

错配修复完整/微卫星稳定型结直肠癌肝转移免疫治疗研究进展

万欣怡¹, 司徒颖婷², 张炜力², 王若蔚², 王炜锋², 周驰², 李伟豪², 林俊忠², 彭健宏^{2*}

1. 中山大学医学院, 广东 深圳 518107

2. 中山大学肿瘤防治中心 结直肠科, 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 广东 广州 510060

【摘要】 对于绝大多数错配修复完整(proficient mismatch repair, pMMR)/微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)型结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases, CRLM)患者而言, 肝脏所特有的免疫抑制微环境是导致其对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)耐药的主要原因。本文系统梳理了pMMR/MSS型CRLM免疫治疗的最新研究进展。尽管ICI单药疗效有限, 但其与化学治疗、靶向治疗或局部治疗相结合的联合策略在CRLM一线治疗中已展现出良好的临床疗效; 而在后线治疗中, 该类策略对CRLM患者的临床疗效仍不理想。有效的生物标志物有助于精准筛选可能从免疫治疗中获益的优势人群, 是实现个体化治疗的关键。未来研究的重点在于发展多模式、多机制的联合治疗策略, 以有效逆转肝脏免疫抑制微环境, 改善免疫治疗疗效。

【关键词】 结直肠癌肝转移; 联合治疗; 免疫抑制; 生物标志物

Research progress in immunotherapy for proficient mismatch repair /microsatellite stability colorectal cancer liver metastasis

Wan Xinyi¹, Situ Yingting², Zhang Weili², Wang Ruwei², Wang Weifeng², Zhou Chi², Li Weihao², Lin Junzhong², Peng Jianhong^{2*}

1. School of Medicine, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, Guangdong, China

2. Department of Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Clinical Research Center for Cancer, Guangzhou 510060, Guangdong, China

*Corresponding author: Peng Jianhong, E-mail: pengjh28@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 For the majority of patients with colorectal cancer liver metastases (CRLM) who have proficient mismatch repair(pMMR)/microsatellite stability(MSS), the unique immunosuppressive microenvironment of the liver is the main reason for their resistance to immune checkpoint inhibitor (ICI). This article systematically reviews the latest research progress in immunotherapy for pMMR/MSS-type CRLM. Although the efficacy of ICI alone is limited, the combination strategies of ICI with chemotherapy, targeted therapy, or local treatment approaches have demonstrated good clinical efficacy in the first-line treatment of CRLM. However, in the later lines of treatment, the efficacy of these strategies for CRLM patients is still not satisfactory. Effective biomarkers can help precisely screen out the potential beneficiaries who may benefit from immunotherapy, which is the key to achieving individualized treatment. Future research should focus on developing multi-modal, multi-mechanism combination therapy strategies to effectively reverse the immunosuppressive microenvironment of the liver and enhance the efficacy of immunotherapy.

【Key words】 Colorectal cancer liver metastases; Combination therapy; Immunosuppression; Biomarker

* 通信作者: 彭健宏, E-mail: pengjh28@mail.sysu.edu.cn

1 结直肠癌肝转移的临床挑战

结直肠癌肝转移 (colorectal cancer liver metastases, CRLM) 是结直肠癌患者死亡的主要原因, 是目前结直肠癌临床治疗的难题。15%~25% 的结直肠癌患者在确诊时就合并肝转移, 另有 15%~25% 的患者在根治性切除原发肿瘤后出现异时性肝转移^[1]。截至目前, 局部治疗手段, 包括手术、射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 和立体定向放射治疗 (stereotactic body radiotherapy, SBRT) 能够使患者达到无瘤状态, 获得长期生存的机会。实施根治性切除术的 CRLM 患者, 中位生存期为 35.0 个月, 5 年生存率为 30%~57%^[2], 而不能切除的 CRLM 患者 5 年生存率不足 5%^[3]。

目前只有不到 30% 的 CRLM 患者初诊时可行手术切除, 70%~80% 的患者为初始不可切除^[4]。因此, 通过全身治疗降低肿瘤负荷、实现肿瘤降期, 进而为患者争取到根治性手术机会的转化治疗, 在 CRLM 治疗中具有关键意义^[5]。10%~50% 的初始不可切除 CRLM 患者经转化治疗后可达到可切除或无疾病证据状态^[6-8]。中山大学肿瘤防治中心数据显示, 转化成功后无进展生存时间由 10 个月延长至 31 个月, 5 年生存率从 35% 提高至 65%^[9-10], 成功实施转化治疗极大改善了 CRLM 患者的整体预后。

然而, 全身一线治疗仍面临着严峻挑战, 20%~25% 的 CRLM 患者对全身一线治疗反应不佳而导致治疗失败, 他们的中位生存期仅为 15~20 个月^[11-12]。全身一线治疗失败后, 后续方案的选择空间有限且疗效递减, 二线治疗的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 降至 10%~20%^[13-14]。而三线治疗的 ORR 仅约 5%, 患者的中位生存时间为 6~10 个月^[15-16]。这凸显了当前 CRLM 治疗的困境: 一方面, 全身治疗效果不佳是制约 CRLM 患者获得长期生存的瓶颈; 另一方面, 一旦全身治疗失败, 后续治疗选择有限, 患者预后将迅速恶化, 亟需开发新的治疗方案以改善 CRLM 患者的生存结局。

