

MMP-9 和 TIMP-1 在胃癌肿瘤细胞浸润和转移过程中的调节作用分析

陈后良, 陶 玉, 田丹杏

(温州市中医院 肿瘤内科, 浙江 温州 325000)

摘要:[目的]研究 MMP-9、TIMP-1 在胃癌肿瘤细胞浸润、转移过程中的调节作用, 以期为临床诊治、评估预后提供信息。[方法]选择 2016 年 1 月~2018 年 8 月于我院接受诊治的 274 例原发性胃癌作为观察对象, 通过免疫组化法对患者的胃癌细胞 MMP-9 及 TIMP-1 表达情况进行检测, 分析 MMP-9、TIMP-1 和肿瘤细胞浸润、转移相关性。[结果]MMP-9、TIMP-1 阳性和患者的性别及年龄、胃癌肿瘤出现部位、胃癌肿瘤大小无显著相关性, 差异无统计学意义($P>0.05$); 胃癌肿瘤细胞浸润至固有肌层、浆膜层的患者 MMP-9 阳性率显著高于胃癌肿瘤细胞浸润至黏膜/黏膜下层者, 差异有统计学意义($P<0.05$); MMP-9 阳性表达与淋巴结转移程度、TNM 分期呈正相关, 差异有统计学意义($P<0.05$); 但 TIMP-1 阳性表达和胃癌的浸润程度及淋巴结转移程度、TNM 分期均呈负相关, 差异有统计学意义($P<0.05$); 胃癌患者的肿瘤组织内 MMP-9、TIMP-1 表达呈 4 种类型, 而 MMP-9 表达高于 TIMP-1 表达者, 肿瘤细胞出现浆膜层浸润及淋巴结转移的概率显著超过 MMP-9 表达低于 TIMP-1、两者表达平衡患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。[结论]MMP-9 的阳性表达和胃癌肿瘤细胞浸润、转移显示为正相关, 而 TIMP-1 的阳性表达和胃癌肿瘤细胞浸润、转移显示为负相关, 两者与胃癌肿瘤细胞浸润、转移过程中发挥的调节作用为 MMP-9 对肿瘤细胞转移具有促进作用, 但 TIMP-1 对胃癌存在独立性抑制作用, 即可认为 MMP-9 呈阳性表达但 TIMP-1 呈阴性表达情况下, 说明胃癌患者的预后欠佳。

关键词:MMP-9; TIMP-1; 胃癌; 肿瘤细胞浸润; 肿瘤细胞转移; 调节作用

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2019.05.10

中图分类号:R735.2 文献标志码:A

The regulation of MMP-9 and TIMP-1 in the process of tumor cell infiltration and metastasis of gastric cancer

CHEN Hou-liang, TAO Yu, TIAN Dan-xing

(Department of Oncology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang, Wenzhou 325000, China)

Corresponding author: CHEN Hou-liang, E-mail: cj1982010909@163.com

Abstract:[Objective] To investigate the regulation of MMP-9 and TIMP-1 in the process of tumor cell infiltration and metastasis of gastric cancer, in order to provide information for clinical diagnosis, treatment and prognosis. [Methods] 274 cases of patients with primary gastric cancer who were treated in our hospital from January 2016 to August 2018 were selected as the subjects of this study. The expression of MMP-9 and TIMP-1 in gastric cancer cells were detected by immunohistochemistry to analyze the correlation between MMP-9, TIMP-1 and tumor cell infiltration and metastasis. [Results] There was no correlation between the gender, age, tumor location, tumor size and the positive rate of MMP-9, TIMP-1, the difference was not statistically significant ($P>0.05$); The positive rate of MMP-9 in gastric cancer cells infiltrating into the muscularis and serosal layer was significantly higher than that in gastric cancer cells, the difference was statistically significant ($P<0.05$); The positive expression of MMP-9 was positively correlated with the degree of lymph node metastasis, TNM stage, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). However, the positive expression of TIMP-1 was negatively correlated with the de-

