

胃癌患者化疗药物体外敏感性的相关性研究*

赵法之¹,肖硕萌¹,赵平¹,丁志¹,周祥¹,唐令超¹,陈小东^{1,2△}

(1.四川省肿瘤医院胃肠外科中心,成都 610041;2.电子科技大学医学院,成都 610054)

[摘要] **目的** 探讨胃癌患者临床病理特征、化疗相关基因表达水平与化疗药物敏感性的相互关系。**方法** 收集 127 例病理确诊并接受手术治疗的胃癌患者基线及手术病理资料,采用分支 DNA 液相芯片技术及 ATP 肿瘤化疗敏感性检测(ATP-TCA)法检测胃癌细胞中化疗药物相关基因 mRNA 表达及不同化疗药物体外化疗敏感指数(CSI)并计算药物化疗敏感性,分析患者临床病理特征、化疗相关基因表达水平与化疗药物敏感性的相关性。**结果** 胃下部肿瘤与切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)高表达有关($P < 0.05$),Bormann I 型患者与 3 型 β 微管蛋白(TUBB3)高表达有关($P < 0.05$),肿瘤平均径线大于 5 cm 与胸苷酸合成酶(TYMS)高表达有关($P < 0.01$),年龄大于或等于 60 岁、胃上部肿瘤与奥沙利铂(OX)低 CSI、胃中部肿瘤与多西他赛(DOC)低 CSI 及 N 分期为 2~3 期与紫杉醇(PTX)低 CSI 有关($P < 0.05$)。化疗相关基因 mRNA 检测值与相应药物 CSI 及化疗敏感性未表现出相关性($P > 0.05$)。**结论** 胃癌化疗药物相关基因与体外敏感性不相关。

[关键词] 胃肿瘤;病理过程;化疗相关基因;药物筛选试验,抗肿瘤**[中图分类号]** R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)01-0056-05

Correlation research of in-vitro chemosensitivity of chemotherapy drugs in gastric cancer*

ZHAO Fazhi¹, XIAO Shuomeng¹, ZHAO Ping¹, DING Zhi¹, ZHOU Xiang¹,
TANG Lingchao¹, CHEN Xiaodong^{1,2△}(1. Gastrointestinal Surgery Center, Sichuan Cancer Hospital,
Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. School of Medicine, University of Electronic
Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610054, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation among clinicopathological features, chemotherapy-associated gene expression levels and in-vitro chemosensitivity of chemotherapy drugs in gastric tumor patients. **Methods** Collected the baseline information and surgicopathological characteristics of 127 gastric cancer patients histologically confirmed and surgically treated. The mRNA expression levels of thymidylate synthase (TYMS), excision repair cross complementation group 1 (ERCC1), breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) and β -tubulin-III (TUBB3) in tumor tissue were identified by branched-DNA liquid chip quantitative analysis. Adenosine triphosphate based tumor chemosensitivity assay (ATP-TCA) was performed to indicate the chemosensitivity index (CSI). Chemosensitivity properties of different agents were calculated. Correlations among clinicopathological characters, chemotherapy-associated gene mRNA expression levels and chemosensitivity properties were analyzed. **Results** Correlation analysis indicated that epigastricectomy was in connection with high expression of ERCC1 ($P < 0.05$). Bormann type I was in connection with high expression of TUBB3 ($P < 0.05$). Less than or equal to 60 years old, subgastricectomy were in connection with low CSI of oxaliplatin (OX), mesogastric tumor was in connection with CSI of docetaxel (DOC), N stage 2-3 and CSI of paclitaxel had statistical significant difference ($P < 0.05$). Correlations between chemotherapy-associated genes mRNA and CSI of corresponding agents showed no statistical correlation ($P > 0.05$). **Conclusion** There is no correlation between chemotherapy-associated genes expression and in-vitro chemosensitivity in gastric cancer.

