

## 综 述

## 个体化用药方案在结直肠癌患者化疗中的临床应用进展

陈昕涛, 高倩闽, 李明明综述, 位 华审校

**【摘要】** 结直肠癌(CRC)是临床较常见的恶性肿瘤之一,给社会与个人带来巨大的医疗负担。细胞毒性化疗仍然是CRC患者的重要治疗手段,一线化疗药物包括5-氟尿嘧啶类药物、伊立替康等。虽然药物疗效确切,但患者间有效性与安全性存在较大差异。近年来,针对结直肠癌个体化化疗的研究发展迅速,发现了基因多态性、DNA甲基化、miRNA、内源性代谢物等多种生物标志物,有力促进了CRC的个体化化疗,但由于绝大多数标志物的应用是基于回顾性的研究,距离真正指导临床用药仍有一定距离,开展有针对性的前瞻性研究有利于CRC个体化化疗的进一步发展。文章主要通过对基于生物标志物制定个体化化疗方案治疗CRC的前瞻性临床研究进行综述。

**【关键词】** 个体化;结直肠癌;基因多肽;毒性反应;药物动力学

**【中图分类号】** R735.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2020)01-0065-06

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.01.015

## Progress in clinical application of individualized drugs in the treatment of colorectal cancer

CHEN Xin-tao<sup>1</sup>, GAO Qian-min<sup>1</sup>, LI Ming-ming<sup>2</sup> reviewing, WEI Hua<sup>2</sup> checking

(1. Fourth Brigades of Basic Medical College, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmaceutical, Shanghai Changzheng Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**【Abstract】** Colorectal cancer (CRC) is one of the more common malignant tumors in the clinic, which brings huge medical burden to society and individuals. Cytotoxic chemotherapy is still an important treatment for patients with CRC. First-line chemotherapy drugs include 5-fluorouracil and irinotecan. Although the efficacy is exact, there is a large difference in efficacy and safety between patients. In recent years, research on individualized chemotherapy for colorectal cancer has developed rapidly, and various biomarkers such as gene polymorphism, DNA methylation, miRNA, and endogenous metabolites have been discovered, which has effectively promoted the individualization of CRC. However, since the application of most markers is based on retrospective studies, there is still a certain distance from the true guidance of clinical medication. Conducting targeted, prospective studies are conducive to the further development of CRC individualized chemotherapy. Conducting targeted, prospective studies are conducive to the further development of CRC individualized chemotherapy. This article mainly reviews the prospective clinical research on the treatment of CRC with individualized chemotherapy based on biomarkers.

**【Key words】** individualization; colorectal cancer; gene polypeptide; toxicity; pharmacokinetics

基金项目: 上海申康医院发展中心临床科技创新项目  
(SHDC12015120)

作者单位: 200433 上海, 海军军医大学基础医学院学员四大队(陈昕涛、高倩闽); 200003 上海, 海军军医大学附属上海长征医院药材科(李明明、位 华)

通信作者: 位 华, E-mail: weihua@smmu.edu.cn

## 0 引 言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见癌症,也是全球癌症患者死亡的第四大原因,2019年估计新发病例超过14万<sup>[1]</sup>。我国CRC每年估算新发和死亡病例分别为37.6万例和19.1万

例<sup>[2]</sup>,虽然发病率和病死率均居我国癌症第 5 位,但死亡与新发病例比值(50.8%)明显高于美国(36.6%)细胞毒性化疗仍是 CRC 的主要治疗手段之一。目前,CRC 的化疗涉及各种活性药物,包括非靶向细胞毒性化疗药物(如 5-氟尿嘧啶(5-FU)类药物与伊立替康)以及靶向细胞毒性药物(如奥沙利铂、西妥昔单抗、贝伐单抗、帕尼单抗和瑞格非尼)。其中,非靶向药物的使用最为广泛,被美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)CRC 指南推荐为 CRC 辅助化疗的一线用药<sup>[3]</sup>。在临床实践中,由于自身基因与环境因素的差异,不同人群在接受细胞毒性化疗后,有效性、安全性存在很大差异<sup>[4]</sup>。目前临床应用的预测有效性及安全性的标志物虽然对临床有一定帮助,但由于大多为通过回顾性研究发现,缺乏前瞻性的临床试验的验证以及证据等级不足,造成了如何充分合理的应用这些标志物来制定个体化化疗方案以提高化疗的安全性及有效性难以有明确的结论,从而严重制约了个体化用药的推广。本文将在概述 CRC 常用化疗药物个体化治疗现状基础上,着重探讨已经应用于临床个体化治疗的标志物或指标的研究情况,以期对未来可推进的个体化化疗方案的研究提供更好的依据和方向。

