

Polimorfismos genéticos asociados a toxicidad en el tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal: Revisión sistemática

*Correspondencia:

Cristina.benavides@ucuenca.edu.ec

Dirección: 3XXR+P2. Av. 12 de Abril y Av. Loja. Campus Central. Edificio de la Facultad de Bioquímica. Universidad de Cuenca. Teléfono [593] (07) 405-1005. Ext 2400.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 18 de Enero 2022

Aceptado: 9 de Julio, 2022

Publicado: 12 de Agosto, 2022

Editor: Dra. Evelyn Valencia Espinoza

Cita:

Benavides C, Molina M, Ochoa M. Polimorfismos genéticos asociados a toxicidad en el tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal: Revisión sistemática. Rev. Oncol. Ecu 2022;32(2):208-223.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/568>

Copyright Benavides C, et al. This article is distributed under the terms of [Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which allows the use and redistribution citing the source and the original author.

Genetic polymorphisms associated with toxicity in 5-fluorouracil treatment in patients with colorectal cancer: narrative review.

Cristina Alexandra Benavides Tutillo¹, **María Gabriela Molina Pinos¹**, **Maritza Raphaela Ochoa Castro¹**.

1. Carrera de Bioquímica y Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Cuenca, Ecuador.

Resumen

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es la afección maligna más frecuente del tubo digestivo. El tratamiento se basa en la administración de fármacos antineoplásicos, como el 5-fluorouracilo (5-FU), perteneciente al grupo farmacológico de las fluoropirimidinas. Sin embargo, se ha demostrado que existe toxicidad asociada con polimorfismos genéticos en pacientes tratados con 5-FU que incluyen síntomas gastrointestinales, mielosupresión y neurotoxicidad. Se estudiaron las variaciones genéticas de cuatro genes ABCB1, DPYD, MTHFR y TYMS.

Metodología: Revisión bibliográfica basada en revistas digitales, la cual inicia con la búsqueda exhaustiva de información acerca del uso del 5-fluorouracilo como tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal, reacciones adversas, polimorfismos y toxicidad. Las bases de datos empleadas son PubMed, ScienceDirect y Scielo; cuyas publicaciones corresponden a los últimos 10 años. Se incluyen artículos científicos, estudios realizados en pacientes mayores a 18 años de edad, revistas en español e inglés y artículos visibles a texto completo. Adicionalmente se analizaron los polimorfismos en la base de datos NCBI (National Center for Biotechnology Information), de donde se obtuvo las frecuencias alélicas a nivel global y latinoamericano 2.

Resultados: Se revisaron un total de 11 artículos, de los cuales se pudo obtener datos sobre polimorfismos genéticos que se presentan en pacientes con cáncer colorrectal que reciben tratamiento con 5-fluorouracilo. Los genes que se analizaron son ABCB1, DPYD, MTHFR y TYMS. Se estableció que los polimorfismos desencadenan en una toxicidad que se manifiesta de diferentes formas: diarrea, estomatitis, mucositis, neutropenia, etc.

Palabras claves:

DeCS: "5-fluorouracilo", "5-FU", "Cáncer colorrectal", "Neoplasias colorrectales", "Polimorfismos genéticos".

DOI: 10.33821/568

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is the most common malignancy of the digestive tract. The treatment is based basically on administering antitumor medications, like 5-fluorouracil (5-FU), which belongs to the antimetabolites, antineoplastic agents. However, it has been shown that there is toxicity related to genetic polymorphism in patients treated with 5-FU, including gastrointestinal symptoms, myelosuppression, and neurotoxicity. The genetic variations of four genes have been studied, including ABCB1, DPYD, MTHFR, and TYMS.

Methodology: Bibliographic review based on digital articles, starting with the research of information about 5-fluorouracil as treatment of patients with colorectal cancer, its adverse reactions, polymorphisms, and toxicity. The database used is PubMed, ScienceDirect, and Scielo, published within the last ten years. It included scientific articles and studies on patients older than 18. Publications in Spanish and English as well as full-text articles. Additionally, the polymorphisms were analyzed in the NCBI (National Center for Biotechnology Information) database, from which the allelic frequencies at the global and Latin American levels were obtained.

Results: A total of 11 articles were reviewed, from where we obtained data about polymorphism that developed in patients with colorectal cancer who receive treatment with 5-fluorouracil. The analyzed genes are ABCB1, DPYD, MTHFR, and TYMS. It was established that the polymorphisms trigger toxicity that manifests in different forms: diarrhea, stomatitis, mucositis, and neutropenia.

DOI: 10.33821/568

Introducción

Aproximadamente de 1 a 2 millones de personas a nivel mundial han sido diagnosticadas con cáncer colorrectal (CCR) cada año, siendo importante indicar que más de 600.000 personas mueren a causa de esta enfermedad. A pesar de los fuertes componentes hereditarios, la mayoría de los casos de cáncer colorrectal son esporádicos y se desarrollan lentamente durante varios años a través de la secuencia adenoma-carcinoma [1].

El tratamiento de elección del CCR localizado es la cirugía, sin embargo, se puede realizar un tratamiento con quimioterapia apoyada en fluoropirimidinas. Las fluoropirimidinas son antimetabolitos, por lo tanto, constituyen una familia de moléculas antitumorales [2]. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de los constituyentes del ADN, con el objetivo de evitar que las células realicen la replicación del ADN. Dentro de este grupo farmacológico se encuentra el 5-fluorouracilo (5-FU), medicamento usado como componente esencial de la quimioterapia sistémica para el cáncer colorrectal en entornos paliativos y adyuvantes [3].

Su mecanismo de acción es complejo, actúa después de la activación del monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP) a nivel de la Timilidato Sintasa (TS), enzima que permite la adición de un grupo metilo en la posición 5 a nivel de desoxiuridina monofosfato (dUMP) para transformarlo en 5-desoxitimidina monofosfato (dTMP). Si una molécula de 5-FU reemplaza al uracilo, la TS no puede agregar este grupo metilo y la síntesis de ADN no puede tener lugar debido a la deficiencia de ácido timidílico. Además, el 5-FU puede activarse a trifosfato de fluoridina (FUTP) e incorporarse al ARN, que representa otro mecanismo de citotoxicidad [4].

