

《爱思唯尔胃、胃食管结合部与食管癌临床诊疗 路径 2022 中国版》更新与解读*

袁 敏¹ 刘 传² 朱美玲³ 王辰辰⁴ 李 琦² 郑磊贞³ 朱晓东⁴ 许 青^{1#} 朱正纲^{5#}
同济大学附属第十人民医院肿瘤内科¹(200072) 上海交通大学医学院附属第一人民医院肿瘤内科²
上海交通大学医学院附属新华医院肿瘤内科³ 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科⁴
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科⁵

摘要 恶性肿瘤的规范化治疗一直是各大医疗机构不断完善和改进的方向。近年来,胃癌、胃食管结合部癌和食管癌的基础研究、预防、筛查和诊疗水平均有了很大提升,患者5年生存率也有较大提高,但不同地区间的诊疗水平仍存在较大差异。我国的胃癌、胃食管结合部癌和食管癌在病因学、病理类型、发病部位等方面与欧美国家差异较大,因此,欧美国家的相关指南无法完全满足我国肿瘤规范化治疗的临床实践。2021年,爱思唯尔科研信息分析公司推出了胃、胃食管结合部和食管癌临床诊疗路径中国版,并于2022年完成第1次更新,旨在规范该类肿瘤的诊疗行为,促进肿瘤诊疗的规范化、同质化、标准化,最终提升患者的生存率和生活质量。2022中国版临床路径参考美国国立综合癌症网络临床实践指南、中国临床肿瘤学会诊疗指南等国内外权威指南,结合循证医学证据与临床经验,遵循科学性、普适性、规范性、可操作性的指导原则,在临床实践中已得到推广应用,并依据最新研究成果不断更新。

关键词 胃癌; 胃食管结合部癌; 食管癌; 临床路径

Update and Interpretation of Elsevier Clinical Pathway for Gastric, Gastroesophageal Junction and Esophageal Cancer (Chinese Edition, 2022) YUAN Min¹, LIU Chuan², ZHU Meiling³, WANG Chenchen⁴, LI Qi², ZHENG Leizhen³, ZHU Xiaodong⁴, XU Qing¹, ZHU Zhenggang⁵. ¹Department of Oncology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai (200072); ²Department of Oncology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai; ³Department of Oncology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai; ⁴Department of Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai; ⁵Department of General Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai

Correspondence to: XU Qing, Email: xuqingmd@aliyun.com; ZHU Zhenggang, Email: zzg@rjh.com.cn

Abstract The standardized treatment of malignant tumors has always been the direction of continuous improvement of major medical institutions. In recent years, the basic research, prevention, screening, diagnosis and treatment of gastric, gastroesophageal junction and esophageal cancer have been greatly improved, resulting in a significant improvement in the 5 years' survival rate of patients, but there are still great differences in the diagnosis and treatment levels among different regions. In China, gastric cancer, gastroesophageal junction cancer and esophageal cancer differ greatly from European and American countries in etiology, pathological types, and high incidence sites, etc. Therefore, the relevant guidelines of European and American countries cannot fully meet Chinese clinical practice. In 2021, Elsevier Publishing Group launched the Chinese edition of Elsevier clinical pathway for gastric, gastroesophageal junction and esophageal cancer, and the first update was made in 2022, which aims to standardize the diagnosis and treatment behaviors, promote the homogenization and standardization of tumor diagnosis and treatment, and ultimately improve the survival rate and quality of life of patients. This pathway refers to the National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines, the Chinese Society of Clinical Oncology guidelines, combines evidence-based medicine and clinical experience, and follows

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2023.10.007

*原文刊载于《中华消化杂志》,经中华医学会和《中华消化杂志》编辑部授权转载

#本文通信作者:许青,Email: xuqingmd@aliyun.com;朱正纲,Email: zzg@rjh.com.cn

the scientific, universal, standardized and operable principles. It has been promoted and applied in clinical practice, and is constantly updated according to the latest research results.

