关。但是,Gross等^[43]对三阴性乳腺癌的研究显示,在标准化疗的TNBC中,DPYD基因拷贝数异常提示病人预后较好($P=0.023$)。DPD蛋白参与氟尿嘧啶类药物的代谢,DPYD基因的多态性在一定程度上影响DPD蛋白的功能。癌组织中DPD蛋白活性增高,氟尿嘧啶类药物会被迅速代谢失活,导致肿瘤细胞耐药。而且,一项对211例胰腺癌的研究表明,DPYD基因的rs1760217多态性与病人预后显著相关;对568例卡培他滨治疗的结直肠癌患者的大样本的研究发现,DPYD基因的单体型与病人预后相关^[43-44]。

总之,DPD蛋白与DPYD基因mRNA表达水平对乳腺癌病人预后的评估能力存在较大争论,DPYD基因的多态性作为乳腺癌病人预后评估指标的研究较少,基因多态性对乳腺癌病人以及氟尿嘧啶化疗的乳腺癌病人预后的评估能力值得进一步研究。

5 展望

氟尿嘧啶类药物广泛用于癌症的辅助治疗,DPD酶是氟尿嘧啶类药物体内代谢失活的起始和限速酶,DPYD基因是重要的药物代谢基因。DPYD基因的蛋白mRNA表达水平在乳腺癌和癌旁组织中存在显著差异,与癌症的发生以及病理组织学改变密切相关。但是,DPYD基因的蛋白和mRNA表达水平对病人化疗效果以及病人预后的评估价值存在争议。

DPD酶缺陷导致患者氟尿嘧啶类药物用药后毒副反应发生率显著增高,由于DPD酶活性检测方法的局限性,药物毒副作用预测的方法需要进一步探究。

药物代谢相关基因的多态性通过影响药物体内代谢速率进而影响药效和药物毒副作用,开展药物代谢相关基因的多态性的研究,可为临床最佳治疗方案、安全使用剂量、药物治疗效果进行评估和预测。初步的研究显示,DPYD基因的多态性可评估氟尿嘧啶类药物毒副反应、药物治疗效果以及病人预后的潜能,目前关于DPYD基因多态性的研究还不够透彻,相信开展针对乳腺癌病人DPYD多态性的探究,特别是在氟尿嘧啶类药物治疗的乳腺癌患者中,DPYD基因的多态性对药物毒副反应、化疗疗效、患者预后的评估价值的探究,有望为乳腺癌的治疗提供新策略,对乳腺癌患者个体化治疗过程的推进具有重要意义。

参考文献:

- [1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2013年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1): 1
- [2] Lu Z H, Zhang R, Diasio R B. Purification and characterization of dihydropyrimidine dehydrogenase from human liver[J]. J Biol Chem, 1992, 267(24): 17102
- [3] Dobritzsch D, Schneider G, Schnackerz K D, et al. Crystal structure of dihydropyrimidine dehydrogenase, a major determinant of the pharmacokinetics of the anti-cancer drug 5-fluorouracil [J]. EMBO J, 2001, 20(4): 650
- [4] Ticha I, Kleiblova P, Fidlerova J, et al. Lack of large intragenic rearrangements in dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) gene in fluoropyrimidine-treated patients with high-grade toxicity [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64(3): 615
- [5] Furuhashi T, Kawakami M, Okita K, et al. Plasma level of a 5-fluorouracil metabolite, fluoro-beta-alanine correlates with dihydropyrimidine dehydrogenase activity of peripheral blood mononuclear cells in 5-fluorouracil treated patients[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2006, 25(1): 79
- [6] Borro M, Botticelli A, Mazzuca F, et al. Pre-treatment assay of 5-fluorouracil degradation rate (5-FUDR) to improve prediction of 5-fluorouracil toxicity in gastro-esophageal cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(8): 14050
- [7] Rich T A, Shepard R C, Mosley S T. Four decades of continuing innovation with fluorouracil: current and future approaches to fluorouracil chemoradiation therapy [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(11): 2214
- [8] McLeod H L, Milne L H, Johnston S J. 5-Fluorouracil metabolizing enzymes [J]. Methods Mol Med, 1999, 28: 111
- [9] Kono A, Hara Y, Sugata S, et al. Activation of 5'-deoxy-5-fluorouridine by thymidine phosphorylase in human tumors[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1983, 31(1): 175
- [10] Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue [J]. Eur J Cancer, 1998, 34(8): 1274
- [11] Fukui Y, Oka T, Nagayama S, et al. Thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase, orotate phosphoribosyltransferase mRNA and protein expression levels in solid tumors in large scale