El tratamiento con estos medicamentos generalmente se tolera bien, excepto en un pequeño porcentaje de pacientes que desarrollan una toxicidad grave potencialmente mortal. La presentación clínica de esta toxicidad es similar a una sobredosis de 5-FU e incluye mielosupresión, mucositis, estomatitis, diarrea, alteraciones en la piel y anomalías neurológicas [5].

El CCR está causado por mutaciones que se dirigen a oncogenes, genes supresores de tumores y genes relacionados con los mecanismos de reparación del ADN. Los polimorfismos genéticos en los genes ABCB1, DPYD, MTHFR y TYMS pueden resultar en una disminución o pérdida de la actividad enzimática, lo cual conlleva a la acumulación de medicamentos, sus metabolitos y una potencial toxicidad [6].

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, realizado a través de una revisión bibliográfica basada en revistas digitales, incluye estudios publicados durante los últimos 10 años.

Bases de Datos analizadas

Las bases de datos que se emplearon fueron PubMed, ScienceDirect y Scielo, las mismas que permitieron recopilar información de artículos científicos, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, acerca del uso del 5-fluorouracilo como tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal, reacciones adversas, polimorfismos y toxicidad. Adicionalmente se analizaron los polimorfismos en la base de datos NCBI (National Center for Biotechnology Information), de donde se obtuvo las frecuencias alélicas a nivel global y latinoamericano.

Terminología de Búsqueda

La búsqueda en las bases de datos se realizó en inglés y español, incluyendo términos clave como: "5-Fluorouracil", "5-FU", "Cáncer colorrectal", "Genetic Polymorphism", empleando los operadores "and", "or" y "not". De tal manera, la búsqueda avanzada se efectuó con la siguiente terminología:

("5-FU" OR "5-Fluorouracil") AND ("Cancer of Rectum" OR "Rectal Cancer" OR "Rectal Tumors" OR "Cancer of the Rectum" OR "Neoplasms Rectal" OR "Rectum Cancer")) AND ("Genetic Polymorphism" OR "Polymorphism (Genetics)" OR "Genetic Polymorphisms" OR "Polymorphisms, Genetic").

Criterios de inclusión

Artículos científicos, revistas en español e inglés y artículos visibles a texto completo que estudien y analicen el uso del 5-fluorouracilo como tratamiento en el cáncer colorrectal y la aparición de reacciones adversas a partir de los polimorfismos genéticos, estos estudios deberán ser realizados en pacientes mayores a 18 años de edad.

Criterios de exclusión

Artículos científicos que no se relacionen al tema, artículos científicos que mencionan otro tipo de tratamiento para el cáncer colorrectal, estudios que incluyan pacientes menores de 18 años.

Selección de artículos

Todos los artículos expuestos por las bases de datos y que cumplan con los parámetros de la búsqueda fueron seleccionados e ingresados en el software "Rayyan QCRI", aplicación que nos permitió escoger los artículos de interés a través de una revisión inteligente, tomando en cuenta los siguientes parámetros: 1) Título. 2) Resumen. 3) Resultados. 4) Tipo de estudio. 5) Criterios de inclusión y exclusión. De esta manera se aceptó o rechazó el estudio por medio de la calificación "incluido", "excluido", o "quizás".

Universo y muestra

Con la búsqueda inicial se obtuvieron 50 artículos, al ingresar los datos en el software y analizar el título, resumen y resultados se seleccionaron de la siguiente manera:

- **Incluido:** 11 artículos que mencionan polimorfismos genéticos en pacientes mayores a 18 años con cáncer colorrectal que presentaron reacciones adversas tras la administración de 5-Fluorouracilo.
- **Excluido:** 15 artículos que hacen referencia a otro tipo de cáncer (cáncer gástrico, cáncer de mama), estudios en los que se aplicó otros esquemas de tratamiento y estudios en población pediátrica.
- **Excluidos luego de revisión completa:** 24 artículos que mencionan el tratamiento con 5-FU en combinación con otros fármacos, estudios que incluyen el profármaco de 5-FU (capecitabina).

Recolección de Datos

Los 11 artículos seleccionados fueron leídos y analizados a texto completo para extraer la información necesaria que será exhibida en las tablas de resultados, destacando los siguientes parámetros: autor, gen, variantes de polimorfismos, frecuencia (NCBI) global, frecuencia latinoamericana 2, reacciones adversas, población de estudio, etc.

Resultados

Participantes del estudio

La revisión sistemática presenta el resumen de 11 artículos (Tabla 1).

Tabla 1. A. Polimorfismos genéticos asociados a toxicidad en el tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal*