## 1 5-FU 类药物个体化治疗的应用现状

**1.1 5-FU 类药物相关背景** 5-FU 类药物已经运用于包括乳腺癌、CRC、胰腺癌和胃癌在内的多种癌症的治疗,是临床最常用的处方抗癌药物之一<sup>[5]</sup>。2012 年,美国 NCCN 指南将卡培他滨联合奥沙利铂方案修改为结肠癌辅助化疗的 I 类推荐方案,卡培他滨单药亦成为 I 类推荐和优选方案用于早期直肠癌同步放化疗<sup>[3]</sup>。尽管有确切的疗效,但在氟嘧啶类药物 5-FU 和卡培他滨当前的药物指导中无基于个体化治疗的推荐剂量。同时,相当比例患者因氟尿嘧啶类药物相关毒性而产生严重的不良反应<sup>[6]</sup>。如在 III 期转移性 CRC 的研究中,30%~40% 患者在接受 5-FU 或卡培他滨单药治疗时出现严重不良反应( $\geq 3$  级),主要包括腹泻,黏膜炎,骨髓抑制和手足综合征<sup>[7]</sup>,严重不良反应通常与中断甚至停止的有效抗癌治疗有关。不良反应发生后通常需要住院治疗,这也增加了医疗成本。同时,严重的 5-FU 相关毒性导致约 0.5%~1% 的患者死亡<sup>[8-9]</sup>。

卡培他滨经羧酸酯酶生成 5'-DFCR,再经胞苷脱氨酶作用产生 5'-DFUR,在肿瘤相关性血管因子

胸苷磷酸化酶作用下转化为 5-FU。5-FU 类药物主要作用于 DNA 合成期(S 期)<sup>[10]</sup>。通过抑制胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS),阻碍 DNA 合成,达到抗肿瘤作用<sup>[11]</sup>。5-FU 只有小部分(1%~5%)在细胞内转化为细胞毒性代谢物氟脱氧尿苷一磷酸、氟脱氧尿苷三磷酸、氟尿苷和三磷酸。除此之外,5-FU 的主要代谢酶二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPYD)可将 5-FU 给药剂量的 80% 转化为无活性代谢物 5,6-二氢-5-氟尿嘧啶,这使得 DPYD 酶成为 5-FU 失活的速率控制酶<sup>[12]</sup>。DPYD 酶主要在肝中表达,同时肝也是 5-FU 代谢的主要部位。由于 5-FU 类药物的有效性和毒性与其在体内暴露水平直接相关,所以目前发现的绝大多数预测其有效性及安全性的生物标志物都直接或间接反应其药物代谢过程。如直接反应血药浓度的药代动力学指标,以及间接反应药物代谢酶水平(或活性)的基因多态性等。