Key words Gastric Cancer; Gastroesophageal Junction Cancer; Esophageal Cancer; Clinical Pathway

胃癌、胃食管结合部癌和食管癌是全球常见的癌症类型,胃癌在2020年全球癌症诊断病例数中居第5位,在癌症相关死亡中居第3位;食管癌在全球癌症诊断病例数中居第7位,在癌症相关死亡中居第6位^[1]。现代分子技术的进步为胃癌、胃食管结合部癌和食管癌的诊断和治疗策略带来了巨大进展,已有多种靶向药物和免疫检查点抑制剂应用于临床实践,患者生存情况得到显著改善。

胃癌、胃食管结合部癌、食管癌等恶性肿瘤的规范化治疗一直是全球各大医疗机构不断完善和改进的方向。目前,肿瘤临床诊治实践中大多参考美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network)指南、中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology)指南、国家卫生健康委员会恶性肿瘤诊疗指南以及欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology)推荐等,但由于各个国家的肿瘤流行病学特点、医疗水平和体制不同,导致临床实践存在较大差异,各指南的更新频率也不尽相同,内容繁杂不一,治疗手段和药物的可及性也存在差异,难以完全满足我国临床实践需求。2021年,爱思唯尔科研信息分析公司(Elsevier)参考美国原版胃、胃食管结合部和食管癌临床诊疗路径(以下简称临床路径; <https://www.elsevier.cn/zh-cn/solutions/clinicalpath>)内容推出了中国版临床路径,并于2022年完成第1次更新。2022中国版临床路径的制定结合临床研究的真实数据与专家共识,由胃、胃食管结合部与食管癌临床诊疗路径中国专家委员会修订,并根据最新肿瘤医学研究进展定期进行更新。该版内容围绕临床医师在工作中面临的实际问题 and 需求,分别阐述疾病特征总结、推荐治疗方案、解释说明、备选治疗方案等,并在临床阶段针对不同患者的具体情况直接做出治疗决策。此外,2022中国版临床路径还注重结合中国国情与基于中国人群的临床试验进展,对国人有很强的指导性和实用性,更符合中国肿瘤医学研究现状,推动肿瘤治疗同质化发展。本文就2022中国版临床路径的主要内容作简要介绍,并结

合循证医学进展进行解读。

一、主要框架和内容

美国原版临床路径按照美国癌症联合会第8版TNM分期系统^[2]进行肿瘤诊断和分期。胃食管结合部癌分型参考SIEWERT分型标准^[3],分为I、II、III型: I型为食管远端腺癌,位于胃食管结合部近端1~5 cm,通常由食管特有的肠化生区域,即Barrett食管发展而来; II型为贲门癌,位于胃食管结合部近端1 cm至远端2 cm,起源于贲门黏膜或胃食管结合部周围的小片肠化生区域; III型为贲门下胃癌,位于胃食管结合部远端2~5 cm,可自下而上浸润胃食管结合部甚至食管远端。

2022中国版临床路径保留了美国原版的框架,其中疾病分期和分层诊疗均延续美国原版结构,包括病理分期(pTNM)、临床分期(cTNM)、新辅助治疗后病理分期(yptNM)标准,但强调了分子分型的重要性,引入了基于微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)或错配修复、程序性死亡受体配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)表达的分层因素。目前研究证实,HER-2、MSI或错配修复、程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)或PD-L1表达水平,以及肿瘤突变高负荷状态等均与转移性胃癌、胃食管结合部癌和食管癌的临床治疗相关。2022中国版临床路径中常规推荐进行MSI或错配修复状态评估,对于拟采用PD-1和PD-L1抑制剂治疗的患者,推荐行肿瘤组织PD-L1综合阳性评分(combined positive score, CPS)评估PD-L1表达状态^[4]。PD-L1检测推荐选用获得认证的抗体和平台,以确保检测结果的可靠性。