近年来, 免疫治疗通过强化宿主的抗肿瘤免疫反应, 已经在多种实体瘤的治疗中展现出良好的潜力, 成为转移性或复发性实体瘤治疗的主流选择。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 已成为错配修复缺陷 (deficient mismatch repair, dMMR)/高微卫星不稳定

(microsatellite instability-high, MSI-H) 型转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 患者的标准一线治疗方案^[17-18]。但在 mCRC 中, dMMR/MSI-H 型患者仅占 5%, 绝大多数患者为错配修复完整 (proficient mismatch repair, pMMR)/微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS) 型。pMMR/MSS 型结直肠癌对传统免疫治疗的反应并不理想, 尤其是 ICI 单药治疗。肝脏在维持机体免疫耐受中扮演着重要角色, 其独特的免疫耐受机制在 CRLM 的肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中尤为突出^[19]。因此, 对于 pMMR/MSS 型的 CRLM 患者, 亟需通过联合治疗策略来提高免疫治疗的疗效。本文就 pMMR/MSS 型 CRLM 的免疫治疗策略进展展开详细论述, 并对其未来发展方向进行探讨与展望。

2 结直肠癌肝转移存在免疫抑制的肿瘤微环境

多种机制共同塑造了肝脏的免疫耐受环境^[19], 导致免疫逃逸。关键抑制性通路如程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 相互作用直接阻碍细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs) 功能^[20], 而调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 通过细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA4) 与抗原呈递细胞结合并分泌转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β) 和白介素 (interleukin, IL)-10, 强烈抑制 CTLs 的活化^[21-24]。髓源性抑制细胞和肿瘤相关中性粒细胞被招募后, 分别诱导 Tregs 活化和招募 M2 型巨噬细胞及 Tregs, 共同削弱抗原呈递和免疫监视^[25-27]。M2 型巨噬细胞和活化肝星状细胞通过分泌 TGF- β 、IL-10 及基质金属蛋白酶促进免疫抑制和细胞外基质重塑^[28-31]。代谢产物如乳酸通过降低细胞内 pH 诱导线粒体介导的自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞凋亡^[32]。中性粒细胞胞外诱捕网则在 IL-8 诱导下捕获结直肠癌细胞, 促进其在肝内定植; 肝细胞衍生的细胞周期相关激酶增加趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1 以招募病理性激活的中性粒细胞, 破坏 NKT 细胞的监视功能; 而血清淀粉样蛋白 A 和胰岛素样生长因子-1 的释放则进一步支持肿瘤生长^[33-34]。上述促耐受机制共同主导

TME, 使肝脏成为结直肠癌细胞免疫耐受生长的“沃土”。

3 pMMR/MSS 型结直肠癌肝转移的单纯免疫治疗

pMMR/MSS 型结直肠癌对 PD-1 单药治疗基本无应答, 且肝转移的存在进一步削弱了免疫治疗的潜在获益。ANICCA II 期研究采用纳武利尤单抗单药治疗 pMMR/MSS 型结直肠癌, 伴有肝转移患者的中位总生存(overall survival, OS)期仅为 4.4 个月, 远低于无肝转移患者的 13.5 个月 ($P=0.01$)^[35]。鉴于单药 PD-1 治疗的局限性, 加拿大癌症试验小组 CO.26 II 期临床研究探讨了度伐利尤单抗(PD-L1 抑制剂)联合曲美木单抗(CTLA-4 抑制剂)在既往多线治疗失败的 pMMR/MSS 型 mCRC 中的疗效, 结果显示, 在接受度伐利尤单抗联合曲美木单抗治疗的患者中, 肝转移患者的无进展生存(progression-free survival, PFS)期为 1.82 个月, OS 期为 5.39 个月, 疾病控制率(disease control rate, DCR) 仅为 10%; 而非肝转移患者的 PFS 期为 2.04 个月, OS 期为 9.43 个月, DCR 为 49%^[36], 提示非肝转移患者有 OS 获益的趋势。由此可见, 单纯免疫治疗对于 CRLM 的作用十分有限, 未来的治疗策略核心在于通过探索有效的联合治疗方案, 逆转肿瘤免疫抑制性微环境, 将免疫“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤, 实现当前治疗瓶颈的突破。

4 pMMR/MSS 型结直肠癌肝转移的免疫联合靶向治疗

pMMR/MSS 型 CRLM 的免疫联合靶向治疗策略在一线全身治疗中已展现出突破单药治疗局限的潜力。2024 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议上公布的 BBCAPX II 期研究发现, 信迪利单抗联合标准治疗(贝伐珠单抗联合卡培他滨加奥沙利铂)用于一线治疗 RAS 突变、pMMR/MSS 型、不可切除 mCRC, 显示出良好的抗肿瘤活性和可控的毒性, 与其他转移患者相比, 肝转移患者的预后更好, 仅肝转移患者的 PFS 期为 23.7 个月, 其他转移患者的 PFS 期为 11.5 个月^[37]。该研究表明, 一线治疗使用该联合方案可能有助于逆转肝脏的免疫抑制微环境。AtezoTRIBE 研究探索一线方案 FOLFOXIRI

(伊立替康+奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)联合贝伐珠单抗加用 PD-L1 抑制剂阿替利珠单抗治疗 mCRC 的疗效, 在结直肠癌单纯肝转移组和非单纯肝转移组中, 接受 FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗加用阿替利珠单抗治疗患者的 PFS 期与接受单纯 FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗治疗患者的 PFS 期差异无统计学意义($P=0.87$)^[38], 提示在一线治疗中, 肝转移并非免疫治疗获益的负性因素。

