·专题述评·

食管胃结合部腺癌当前临床研究开展现状与挑战

扫码阅读电子版

周岩冰
青岛大学附属医院胃肠外科,山东 266003
Email:zhouyanbing999@aliyun.com,电话:13708971773

【摘要】 食管胃结合部腺癌发病率逐年升高,已经成为世界性重大的影响健康的问题,已完成的三期临床研究表明,局部晚期患者接受围手术期辅助化疗、放化疗能够明显改善预后,降低局部复发率。基于化疗的靶向和免疫治疗异军突起,将展现广阔的应用前景。手术决策时,首先应考虑肿瘤部位和分型,Siewert分型在世界范围内广泛使用,有助于最佳手术方式的选择。Siewert Ⅰ型可采取经右胸入路行部分胃切除加食管次全切除联合整个纵隔淋巴结清扫术;Siewert Ⅲ型遵循胃癌根治原则进行淋巴结清扫术;有关Siewert Ⅱ型手术淋巴结清扫范围的确定,尚未达成共识,需要进一步研究。此外,关于食管胃结合部腺癌患者腹主动脉淋巴结转移规律以及是否需要清扫腹主动脉旁淋巴结,尚需要进一步研究。

【关键词】 食管胃结合部腺癌; 辅助化疗; 辅助放化疗; 靶向治疗; 免疫治疗; 手术; 临床研究

基金项目:国家自然科学基金(81270449、81572314);山东省自然科学基金(2016GSF201109);青岛市民生科技计划项目(14235nsh)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.02.003

Current status and challenges of clinical trial on adenocarcinoma of esophagogastric junction

Zhou Yanbing
Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China
Email: zhouyanbing999@aliyun.com, Tel: 13708971773

【Abstract】 The incidence of adenocarcinoma of esophagogastric junction (AEG) has been increasing in recent years and has become a major health problem worldwide. The completed phase III clinical trials have revealed that perioperative chemotherapy and radiochemotherapy can significantly improve prognosis and reduce local recurrence in patients with locally advanced AEG. The sudden emergence of targeted therapy and immunotherapy based on chemotherapy has showed a broad prospect. The location and gross type of tumors can provide valuable information for clinical decision making. Siewert classification is widely used in the world, which is helpful to the choice of the best surgical method. Partial gastrectomy and subtotal esophagectomy with thorough mediastinal lymph node dissection via right thorax approach and total gastrectomy with abdominal lymph node dissection are suitable for Siewert types I and III respectively. There is no consensus on the scope of lymph node dissection in Siewert type II procedure and further research is needed. In addition, regarding the rule of abdominal aortic lymph node metastasis and whether it is necessary to clean the para-aortic lymph nodes in patients with AEG, further research is still required.

【Key words】 Adenocarcinoma of esophagogastric junction; Adjuvant chemotherapy; Adjuvant chemo-radiotherapy; Targeted therapy; Immunotherapy; Surgery; Clinical trial

Fund program: National Natural Science Fundation of China (81270449, 81572314); Natural Science Foundation of Shandong Province, China (2016GSF201109); Qingdao Minsheng Science and Technology Foundation, China (14235nsh)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.02.003

近40年来,食管胃结合部癌的发病率呈上升趋势[1]。按照WHO分类标准,食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction,AEG)定义为肿瘤中心位于食管胃结合部(esophagogastric junction,EGJ)5 cm内并延伸到食管的腺癌。根据Siewert分型标准,Ⅰ型位于EGJ的上方1~5 cm,一般认为源于Barrett食管,Ⅱ型位于EGJ上、下1~2 cm,

Ⅲ型位于EGJ下方2~5 cm(贲门下胃癌)。日本常采用Nishi分型系统,不管组织学类型,将EGJ癌定义为肿瘤中心位于EGJ上、下2 cm之间的肿瘤。AEG独特特征是其淋巴可以向纵隔和腹部两个区域引流。本文通过回顾、评价以往和正在进行的有关AEG围手术期放化疗、免疫治疗及外科手术有关临床研究及其最新进展,旨在探讨AEG最佳治疗模式。