**1.2 5-FU 时间浓度曲线下面积** 5-FU 给药传统上是根据体表面积(body surface area, BSA)确定。大量证据表明,基于 BSA 的剂量与广泛的个体药代动力学变异性有关,从而导致 5-FU 暴露有显著差异。因此,相同剂量的 5-FU 用于不同的患者常导致药物暴露不足或过多。5-FU 治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的疗效已在两项多中心随机试验中得到验证,与基于 BSA 的剂量相比,药物动力学引导剂量可显著降低 3 级或 4 级毒性并提高药物有效率<sup>[13-14]</sup>。5-FU 的 ROC 曲线下方的面积大小(area under curve, AUC)被认为是与 5-FU 功效和毒性最相关的药代动力学参数。PK 变异性受各种因素的影响,如年龄、性别、疾病进展情况、器官功能、药物间相互作用等。有研究表明,AUC 在 18~28 mg·h/L 之间为最佳范围。该研究中在先基于 BSA 给药,后依据 PK 引导 5-FU 给药调整剂量。通过评估 5-FU 相关毒性与药物暴露的关系,患者的 1 级和 2 级毒性发生率显著降低,但对于 3 级或 4 级毒性差异并不显著,这可能是与高级别毒性的发生率低有关<sup>[15]</sup>。Patel 等<sup>[16]</sup>对 70 例 CRC 患者进行前瞻性临床实验,患者第 1 周期接受 mFOLFOX6 方案(奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup>,甲酰四氢叶酸 200-400 mg/m<sup>2</sup>,5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>推注,5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup>泵射),从第 2 周期开始,根据前一周期的 AUC 的结果调整 5-FU 泵注剂量,将 AUC 控制在 20~25 mg·h/L 范围内,以此持续 5 个周期,结果与历史文献非 PK 引导的治疗效果相比,PK 引导 mFOLFOX6 治疗的患者虽然 3 级或 4 级

中性粒细胞减少的发生率相似(33%与25%~50%),然而3级或4级腹泻(12%下降至5.6%)和3级或4级黏膜炎(15%下降至1.9%)的发病率降低。

PK 引导剂量可改善 CRC 患者中基于 5-FU 化学疗法的耐受性。尽管有效实施 5-FU TDM 存在一些障碍,如采样时间不易掌控、剂量不足导致疗效不佳等,但由于其他表型标志物的发现,如血浆尿嘧啶浓度最近已被证明是氟嘧啶相关毒性的良好预测因子<sup>[17]</sup>,将其与 5-FU TDM 联合使用可能会进一步提高患者的安全性。

**1.3 DPYD\*2A 基因型** 据估计,有 3%~8% 的人群部分缺乏 DPYD 酶,具有较低酶活性的人群约达 50%<sup>[18]</sup>。DPYD 酶缺失或活性降低通常是由 DPYD 遗传多态性引起的,DPYD\*2A (IVS14 + 1G> A; c.1905 + 1G> A; rs3918290) 基因多态性可导致 DNA 在转录时跳过外显子 14,缺失 165 个碱基对,最终降低 DPYD 酶的催化活性<sup>[19]</sup>。DPYD 的杂合携带者具有部分 DPYD 酶缺陷,当这些部分 DPYD 酶缺乏的患者用标准剂量的氟嘧啶治疗时,通常由于过度暴露于毒性水平的 5-FU 及其代谢物,因而增加其发生严重治疗相关毒性的风险<sup>[20]</sup>。Deenen 等<sup>[21]</sup>通过前瞻性临床试验证明,基于 DPYD\*2A 突变引导剂量的卡培他滨化疗可在不影响有效性的情况下,提高化疗的安全性及经济性。该研究将 2038 例接受 5-FU 类药物化疗的 CRC 患者在开始治疗前进行了 DPYD\*2A 的前瞻性基因分型,分为野生型、杂合子突变型与纯合子突变型,并根据 DPYD 酶活性和 5-FU 药代动力学相关性制定用药剂量:DPYD\*2A 杂合子突变型患者由一般初始剂量 1250 mg/m<sup>2</sup> 减少 50%,纯合子突变型减少 85%。结果表明,DPYD\*2A 与氟嘧啶化疗引起的毒性密切相关,通过 DPYD\*2A 基因型指导用药可显著提高氟嘧啶治疗的安全性及有效性,同时对患者预先进行基因分型可以节省用药成本。

