

理念与实践结合—重视食管胃结合部腺癌的新辅助治疗

王 军, 张彦军

王军, 张彦军, 河北医科大学第四医院放疗科 河北省石家庄市 050011

王军, 教授, 主任医师, 主要从事胸部肿瘤放射治疗基础与临床方向的研究。

作者贡献分布: 张彦军负责收集文献, 撰写论文; 王军负责审阅和修稿。

通讯作者: 王军, 教授, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市中山路206号, 河北医科大学第四医院放疗科。
wangjunzr@163.com

收稿日期: 2016-03-21

修回日期: 2016-04-26

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-07-28

Combination of concept and clinical practice - putting a high premium on neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Jun Wang, Yan-Jun Zhang

Jun Wang, Yan-Jun Zhang, Department of Radiotherapy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Correspondence to: Jun Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiotherapy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, 206 Zhongshan East Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. wangjunzr@163.com

Received: 2016-03-21

Revised: 2016-04-26

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-07-28

Abstract

The incidence of adenocarcinoma of the

esophagogastric junction (AEG) is rising rapidly in recent years. The opinion that AEG is an independent disease different from squamous cell carcinoma of the esophagus and gastric adenocarcinoma has been accepted by more and more scholars. R0 resection with D2 lymph node dissection is the cornerstone of treatment, but surgical techniques remain controversial with particular uncertainty about the operation ways, appropriate resection extent about the esophagus and stomach, and lymphadenectomy sites. Neoadjuvant therapy has attracted increasing attention due to a high rate of relapse after resection and poor survival rate for most patients with advanced disease at diagnosis. Although clinical literature and meta-analyses show that neoadjuvant chemotherapy results in a significant survival benefit at 5 years for resectable locally advanced AEG, and preoperative chemoradiotherapy also should be as a standard treatment for AEG versus surgery alone, the optimal regimens of neoadjuvant therapy and comparisons between preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy still need to be studied further.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction; Surgery; Neoadjuvant therapy

Wang J, Zhang YJ. Combination of concept and clinical practice - putting a high premium on neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3223-3231 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/>

背景资料

近年来食管胃结合部腺癌 (adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG) 的发病率在胃癌中所占比例超过了50%, AEG的预后较差, 其作为一类独立于食管癌、胃癌疾病的观点被越来越多的学者接受。目前尚无专门针对AEG多学科证据。

同行评议者

刘国龙, 教授, 主任医师, 广东省广州市第一人民医院肿瘤科

■ 研发前沿

AEG患者接受术前放化疗的获益价值趋向明确, 但相关研究尚在起步阶段; 而NCCN指南推荐对于未行新辅助治疗的R0术后T3、T4期和/或N+患者应接受辅助放化疗, 以期改善患者预后, 但在诸多方面尚存在争议。

full/v24/i21/3223.htm DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3223>

摘要

近年来食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)的发病率急剧上升, 其作为一类独立于食管癌、胃癌疾病的观点被越来越多的学者接受。手术切除是AEG获得根治性治疗的基石, 只有完整切除原发肿瘤及D2淋巴结清扫才能达到有效的治疗目的。关于各型AEG根治术的手术径路、食管胃切除范围、淋巴结清扫范围等问题尚存在一些争议。此外由于多数患者确诊时已处于局部进展期, 单纯手术治疗局部复发率高, 生存状况较差, 因此AEG的新辅助治疗受到较多关注。目前相关临床研究显示新辅助化疗使AEG患者5年生存获益, 新辅助放化疗亦可作为标准的治疗手段应用于临床实践, 而有关新辅助治疗的最佳方式以及新辅助放化疗和新辅助化疗的疗效比较仍需要更多前瞻性临床研究数据。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管胃结合部腺癌; 手术治疗; 新辅助治疗

核心提示: 食管胃结合部腺癌的手术治疗存在争议, 由于术后复发率较高, 其新辅助治疗受到较多关注。目前研究显示新辅助化疗使患者生存获益, 新辅助放化疗亦可作为标准的治疗手段, 而新辅助治疗的最佳方式仍需要前瞻性临床研究。

王军, 张彦军. 理念与实践结合-重视食管胃结合部腺癌的新辅助治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3223-3231
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3223.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3223>

0 引言

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG)这一概念由德国学者Siewert等^[1]在1987年首次提出, 将位于食管胃结合部(esophagogastric junction, EGJ)上下5 cm范围内的腺癌统称为AEG, 并依据癌肿主体部位与齿状线的关系将AEG分为