一、术前治疗

(一)术前新辅助化疗

英国MAGIC研究,开创了术前新辅助治疗的先河,503例患者中的26%位于低位食管或EGJ,随机分为化疗联合手术组[术前及术后均接受3个周期(9周)ECF方案(表柔比星、顺铂、氟尿嘧啶)]和单纯手术组两组,结果显示,化疗联合手术组的5年总生存率(overall survival,OS)得到明显改善(36%比23%,P=0.009)[2]。法国FFCD9703试验将224例AEG患者随机分为化疗联合手术组[6周期(18周)术前、术后氟尿嘧啶或顺铂辅助化疗]和单纯手术组,化疗联合手术组患者5年无病生存率(disease-free survival,DFS)和OS较单纯手术组明显改善(分别为:34%比19%,38%比24%)[3]。纵观这两个研究,不难发现,基于氟尿嘧啶和顺铂的FFCD9703研究和ECF方案的MAGIC研究有异曲同工之效。尽管原计划进行18周的围手术期化疗,只有50%能够接受或完成,但大多数患者仍可从少于18周的化疗中获益。Intergroup113研究显示,440例食管癌患者(近半数AEG癌向胃侧浸润2 cm内)围手术期进行氟尿嘧啶和顺铂化疗无生存获益[4]。MRCOEO-2研究将802例患者(2/3患者为腺癌,3/4患者肿瘤位于食管下段或食管胃结合部)随机分成单纯手术组和术前进行2个周期的氟尿嘧啶和顺铂化疗组,接受术前化疗的患者5年OS略有改善(23%比17%,P=0.03)[5]。AIO-FLOT3二期临床研究,将252例可切除或转移的胃癌或AEG患者分为局部晚期可切除组(A组)、局限性转移组(B组)和广泛转移组(C组);其中B组(60例)主要探索研究伴有局限性转移的晚期患者,在全身治疗基础上联合手术能否进一步延长生存或治愈;患者在接受含多西他赛的三药(FLOT)方案化疗4周期后,若能达到原发肿瘤R_0切除且转移灶至少肉眼下完全切除,才接受手术治疗,否则继续全身治疗;生存分析示,接受手术治疗患者的中位生存时间长达31.3个月,明显优于未手术患者的15.9个月[6]。与既往研究相比,本研究具有两大亮点,也是获得成功的关键所在:一是先通过全身化疗进行生物学行为筛选,挑选出对化疗有效、生物学行为好的患者接受后续手术治疗;二是患者接受了原发灶和转移灶的切除,最终达到"无瘤状态",而非既往研究中普遍采用的只切除原发灶的姑息手术。此外,患者的选择也很重要,该研究的入选标准接近于晚期肠癌中的"寡转移"患者,即生物学行为介于局限期疾病和广泛转移疾病之间的一种状态。因此,对于具有单一不可治愈因素的局限性转移患者,通过新辅助化疗筛选出生物学行为较好者,继而手术达到无瘤状态,再辅以术后辅助治疗,这种全程管理模式可能是这组患者最佳的治疗选择。目前针对此类患者的三期随机对照研究FLOT5已经在进行,以进一步明确手术的价值,研究结果有可能为临床实践提供新的治疗证据。