[Key words] stomach neoplasms; pathologic processes; chemotherapy-associated genes; drug screening assays, antitumor

胃癌是我国最常见的消化系统恶性肿瘤类型,据 2017 年发布的中国胃癌流行病学资料显示,我国胃癌的发病率为 31.28/10 万,病死率为 22.04/10 万^[1]。我国的胃癌患者早期诊断率低,就诊时多数已属进展

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(18PJ205);四川省科技计划项目(2014FZ0089)。 作者简介:赵法之(1989-),主治医师,博士,主要从事胃部肿瘤外科研究。 △ 通信作者, E-mail:gis_sch@163.com。

期,这部分患者除手术切除外通常需要进行围术期化疗。有研究显示,根治性手术术后开展化疗较单独手术治疗,患者的总生存期及无病生存期延长,治愈率提高^[2]。然而术后辅助化疗对患者生存期的延长有限,晚期胃癌对化疗药物的反应率不超过 50%^[3]。目前已经发现胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TYMS)、切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross complementation group 1, ERCC1)、乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)及 3 型 β 微管蛋白(β -tubulin-III, TUBB3)等与特定化疗药物反应性有关^[4-7]。因此本研究收集胃癌切除手术患者资料,探究胃癌患者临床病理特征、化疗相关基因表达水平与化疗药物敏感性的相互关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2016 年 2 月四川省肿瘤医院胃肠外科行根治性胃癌切除手术患者。纳入标准:(1)所有患者术前均行胃镜检查并取镜下病理活检查见肿瘤;(2)无肿瘤远处转移。排除标准:术前或术中评估肿瘤无法切除,包括已发生肠系膜根部、腹腔干等大血管侵犯、腹主动脉旁第 16 组淋巴结转移、腹膜种植或远处转移。共纳入 127 例胃癌患者,其中男 95 例,女 32 例,平均年龄(58.0 ± 10.7)岁,中位年龄 60 岁。患者入院时美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分小于或等于 2 分,患者提供的主观整体营养状况量表(PG-SGA)评分小于或等于 3 分。肿瘤病理资料:肿瘤平均径线为(5.7 ± 3.2)cm,中位径线为 5.0 cm,胃下部肿瘤(胃窦为主)65 例(51.2%)。大体病理 Bormann 分型以 II、III 型最多。按美国癌症联合委员会(AJCC)分期(第 7 版)标准进行 TNM 分期, I 期患者 8 例, II 期患者 23 例, III 期患者 86 例, IV 期患者 10 例。组织病理类型 15 例为印戒细胞癌,其余为腺癌,腺癌中 67 例为低分化。肿瘤组织 Her-2 检测结果阳性患者占比 46.9%。

1.2 方法

1.2.1 肿瘤相关基因 mRNA 检测

采用分支 DNA 液相芯片技术(益善生物技术股份有限公司)定量检测目的 mRNA 表达,包括 TYMS、ERCC1、BRCA1、TUBB3 共 4 项。主要操作流程为:(1)取肿瘤组织石蜡切片加入裂解液,56 °C 下裂解反应 2 h,检测裂解液中总 mRNA 纯度。(2)将标本裂解液转移至孵育板上,加入支持探针-微球、支持延伸探针、缓冲液,孵育过夜,次日吸取弃去上清液并加入洗涤液,震荡洗涤 1 min 后吸取弃去上清液,该步骤重复洗 3 次。(3)加入扩增延伸探针和标记探针,50 °C 震荡反应 1 h 后放在磁力架上 1 min,吸取弃去上清液;用洗涤液洗 2 次。(4)加入链霉亲和素-藻红蛋白,50 °C 震荡反应 30

min。(5)洗涤孵育 3 次,于 Luminex 阅读仪上读取数据,得出检测结果。

1.2.2 化疗药物敏感性检测

采用 ATP 肿瘤化疗敏感性检测(ATP-TCA)试剂盒(湖州海创生物科技有限公司)检测胃癌细胞对氟尿嘧啶(5-FU)、顺铂(DDP)、奥沙利铂(OX)、紫杉醇(PTX)及多西他赛(DOC)的体外化疗敏感性。主要操作流程包括:(1)新鲜的胃癌标本取材后放入一次性的培养皿中,浸泡液及 75%乙醇顺次浸泡并吹打 1~2 min,取离心细胞加入含青霉素 200 U/mL 和链霉素 200 U/mL 的培养基中浸泡 25 min 后吸去浸泡液。(2)将前述处理后胃癌组织剪碎成糊状,加入含混合消化酶的培养基,2 h 后于 200 目筛网过滤获得单细胞悬液,洗涤后台盼蓝染色进行活细胞计数。(3)将待测药物加入 96 孔培养板。所用药物及 100% 药物测试浓度(test drug concentration, TDC)参考药物在人体内的血浆浓度设定为:5-FU 25.0 $\mu\text{g/mL}$ 、DDP 3.8 $\mu\text{g/mL}$ 、OX 5.0 $\mu\text{g/mL}$ 、PTX 3.6 $\mu\text{g/mL}$ 、DOC 3.7 $\mu\text{g/mL}$,联合用药的每个药物浓度与单药浓度相同^[8-9]。每个药物设 200%、100%、50%、25%、12.5% 5 个 TDC,每个 TDC 2 个平行孔,并设 2 排(8 孔)无药孔作对照,一排为无药对照(M0),一排为空白对照(M1);仅 200 μL 完全培养基,作为检测本底值。(4)接种肿瘤细胞,在 37 °C、5% CO₂ 条件下培养 5 d 后,每孔加入 50 μL 荧光素按试剂盒说明书操作测定荧光值。