3型。I型AEG即远端食管腺癌, 肿瘤中心位于EGJ上1-5 cm处, 产生背景为肠上皮化生、Barrett食管等; II型为贲门癌, 肿瘤中心位于EGJ上1 cm至下2 cm范围; III型为贲门下癌, 肿瘤位于EGJ下2-5 cm范围, 侵犯EGJ。该分型为进行合理的外科治疗奠定了基础, 在世界范围内应用广泛^[2-4]。近年来AEG的发病率上升了300%, 在胃癌中所占比例超过了50%^[5], AEG的预后较差, 5年生存率为38.7%-9.0%^[6,7]。其作为一类独立于食管癌、胃癌疾病的观点被越来越多的学者接受。目前尚无专门针对AEG多学科证据, 但对于可切除的胃癌患者(包含AEG患者)接受术前放化疗的获益价值趋向明确, 可能成为今后的主流治疗, 但相关研究尚在起步阶段; 而NCCN指南推荐对于未行新辅助治疗的R0术后T3、T4期和/或N+患者应接受辅助放化疗, 以期改善患者预后, 但在诸多方面尚存在争议。我们将从AEG的手术治疗现状及新辅助治疗等方面的研究综述如下。

1 手术治疗

手术切除是AEG获得根治性治疗的基石。AEG的手术径路可分为经胸和经腹两大类, 经胸径路包括右胸腹两切口(Ivor-Lewis径路)、左胸一切口、左胸腹联合切口(LTA组)三种, 经腹则主要采用经腹食管裂孔径路(abdominal-transhiatal approach, TH)。由于AEG解剖位置特殊, 手术入路、手术方式、淋巴结清扫范围等尚存在争议。

1.1 根治度 有研究^[8,9]对比了接受不同程度切除的AEG患者长期生存情况, R0(切缘无癌细胞, 完整切除)组的5年生存率43%-49%, R1(镜下见切缘有癌细胞)组5年生存率0%-11%, R2(肉眼可见切缘癌细胞)组5年生存率0%-4%, R0较R1、R2切除使患者有更好的生存获益。此外淋巴结清扫彻底与否是食管胃结合部腺癌治疗的关键。日本胃癌研究学会根据解剖部位对淋巴结进行分类, N1指胃小弯侧(第1、3、5站)和胃大弯侧(第2、4、6站)的胃周淋巴结; N2指胃左动脉旁淋巴结(第7站)、肝总动脉旁淋巴结(第8站)、腹腔动脉旁淋巴结(第9站)和脾动脉旁淋巴结(第10、11站)。D0切除是指N1站淋巴结没有完全清除, D1切除是指同时包括大、小网膜和N1站淋巴结的胃切除,

D2切除是指同时包括网膜、横结肠系膜前叶和N2淋巴结的胃切除. 对于近端胃癌, 还要求进行脾切除、远端胰腺切除以切除第10站和11站淋巴结.

1.2 Siewert I型AEG外科治疗 Siewert I型AEG, 其生物学行为和淋巴结转移方式更接近于食管鳞癌. 由于食管切缘阳性是影响预后的重要因素, 有些学者认为应尽量多地切除食管, 甚至要求上切缘距离癌肿8-10 cm以上. 目前普遍认同的观点是I型AEG根治术中上切缘至少应达到5 cm以上^[10]. 荷兰的III期临床试验将Siewert I、II型的患者分为右胸腹两切口径路和TH径路组^[6], 结果显示对于Siewert I型患者, 经胸径路组5年存活率为51%, TH径路组为37%, 经胸径路组虽然提高了14%, 但差异没有统计学意义. 其他报道甚至包括前瞻性研究也未能显示经胸径路比TH径路有明确的生存优势^[11,12]. 但经胸径路可以充分清扫纵隔淋巴结, 只要患者能够耐受手术, 有学者认为右胸腹两切口径路是治疗Siewert I型AEG的最佳手术方式^[13]. 亚组分析经食管裂孔行食管切除可以减少术后并发症^[14], 但是淋巴结清扫比较困难, 所以此术式仅对于早期I型肿瘤患者, 或者有合并症, 手术耐受力差的患者. 由于Siewert I型解剖学位置较高, 淋巴结转移率也以No. 110, 111, 112, 20, 1, 2, 3a, 3b, 4sa, 4sb, 7淋巴结为高, 故手术时需彻底清扫这些淋巴结; 而No. 8a, 9, 10, 11p, 11d, 5, 6, 19淋巴结则较少发生转移, 手术时可根据探查结果、淋巴结有无增大而决定是否清扫. Siewert I型的淋巴结清扫范围为食管旁、隆突下、右支气管旁、后纵隔以及膈肌食管裂孔周围的淋巴结, 对于是否需要进行腹腔D2淋巴结清扫, 荷兰的临床研究(Dutchtrials)对经胸入路手术同时行腹腔D2淋巴结清扫的患者是否受益结论并不确定.