(二)术前新辅助放化疗

具有里程碑意义的RTOG三期研究纳入121例非手术AEG患者,比较了标准分割放疗(64 Gy)与放疗(50 Gy)联合氟尿嘧啶和顺铂方案的肿瘤控制疗效,研究结果显示,放化疗较单纯放疗临床效果更好[7]。荷兰CROSS研究纳入366例食管胃结合部癌患者,75%为腺癌,65%内镜超声提示淋巴结阳性,随机分为术前应用卡铂加紫杉醇联合41.4 Gy放疗组和单纯手术组,术前放化疗使R_0切除率提高(92%比67%,P<0.001),病理完全缓解(pathologic complete response,pCR)率达到29%(腺癌为23%,鳞癌为49%)和OS明显改善(中位49.4个月比24.0个月,P=0.003);术前治疗患者耐受性良好,只有20%的患者出现Ⅲ级不良反应;长期随访证实无论腺癌和鳞癌患者,OS均得到改善,远处转移率下降9%[8]。ESOPEC研究旨在比较围手术期化疗(FLOT方案)和术前新辅助放化疗(CROSS方案)对无转移、可切除食管癌、AEG患者生存、治疗并发症和生活质量等方面的影响,期盼最终结果的公布[9]。

二、术后辅助治疗

(一)术后辅助放化疗

基于Intergroup116研究结果,在美国EGJ及胃癌手术后采取放化疗已经成为一种标准,该研究将556例手术后患者(20%为AEG)随机分为辅助化疗与氟尿嘧啶(亚叶酸钙)放化疗组和术后单纯观察组。手术后接受辅助放化疗的患者3年无复发生存率(recurrent-free survival,RFS)和OS均明显提高(RFS:48%比31%,P<0.001;OS:51%比40%,P=0.005),

但这项试验54%的患者淋巴结清扫未达到D_1或D_2，备受质疑[10]。由于辅助放化疗有助于减少肿瘤局部复发可能，因此放疗可能有弥补手术范围不足的效果，如果进行D_1或D_2手术，辅助放化疗的效果则不明显。CALGB80101研究入组546例患者（30%为AEG和近端胃癌），比较将ECF方案（表柔比星、顺铂、氟尿嘧啶）替换为CF方案（氟尿嘧啶、亚叶酸钙）能否提高患者生存率，结果显示，两组的3年OS分别为50%和52%，3年DFS分别为46%和47%，辅助化疗方案的改变未能改善患者生存结果，但ECF组治疗的相关不良反应发生率较低[11]。荷兰CRITICS研究共纳入788例胃癌患者，其中AEG 135例，近端胃癌163例，随机分为围手术期ECX/EOX化疗（对照组）与围手术期术前ECX/EOX化疗和卡培他滨联合顺铂的放化疗组进行比较，结果显示两组患者PFS和OS无差异，提示手术后辅助放疗不改善患者预后[12]。

（二）术后辅助化疗

两个大型三期临床试验已经证明了术后化疗的益处，支持氟尿嘧啶作为单药辅助化疗或与氟尿嘧啶联合铂类化疗效果。ATS-GC是由日本进行的一项有关胃癌辅助化疗的临床研究，将1 059例接受D_2切除的Ⅱ~Ⅲ期胃癌患者分为口服化疗组[进行为期1年的辅助替吉奥（S-1）口服化疗]和单纯观察组，证实辅助S-1治疗可以明显改善患者预后，其5年RFS（65.4%比53.1%；*HR*=0.65；95%*CI*：0.54~0.79）和OS（71.7%比61.1%；*HR*=0.67；95%*CI*：0.54~0.83）均较观察组明显提高[13]。CLASSIC研究中将1 035例东亚地区接受D_2根治术的Ⅱ~ⅢB期胃癌患者随机分为辅助化疗组（6个月卡培他滨和奥沙利铂）和观察组，结果显示，接受化疗的患者5年OS（78%比69%；*HR*=0.66，*P*=0.0 015）和DFS（68%比53%；*HR*=0.58，*P*<0.001）均得到改善[14]。

