

Ki-67、ERCC1 的表达对胃癌新辅助化疗病理学缓解的预测价值

潘婷婷¹, 赵达², 唐君霞¹, 戴滋赢¹, 周永宁², 陈永林², 关泉林²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院, 甘肃省胃肠病重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

摘要: [目的] 探讨胃癌患者组织中 ERCC1、ki-67 表达及变化与新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)敏感性的关系。[方法] 收集 126 例 NAC 后行 R0 切除的胃癌患者, 通过免疫组织化学方法检测患者第 1 次胃镜取检及术后标本癌组织中 ki-67、ERCC1 的表达水平, 结合相关临床病理因素, 采用 χ^2 检验、多因素 Logistic 回归及 Spearman 相关分析法分析数据。[结果] 单因素分析显示: T 分期、临床分期、ki-67 表达、NAC 前后 ki-67 变化及 ERCC1 表达均与 NAC 疗效相关(均 $P < 0.05$); T 分期、ki-67 的表达及 ERCC1 的表达与胃癌患者 NAC 后病理完全缓解(pathological complete response, pCR)相关($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归结果显示 ki-67 表达($OR = 7.956, 95\%CI: 1.305 \sim 48.492, P = 0.025$)、NAC 前后 ki-67 变化($OR = 6.497, 95\%CI: 1.125 \sim 37.528, P = 0.036$)及 ERCC1 表达($OR = 5.271, 95\%CI: 1.020 \sim 27.255, P = 0.047$)均为 NAC 疗效的独立影响因素; ki-67($OR = 0.260, 95\%CI: 0.080 \sim 0.849, P = 0.026$)及 ERCC1($OR = 0.264, 95\%CI: 0.078 \sim 0.899, P = 0.033$)的表达为 pCR 的独立影响因素; 且 ki-67 的表达与 ERCC1 的表达无相关性($P > 0.05$)。[结论] Ki-67、ERCC1 的表达是胃癌患者 NAC 疗效的独立预测因子, 同时结合其他相关指标, 将更有利于指导个体化 NAC。

关键词: 胃癌; 新辅助化疗; ki-67; ERCC1; 病理完全缓解

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2019)07-0543-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.07.A012

ERCC1 and Ki-67 Expression Level in Predicting Pathological Response Following Neoadjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer Patients

PAN Ting-ting¹, ZHAO Da², TANG Jun-xia¹, DAI Zi-ying¹, ZHOU Yong-ning², CHEN Yong-lin², GUAN Quan-lin²

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Key Laboratory of Gastrointestinal Diseases, Lanzhou 730000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the expression level of Ki-67 and ERCC1 in patients with gastric cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy(NAC). [Methods] One hundred and twenty-six patients with gastric cancer who underwent radical surgery after NAC were enrolled. The expression level of ki67 and ERCC1 in tumor tissues from the gastroscopy and postoperative specimens were detected with immunohistochemistry. The predictive value of Ki67 and ERCC1 expression for NAC response was analyzed by multivariate Logistic regression and Spearman correlation methods. [Results] The univariate analysis showed that response rate after NAC was significantly related to the T stage, clinical stage, ki-67 expression and ki-67 changes after NAC as well as ERCC1 expression($P < 0.05$); T staging, ki-67 expression and ERCC1 expression were correlated with pathological complete response(pCR) after NAC in gastric cancer patients($P < 0.05$). Multivariate analysis revealed that Ki-67 ($OR = 7.956, 95\%CI: 1.305 \sim 48.492, P = 0.025$), ki-67 changes after NAC ($OR = 6.497, 95\%CI: 1.125 \sim 37.528, P = 0.036$) and ERCC1 ($OR = 5.271, 95\%CI: 1.020 \sim 27.255, P = 0.047$) expression level were the independent predictive factors for response rate of NAC; the expressions of ki-67($OR = 0.260, 95\%CI: 0.080 \sim 0.849, P = 0.026$) and ERCC1($OR = 0.264, 95\%CI: 0.078 \sim 0.899, P = 0.033$) were independent factors affecting pCR. There was no correlation between ki-67 expression and ERCC1 expression($P > 0.05$). [Conclusion] In gastric cancer patients, high Ki-67 expression and negative ERCC1 expression are predictive indicators for high pathological response rate after NAC. Meanwhile, it may be helpful for better individualized NAC planning with combined considerations of the status of other related factors.