1.3 Siewert II、III型AEG的外科治疗 Siewert II、III型AEG其生物学行为和淋巴结转移方式更接近于胃癌, 多主张行经腹食管裂孔径路的扩大全胃切除术, 即全胃切除联合远端食管切除, 联合腹腔D2淋巴结清扫^[14]. 日本的III期临床试验(JCOG 9502)^[7]研究了Siewert II、III型AEG, 结果显示与经腹食管裂孔径路相比, 右胸腹两切口方式没有提高5年生存率, 且手术风险增大; 但对于食管浸润范围在

3 cm以内的Siewert II、III型AEG, TH组术后总生存时间、无瘤生存时间和5年生存率均明显优于LTA组. 基于该项研究结果, TH径路作为II、III型AEG首选手术径路已被多数学者所接受. 若肿瘤浸润食管3 cm以上且可根治切除, 伴胸段食管浸润的II型AEG, 术前或术中判断经TH径路难以达到R0切除者, 则应选择经胸径路行食管次全切除加近端胃切除术^[15]. II、III型AEG原则上按照胃上部癌的手术规范确定淋巴结清扫范围(D1-D2术), 癌肿浸润食管者应考虑同时清扫后下纵隔、食管裂孔和膈下淋巴结, 原则上不行上纵隔淋巴结清扫. II、III型AEG根治术中食管切除范围多参照胃癌根治术的原则确定其上切缘距离, T1肿瘤应确保2 cm以上的切缘, T2以上肿瘤上切缘应达到局限型病变在3 cm以上, 浸润型病变5 cm以上. 由于食管胃结合部独特的淋巴结转移规律, 对伴有食管浸润者在确保安全吻合的前提下应切除足够长的食管, 原则上上切缘应达5 cm以上, 若肿瘤主体位置高, 上切缘不足5 cm, 则应作快速病理检查排除切缘阳性可能.

除手术径路和切缘范围外, Siewert II、III型AEG是否需行全胃切除尚未统一认识. 有学者认为近端胃切除术可能会影响根治手术的彻底性, 并影响部分患者的预后. 如Kim等^[16]研究共入组147例近端胃癌患者, 其中104例患者行全胃切除术, 43例患者行近端胃切除术. 全胃切除组患者复发率为4.8%, 近端胃切除术组患者复发率为39.5%; 对于III和IV期胃癌患者全胃切除组患者的5年生存率高于近端胃切除术组患者. 2010年第3版日本胃癌治疗指南明确指出可根治切除的近端胃癌, T2以上或cN(+)癌肿的标准术式应是全胃切除术, 对于cN0的T1期癌肿可行近端胃切除术, 但需保留远侧1/2以上的胃以考虑其正常的生理功能的保留. Yamashita等^[17]报道225例Siewert II型患者, 结果显示No. 1淋巴结转移率最高为38.2%, No. 3为35.1%, No. 2为23.1%, No. 7为20.9%, No. 11、9、8a淋巴结也分别有25、23、14例阳性患者. 当阳性淋巴结数为0和1-2个时, 其5年存活率分别为76.6%和62.3%, 而阳性淋巴结数>3个时, 其5年生存率只有22.4%. 因此对于Siewert II型患者, 作者认为淋巴结清扫范围应至少包括

■创新盘点

既往对于AEG的研究不是包括在食管癌就是包括在胃癌的研究中, 目前尚无专门针对AEG多学科证据, 也无专门针对AEG这个独特疾病的归纳和总结. 但对于可切除的胃癌患者(包含AEG患者)接受术前放化疗的获益价值趋向明确, 在D2手术基础上, 进一步探索包括手术在内的综合治疗模式尤其是新辅助治疗对于局部进展期AEG来说显得尤为重要.

应用要点

当前, AEG的治疗策略面临巨大的挑战, 根治性手术是治疗基石, Siewert I型AEG, 其生物学行为和淋巴结转移方式更接近于食管鳞癌. Siewert II、III型AEG其生物学行为和淋巴结转移方式更接近于胃癌, 多主张行经腹食管裂孔径路的扩大全胃切除术, 即全胃切除联合远端食管切除, 联合腹腔D2淋巴结清扫. 新辅助化疗能够使包括AEG在内的胃癌患者获益, 新辅助化疗可以使患者获得较好的病理缓解率, 治疗价值较为明确, 但新辅助化疗与新辅助放疗的比较仍需要更多前瞻性临床研究数据.