三、靶向治疗

Trastuzumab单抗联合一线化疗药物是改善HER2阳性胃癌患者预后（ToGA研究）的一个重要里程碑。JACOB研究是一项双盲、安慰剂对照多中心随机三期临床研究，旨在评估Pertuzumab单抗加Trastuzumab单抗加化疗在HER2阳性转移性胃癌或AEG中的疗效和安全性。研究纳入780例初诊为HER2阳性转移性胃癌或AEG患者，随机接受Pertuzumab单抗840 mg（试验组，388例）或安慰剂（对照组，392例）（3周1次），并联合Trastuzumab单抗（负荷量8 mg/kg，之后6 mg/kg，3周1次）和化疗[顺铂80 mg/m^2，卡培他滨1 000 mg/m^2（2次/d）或氟尿嘧啶800 mg/m^2（3周1次）]治疗；试验组和对照组OS分别是17.5个月和14.2个月（*HR*=0.84，*P*=0.057），差异无明显统计学意义；试验组的PFS和客观缓解率（objective response rate，ORR）具有改善趋势，而两组不良反应类似；该研究显示，现行Trastuzumab单抗加化疗一线治疗中加入Pertuzumab单抗不能改善HER2阳性转移性胃癌或AEG患者的总生存[15]。因此，需要进一步研究来发现可以从双靶治疗中获益的人群，或寻找更有效的抗HER2药物。

Ramucirumab单抗是一种血管内皮细胞生长因子受体2的拮抗剂，可以特异性结合血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）受体2，并阻断VEGF配体、VEGF-A、VEGF-C和VEGF-D的配位。REGARD研究共纳入355例接受过一线铂类药物或氟尿嘧啶化疗失败的晚期胃癌或AEG患者；随机分为给予Ramucirumab单抗组（8 mg/kg，静脉推注，每2周1次）或安慰剂组，中位PFS分别为2.1和1.3个月，OS分别为5.2和3.8个月[16]。RAINBOW试验为一项随机、双盲、三期临床研究，用以评价治疗失败的转移性或无法切除的晚期胃癌患者给予紫杉醇单用以及联用Ramucirumab单抗的安全性和有效性；研究结果显示，Ramucirumab单抗联合紫杉醇组患者较紫杉醇单用组明显延长，分别为9.6和7.4个月，ORR分别为28%和16%，PFS分别为4.4和2.9个月，因此，Ramucirumab单抗成为治疗晚期胃癌的第一个抗血管生成药物；亚组分析显示，Ramucirumab对日本晚期胃癌患者的PFS和ORR改善更为显著，且OS也明显增加，无停药后反应[17]。

四、免疫治疗

恶性细胞具有快速成倍增长的能力，并且可以通过抑制，逃避以及利用宿主免疫系统进行部分扩散。免疫治疗是通过直接增强宿主免疫系统来抵抗肿瘤的一种肿瘤治疗方案。近年来，调控免疫检查点或通路已经成为免疫治疗的重要且有效的形式，细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4，CTLA-4）和PD-1/PD-L1抑制剂是最受广泛认可的药物，给晚期AEG带来一缕曙光。

（一）抗-CTLA-4抗体

现有两种用于AEG治疗的抗-CTLA-4抗体分别是Ipilimumab和Tremelimumab单抗。Tremelimumab

单抗是首个用于AEG临床研究的免疫检查点抑制剂，其二期研究报告18例晚期AEG或胃癌患者接受Tremelimumab（每90 d 15 mg/kg）的疗效，随访33个月，根据RECIST标准，1例患者获得部分缓解（6%），另外4例为疾病稳定（22%）。尽管疾病到进展和总生存的中位时间不长（分别为2.83个月和4.83个月），但1/3的患者存活至少12个月，3级不良反应和已知不良反应符合。5例治疗后T细胞对癌胚抗原有增殖反应的患者与8例没有反应患者相比，总生存时间明显延长（17.1月比7月，P=0.004）[18]。一项二期临床研究比较了Ipilimumab和最佳支持治疗（best support care，BSC）对疾病稳定的晚期（或转移）性胃或AEG患者的安全性和有效性。治疗组患者接受Ipilimumab单抗每3周1次10 mg/kg，共4次，之后每12周1次10 mg/kg，维持3年；对照组接受持续氟尿嘧啶BSC方案至到病情进展或出现药物严重不良作用；该研究共纳入143例患者，每组57例，Iplimumab组与BSC组比较，免疫相关PFS未改善（P=0.097），因此终止研究；研究结束后8个月进行中期分析，两组平均OS分别为12.7个月和12.1个月，Ipilimumab组患者3/4级治疗相关不良事件发生率为23%，而BSC组仅9%[19]。虽然该研究显示，与BSC相比，Ipilimumab单抗治疗并无irPFS改善，但是可以获得大约1年的OS且安全性良好，因此提示，Ipilimumab联合其它疗法将有可能用于晚期AEG的治疗。