然而在后线治疗中, 肝转移却是免疫联合靶向治疗疗效较差的危险因素。在中山大学肿瘤防治中心的 REGONIVO 三线治疗研究中, 瑞戈非尼联合特瑞普利单抗治疗 CRLM 患者的 ORR 为 8.7%, 非肝转移患者的 ORR 为 30%^[39]。另一项单臂、II 期临床研究中, 采用呋喹替尼联合信迪利单抗治疗难治性 MSS 型 mCRC, 肝转移患者与非肝转移患者的 ORR 分别为 7.1%和 33.3%($P<0.05$), PFS 期分别为 4.1 个月和 6.4 个月 ($P<0.001$)^[40]。一项涉及信迪利单抗联合呋喹替尼/瑞戈非尼的真实世界研究显示, 接受该三线治疗后非肝转移患者的 OS 期为 26 个月, PFS 期为 4.5 个月; 而肝转移患者的 OS 期为 10 个月($P=0.016$), PFS 期为 3.5 个月 ($P=0.075$)^[41]。以上结果均提示 MSS 型 CRLM 患者在后线治疗中采用免疫联合靶向治疗的获益有限。笔者认为, 后线治疗的 CLRM 患者肿瘤负荷较大, 其全身免疫应答状态较弱, 可能是影响免疫治疗疗效的主要原因。为逆转免疫耐受状态, 需要探索更优效的联合方案。中山大学肿瘤防治中心的 CAPability-01 研究发现, 在三药联合治疗组(西达本胺+信迪利单抗+贝伐珠单抗)中, 肝转移患者(14 例)与非肝转移患者(11 例)的临床获益相似: 18 周 PFS 率分别为 64.3%与 63.6%($P=1.0$), 中位 PFS 期分别为 7.3 个月与 6.7 个月($P=0.617$), ORR 分别为 50.0%与 36.4%($P=0.689$), 疾病控制率分别为 71.4%与 72.7%($P=1.0$); 而在双药联合治疗组(西达本胺+信迪利单抗)中, 肝转移患者(12 例)的各项疗效指标均较非肝转移患者(11 例)差: 18 周 PFS 率呈现更低的趋势(8.3%比 36.4%, $P=0.155$), 中位 PFS 期更短(1.4 个月比 3.7 个月, $P=0.013$), ORR 呈现更低的趋势(8.3%比 18.2%, $P=0.590$), 疾病控制率也更低(8.3%比 72.7%, $P=0.003$)^[42]。该研究表明, 多靶点协同调控 TME 具有逆转肝脏免疫耐受的潜力。

5 pMMR/MSS 型结直肠癌肝转移的免疫联合局部治疗

5.1 pMMR/MSS 型结直肠癌肝转移的免疫联合消融治疗

既往基础研究表明,RFA可显著提高肿瘤细胞和肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)的PD-L1表达,CD8/CD4比值也显著升高;RFA与PD-1抑制剂联合可延长抗肿瘤免疫效应,延长小鼠的生存时间,提示RFA可激活肿瘤免疫微环境,增加免疫治疗的疗效^[43]。然而,临床上RFA与免疫治疗联合使用的增效作用却并不理想,中山大学肿瘤防治中心一项RFA联合瑞戈非尼和特瑞普利单抗治疗CRLM的Ⅱ期研究显示,入组的10例患者中位PFS期为3.3个月,中位OS期为11.3个月,无患者达到部分缓解或完全缓解,该研究因未达到初步预设的疗效终点而提前结束^[44],这表明RFA联合免疫治疗在CRLM群体中可能并非有效的治疗方案选择。ILOC研究采用RFA或SBRT联合度伐利尤单抗和曲美木单抗治疗MSS型CRLM患者,旨在诱导远隔效应,但最终因治疗无效而提前终止,ORR为0^[45]。上述两项研究证实,单纯的RFA不足以激活CRLM的抗肿瘤免疫应答,难以产生远隔效应,无法达到免疫增敏的效果。

冷冻消融通过影像引导将低温直接作用于肿瘤,形成冰球,并利用冻结-复温循环导致细胞死亡,因其保留更多天然抗原结构而优于热消融^[46-47]。在CRLM中,冷冻消融展现出单针消融范围大、局部结构/血管破坏小等优势,其与免疫治疗和靶向治疗联合应用的探索正在进行中,旨在克服肝脏免疫耐受。在复旦大学王鹏教授团队最近发布的CASTLE-01研究中,冷冻消融联合信迪利单抗和仑伐替尼治疗晚期或转移性肝内胆管癌能获得75%的ORR,且研究发现当冷冻消融与分子靶向药物及ICI联用时,其所激发的局部抗肿瘤免疫能够引发远隔效应^[48]。一项正在进行的Ⅱ期临床试验旨在探索冷冻消融联合信迪利单抗和瑞戈非尼的三联疗法在CRLM患者中的疗效和安全性^[49]。该方案以“原位疫苗”假说为基础,即冷冻消融通过破坏肿瘤释放抗原,而免疫和分子靶向药物则增强机体对这些抗原的识别和攻击能力。如果该