收稿日期: 2018-11-21

作者简介: 陈后良, 主治医师, 本科, 研究方向: 肿瘤

通讯作者: 陈后良, E-mail: cj1982010909@163.com

gree of invasion, lymph node metastasis, TNM stage of gastric cancer, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); There are four types of MMP-9 and TIMP-1 expression in tumor tissues of patients with gastric cancer. And the expression of MMP-9 is higher than TIMP-1, the incidence of serosal invasion and lymph node metastasis in tumor cells was significantly higher than that in patients with MMP-9 expression lower than TIMP-1 expression ($P < 0.05$). [Conclusion] The positive expression of MMP-9 was positively correlated with tumor cell infiltration and metastasis of gastric cancer. However, the positive expression of TIMP-1 is negatively correlated with tumor cell infiltration and metastasis of gastric cancer. The regulatory role of both of them in infiltration and metastasis of gastric cancer cells is that MMP-9 promotes tumor cell metastasis. However, TIMP-1 has an independent inhibitory effect on gastric cancer. It can be considered that MMP-9 is positively expressed but TIMP-1 is negatively expressed, indicating that the prognosis of gastric cancer patients is poor.

Key words: MMP-9; TIMP-1; gastric cancer; tumor cell infiltration; tumor cell metastasis; regulation

胃癌作为危害人类生命健康的主要恶性肿瘤之一,常见于中老年群体,发病率高、病死率高,故需及早诊断及了解胃癌病理分期、明确胃癌肿瘤细胞有无转移。研究发现,胃癌肿瘤细胞浸润周围组织需具备一定降解细胞外基质能力,而向远处转移需侵入机体的血管及淋巴管^[1-2]。MMP-9(基质金属蛋白酶 9)、TIMP-1(组织金属蛋白酶抑制剂 1)作为细胞外基质降解、合成调节的重要因素,其中 MMP-9 的主要功能为降解、重塑人体细胞外基质相关动态平衡,可对基质主要成分明胶、Ⅳ型胶原及Ⅴ型胶原进行降解,和肿瘤细胞浸润及转移功能存在相关性^[3];而 TIMP-1 能和 MMP-9 不断形成比例为 1:1 的复合物,对其活性进行抑制,于肿瘤侵袭转移过程中发挥负性调节作用^[4]。相关研究认为,MMP-9、TIMP-1 于肿瘤中表达具有关联,但针对其表达失衡状况和胃癌肿瘤细胞浸润、转移相关性鲜有报道,有待进一步研究^[5]。基于此,本研究对 MMP-9、TIMP-1 在胃癌肿瘤细胞浸润、转移过程中的调节作用进行分析,以期对临床防治及评估预后提供信息。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 1 月~2018 年 8 月于我院接受诊治的 274 例原发性胃癌作为观察对象,其中男 193 例,女 81 例,年龄为 25~80 岁,平均(60.4±7.5)岁。纳入与排除标准:所有入选患者全部通过临床检查及手术病理诊断明确为胃癌;全部经胃癌切除术获得标本;术前未接受化疗、放疗等相关治疗;临床资料完整;对所有患者的病理标本进行检测,明确组织分型及区域淋巴结转移状况、TNM 分期;排除伴有严重传染性疾病及血液系统疾病、凝血功能障碍、其他恶性肿瘤者;排除妊娠期、哺乳期女性;本研究符合院制定的伦理学相关要求,所有患者与其家

属对本研究均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 所有手术标本全部经常规的甲醛进行固定,于 24 h 内取材,再经石蜡包埋,后连续切片,控制切片厚度为 4 μm ,最后经苏木精-伊红染色。而 MMP-9 及 TIMP-1 的免疫组化法检测则选择 SP(链霉素-生物素)免疫组化技术,对 MMP-9 及 TIMP-1 进行检测,所有操作全部参照说明书执行。将已知胃癌阳性片视作阳性对照,并将 PBS 替代第一抗体代表阴性对照。