CheckMate-032研究评估了Nivolumab或联合Ipilimumab单抗治疗化疗失败食管癌的安全性和有效性。该研究纳入美国和欧洲多中心的160例局部晚期或转移性化疗失败胃、食管或AEG患者，分为3组，分别接受Nivolumab单抗（3 mg/kg）、Nivolumab（1 mg/kg）联合Ipilimumab（3 mg/kg）以及Nivolumab（3 mg/kg）联合Ipilimumab（1 mg/kg），结果显示，3组患者ORR分别为12%、24%和8%，12个月PFS分别为8%、17%和10%，12个月OS率分别为39%、35%和24%，治疗相关3/4级不良反应发生率分别为17%、47%和27%[20]。提示，Nivolumab或联合Ipilimumab在化疗失败食管癌患者中临床显示出非凡的抗肿瘤效果、持续的肿瘤缓解、令人鼓舞的长期OS及安全性可控等特点。期待正在进行的三期研究，以评估AEG更早使用Nivolumab和Nivolumab联合Ipilimumab的临床效果。

（二）抗PD-1和抗PD-L1抗体

现有多个抗PD-1和抗PD-L1抗体被批准用于AEG治疗。KEYNOTE-012研究纳入39例AEG及胃癌患者，接受每2周10 mg/kg的Pembrolizumab治疗，持续24个月或直到完全缓解、疾病进展、或出现不可接受的不良反应。研究的主要终点按RECIST标准评估Pembrolizumab的ORR，17例（53%）发生了肿瘤退缩，36例可评估患者中，8例（22%）确认获得影像学部分缓解；肿瘤缓解持续时间较长，中位持续时间为40周，在36例可评估患者中，4例（11%）患者直到报告结果时未发生进展；9例患者（23%）发生免疫导致的不良事件；无患者由于免疫导致的不良反应停药，而标准二线化疗中，由于不良反应停药的患者为11%~30%；KEYNOTE-012研究同时显示亚裔和非亚裔患者的生存结果相似[21]。在同样设计的KEYNOTE-028研究中，共纳入了23例PD-L1阳性食管癌，17例为鳞状细胞癌，5例为腺癌，筛选患者PD-L1阳性率为41%，与AEG及胃癌的发生率基本一致，87%的患者接受2种以上先前的治疗，中位缓解时间为40周，6个月和12个月PFS分别为30.4%和21.7%[22]。Nivolumab在食管、AEG的治疗中也显现出广阔前景，而CheckMate-032研究数据表明，Pembrolizumab具有相似的临床疗效[23]。Chung等[24]的研究显示，Avelumab作为二线治疗，20例AEG患者的缓解率为15%（20%的患者至少接受2次的治疗），疾病控制率为50%；PD-L1阳性与PD-L1阴性肿瘤的应答率分别为20%和0，PD-L1阳性与PD-L1阴性肿瘤的平均PFS分别为36周和11.6周；该研究同时对55例一线化疗取得部分缓解或疾病稳定的患者采取Avelumab维持治疗，4例患者有缓解（7%），其中1例完全缓解；在43例进行PD-L1检测的肿瘤患者中，PD-L1阳性和PD-L1阴性肿瘤的缓解率分别为6.7%和3.6%，中位PFS分别为17.6周和11.6周。