Artículo	Gen	Variante	Función	Fenotipo	Alelo	Frecuencia (NCBI) Global	Frecuencia (NCBI) Latinoamé-rica	Población de estudio	Referencia
ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients.	ABCB1 (Cassette B1 de unión al ATP del gen transportador)	rs1128503	Transportador P-glicoproteína Missense	No se correlaciona con el pronóstico a largo plazo en pacientes con CCR en estadio II-B o III-C tratados con 5-FU.	A>G	*A=0.426598 **G=0.573402	*A=0.4756 **G=0.5244	67 pacientes del Hospital Gregorio Marañón (Madrid, España), mayores de 18 años y diagnosticados con cáncer colorrectal que tomaban 5-FU.	(Gonzalez-Haba et al., 2010) [7].
		rs2032592	Missense		A>G	*A = 0.99361 **G = 0.00639	*A = 0.9986 **G = 0,0014		
		rs1045642	Missense	No se correlaciona con la recaída temprana en pacientes con cáncer colorrectal en estadio II y III de alto riesgo	A>G	*A=0.506833 **G=0.493167	*A=0.4520 **G=0.5480		
Combinations of polymorphisms in genes involved in the 5-Fluorouracil metabolism pathway are associated with gastrointestinal toxicity in chemotherapy-treated colorectal cancer patients.	DPYD	rs3918290	Missense	Deficiencia de DPYD	C> T	*C=0.995705 **T=0.004295	*C=0.9986 **T=0.0014	Dos cohortes de 161 y 340 pacientes, cohorte de exploración y validación, respectivamente. Tratados de manera similar con quimioterapia adyuvante basada en 5-FU.	(Afzal et al., 2011) [8].
		rs2297595	Missense	Deficiencia de DPYD	T> C	*T = 0.908329 **C = 0.09167	*T = 0.9593 **C = 0.0407		
		rs1801159	Missense	Deficiencia de DPYD	T>C	*T = 0.800699 **C = 0.19930	*T = 0.6995 **C = 0.3005		
		rs1801265	Missense	Deficiencia de DPYD	A> G	*A = 0.781414 **G = 0.21858	*A = 0.7728 **G = 0.2272		
	MTHFR	rs1801133	Missense Variant	Deficiencia de MTHFR	G>A	*G=0.659842 **A=0.340158	*G=0.5473 **A=0.4527		
		rs1801131	Missense Variant	Deficiencia de MTHFR	T>G	*T=0.695830 **G=0.304170	*T=0.8080 **G=0.1920		
	TYMS	rs45445694	Variante 5 Prime UTR	Deficiencia de TYMS	Delección	CCG... =0.7507	CCG... =1.0		

Tabla 1. B. Polimorfismos genéticos asociados a toxicidad en el tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal*

Artículo	Gen	Variante	Función	Fenotipo	Alelo	Frecuencia (NCBI) Global	Frecuencia (NCBI) Latinoamericana	Población de estudio	Referencia
Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms and toxicity to 5-FU-based chemoradiation in rectal cancer.	MTHFR	rs1801133	Missense	Deficiencia de MTHFR.	G> A	*G = 0.659842 **A = 0.34015	*G = 0.5473 **A = 0.4527	131 pacientes mayores de 18 años, tratados con 5-FU.	(Thomas et al., 2011) [9].
		rs1801131	Missense	Deficiencia de MTHFR.	T>G	*T=0.695830 **G=0.304170	*T=0.8080 **G=0.1920		
DMET™ (Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters) microarray analysis of colorectal cancer patients with severe 5-fluorouracil-induced toxicity.	DPYD	rs3918290	DPYD: variante de donante de empalmes	<u>TIPO DE VARIACION</u> Variación de un solo nucleótido de SNV	C> T	*C = 0.995705 **T=0.004295	*C=0.9987 **T=0.0013	1.936 variantes genéticas distribuidas en 231 genes implicados en el metabolismo, excreción, y transporte del 5-FU.	(Rumiato et al., 2013) [10].
Potential of dihydropyrimidine dehydrogenase genotypes in personalizing 5-fluorouracil therapy among colorectal cancer patients.	DPYD	rs1801159	Missense	Variación de un solo nucleótido de SNV	T>C	*T = 0.800699 **C = 0.19930	*T = 0.6995 **C = 0.3005	26 pacientes (malayo, chino e indio) con CCR y tratados con quimioterapia con 5-FU.	(Teh et al., 2013) [11].
		rs17376848	Missense	Variación de un solo nucleótido de SNV	A> G	*A = 0.958038 **G = 0.04196	*A=0.9223 **G=0.0777		
Genetic polymorphisms in 5-Fluorouracil-related enzymes predict pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer.	TYMS	rs2853542	TYMS: Variante 5 Prime UTR	Variación de un solo nucleótido de SNV	G> A / G> C / G> T	*G = 1,0000 **C = 0.0000 **T = 0.0000	*G = 1.000 **C = 0.000, **T = 0.000	50 pacientes con CCR que recibieron terapia neoadyuvante con 5-FU.	(Nelson et al., 2016) [12].

Tabla 1. C. Polimorfismos genéticos asociados a toxicidad en el tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal"

Artículo	Gen	Variante	Función	Fenotipo	Alelo	Frecuencia (NCBI) Global	Frecuencia (NCBI) Latinoamé-rica	Población de estudio	Referencia
5-fluorouracil toxicity in the treatment of colon cancer associated with the genetic polymorphism 2846 A>G (rs67376798)	DPYD	rs67376798	Missense	Respuesta al fluorouracilo - Toxicidad / RAM, metabolismo / farmacocinética.	T>A	*T = 0.994834 **A = 0.00516	*T = 0.997 **A = 0.003	Paciente femenina de 72 años con diagnóstico de CCR y tratamiento que incluye 5-FU.	(González-Perera et al., 2017) [13].
Thymidylate synthase gene variants as predictors of clinical response and toxicity to fluoropyrimidine-based chemotherapy for colorectal cancer.	TYMS	rs45445694	Variante 5 Prime UTR		Inserción y eliminación de Indel	*CCG... = 1.00 **CCGCGCCA CTT= 0.00	*CCG... = 1.00 **CCGCGCCA CTT= 0.00	99 pacientes mexicanos con CCR avanzado (estadios III-IV) que recibieron 5-FU.	(Castro-Rojas et al., 2017) [14].
		rs2853542	Variante 5 Prime UTR		G>A / G>C / G>T	*G=1.0000 **C=0.0000, **T=0.0000	*G=1.000 **C=0.000, **T=0.000		
DPYD*2A and MTHFR C677T predict toxicity and efficacy, respectively, in patients on chemotherapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer.	DPYD	rs3918290	Variante de donante de empalmes	Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa. Respuesta al fluorouracilo - Toxicidad / RAM, Metabolismo.	C> T	*C = 0.995705 **T = 0.004295	*C = 0.9987 **T = 0.0013	161 pacientes bangladéses con CCR tratados con 5-FU.	(Nahid et al., 2018) [15].
	MTHFR	rs1801133	Missense	Deficiencia de MTHFR.	G> A	*G = 0.659842 **A = 0.34015	*G = 0.5473 **A = 0.4527		
Evaluation of adverse effects of chemotherapy regimens of 5-fluoropyrimidines derivatives and their association with DPYD polymorphisms in colorectal cancer patients.	DPYD	rs3918290	Variante de donante de empalmes	Deficiencia de DPYD Respuesta al fluorouracilo - Toxicidad / RAM, Metabolismo.	C> T	*C = 0.995705 **T = 0.004295	*C = 0.9987 **T = 0.0013	88 pacientes iraníes con CCR que recibieron al azar 5-FU, Mazandaran.	(Negaran-deh et al., 2020) [16].

