

新辅助同步放化疗联合手术对比直接手术治疗 Siewert II、III 型食管胃结合部腺癌随机对照试验的远期预后分析



扫码阅读电子版

田园¹ 王强¹ 王军² 乔学英³ 张钧⁴ 林叶成¹ 李勇¹ 范立侨¹ 杨沛刚¹ 赵群¹

¹河北医科大学第四医院外三科, 石家庄 050011; ²河北医科大学第四医院放疗一科, 石家庄 050011; ³河北医科大学第四医院放疗五科, 石家庄 050011; ⁴河北医科大学第四医院放疗六科, 石家庄 050011

通信作者: 赵群, Email: zhaoqun@hebm. edu. cn

【摘要】 目的 探讨新辅助同步放化疗(nCRT)在治疗 Siewert II、III 型食管胃结合部腺癌(AEG)中的有效性、安全性及预后。**方法** 本研究为随机对照临床研究(Clinical Trials 注册号为 NCT01962246)。纳入 2012 年 2 月至 2016 年 6 月期间, 于河北医科大学第四医院外三科接受治疗的 AEG 患者, 所有患者术前均经胃镜、CT 等检查确定为 II 型或 III 型 AEG 且为进展期胃癌(T₂₋₄N₀₋₃M₀或 T₁N₁₋₃M₀), 病变纵轴长径≤8 cm, 未接受抗肿瘤治疗且无化疗及手术禁忌; 排除伴有肝肾、心血管系统等重要脏器严重疾病, 对卡培他滨或奥沙利铂药物及其辅料过敏, 接受过任何形式的化疗或者其他研究药物, 妊娠或哺乳期妇女, 伴有致口服卡培他滨有困难的疾病以及合并其他肿瘤的患者。通过样本量估算, 共纳入 150 例 AEG 患者, 采用随机数字表法, 将入组患者分为 nCRT 组和直接手术组各 75 例。nCRT 组术前接受XELOX 方案(卡培他滨+奥沙利铂)进行化疗, 同期进行放疗(45 Gy, 25 次, 1.8 Gy/d, 5 次/周)。以实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)及 CT 测量肿瘤体积减少率分别对 nCRT 组进行临床疗效评判。直接手术组完善术前检查后, nCRT 组于 nCRT 结束后 8~10 周后行手术治疗, 先行腹腔镜探查, 如腹腔脱落细胞学阴性或无腹腔种植转移, 则行开腹手术, 根据日本《胃癌处理规约》行经腹根治性全胃切除术联合胃周淋巴结清扫。主要观察指标为两组患者的 3 年总体生存率(OS)和无病生存率(DFS); 次要观察指标为 R₀切除率、围手术期化疗的毒性分析和手术相关并发症发生情况。随访截止 2019 年 12 月 31 日, 收集两组术后复发转移及生存时间, 分析各项指标及相互间关系。**结果** 剔除临床资料不完整、患者或家属要求撤回知情同意书以及未按方案进行治疗者后, 最终 nCRT 组 63 例、直接手术组 69 例被纳入本研究, 两组一般临床特征比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。63 例 nCRT 组患者治疗后进行 RECIST1.1 评价, 影像学评估有效率为 42.9%(27/63), 疾病稳定率为 98.4%(62/63); CT 测量 nCRT 前后肿瘤体积分别为 (58.8 ± 24.4) cm³ 和 (46.6 ± 25.7) cm³, CT 测量肿瘤体积减小有效率为 47.6%(30/63)。nCRT 组中性粒细胞数减少[65.1%(41/63)比 40.6%(28/69), $\chi^2=7.923$, $P=0.005$]、恶心[81.0%(51/63)比 56.5%(39/69), $\chi^2=9.060$, $P=0.003$]和乏力[74.6%(47/63)比 42.0%(29/69), $\chi^2=14.306$, $P=0.001$]的发生率均高于直接手术组。放射性胃炎/食管炎、放射性肺炎是 nCRT 组特有的不良反应, 发生率分别为 52.4%(33/63)和 15.9%(10/63)。63 例 nCRT 组患者肿瘤退缩分级为: 0 级 11 例(17.5%), 1 级 20 例(31.7%), 2 级 28 例(44.4%), 3 级 5 例(7.9%); 17.5%(11/63)的患者获得病理完全缓解。96.8%(61/63)的 nCRT 组患者达到 R₀切除, 高于直接手术组(87.0%, 60/69), 差异有统计学意义($\chi^2=4.199$, $P=0.040$)。nCRT 组与直接手术组每例患者标本淋巴结检出分别为 (27.6 ± 12.4) 枚和 (26.8 ± 14.6) 枚, 差异无统计学意义($t=-0.015$, $P=0.976$), 术后病理淋巴结转移率和淋巴结阳性率分别为 44.4%(28/63)比 76.8%(53/69), 4.0%(70/1 739)比 21.9%(404/1 847), 差异均有统计学意义($\chi^2=14.552$, $P<0.001$; $\chi^2=248.736$, $P<0.001$)。中位随访 52(27~77)个月, nCRT 组与直接手术组 3 年 DFS 分别为 52.4%与 39.1%($P=0.049$), 3 年 OS 分别为 63.4%与 52.2%($P=0.019$), 差异均有统计学意义。根据 CT 测量肿瘤体积减少率是否≥12.5%, 将 63 例 nCRT 组患者分为有效组(30 例)与无效组(33 例), 两组 3 年 DFS 分别为 56.6%与 45.5%($P=0.098$), 3 年 OS 为 73.3%与 51.5%, 差异有统计学意义($P=0.038$)。肿瘤退缩分级为 0 级、1 级、

2 级及 3 级患者的 3 年 DFS 分别为 81.8%、70.0%、44.4% 和 20.0% ($P=0.024$); 3 年 OS 分别为 81.8%、75.0%、48.1% 和 40.0% ($P=0.048$), 差异均有统计学意义。结论 nCRT 联合手术治疗改善了 Siewert II、III 型 AEG 患者的治疗效果, 患者远期预后良好。

