

可切除胃食管交界腺癌免疫治疗的研究现状

孙嘉雯^{1,2}, 赵肖灵², 张小冲², 王继涛², 刘登湘²

(1.承德医学院研究生学院, 河北 承德 067000;

2.邢台市人民医院肿瘤实验室, 河北 邢台 054000)

摘要:胃食管交界腺癌发生于食管、胃的交界处, 发病率高, 现有的多学科治疗方法预后不佳。近年来, 研究发现胃食管交界腺癌免疫检查点 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 的抑制剂, 能够减少肿瘤细胞免疫逃逸, 提高抗肿瘤作用, 为患者带来更多生存获益。围手术期胃食管交界腺癌新辅助/辅助联合免疫疗法, 可提高病理完全缓解率和手术成功率, 能更大程度地降低术后肿瘤复发转移率, 延长患者生存周期。本文就免疫治疗在可切除胃食管交界腺癌中的研究现状作一综述, 以期可为可切除胃食管交界腺癌的治疗及研究提供新思路。

关键词:可切除胃食管交界腺癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R735

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.20.041

文章编号: 1006-1959(2024)20-0188-05

Research Status of Immunotherapy for Resectable Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma

SUN Jiawen^{1,2}, ZHAO Xiaoling², ZHANG Xiaochong², WANG Jitao², LIU Dengxiang²

(1. Graduate School of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei, China;

2. Cancer Laboratory of Xingtai People's Hospital, Xingtai 054000, Hebei, China)

Abstract: Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction occurs at the junction of the esophagus and the stomach, with a high incidence. The prognosis of the existing multidisciplinary treatment is poor. In recent years, studies have found that inhibitors of immune checkpoints CTLA-4 and PD-1/PD-L1 in gastroesophageal junction adenocarcinoma can reduce tumor cell immune escape, improve anti-tumor effects, and bring more survival benefits to patients. Perioperative neoadjuvant/adjuvant combined immunotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma can improve the pathological complete remission rate and surgical success rate, reduce the postoperative tumor recurrence and metastasis rate to a greater extent, and prolong the survival period of patients. This article reviews the research status of immunotherapy in resectable gastroesophageal junction adenocarcinoma, in order to provide new ideas for the treatment and research of resectable gastroesophageal junction adenocarcinoma.

Key words: Resectable gastroesophageal junction adenocarcinoma; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors

胃食管交界腺癌 (gastroesophageal junction adenocarcinoma, GEJAC) 位于食管、胃的移行区。Siewert 分类系统^[1]将其分为三型: I 型食管远端腺癌 (肿瘤中心位于胃食管交界处以上 1~5 cm)、II 型贲门癌 (肿瘤中心位于胃食管交界处以上 1 cm 或以下 2 cm)、III 型贲门下胃癌 (肿瘤中心位于胃食管交界处以下 2~5 cm), 兼有食管癌与胃癌的特征。据统计^[2], 胃癌与食管癌在 2020 年全球癌症发病率中分别排第 5 和第 8 位, 全球范围内每年有超过 169 万新发病例和 130 万死亡病例, 且 GEJAC 的发病率逐年上升。目前, 可切除 GEJAC 患者主要采取新辅助化疗和/或放疗, 以实现肿瘤降期, 提高手术成功率, 降低术后复发率, 虽然生存获益, 但 5 年生存率仅为 23%~45%^[3]。近年来, 免疫疗法是癌症研究的前沿, 免

疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在各种类型肿瘤中表现出了较好的疗效, 成为继手术、放疗、化疗和靶向治疗之后的又一协同疗法。本文就 ICIs 应用于可切除 GEJAC 的进展作一综述, 旨在为 GEJAC 的治疗提供最新的思路及方法。