Key words: gastric cancer; neoadjuvant chemotherapy; ki-67; ERCC1; pathological complete response

收稿日期: 2019-01-07; 修回日期: 2019-04-10

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC0908300)

通信作者: 关泉林, E-mail: guanquanlin@163.com

化疗应用于进展期胃癌的研究始于 20 世纪 70 年代,直至 20 世纪 90 年代,化疗对于进展期胃癌初始不能手术切除患者的疗效才最终得到认可。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,NAC)是以肿瘤患者临床分期为判断依据而进行的术前全身或局部化疗,它可缩小肿瘤体积,降低肿瘤分期,进而使不能手术的进展期胃癌患者获得根治性手术的机会,同时降低患者术后复发和转移的风险。但研究显示,标准 NAC 方案的放射学应答率在 60%~70%之间,组织学应答率则更低^[1]。部分患者对 NAC 的敏感性较差,给予 NAC 治疗不但延误了患者最佳手术时间,而且会增加手术风险。因此,患者 NAC 前进行化疗敏感性检测是必要的。

Ki-67 作为肿瘤细胞的增殖因子,参与 DNA 的复制及细胞周期的调控,是胃癌免疫组化常规检测指标。多项研究^[2-4]表明 ki-67 表达指数与胃癌的临床病理特征及预后相关。ERCC1 是 DNA 损伤修复基因,主要参与 DNA 损伤的识别与修复,有研究^[5,6]表明该基因表达与铂类化疗药物耐药相关,高表达的 ERCC1 提示较差的无病生存期(disease-free survival,DFS),是胃癌、非小细胞癌预后的影响因素。但关于 ERCC1、ki-67 表达及变化与胃癌患者 NAC 化疗疗效相关性的研究仍较少。该研究意在结合 NAC 有效的胃癌患者的临床病理特征,探讨 ki-67、ERCC1 的表达及变化对 NAC 疗效的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床病理资料

本研究经兰州大学第一医院伦理委员会批准进行,选取 2012 年 1 月至 2017 年 1 月兰州大学第一医院肿瘤外科收治,行 NAC 后 R0 切除,临床资料相对完整的胃癌患者 126 例。纳入标准:NAC 前胃镜标本及术后病理标本齐全的胃腺癌患者;NAC 前无其他胃癌相关药物治疗史;ECOG 评分为 0~2 分。排除标准:合并其他肿瘤或重大疾病史。纳入患者基本情况:中位年龄 53 岁(41~77 岁),中分化腺癌 46 例,低分化腺癌 80 例,临床分期为Ⅱ期患者 62 例,Ⅲ期 64 例(Table 1)。

1.2 NAC 方案

采用 2~4 周期 SOX 方案或 FOLFOX4 方案。

SOX 方案:替吉奥胶囊 80mg/m²(d₁₋₁₄),奥沙利铂注射液 130mg/m²(d₁),21d 为 1 个化疗周期;FOLFOX4 方案:亚叶酸钙 200mg/m²(d₁),5-氟尿嘧啶 400mg/m²(d_{1,2}),奥沙利铂 85mg/m²(d₁),14d 为 1 个化疗周期。

1.3 NAC 疗效评价标准

根据日本肿瘤病理学评价标准^[7]对胃癌患者 NAC 疗效进行评价。0 级:无有效退变证据;1 级:1a 级:瘤床残余肿瘤细胞大于 2/3;1b 级:瘤床残余肿瘤细胞为 1/3~2/3;2 级:瘤床残余肿瘤细胞小于 1/3;3 级:未见显著残余肿瘤细胞。0 级、1 级定为 NAC 无效,2 级、3 级为 NAC 有效,3 级为 NAC 病理完全缓解(pathologic complete response,pCR)。