【关键词】 食管胃结合部腺癌, Siewert II、III 型; 食管胃结合部腺癌, 进展期; 新辅助同步放化疗; 预后

基金项目: 政府资助临床医学优秀人才培养项目(201912); 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20201137); 河北卫健委县级公立医院适宜卫生技术推广入库项目(2019024)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201019-00565

Neoadjuvant chemoradiotherapy combined with surgery versus direct surgery in the treatment of Siewert type II and III adenocarcinomas of the esophagogastric junction: long-term prognostic analysis of a prospective randomized controlled trial

Tian Yuan¹, Wang Qiang¹, Wang Jun², Qiao Xueying³, Zhang Jun⁴, Lin Yecheng¹, Li Yong¹, Fan Liqiao¹, Yang Peigang¹, Zhao Qun¹

¹Department of Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China; ²Department of Radiotherapy 1, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China; ³Department of Radiotherapy 5, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China; ⁴Department of Radiotherapy 6, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China

Corresponding author: Zhao Qun, Email: zhaoqun@hebmh.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the effectiveness, safety, and prognosis of neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) for Siewert type II and III adenocarcinomas of the esophagogastric junction (AEG). **Methods** This study is a prospective randomized controlled clinical study (NCT01962246). AEG patients who were treated at the Third Department of Surgery of the Fourth Hospital of Hebei Medical University from February 2012 to June 2016 were included. All of the enrolled patients were diagnosed with type II or III locally advanced AEG gastric cancer (T2-4N0-3M0 or T1N1-3M0) by gastroscopy and CT before operation; the longitudinal axis of the lesion was ≤ 8 cm; no anti-tumor treatment was previously given and no contraindications of chemotherapy and surgery were found. Case exclusion criteria: serious diseases accompanied by liver and kidney, cardiovascular system and other vital organs; allergy to capecitabine or oxaliplatin drugs or excipients; receiving any form of chemotherapy or other research drugs; pregnant or lactating women; patients with diseases resulting in difficulty to take capecitabine or with concurrent tumors. Based on sample size estimation, a total of 150 AEG patients were enrolled. Using the random number table method, the enrolled patients were divided into the nCRT group and the direct operation group with 75 cases in each group. The nCRT group received XELOX chemotherapy (capecitabine + oxaliplatin) before surgery and concurrent radiotherapy (45 Gy, 25 times, 1.8 Gy/d, 5 times/week). Clinical efficacy of the nCRT group was evaluated by the solid tumor efficacy evaluation standard (RECIST1.1) and the tumor volume reduction rate was measured on CT. After completing the preoperative examination in the direct operation group, and 8-10 weeks after the end of nCRT in the nCRT group, surgery was performed. Laparoscopic exploration was initially performed. According to the Japanese "Regulations for the Treatment of Gastric Cancer", a transabdominal radical total gastrectomy combined with perigastric lymph node dissection was performed. The primary outcome was the 3-year overall survival (OS) and disease-free survival rate (DFS); the secondary outcomes were R0 resection rate, the toxicity of chemotherapy, and surgical complications. The follow-up ended on December 31, 2019. The postoperative recurrence, metastasis and survival time of the two groups were collected. **Results** After excluding patients with incomplete clinical data, patients or family members requesting to withdraw informed consent, and those failing to follow the treatment plan, 63 cases in the nCRT group and 69 cases in the direct operation group were finally enrolled in the study. There were no statistically significant differences in baseline characteristics of the two groups (all $P>0.05$). Sixty-three patients in the nCRT group were

evaluated by RECIST1.1 after treatment, the image based effective rate was 42.9% (27/63), and the stable disease rate was 98.4% (62/63); the tumor volume before and after nCRT measured on CT was (58.8 ± 24.4) cm^3 and (46.6 ± 25.7) cm^3 , respectively, the effective rate of tumor volume reduction measured by CT was 47.6% (30/63). Incidences of neutrophilopenia [65.1% (41/63) vs. 40.6% (28/69), $\chi^2=7.923$, $P=0.005$], nausea [81.0% (51/63) vs. 56.5% (39/69), $\chi^2=9.060$, $P=0.003$] and fatigue [74.6% (47/63) vs. 42.0% (29/69), $\chi^2=14.306$, $P=0.001$] in the nCRT group were significantly higher than those in the direct surgery group. Radiation gastritis/esophagitis and radiation pneumonia were unique adverse reactions in the nCRT group, with incidences of 52.4% (33/63) and 15.9% (10/63), respectively. The classification of tumor regression of 63 patients in nCRT group presented as 11 cases of grade 0 (17.5%), 20 cases of grade 1 (31.7%), 28 cases of grade 2 (44.4%), and 5 cases of grade 3 (7.9%). Eleven (17.5%) patients achieved pathologic complete response. Sixty-one (96.8%) patients in the nCRT group underwent R0 resection, which was higher than 87.0% (60/69) in the direct surgery group ($\chi^2=4.199$, $P=0.040$). The mean number of harvested lymph nodes in the specimens in the nCRT group and the direct operation group was 27.6 ± 12.4 and 26.8 ± 14.6 , respectively, and the difference was not statistically significant ($t=-0.015$, $P=0.976$). The pathological lymph node metastasis rate and lymph node ratio in the two groups were 44.4% (28/63) vs. 76.8% (53/69), and 4.0% (70/1 739) vs. 21.9% (404/1 847), respectively with statistically significant differences ($\chi^2=14.552$, $P<0.001$, and $\chi^2=248.736$, $P<0.001$, respectively). During a median follow-up of 52 (27-77) months, the 3-year DFS rate in the nCRT group and the direct surgery group was 52.4% and 39.1% ($P=0.049$), and the 3-year OS rate was 63.4% and 52.2% ($P=0.019$), respectively. According to whether the tumor volume reduction rate measured by CT was $\geq 12.5\%$, 63 patients in the nCRT group were divided into the effective group ($n=30$) and the ineffective group ($n=33$). The 3-year DFS rate of these two subgroups was 56.6% and 45.5%, respectively without significant difference ($P=0.098$). The 3-year OS rate was 73.3% and 51.5%, respectively with significant difference ($P=0.038$). The 3-year DFS rate of patients with the tumor regression grades 0, 1, 2 and 3 was 81.8%, 70.0%, 44.4%, and 20.0%, respectively ($P=0.024$); the 3-year OS rate was 81.8%, 75.0%, 48.1% and 40.0%, respectively ($P=0.048$). **Conclusion** nCRT improves treatment efficacy of Siewert type II and III AEG patients, and the long-term prognosis is good.