**1.4 TYMS 3R/3R 基因型** *TYMS* 基因编码胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)为 5-FU 靶向酶。*TYMS* 的启动子增强子区含有的 28 个可变数目的串联重复序列多态性碱基对,通常以双链(2R)或三联体(3R)形式存在,其中 3R 等位基因与 TS 表达相关,3R/3R 基因型的患者 5-FU 毒性和有效性将降低<sup>[22]</sup>。亚洲人群中 3R/3R 是优势基因型(67%),约为高加索人的 2 倍(38%)<sup>[23]</sup>。剂量限制性毒性(dose-limiting toxicities, DLT)定义为任何与药物相关的 3 级或更高毒性。Soo 等<sup>[24]</sup>进行前瞻性临床试

验对 23 例 CRC 患者进行基因分型分为 2 组,其中 18 例 3R/3R 为 A 组,3 例 2R/3R 和 2 例 2R/2R 为 B 组。2 组患者口服卡培他滨 2 次/d,起始剂量 1250 mg/m<sup>2</sup>,逐渐增加至 1375 mg/m<sup>2</sup>,1500 mg/m<sup>2</sup>,1625 mg/m<sup>2</sup> 和 1750 mg/m<sup>2</sup>,持续 14 d,然后停药 7 d,试验持续 8 个周期。B 组因患者依从性不高提前结束试验。A 组患者进一步分为每 3 例 1 小组,每小组若无人出现 DLT 则进一步增加剂量。结果显示 3R/3R 患者的最大耐受和推荐剂量为 1625 mg/m<sup>2</sup> 和 1500 mg/m<sup>2</sup>。该实验通过调整用药剂量发现了不同基因型的患者的最佳耐受剂量,结果较一般观察性临床实验有更高的应用价值。

## 2 伊立替康个体化治疗的应用现状

**2.1 伊立替康药物相关背景** 伊立替康主要用于晚期 CRC 治疗,转移性 CRC 患者常用的 FOLFIRI 方案包含伊立替康、5-FU、亚叶酸钙;当伊立替康与贝伐单抗联合使用时,是转移性 CRC 患者的标准一线治疗方案之一。伊立替康是半合成水溶性喜树碱的衍生物,在体内转化为活性代谢物 7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38),SN-38 为 DNA 拓扑异构酶 I 的抑制剂,其与 DNA 结合形成复合物,从而中断肿瘤细胞 DNA 复制及抑制 RNA 形成。通过肝中的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸糖基转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)的葡萄糖醛酸化,SN-38 进一步被解毒成无活性代谢物 SN-38G。SN-38 与 SN-38G 的葡萄糖醛酸化是伊立替康代谢和解毒的决定性步骤<sup>[25]</sup>。

**2.2 UGT1A1 \* 6TA/6TA 基因型** UGT1A1 启动子 TATA 盒中的重复数的不同可影响 UGT1A1 的表达。6 个 TA 重复代表 *UGT1A1* 基因最常见的等位基因(UGT1A1\*1,野生型),7 个 TA 重复代表变异等位基因(UGT1A1\*28,突变型)。对于使用 FOLFIRI 加贝伐单抗作为一线用药的 CRC 患者,UGT1A1 启动子多态性分型可以用于指导伊立替康的剂量。Yeh 等<sup>[26]</sup>进行前瞻性研究将 400 例 mCRC 患者随机分为实验组和对照组,对照组患者接受常规 FOLFIRI 方案,按标准伊立替康的剂量治疗,即第 1 天贝伐单抗:5 mg/kg 2 h 静脉注射,伊立替康:180 mg/m<sup>2</sup> 2 h 静脉注射,亚叶酸钙:200 mg/m<sup>2</sup> 2 h 以上静脉注射,5-FU:2800 mg/m<sup>2</sup> 46 h 静脉注射,每 2 周重复 1 次。UGT1A1\*6TA/6TA 基因型在标准方案基础上,在两个治疗周期后,依据 NCI-CTCAE 4.0 观察血液学或非血液学的不良反应评估不良反应(adverse event, AE)。若 AE 低于 2 级,则剂量每次增加 30 mg/m<sup>2</sup>。