五、手术

（一）AEG纵隔淋巴结清扫相关研究

AEG可同时向纵隔和腹部区域淋巴结转移。日本一项多中心回顾性研究显示，315例Siewert Ⅱ型 pT_{2-4} AEG中，中、上纵隔淋巴结转移率为3.8%（12/315），复发率为7.0%（22/315），这些淋巴结转移患者5年总生存率为16.7%；当食管侵犯长度>3 cm时，AEG中、上纵隔淋巴结转移或复发率明显升高；食管侵犯>2 cm时，下纵隔淋巴结转移或复发率同样也很高[25]。因此，建议将食管侵犯长度>3 cm的

AEG应联合中、上纵隔淋巴结清扫。目前尚缺乏前瞻性研究观察纵隔淋巴结转移规律与不同淋巴结清扫间患者受益情况，但是基于回顾性研究结果、按照国际标准设计的、用于评价纵隔淋巴结清扫疗效的随机临床研究正在进行，期待研究结果的公布[26]。纵隔淋巴结清扫主要采用3种入路途径：(1)右侧胸腹联合的经右胸入路(the right transthoracic approach，RT)；(2)左侧胸腹联合的经左胸入路(the left transthoracic approach，LT)，目前较少使用；(3)无需开胸的经腹食管裂孔入路(the transhiatal approach，TH)；3种入路的优劣势比较见表1。

20世纪90年代，荷兰和日本分别开展了比较纵隔淋巴结清扫途径的随机对照试验。荷兰的研究是比较RT与TH入路对患者结局影响的三期临床试验，纳入205例Siewert Ⅰ型(90例)和Ⅱ型(105例)患者，其中RT组110例，TH组95例；结果显示，RT组患者肺部并发症的发生率明显高于TH组(57%比27%，P<0.001)，RT组和TH组住院病死率分别为4%和2%(P=0.45)，5年OS分别为34%和36%(P=0.71)；亚组分析显示，在Siewert Ⅱ型患者中，两种入路方式的患者生存率差异未见统计学意义(P=0.81)，而在Siewert Ⅰ型患者中，RT组患者OS为51%，TH组为37%(P=0.33)[27]。因此，Siewert Ⅰ型肿瘤推荐RT入路，而Siewert Ⅱ型癌推荐TH入路。JCOG9502试验是日本进行的用于比较胃或AEG(食管侵犯3 cm以下)患者经LT入路行纵隔淋巴结扩大清扫和经TH入路行局部淋巴结清扫结局的三期临床研究。共纳入167例患者，包括Siewert Ⅱ型95例、Ⅲ型63例，随机分LT组(85例)和TH组(82例)。LT组肺炎发生率明显高于TH组(13%比4%，P=0.048)，LT组和TH组患者的5年OS分别为37.9%和52.3%[28]。以上提示，对于食管侵犯<3 cm的Siewert Ⅱ或Ⅲ型AEG患者，建议采用TH入路行下纵隔淋巴结整块切除术。

(二)AEG腹腔淋巴结清扫相关研究

日本一项多中心回顾性研究报道，Siewer Ⅱ型肿瘤转移率>10%的腹腔淋巴结包括第3、1、2、7、9和11p组，而第4sa、4sb、4d、6、5和12a组淋巴结转移率低于5%；直径<4 cm、肿瘤中心不超过EGJ上下2 cm的患者，腹部淋巴结转移率高，尤其是贲门左右侧、胃小弯和胃左动脉旁的淋巴结[29]。胃远端分布的淋巴结鲜有转移，淋巴结清扫价值不大。对于Siewert Ⅱ型，没有必要行全胃切除而清扫第4sa、4sb、4d和6组及第5组淋巴结。如果肿瘤肛侧侵犯距离超过5 cm时，这些淋巴结转移的发生率很高，则应行全胃切除术，清扫上述淋巴结。Siewert Ⅰ型除了第1、2、3和7组外，其他组淋巴结转移率极为罕见，而Siewert Ⅲ型第4sa、4sb、4d、8a、9和11组淋巴结转移率较高。因此，对于Siewert I型肿瘤，没有必要行全胃切除联合胃远端淋巴结清扫；而Siewert Ⅲ型肿瘤的第4d组淋巴结转移率较高，则应行全胃切除术并清扫相应淋巴结。由于第19组和第20组淋巴结非常靠近EGJ，因此，无论哪种分型的手术均应清扫这两组淋巴结。