2022中国版临床路径的更新内容中,对进展期胃癌围手术期放疗和化疗的推荐更为细化,仅推荐手术未达到D2淋巴结清扫的患者进行术后放化疗。相关回顾性研究^[5]显示,相较于单纯手术治疗(D1淋巴结清扫),术后采用氟尿嘧啶类药物放化疗可显著降低术后复发率;但对于术中完成D2淋巴结清扫的患者,术后放化疗组与单纯手术组的

复发率差异无统计学意义。Ⅲ期 ARTIST 研究结果证实,相较于术后化疗,术后放化疗并未提高完成D2淋巴结清扫患者的复发率^[6-7]。ARTIST 2研究纳入546例淋巴结转移且完成D2淋巴结清扫的胃癌患者,结果显示术后放化疗并不能给患者带来更大的生存获益,化疗组3年无病生存率为74.3%,放化疗组为72.8% ($HR=0.971, P=0.879$)^[8]。因此,仅推荐对未行D2淋巴结清扫的胃癌患者行术后放化疗。

二、临床研究进展要点

1. 非转移性胃癌、胃食管结合部癌和食管癌的治疗:美国原版临床路径中并未提及早期胃癌、胃食管结合部癌和食管癌的内镜治疗。对于符合适应证的早期胃癌、胃食管结合部癌和食管癌患者,2022中国版临床路径在美国原版的基础上推荐了内镜治疗。对于早癌患者,目前越来越多采用内镜黏膜切除术、内镜黏膜下剥离术、多环套扎黏膜切除术等内镜治疗方法,不仅可降低手术风险,而且能保留胃功能,从而极大地改善了患者的术后生活质量^[9]。不适合内镜治疗的患者可行手术治疗。

对于进展期胃癌、胃食管结合部癌和食管癌患者,可选择新辅助放化疗或单纯化疗。研究^[10]证实,对于可切除的食管癌、胃食管结合部癌,放化疗联合手术的治疗模式较单纯手术有更大的生存获益。随着食管癌术前诱导逐渐成为规范治疗模式,局部进展期食管癌的整体疗效显著提高,特别是CROSS研究^[11]结果显示,新辅助放化疗联合手术组的病理完全缓解率为29%,其中鳞状细胞癌患者的病理完全缓解率为49%,腺癌患者为23%,该组R0切除率显著高于单纯手术组(92%对69%, $P<0.001$);5年随访数据显示,新辅助放化疗联合手术组中鳞状细胞癌患者的中位总生存期(范围)长于单纯手术组,差异有统计学意义[81.6个月(47.2~116.0个月)对21.1个月(15.4~26.7个月), $HR=0.48, 95\% CI: 0.28\sim 0.83, P=0.008$];新辅助放化疗联合手术组中腺癌患者的中位总生存期(范围)亦长于单纯手术组,差异有统计学意义[43.2个月(24.9~61.4个月)对21.7个月(13.0~41.2个月), $HR=0.73, 95\% CI: 0.55\sim 0.98, P=0.038$]。可见,鳞状细胞癌患者生存获益更佳。该结果对于以鳞状细胞癌患者为主的中国显得尤为重要。因此,2022中国版临床路径推荐仅在患者无法耐受放化疗时选择单纯放疗方案,建议腺癌患者

在放疗前或后进行化疗。

2022中国版临床路径补充了围手术期免疫治疗相关内容。基于CheckMate-577研究数据,对于胃食管结合部癌和食管癌患者,如患者接受过新辅助放化疗、R0切除后未达到病理学完全缓解,建议术后行纳武利尤单抗辅助治疗1年,可显著延长无病生存期^[12]。对于进展期胃癌患者,微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)是可切除胃癌的良性预测指标之一,也是围手术期化疗的潜在负性预测指标。对于MSI-H或错配修复表达缺失(deficient mismatch repair, dMMR)的患者,免疫检查点抑制剂新辅助和辅助治疗是未来发展趋势^[13],但现有证据仍不足以支持其作为标准推荐,建议患者常规进行MSI检测。