Tabla 1. D. Polimorfismos genéticos asociados a toxicidad en el tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal"

Artículo	Gen	Variante	Función	Fenotipo	Alelo	Frecuencia (NCBI) Global	Frecuencia (NCBI) Latinoamé-rica	Población de estudio	Referencia
The Role of Dihydropyrimidine Dehydrogenase and Thymidylate Synthase Polymorphisms in Fluoropyrimidine-Based Cancer Chemotherapy in an Iranian Population.	DPYD	rs3918290	Variante de donante de empalmes	Deficiencia de DPD. Respuesta al fluorouracilo - Toxicidad / RAM, Metabolismo.	C> T	*C = 0.995705 **T = 0.004295	*C = 0.9987 **T = 0.0013	83 pacien-tes con cán-cer recibie-ron quimio-terapia ba-sada en 5-FU en el hospital Hazrat-e Rasool y la clínica Ma-soud, Tehe-rán, Irán en-tre febrero de 2014 y junio de 2016.	(Abbasian et al., 2020) [17].
		rs55886062	Missense	Respuesta al fluorouracilo – Toxi-cidad. Deficiencia de DPD.	A> C	*A = 0.999371 **C = 0.00062	*A = 1.000 **C = 0.000		
		rs67376798	Missense	Respuesta al fluorouracilo - Toxi-cidad / RAM, metabolismo / far-macocinética.	T> A	*T = 0.994834 **A = 0.00516	*T = 0.997 **A = 0.003		
	TYMS	rs45445694	Variante 5 Prime UTR	Deficiencia de TYMS	Inserción y eliminación de Indel	*CCG...= 1.00 **CCGCGCCA CTT= 0.00	*CCG... = 1.00 **CCGCGCCA CTT= 0.00		

* Alelo de referencia: porcentaje del alelo normal en los pacientes.
** Alelo alternativo: porcentaje del alelo mutado en los pacientes.
Frecuencia global: total de población analizada (1000 genes) según la base de datos NCBI.
Frecuencia Latinoamericana 2: subgrupo que analiza una población específica, individuos con ascendencia mayoritariamente europea y americana.
CCG...: CCGCGCCACTTGGCCTGCCTCCGTCCCGCCGCGCCACTTGGCCTGCCTCCGTCCCGCCGCGCCACTT

Discusión

Brambila-Tapia [18], indican que el gen ABCB1 es fundamental en la biodisponibilidad y limitación de la toxicidad en la célula de un amplio rango de fármacos y xenobióticos, incluido el 5-FU.

Según los autores Gonzalez-Haba et al. [7], en el estudio denominado "ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients" demostraron la existencia de tres variantes: rs1045642, rs1128503 y rs2032592 en el gen ABCB1. Se produce un cambio de A por G, relacionados con las siguientes reacciones adversas: neutropenia, diarrea y síndrome mano-pie. Según estos criterios, se determinó que el 41.8% de los pacientes presentaban neutropenia de moderada a grave al tomar 5-FU; además, el 28.4% presentó diarrea de moderada a grave.

La variante rs1045642 del gen ABCB1 fue asociada estadísticamente con diarrea en pacientes con un régimen basado en 5-FU ($P = 0.037$), existiendo de esta manera un riesgo.

Según la base de datos que ha sido analizada en NCBI se ha establecido que, para la variante rs1045642 la frecuencia global del alelo mayor o de referencia adenina se presenta en un 50.7%, así como, el alelo menor o alternativo guanina se presenta en un 49.3% de la población universal. De la misma manera, los estudios realizados en individuos latinoamericanos con ascendencia mayoritariamente europea y americana se han informado en el subgrupo Latinoamérica 2, en donde la frecuencia de esta variante corresponde al 45.2% y 54.8% para adenina y guanina respectivamente [7].

Al analizar una población alemana, Sainz et al [19], confirmaron que los varones portadores del alelo A (adenina) son menos propensos a desarrollar CCR. Se estima que esta variante puede influir en la salida de estrógenos mediada por ABCB1 de las células epiteliales del colon y, por lo tanto, conduce a un menor riesgo de desarrollar CCR (OR = 0.85, IC del 95%: 0.74-0.97). Sin embargo, en el estudio realizado por Mrozikiewicz-Rakowska et al. [7], en una población de Polonia se estableció que el SNP rs1045642 del alelo G (guanina) es más frecuente en varones y de esta manera se convierte en un grupo vulnerable a desarrollar CCR. Esto sugiere que el polimorfismo puede estar involucrado en la patogénesis del CCR de una manera específica de sexo, por lo que se necesitan realizar más estudios de población para explorar esta asociación.

Respecto a la variante rs1128503, la frecuencia NCBI global para el alelo mayor adenina se presenta en un 42.7% y para el alelo menor guanina en un 57.3%; asociándose a una mayor incidencia en guanina en comparación con la variable mencionada anteriormente; la frecuencia a nivel latinoamericano 2, se presenta de manera similar que la variante anterior, en la cual, la incidencia predomina en guanina con 52.4% y adenina 47.6%. Gonzalez-Haba et al. [7], indicaron que esta variante no se relaciona con el pronóstico a largo plazo en pacientes con CCR. De la misma manera, de Castro et al. [20, 21], realizaron un estudio en una población brasileña ($n=121$) y encontraron que este polimorfismo se correlaciona con un menor riesgo de desarrollar CCR ($P = 0.0001$; OR = 0.16; IC del 95% = 0.06-0.41).