【Key words】 Adenocarcinoma of esophagogastric junction, Siewert II and III; Adenocarcinoma of esophagogastric junction, advanced; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Prognosis

Fund program: Government - funded Clinical Excellence Training Programme (201912); Medical research project of hebei province (20201137); Hebei Health Commission County Public Hospital Suitable Health Technology Promotion warehousing Project (2019024)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201019-00565

进展期食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)的围手术期治疗、尤其是新辅助同步放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)正逐渐被越来越多的临床医生接受并尝试^[1-5]。CROSS研究虽然里程碑式地证明了其疗效,但仍有在部位上与食管癌、在病理类型上与鳞癌混在一起研究等诸多不足^[6]。河北医科大学第四医院通过前期大量的工作积累,陆续开展了进展期胃癌两药、三药围手术期化疗的临床研究,结果均显示,局部进展期 AEG 患者接受新辅助化疗,不论从 R₀切除率还是远期生存方面,均较直接手术的患者获益^[7-9]。在此基础上,我们结合解剖、病理生理等特

点,希望寻求一种更加高效安全的治疗方案、如术前 nCRT,以更好的降低局部复发率、延长患者生存。

Siewert 分型是国际上针对 AEG 应用较为普遍的分型方法, Siewert II、III 型 AEG 患者在遵循指南类型、手术入路、淋巴结清扫和围手术期治疗方法选择等方面还均存在争议。本中心针对 Siewert II、III 型进展期 AEG 患者新辅助同步化放疗研究(NCT01962246)的中期结果,显示出满意的 R₀切除率和安全性^[10]。本文将临床降期、病理缓解和围手术期并发症等与远期局部复发和患者预后之间的关系做进一步探讨,为理性、客观认识 AEG 术前放化疗的价值提供依据。

资料与方法

一、研究对象

本研究为前瞻性随机对照临床研究。病例入组和排除标准见表 1。根据入组和排除标准,纳入 2012 年 2 月至 2016 年 6 月期间,于河北医科大学第四医院外三科接受治疗的 AEG 患者,采用随机数字表法,将入组患者分为 nCRT 组和直接手术组。所有患者均签署知情同意书,经河北医科大学第四医院伦理委员会批准(审批号:2012017),Clinical Trials 注册号为 NCT01962246。

表 1 本研究食管胃结合部腺癌病例入组、排除和剔除标准

标准	项目
入组标准	年龄>18岁且<75岁; 术前均经胃镜、CT等检查,确定为Ⅱ型或Ⅲ型食管胃结合部腺癌,病变纵轴长径≤8 cm; 根据 AJCC 第 7 版胃癌分期标准,术前证实为进展期胃癌(T₂₋₄N₀₋₃M₀或T₁N₁₋₃M₀)^[11]; 未接受抗肿瘤治疗; 无化疗及手术禁忌者; 卡氏功能状态评分>60分^[11]; 美国东部肿瘤协作组体力状况评分^[12]:0~2; 同意并签署知情同意书。
排除标准	患者伴有肝、肾、心血管系统等重要脏器严重疾病,影响化疗或手术的情况; 对卡培他滨、奥沙利铂药物及其辅料过敏者; 患者入组前接受过任何形式的化疗或者其他研究药物; 育龄期妇女,不同意采取避孕方法; 妊娠或哺乳期妇女; 伴有吞咽困难、活动性消化道溃疡、完全或不完全肠梗阻、消化道活动性出血、穿孔等致口服卡培他滨有困难者;合并其他肿瘤的患者。
剔除标准	临床资料不完整; 患者或家属要求撤回知情同意书; 未按方案进行治疗

注:AJCC(American Joint Committee on Cancer)为美国癌症联合委员会

二、治疗方案

(一)化疗方案

1.nCRT组:术前接受XELOX方案进行化疗:卡培他滨 1 000 mg/m²,口服,2次/d,第1~14天;奥沙利铂 130 mg/m²,静脉滴注,第1天,21 d为1个周期;术前行2个周期化疗。术后进行6个周期XELOX方案化疗。

2.直接手术组:术后进行8个周期XELOX方案化疗。

(二)放疗方案

患者取仰卧位,体膜固定,饮水 800~1 000 ml 充盈胃腔,行增强 CT 扫描定位,根据定位 CT 以厚度>5 mm 的管壁勾画 GTV-t,并参照上消化道钡餐造影、内镜和 MRI 等结果综合确定;上沿食管方向外扩 2.0 cm 下沿胃体方向外扩 1.5~2.0 cm,轴向外扩 0.8 cm 为 CTV-t;CTV-nd 依据 CT 或 MRI 等影像学检查结果进行勾画;CTV-nd 包括 CTV-nd 和转移淋巴结受累区域;将 CTV-t 与 CTV-nd 融合为 CTV,外扩 0.8~1.0 cm 定义为 PTV。调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)剂量为 45 Gy 分 25 次,1.8 Gy/d,5 次/周。

三、疗效判定

疗效评价于 nCRT 后 6 周进行,均按照世界卫生组织推荐的实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)^[13]判定:完全缓解(complete response, CR),部分缓解(partial response, PR),疾病稳定(stable disease, SD),疾病进展(progressive disease, PD)。TNM 分期按 AJCC 第 7 版^[14]进行分期。化疗后 CT 测量肿瘤体积减少率=(化疗前肿瘤体积-化疗后肿瘤体积)/化疗前肿瘤体积×100%,CT 测量肿瘤体积减少率≥12.5%提示新辅助治疗有效^[15]。