No. 1、2、3a、3b、4sa、4sb、7、8a、9、11p淋巴结, 而其余区域淋巴结的清扫与否则应根据术中是否发现有肿大淋巴结等具体情况而定, 且这些部位的阳性淋巴结数目与预后显著相关. 陈希等^[18]报道126例Siewert II和III型患者, 结果显示III型AEG患者在1、2、3、7、8a、4sb、11组淋巴结转移为主, 其淋巴结转移率>20%; 其次为第9、10组淋巴结转移, 转移率分别为19.7%、16.9%. 而II型AEG患者第4sa、4sb、4d、5、6、10、11组淋巴结转移率低于III型AEG患者($P<0.05$). 我们组分析393例食管胃结合部腺癌患者的病理资料^[19], 结果显示Siewert II型和III型有着相似的淋巴结转移规律, 在贲门(No. 1、2)、胃小弯(No. 3)、胃左动脉(No. 7)、脾动脉(No. 11)、脾门旁(No. 10)、肠系膜根部(No. 14)及腹主动脉旁(No. 16)淋巴结转移度分别为36.7%和36.7%、40.3%和36.0%、35.4%和46.2%、50.0%和36.0%、54.5%和46.8%、0%和46.7%、50.0%和40.9%; 在腹腔动脉(9组)淋巴结转移度分别为20.0%和26.1%, 上述区域是出现淋巴结转移的高危区域, 应引起临床重视.

2 新辅助治疗

新辅助治疗包括术前放疗、术前化疗或新辅助放疗等方式, 理论上讲新辅助治疗具有较为明显的优势, 通过缩小原发肿瘤体积以提高R0切除率从而提高局控率; 并能够更早的干预微转移病灶, 改变肿瘤细胞的生物学行为; 可降低在手术操作中的局部和远处播散. 但该治疗策略的风险在于治疗的过程中肿瘤可能进展, 此外由于化疗或放疗的治疗毒性, 手术治疗可能被延期甚至失去, 从而减少了行根治性切除的机会.

2.1 新辅助放疗 关于AEG新辅助放疗的探索已有10余年的历史. Zhang等^[20]报道370例AEG患者, 随机分为术前放疗组[171例, DT 40Gy/(20f•4W)]和单纯手术组(199例), 结果显示术前放疗可使手术切除率明显提高(89.5% vs 79.4%, $P<0.01$), 淋巴结阳性率降低(64.3% vs 84.9%, $P<0.001$), 生存获益显著(10年生存率19.75% vs 13.30%; $P=0.0094$); 其局部复发率、淋巴结转移率及远处转移率均有所下降. Meta分析^[21]亦显示术前放疗能够提高胃癌术

后5年总生存率(RR = 1.39, 95%CI: 1.13-1.73). 2009年EORTC专家共识推荐AEG新辅助放疗处方剂量为45Gy/(25f•5W), 放疗技术采用3D-CRT或者IMRT技术, 并对靶区勾画范围有了相对较为具体的建议^[22].

2.2 新辅助化疗 多数资料显示新辅助化疗使可切除的食管癌和胃癌患者获益^[23-25], 但专门研究AEG临床试验较少, 多数包含在食管癌和胃癌的研究中.

美国INT-0113研究^[26,27]关于食管癌新辅助化疗的研究是阴性结果. 467例食管癌患者随机分为术前化疗组和单纯手术组, 其中包括54%的下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌, 不包括近端胃癌. 术前化疗组采用3周期化疗(顺铂100 mg/m² d1; 氟尿嘧啶1000 mg/m² d1-d5), 术后再辅助化疗2周期. 术前化疗组的病理完全缓解率很低(2.5%), 中位生存期和3年生存率分别为14.9 mo和23%, 而单纯手术组分别为16.1 mo和26%, 组间无明显差异. 两组患者R0切除率均为60%, 总复发率为57%, 5年生存率亦相近. 该研究结果显示新辅助化疗并不能给患者带来生存获益, 分析原因可能与新辅助化疗多数患者没有完成术后的2周期化疗(52%患者完成1周期, 38%患者完成2周期), 且术前化疗病理完全缓解率低有关. 而英国MRC OEO2研究^[23,28]共入组802例食管癌患者, 其中66%为食管下段腺癌和贲门癌, 随机分为术前化疗组(顺铂80 mg/m² d1; 氟尿嘧啶1000 mg/m² d1-d4, 共2周期)和单纯手术组, 结果显示术前化疗组较单纯手术组显著提高了R0+R1切除率(60% vs 54%, $P<0.001$), 且中位生存期和5年生存率亦均有所提高(16.8 mo vs 13.3 mo, $P=0.03$; 23% vs 17%, $P=0.03$), 显示新辅助化疗能使患者获益, 而术前化疗亦未增加围手术期死亡率和术后并发症. 上述两个研究的结论有所不同, 分析可能与INT-0113研究中顺铂剂量较高, 且术前化疗时间长, 病理完全缓解率低, 影响了手术的完成以及研究本身未进行严格分期和人种差异有关.