在TNM分期中，腹主动脉旁淋巴结被认为是区域外淋巴结，AEG不作为常规推荐清扫。而有研究发现，AEG可以直接转移到腹主动脉区域淋巴结，尤其是第16a2组淋巴结转移率特别高，Siewert Ⅱ型癌该组淋巴结转移率为14.4%，5年OS为16.7%，腹主动脉旁淋巴结清扫是Siewert Ⅱ型癌的独立预后因素，因此，腹主动脉旁淋巴结可能成为AEG患者淋巴结清扫重点区域[30]。JCOG9501三期临床研究显示，预防性腹主动脉旁淋巴结清扫没有提高$cT_{3\sim4}$胃癌患者的生存率。然而，该研究未纳入AEG患者。亚组分析表明，胃上部癌主动脉旁淋巴结清扫的价值高于其他部位的肿瘤[31]。由于尚缺乏高级别研究证据，在AEG患者中是否应该行主动脉旁淋巴结清扫还需要进一步临床研究加以证实。日本

表1 食管胃结合部癌手术的不同入路优缺点比较

优缺点	经右胸入路	经左胸入路	经腹食管裂孔入路
优点	能够清扫上纵隔淋巴结；能够获得足够的近端食管安全切缘	接近食管裂口更方便；不需要术中变换体位；能够确保足够的近端切缘	手术创伤小；无需手术中变换体位
缺点	手术创伤较大；术中需要变换体位	上及部分中纵隔淋巴结无法清扫；开胸手术创伤应激较大	无法清扫中、上纵隔淋巴结；如果开腹手术下纵隔显示较差；难以确保足够近端食管安全切缘
纵隔淋巴结清扫范围	No.105、No.106recL/R、No.107、No.108、No.109L/4、No.110、No.111、No.112	No.107、No.108、No.109L、No.110、No.111、No.112	No.110、No.111、No.112

胃癌学会和食管学会联合进行一项全国性的前瞻性临床研究，以观察纵隔、腹部和主动脉旁的淋巴结转移规律，旨在确定食管胃结合部癌淋巴结清扫的最佳范围。纳入标准包括cT_{2-4} AEG和鳞状细胞癌的患者，肿瘤中心位于食管胃结合部的上、下2 cm之间。食管侵犯长度3 cm以下的AEG、上中纵隔淋巴结阴性者，采用经TH入路行下纵隔淋巴结清扫及食管下段切除，其他患者经RT入路行食管次全切联合上、中、下纵隔淋巴结清扫。所有患者均接受腹主动脉旁淋巴结清扫（第16a2组淋巴结）。主要终点为各组淋巴结的转移发生率，次要终点为RFS、OS、各组淋巴结的治疗价值指数、R_0切除率、术后并发症和复发部位。截止到2017年9月，该研究已纳入371例患者，该试验有望确定食管胃结合部癌淋巴结清扫范围，成为其新的治疗标准建立的证据。

综上，AEG发病率逐年升高已经成为世界性重大健康问题，已完成的三期临床研究证实，局部晚期AEG患者接受围手术期辅助化疗、放化疗能够明显改善预后，降低局部复发。基于化疗的靶向及免疫治疗异军突起，将展现广阔的应用前景。关于AEG的外科治疗，国际食管疾病学会中国分会（CSDE）食管胃结合部疾病跨界联盟联合中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会、中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专业委员会、中华医学会肿瘤分会胃肠肿瘤学组于2018年8月制订的《食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识（2018年版）》针对AEG的外科治疗方式（包括手术路径、切除范围和淋巴结清扫等）基于当前的最佳临床研究证据，参考最新国际指南和共识，联合胃肠外科和胸外科两个领域的专家共指出了27项推荐意见，以及9项待探索的外科治疗相关问题[32]。期待国内外同行共同努力，积极开展高质量的临床研究进行探索和逐步解决有争议的治疗问题。

参 考 文 献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

[2] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2006,355(1):11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa055531.