四、手术方案

直接手术组完善术前检查后、nCRT 组于 nCRT 结束后 8~10 周后行手术治疗,常规予以气管插管全身麻醉。先行腹腔镜探查,了解肿瘤大小、位置及腹腔脏器和腹膜转移等情况;如腹腔脱落细胞学阴性或无腹腔种植转移,则明确可施行胃癌根治术后,行开腹手术,根据日本《胃癌处理规约》行经腹根治性全胃切除术联合胃周淋巴结清扫^[16]。采用食管空肠 Roux-en-Y 吻合。

五、术后营养支持治疗

针对于术前 nCRT 组患者,术后均行精准营养疗法,按照间接测热法确定的每日能量消耗提供术后精准营养治疗,共 6 d^[17]。

六、病理报告

病理检查的报告描述至少应包括肿瘤大小,浸润深度,淋巴结转移数,切除标本上下切缘及环周切缘是否有癌细胞浸润,HER-2 表达情况以及肿瘤退缩分级。肿瘤退缩分级根据 2014 年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[18]:0 级(病理完全缓解, pathologic complete response, pCR),无癌细胞;1 级

(部分缓解), 单个或小灶癌细胞残留; 2 级(疗效小), 残留癌灶伴纤维增生; 3 级(疗效差), 疗效微小或无疗效, 广泛残余癌细胞。0 级+1 级定义为病理总缓解。

七、观察指标与随访

主要观察指标为两组患者的 3 年总体生存率(overall survival, OS)和无病生存率(disease free survival, DFS)。次要观察指标为 R₀切除率及围手术期治疗的安全性评价。其中安全性评价包括: (1) 根据美国国家癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC, version 3.0)^[19]对围手术期化疗患者进行毒性分析的评价; (2) 并发症发生情况的评价, 包括切口感染、吻合口出血、吻合口漏、腹腔感染、肠梗阻、胸腔积液和肺感染等, 术后并发症分级参照 Clavien-Dindo 标准^[20]。

在治疗完成后第 1 年, 每 3 个月复查 1 次, 第 2、3 年每 6 个月复查 1 次, 第 4、5 年每 1 年复查 1 次, 期间如果有特殊不适随时复诊。常规复查内容为血常规、生化全项、肿瘤标记物、全腹 CT, 术后 1 年复查胃镜。严格记录复发转移部位及时间, 定期电话随访生活治疗及生存情况。随访截止 2019 年 12 月 31 日。

八、样本量估算

本研究旨在证实 nCRT 组的 DFS 优于直接手术组, 假定 $\alpha=0.05$, $\beta=0.1$, 样本数估计为 135 人。考虑 10% 的排除率, 共需纳入 150 例受试者以达到 80% 的检定力。

九、统计学方法

采用 SPSS19.0 软件和 GraphPad Prism v7 对数据进行分析, 计数资料用例(%)表示, 两组间比较采用 χ^2 检验, 正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料用 M (范围) 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney- U 检验。采用 Kaplan-Meier 法计算生存曲线, 采用 Log-rank 检验(双边检验)进行比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

自 2012 年 2 月至 2016 年 6 月共纳入 150 例患者, 入组流程见图 1。剔除 18 例患者, 最终纳入 nCRT 组 63 例, 直接手术组 69 例; 食管空肠 Roux-en-Y 吻合 126 例, 空肠造口术 2 例, 单纯腹腔镜探查术 4 例。一般临床特征的比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 见表 2。

二、影像学疗效评价

63 例 nCRT 组患者治疗后进行 RECIST1.1 评价, CR 0 例, PR 27 例, SD 35 例, PD 1 例, 影像评估有效率(CR+PR)为 42.9%(27/63), 疾病稳定率(CR+PR+SD)为 98.4%(62/63)。CT 测量 nCRT 前肿瘤体积为 $(58.8 \pm 24.4) \text{ cm}^3$, nCRT 后肿瘤体积为 $(46.6 \pm 25.7) \text{ cm}^3$, CT 测量肿瘤体积减小有效率为 47.6%(30/63)。

三、安全性评价

1. 围手术期治疗不良反应: 两组的血液系统不良反应主要包括中性粒细胞减少、贫血、血小板减少和肝功能异常, 其中 nCRT 组中性粒细胞数减少的总发生率高于直接手术组, 差异有统计学意义($P=0.005$); 非血液系统不良反应主要包括恶心、呕吐、腹泻、便秘、手足综合征及乏力, 程度以 1~2 级为主, 其中 nCRT 组恶心和乏力的总发生率均高于直接手术组, 差异均有统计学意义($P=0.003$, $P=0.001$)。除放射相关不良反应外, 两组血液系统及非血液系统的 3 级不良反应发生率均较低, 差异不具有统计学意义(均 $P>0.05$)。放射性胃炎/食管炎、放射性肺炎是 nCRT 组特有的不良反应, 总发生率分别为 52.4% 和 15.9%, 程度以 1~2 级为主。见表 3。

2. 两组手术相关并发症: nCRT 组胸腔积液和肺感染的发生率均高于直接手术组, 差异均有统计学意义($P=0.008$, $P=0.010$), 两组手术切口感染、吻合口出血、吻合口漏、腹腔感染和肠梗阻的发生率均不高, 差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 4。

四、病理结果

63 例 nCRT 组患者肿瘤退缩分级为: 0 级 11 例(17.5%), 1 级 20 例(31.7%), 2 级 28 例(44.4%), 3 级 5 例(7.9%); pCR 率为 17.5%(11/63), 病理总缓解率(0 级+1 级)为 49.2%(31/63)。96.8%(61/63) 的 nCRT 组患者达到 R₀切除, 高于直接手术组(87.0%, 60/69), 差异有统计学意义($\chi^2=4.199$, $P=0.040$)。nCRT 组与直接手术组每例患者标本淋巴结检出分别为 (27.6 ± 12.4) 枚和 (26.8 ± 14.6) 枚, 差异无统计学意义($t=-0.015$, $P=0.976$), 术后病理淋巴结转移率和淋巴结阳性率分别为 44.4%(28/63) 比 76.8%(53/69), 4.0%(70/1739) 比 21.9%(404/1847), 差异均有统计学意义($\chi^2=14.552$, $P<0.001$; $\chi^2=248.736$, $P<0.001$)。