奠定胃癌围手术期化疗地位的是英国MAGIC研究^[24], 但下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌患者所占比例较低(26%). 503例胃癌患者随机分为围手术期化疗组和单纯手术组. 尽管仅有55%的患者完成了术后辅助治疗, 但

围手术期化疗组R0切除率为79%, 显著高于单纯手术组的69% ($P = 0.018$), 且围手术期化疗组显著缩小了肿瘤体积, 减少淋巴结转移并降低了局部和远处复发率。无病生存率和5年生存率围手术期化疗组亦显著高于单纯手术组 (30% vs 17%, $P < 0.001$ 和 36% vs 23%, $P = 0.009$)。该研究中尽管AEG所占比例较低, 但AEG与其他部位腺癌的治疗效果相比未见明显差异。与MAGIC研究人群不同, FFC-9703研究^[25]共纳入224例胃癌患者, 但下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌患者高达75%, 随机分为术前化疗组和单纯手术组。术前化疗组采用顺铂+氟尿嘧啶两药联合方案 (术前2-3周期, 术后3-4周期), 结果显示单纯手术组5年无病生存率和总生存率分别为19%和24%, 而术前辅助化疗组达到34%和38% ($P = 0.003$ 、 0.02), 且术前化疗组较单纯手术组的R0切除率明显提高 (87% vs 74%, $P = 0.04$), 该研究表明术前新辅助化疗可以使包括AEG在内的胃癌患者获益。尽管两项有关胃癌新辅助化疗的大型研究结论相似, 但MAGIC研究手术根治性率较低, 且所报道的D2切除率比目前公认的范围要小, 局部复发率高达40%。两项研究中在对照组5年生存率相似的情况下, FFC-9703研究中两药方案与MAGIC研究三药联合的化疗方案比较5年生存率相近, 这一结果是否与入组患者的AEG所占比例不同有关, 值得进一步探讨。

Ronellenfitsch等^[29]对14个包括AEG在内的随机研究共2422例食管胃结合部腺癌患者进行荟萃分析, 该分析拥有8个随机对照研究包括1049 (43.3%) 患者的具体生存数据。结果显示术前化疗组使食管胃结合部腺癌患者5年生存绝对获益10% ($HR = 0.81$; 95%CI: 0.73-0.89, $P < 0.0001$)。因此从上述资料看, 新辅助化疗可以使AEG患者生存获益的证据较为充分, 但新辅助化疗的应用指征、联合方案, 术前化疗最佳周期数、化疗剂量以及术后是否仍需进行辅助化疗等, 联合靶向治疗疗效如何, 仍需要高质量的前瞻性临床试验予以深入研究。

2.3 新辅助放疗 新辅助放疗是当前AEG的研究热点之一, Fiorica等^[30]的荟萃分析显示新辅助放疗可以使食管癌患者生存获益。在CROSS研究^[31,32]结果出现之前, 与AEG有关的

新辅助放疗价值的前瞻性随机研究结论尚未统一, 如Walsh等^[33]和CALBG 9781^[34]的研究结果虽显示新辅助放疗使AEG患者生存获益, 而Urba等^[35]和Burmeister等^[36]报道的新辅助放疗并未使AEG患者获益, 但上述研究本身存在不足。