1.2.3 结果参数及敏感性判定标准

肿瘤相关基因 mRNA 表达由 Luminex 阅读仪直接给出检测值。127 例患者检测值取中位数为界值,小于或等于中位数测值为低,大于中位数测值为高。化疗敏感性 ATP-TCA 法检测结果由所测定的荧光值计算,计算指标包括肿瘤生长抑制率(tumor growth inhibition rate, TGI)、化疗敏感指数(chemosensitivity index, CSI)、IC50 及 IC90。各指标按下式计算:TGI=(1-药物处理孔荧光均值/无药对照孔荧光均值)×100%。CSI=500-各 TDC 的抑制率之和,其值越小表示该化疗药物对肿瘤细胞的抑制率高。IC50:抑制 50% 肿瘤细胞生长的 TDC。IC90:抑制 90% 肿瘤细胞生长的 TDC。化疗药物敏感性依据各化疗药物 TDC、CSI、IC50 及 IC90 分为:敏感,IC50 \leq 25% TDC;轻度敏感,IC90 \leq 100% TDC 且 IC50 > 25% TDC,或 CSI \leq 300;耐药,IC90 > 100% TDC 且 IC50 > 25% TDC 且 CSI > 300。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,连续变量的相关性分析采用 Pearson 积矩相关检验,分类变量的关联性分析采用 Spearman 等级相关检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者化疗药物相关基因检测及化疗药物体外敏感性检测结果 127 例患者 TYMS、ERCC1、BRCA1、TUBB3 共 4 种化疗相关基因 mRNA 表达中位测值(最值)分别为: 0.137(0.088,0.218)、0.614(0.475,0.727)、0.066(0.047,0.096)、0.068(0.038,0.126)。体外化疗反应性测定 5-Fu、DDP、OX、PTX、DOX 共 5 种化疗药物的中位 CSI 分别为: 316(276,351)、316(284,358)、322(289,367)、197(124,257)、265(166,326)。不同化疗药物具有的化疗敏感性患者例数为(按:敏感、轻度敏感、不敏感顺序): 5-Fu 10、37、80 例, DDP 5、40、82 例, OX 4、37、86 例, PTX 64、44、19 例, DOC 43、39、45 例。

2.2 患者临床病理特征与化疗相关基因 mRNA 测值相关性 病理特征与化疗相关基因测值相关性分析显示胃下部肿瘤与 ERCC1 高表达、Bormann I 型患者与 TUBB3 高表达有关($P<0.05$), 且肿瘤平均径线大于 5 cm 与 TYMS 高表达有关($P<0.01$), 见表 1。

表 1 患者临床病理特征与化疗相关基因检测

项目	患者百分比 [n(%)]	mRNA 表达水平			
		TYMS	ERCC1	BRCA1	TUBB3
年龄(岁)					
<60	62(48.8)	0.165	0.645	0.073	0.104
≥60	65(51.2)	0.195	0.617	0.082	0.150
性别					
女	32(25.2)	0.158	0.651	0.074	0.144
男	95(74.8)	0.188	0.624	0.079	0.122
肿瘤位置					
上部	45(35.4)	0.182	0.569	0.082	0.124
中部	17(13.4)	0.205	0.584	0.085	0.092
下部	65(51.2)	0.173	0.686 ^a	0.073	0.139
肿瘤大小(cm)					
≤5 cm	68(53.5)	0.144	0.645	0.074	0.126
>5 cm	59(46.5)	0.223 ^b	0.614	0.082	0.129
Bormann 分型					
I 型	4(3.1)	0.223	0.729	0.082	0.587 ^a
II 型	68(53.5)	0.177	0.614	0.078	0.111
III 型	45(35.5)	0.169	0.632	0.075	0.116
IV 型	10(7.9)	0.240	0.698	0.086	0.109
组织学分类					
印戒细胞癌	15(11.8)	0.149	0.721	0.075	0.067
低分化腺癌	67(52.8)	0.202	0.647	0.080	0.152
中分化腺癌	32(25.2)	0.157	0.600	0.076	0.120
高分化腺癌	13(10.2)	0.169	0.518	0.075	0.090
T 分期					