Por último, el polimorfismo rs2032592 analizado en el estudio por Gonzalez-Haba et al. [7], demostró que no se relaciona con el pronóstico a largo plazo en pacientes con cáncer colorectal en estadio II-B o III-C tratados con 5-FU. Sin embargo, las variaciones genéticas en el gen ABCB1 están relacionadas con la incidencia de neutropenia, diarrea y síndrome mano-pie

en pacientes con cáncer colorrectal tratados con fluoropirimidinas.

De manera general, Martinelli et al. [22], y Gonzalez-Haba et al. [7], observaron que los polimorfismos rs1045642, rs1128503 y rs2032592 del gen ABCB1, no tenían ningún impacto sobre el riesgo de CCR. Los autores coinciden que, los resultados deben validarse en una población más grande para que este hallazgo sea representativo.

El segundo gen analizado es la Dihidropirimidina Deshidrogenasa "DPYD", Abbasian et al. [17], indica que, la DPYD es responsable de la conversión de 5-FU en 5-fluorodihidouracilo (5-FUH2) y juega un papel clave en el catabolismo del 5-FU. Los polimorfismos funcionales de un solo nucleótido (SNP) en el gen DPYD alteran la actividad de la DPD, lo que puede conducir al desarrollo de toxicidades graves relacionadas con el 5-FU [17].

Dentro de esta revisión se estableció 7 variantes; las más relevantes corresponden a: rs3918290, rs55886062 y rs67376798 asociadas a una disminución de la actividad de la DPYD y un alto riesgo de toxicidad grave por 5-FU. El desarrollo de toxicidad grave conduce a la reducción de la dosis, interrupción del tratamiento e incluso la muerte en pacientes con cáncer colorrectal. Lunenburg et al. [22, 23], menciona que la disminución o ausencia de la actividad metabólica de la DPYD induce a un aumento de las concentraciones intracelulares de metabolitos activos del 5-FU, como monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP), lo que aumenta el riesgo de toxicidad como diarrea, síndrome mano-pie, mucositis y mielosupresión.

En el estudio realizado por Nahid et al. [15], en donde se incluyeron 161 pacientes de origen asiático, se demostró que el polimorfismo con mayor relevancia rs3918290 está asociado significativamente con anemia ($P=0.042$), neutropenia ($P=0.018$), trombocitopenia ($P=0.050$), náuseas ($P=0.012$) y diarrea ($P=0.026$). Por otro lado, Lee et al. [24], informaron una incidencia de rs3918290 en 2886 pacientes caucásicos tratados con regímenes que contienen 5-FU. En el 33.1% de los pacientes, los efectos secundarios graves se debieron al 5-FU y el 88% de los pacientes con el polimorfismo rs3918290 experimentaron efectos secundarios graves en comparación con los pacientes sin este polimorfismo (57.1% frente a 18.1%). Los síntomas comunes notificados fueron diarrea (12%), neutropenia (11.7%), náuseas y vómitos (5%), fatiga (4.9%) y mucositis (4.2%). En comparación con los hallazgos de Negarandeh et al. [16], que indicaron que este polimorfismo se encontró con mayor incidencia en 88 pacientes iraníes que fueron incluidos en el estudio, en donde, todos mostraron diarrea (24.7%), náuseas (30.8%), vómitos (19.4%), mucositis oral (34.4%) y caída del cabello (46.7%).

Para la segunda variante de mayor relevancia rs67376798, González-Perera et al. [13], indicaron que esta variante se ha relacionado con una disminución del 30% al 70% de la actividad de DPYD. De la misma manera, observaron que los pacientes presentaron neutropenia, mucositis y diarrea. Sin embargo, hasta la fecha, ninguno de los polimorfismos detectados predice todas las toxicidades graves observadas en pacientes tratados con 5-FU, y su impacto en la actividad enzimática aún no se ha determinado.

El tercer gen analizado es el Metilen Tetrahidrofolato Reductasa "MTHFR", Levin & Varga, [25], ha descrito como un catalizador en la vía del metabolismo del folato, de igual manera, Niu et al. [26], mencionan que este gen cataliza irreversiblemente la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato en 5-metiltetrahidrofolato, que es un cosustrato en la transmetilación de homocisteína a metionina. El folato juega un papel clave en la formación de la S-adenosilmetionina, que es el principal donante de metilo durante el proceso de metilación del ADN, así como en la formación de purina y timidina para la síntesis de ADN. Los niveles bajos de 5,10-

metilentetrahidrofolato dan como resultado un aumento de las cantidades de uracilo incorporadas en el ADN para reemplazar a la timina, aumentando así la proporción de mutaciones puntuales y dando como resultado la rotura del ADN.

De esta manera, Zhao et al. [27], coincide en que, la deficiencia de folato aumenta el riesgo de tumorigénesis a través de uno de los siguientes mecanismos: al conducir a una metilación aberrante del ADN, que a su vez puede conducir a una expresión alterada de genes supresores de tumores críticos y protooncogenes; o provocando desequilibrios en los grupos de precursores de nucleótidos, lo que conduce a roturas y mutaciones de la cadena de ADN y alteración de la integridad y reparación del ADN.

Es así como, Levin & Varga, [25], indican que hace 20 años se descubrió la existencia de dos variantes polimórficas, rs1801131 y rs1801133, se demostró que conducían a una deficiencia leve de la enzima MTHFR que a su vez estaba relacionada con una hiperhomocisteinemia leve a moderada.