Walsh等^[33]研究共入组113例食管腺癌患者, 随机分为术前化放疗组 (58例) 和单纯手术组 (55例), 其中41%为贲门或下段食管腺癌。术前化放疗组采用2周期化疗, 具体为氟尿嘧啶 15 mg/kg, d1-d5, 30-35; 顺铂 75 mg/m², d7、37, 同期放疗 40 Gy/15次, d1-d19。结果显示术前化放疗组3年生存率和中位生存期分别为32%和16 mo, 显著高于单纯手术组的6%和11 mo ($P = 0.01$)。且术前化放疗组病理完全缓解率为22%, 术后病理淋巴结转移率也有显著降低 (25% vs 82%, $P = 0.001$)。但该研究报道单纯手术组的3年生存率仅为6%, 与多数文献报道的30%-40%的5年生存率不相符, 因此术前放疗组较单纯手术3年总生存率26%的生存获益一直备受争议。CALBG 9781研究^[34]比较了食管癌患者术前放疗与单纯手术的疗效, 其中75%下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌, 术前放疗组采用顺铂 100 mg/m² d1+氟尿嘧啶 1000 mg/m² d1-d4, d1, 5 wk, 同步放疗 50.4 Gy/28次。原计划入组475例, 但由于入组速度较慢试验提前关闭, 仅入组了56例患者, 结果显示术前化放疗组合较单纯手术组的中位生存期优势明显 (54 mo vs 21 mo, $P = 0.002$), 5年生存率显著提高 (39% vs 16%, $P = 0.005$)。虽然该研究的结果与Walsh等^[33]的报道相一致, 但该试验入组病例数少, 说服力不足。

Urba等^[35]纳入100例患者食管癌, 此研究主要包括下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌患者 (75%), 随机分为术前化放疗组和单纯手术组。术前化放疗组采用顺铂、氟尿嘧啶和长春新碱三药联合, 同时联合放疗 45 Gy/30次, 3 wk, 1.5 Gy×2次/d。与Walsh等^[33]的报道一致是这两项研究术前新辅助放疗患者都有>90%的R0切除率, 而Urba等^[35]研究中术前放疗组患者病理完全缓解率达28%, 局部复发率仅为19%, 显著低于单纯手术组的42% ($P = 0.0002$)。但术前放疗组的局控优势并未转化为生存的获益, 术前化放疗组和单纯手术组的中位生存期分别为17.6 mo和16.9 mo, 3年生存率分别为30%和

16%, 组间差异不显著($P = 0.18$). 由于两组远处转移率都约为60%, 提示应重视全身治疗. Burmeister报道^[36]256例患者, 其中62%为下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌. 术前放化疗组给予1周期化疗(顺铂80 mg/m² d1+氟尿嘧啶800 mg/m² d1-d4)并同期放疗(35 Gy/15次). 术前放化疗组中位生存期为21 mo, 与单纯手术组18 mo相比无明显生存获益, 分析原因可能与新辅助化疗周期数较少及放疗照射剂量偏低有关. 因此上述四项随机对照研究各自存在问题, 主要包括无术前超声内镜的详细分期, 入组病例数少, 术前放化疗剂量不足, AEG所占比例不等, 以及术后全身性治疗重视程度不够等.

CROSS研究^[31,32]为AEG的新辅助放化疗提供了有力的证据, 研究入组363例食管癌患者, 82%的患者为食管下段腺癌和跨越齿线的腺癌, 随机分为术前放化疗组和单纯手术组. 术前放化疗组采用每周卡铂与紫杉醇方案, 共5 wk, 同期联合放疗, 照射剂量为41.4 Gy/23次. 结果显示的R0切除率为92.3%, 显著高于单纯手术组的67.0%($P < 0.002$); 而淋巴结转移率明显降低(75% vs 31%, $P < 0.001$). 术前放化疗组中位生存期和3年生存率分别为49 mo和59%, 显著高于单纯手术组的26 mo和48%. 在后续的报道中, 术前同步放化疗患者病理完全缓解率鳞癌患者高达49%, 腺癌患者为23%.

有关AEG新辅助放化疗的价值也有荟萃分析结果. Kumagai等^[37]纳入8项包括CROSS研究在内的胃癌或食管胃结合部腺癌随机对照研究, 结果表明新辅助放化疗与单纯手术相比, 患者生存获益明显($HR = 0.75$, 95%CI: 0.65-0.86, $P < 0.001$). 通过上述循证医学证据, 基本可以认为AEG新辅助放化疗可作为标准的治疗手段应用于临床实践.