续表 1 患者临床病理特征与化疗相关基因检测

项目	患者百分比 [n(%)]	mRNA 表达水平			
		TYMS	ERCC1	BRCA1	TUBB3
T1~2	15(11.8)	0.144	0.639	0.068	0.068
T3~4	112(88.2)	0.186	0.630	0.079	0.136
N 分期					
N0~1	57(44.9)	0.176	0.593	0.078	0.132
N2~3	70(55.1)	0.184	0.662	0.078	0.124
M 分期					
M0	117(92.1)	0.178	0.632	0.079	0.132
M1	10(7.9)	0.215	0.613	0.061	0.077
TNM 分期					
I 期	8(6.3)	0.168	0.572	0.079	0.063
II 期	23(18.1)	0.169	0.601	0.076	0.096
III 期	86(67.7)	0.181	0.646	0.080	0.148
IV 期	10(7.9)	0.215	0.613	0.061	0.077
Her-2					
阴性	36(36.7)	0.179	0.679	0.075	0.187
+	16(16.3)	0.176	0.632	0.086	0.105
++	36(36.7)	0.178	0.636	0.073	0.095
+++	10(10.3)	0.166	0.526	0.087	0.124

^a: $P<0.05$; ^b: $P<0.01$

2.3 患者临床病理特征与 CSI 相关性 比较 127 例患者临床病理特征与 CSI 相关性, 发现年龄大于或等于 60 岁与 OX 低 CSI、胃上部肿瘤与 OX 低 CSI、胃中部肿瘤与 DOC 低 CSI 及 N 分期 2~3 期与 PTX 低 CSI 有关($P<0.05$), 见表 2。

表 2 患者临床病理特征与 CSI 的相关性

项目	患者百分比 [n(%)]	CSI				
		5-FU	DDP	OX	PTX	DOC
年龄(岁)						
<60	62(48.8)	314	322	335	192	229
≥60	65(51.2)	303	310	312 ^a	193	259
性别						
女	32(25.2)	309	308	322	202	254
男	95(74.8)	309	318	324	189	241
肿瘤位置						
上部	45(35.4)	308	311	309 ^a	220	248
中部	17(13.4)	332	337	351	160	183 ^a
下部	65(51.2)	304	312	327	184	258
肿瘤大小(cm)						
≤5	68(53.5)	313	320	323	201	256
>5	59(46.5)	304	310	325	182	231
Bormann 分型						
I 型	4(3.1)	314	291	295	236	269

续表 2 患者临床病理特征与 CSI 的相关性

项目	患者百分比 [n(%)]	CSI				
		5-FU	DDP	OX	PTX	DOC
II型	68(53.5)	305	314	315	201	252
III型	45(35.5)	310	313	331	174 ^a	234
IV型	10(7.9)	325	352	359	193	227
组织学分类						
印戒细胞癌	15(11.8)	292	317	340	180	249
低分化腺癌	67(52.8)	303	314	322	193	253
中分化腺癌	32(25.2)	330	312	316	181	216
高分化腺癌	13(10.2)	306	325	330	224	264
T分期						
T1~2	15(11.8)	310	302	314	228	278
T3~4	112(88.2)	309	318	325	186	240
N分期						
N0~1	57(44.9)	309	316	324	216	255
N2~3	70(55.1)	309	315	323	174 ^a	235
M分期						
M0	117(92.1)	308	315	321	191	245
M1	10(7.9)	323	321	356	212	229
TNM分期						
I期	8(6.3)	306	298	339	208	215
II期	23(18.1)	317	321	312	221	281
III期	86(67.7)	305	315	321	180	239
IV期	10(7.9)	323	321	356	212	229
Her-2						
阴性	36(36.7)	297	310	339	191	251
+	16(16.3)	328	314	327	195	228
++	36(36.7)	298	318	310	184	252
+++	10(10.3)	311	327	332	197	215