1.4 Ki-67、ERCC1 免疫组化评价标准

采用免疫组化 SP 法测定 ki-67、ERCC1 的表达,以阳性对照染色片作为阳性对照,PBS 替代一抗作为阴性对照,基本过程包括切片、脱蜡、淬灭、抗原修复、加一抗、二抗、显色、复染、脱水、封片等步骤。标本切片染色后均由两名病理科医生进行结果判定,结果不一致时由第三方医师参与判定。Ki-67 阳性表达于细胞核,呈棕黄色,ERCC1 阳性表达于细胞核,呈黄色,在 400 倍显微镜下随机选取 5 个有效视野,计算阳性肿瘤细胞占有肿瘤细胞的百分比,取平均值。ki-67 表达高低结果通过尤登指数界定,以 NAC 前胃镜活检与手术活检的 Ki-67 阳性细胞百分数差值定义 NAC 前后 ki-67 变化情况,>0 为升高,<0 为降低,等于 0 为不变;不表达或阳性细胞数≤10%为 ERCC1 阴性,>10%为 ERCC1 阳性。

1.5 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行统计分析,利用 ROC 曲线下面积评估 ki-67 的预测价值,通过尤登指数的最大值来界定 ki-67 最佳截断值,χ² 检验处理相关计数资料,多因素 Logistic 回归分析 NAC 疗效的独立影响因素,Spearman 相关分析法验证 ki-67 与 ERCC1 在胃癌患者中表达的相关关系,以上统计方法均以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Ki-67 预测 NAC 疗效的 ROC 曲线

126 例患者中,NAC 有效 76 例(完全反应 17 例),无效 50 例,ki-67 表达范围为 5%~95%之间,平

均值为55%,ERCC1 表达范围为 5%~85%之间,平均值为 27.5%,ki-67 阳性细胞百分数与 NAC 疗效呈正相关,ERCC1 阳性细胞百分数与 NAC 疗效不相关。故以 ki-67 阳性细胞百分比作为 NAC 疗效预测的指标,所得 ROC 曲线下面积为 0.828,通过尤登指数评估最佳截断值的敏感性和特异性 (0.734,0.720),得出最佳截断值为 62.5%,定义本研究中 $ki-67 \leq 62.5\%$ 为低表达组, $>62.5\%$ 为高表达组 (Figure 1),定义 ERCC1 不表达或阳性细胞数 $\leq 10\%$ 为阴性, $>10\%$ 为阳性。

2.2 胃癌患者 NAC 疗效与临床病理特征的关系

126 例患者中,ki-67 高表达 74 例,低表达 52 例,ERCC1 阳性 60 例,阴性 66 例 (Figure 2)。单因素分析结果提示 (Table 1):NAC 疗效分别与临床 T 分期、临床分期、ki-67 表达、NAC 前后 ki-67 变化及 ERCC1 表达有关 ($P < 0.05$),与性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、分化程度、淋巴结转移等因素无关 ($P > 0.05$)。其中 T₃ 分期 NAC 有效率 (75.9%) 明显高于 T₄ 期 (49.1%);ERCC1 阴性 NAC 有效率 (72.7%) 明显高于阳性者 (46.7%)。进入多因素 Logistic 回归模型的相关因素有 T 分期、临床分期、ki-67 表达、NAC 前后 ki-67 变化及 ERCC1 表达,结果显示:ki-67 表达、NAC 前后 ki-67 变化及 ERCC1 表达均为 NAC 疗效的独立影响因素 ($P < 0.05$) (Table 2)。

2.3 胃癌患者 pCR 与临床病理因素的关系

126 例入组患者中,17 例 (13.5%) 达 pCR (Table 3)。单因素分析结果显示:胃癌患者 NAC 后 PCR 与 T 分期、ki-67 的表达及 ERCC1 的表达明显相关 ($P < 0.05$),与性别、年龄、肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移等因素不相关 ($P > 0.05$)。其中 ki-67 高表达患者的 pCR 率明显高于 ki-67 低表达患者 (18.9% vs 5.8%),ERCC1 阴性表达者的 pCR