2.4 新辅助放化疗与新辅助化疗 由于荟萃分析提示新辅助放化疗和新辅助化疗均对AEG患者获益, 那何种新辅助治疗方式为佳临床研究并不多见. 第一个专门针对于此项研究的临床试验进展并不顺利, 但值得一提的是该研究入组人群均为AEG患者, 即去除了食管癌和胃体癌等其他部位肿瘤的混杂因素^[38]. 研究拟入组354例AEG患者, 但因进行困难仅有126例患者纳入研究. 患者随机分为新辅助化疗(A组)和诱导化疗+同步放化疗后手术组(B

组), 同步放疗剂量较低为30 Gy/15次. 研究显示两组患者R0切除率虽相似(70%), 但新辅助放化疗组病理完全缓解率为16%, 高于新辅助化疗组的2%($P = 0.03$); 且淋巴结阴性率亦高于新辅助化疗组(64% vs 37%, $P = 0.01$). 新辅助放化疗组的3年总生存率和中位生存期有高于新辅助化疗组的趋势(48% vs 28%, 33 mo vs 21 mo, $P = 0.07$), 但术后病死率略高(10% vs 4%, $P = 0.26$). 虽然该项研究未达到预计目的, 病理完全缓解率和淋巴结阴性率的提高仍提示新辅助放化疗是AEG患者有价值也是很有潜力的治疗策略, 但由于照射剂量偏低, 术前放化疗组的病理完全缓解率仍低于20%. Burmeister等^[39]II期临床试验共入组75例食管癌和AEG患者, 随机分为术前放化疗组和术前化疗组. 结果显示术前放化疗组病理缓解率有显著提高(31% vs 8%, $P = 0.01$), 但中位生存期和无病生存期术前放化疗组为26 mo和32 mo, 与术前化疗组的14 mo和29 mo相比差异不显著($P = 0.37$, 0.83). 上述两项研究虽然放疗剂量均为30 Gy, 但病理完全缓解率相差较大分析其主要原因可能是Burmeister等^[39]研究中多数为食管癌患者, AEG仅为15例(20%), 而Stahl等^[38]研究则全部为AEG患者(在CROSS研究中我们明显看到鳞癌和腺癌对新辅助放化疗病理反应率的显著差别). 在前述Kumagai等^[37]荟萃分析中, 作者将上述两组资料合并进行分析, 仍未得出术前放化疗优于术前化疗的结论, 因此对于新辅助放化疗和新辅助化疗的比较仍需要更多前瞻性临床研究数据, 在综合考虑患者耐受性的同时, 为达到较高的病理完全缓解率, 建议照射剂量适当提高.

3 结论

当前, AEG的治疗策略面临巨大的挑战, 根治性手术是AEG患者治愈的主要手段, 在R0基础上的D2淋巴结清扫虽是标准术式, 但多项临床研究及尸检结果显示AEG仍有较高的局部-区域复发和远处转移的发生率. 因此在D2手术基础上, 进一步探索包括手术在内的综合治疗模式尤其是新辅助治疗对于局部进展期AEG来说显得尤为重要. 目前新辅助治疗依然有许多问题需要高质量的临床试验来回答, 如新辅助放化疗的指征和方案选择、哪一类患者更能