Petrone et al. [28], hacen referencia que, la variante rs1801133 se asocia con un riesgo reducido de desarrollar carcinoma en presencia de altas dosis de ácido fólico y vitaminas B6, B12 y B2 en sujetos con baja ingesta de alcohol. Sin embargo, el riesgo aumenta cuando los pacientes tienen nutrición deficiente de vitaminas.

En el estudio realizado por Thomas et al. [9], que incluía 96 pacientes tratados con 5-FU, manifiesta que, la variante rs1801131 se asoció significativamente con diarrea y mucositis de grado 3 ($P=0.005$). Aunque no es significativo, se observó que la variante rs1801133 protegió contra la diarrea y mucositis grado 3 en los pacientes con CCR.

El último gen analizado es Timidilato Sintasa "TYMS", este gen es el codificador de proteínas; y un limitante importante que cataliza la síntesis de nucleótidos de pirimidina; los estudios han demostrado que su nivel de expresión puede estar relacionado con la eficacia de la quimioterapia con fluorouracilos [29]. Según, Castro-Rojas et al. [14], TYMS es el objetivo farmacológico de las fluoropirimidinas y el principal responsable del efecto citotóxico.

Castro-Rojas et al. [14], realizaron un estudio en una población latinoamericana, en el cual, señalan que las variantes del gen TYMS tienen valores predictivos de respuesta y toxicidad en pacientes con CCR tratados con quimioterapia basada en fluoropirimidinas. En la revisión bibliográfica se analizaron 2 variantes rs45445694 y rs2853542; la primera variante, predice toxicidad grave y respuesta objetiva en pacientes con CCR avanzado; así mismo, los autores mencionan que la segunda variante es un predictor independiente del fracaso de la respuesta a la quimioterapia.

Mientras que, en el estudio realizado por Abbasian et al. [17], el cual se realizó en 83 pacientes iraníes que recibieron quimioterapia basada en 5-FU en el hospital Hazrat-e Rasool y la clínica Masoud, Teherán, entre febrero de 2014 y junio de 2016, indican que, la variante rs45445694 es responsable de neurotoxicidad en el 60% de los pacientes. Ntavatzikos et al. [23, 30], realizaron un estudio, con ciento treinta pacientes con CCR en estadio temprano de un Hospital General Attikon en Grecia, donde determinaron que los polimorfismos de TYMS surgieron como factores pronósticos de los resultados de supervivencia en los pacientes tratados con cirugía y quimioterapia adyuvante. Amirfallah et al. [31], realizaron un estudio retrospectivo en el cual, ochenta y cinco pacientes con cáncer colorrectal que fueron tratados con regímenes de quimioterapia a base de fluoropirimidinas entre 2011 y 2013 en el Hospital Universitario Dokuz Eylul en Turquía, en este estudio los autores no pudieron demostrar asociaciones estadísticamente significativas entre polimorfismos del gen TYMS y toxicidades

impulsadas por fluoropirimidinas.

El criterio de valoración principal del estudio fue la frecuencia con la que se presentan las variantes a nivel global y latinoamericana 2. De esta manera se estableció la frecuencia de los alelos alternativos de la siguiente manera:

Tabla 2. Alelos alternativos más frecuentes. Realizado por las autoras.

Gen	Variante	Frecuencia Global	Variante	Frecuencia Latinoamericana 2
ABCB1	rs1128503	Guanina = 57,34%	rs1045642	Guanina = 54.80%
DPYD	rs1801265	Guanina = 21,85%	rs1801159	Citocina = 30.05%
MTHFR	rs1801133	Adenina = 34,01%	rs1801133	Adenina = 45.27%
TYMS	rs45445694	CCGCGCCACTT= 0,00	rs45445694	CCGCGCCACTT= 0.00

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Conclusiones

En la presente revisión sistemática, se logró recopilar 11 artículos científicos, de los cuales se extrajo información sobre 4 genes que codifican enzimas involucradas en la farmacodinamia y farmacocinética del 5-Fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal: ABCB1 (rs1128503, rs2032592, rs1045642), DPYD (rs3918290, rs22997595, rs1801159, rs1801265, rs17376848, rs67376798, rs55886062), MTHFR (rs1801133, rs1801131) y TYMS (rs45445694, rs2853542), con sus respectivas variantes.

Las tres variantes del gen ABCB1 están relacionadas con la presencia de neutropenia, diarrea, síndrome mano-pie, astenia y neuropatía, sin embargo, se ha demostrado que la variante rs1128503 se ha relacionado con un menor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

Las variantes rs3918290, rs55886062, rs67376798, rs1801159 y rs17376848 del gen DPYD se asociaron con una disminución de la actividad de la enzima DPYD y un alto riesgo de toxicidad grave tras la administración de 5-fluorouracilo. Las manifestaciones clínicas que se observaron fueron diarrea, mucositis, estomatitis, neutropenia y fatiga. Mientras que, las variables rs22997595 y rs1801265 no presentaron efectos significativos.

Dentro del gen MTHFR se analizaron dos variantes, la rs1801131 se asoció con diarrea y mucositis, principalmente. Mientras que, la variante rs1801133 tuvo un efecto protector contra la diarrea y mucositis. Finalmente, en el análisis del gen TYMS se estableció que, las variantes rs45445694 y rs2853542 tienen valores predictivos de respuesta y toxicidad en pacientes con cáncer colorrectal tratados con 5-FU, estas variantes están asociadas significativamente con neurotoxicidad de grado 3; de la misma manera, se demostró que la variante rs45445694 está asociada significativamente con anemia.

Abreviaturas

DPYD: Dihydropyrimidine Dehydrogenase

TYMS: Thymidylate synthase.