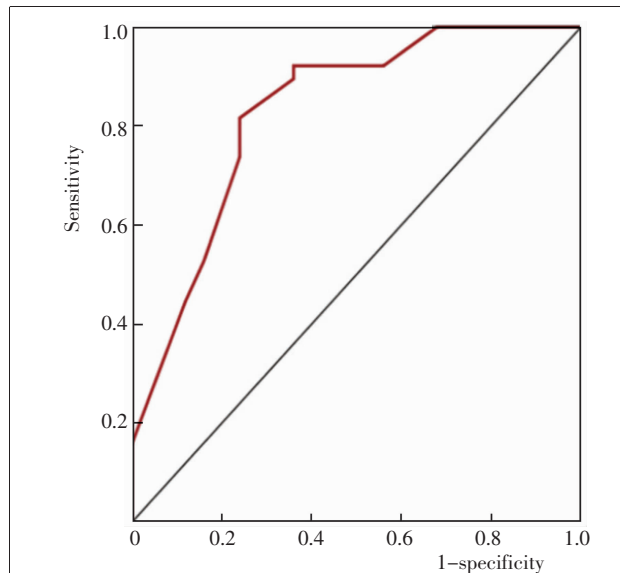


Figure 1 ROC curve of the relationship between the percentage of ki-67 positive cells and the efficacy of NAC

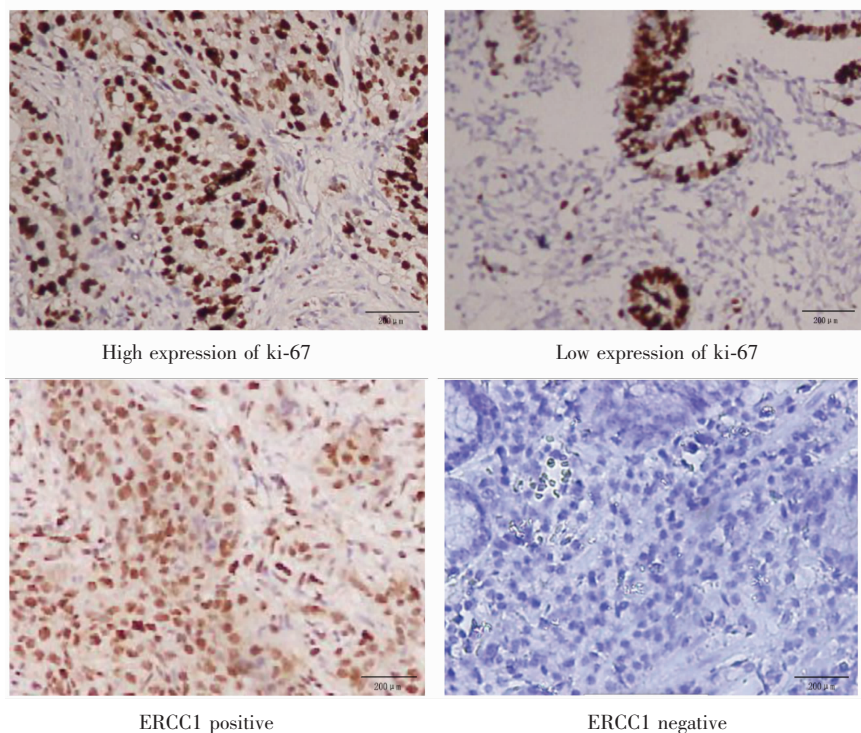


Figure 2 Pathological images of gastric cancer patients using SP method

率明显高于阳性者 (19.7% vs 6.7%)。进入多因素 Logistic 回归模型的相关因素有 T 分期、ki-67 表达及 ERCC1 的表达,其中 ki-67 的表达及 ERCC1 的表达为胃癌患者 NAC 后 pCR 的独立影响因素 (Table 4)。