1 免疫检查点抑制剂在晚期 GEJAC 治疗中的应用

1.1 CTLA-4 抑制剂 CTLA-4 是协同抑制分子, CD28 是协同刺激分子, 二者高度同源, 可竞争性结合 B7 分子, 下调 T 细胞抗肿瘤免疫应答^[4]。抗 CTLA-4 单抗通过阻断 CTLA-4 与 B7 之间的相互作用, 消除免疫抑制作用, 从而诱导和增强抗肿瘤免疫反应。以伊匹木单抗为代表的抗 CTLA-4 单抗被证实能延长晚期 GEJAC 患者的总生存期 (OS)。在一项 II 期临床试验^[5]中, 伊匹木单抗组和化疗组的中位 OS 分

基金项目: 1. 河北省“三三三人才工程”项目 (编号: A202002032); 2. 河北省自然科学基金青年科学基金项目 (编号: H2021108003)

作者简介: 孙嘉雯 (1998.12-), 女, 山东青岛人, 硕士研究生, 主要从事肿瘤免疫治疗的研究

通讯作者: 刘登湘 (1969.10-), 男, 河北邢台人, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肿瘤临床与早诊早治的研究

别为 12.7 个月和 12.1 个月,虽然差异不大,但其可控的安全性为后续伊匹木单抗联合其他治疗提供可能。特别是在伊匹木单抗加纳武利尤单抗双重 CT-LA-4/PD-1 阻断的研究中,二者的联合治疗具有更强的抗肿瘤效果,但 3~4 级不良反应发生率显著升高,提示在联合用药时应慎重考虑不良反应对患者生存质量的影响^[6]。以上研究为可切除 GEJAC 选择治疗药物提供依据。

1.2 PD-1/PD-L1 抑制剂 PD-1 主要表达于活化的 T 细胞,它有两个配体即 PD-L1 和 PD-L2,PD-L1 与其受体 PD-1 相互作用可抑制 T 细胞活化,而肿瘤细胞中 PD-L1 的高表达增加了肿瘤细胞的免疫逃逸^[7]。PD-1/PD-L1 抑制剂分别与 PD-1 或 PD-L1 结合,阻止二者的相互作用,从而激活免疫效应,提高杀瘤作用。研究发现^[8],PD-L1 在 GEJAC 肿瘤细胞和免疫基质中高表达并与较差的预后相关,可能成为免疫治疗的靶点。

目前,GEJAC 的免疫治疗主要应用 PD-1/PD-L1 抑制剂,在晚期 GEJAC 的治疗中显示出较好的疗效。相关研究发现^[9-12],免疫单药治疗 PD-L1 阳性的患者与化疗相比不良反应发生率大大降低(14% vs 35%),患者中位 OS 显著延长(17.4 个月 vs 10.8 个月),证明 PD-1/PD-L1 抑制剂较化疗具有更显著的疗效和更高的安全性,引起了学者对晚期 GEJAC 免疫治疗研究的兴趣。随后,有研究显示^[13-15],纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、信迪利单抗等免疫药物联合化疗一线治疗,为晚期 GEJAC 患者带来更多生存获益。基于这些研究的成功,美国临床肿瘤学会发布最新指南将免疫联合化疗作为晚期 GEJAC 的一线治疗推荐方案^[16]。

2 可切除 GEJAC 免疫治疗

2.1 新辅助免疫治疗 对于局部晚期癌症患者来说,新辅助治疗是一种重要的治疗手段,包括术前的放化疗、化疗和免疫治疗等。近年来,可切除 GEJAC 的新辅助疗法得到广泛应用。与新辅助化疗相比,新辅助放化疗可更好的控制局部肿瘤,获得更高的无边缘(R0)切除率和病理学完全缓解率(pCR),然而二者 OS 差异没有统计学意义^[17]。GEJAC 患者使用哪种新辅助治疗仍然存在争议,治疗方案的选择主要取决于医生的偏好、疾病特征和相关毒性。当前新辅助放化疗术后 R0 切除率为 92%、PCR 为 23%,虽然比单纯手术治疗大幅提高,但预后仍然不佳,且

毒性反应不容忽视^[18]。随着免疫治疗的蓬勃发展,相关试验已经证明了免疫治疗可改善晚期 GEJAC 患者的 OS。针对可切除 GEJAC 的免疫治疗,尚未得到广泛的研究。因此,新辅助免疫治疗的有效性和安全性值得去探索。