此基因型伊立替康的最大估计剂量为 260 mg/m<sup>2</sup>。依据同样的方法 UGT1A1\*6TA/7TA 基因型为 240 mg/m<sup>2</sup>, UGT1A1\*7TA/7TA 基因型估计最大耐受剂量为 180 mg/m<sup>2</sup>。

**2.3 UGT1A1 \* 28 基因型** 伊立替康的主要不良反应为中性粒细胞减少, 其与 UGT1A1(尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1) 基因变异相关<sup>[27]</sup>。SN-38 与 UGT1A1 结合生成 SN-38G。UGT1A1 启动子区域的 TATA 序列中的二核苷酸重复多态性, TAA(命名为 UGT1A1\*28) 与较低的 SN-38 葡萄糖醛酸化率有关<sup>[28]</sup>。Hoskins 等<sup>[27]</sup>证实 UGT1A1\*28 等位基因减少使 UGT1A1 介导的 SN-38 失活, SN-38 是伊立替康的活性代谢产物, 与严重中性粒细胞减少有关。Toffoli 等<sup>[29]</sup>进行前瞻性研究合理地假设 UGT1A1\*1/1 和 UGT1A1\*1/28 基因型患者能够耐受超过标准剂量伊立替康进行治疗。该 I 期临床试验根据患者是否出现 DLT(本实验中定义为 ≥4 级血液学毒性或 ≥3 级非血液学毒性) 以确定伊立替康的安全剂量, 该研究的 48 例患者中, 25 例患者基因型为 UGT1A1\*1/1, 23 例患者基因型为 UGT1A1\*1/28, 伊立替康的剂量依 260、310、370 mg/m<sup>2</sup> 逐渐递增。实验采取“3+3”设计, 两个基因型中每个剂量水平分配 3 例患者, 若患者未出现 DLT, 则剂量逐渐增加, 同时增加 3 例患者在下一剂量中进行治疗。若 3 例患者中的 1 例观察到 DLT, 则另外 3 例患者以相同剂量水平治疗, 并且在 6 例患者中仅有 1 例发生 DLT 时才继续增加至下一剂量水平, 若在任何剂量水平治疗的 3 例患者中存在 1 例以上出现 DLT, 则停止递增剂量。结果表明, 与标准剂量 180 mg/m<sup>2</sup> 相比, 基因型为 UGT1A1\*1/28 的患者伊立替康的最大耐受剂量为 260 mg/m<sup>2</sup> 和基因型为 UGT1A1\*1/1 的患者伊立替康的最大耐受剂量为 310 mg/m<sup>2</sup>。在剂量增加的情况下中性粒细胞减少、腹泻、心律失常、黏膜炎症等不良反应并未增加。

### 3 基于胶原凝胶药物敏感性药物实验的个体化治疗应用现状

胶原凝胶液滴嵌入培养药物敏感性试验(CD-DST)可对 CRC 一线治疗方案(FOLFOX / FOLFIRI)进行个体化指导, 改善无法手术切除的 CRC 患者预后。Ochiai<sup>[30]</sup>等从 120 例未接受术前化疗的 CRC 患者中获取肿瘤标本, 通过处理将肿瘤细胞包埋在凝胶中, 将凝胶分别培养在 FOLFOX 方案(5-FU, 6 μg/mL; 1-0HP, 0.2 μg/mL) 和 FOLFIRI 方案(5-FU, 6.0