联合方案被证明有效且安全,将为这类难治性患者提供新的治疗选择。

5.2 pMMR/MSS 型结直肠癌肝转移的免疫联合放射治疗

HaRyPOT研究采用高剂量SBRT+低剂量容积调强放射治疗联合赛帕利单抗治疗MSS型CRLM患者,以期探索高低剂量放射治疗(简称放疗)能否调节免疫微环境^[50]。结果显示,在高剂量照射区域,治疗后M2型巨噬细胞的比例下降,CD4⁺和CD8⁺T细胞的比例减少,血浆中的IL-10、IL-17和干扰素 α 水平升高;然而,入组9例患者的ORR仅为11.1%,中位PFS期为1.6个月,中位OS期为5.5个月,表明高低剂量放疗虽然能促进局部放疗微环境免疫学活性升高,但总体临床获益并不佳。在一项Ⅰ期单中心研究中,19例MSS型CRLM患者接受了肿瘤内注射CpG-A类寡核苷酸Vidutolimod(一种Toll样受体9激动剂)联合SBRT,同时使用纳武利尤单抗和伊匹木单抗,除1例患者因高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)而产生肿瘤退缩反应外,其余患者均无反应^[51]。另一项Ⅰ期临床研究纳入9例pMMR/MSS型CRLM患者,接受了钇-90微球选择性内放射治疗联合度伐利尤单抗和替西木单抗治疗,所有患者都在2个周期内或2个周期后被评估为疾病进展,随后研究停止^[52]。总体而言,目前放疗联合免疫治疗对CRLM的临床效果仍然欠佳,未来需要继续积极探索更优的联合治疗策略。

5.3 pMMR/MSS 型结直肠癌肝转移的免疫联合区域介入治疗

一项单臂Ⅰb/Ⅱ期临床试验探索了肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)联合呋喹替尼治疗难治性不可切除CRLM患者的疗效,其ORR为40%,中位PFS期为5.9个月,中位OS期为15.0个月,表现出潜在的生存获益^[53]。另一项单臂、开放标签、单中心Ⅱ期研究采用呋喹替尼联合替雷利珠单抗和HAIC治疗晚期CRLM,结果显示在35例纳入疗效分析的MSS型患者中,中位PFS期为7.43个月,6个月PFS率为60%,中位OS期为15.5个月,1年OS率为61%^[54]。这些研究初步显示了“抗血管生成+ICI+高强度局部治疗”三联模式的治疗潜力。抗血管生成药物不仅能抑制肿瘤生长,更关键的是可改善免疫细胞浸润,并直接逆转血管内皮生长因子介导的免疫抑制^[55];

而高强度局部治疗如 HAIC 则通过持续释放化疗药物诱导广泛的免疫原性细胞死亡^[56], 为免疫系统提供大量抗原信号, 同时深度重塑肝脏局部的免疫抑制微环境。鉴于该模式的相关研究多为小样本 II 期临床试验, 未来仍需开展更多的前瞻性随机对照研究进行验证, 以提供更充足的循证医学依据。

6 预测 pMMR/MSS 型结直肠癌肝转移免疫治疗获益的生物标志物

预测 pMMR/MSS 型 CRLM 患者能否从 ICI 治疗中获益是当前临床实践的难点与研究热点。肝转移灶的免疫抑制微环境是导致疗效不佳的主要障碍, 因此, 寻找有效的预测性生物标志物至关重要。目前, 已有多种生物标志物显示出潜在价值。

6.1 肿瘤突变负荷

TMB 是指每百万碱基中体细胞突变的数量, 高 TMB 通常导致更多肿瘤新抗原的产生, 从而增强肿瘤的免疫原性^[57-58]。在 pMMR/MSS 型 CRLM 患者中, 尽管肝转移灶整体对 ICI 反应较差, 但研究显示高 TMB (例如阈值设定为 ≥ 22.6 mut/Mb) 可能预示更好的疗效^[36]。REGONIVO 试验的探索性分析发现, 高 TMB 的 MSS 型结直肠癌患者 (包括存在肝转移者) 接受瑞戈非尼联合纳武利尤单抗治疗后中位 OS 期可延长 4.6 个月^[59]。加拿大癌症试验小组 CO.26 试验也报道高血浆 TMB (如 ≥ 28 mut/Mb) 与 OS 改善相关^[36]。TMB 作为一种非侵入性生物标志物, 有助于筛选可能受益的 CRLM 亚群, 但其临床应用仍面临检测方法与判读阈值标准化等问题^[60]。

6.2 程序性死亡受体配体 1

PD-L1 在肿瘤细胞或 TILs 上的表达, 是其与 T 细胞表面 PD-1 结合并抑制 T 细胞功能的关键^[61]。然而, PD-L1 表达作为预测标志物在 pMMR/MSS 型 CRLM 中的价值存在争议。既往研究发现 PD-L1 主要表达在肝转移灶的肿瘤间质, 其高表达与 CRLM 预后较差密切相关^[62]。但在 REGONIVO 试验中, PD-L1 阳性患者与 PD-L1 阴性患者的 ORR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)^[59]。这可能源于肝转移灶免疫微环境的高度异质性, 包括免疫细胞浸润程度不足及 PD-L1 表达的空间异质性, 使 PD-L1 成为一种复杂且受限的生物标志物^[63]。因此, PD-L1 表达水平可能需要与其他生物标志物结合