1.2.2 结果判定 由 2 名病理医师对切片进行分析,即于每张切片选择 10 个存在代表性的视野经高倍镜观察。MMP-9、TIMP-1 的阳性结果判定标准^[6-7]:MMP-9、TIMP-1 的阳性染色是于细胞膜、胞浆内发现棕黄色颗粒沉着。参照细胞膜、胞浆免疫组化染色程度、染色细胞比例实施评分,0 分:观察显示基本未着色,1 分:着色淡,2 分:着色深;0 分:着色细胞与计数细胞的百分比低于 5%,1 分:着色细胞与计数细胞的百分比为 5%~25%,2 分:着色细胞与计数细胞的百分比为 26%~50%,3 分着色细胞与计数细胞的百分比高于 50%。后将每张切片的着色程度评分和着色细胞的百分比评分进行相乘,获得最终评分,将 0~1 分视作阴性(-),将 2~3 分视作阳性(+),而 ≥ 4 分代表强阳性(++)。

1.3 统计学处理

经 Excel 建立数据库,选择 SPSS 20.0 软件工具包实施数据校对,计量数据应用 $\bar{x} \pm s$ 描述,开展 t 值检验;计数数据用 $n(\%)$ 描述,配以 χ^2 实施校验,以 $P < 0.05$ 代表组内、组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MMP-9 表达和胃癌的临床病理特征相关性

经免疫组化染色检测发现 MMP-9 阳性染色多显示在肿瘤细胞,见图 1,表现为异质性表达;274 例

患者的胃癌标本内显示 MMP-9 阳性表达 179 例 (65.3%), 其中 37 例 (13.5%) 呈强阳性表达。病理特征分析: MMP-9 和胃癌患者的性别及年龄、胃癌肿瘤出现部位、胃癌肿瘤大小无显著相关性, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 胃癌肿瘤细胞浸润至固有肌层、浆膜层的患者 MMP-9 阳性率显著高于胃癌肿瘤细胞浸润至黏膜/黏膜下层者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); MMP-9 阳性率随着胃癌患者的淋巴结转移站次升高而逐渐增高, 显示为正相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); MMP-9 表达和胃癌的 TNM 分期存在显著相关性, 即 TNM 分期 II 期、III~IV 期患者的 MMP-9 阳性率显著高于 I 期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

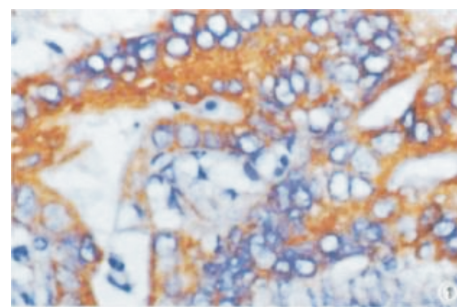


图 1 胃癌肿瘤细胞 MMP-9 的膜/浆呈强阳性染色

表 1 MMP-9 阳性表达和胃癌的临床病理特征相关性分析

例

病理指标		MMP-9 表达水平				χ^2/F	P
		阴性	阳性	强阳性	阳性率/%		
性别	男 ($n=193$)	63	105	25	67.4	1.187	0.276
	女 ($n=81$)	32	37	12	60.5		
肿瘤部位	贲门 ($n=67$)	15	38	14	77.6	7.194	0.066
	纹状体 ($n=35$)	11	19	5	68.6		
	胃窦部 ($n=150$)	59	76	15	60.7		
	其他 ($n=22$)	10	9	3	54.5		
肿瘤大小/cm	<5 ($n=133$)	51	67	15	61.7	1.541	0.215
	≥ 5 ($n=141$)	44	75	22	68.8		
组织学类型	舒适度差异化 ($n=117$)	35	56	26	70.1	4.023	0.259
	分化差异 ($n=105$)	38	60	7	63.8		
	未分化 ($n=19$)	10	8	1	47.4		
	黏液癌 ($n=33$)	12	18	3	63.6		
浸润深度	黏膜/黏膜下层 ($n=43$)	25	16	2	41.9	12.462	0.002
	固有肌层 ($n=82$)	24	47	11	70.7		
	浆膜层 ($n=149$)	46	79	24	69.1		
淋巴结转移	无 ($n=105$)	55	44	6	47.6	25.292	0.000
	N1 ($n=139$)	36	78	25	74.1		
	N2 ($n=30$)	4	20	6	86.7		
临床分期	I 期 ($n=97$)	52	38	7	46.4	23.793	0.000
	II 期 ($n=60$)	15	39	6	75.0		
	III~IV 期 ($n=117$)	28	65	24	76.1		