2.1.1 新辅助放化疗联合免疫治疗 新辅助放化疗是可切除 GEJAC 的治疗手段之一,虽然对病理类型为鳞癌的患者获益最大,但 AC 患者的生存率也显著提高^[19]。最近的研究发现^[20],放疗可上调肿瘤细胞的 PD-L1 表达,抑制效应 T 细胞的抗肿瘤活性,导致放疗耐药。新辅助放化疗联合 ICIs 有望进一步促进肿瘤抗原暴露,增强多样化的免疫应答,提高放疗的敏感性。Tang Z 等^[21]研究对新辅助放化疗联合卡瑞利珠单抗在 G/GEJAC 中的有效性及安全性进行了评价,治疗后的 pCR(33.3%)显著提升,后期生存也得到较大获益。Shah MA 等^[22]研究结果显示,帕博利珠单抗联合术前放化疗不仅耐受性良好,而且在 50% 的患者中产生了主要病理反应(MPR),与历史数据相比明显更高。然而,Zhu M 等^[23]发现尽管帕博利珠单抗的加入显示出一定的耐受性,但其在提高 pCR 方面的效果并不显著。总的来说,可切除 GEJAC 新辅助放化疗联合免疫治疗可提高 pCR,使手术更易成功,更大程度地降低了术后肿瘤复发转移的概率。与当前常规治疗手段相比,不良反应发生率没有增加,显示出可接受的安全性,迫切需要大规模的 III 期试验来进一步证实新辅助放化疗联合免疫治疗的疗效。

为确保安全性,应当警惕在放化疗中添加 ICIs 可能会增加严重不良反应的风险。对于可切除 GEJAC 患者,采用标准新辅助放化疗,总体毒性可接受,抗肿瘤反应的成果转化为延长 OS。对于联合免疫治疗的患者,频繁发生严重不良反应可能在一定程度上降低免疫治疗的潜在生存获益。尽管以上研究的不良反应发生率均未出现明显增加,但近半数的患者出现了 ≥ 3 级的不良反应,为了降低不良反应发生率,在同步放化疗与 ICIs 联合治疗时,应考虑对放射剂量和靶区进行调整。

2.1.2 新辅助化疗联合免疫治疗 新辅助放化疗对鳞癌和 AC 患者都有益处,而新辅助化疗对 AC 患者效果更显著。有研究表明^[24],ICIs 与细胞毒性化疗联合治疗有助于克服 ICIs 的延迟反应和细胞毒性化疗的不持久反应,二者发挥协同作用。一项 II 期试验

显示^[26],接受 3 周期新辅助化疗联合信迪利单抗的患者,虽然 pCR 与常规化疗相比变化不大,但 1 年 OS(94.1%)显著提升。同样,在 Yin Y 等^[26]的研究中得到了相似的结果,并且在治疗期间 ≥ 3 级不良反应发生率仅为 12.5%。可见,新辅助放化疗联合免疫治疗的优势之一是不不良反应发生率低,可使患者在治疗受益的同时避免较强的毒性反应。Zhou M 等^[27]的研究也比较了免疫治疗联合新辅助化疗或新辅助放化疗的差异,国内多侧重于新辅助化疗联合免疫治疗,是因为新辅助放化疗术后出现并发症的概率高于新辅助化疗,放疗和化疗毒副反应的叠加限制了其在临床上的广泛应用^[28]。但新辅助化疗对患者而言,具有耐受性好、手术难度低以及安全性高等优点。综上所述,已有多项 II 期临床试验表明新辅助化疗联合免疫治疗可提高患者 OS,且安全性较高,但仍需大量多中心的 III 期临床试验来验证其疗效及安全性,为新辅助化疗联合免疫治疗提供证据支持。