使用, 并统一检测平台和评分标准, 从而为疗效预测提供更可靠的参考^[36]。

6.3 POLE 和 POLD1 突变

POLE 和 POLD1 是负责 DNA 复制的关键聚合酶基因, 其致病性突变可导致 DNA 复制保真度下降, 引发高突变, 从而增强肿瘤免疫原性^[64]。在 pMMR/MSS 型结直肠癌中, POLE/POLD1 突变的发生率为 1%~3%, 该亚群通常伴有更高的 T 淋巴细胞浸润和炎症因子水平^[64]。多个个案报道和系列研究显示, 携带 POLE 致病突变的 pMMR/MSS 型 CRLM 患者, 使用帕博利珠单抗等 ICI 治疗后病情持续缓解^[65]。这表明, 即便在免疫抑制性的肝转移微环境中, POLE/POLD1 突变仍能作为 1 个强效的预测性生物标志物, 尤其适用于识别高 TMB 亚群中的免疫治疗优势人群^[65]。

6.4 肿瘤浸润淋巴细胞与免疫评分

免疫评分是一种定量评估方法, 通过对肿瘤核心与侵袭边缘的 CD3⁺和 CD8⁺ T 细胞密度进行数字化评分, 从而综合评估肿瘤免疫微环境的状态^[66-67]。对于肝转移患者而言, 虽然其总体 TILs 浸润水平较低, 但免疫评分能够有效识别出其中免疫细胞浸润相对丰富的亚群。AtezoTRIBE 研究表明, 接受 ICI 联合化疗的高免疫评分患者, 其 PFS 期得到显著延长^[38]。该研究支持免疫评分作为 1 个较精细的微环境评估指标, 在预测免疫治疗疗效方面具有潜在价值, 但其广泛应用仍有赖于评分系统的标准化与规范化^[66]。

6.5 肠道微生物群

肠道微生物群通过调节宿主的系统性免疫状态, 影响 ICI 的疗效。特定的肠道菌群构成与 ICI 疗效相关, 例如富含普雷沃氏菌属、瘤胃球菌属以及产短链脂肪酸细菌 (如真杆菌属) 的肠道环境, 往往预示着更好的治疗反应^[68]。在肝转移患者中, 由于肝脏与肠道在解剖和功能上的紧密联系, 肠道菌群失调可能会加剧肝脏免疫抑制微环境; 而调节菌群如避免使用广谱抗生素、应用特定益生菌则可能增强 ICI 的作用。研究显示梭杆菌属丰度高与较短的 PFS 期相关^[63]。由此可见, 肠道微生物群分析有望成为一种非侵入性的预测工具, 但其在肝转移这一特定情境下的作用机制和临床应用价值仍需深入探索^[68]。

6.6 循环肿瘤细胞 DNA

循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)

因其无创性且易于重复获取而具有重要的临床应用价值^[69]。ctDNA能够无创地反映肿瘤负荷和基因突变谱,其水平的动态变化是监测治疗反应的敏感指标。在肝转移患者中,ctDNA的清除或显著下降可能早于影像学变化,提示治疗有效^[36]。中山大学肿瘤防治中心针对CRLM患者围手术期ctDNA动态变化的研究显示,治疗前ctDNA中变异等位基因频率较高的患者通常肿瘤负荷更高;而在新辅助治疗期间ctDNA水平的下降,则提示患者对治疗反应更佳。此外,若在术后或辅助治疗后仍可检测到ctDNA,则该类患者的无复发生存期往往显著缩短^[70]。该研究表明动态监测ctDNA不仅有助于评估微小残留病灶,还可为CRLM切除术后的个体化辅助治疗策略提供重要参考。

6.7 单细胞测序

单细胞测序技术通过深度解析pMMR/MSS型CRLM的TME细胞组成与动态演变,为这类患者的免疫治疗疗效预测提供了极具潜力的生物标志物。该技术能够系统鉴定与免疫抑制和治疗耐受相关的关键细胞亚群。在针对ICI疗效不佳的MSS型CRLM研究中,单细胞分析揭示了IL-10阻断联合嵌合抗原受体T细胞治疗后可显著提升CD8⁺T细胞比例并增强其功能,有望改善MSS型CRLM的治疗反应,表明T细胞亚群的动态变化可作为联合治疗响应的预测标志物^[71]。此外,单细胞测序还揭示了黑色素瘤细胞黏附分子(melanoma cell adhesion molecule, MCAM)⁺成纤维细胞亚群通过Notch信号与免疫细胞发生相互作用^[72],并识别出介导转移复发的特定肿瘤细胞亚群如高表达*EMP1*的高复发细胞和高表达*PTPRO/ASCL2*的干细胞簇^[73-74],这些细胞亚群共同塑造了免疫抑制微环境,其特性可为评估免疫治疗获益提供单细胞层面的分子依据。尽管当前仍面临着数据整合与临床转化的挑战,但单细胞测序通过对TME及肿瘤细胞异质性的多维解析,为精准筛选可能从免疫联合治疗策略中获益的pMMR/MSS型CRLM患者开辟了新途径。

7 总结与展望

pMMR/MSS型CRLM的免疫治疗已从ICI单独应用转向逆转肝脏免疫抑制微环境的联合方案^[75]。当前研究揭示治疗获益高度依赖于免疫联合治疗策略,在一线治疗中,强有力的系统化疗联合抗血