Table 1 The relationship between NAC efficacy and clinicopathology

Variables	N	NAC effective rate(%)	χ^2	P
Gender				
Male	90	54(60.0)	0.07 ^a	0.935
Female	36	22(61.1)		
Age(years)				
≤60	88	52(59.1)	0.092 ^a	0.762
>60	38	36(63.2)		
Tumor site				
Cardia	28	20(71.4)	4.195 ^a	0.123
Gastric body	68	34(50.0)		
Gastric antrum	56	22(78.6)		
Tumor size(cm)				
≤5	88	50(56.8)	0.746 ^a	0.388
>5	38	26(68.4)		
Degree of differentiation				
Moderately	46	34(73.9)	2.797 ^a	0.094
Poorly	80	42(52.5)		
T stage				
T ₃	58	44(75.9)	5.425 ^a	0.020
T ₄	68	32(47.1)		
Lymph node metastasis				
Negative	50	34(68.0)	1.022 ^a	0.312
Positive	76	42(55.3)		
Clinical stage				
II	62	48(77.4)	7.458 ^a	0.006
III	64	28(43.8)		
Vascular invasion				
Positive	26	14(53.8)	0.287 ^a	0.592
Negative	100	62(62.0)		
Lymphatic infiltration				
Positive	34	18(52.9)	0.529 ^a	0.467
Negative	92	58(63.0)		
Nerve infiltration				
Positive	12	6(50.0)	0.011 ^b	0.917
Negative	114	70(61.4)		
Expression of ki-67				
Low	52	14(26.9)	20.626 ^a	<0.05
High	74	62(83.8)		
Change of ki-67				
Declining	70	60(85.7)	20.208 ^a	<0.05
Elevated	54	16(29.6)		
Expression of ERCC1				
Negative	66	48(72.7)	4.459 ^a	0.035
Positive	60	28(46.7)		

Note :a; pilxu square;b; continuous correction.

Table 2 Multivariate Logistic regression for the factors affecting the effect of NAC in gastric cancer patients

Variables	P	OR(95%CI)
T stage(T ₃ vs T ₄)	0.181	4.196(0.514~34.262)
Clinical stage(II vs III)	0.233	3.455(0.450~26.509)
Expression of ki-67	0.025	7.956(1.305~48.492)
Change of ki-67	0.036	6.497(1.125~37.528)
Expression of ERCC1	0.047	5.271(1.020~27.255)

Table 3 Relationship between pathological complete remission and clinicopathological features of patients with gastric cancer after NAC

Variables	N	PCR(%)	χ^2	P
Gender				
Male	90	11(12.2)	0.738 ^b	0.711
Female	36	6(16.7)		
Age(years)				
≤60	88	12(13.6)	0.005 ^a	0.942
>60	38	5(13.2)		
Tumor site				
Cardia	28	4(14.3)	0.320 ^a	0.852
Gastric body	68	7(10.3)		
Gastric antrum	56	6(10.7)		
Tumor size(cm)				
≤5	88	13(14.8)	0.410 ^a	0.552
>5	38	4(10.5)		
Degree of differentiation				
Moderately	46	5(10.9)	0.427 ^a	0.512
Poorly	80	12(15.0)		
T stage				
T ₃	58	13(22.4)	7.329 ^a	0.007
T ₄	68	4(5.9)		
Lymph node metastasis				
Negative	50	10(20.0)	3.008 ^a	0.083
Positive	76	7(9.2)		
Clinical stage				
II	62	12(19.4)	3.595 ^a	0.058
III	64	5(7.8)		
Vascular invasion				
Positive	26	3(11.5)	0.007 ^b	0.992
Negative	100	14(14.0)		
Lymphatic infiltration				
Positive	34	5(14.7)	0.059 ^a	0.808
Negative	92	12(13.0)		
Nerve infiltration				
Positive	12	2(16.7)	0.011 ^b	0.917
Negative	114	15(13.2)		
Expression of ki-67				
Low	52	3(5.8)	4.524 ^a	0.033
High	74	14(18.9)		
Change of ki-67				
Declining	70	13(18.6)	3.212 ^a	0.073
Elevated	54	4(7.4)		
Expression of ERCC1				
Negative	66	13(19.7)	4.572 ^a	0.032
Positive	60	4(6.7)		

Notes :a; pilxu square;b; continuous correction.

Table 4 Multivariate Logistic regression of influencing factors of pathological complete remission after NAC in patients with gastric cancer

Variables	P	OR(95%CI)
T stage(T ₃ vs T ₄)	0.52	3.936(0.986~15.718)
Expression of ki-67	0.026	0.260(0.080~0.849)
Expression of ERCC1	0.033	0.264(0.078~0.899)

2.4 Ki-67与 ERCC1 表达的相关性分析

Spearman 相关法分析 126 例胃癌患者中 ki67 的表达与 ERCC1 表达的关系,结果提示二者表达无相关性(相关系数为 0.105, $P>0.05$)。