2.1.3 新辅助双药免疫治疗 GEJAC 中约有 10% 表达为微卫星高度不稳定性(MSI-H),在该类型肿瘤中观察到更高的 PD-L1 表达^[29]。几项研究的事后或亚组分析结果表明,MSI-H 状态可以预测晚期 GEJAC 患者免疫治疗的疗效,并且在免疫治疗的基础上添加化疗没有提高反应率,也没有增加任何生存优势^[30]。因此,Antré T 研究^[31]首次探究了新辅助双药免疫治疗对可切除 MSI-H 状态 GEJAC 患者的疗效,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗新辅助免疫治疗使术后 pCR 达到了 58.6%,且治疗期间未观察到剂量相关的毒性。由于样本量较少,此种疗法能否作为特殊表型可切除 GEJAC 的新辅助治疗,仍需要大样本量的临床研究。

2.2 辅助免疫治疗 辅助治疗是指手术后给予的治疗,以消灭体内残留的癌细胞,降低肿瘤复发或转移的可能性。对于可切除 GEJAC 患者,在新辅助放化疗后手术中观察到适度的生存获益,但只有约 23% 的 AC 患者通过新辅助放化疗达到 pCR,大部分患者体内存在残留的肿瘤细胞^[18]。较多学者尝试在无 pCR 患者术后增加化疗或放化疗等,收效甚微^[32]。在这种情况下,迫切需要研究无 pCR 患者的有效辅助疗法。Kelly RJ 等^[33]的研究招募了经新辅助放化疗并有残留病理病变的食管癌/GEJ 癌患者,术后给予纳武利尤单抗或安慰剂治疗,结果显示纳武利尤单抗组的中位无病生存期(DFS)与安慰剂组相比显著延

长(22.4 个月 vs. 11.0 个月),该试验促使美国食品药品监督管理局批准纳武利尤单抗用于辅助治疗。Mamdani H 等^[34]的研究仅限于 AC 患者,也取得了相似的结果,度伐利尤单抗辅助治疗后中位 DFS 为 21 个月,并将 1 年无复发生存率提高至 78.6%。由此可见,未达到 pCR 的患者在接受辅助免疫治疗后,复发和死亡风险显著降低,生存期延长近 1 倍。鉴于辅助免疫治疗显著的远期生存获益,可切除 GEJAC 患者的辅助疗法有了新的选择。但以上研究仅纳入了无 pCR 的患者,而不是所有可切除 GEJAC 患者,治疗更加个性化。因此,辅助免疫治疗是否适用于所有患者仍需进一步研究证明,以避免过度治疗。

3 生物标志物

GEJAC 免疫治疗的疗效预测是目前的一项研究热点,已有大量研究通过寻找可靠的预测生物标志物,筛选对免疫治疗敏感的患者,以达到缓解病痛和延长生存期的效果。目前临床常用的免疫治疗预测生物标志物包括 PD-L1、肿瘤突变负荷(TMB)、微卫星不稳定(MSI)、错配修复蛋白缺失突变(dMMR)和血浆循环肿瘤细胞 DNA(ctDNA)^[35,36]。对于接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的可切除 GEJAC 患者,PD-L1 仍然是一个被广泛验证和接受的生物标志物。Kelly RJ 等^[33]在研究中指出,PD-L1 阳性表达的患者均能从免疫治疗中获益。有研究发现^[37],PD-L1 是一种动态的生物标志物,治疗后其表达水平会发生相应变化。因此,仍然缺乏明确的 PD-L1 表达界值和稳定的生物标志物来指导患者选择最佳的治疗方案。在 André T 等^[31]的研究中,纳入的研究对象全部为 dMMR 或 MSI-H 表型的患者,经过双重免疫阻断治疗后,达到了较高的 pCR(58.6%),表明 dMMR 和 MSI-H 可以作为筛选患者进行免疫治疗的依据。从以上研究可知,可切除 GEJAC 免疫治疗的生物标志物有 PD-L1、dMMR 和 MSI-H,对于可切除 GEJAC 的治疗具有一定的指导价值,但 PD-L1 稳定性较低,dMMR 和 MSI-H 只在少数患者中表达,筛选出适用免疫治疗的患者较少。在后续的临床研究中,应进一步完善筛选获益人群的生物标志物,为患者提供最佳的治疗方案,以增加患者生存获益,提高生存质量。