2.2 TIMP-1 阳性表达和胃癌的临床病理特征相关性

经免疫组化法检测发现, TIMP-1 于胃癌肿瘤细胞上显示为异质性表达, 见图 2; 274 例原发性胃癌患者的病理标本内检出 85 例 (31.0%) TIMP-1

阳性表达, 其中 5 例 (1.8%) 为强阳性表达; 病例特征分析: TIMP-1 阳性和患者的性别及年龄、胃癌肿瘤出现部位、胃癌肿瘤大小无显著相关性, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); TIMP-1 阳性表达和肿瘤细胞的浸润程度、淋巴结转移程度显示为负相关, 即

TIMP-1 阳性表达随着肿瘤细胞的浸润程度加重、淋巴结转移站次升高而不断减少,差异有统计学意义($P<0.05$);TIMP-1 阳性表达和胃癌 TNM 分期显示为负相关,即 TIMP-1 阳性表达随着 TNM 分期增高不断减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

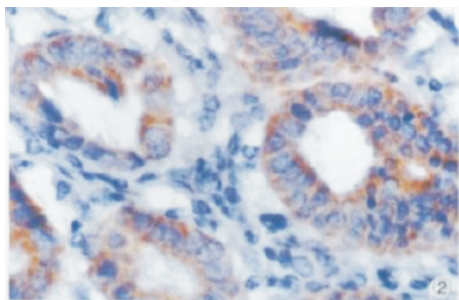


图 2 胃癌肿瘤细胞 TIMP-1 的膜/浆呈强阳性染色

2.3 MMP-9、TIMP-1 于胃癌肿瘤组织内共同表达和肿瘤细胞浸润和转移相关性

MMP-9、TIMP-1 于胃癌组织内表达状况如下:即 MMP-9 呈阳性表达但 TIMP-1 无表达,故 MMP-9 表达高于 TIMP-1;而 MMP-9、TIMP-1 均呈阳性表达, MMP-9、TIMP-1 亦均为阴性,即 MMP-9、TIMP-1 表达呈平衡状态;若 MMP-9 无表达则 TIMP-1 呈阳性表达,即 MMP-9 表达低于 TIMP-1;而 MMP-9 表达高于 TIMP-1 表达者,肿瘤细胞出现浆膜层浸润的概率显著超过 MMP-9 表达低于 TIMP-1、两者表达平衡患者,差异有统计学意义($P<0.05$);MMP-9 表达低于 TIMP-1 者,出现淋巴结转移概率显示最低,但 MMP-9 表达高于 TIMP-1 患者出现淋巴结转移概率显示最高,两者表达平衡患者居中,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 TIMP-1 阳性表达和胃癌的临床病理特征相关性分析

例

病理指标		TIMP-1 表达水平			χ^2/F	P
		阴性	阳性	阳性率/%		
性别	男($n=193$)	132	61	31.6	0.104	0.747
	女($n=81$)	57	24	29.6		
年龄/岁	$n=274$	57.3 ± 12.2	58.5 ± 10.3		1.244	0.214
肿瘤部位	贲门($n=67$)	42	25	37.3	1.889	0.596
	纹状体($n=35$)	24	11	31.4		
	胃窦部($n=150$)	108	42	28.0		
	其他($n=22$)	15	7	31.8		
肿瘤大小/cm	<5 ($n=133$)	87	46	34.6	1.535	0.215
	≥ 5 ($n=141$)	102	39	27.7		
组织学类型	舒适度差异化($n=117$)	71	46	39.3	6.884	0.079
	分化差异($n=105$)	79	26	24.8		
	未分化($n=19$)	15	4	21.1		
	黏液癌($n=33$)	24	9	27.3		
浸润深度	黏膜/黏膜下层($n=43$)	25	18	41.9	7.401	0.025
	固有肌层($n=82$)	51	31	37.8		
	浆膜层($n=149$)	113	36	24.2		
淋巴结转移	无($n=105$)	50	55	52.4	39.838	0.000
	N1($n=139$)	110	29	20.9		
	N2($n=30$)	29	1	3.3		
临床分期	I 期($n=97$)	49	48	49.5	26.261	0.000
	II 期($n=60$)	43	17	28.3		
	III~IV 期($n=117$)	97	20	17.1		