2. 转移性胃癌、胃食管结合部癌和食管癌的治疗:对于无手术根治机会或转移性胃癌、胃食管结合部癌和食管癌患者,目前公认应采取以全身抗肿瘤药物治疗为主的综合治疗,包括系统性化疗、靶向和免疫治疗、支持治疗、姑息治疗等方案,以期延长患者生存期并提高生活质量。免疫和靶向治疗已进入临床一线治疗,联合化疗序贯维持治疗已成为临床实践的主要选择。

目前全球范围内已开展多项PD-1抗体联合化疗对比单纯化疗用于进展期胃食管结合部癌和食管癌一线治疗的Ⅲ期随机对照临床研究。CheckMate-648研究显示,对于初治进展期食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者,纳武利尤单抗联合化疗相比单纯化疗可显著提高总体生存获益(中位总生存期>1年)^[14]。双免疫联合治疗的总生存期获益同样优于单纯化疗。2022年5月,美国食品药品监督管理局批准纳武利尤单抗联合氟尿嘧啶和铂类药物用于化疗,以及联合伊匹单抗用于进展期或转移性ESCC的一线治疗。CheckMate-649研究^[15]结果显示,纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗可显著延长PD-L1 CPS≥5患者的总生存期和无进展生存期,达到2项主要终点,同时纳武利尤单抗联合化疗在所有随机人群中显示有统计学意义的总生存期获益。2021年8月,中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准纳武利尤单抗联合含氟尿嘧啶和铂类药物的化疗方案用于进展

期或转移性胃癌、胃食管结合部癌或食管腺癌的一线治疗。

HER-2 阳性胃癌是一类特殊类型胃癌,约占全部胃癌的 15%。KEYNOTE-811 研究^[16]是关于帕博利珠单抗联合化疗和靶向治疗用于 HER-2 阳性转移性胃癌或胃食管结合部癌的随机 III 期临床研究,研究结果显示,帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗组客观缓解率达 74.4%,较安慰剂+曲妥珠单抗+化疗组提高 22.7%。基于该研究结果,美国食品药品监督管理局于 2021 年 5 月批准帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗用于 HER-2 阳性进展期胃癌的一线治疗。KEYNOTE-062 研究^[17]显示,对于 MSI-H 或 dMMR 进展期胃癌患者,帕博利珠单抗单药、帕博利珠单抗联合化疗的疗效均优于单纯化疗。同时,CheckMate-649 研究^[15]结果显示,双免疫治疗和免疫联合化疗的疗效也均优于单纯化疗。根据上述研究结果,2022 中国版临床路径推荐 MSI-H 或 dMMR 人群的一线治疗采用纳武利尤单抗单药治疗或联合化疗(卡培他滨+奥沙利铂、奥沙利铂+替吉奥等方案)。

2022 中国版临床路径推荐雷莫西尤单抗(ramucirumab)联合紫杉醇治疗作为进展期胃癌的二线治疗方案。雷莫西尤单抗属于人血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体 2 拮抗剂,能特异性地与 VEGF 受体 2 结合,阻断其与 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D 结合,从而抑制血管增生,产生抗肿瘤作用。一项随机、双盲、多中心 III 期临床试验(RAINBOW 试验)结果显示,雷莫西尤单抗联合紫杉醇二线治疗进展期胃癌或胃食管结合部腺癌的中位总生存期长于紫杉醇单药治疗^[18]。RAINBOW-Asia 临床试验结果也显示,接受雷莫西尤单抗联合紫杉醇治疗的患者生存时间明显长于紫杉醇单药治疗者^[19]。2022 年 3 月 NMPA 批准雷莫西尤单抗联合紫杉醇用于在含氟尿嘧啶类或含铂类药物化疗期间或治疗后出现疾病进展的进展期胃癌或胃食管结合部腺癌患者的治疗,成为国内首个且唯一被批准用于进展期胃癌二线治疗的靶向药物。