[3] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2011,29(13):1715-1721. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597.

[4] Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer[J]. N Engl J Med, 1998,339(27):1979-1984. DOI: 10.1056/NEJM199812313392704.

[5] Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer[J]. J Clin Oncol, 2009,27(30):5062-5067. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2083.

[6] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial[J]. JAMA Oncol, 2017,3(9):1237-1244. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0515.

[7] Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus[J]. N Engl J Med, 1992,326(24):1593-1598. DOI: 10.1056/NEJM199206113262403.

[8] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1112088.

[9] Hoeppner J, Lordick F, Brunner T, et al. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286)[J]. BMC Cancer, 2016,16:503. DOI:10.1186/s12885-016-2564-y.

[10] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. N Engl J Med, 2001,345(10):725-730. DOI:10.1056/NEJMoa010187.

[11] Fuchs C, Tepper J, Niedzwiecki D, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101[J]. J Clin Oncol, 2011,29:4003.

[12] Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018,19(5):616-628. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30132-3.

[13] Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a

randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(33): 4387-4393. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5908.

[14] Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): 1389-1396. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.

[15] Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(10): 1372-1384. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30481-9.

[16] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2014, 383(9911): 31-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.

[17] Wilke H, Muro K, Cutsem EV, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.

[18] Ralph C, Elkord E, Burt DJ, et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(5): 1662-1672. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2870.

[19] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0025.

[20] 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. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6212.

[21] Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 717-726. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3.

[22] Doi T, Piha-Paul S, Jalal S, et al. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase Ib KEYNOTE-028 study of pembrolizumab (MK-3475)[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(4suppl): 7. DOI: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.7.

[23] Le D, Bendell J, Calvo E, et al. Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEC): results from the CheckMate-032 study[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(4suppl): 6. DOI: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.6.

[24] Chung H, Arkenau HT, Wyrwicz L, et al. Safety, PD-L1 expression, and clinical activity of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(4 suppl): 167. DOI: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.167.

[25] Kurokawa Y, Hiki N, Yoshikawa T, et al. Mediastinal lymph node metastasis and recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction[J]. Surgery, 2015, 157(3): 551-555. DOI: 10.1016/j.surg.2014.08.099.

[26] Yamashita H, Seto Y, Sano T, et al. Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(Suppl 1): 69-83. DOI: 10.1007/s10120-016-0663-8.

[27] Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial[J]. Ann Surg, 2007, 246(6): 992-1000. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815c4037.

[28] Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, et al. Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia[J]. Br J Surg, 2015, 102(4): 341-348. DOI: 10.1002/bjs.9764.

[29] Yamashita H, Seto Y, Sano T, et al. Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(Suppl 1): 69-83. DOI: 10.1007/s10120-016-0663-8.

[30] Mine S, Sano T, Hiki N, et al. Lymphadenectomy around the left renal vein in Siewert type II adenocarcinoma of the oesophagogastric junction[J]. Br J Surg, 2013, 100(2): 261-266. DOI: 10.1002/bjs.8967.

[31] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359(5): 453-462. DOI: 10.1056/NEJMoa0707035.

[32] 国际食管疾病学会中国分会(CSDE)食管胃结合部疾病跨界联盟，中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会，中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专业委员会，等. 食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(9): 961-975. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.09.001.

(收稿日期:2018-12-12)
(本文编辑:王静)