五、生存情况

全组患者均获随访, 中位随访时间为 52 (27~77) 个月, nCRT 组与直接手术组的中位 DFS 分

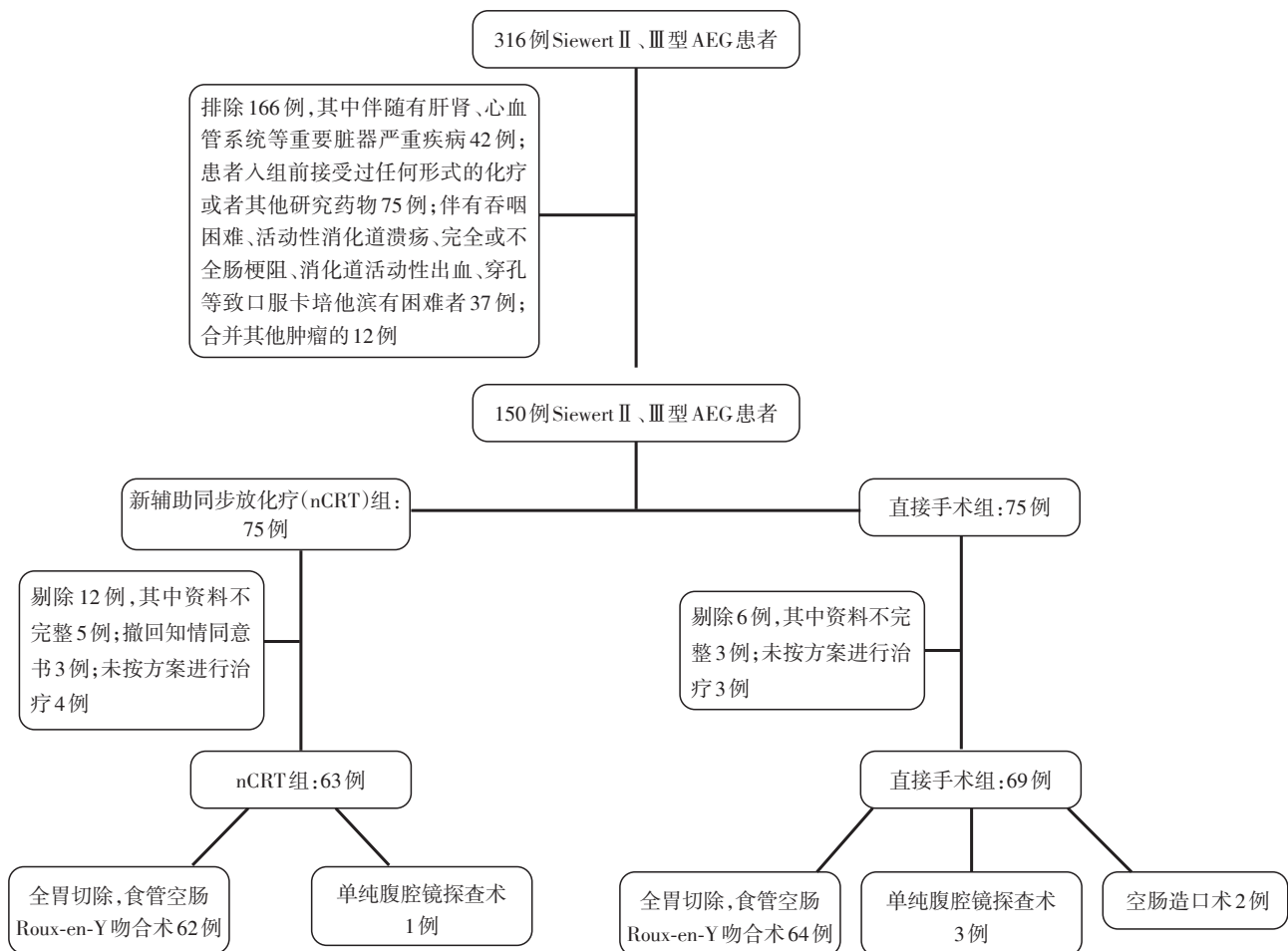


图1 本研究食管胃结合部腺癌(AEG)患者入组流程图

表2 新辅助同步放化疗组与直接手术组食管胃结合部腺癌患者一般临床特征的比较

临床特征	新辅助同步放化疗组(63例)	直接手术组(69例)	统计值	P值
年龄[岁, M(范围)]	64(43~75)	65(48~74)	Z=-0.376	0.708
性别[例(%)]			$\chi^2=0.014$	0.905
女	6(9.5)	7(10.1)		
男	57(90.5)	62(89.9)		
肿瘤长度[cm, M(范围)]	4.6(3.3~7.5)	4.4(3.0~7.7)	Z=-0.530	0.629
美国东部肿瘤协作组体力状况评分[例(%)]			$\chi^2=5.821$	0.054
0分	26(41.3)	19(27.5)		
1分	33(52.4)	37(53.6)		
2分	4(6.3)	13(18.8)		
HER-2表达[例(%)]			$\chi^2=1.285$	0.733
0	18(28.6)	19(27.5)		
1+	20(31.7)	28(40.6)		
2+(免疫荧光原位杂交阴性)	18(28.6)	16(23.2)		
3+(或免疫荧光原位杂交阳性)	7(11.1)	6(8.7)		
临床T分期[例(%)]			$\chi^2<0.001$	1.000
cT ₃	21(33.3)	23(33.3)		
cT ₄	42(66.7)	46(66.7)		
临床N分期[例(%)]			$\chi^2=0.967$	0.809
cN ₀	13(20.6)	16(23.2)		
cN ₁	20(31.7)	18(26.1)		
cN ₂	22(34.9)	23(33.3)		
cN ₃	8(12.7)	12(17.4)		

表3 新辅助同步放化疗组与直接手术组食管胃结合部腺癌患者围手术期治疗中不良反应发生情况的比较[例(%)]