从新辅助放化疗可以获益等, 如何针对患者的病理分期、分子标志物、不同Siewert分型等进行个体化治疗策略等仍是我们亟待回答的问题。

4 参考文献

- 1 Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg* 1987; 58: 25-32 [PMID: 3829805]
- 2 Yuasa N, Miyake H, Yamada T, Ebata T, Nimura Y, Hattori T. Clinicopathologic comparison of Siewert type II and III adenocarcinomas of the gastroesophageal junction. *World J Surg* 2006; 30: 364-371 [PMID: 16485063 DOI: 10.1007/s00268-005-0434-x]
- 3 Hasegawa S, Yoshikawa T, Cho H, Tsuburaya A, Kobayashi O. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries? The incidence and clinicopathological features at a Japanese high-volume cancer center. *World J Surg* 2009; 33: 95-103 [PMID: 18958523 DOI: 10.1007/s00268-008-9740-4]
- 4 Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 2005; 90: 139-146; discussion 146 [PMID: 15895452 DOI: 10.1002/jso.20218]
- 5 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30 [PMID: 15661684 DOI: 10.3322/canjclin.55.1.10]
- 6 Omluo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, Ten Kate FJ, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246: 992-1000; discussion 1000-1001 [PMID: 18043101 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815c4037]
- 7 Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, Nashimoto A, Hiratsuka M. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 644-651 [PMID: 16887481 DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70766-5]
- 8 Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232: 353-361 [PMID: 10973385 DOI: 10.1097/0000658-200009000-00007]
- 9 Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 751-764 [PMID: 17030271 DOI: 10.1016/j.soc.2006.07.015]
- 10 Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, Coit DG, Brennan MF. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. *Ann Surg* 2007; 246: 1-8 [PMID: 17592282 DOI: 10.1097/01.sla.0000255563.65157.d2]
- 11 Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2006; 95: 260-269 [PMID: 17249275]
- 12 Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 306-313 [PMID: 11465217 DOI: 10.1016/S0003-4975(00)02570-4]
- 13 von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR. Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6608-6613 [PMID: 17075972 DOI: 10.3748/wjg.v12.i41.6608]
- 14 Sauvanet A, Mariette C, Thomas P, Lozac'h P, Segol P, Tiret E, Delpero JR, Collet D, Leborgne J, Pradère B, Bourgeon A, Triboulet JP. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: predictive factors. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 253-262 [PMID: 16038824 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.002]
- 15 Siewert JR, Stein HJ, Sendler A, Fink U. Surgical resection for cancer of the cardia. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 125-131 [PMID: 10449684]
- 16 Kim JH, Park SS, Kim J, Boo YJ, Kim SJ, Mok YJ, Kim CS. Surgical outcomes for gastric cancer in the upper third of the stomach. *World J Surg* 2006; 30: 1870-1876; discussion 1870-1876; [PMID: 16957826]
- 17 Yamashita H, Katai H, Morita S, Saka M, Taniguchi H, Fukagawa T. Optimal extent of lymph node dissection for Siewert type II esophagogastric junction carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254: 274-280 [PMID: 21772128 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182263911]
- 18 陈希, 胡祥, 曹亮. siewert II 型和 III 型食管胃结合部腺癌的淋巴结转移规律. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 115-119
- 19 王军, 张彦军, 刘青, 郭银, 李娜, 武亚晶, 王祎, 曹峰, 景绍武, 杨从容. 食管胃结合部腺癌淋巴结转移规律对根治性放疗靶区勾画参考. *中华放射肿瘤学杂志* 2015; 24: 367-370
- 20 Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 929-934 [PMID: 9869212 DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00280-6]
- 21 Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, D'Angelo E, Dinapoli N, Nicolotti N, Valentini C, La Torre G. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009; 92: 176-183 [PMID: 19586672 DOI: 10.1016/j.radonc.2009.06.014]
- 22 Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, Maingon P, Haustermans K, Bosset JF, Gulyban A,

- Poortmans P, Collette L, Kuten A. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol* 2009; 92: 164-175 [PMID: 19375186 DOI: 10.1016/j.radonc.2009.03.018]
- 23 Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062-5067 [PMID: 19770374 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2083]
- 24 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Locks FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
- 25 Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-1721 [PMID: 21444866 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597]
- 26 Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1979-1984 [PMID: 9869669 DOI: 10.1056/NEJM199812313392704]
- 27 Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, Ajani JA, Kocha W, Minsky BD, Roth JA, Willett CG. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3719-3725 [PMID: 17704421]
- 28 Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-1733 [PMID: 12049861]
- 29 Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, Burmeister B, Kelsen D, Niedzwiecki D, Schuhmacher C, Urba S, van de Velde C, Walsh TN, Ychou M, Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3149-3158 [PMID: 23800671 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.05.029]
- 30 Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxì A, Cammà C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925-930 [PMID: 15194636]
- 31 van Heijl M, van Lanschot JJ, Koppert LB, van Berge Henegouwen MI, Muller K, Steyerberg EW, van Dekken H, Wijnhoven BP, Tilanus HW, Richel DJ, Busch OR, Barteldsman JF, Koning CC, Offerhaus GJ, van der Gaast A. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). *BMC Surg* 2008; 8: 21 [PMID: 19036143 DOI: 10.1186/1471-2482-8-21]
- 32 Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, van Laarhoven HW, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, Ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1090-1098 [PMID: 26254683 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6]
- 33 Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-467 [PMID: 8672151 DOI: 10.1056/NEJM199608153350702]
- 34 Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086-1092 [PMID: 18309943 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9593]
- 35 Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305-313 [PMID: 11208820]
- 36 Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 659-668 [PMID: 16129366 DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70288-6]
- 37 Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Lind PA, Lindblad M, Ye W, Lundell L, Schuhmacher C, Mauer M, Burmeister BH, Thomas JM, Stahl M, Nilsson M. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 282-294 [PMID: 25491892 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.11.039]
- 38 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N,

Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856 [PMID: 19139439 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506]

39 Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, Barbour AP, Gotley DC, Smithers BM. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 2011; 47: 354-360 [PMID: 21084184 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.09.009]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按 ●、○、■、□、▲、△ 顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 ^a $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为 ^c $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