三、诊疗建议和推荐

近年来,已有多种我国自主研发的免疫检查点抑制剂和抗体偶联药物(antibody-drug conjugate,

ADC)成功上市,并在胃癌、胃食管结合部癌和食管癌人群中进行了大型临床试验,NMPA 批准了相关适应证。这些基于我国人群的大型研究数据能更真实地反映上述药物对中国患者的临床疗效,也更符合中国国情。

ORIENT-15 研究^[20]是首个由中国专家牵头的一线免疫治疗 ESCC 的国际多中心临床研究,这项全球多中心、随机对照、双盲 III 期研究评估了信迪利单抗联合化疗(顺铂+紫杉醇或顺铂+5-氟尿嘧啶)一线治疗不可切除的局部进展期或转移性 ESCC 的有效性和安全性,结果显示,信迪利单抗联合化疗可显著延长 ESCC 全人群和 PD-L1 CPS \geq 10 人群的总生存期,在意向性治疗分析人群中,信迪利单抗联合化疗组中位总生存期(16.7 个月)较安慰剂联合化疗组(12.5 个月)延长 4.2 个月($HR=0.628$, $P<0.0001$),病死率下降 37.2%;在 PD-L1 CPS \geq 10 的 ESCC 人群中,信迪利单抗联合化疗组中位总生存期长于安慰剂联合化疗组(17.2 个月对 13.6 个月, $HR=0.638$, $P=0.0018$);总生存期相关亚组分析显示,无论 PD-L1 表达水平的高低(PD-L1 CPS \geq 10 或 <10),信迪利单抗联合化疗均可显著延长患者的生存时间。JUPITER-06 研究^[21]是一项基于中国人群的随机、双盲 III 期临床试验,旨在探讨特瑞普利单抗联合化疗(紫杉醇+顺铂)治疗进展期或转移性 ESCC 的有效性和安全性。特瑞普利单抗联合化疗组中位总生存期长于安慰剂联合化疗组(17.0 个月对 11.0 个月, $HR=0.58$, 95% CI: 0.43-0.78, $P=0.00037$),无进展生存期也有显著改善(6.1 个月对 5.7 个月, $HR=0.58$, $P<0.0001$),两组 1 年总生存率分别为 66.0% 和 43.7%;各亚组(包括 PD-L1 不同表达水平亚组)均观察到总生存期和无进展生存期获益。ORIENT-16 研究^[22]是中国首个证实免疫联合化疗一线治疗进展期胃癌全人群显著获益的随机双盲 III 期临床研究,结果显示,接受信迪利单抗联合化疗的全人群总生存期和无进展生存期均显著延长,各亚组(包括 PD-L1 不同表达水平亚组)的总生存期均延长,为中国进展期胃癌患者提供了新的治疗策略证据。

ADC 由抗体、连接子和细胞毒性药物三部分组成,一端是一种特异性识别癌细胞的抗体,另一端连接细胞毒性化疗药物,依靠抗体将化疗药物精准

送至癌细胞内,因此,ADC兼具小分子药物强大的杀伤力和单抗的高度靶向性。C008研究^[23]是一项开放、多中心Ⅱ期临床研究,纳入接受三线及以上治疗、HER-2过表达的局部进展期或转移性胃癌或胃食管结合部癌患者,该研究扩大了HER-2阳性人群的定义,即入选免疫组化检查提示HER-2阳性(++或+++)的患者;截至2020年6月22日,C008研究纳入127例接受三线及以上化疗的HER-2过表达胃癌或胃食管结合部腺癌患者,结果显示,患者的客观缓解率和疾病控制率分别为24.4%和41.7%,无进展生存期和总生存期分别为4.1和7.6个月。维迪西妥单抗是我国自主研发的ADC新药,已于2021年6月获NMPA附条件批准用于接受过2种及以上药物系统化疗的HER-2过表达[即免疫组化检查提示HER-2阳性(++或+++)]的局部进展期或转移性胃癌、胃食管结合部腺癌患者。