表3 MMP-9、TIMP-1 表达和胃癌肿瘤细胞的浸润和转移相关性 例(%)

MMP-9 表达	TIMP-1 表达	例数	浆膜浸润	淋巴结转移
+	—	123	79(64.2)	104(84.6)
+	+	56	24(42.9) ¹⁾	25(44.6) ¹⁾²⁾
—	—	66	34(51.5) ¹⁾	35(53.0) ¹⁾²⁾
—	+	29	13(44.8) ¹⁾	4(13.8)

与 MMP-9 (+)、TIMP-1 (—) 比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与 MMP-9 (—)、TIMP-1 (+) 比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

肿瘤细胞降解人体细胞外基质相关成分、基底膜为肿瘤细胞发生浸润、转移的必不可少步骤^[8];而 MMP-9 作为基质金属蛋白酶家族重要成员之一,酶底物特性表现广泛,能对细胞外众多基质成分进行降解,包含基底膜关键成分:Ⅳ型胶原^[9]。相关研究发现,肿瘤细胞内 MMP-9 的表达情况和肿瘤细胞侵袭、转移能力存在相关性,如随着乳腺癌细胞分级增加,MMP-9 表达、活性不断升高^[10]。本研究结果表明,胃癌患者肿瘤细胞内 MMP-9 阳性表达和年龄大小、性别、肿瘤细胞出现部位、肿瘤大小显示无显著相关性,但 MMP-9 阳性表达和胃癌肿瘤细胞的增殖强度及浸润程度、淋巴结转移、临床 TNM 分期显示为正相关;提示 MMP-9 高表达于胃癌发生、进展过程中发挥重要调节作用,故 MMP-9 蛋白表达能视作临床判定胃癌肿瘤细胞浸润、转移的敏感分子指标^[11-12]。同时,本研究发现,相较于早期胃癌患者,进展期胃癌患者的血清 MMP-9 表达显示为跳跃性增高,但进展期胃癌组间的 MMP-9 阳性表达显示无显著差异,由侧面显示 MMP-9 于胃癌早期进展过程中可能发挥重要参与作用^[13]。有研究显示,肿瘤组织内 MMP-9 阳性表达、活化和患者预后欠佳存在相关性,能视作临床评估胃癌患者预后独立指标,但有待进一步深入研究^[14]。

研究表明,于肿瘤细胞浸润、转移过程中,人体内金属蛋白酶释放、活化非细胞外基质发生降解充分条件,由于 MMP 活性能被 TIMPs(组织金属蛋白酶抑制剂)相关内源性物质抑制^[15]。而 TIMP-1 作为 TIMPs 家族首位成员,属于糖蛋白,能和活性胶原酶及活化间质溶素、MMP-9 不断形成复合物,并对其活性进行抑制^[16]。相关研究显示,选择完整性人 TIMP-1 cDNA 对人胃癌细胞系进行转染,能使其于裸鼠体内相关成瘤性降低,提示 TIMP-1 于肿瘤细胞转移过程中发挥负性调节作用^[17]。但针

对胃癌组织内 TIMP-1 表达的相关报道较少,有研究表明胃癌组织内肿瘤细胞能见 TIMP-1 表达,且随着肿瘤细胞的分期进展,TIMP 阳性表达显示逐渐降低,但无明显意义。本研究结果表明,胃癌组织内 TIMP-1 表达和患者的年龄及性别、肿瘤出现部位、肿瘤大小显示无显著相关性,但与胃癌肿瘤细胞的浸润及转移、临床 TNM 分期存在负相关^[18]。研究发现,TIMP-1 可能存在 2 种活性,包括金属蛋白酶抑制剂相关活性、生长因子活性,而由本研究发现于胃癌进展期间,TIMP-1 活性主要呈金属蛋白酶抑制剂活性,于阻断肿瘤细胞浸润、转移过程中发挥一定作用,能为临床生物治疗、基因治疗肿瘤提供新选择^[29]。