不良反应	新辅助同步放化疗组(63例)				直接手术组(69例)				χ ² 值	P值
	例数	1级	2级	3级	例数	1级	2级	3级		
血液学毒性										
贫血	34(54.0)	30(47.6)	3(4.8)	1(1.6)	31(44.9)	23(33.3)	7(10.1)	1(1.4)	1.077	0.299
中性粒细胞数减少	41(65.1)	25(39.7)	12(19.0)	4(6.3)	28(40.6)	17(24.6)	10(14.5)	1(1.4)	7.923	0.005
血小板减少	18(28.6)	15(23.8)	3(4.8)	—	21(30.4)	16(23.2)	5(7.2)	—	0.055	0.815
肝功能异常	19(30.2)	17(27.0)	2(3.2)	—	16(23.2)	13(18.8)	3(4.3)	—	0.821	0.365
非血液学毒性										
恶心	51(81.0)	28(44.4)	19(30.2)	4(6.3)	39(56.5)	20(29.0)	15(21.7)	4(5.8)	9.060	0.003
呕吐	22(34.9)	13(20.6)	7(11.1)	2(3.2)	16(23.2)	10(14.5)	5(7.2)	1(1.4)	2.211	0.137
腹泻	19(30.2)	9(14.3)	6(9.5)	4(6.3)	16(23.2)	9(13.0)	4(5.8)	3(4.3)	0.821	0.365
便秘	12(19.0)	7(11.1)	3(4.8)	2(3.2)	12(17.4)	7(10.1)	4(5.8)	1(1.4)	0.061	0.805
手足综合征	24(38.1)	14(22.2)	6(9.5)	4(6.3)	22(31.9)	13(18.8)	8(11.6)	1(1.4)	0.560	0.454
乏力	47(74.6)	40(63.5)	7(11.1)	—	29(42.0)	26(37.7)	3(4.3)	—	14.306	0.001
放射性胃/食管炎	33(52.4)	9(14.3)	13(20.6)	11(17.5)	—	—	—	—	48.190	0.001 ^a
放射性肺炎	10(15.9)	7(11.1)	3(4.8)	—	—	—	—	—	11.580	0.009

注: *两组3级并发症发生率比较, $P=0.001$; 所有患者均未出现4级并发症

别为31与24个月,3年DFS分别为52.4%与39.1% ($P=0.049$); 两组中位OS分别为39与30个月,3年OS分别为63.4%与52.2% ($P=0.019$), 差异均有统计学意义, 见图2和图3。其中术前nCRT组27例复发转移患者中, 局部复发9例, 远处转移26例, 其中5例患者出现两处或两处以上复发转移; 直接手术组39例复发转移患者中, 局部复发19例, 远处转移28例, 其中7例患者出现两处或两处以上复发转移, 见表5。

表4 新辅助同步放化疗组与直接手术组食管胃结合部腺癌患者手术相关并发症发生情况的比较[例(%)]

手术相关并发症	新辅助同步放化疗组(63例)	直接手术组(69例)	χ^2 值	P值
切口感染	3(4.8)	2(2.9)	0.314	0.575
吻合口出血	1(1.6)	1(1.4)	0.004	0.948
吻合口漏	2(3.2)	1(1.4)	0.441	0.506
腹腔感染	0	1(1.4)	0.920	0.337
肠梗阻	2(3.2)	1(1.4)	0.441	0.506
胸腔积液	15(23.8)	5(7.2)	7.028	0.008
肺部感染	16(25.4)	6(8.7)	6.614	0.010

分析nCRT临床疗效与预后关系, 根据CT测量肿瘤体积减少率是否 $\geq 12.5\%$, 将63例nCRT组患者分为有效组(30例)与无效组(33例), 两组中位DFS分别为53与31个月, 3年DFS分别为56.6%与45.5% ($P=0.098$); 两组患者的中位OS分别为62与34个月, 3年OS为73.3%与51.5%, 差异有统计学

表5 新辅助同步放化疗组与直接手术组食管胃结合部腺癌患者术后复发和转移情况的比较[例(%)]

复发和转移	新辅助同步放化疗组(63例)	直接手术组(69例)	χ^2 值	P值
局部复发				
吻合口/残胃	4(6.3)	10(14.5)	2.303	0.129
局部软组织	5(7.9)	9(13.0)	0.906	0.341
远处转移				
肺	1(1.6)	0	1.104	0.293
肝	2(3.2)	7(10.1)	2.518	0.113
骨	1(1.6)	2(2.9)	0.255	0.614
脑	0	1(1.4)	0.920	0.337
腹膜	16(25.4)	13(18.8)	0.826	0.364
远处淋巴结	6(9.5)	5(7.2)	0.224	0.636

意义 ($P=0.038$), 见图4和图5。分析nCRT后肿瘤退缩分级与预后的关系, 0级、1级、2级与3级患者的3年DFS分别为81.8%、70.0%、44.4%与20.0% ($P=0.024$), 3年OS分别为81.8%、75.0%、48.1%与40.0% ($P=0.048$), 差异均有统计学意义, 见图6和图7。

讨 论

受脏器充盈程度及测量者选择最长径方法不同的影响, 目前对于进展期胃癌的临床分期以及新辅助治疗后的疗效评价, 常用的临床TNM分期以及RECIST分期等疗效评价手段都存在一定局限性。本中心选用新辅助治疗后CT测量体积减小率作为