μg/mL; SN-38, 0.2 μg/mL) 的培养基中, 在 37 ℃ 下培养 24 h。除去含有抗癌药物的培养基后, 在无血清培养基(PCM-2 TM, Kurabo Japan)中另外培养 7 d, 以防止成纤维细胞的生长, 并用成像比色定量方法(Primage TM, Kurabo Japan)对活细胞进行计数。计算药物处理组和未接受药物处理的对照组之间的存活细胞比数, 以增长率 <0.8 为药物有效标准, 记为应答组。该前瞻性实验中, 根据 CD-DST 结果将 120 例患者分为四组: FOLFOX 和 FOLFIRI 双应答组(53 例)、FOLFOX 应答组(8 例)、FOLFIRI 应答组(8 例)和不应答组(51 例), 结果显示双应答组和双不应答组的中位生存期分别为 1128 d 和 810 d; 39 例无法手术切除的 CRC 患者最终接受化疗, 其中双应答组 21 例、FOLFOX 应答组 3 例、FOLFIRI 应答组 2 例、双不应答组 13 例。28 例患者适用一线方案治疗, 11 例不适用于一线方案治疗, 不适用于一线治疗方案的患者均接受 FOLFOX 方案, 具体为 22 例患者接受 FOLFOX 化疗方案, 15 例患者接受 FOLFIRI 化疗方案, 2 例患者同时接受两种方案。适用于一线方案治疗的患者和不适用于一线方案治疗的中位生存期分别为 960 d 和 506 d( $P=0.218$ )。在双应答组中, 17 例适用于一线方案治疗的患者和 4 例不适用于一线方案治疗的中位生存期分别为 1044 d 和 1073 d( $P=0.793$ ), 以上均无统计学意义。在双不应答组中, 8 例适用于一线方案治疗的患者和 5 例不适用于一线方案治疗的中位生存期分别为 810 d 和 337 d( $P=0.036$ ), 有统计学意义。因此, 对于无法切除的 CRC 患者, 通过 CD-DST 确定患者特别是双不应答患的一线方案, 以及改善预后具有重要作用。

## 4 结 语

目前, 随着 CRC 个体化治疗的生物标志物相继发现, 个性化治疗的方法也得到了扩充与发展。多个种类、数量巨大的化疗标志物、指标的发现提高结直肠癌患者化疗的有效性与安全性, 但临床实践中, 只有很少的一部分被实际运用于 CRC 的个体化化疗中<sup>[31-32]</sup>。随着精准医学的迅速发展, 以每位患者为核心的精准治疗必然是未来医学的发展趋势, 即通过结合单独个体的具体情况进行个体化治疗, 提高疗效和减少不良反应的发生率。个体化治疗有许多方面值得进一步关注和深入, 首先, 目前发现的标志物大部分与不良反应有关, 而有关疗效的标志物发现较少, 这可能与疗效标志物观测时间

较长有关。其次,虽然已经发现了较多的生物标志物,但用于临床却少之又少,一方面由于患者个体差异,除 DPYD 外,有其他的代谢酶也参与了 5-FU 的代谢,基于 DPYD 变异等位基因患者研究数据而制定的推荐剂量可能不适合所有患者。另一方面,目前基因标志物的相关研究大多基于欧美人群,是否适合国内人群还需进一步验证,因此需要对其他基因变异体的频率与临床相关性进行更多的研究。因此,CRC 患者个体化治疗的应用现状及生物标志物在其中发挥的作用和存在的不足对于我们更好地认识生物标志物的作用,更好地进行相关研究,促进个体化精准治疗的发展有着重要的作用<sup>[13,33]</sup>。如上所述,生物标志物引导剂量的临床效用的前瞻性研究的数量仍然有限,距离真正大规模推广于临床还有一段距离。随着各类组学技术的发展,预测的准确度进一步提高,关于 CRC 患者个体化治疗将会体现出越来越明显的优势。