^a: P<0.05

2.4 化疗药物相关基因与 CSI、化疗药物敏感性的相关性 Pearson 积矩相关系数检验化疗药物相关基因 mRNA 表达水平与对应药物 CSI 值的相关性,结果显示 TYMS 与 5-FU、ERCC1 与 DDP/OX、BRCA1 与 DDP/OX、BRCA1 与 PTX/DOC、TUBB3 与 PTX/DOC 相互间均未表现出相关性($P=0.846, 0.917/0.994, 0.107/0.522, 0.100/0.092, 0.816/0.504$)。进一步将 mRNA 检测值按低表达与高表达进行二分类,采用 Spearman 等级相关分析行 mRNA 表达值与相应药物的 CSI 分析同样显示二者间未表现出相关性($P=0.989, 0.800/0.876, 0.180/0.633, 0.425/0.306, 0.810/0.792$)。按前述比较分别将 TYMS、ERCC1、BRCA、TUBB3 基因 mRNA 检测值与相应化疗药物敏感性(敏感与轻度敏感、耐药)行相关性分析亦显示其之间无显著相关性($P=0.925, 0.838/$

$0.889, 0.087/0.614, 0.603/0.204, 0.452/0.588$)。相应地将不同基因 mRNA 检测值作二分类处理与对应化疗敏感性行相关性分析显示二者之间同样不具有显著相关性($P=0.620, 0.975/0.904, 0.260/0.810, 0.372/0.588, 0.645/0.465$),见表 3。

表 3 患者化疗药物相关基因 mRNA 表达与化疗敏感性关系(n)

项目	化疗敏感 ^a /不敏感				
	5-FU	DDP	OX	PTX	DOC
TYMS					
低表达	23/41	-/-	-/-	-/-	-/-
高表达	24/39	-/-	-/-	-/-	-/-
ERCC1					
低表达	-/-	24/40	21/43	-/-	-/-
高表达	-/-	21/42	20/43	-/-	-/-
BRCA1					
低表达	-/-	27/37	21/43	51/13	40/24
高表达	-/-	18/45	20/43	57/6	42/21
TUBB3					
低表达	-/-	-/-	-/-	53/11	42/22
高表达	-/-	-/-	-/-	55/8	40/23

^a: 包含敏感及轻度敏感;-:无数据

3 讨论

对接受根治性手术切除的进展期胃癌患者,目前的观点认为除原发肿瘤切除外应联合 D2 站淋巴结清扫并选择性应用术后系统性化疗。经术后系统性化疗较单纯手术提高了患者的整体预后^[8]。

5-Fu 类联合铂类是术后系统性化疗推荐的一线用药方案,文献报道其有效率在 30%~50%,而加用 PTX 类的 3 药方案有效性可以达到 50%以上^[9-10]。鉴于 3 药方案有更大不良反应,指南中并未将其作为常规推荐。不同胃癌患者基因、蛋白表达、临床病理特征等多个维度的异质性,导致了其对化疗药物、靶向治疗药物的反应差异巨大^[3]。目前对化疗相关基因检测的研究已经取得了一定进展,但研究尚未取得一致结论。TYMS 作用于 DNA 合成过程,是 5-Fu 抑制肿瘤生长作用靶点之一。体外研究显示 TYMS 表达水平与 5-Fu 类(5-Fu、卡培他滨、替吉奥等)药物化疗敏感性呈负相关^[4]。本研究发现 TYMS 表达水平与 5-Fu 类药物敏感性并无明显相关性。这样的结果体现了胃癌分子病理上的异质性, TYMS 表达影响 5-Fu 化疗敏感性可能与肿瘤基因型及不同信号转导途径参与有关,其有待进一步基因及分子层面的研究来阐明。ROGOZA 等^[11]研究显示 TYMS 表达水平与患者无病生存期呈正相关,且其在 Lauren 肠型、男性患者、胃中部及下部肿瘤患者中高表达。既往文献就

ERCC1、BRCA1 及 TUBB3 基因与胃癌化疗药物敏感性关系的研究结论较为一致。ERCC1 是核苷酸外切修复家族的成员,参与 DNA 损伤修复过程。多项研究发现胃癌当中 ERCC1 表达水平与铂类药物化疗敏感性之间呈负相关^[5,12]。近年对 ERCC1 及 ERCC2 的研究多集中在单基因多态性上,并发现特定基因型与化疗应答率低有关,但其临床价值尚需大样本量研究佐证。BRCA1 是铂类药物所致 DNA 损伤的修复基因。其高表达与铂类药物的耐药有关。TUBB3 基因编码的 TUBB3 则是抗微管药物的主要作用靶点,其阳性表达与预后呈现负相关。