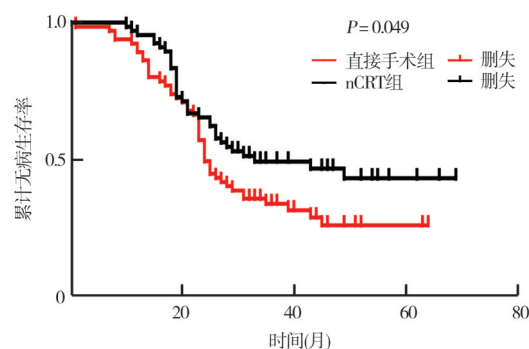


图2 新辅助同步放化疗组(nCRT)与直接手术组食管胃结合部腺癌患者无病生存曲线的比较

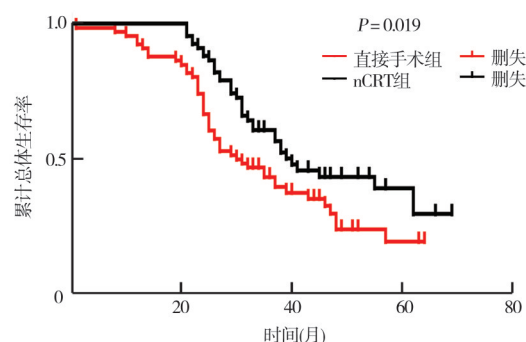


图3 新辅助同步放化疗组(nCRT)与直接手术组食管胃结合部腺癌患者总体生存曲线的比较

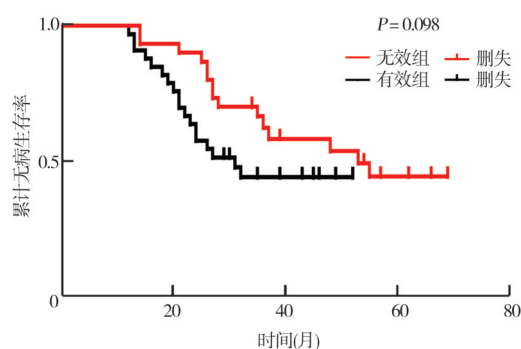


图4 临床疗效有效组与无效组食管胃结合部腺癌患者的无病生存曲线的比较

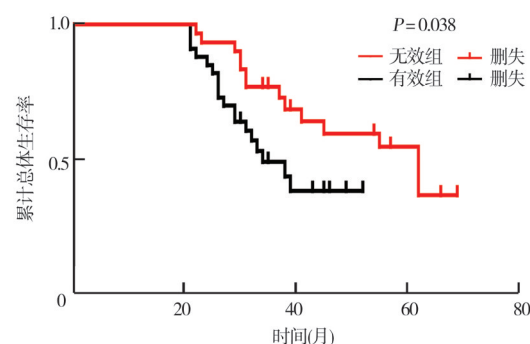


图5 临床疗效有效组与无效组食管胃结合部腺癌患者的总体生存曲线的比较

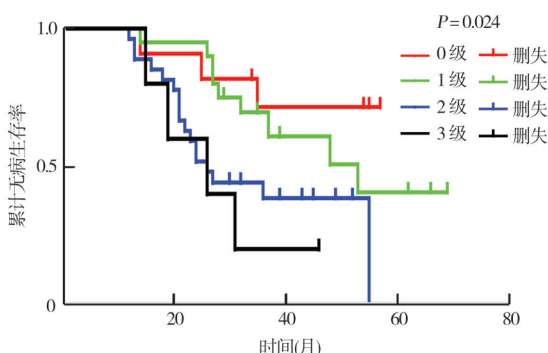


图6 不同病理退缩分级的食管胃结合部腺癌患者的无病生存曲线的比较

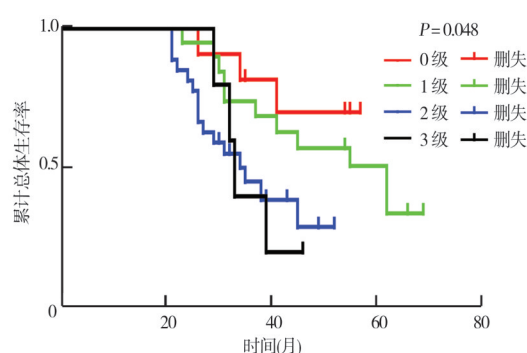


图7 不同病理退缩分级的食管胃结合部腺癌患者的总体生存曲线的比较

疗效判定指标;评定nCRT的有效率为47.6%,与病理有效率49.2%相比更为接近,以体积的测量、腹腔镜探查、胃镜描述以及病理HER-2结果对临床分期以及评价疗效的方法加以补充,可以更好地指导治疗、判断预后^[15,21]。

关于AEG术前放疗靶区勾画、照射剂量和照射范围等均存在较大差异^[22-24]。EORTC研究对AEG术前放疗靶区勾画进行了详细的阐述,但其推荐的高危淋巴结预防照射区域与NCCN指南亦存在一定的差异;该研究中CT模拟定位时均采用水充盈法,

主要以强化CT图像显示的病变部位增厚作为依据,参考上消化道造影和胃镜检查结果。经多种影像证实的个体化放疗可以实现较好的pCR率,有效降低淋巴结转移率,实现降期,增加R₀切除率,并降低急性放射性炎性反应的发生。

在降期方面,临床降期中胃癌判定为临床完全缓解是相对困难的,回顾pCR患者的术前检查,胃镜中存在瘢痕形成或黏膜纠集、甚至溃疡形成等描述,CT中均仍有胃壁增厚或强化增厚等表现,故pCR仍是胃癌新辅助治疗效果判定的重要标准,本

研究显示, AEG 行 nCRT 确实可以一定程度上提高 pCR 率; 同时发现, 治疗后 CT 测量肿瘤体积疗效评价有效及 pCR 均能减低患者的复发转移、延长生存时间。

然而, 化疗药物以及放疗剂量的选择并非影响 pCR 率的唯一因素^[25]。欧洲一项关于 AEG 接受 nCRT 后手术间隔时间对 pCR 率及手术相关安全性的研究显示, 3 091 例患者中有 906 例(29%) 患者获得 pCR, pCR 率主要与病理类型、手术和 nCRT 间隔时间长短以及 cT 分期有关; 该研究发现, 腺癌、手术和 nCRT 间隔时间 >13 周、cT 分期较早的患者更容易出现高 pCR 率; 然而同时发现, 间隔时间在 10~12 周和 15 周以上组的患者 30 d 或住院病死率显著增高, 在该研究中, AEG 患者手术与 nCRT 间隔时间 6~9 周的术后 pCR 率为 15%~17%, 与本研究结果相近^[26]。可见, 随着放化疗后等待时间的延长, 放化疗的效果获得进一步提升; 然而, 放化疗后可以导致照射区域器官纤维化, 等待时间越长、周围组织纤维化越重, 手术难度及时间都会得到一定程度的增加, 从而影响手术质量。安全性方面, 放射性炎症反应是影响术后恢复的主要因素, 结果中显示, nCRT 组患者的术后肺部感染和胸腔积液的发生仍主要考虑为术前放疗所致, 故 nCRT 患者, 术前应充分评估患者的肺功能及呼吸系统相关情况, 术后应早期对肺部进行相关检查, 以期早发现、早治疗。围手术期做好精准的营养治疗, 对有效减少新辅助治疗后患者的术后并发症有更好的改善作用^[17]。