四、总结与展望

2022中国版临床路径系对国际最新肿瘤治疗实践的归纳总结,在加强国内外学术研究交流的同时,进一步帮助广大中国肿瘤学专业医师和基层医院一线肿瘤诊疗团队认识、理解,并在临床实践中遵循该路径,以期为中国医师提供符合中国国情、切实可行的肿瘤诊疗方案,使国内顶尖专家的专业知识和医疗经验惠及更广泛的患者人群。

2022中国版临床路径涵盖了针对不同分期的胃癌、胃食管结合部癌和食管癌患者的有效治疗手段,并根据中国患者的特点和循证医学证据,纳入国内最新临床研究结果,提出符合中国患者特征的诊疗建议。该临床路径的有效应用和实施将有助于国内医疗机构向患者提供全面、规范、高质量、个性化的肿瘤诊疗方案,健全并完善肿瘤防治体系,助力实现肿瘤治疗同质化,整体管理肿瘤诊疗质量并实现分级诊疗制度,在合理的医疗资源内为患者提供最佳治疗方案。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

志谢:感谢《爱思唯尔胃、胃食管结合部与食管癌临床诊疗路径2022中国版》编写专家组全体成员、爱思唯尔科研信息分析公司和上海圆和医疗集团的支持

作者贡献声明:袁敏、刘传、朱美玲、王辰辰,论文撰写和修改;李琦、郑磊贞、朱晓东、朱正纲,论文设计;许青,论文设计、论文撰写和修改

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [2] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S B, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67 (2): 93-99.
- [3] STEIN H J, FEITH M, SIEWERT J R. Individualized surgical strategies for cancer of the esophagogastric junction[J]. Ann Chir Gynaecol, 2000, 89 (3): 191-198.
- [4] LEONE A G, PETRELLI F, GHIDINI A, et al. Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score[J]. ESMO Open, 2022, 7 (1): 100380.
- [5] DIKKEN J L, JANSEN E P, CATS A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (14): 2430-2436.
- [6] PARK S H, SOHN T S, 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.
- [7] LEE J, LIM D H, KIM S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (3): 268-273.
- [8] PARK S H, LIM D H, SOHN T S, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial[J]. Ann Oncol, 2021, 32 (3): 368-374.
- [9] LIU Q, DING L, QIU X, et al. Updated evaluation of endoscopic submucosal dissection versus surgery for early

- gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2020, 73: 28-41.
- [10] YANG H, LIU H, CHEN Y, et al. Long-term efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: the NEOCRTEC5010 randomized clinical trial [J]. *JAMA Surg*, 2021, 156 (8): 721-729.
- [11] SHAPIRO J, VAN LANSCHOT J J B, HULSHOF M C C M, 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.
- [12] KELLY R J, AJANI J A, KUZDZAL J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (13): 1191-1203.
- [13] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (1): 1-10.
- [14] KATO K, CHO B C, TAKAHASHI M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (11): 1506-1517.
- [15] JANJIGIAN Y Y, 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.
- [16] JANJIGIAN Y Y, KAWAZOE A, YAÑEZ P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. *Nature*, 2021, 600 (7890): 727-730.
- [17] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG Y J, 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.
- [18] WILKE H, MURO K, VAN CUTSEM E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (11): 1224-1235.
- [19] XU R H, ZHANG Y, PAN H, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW - Asia): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6 (12): 1015-1024.
- [20] LU Z, WANG J, SHU Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2022, 377: e068714.
- [21] WANG Z X, CUI C, YAO J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): a multi-center phase 3 trial[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40 (3): 277-288. e3.
- [22] XU J, JIN Y, LIU Y, et al. Abstract CT213: ORIENT-16: sintilimab plus XELOX vs. placebo plus XELOX as 1st line treatment for unresectable advanced gastric and GEJ adenocarcinoma[C]. Conference: Proceedings of AACR Annual Meeting 2019, Atlanta, GA, 2019.
- [23] PENG Z, LIU T, WEI J, et al. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41 (11): 1173-1182.
- 原文刊载于:
《中华消化杂志》2023 年第 43 卷第 7 期 447-452 页