研究中肿瘤平均径线大于 5 cm、胃下部肿瘤及 Bormann I 型患者可能分别对 5-Fu 类、铂类及紫杉类药物不敏感。但鉴于本研究化疗药物相关基因与化疗敏感性未表现出相关性,上述病理特征与化疗药物敏感性关系尚需结合生存期随访最终确定。韩杰等^[13]研究发现消化道肿瘤患者年龄大于或等于 65 岁对 5-Fu 及 OX 不敏感,而 OX、DDP、5-Fu 及 PTX 对低分化腺癌有更好的敏感性。进一步的研究计划纳入更多患者临床资料并对其长期生存状况进行随访,以评估化疗药物的敏感性与预后的关系。

参考文献

- [1] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等.中国胃癌流行病学现状[J].中国肿瘤临床,2017,44(1):52-58.
- [2] DIAZ-NIETO R,ORTI-RODRÁGUEZ R,WINSLET M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013,9(9):CD008415.
- [3] 林晓琳,肖秀英.胃癌的组织学和分子分型与药物个体化治疗[J].世界华人消化杂志,2015,23(26):4141-4149.
- [4] GAO Y,CUI J,XI H, et al. Association of thymidylate synthase expression and clinical outcomes of gastric cancer patients treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy:a meta-analysis[J]. Onco Targets Ther,2016,9: 1339-1350.
- [5] YAMADA Y,BOKU N,NISHINA T, et al. Impact of exci-

sion repair cross-complementing gene 1 (ERCC1) on the outcomes of patients with advanced gastric cancer: correlative study in Japan clinical oncology group trial JCOG9912[J]. Ann Oncol,2013,24(10):2560-2565.

- [6] ZHANG Z Z,LIU Y J,YIN X L, et al. Loss of BRCA1 expression leads to worse survival in patients with gastric carcinoma[J]. World J Gastroenterol,2013,19(12):1968-1974.
- [7] CAO Y,ZHANG G,WANG P, et al. Clinical significance of UGT1A1 polymorphism and expression of ERCC1, BRCA1, TYMS, RRM1, TUBB3, STMN1 and TOP2A in gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol,2017,17(1):2.
- [8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology gastric cancer[EB/OL]. (2017-09-21)[2018-07-27]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
- [9] ITO S,SANO T,MIZUSAWA J, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis; JCOG1002[J]. Gastric Cancer, 2017,20(2):322-331.
- [10] 陈敬华,申维玺,夏俊贤,等.多西他赛联合奥沙利铂和替吉奥与 DCF 方案一线治疗晚期胃癌的对比研究[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(2):134-137.
- [11] ROGOZA M W,DOMAGALA P,KACZMARCZYK M, et al. Immunohistochemical analysis of thymidylate synthase expression in gastric carcinoma: correlation with clinicopathological parameters and survival[J]. Histol Histopathol,2017,32(2):193-201.
- [12] WAN J,LIN C,LEE A C, et al. Higher expression of ERCC1 may be associated with resistance to adjuvant platinum-based chemotherapy in gastric cancer[J]. Cancer Invest,2017,35(2):85-91.
- [13] 韩杰,耿玮,檀碧波,等.胃与大肠癌体外药物敏感性与临床病理特征关系的探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2009,16(2):117-120.

(收稿日期:2018-05-23 修回日期:2018-08-19)

(上接第 55 页)

- [14] XUAN D,LI G L,CAI Q Y, et al. APOBEC3 deletion polymorphism is associated with breast cancer risk among women of European ancestry[J]. Carcinogenesis,2013,34(10):2240-2243.
- [15] MAROUF C,GÖHLER S,FILHO M I, et al. Analysis of functional germline variants in APOBEC3 and driver genes on breast cancer risk in Moroccan study population[J]. BMC Cancer,2016,16(1):1-11.
- [16] REZAEI M,HASHEMI M,HASHEMI S M, et al. APOBEC3 deletion is associated with breast cancer risk in a sample of southeast iranian population[J]. Int J Mol Cell

Med,2015,4(2):103-108.

- [17] GÖHLER S,DA SILVA FILHO M I,JOHANSSON R, et al. Impact of functional germline variants and a deletion polymorphism in APOBEC3A and APOBEC3B on breast cancer risk and survival in a Swedish study population[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2016,142(1):273-276.
- [18] SHI K E,DEMIR Ö,CARPENTER M A, et al. Conformational Switch regulates the DNA cytosine deaminase activity of human APOBEC3B[J]. Sci Rep,2017,7(1):1-12.

(收稿日期:2018-05-29 修回日期:2018-08-26)