基于食管腺癌 nCRT 成功的经验, AEG 接受 nCRT 的临床研究也层出不穷^[17-19, 27]。CROSS 和 POET 试验均证实了 nCRT 对 AEG 的患者控制复发转移和改善生存及生活质量的作用^[2, 6, 28-29]。从本研究中的结果中不难发现, nCRT 后局部复发的比率明显降低, 其多归功于局部放疗的剂量及模式的加入, 而局部的复发也多是胃癌或 AEG 最常见出现复发转移的部位, 故有效控制复发转移可能会更好的提高患者的生存期。同时分层分析发现应用 CT 测量肿瘤体积减少率和 NCCN 病理退缩分级是判断 nCRT 患者的预后的有效指标, 在临床实践中可进行推广。

总之, 本研究结果显示, nCRT 对局部进展期 Siewert II、III 型 AEG 患者的治疗有效且相对安全, 可作为一种标准的治疗模式进一步推广。同时, 未来如何进一步严格筛选患者, 明确生物学标记物等特征, 完善临床分期以及新辅助治疗效果评价标

准, 平衡放化疗效果与手术切除质量的关系, 优化进展期 AEG 患者围手术期治疗策略, 理性、客观地认识进展期 AEG 患者术前放化疗的价值, 为 AEG 患者提供科学有效的个体化治疗方案, 是我们继续努力的目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Brücher BL, Kitajima M, Siewert JR. Undervalued criteria in the evaluation of multimodal trials for upper GI cancers [J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(10): 497-506. DOI: 10.3109/07357907.2014.958497.
- [2] Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): long-term results of a controlled randomised trial [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 183-190. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.027.
- [3] Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Preoperative chemo (radio) therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(15): 3149-3158. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.05.029.
- [4] 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.
- [5] Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, et al. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 2983-2990. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.9070.
- [6] Shapiro J, van Lanschot J, Hulshof 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
- [7] Ge X, Zhao Q, Song Y, et al. Comparison of preoperative concurrent chemoradiotherapy with chemotherapy alone in patients with locally advanced siewert II and III adenocarcinoma of the esophagogastric junction [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(4): 502-508. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.11.026.
- [8] Zhao Q, Lian C, Huo Z, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy on patients with advanced gastric cancer: a multicenter randomized clinical trial [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(16): 5731-5745. DOI: 10.1002/cam4.3224.
- [9] Zhao Q, Li Y, Huang J, et al. Short-term curative effect of S-1 plus oxaliplatin as perioperative chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a prospective comparison study [J]. *Pharmazie*, 2017, 72(4): 236-240. DOI: 10.1691/ph.2017.6865.

- [10] Zhao Q, Li Y, Wang J, et al. Concurrent neoadjuvant chemoradiotherapy for siewert II and III adenocarcinoma at gastroesophageal junction[J]. Am J Med Sci, 2015, 349(6):472-476. DOI:10.1097/MAJ.0000000000000476.
- [11] Clancey JK. Karnofsky performance scale[J]. J Neurosci Nurs, 1995, 27(4):220.
- [12] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6):649-655.
- [13] Eisenhauer EA, Verweij J. 11 New response evaluation criteria in solid tumors: RECIST Guideline Version 1.1 [J]. Ejc Supplements, 2009, 7 (2) : 5. DOI: 10.1016/S1359-6349(09)70018-7.
- [14] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 7th ed. New York:Springer.2009.
- [15] 刘洋,赵群,李勇,等. 多层螺旋CT体积测量在进展期胃癌新辅助化疗疗效及预后判断中的价值[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(10): 837-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.10.004.
- [16] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) [J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2):113-123. DOI:10.1007/s10120-011-0042-4.
- [17] 赵群,李勇,于彬,等. 术后精准营养疗法对新辅助化疗后进展期胃癌患者术后恢复的效果观察[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(2): 127-132. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.02.009.
- [18] NCCN group. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric cancer (2014 Version I) [EB/OL]. [2014-05-30]. <http://www.nccn.org>.
- [19] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-181. DOI:10.1016/S1053-4296(03)00031-6.
- [20] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. Ann Surg, 2004, 240(2):205-213. DOI:10.1097/01.sla.0000133083.54934.
- [21] 赵群,李勇,王梁,等. MSCT对胃癌新辅助化疗疗效评估价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(1):43-46. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2019.01.008.
- [22] 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.
- [23] Burmeister BH, Smithers BM, Gebisi V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial [J]. Lancet Oncol, 2005, 6(9): 659-668. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70288-6.
- [24] 王军,张彦军,刘青,等. 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[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24(4): 367-371. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.04.003.
- [25] 田园,杨沛刚,李勇,等. 进展期胃癌新辅助治疗后病理完全缓解相关因素分析及风险预测模型建立[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(16): 829-834. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.16.688.
- [26] van der Werf LR, Dikken JL, van der Willik EM, et al. Time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal or junctional cancer: a nationwide study [J]. Eur J Cancer, 2018, 91:76-85. DOI:10.1016/j.ejca.2017.12.009.
- [27] Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(7): 681-692. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5.
- [28] Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(5): 385-391. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.2186.
- [29] Noordman BJ, Verdam M, Lagarde SM, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on health-related quality of life in esophageal or junctional cancer: results from the randomized CROSS trial [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(3): 268-275. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7718.

(收稿日期:2020-10-19)

(本文编辑:朱雯洁)

本文引用格式

田园,王强,王军,等. 新辅助同步放化疗联合手术对比直接手术治疗 Siewert II、III 型食管胃结合部腺癌随机对照试验的远期预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(2): 128-137. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201019-00565.