管生成药物及ICI可能为重塑免疫微环境创造最佳窗口期,而在后线治疗中,由于全身免疫抑制加重,则需引入包括局部治疗和靶向治疗在内的治疗方案进行多维度强效干预,其核心在于打破免疫耐受,激活肿瘤免疫微环境,进而产生远隔效应^[76]。TMB、PD-L1、*POLE/POLD1*突变、免疫评分、肠道微生物群等均为有潜力的预测性生物标志物。未来的研究方向包括开发整合多组学信息,建立pMMR/MSS型CRLM免疫治疗疗效预测模型,通过多维度生物标志物体系对患者进行精细分层,实现对pMMR/MSS型CRLM的精准免疫治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, GODING SAUER A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164.
- [2] NORÉN A, SANDSTRÖM P, GUNNARSDOTTIR K, et al. Identification of Inequalities in the Selection of Liver Surgery for Colorectal Liver Metastases in Sweden [J]. Scand J Surg, 2018, 107(4): 294-301.
- [3] HONG YS, SONG SY, LEE SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer [J]. Ann Oncol, 2004, 15(9): 1344-1347.
- [4] ADAM R, DELVART V, PASCAL G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival [J]. Ann Surg, 2004, 240(4): 644-658.
- [5] CAI G, CAI S. Multi-modality treatment of colorectal liver metastases [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(1): 16-24.
- [6] TANG W, REN L, LIU T, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(27): 3175-3184.
- [7] WANG D, REN C, LI S, et al. Cetuximab plus FOLFOXIRI versus cetuximab plus FOLFOX as conversion regimen in RAS/BRAF wild-type patients with initially unresectable colorectal liver metastases

- (TRICE trial): A randomized controlled trial [J]. *PLoS Med*, 2024, 21(5): e1004389.
- [8] BOND MJG, BOLHUIS K, LOOSVELD OJL, et al. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24 (7): 757-771.
- [9] LIN J, SUN H, ZHANG W, et al. Conversion therapy with the intent to perform radical local treatment may not be suitable for patients with 10 or more liver metastases from colorectal cancer [J]. *Cancer Med*, 2022, 11(22): 4225-4235.
- [10] 张伟力, 周驰, 邓宇翔, 等. 初始不可切除结直肠癌肝转移转化治疗结局影响因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(1): 56-62.
- [11] PENG J, LIU Y, LI W, et al. Application of Tumor Burden Score for predicting conversion outcome in patients with initially unresectable colorectal liver metastases after first-line systemic therapy [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, 14: 17562848211066206.
- [12] HE J, LI W, ZHOU J, et al. Evaluation of total tumor volume reduction ratio in initially unresectable colorectal liver metastases after first-line systemic treatment [J]. *Eur J Radiol*, 2023, 165: 110950.
- [13] TABERNEO J, YOSHINO T, COHN AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (5): 499-508.
- [14] XU R, MURO K, MORITA S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 660-671.
- [15] LI J, QIN S, XU R, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(24): 2486-2496.
- [16] PFEIFFER P, YILMAZ M, MÖLLER S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 412-420.
- [17] DIAZ LA Jr, SHIU KK, KIM TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23 (5): 659-670.
- [18] LENZ HJ, VAN CUTSEM E, LUISA LIMON M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 161-170.
- [19] WANG Y, ZHONG X, HE X, et al. Liver metastasis from colorectal cancer: pathogenetic development, immune landscape of the tumour microenvironment and therapeutic approaches [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 177.
- [20] DIEHL L, SCHURICH A, GROCHTMANN R, et al. Tolerogenic maturation of liver sinusoidal endothelial cells promotes B7-homolog 1-dependent CD8⁺ T cell tolerance [J]. *Hepatology*, 2008, 47(1): 296-305.
- [21] NISHIKAWA H, KOYAMA S. Mechanisms of regulatory T cell infiltration in tumors: implications for innovative immune precision therapies [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002591.
- [22] QURESHI OS, ZHENG Y, NAKAMURA K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4 [J]. *Science*, 2011, 332(6029): 600-603.
- [23] TAKAHASHI T, KUNYASU Y, TODA M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state [J]. *Int Immunol*, 1998, 10(12): 1969-1980.
- [24] COLLISON LW, WORKMAN CJ, KUO TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function [J]. *Nature*, 2007, 450(7169): 566-569.
- [25] WANG D, SUN H, WEI J, et al. CXCL1 Is Critical for Premetastatic Niche Formation and Metastasis in Colorectal Cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77 (13): 3655-3665.
- [26] ZENG X, ZHOU J, XIONG Z, et al. Cell cycle-related kinase reprograms the liver immune microenvironment to promote cancer metastasis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021,