- population analysis [J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(6): 709
- [12] 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
- [13] Tamesa M, Yamamoto S, Maeda N, et al. Significance of pyrimidine nucleoside phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase levels to predict postoperative recurrence in primary breast cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2008, 35(3): 431
- [14] Gross E, Meul C, Raab S, et al. Somatic copy number changes in DPYD are associated with lower risk of recurrence in triple-negative breast cancers [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(9): 2347
- [15] Yu Z, Sun J, Zhen J, et al. Thymidylate synthase predicts for clinical outcome in invasive breast cancer [J]. *Histol Histopathol*, 2005, 20(3): 871
- [16] Kurebayashi J, Yamamoto Y, Udagawa K, et al. Establishment of enzyme-linked immunosorbent assays for thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer tissues[J]. *Oncol Rep*, 2004, 11(5): 973
- [17] Kosaka A, Mori K, Shikata A. Significance of tissue PyNPase, TS, and DPD activities in breast cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2002, 29(8): 1395
- [18] Anan K, Mitsuyama S, Tamae K, et al. Increased dihydropyrimidine dehydrogenase activity in breast cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2003, 82(3): 174
- [19] Ota D, Kusama M, Kaise H, et al. Evaluation of sensitivity to 5-FU on the basis of thymidylate synthase (TS)/dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity and chromosomal analysis in micro tissue specimens of breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2004, 11(4): 356
- [20] Li H X, Zh S, Zhang Y H, et al. Expressions of thymidine phosphorylase, thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in breast cancer and their correlations with prognosis[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2004, 26(11): 669
- [21] Aki F, Bando Y, Takahashi T, et al. A retrospective study on TS mRNA expression and prediction of the effects of adjuvant oral 5-fluorouracil in breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2010, 1(6): 981
- [22] Tsunoda Y, Suzuki K, Tsunoda A, et al. Evaluation of 5-fluorouracil related genes in breast cancer to predict the effect of adjuvant therapy with oral fluorouracil derivatives[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(3): 771
- [23] Lunenburg C A, Henricks L M, Guchelaar H J, 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
- [24] Yu Z, Yang Q, Sun J, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity correlates with fluorouracil sensitivity in breast cancer[J]. *Exp Oncol*, 2007, 29(3): 192
- [25] Beuzeboc P, Pierga J Y, Lyonnet D S, et al. Severe 5-fluorouracil toxicity in a woman treated for breast cancer with concurrent osteogenesis imperfecta and dehydrogenase deficiency[J]. *Bull Cancer*, 1996, 83(4): 324
- [26] Mokrim M, Aftimos P G, Errihani H, et al. Breast cancer, DPYD mutations and capecitabine-related ileitis: description of two cases and a review of the literature [J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 2014
- [27] Ostapowicz A, Dolegowska B. Review of methods for determination of dihydropyrimidine dehydrogenase and possible application in screening previous chemotherapy with 5-fluorouracil[J]. *Przegl Lek*, 2012, 69(9): 694
- [28] Harris B E, Song R, Soong S J, et al. Relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase activity and plasma 5-fluorouracil levels with evidence for circadian variation of enzyme activity and plasma drug levels in cancer patients receiving 5-fluorouracil by protracted continuous infusion[J]. *Cancer Res*, 1990, 50(1): 197
- [29] Sistonen J, Buchel B, Froehlich T K, et al. Predicting 5-fluorouracil toxicity: DPD genotype and 5,6-dihydrouracil:uracil ratio [J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(13): 1653
- [30] Bosch T M, Meijerman I, Beijnen J H, et al. Genetic polymorphisms of drug-metabolising enzymes and drug transporters in the chemotherapeutic treatment of cancer[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(3): 253
- [31] Swen J J, Huizinga T W, Gelderblom H, et al. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic[J]. *PLoS Med*, 2007, 4(8): e209
- [32] Wei X, McLeod H L, McMurrough J, et al. Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity [J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(3): 610
- [33] Milano G. Highlight on DPYD gene polymorphisms and treatment by capecitabine [J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2016, 76(245): S30
- [34] Del Re M, Quaquareni E, Sottotetti F, et al. Uncommon dihydropyrimidine dehydrogenase mutations and toxicity by fluoropyrimidines: a lethal case with a new variant[J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(1): 5
- [35] Giorgio E, Caroti C, Mattioli F, et al. Severe fluoropyrimidine-related toxicity: clinical implications of DPYD analysis and UH2/U ratio evaluation[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(5): 1355
- [36] Honda J, Sasa M, Moriya T, et al. Thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase are predictive factors of therapeutic efficacy of capecitabine monotherapy for breast cancer—preliminary results[J]. *J Med Invest*, 2008, 55(1/2): 54
- [37] Hakamada Y, Tsuchida A, Arima M, et al. Prognostic predictors in breast cancer patients with postoperative 5-fluorouracil-based chemotherapy[J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(2): 309
- [38] Miyashita M, Yoshimura H, Hatta K, et al. Clinical significance of intratumoral TS levels and DPD activity in breast cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(3): 407
- [39] Kakimoto M, Uetake H, Osanai T, et al. Thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase gene expression in breast cancer predicts 5-FU sensitivity by a histocultural drug sensitivity test[J]. *Cancer Lett*, 2005, 223(1): 103
- [40] Zhao H Y, Huang H, Hu Z H, et al. Evaluations of biomarkers associated with sensitivity to 5-fluorouracil and taxanes for recurrent/advanced breast cancer patients treated with capecitabine-based first-line chemotherapy[J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23(5): 534
- [41] Tsunoda Y, Suzuki K, Sakamoto M A, et al. Evaluation of 5-fluorouracil-related genes in breast cancer to predict the effect of adjuvant therapy with CMF[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(1): 51
- [42] Tecza K, Pamula-Pilat J, Lanuszevska J, et al. Genetic polymorphisms and response to 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide

- [4] Castaneda C A, Mittendorf E, Casavilca S, et al. Tumor infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. World J Clin Oncol, 2016,7(5):387
- [5] Ross J S, Slodkowska E A, Symmans W F, et al. The HER-2 receptor and breast cancer:ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine[J]. Oncologist, 2009,14(4):320
- [6] Ingold Heppner B, Untch M, Denkert C, et al. Tumor-Infiltrating lymphocytes: a predictive and prognostic biomarker in Neoadjuvant-Treated HER2-Positive breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(23):5747
- [7] Hamy A S, Bonsang-Kitzis H, Lae M, et al. A stromal immune module correlated with the response to neoadjuvant chemotherapy, prognosis and lymphocyte infiltration in HER2-Positive breast carcinoma is inversely correlated with hormonal pathways[J]. PLoS One, 2016,11(12):e0167397
- [8] Liu S, Duan X, Xu L, et al. Optimal threshold for stromal tumor-infiltrating lymphocytes: its predictive and prognostic value in HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab-based neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015,154(2):239
- [9] Mao Y, Qu Q, Zhang Y, et al. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e115103
- [10] Dunbier A K, Ghazoui Z, Anderson H, et al. Molecular profiling of aromatase inhibitor-treated postmenopausal breast tumors identifies immune-related correlates of resistance[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(10):2775
- [11] Chen Z, Chen X, Zhou E, et al. Intratumoral CD8⁺ cytotoxic lymphocyte is a favorable prognostic marker in node-negative breast cancer [J]. PLoS One, 2014,9(4):e95475
- [12] Mahmoud S M, Paish E C, Powe D G, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2011,29(15):1949
- [13] Seo A N, Lee H J, Kim E J, et al. Tumour-infiltrating CD8⁺ lymphocytes as an Independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer [J]. Br J Cancer, 2013, 109(10):2705
- [14] Nummer I Y, Esfahani D S, Loibl S, et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-Negative breast cancer – a substudy of the neoadjuvant Gepar Quinto trial[J]. PLoS One, 2013,8(12):e79775
- [15] Teschendorff A E, Gomez S, Arenas A, et al. Improved prognostic classification of breast cancer defined by antagonistic activation patterns of immune response pathway modules[J]. BMC Cancer, 2010, 10:604
- [16] Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S, et al. CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival[J]. J Clin Invest, 2013, 123(7):2873
- [17] Shou J, Zhang Z, Lai Y, et al. Worse outcome in breast cancer with higher tumor-infiltrating FOXP3⁺ Tregs : a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2016,16(1):687
- [18] Aruga T, Suzuki E, Saji S, et al. A low number of tumor-infiltrating FOXP3-positive cells during primary systemic chemotherapy correlates with favorable anti-tumor response in patients with breast cancer[J]. Oncol Rep, 2009,22(2):273
- [19] Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, et al. Tumour-infiltrating CD8 to FOXP3 lymphocyte ratio in predicting treatment responses to neoadjuvant chemotherapy of aggressive breast cancer[J]. Br J Surg, 2016,103(7):845
- [20] Chung Y R, Kim H J, Jang M H, et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocyte subsets in breast cancer depends on hormone receptor status[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017,161(3):409
- [21] Lee H J, Seo J Y, Ahn J H, et al. Tumor-associated lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. J Breast Cancer, 2013,16(1):32

(2017-04-15 收稿)

.....

(上接第 86 页)

- phamide chemotherapy in breast cancer patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(41): 66790
- [43] Zeng H, Yu H, Lu L, et al. Genetic effects and modifiers of radiotherapy and chemotherapy on survival in pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2011, 40(5): 657
- [44] Deenen M J, Tol J, Burylo A M, et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(10): 3455

(2017-04-10 收稿)