3 讨 论

新辅助化疗是以肿瘤患者临床分期为判断依据而进行的术前化疗,以达到降期根治的目的,在 1982 年由 Frei 最先提出,主要用于头颈部肿瘤、乳腺癌等实体肿瘤,之后被推广,应用于胃癌,因疗效显著而备受关注。MAGIC 试验^[8]是第 1 个针对胃癌 NAC 的大型随机对照试验,研究结果显示围手术期化疗降低了肿瘤大小和分期,提高了可切除胃癌患者的无进展生存率和总生存率。两项 Meta 分析^[9,10]结果显示,NAC 不仅可以提高胃癌患者的根治性切除率,且能提高患者 5 年总生存率。然而,并非所有进展期胃癌患者都能从 NAC 中获益,约 15% 的 NAC 患者存在肿瘤进展的风险,因此有效地预测 NAC 疗效能更好地指导胃癌精准化治疗^[7]。

目前,判断胃癌患者 NAC 疗效的方法有两种:影像学评价和病理学评价。影像学评价主要是参考螺旋 CT 等技术所达到的实体瘤反应标准来判断疗效。然而,这样的评价方法仍存在许多问题,包括对影像医师经验的高要求等。研究表明,NAC 后增强 CT 在判断 T 分期和 N 分期的准确率分别为 57% 和 37%,主要原因是 CT 难以区分化疗后组织纤维化和肿瘤本身^[11]。常用的病理学评价标准包括 JCGC 病理评价标准和 Becker 的组织学肿瘤回归分级,然而病理学评价方法所得的界值存在一定的差异,致使各个研究间无法进行统一比较,且影像学和病理学评价方法均为患者 NAC 之后进行的检测手段,均不具备预测 NAC 疗效的功能。

近年来,很多学者从分子层面入手研究 NAC 的预测因子,如组蛋白去乙酰化酶(HDACs)、DNA 甲基转移酶(DNMT)、瘦素等,但因上述因子的作用机制尚不明确,对胃癌 NAC 疗效的预测价值存在一定争议,且不属于胃癌常规检测因子,因而未被广泛应用于临床。

细胞动力学特征反映了肿瘤的侵袭性甚至预后,肿瘤细胞的增殖活性与不良预后相关。Ki-67 作

为最常用的胃癌增殖标志物,与胃癌的发生、进展密切相关,ki-67 阳性表达越高,胃癌细胞增殖活性越强,患者预后越差。ERCC1 作为 DNA 切除修复的重要基因,位于 19 号染色体,阳性表达的 ERCC1 主要通过修复 G2/M 期损伤的 DNA 导致肿瘤患者铂类耐药,而胃癌患者 NAC 标准方案则以铂类为基础用药。既往文献^[12]报道,ERCC1 阳性表达不仅影响胃癌患者对铂类化疗的反应的耐药性,甚至和总体生存率相关。Ki-67、ERCC1 可通过第 1 次胃镜取标本获得,能提前预测 NAC 疗效,对胃癌患者 NAC 的选择治疗指导意义更大。

胃癌发病机制复杂,异质性较大,NAC 疗效受多重因素影响,个体间对 NAC 敏感性存在较大差异。本研究中胃癌患者总 NAC 反应率为 60.3% (76/126),pCR 率为 13.5% (17/126),依据所收集患者术前胃镜标本中 ki-67 阳性细胞百分比与患者 NAC 疗效,利用 ROC 曲线的 AUC 计算 ki-67 的最佳截断值为 62.5%,其中 ki-67 高表达患者 NAC 反应率及 pCR 率明显高于低表达患者,且 NAC 前后 ki-67 降低者 NAC 有效率优于升高者。Ki-67 的表达在预测乳腺癌 NAC 疗效方面的研究较多,Cabrera 等^[13]研究表明三阴性乳腺癌 NAC 后 ki-67 未降低患者的复发率和死亡率明显高于降低者。本项研究中,ERCC1 表达为胃癌患者 NAC 疗效及 pCR 的独立影响因素,ERCC1 阴性者 NAC 反应率及 pCR 率明显高于阳性患者。李涛等^[14]的研究是通过 RT-PCR 方法从基因水平对 ERCC1 进行检测,进而验证 ERCC1 表达水平与胃癌患者 NAC 疗效的关系,结果显示 NAC 有效者的 ERCC1 表达水平较无效者低,但该实验取检标本为 NAC 后手术标本,不能精确代表胃癌患者 NAC 前 ERCC1 表达水平。