- 18: 1005–1015.
- [27] ZHOU S, ZHOU Z, HU Z, et al. Tumor-Associated Neutrophils Recruit Macrophages and T-Regulatory Cells to Promote Progression of Hepatocellular Carcinoma and Resistance to Sorafenib [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7): 1646–1658.e17.
- [28] KOMOHARA Y, FUJIWARA Y, OHNISHI K, et al. Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 99(Pt B): 180–185.
- [29] HUANG Y, SNUDERL M, JAIN RK. Polarization of tumor-associated macrophages: a novel strategy for vascular normalization and antitumor immunity [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1): 1–2.
- [30] BOUTILLIER AJ, ELSAWA SF. Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6995.
- [31] QI M, FAN S, HUANG M, et al. Targeting FAP α -expressing hepatic stellate cells overcomes resistance to antiangiogenics in colorectal cancer liver metastasis models [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(19): e157399.
- [32] HARMON C, ROBINSON MW, HAND F, et al. Lactate-Mediated Acidification of Tumor Microenvironment Induces Apoptosis of Liver-Resident NK Cells in Colorectal Liver Metastasis [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2): 335–346.
- [33] LEE JW, STONE ML, PORRETT PM, et al. Hepatocytes direct the formation of a pro-metastatic niche in the liver [J]. *Nature*, 2019, 567(7747): 249–252.
- [34] WU Y, BRODT P, SUN H, et al. Insulin-like growth factor-1 regulates the liver microenvironment in obese mice and promotes liver metastasis [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(1): 57–67.
- [35] MIDDLETON G, LIU W, SAVAGE J, et al. 426P Assessing nivolumab in class II expressing microsatellite stable (pMMR) colorectal cancer (CRC): Results of the ANICCA-Class II trial [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl_7): S729–S730.
- [36] CHEN E, JONKER DJ, LOREE JM, et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the Canadian cancer trials group CO. 26 study [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 831–838.
- [37] YUAN Y, ZHU N, FANG X, et al. Updated survival results of BBCAPX II: Sintilimab combined with bevacizumab and CapeOx as first-line treatment in patients with RAS-mutant, microsatellite stable, unresectable metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(suppl_16): 3563.
- [38] ANTONIOTTI C, ROSSINI D, PIETRANTONIO F, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(7): 876–887.
- [39] WANG F, HE M, YAO Y, et al. Regorafenib plus toripalimab in patients with metastatic colorectal cancer: a phase I b/II clinical trial and gut microbiome analysis [J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(9): 100383.
- [40] ZHANG W, SUN Y, JIANG Z, et al. 423P Fruquintinib plus sintilimab in refractory repair-proficient (pMMR)/microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC): Preliminary clinical results and biomarker analyses from a phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl_7): S728.
- [41] NIE C, LV H, CHEN B, et al. Microsatellite stable metastatic colorectal cancer without liver metastasis may be preferred population for regorafenib or fruquintinib plus sintilimab as third-line or above therapy: a real-world study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 917353.
- [42] WANG F, JIN Y, WANG M, et al. Combined anti-PD-1, HDAC inhibitor and anti-VEGF for MSS/pMMR colorectal cancer: a randomized phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 1035–1043.
- [43] SHI L, CHEN L, WU C, et al. PD-1 Blockade Boosts Radiofrequency Ablation-Elicited Adaptive Immune Responses against Tumor [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(5): 1173–1184.
- [44] WANG Z, OUYANG H, LUO H, et al. A phase II clinical evaluation of radiofrequency ablation (RFA) combined with regorafenib and toripalimab in patients with colorectal cancer with liver metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(suppl_16): 3566.
- [45] SELIGMANN J, KOESSLER T, MAUER M, et al. Durvalumab and tremelimumab plus local partial tumour ablation (radiofrequency ablation or stereotactic radiotherapy) in patients with unresectable liver metastases from metastatic colorectal cancer: results of the EORTC-1560-GITCG multicentre, single-arm phase II study (ILOC) [J]. *ESMO Open*, 2025, 10(8): 105508.
- [46] ERINJERI JP, CLARK TW. Cryoablation: mechanism of action and devices [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21(8 Suppl): S187–S191.

- [47] VAN DEN BIJGAART RJE, SCHUURMANS F, FÜTTERER JJ, et al. Immune Modulation Plus Tumor Ablation: Adjuvants and Antibodies to Prime and Boost Anti-Tumor Immunity in Situ [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 617365.
- [48] GU S, LUO Q, ZHANG Y, et al. Cryoablation plus sintilimab and lenvatinib in advanced or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 trial [J/OL]. *Nat Cancer*. (2025-11-01) [2025-12-20]. <https://www.nature.com/articles/s43018-025-01058-2>.
- [49] FUDAN UNIVERSITY. Cryoablation Combined with Sintilimab Plus Regorafenib in Previously Treated Colorectal Cancer Liver Metastasis (NCT05057052) [EB/OL]. (2021-09-26) [2025-12-01]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05057052>.
- [50] DING Y, FENG Y, YE Y, et al. High and low dose radiotherapy combined with ICIs for MSS colorectal cancer patients with liver metastases: a phase I study (HaRyPOT) [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1503517.
- [51] MARGALIT O, LIEBERMAN S, REDINSKY I, et al. Combination Treatment of Intratumoral Vidutolimod, Radiosurgery, Nivolumab, and Ipilimumab for Microsatellite Stable Colorectal Carcinoma with Liver Metastases [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2023, 22(4): 442-449.e1.
- [52] WANG C, PARK J, OUYANG C, et al. Abstract 528: Radioembolization followed by durvalumab and tremelimumab does not induce immune responses against liver-metastasized MSS colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(suppl_13): 528.
- [53] FENG A, GAO S, GUO J, et al. Phase I b/II trial of hepatic arterial infusion chemotherapy in combination with fruquintinib for refractory unresectable colorectal cancer liver metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(suppl_16): S3561.
- [54] WANG L, ZHANG T, PAN Q, et al. A phase II study to evaluate the efficacy and safety of fruquintinib combined with tislelizumab and hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) for advanced colorectal cancer liver metastases: an updated analysis of survival [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(suppl_16): S3543.
- [55] ETRICH TJ, SEUFFERLEIN T. Regorafenib [M]// *Recent Results in Cancer Research*, Vol 211. Berlin: Springer, 2018: 45-56.
- [56] RAOUL JL, FORNER A, BOLONDI L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: how and when to use it based on clinical evidence [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 72: 28-36.
- [57] GOODMAN AM, KATO S, BAZHENOVA L, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11): 2598-2608.
- [58] GOODMAN AM, SOKOL ES, FRAMPTON GM, et al. Microsatellite-Stable Tumors with High Mutational Burden Benefit from Immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(10): 1570-1573.
- [59] FUKUOKA S, HARA H, TAKAHASHI N, et al. Regorafenib plus Nivolumab in Patients with Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase I B Trial (REGONIVO, EPOC1603) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18): 2053-2061.
- [60] FABRIZIO DA, GEORGE TJ, DUNNE RF, et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(4): 610-617.
- [61] ANDREWS LP, YANO H, VIGNALI DAA, et al. Inhibitory receptors and ligands beyond PD-1, PD-L1 and CTLA-4: breakthroughs or backups [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(11): 1425-1434.
- [62] PENG J, TAI Y, ZHAO Y, et al. Programmed death-ligand 1 expression in the tumour stroma of colorectal liver oligometastases and its association with prognosis after liver resection [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2020, 9(5): 443-450.
- [63] CHALABI M, FANCHI LF, DIJKSTRA KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers [J]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 566-576.
- [64] DOMINGO E, FREEMAN-MILLS L, RAYNER E, et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3): 207-216.
- [65] GONG J, WANG C, LEE P, et al. Response to PD-1 Blockade in Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer Harboring a POLE Mutation [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(2): 142-147.
- [66] ALLAM M, HU T, LEE J, et al. Spatially variant immune infiltration scoring in human cancer tissues [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2022, 6(1): 60.
- [67] GALON J, ANGELL HK, BEDOGNETTI D, et al. The

- continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures [J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 11–26.
- [68] GUILLOT N, ROMÉO B, MANESH SS, et al. Manipulating the gut and tumor microbiota for immune checkpoint inhibitor therapy: from dream to reality [J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(11): 897–911.
- [69] FAN X, WANG D, ZHANG W, et al. Inflammatory Markers Predict Survival in Patients with Advanced Gastric and Colorectal Cancer Receiving Anti-PD-1 Therapy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 638312.
- [70] WANG D, YANG H, LIU X, et al. Dynamic monitoring of circulating tumor DNA to predict prognosis and efficacy of adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases [J]. *Theranostics*, 2021, 11(14): 7018–7028.
- [71] SULLIVAN KM, JIANG X, GUHA P, et al. Blockade of interleukin 10 potentiates antitumour immune function in human colorectal cancer liver metastases [J]. *Gut*, 2023, 72: 325–337.
- [72] WANG F, LONG J, LI L, et al. Single-cell and spatial transcriptome analysis reveals the cellular heterogeneity of liver metastatic colorectal cancer [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(10): eadf5464.
- [73] CAÑELLAS-SOCIAS A, CORTINA C, HERNANDO-MOMBLONA X, et al. Metastatic recurrence in colorectal cancer arises from residual EMP1⁺ cells [J]. *Nature*, 2022, 611(7937): 603–613.
- [74] LI R, LIU X, HUANG X, et al. Single-cell transcriptomic analysis deciphers heterogeneous cancer stem-like cells in colorectal cancer and their organ specific metastasis [J]. *Gut*, 2023, 73(3): 470–484.
- [75] 许诗语,戴伟钢,陈志辉,等.中国临床肿瘤学会结直肠癌诊疗指南(2025版)更新要点解读[J/CD].*消化肿瘤杂志(电子版)*, 2025, 17(3):292–298.
- [76] 饶佳伟,陈创奇.晚期结直肠癌免疫治疗现状与挑战[J/CD].*消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16(3):284–290.

收稿日期:2025-12-14

· 最新研究速递 ·

食管胃结合部腺癌根治性手术的前瞻性评估:CLAEG 研究带来的真实世界见解 Prospective evaluation of radical surgery for adenocarcinoma of oesophagogastric junction: real-world insights from the CLAEG study

【摘要】 **目的** 基于大样本多中心食管胃结合部腺癌根治性切除患者队列,明确其淋巴结转移规律,并评估不同手术方式的临床疗效。**方法** 中国食管胃结合部腺癌协作组注册研究于2022年启动,在全国44家高诊疗量中心开展,前瞻性纳入食管胃结合部腺癌患者。本研究共纳入2044例接受根治性切除的患者,按淋巴结分站评估淋巴结转移情况,并根据Siewert分型及是否接受新辅助治疗进行分层分析;同时对比全胃切除术与近端胃切除术、腹腔镜手术与开腹手术的手术疗效。**结果** 入组患者的肿瘤分型以Siewert II型(64.6%)和III型(33.4%)为主;腹腔淋巴结转移率显著高于纵隔淋巴结,转移率>10%的1类淋巴结包括No.1、2、3、4、7、8a、9、11p组;纵隔No.110、111、112组淋巴结的转移率分别为2.77%、0.71%和0.68%。接受新辅助治疗的患者淋巴结转移率更低,提示新辅助治疗可实现淋巴结降期。在接受胃切除术的患者中,全胃切除术组的术后并发症发生率低于近端胃切除术组(14.8%比21.0%, $P=0.001$),且淋巴结清扫更彻底。与开腹手术组相比,腹腔镜手术组的术后恢复速度更快,且并发症发生率相似(16.5%比17.3%)。本研究中无围手术期死亡病例。**结论** 中国食管胃结合部腺癌协作组研究证实,食管胃结合部腺癌手术应优先完成规范的腹腔淋巴结清扫;新辅助治疗、全胃切除术及腹腔镜手术均与患者良好的短期临床结局相关。

作者:ZHENG J, LI Y, FAN L, et al.

来源:*Gut*, 2026 Jan 29. doi: 10.1136/gutjnl-2025-337393. Online ahead of print.

译者:陈韵正