综上所述,MMP-9、TIMP-1 于人体内形成的基质合成、降解平衡,因恶性肿瘤中伴有一些因素导致 MMP 表达过量、表达程度高于 TIMP 情况下,此平衡出现变化,造成基质降解,促进肿瘤细胞浸润、转移,MMP-9 呈阳性表达但 TIMP-1 呈阴性表达情况下,胃癌患者的预后欠佳。

参考文献

- [1] 施晓婧,左云,吕燕,等. 细胞外基质蛋白 spondin2 在人胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(11):1304—1308.
- [2] 杨菊,李小静,刘秀萍,等. MMP-9 与 TAMs 在乳腺癌淋巴结转移中的作用[J]. 实用肿瘤杂志,2018,33(2):154—157.
- [3] Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M, et al. Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4 a/b gastric cancer(SAMIT): a phase 3 factorial randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2014,15(8):886—893.
- [4] 史璇,张鑫,朱金朋,等. 胃腺癌中磷脂酶 Cε1 和基质金属蛋白酶-9 表达及相关性[J]. 中国老年学杂志,2017,37(23):5860—5862.
- [5] 倪海滨,叶再元,徐继,等. Gal-1 通过 MMP-9 促胃癌侵袭转移的机制研究[J]. 浙江预防医学,2015,27(12):1198—1201.
- [6] 侯翠,郑艳,唐晓霞. TIMP-1 对绒毛外滋养细胞侵袭迁移和分泌 VEGF 水平影响研究[J]. 河北医学,2018,24(8):1237—1242.
- [7] 高娟,王添印,韩茹,等. MMP-9、TIMP-1 在肺纤维化中作用的研究进展[J]. 山东医药,2017,57(26):104—106.
- [8] 刘河,刘超,杨世勇. 胃癌中医证型与病灶组织中 MMP-9、TIMP-2 和 HER-2 表达的相关性分析[J]. 西部中医药,2017,30(2):134—136.
- [9] 周萍,王聪,赵车冬,等. CEA、CA199、CA125、CA724

- 联合检测对胃癌的临床诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(9): 1427—1429.
- [10] 杨会生, 王韩, 汤宛莹, 等. 联合检测 CA724、CA199、CEA 对胃癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(9): 714—720.
- [11] 杨永宾, 吴胜春, 石晓明, 等. LOXL2 在胃癌组织中表达及其与 PCNA、CyclinD1、MMP-2、MMP-9 的关系[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17): 4147—4149.
- [12] 徐育红, 李艳丽, 张雁. 血清胃蛋白酶原与 CA724 联合检测在胃癌鉴别诊断中的应用价值[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(4): 401—403.
- [13] Akahoshi K, Oya M, Koga T, et al. Clinical usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for gastric subepithelial lesions smaller than 2 cm[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2014, 23(4): 405—412.
- [14] 许伟龙, 南永刚, 李林, 等. 胃蛋白酶原联合多种肿瘤标志物检测在胃癌早期诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(16): 2622—2625.
- [15] 徐鑫, 刘勇. 血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA242 及 CA724 联合检测在胃癌诊断中的价值分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(4): 431—433, 462.
- [16] 程鹏. 胃癌诊断中肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA125 的水平变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(20): 5679—5681.
- [17] 谢海涛. 肿瘤标志物 CA724、CA199、CA242、CEA 联合检测在老年胃癌诊断中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 127—129.
- [18] 张金凤, 张兴旺. 多种血清肿瘤标志物联合检测对胃癌的诊断价值[J]. 临床消化病杂志, 2016, 28(3): 156—159.
- [19] 司海鹏, 高丽丽, 王剑蓉. MMP-12 及其抑制因子 TIMP-1 在基底细胞癌和鳞状细胞癌患者皮损中的表达[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2018, 34(8): 457—459, 463.

(上接第 360 页)

- [15] Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy(CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet oncol, 2014, 15(12): 1389—1396.
- [16] Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(28): 3130—3136.
- [17] 翟璐, 陈环球, 陆建伟, 等. 晚期胃癌化疗严重不良反应的相关因素分析[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(5): 16—17.