4 总结

ICIs 的发现给肿瘤患者的治疗带来了新希望,随着晚期 GEJAC 患者免疫治疗的生存获益,针对可

切除 GEJAC 患者的研究大量涌现。根据当前研究,免疫治疗总体上有较好的抗肿瘤活性及可接受的安全性,为患者提供了新的治疗选择,但数据局限于 I、II 期临床试验,仍需大规模 III 期临床试验来证实。同时,如何应用免疫治疗也有待探索 and 解决。围手术期 GEJAC 进行免疫治疗的时机和周期会因癌症类型、患者个体差异以及手术切除效果而有所不同。ICIs 与化疗放疗均有协同作用,但考虑到不良反应的增加,对于免疫治疗与新辅助放化疗或新辅助化疗联合使用的疗效和安全性,有待进一步研究。生物标志物有助于确定免疫治疗敏感的患者、监测治疗效果和预防治疗风险,例如 PD-L1 高表达、肿瘤突变负荷高等可确定免疫治疗获益的患者。综上所述,仍需要大量前瞻性的临床试验来探索可切除 GEJAC 免疫治疗的最佳策略,从而推动个性化医疗和精准治疗,减轻患者的经济负担,改善患者的预后。

参考文献:

- [1]Siewert JR,Stein HJ.Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction[J].Br J Surg,1998,85(11):1457-1459.
- [2]Sung H,Ferlay J,Siegel RL,et al.Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J].CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [3]Al-Batran SE,Homann N,Pauligk C,et al.Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial[J].Lancet,2019,393(10184):1948-1957.
- [4]Rotte A,Jin JY,Lemaire V.Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy[J].Ann Oncol,2018,29(1):71-83.
- [5]Bang YJ,Cho JY,Kim YH,et al.Efficacy of Sequential Ipilimumab Monotherapy versus Best Supportive Care for Unresectable Locally Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer [J].Clin Cancer Res,2017,23(19):5671-5678.
- [6]Janjigian YY,Bendell J,Calvo E,et al.CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer[J].J Clin Oncol,2018,36(28):2836-2844.
- [7]Tang Q,Chen Y,Li X,et al.The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers [J].Front Immunol,2022,13:964442.
- [8]Thompson ED,Zahurak M,Murphy A,et al.Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma [J].Gut,2017,66(5):794-801.
- [9]Shitara K,Özgüroglu M,Bang YJ,et al.Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J].Lancet,2018,392(10142):123-133.
- [10]Fuchs CS,Özgüroglu M,Bang YJ,et al.Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial [J].Gastric Cancer, 2022,25(1):197-206.
- [11]Chung HC,Kang YK,Chen Z,et al.Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (KEYNOTE-063): A randomized, open-label, phase 3 trial in Asian patients[J].Cancer,2022,128(5):995-1003.
- [12]Shitara K,Van Cutsem E,Bang YJ,et al.Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial[J].JAMA Oncol,2020,6(10):1571-1580.
- [13]Xu J,Jiang H,Pan Y,et al.Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial [J].JAMA,2023,330(21):2064-2074.
- [14]Janjigian YY,Shitara K,Moehler M,et al.First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial [J].Lancet,2021,398(10294):27-40.
- [15]Kawazoe A,Yamaguchi K,Yasui H,et al.Safety and efficacy of pembrolizumab in combination with S-1 plus oxaliplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer: Cohort 1 data from the KEYNOTE-659 phase IIb study[J].Eur J Cancer,2020,129:97-106.
- [16]Shah MA,Kennedy EB,Alarcon-Rozas AE,et al.Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline[J].J Clin Oncol,2023,41(7):1470-1491.
- [17]Grizzi G,Petrelli F,Di Bartolomeo M,et al.Preferred neoadjuvant therapy for gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis[J].Gas-