#### [参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(suppl 12): 7-34.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(4): 359-369.
- [4] Sveen A, Bruun J, Eide PW, *et al.* Colorectal Cancer Consensus Molecular Subtypes Translated to Preclinical Models Uncover Potentially Targetable Cancer Cell Dependencies[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4): 794-806.
- [5] James C, Tadeusz P, David R, *et al.* Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(17): 3617-3627.
- [6] Mikhail SE, Sun JF, Marshall JL. Safety of capecitabine: a review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(5): 831-841.
- [7] Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, *et al.* Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(21): 4097-4106.
- [8] Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, *et al.* Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(23): 3456-3461.
- [9] Rosmarin D, Palles C, Pagnamenta A, *et al.* A candidate gene study of capecitabine-related toxicity in colorectal cancer identifies new toxicity variants at DPYD and a putative role for ENOSF1 rather than TYMS[J]. *Gut*, 2015, 64(1): 111-120.
- [10] Sobrero A, Guglielmi A, Grossi F, *et al.* Mechanism of action of fluoropyrimidines: relevance to the new developments in colorectal cancer chemotherapy[J]. *Semin Oncol*, 2000, 27(5 Suppl 10): 72-77.
- [11] Poon M A, O'Connell MJ, Wieand HS, *et al.* Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9(11): 1967-1972.
- [12] Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(5): 330-338.
- [13] 张 凤, 陈万生. 励精图治——代谢组学在精准化药物治疗中的角色[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(5): 484-489.
- [14] Carmichael J, Popiela T, Radstone D, *et al.* Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(17): 3617-3627.
- [15] Morawska K, Goirand F, Marceau L, *et al.* 5-FU therapeutic drug monitoring as a valuable option to reduce toxicity in patients with gastrointestinal cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(14): 11559-11571.
- [16] Patel JN, O'Neil BH, Deal AM, *et al.* A community-based multicenter trial of pharmacokinetically guided 5-fluorouracil dosing for personalized colorectal cancer therapy[J]. *Oncologist*, 2014, 19(9): 959-965.
- [17] Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW, *et al.* Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(11): 1415-1424.
- [18] Mattison LK, Fourie J, Desmond RA, *et al.* Increased Prevalence of Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency in African-Americans Compared with Caucasians[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(18): 5491-5495.
- [19] Vreken P, Van Kuilenburg AB, Meinsma R, *et al.* A point mutation in an invariant splice donor site leads to exon skipping in two unrelated Dutch patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency[J]. *J Inher Metab Dis*, 1996, 19(5): 645-654.
- [20] Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil[J]. *Adv Enzyme Regul*, 2001, 41(1): 151-157.
- [21] Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, *et al.* Upfront Genotyping of DPYD\*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(3): 227-234.
- [22] Kawakami K, Salonga D, Park JM, *et al.* Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(12): 4096-4101.
- [23] Marsh S, Collie-Duguid ES, Li T, *et al.* Ethnic variation in the

- thymidylate synthase enhancer region polymorphism among Caucasian and Asian populations[J]. *Genomics*, 1999, 58(3): 310-312.
- [24] Soo RA, Syn N, Lee SC, *et al.* Pharmacogenetics-Guided Phase I Study of Capecitabine on an Intermittent Schedule in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumours[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 27826.
- [25] Freyer G, Duret A, Milano G, *et al.* Pharmacogenetic tailoring of irinotecan-based first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results of a pilot study[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(1): 359-366.
- [26] Yeh YS, Tsai HL, Huang CW, *et al.* Prospective analysis of UGT1A1 promoter polymorphism for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus FOLFIRI as the first-line setting: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2016, 17(1):46.
- [27] Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, *et al.* UGT1A1\*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(17): 1290-1295.
- [28] Iyer L, Hall D, Das S, *et al.* Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1999, 65 (5) : 576-582.
- [29] Toffoli G, Sharma MR, Marangon E, *et al.* Genotype-guided dosing study of FOLFIRI plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (4): 918-924.
- [30] Ochiai T, Nishimura K, Watanabe T, *et al.* Impact of the individualization of the first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer based on collagen gel droplet-embedded drug sensitivity test[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 6045-6052.
- [31] Sveen A, Bruun J, Eide PW, *et al.* Colorectal Cancer Consensus Molecular Subtypes Translated to Preclinical Models Uncover Potentially Targetable Cancer Cell Dependencies [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4): 794-806.
- [32] Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Beroud C, *et al.* New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0175998.
- [33] 张 凤,陶 霞,位 华,等.精准化药物治疗实现路径思考与探索[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(9): 907-911.

(收稿日期:2019-09-09; 修回日期:2019-10-23)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镓烽)