Información administrativa

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas de las Instituciones que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

Contribuciones de los autores

1. Conceptualización: Cristina Alexandra Benavides Tutillo.
2. Análisis formal: María Gabriela Molina Pinos, Cristina Alexandra Benavides Tutillo.
3. Investigación: Maritza Raphaela Ochoa Castro, Cristina Alexandra Benavides Tutillo.
4. Metodología: Cristina Alexandra Benavides Tutillo,, María Gabriela Molina Pinos
5. Administración del proyecto: María Gabriela Molina Pinos.
6. Supervisión: María Gabriela Molina Pinos, María Gabriela Molina Pinos
7. Validación: María Gabriela Molina Pinos, Cristina Alexandra Benavides Tutillo.
8. Visualización: María Gabriela Molina Pinos, Maritza Raphaela Ochoa Castro.
9. Redacción - borrador original: María Gabriela Molina Pinos, Maritza Raphaela Ochoa Castro.
10. Redacción - revisión y edición: Cristina Alexandra Benavides Tutillo, Maritza Raphaela Ochoa Castro.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Fondos

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación. Los autores subsidiaron los costos administrativos de la presente investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética

No aplica a estudios observacionales con revisión de bases de datos o historias clínicas.

Consentimiento para publicación

No aplica para estudios que no publican imágenes explícitas como tomografías, resonancias, imágenes de exámenes físicos.

Conflictos de interés

Los autores declaran que ellos no tienen ningún conflicto de competencia o interés.

Referencias

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1490-1502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9. Epub 2013 Nov 11. PMID: [2422500](#).
2. Figuero L, Vidal Tocino R, Fonseca E, Cigarral B, Casado D, et al., Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Cáncer colorrectal 2021;13(24):1335-1344, ISSN 0304-5412, doi: [10.1016](#) SU: [dialnet.unirioja.es](#)
3. Vodenkova S, Buchler T, Cervena K, Veskrnova V, Vodicka P, Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacol Ther*. 2020 Feb;206:107447. doi: [10.1016](#). PMID: [31756363](#).
4. Lansiaux A. (2011). Les antimétabolites [Antimetabolites]. *Bull Cancer*. 2011 Nov;98(11):1263-74. French. doi: [10.1684](#). PMID: [22049385](#).
5. Ezzeldin H, Diasio R. Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa, un síndrome farmacogenético asociado con una toxicidad potencialmente mortal después de la administración de 5-fluorouracilo. *Cáncer colorrectal de Clin*. 2014; 4 (3): 181 - 9. SU: [redalyc.org](#)
6. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 19;18(1):197. doi: [10.3390](#). PMID: [28106826](#); PMCID: PMC5297828.
7. Gonzalez-Haba, E., García, M. I., Cortejoso, L., López-Lillo, C., Barrueco, N., García-Alfonso, P., Alvarez, S., Jiménez, J. L., Martín, M. L., Muñoz-Fernández, M. A., Sanjurjo, M., & López-Fernández, L. A. (2010). ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics*, 11(12), 1715-1723. Doi: <https://doi.org/10.2217/pgs.10.159> SU: [www.researchgate.net](#)
8. Etienne-Grimaldi MC, Bennouna J, Formento JL, Douillard JY, Francoual M, Hennebelle I, Chatelut E, Francois E, Faroux R, El Hannani C, Jacob JH, Milano G. Multifactorial pharmacogenetic analysis in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based therapy together with cetuximab-irinotecan. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 May;73(5):776-85. doi: [10.1111](#). PMID: [22486600](#); PMCID: PMC3403205.
9. Thomas F, Motsinger-Reif AA, Hoskins JM, Dvorak A, Roy S, Alyasiri A, Myerson RJ, Fleshman JW, Tan BR, McLeod HL. Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms and toxicity to 5-FU-based chemoradiation in rectal cancer. *Br J Cancer*. 2011 Nov 22;105(11):1654-62. doi: [10.1038](#). Epub 2011 Nov 1. PMID: [22045187](#); PMCID: PMC3242600.
10. Rumiato, E., Boldrin, E., Amadori, A., & Saggioro, D. DMETTM (Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters) microarray analysis of colorectal cancer patients with severe 5-fluorouracil-induced toxicity. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2013;72(2):483-488. doi: [10.1007](#) SU: [www.researchgate.net](#)
11. Teh LK, Hamzah S, Hashim H, Bannur Z, Zakaria ZA, Hasbullani Z, et al. Potential of dihydropyrimidine dehydrogenase genotypes in personalizing 5-fluorouracil therapy among colorectal cancer patients. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2013;35(5), 624-630. doi: [10.1097](#) SU: [pureadmin.qub.ac.uk](#)