- tric Cancer,2022,25(5):982-987.
- [18]van Hagen P,Hulshof MC, van Lanschot JJ,et al.Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J].N Engl J Med,2012,366(22):2074-2084.
- [19]Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial[J].Lancet Oncol,2015,16(9):1090-1098.
- [20]Weichselbaum RR,Liang H,Deng L,et al.Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? [J].Nat Rev Clin Oncol,2017,14(6):365-379.
- [21]Tang Z,Wang Y,Liu D,et al.The Neo-PLANET phase II trial of neoadjuvant camrelizumab plus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction[J].Nat Commun,2022,13(1):6807.
- [22]Shah MA,Almhanna K,Iqbal S,et al.Multicenter, randomized phase II study of neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy and chemoradiotherapy in esophageal adenocarcinoma (EAC) [J].J Clin Oncol,2021,39(15_Suppl):4005.
- [23]Zhu M,Chen C,Foster NR,et al.Pembrolizumab in Combination with Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction[J].Clin Cancer Res,2022,28(14):3021-3031.
- [24]Kim R,An M,Lee H,et al.Early Tumor-Immune Microenvironmental Remodeling and Response to First-Line Fluoropyrimidine and Platinum Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer[J].Cancer Discov,2022,12(4):984-1001.
- [25]Jiang H,Yu X,Li N,et al.Efficacy and safety of neoadjuvant sintilimab, oxaliplatin and capecitabine in patients with locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: early results of a phase 2 study[J].J Immunother Cancer,2022,10(3):e003635.
- [26]Yin Y,Lin Y,Yang M,et al.Neoadjuvant tislelizumab and tegafur/gimeracil/octeracil (S-1) plus oxaliplatin in patients with locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Early results of a phase 2, single-arm trial [J].Front Oncol,2022,12:959295.
- [27]Zhou M,Yang W,Xuan Y,et al.A study protocol of a randomized phase II trial of perioperative chemoimmunotherapy verses perioperative chemoimmunotherapy plus preoperative chemoradiation for locally advanced gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: the NeoRacing study [J].BMC Cancer,2022,22(1):710.
- [28]Klevebro F,Johnsen G,Johnson E,et al.Morbidity and mortality after surgery for cancer of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiation [J].Eur J Surg Oncol,2015,41(7):920-926.
- [29]Yoshida T,Ogura G,Tanabe M,et al.Clinicopathological features of PD-L1 protein expression, EBV positivity, and MSI status in patients with advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma in Japan [J].Cancer Biol Ther,2022,23(1):191-200.
- [30]Chao J,Fuchs CS,Shitara K,et al.Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials[J].JAMA Oncol,2021,7(6):895-902.
- [31]André T,Tougeron D,Piessen G,et al.Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study [J].J Clin Oncol,2023,41(2):255-265.
- [32]Mokdad AA,Yopp AC,Polanco PM,et al.Adjuvant Chemotherapy vs Postoperative Observation Following Preoperative Chemoradiotherapy and Resection in Gastroesophageal Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis[J].JAMA Oncol,2018,4(1):31-38.
- [33]Kelly RJ,Ajani JA,Kuzdzal J,et al.Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer[J].N Engl J Med,2021,384(13):1191-1203.
- [34]Mamdani H,Schneider B,Perkins SM,et al.A Phase II Trial of Adjuvant Durvalumab Following Trimodality Therapy for Locally Advanced Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: A Big Ten Cancer Research Consortium Study[J].Front Oncol,2021,11:736620.
- [35]Bratman SV,Yang SYC,Iafolla MAJ,et al.Personalized circulating tumor DNA analysis as a predictive biomarker in solid tumor patients treated with pembrolizumab [J].Nat Cancer,2020,1(9):873-881.
- [36]Park R, Da Silva LL, Saeed A. Immunotherapy Predictive Molecular Markers in Advanced Gastroesophageal Cancer: MSI and Beyond[J].Cancers (Basel),2021,13(7):1715.
- [37]Zhou KI,Peterson B,Serritella A,et al.Spatial and Temporal Heterogeneity of PD-L1 Expression and Tumor Mutational Burden in Gastroesophageal Adenocarcinoma at Baseline Diagnosis and after Chemotherapy [J].Clin Cancer Res,2020,26(24):6453-6463.

收稿日期:2023-10-13;修回日期:2023-12-08

编辑/王萌