本研究对胃癌患者 NAC 前胃镜活检进行分析,结果表明 ki-67 高表达、ERCC1 阴性为胃癌患者 NAC 有效及 pCR 的独立预测因子,且二者表达不具有相关性,对于胃癌患者精准化 NAC 具有一定临床指导价值。但该研究属回顾性研究,因限制条件较多,故纳入样本量较少,且免疫组化结果判断具有一定主观性和不稳定性,故 ki-67、ERCC1 的表达对胃癌 NAC 疗效的预测价值仍需大量前瞻性、多中心、随机对照试验来进一步验证。且本研究多数样本为近期样本,未能进行长期随访,故 ki-67 的初始表

达、变化及 ERCC1 的表达与胃癌患者 NAC 预后的关系未能进行分析,后续研究将跟进随访资料,明确上述因子与预后的关系。

参考文献:

- [1] Bolm L,Lukas K,Paysen A,et al. Multimodal anti-tumor approaches combined with immunotherapy to overcome tumor resistance in esophageal and gastric cancer [J]. *Anti-cancer Res*,2018,38(6):3231-3242.
- [2] Min KW,Kim DH,Son BK,et al. A high Ki67/BCL2 index could predict lower disease-free and overall survival in intestinal-type gastric cancer[J]. *Eur Surg Res*,2017,58(3-4):158-168.
- [3] Ko GH,Go SI,Lee WS,et al. Prognostic impact of Ki-67 in patients with gastric cancer-the importance of depth of invasion and histologic differentiation [J]. *Medicine*,2017,96(25):e7181.
- [4] Badary DM,Abdel-Wanis ME,Hafez MZ,et al. Immunohistochemical analysis of PTEN,HER2/neu,and ki67 expression in patients with gastric cancer and their association with survival[J]. *Pathophys*,2017,24(2):99-103.
- [5] Wan J,Chao L,Lee AC,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.
- [6] Deng Q,Yang H,Lin Y,et al. Prognostic value of ERCC1 mRNA expression in non-small cell lung cancer,breast cancer,and gastric cancer in patients from Southern China [J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2014,7(12):8312-8321.
- [7] Sano T,Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer;revision concepts and major revised points[J]. *Gastric Cancer*,2012,14(2):97-100.
- [8] Xu W,Beeharry M K,Liu W,et al. Preoperative chemotherapy for gastric cancer:personal interventions and precision medicine[J]. *Biomed Res Int*,2016,6:1-10.
- [9] Xiong BH,Cheng Y,Ma L,et al. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer.[J]. *Surg Oncol*,2014,40(10):1321-1330.
- [10] Zhan H,Long B,Wang ZJ,et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy containing tegafur gimeracil oteracil potassium combined with surgery in the treatment of advanced gastric cancer;a meta-analysis [J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*,2017,7:820-828. [展昊,龙勃,王振江,等. 含替吉奥的新辅助化疗联合手术治疗进展期胃癌有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*,2017,7:820-828.]
- [11] Hu SB1,Liu CH1,Wang X,et al. Pathological evaluation of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer [J].*World J Surg Oncol*,2019,17(1):3-7.
- [12] Mo J,Luo M,Cui J,et al. Prognostic value of ERCC1 and ERCC2 gene polymorphisms in patients with gastric cancer receiving platinum-based chemotherapy [J].*Int J Clin Exp Pathol*,2015,8(11):15065-15071.
- [13] Cabreragaleana P,Muñoz Montañó W,Laramedina F,et al. Ki67 changes identify worse outcomes in residual breast cancer tumors after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Oncologist*,2018,23(6):670-678.
- [14] Li T,Liang MX,Feng DF,et al. Correlation between the expression level of ERCC1 and the efficacy of platinum-based neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer [J]. *Journal of Medical Research*,2014,43(3):39-42.[李涛,梁美霞,冯道夫,等. ERCC1 表达水平与以铂类药物为基础的胃癌新辅助化疗疗效相关性研究 [J]. *医学研究杂志*,2014,43(3):39-42.]