12. Nelson B, Carter JV, Eichenberger MR, Netz U, Galandiuk S. Genetic polymorphisms in 5-Fluorouracil-related enzymes predict pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Surgery*. 2016 Nov;160(5):1326-1332. doi: [10.1016](#). Epub 2016 Jul 14. PMID: [27423551](#); PMCID: PMC5086288.
13. González-Perera I, Gutiérrez-Nicolás F, Nazco-Casariño GJ, Ramos-Díaz R, Hernández-San Gil R, Pérez-Pérez JA, González García J, González De La Fuente GA. 5-fluorouracil toxicity in the treatment of colon cancer associated with the genetic polymorphism 2846 A>G (rs67376798). *J Oncol Pharm Pract*. 2017 Jul;23(5):396-398. doi: [10.1177](#). Epub 2016 Apr 27. PMID: [27122156](#).
14. Castro-Rojas CA, Esparza-Mota AR, Hernández-Cabrera F, et al. Variantes del gen timidilato sintasa como predictores de respuesta clínica y toxicidad a la quimioterapia basada en fluoropirimidina para el cáncer colorrectal. *Metabolismo de Fármacos y Terapia Personalizada*. 2017 diciembre; 32 (4): 209-218. doi: [10.1515](#). PMID: [29257755](#).
15. Nahid NA, Apu MNH, Islam MR, Shabnaz S, Chowdhury SM, Ahmed MU, Nahar Z, Islam MS, Islam MS, Hasnat A. DPYD*2A and MTHFR C677T predict toxicity and efficacy, respectively, in patients on chemotherapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 Jan;81(1):119-129. doi: [10.1007](#). Epub 2017 Nov 13. PMID: [29134491](#).
16. Negarandeh, R., Salehifar, E., Saghafi, F. et al. Evaluación de los efectos adversos de los regímenes de quimioterapia de derivados de 5-fluoropirimidinas y su asociación con polimorfismos DPYD en pacientes con cáncer colorrectal. *BMC Cáncer* 20, 560 (2020). Doi:[10.1186](#) SU: [bmccancer.biomedcentral.com](#)
17. Abbasian MH, Ansarinejad N, Abbasi B, Iravani M, Ramim T, Hamed F, Ardekani AM. The Role of Dihydropyrimidine Dehydrogenase and Thymidylate Synthase Polymorphisms in Fluoropyrimidine-Based Cancer Chemotherapy in an Iranian Population. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2020 Jul-Sep;12(3):157-164. PMID: [32695278](#); PMCID: PMC7368113.
18. Brambila-Tapia AJ. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications. *Rev Invest Clin*. 2013 Sep-Oct;65(5):445-54. PMID: [24687344](#).
19. Sainz J, Rudolph A, Hein R, Hoffmeister M, Buch S, von Schönfels W, Hampe J, Schafmayer C, Völzke H, Frank B, Brenner H, Försti A, Hemminki K, Chang-Claude J. Association of genetic polymorphisms in ESR2, HSD17B1, ABCB1, and SHBG genes with colorectal cancer risk. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Mar 9;18(2):265-76. doi: [10.1530](#). PMID: [21317201](#).
20. Mrozikiewicz-Rakowska B, Malinowski M, Nehring P, Bartkowiak-Wieczorek J, Bogacz A, Żurawińska-Grzelka E, Krasnodębski P, Muszyński J, Grzela T, Przybyłkowski A, Czupryniak L. The MDR1/ABCB1 gene rs 1045642 polymorphism in colorectal cancer. *Arch Med Sci*. 2019 Sep 26;16(1):112-117. doi: [10.5114](#). PMID: [32051713](#); PMCID: PMC6963158.
21. Fernandes MR, de Carvalho DC, et al. Polimorfismos de genes transportadores y metabolizadores de xenobióticos, y el riesgo de cáncer gástrico y colorrectal en una población mestiza de la Amazonía brasileña. *Revista estadounidense de investigación traslacional*. 2020 ;12(10):6626-6636. PMID: [33194059](#); IDPM: PMC7653561.
22. Martinelli M, Scapoli L, Cura F, et al. Susceptibilidad al cáncer colorrectal: aparente modulación relacionada con el género por polimorfismos del gen ABCB1. *Revista de Ciencias Biomédicas*. 2014 septiembre; 21:89. doi: [10.1186](#). PMID: [25355168](#); IDPM: PMC4428509.
23. Varughese LA, Lau-Min KS, Cambareri C, Damjanov N, Massa R, Reddy N, Oyer R, Teitelbaum U, Tuteja S. DPYD and UGT1A1 Pharmacogenetic Testing in Patients with Gastrointestinal Malignancies: An Overview of the Evidence and Considerations for Clinical Implementation. *Pharmacotherapy*. 2020 Nov;40(11):1108-1129. doi: [10.1002](#). Epub 2020 Oct 19. PMID: [32985005](#); PMCID: PMC8796462.

24. Lee AM, Shi Q, Pavey E, Alberts SR, Sargent DJ, Sinicrope FA, Berenberg JL, Goldberg RM, Diasio RB. DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). *J Natl Cancer Inst.* 2014 Nov 7;106(12):dju298. doi: [10.1093](#). PMID: [25381393](#); PMCID: PMC4271081.
25. Levin BL, Varga E. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature. *J Genet Couns.* 2016 Oct;25(5):901-11. doi: [10.1007](#). Epub 2016 Apr 30. PMID: [27130656](#).
26. Niu YM, Deng MH, Chen W, Zeng XT, Luo J. MTHFR C677T gene polymorphism and head and neck cancer risk: a meta-analysis based on 23 publications. *Dis Markers.* 2015;2015:681313. doi: [10.1155](#). Epub 2015 Jan 31. PMID: [25802478](#); PMCID: PMC4329770.
27. Zhao M, Li X, Xing C, Zhou B. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms with colorectal cancer risk: A meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013 Sep;1(5):781-791. doi: [10.3892](#). Epub 2013 Jul 15. PMID: [24649029](#); PMCID: PMC3917732.
28. Petrone I, Bernardo PS, Dos Santos EC, Abdelhay E. MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms in Breast Cancer, Gliomas and Gastric Cancer: A Review. *Genes (Basel).* 2021 Apr 17;12(4):587. doi: [10.3390](#). PMID: [33920562](#); PMCID: PMC8073588.
29. Jiang H, Li B, Wang F, Ma C, Hao T. Expression of ERCC1 and TYMS in colorectal cancer patients and the predictive value of chemotherapy efficacy. *Oncol Lett.* 2019 Aug;18(2):1157-1162. doi: [10.3892](#). Epub 2019 May 23. PMID: [31423175](#); PMCID: PMC6607089.
30. Ntavatzikos A, Spathis A, Patapis P, Machairas N, Vourli G, Peros G, Papadopoulos I, Panayiotides I, Koumariou A. TYMS/KRAS/BRAF molecular profiling predicts survival following adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2019 Jul 15;11(7):551-566. doi: [10.4251](#). PMID: [31367274](#); PMCID: PMC6657223.
31. Amirfallah A, Kocal GC, Unal OU, Ellidokuz H, Oztop I, Basbınar Y. DPYD, TYMS and MTHFR Genes Polymorphism Frequencies in a Series of Turkish Colorectal Cancer Patients. *J Pers Med.* 2018 Dec 13;8(4):45. doi: [10.3390](#). PMID: [30551678](#); PMCID: PMC6313617.