

## Siewert II 型食管胃结合部腺癌新辅助化疗前经内镜注射纳米碳标记肿瘤上界预切点及淋巴示踪的临床意义

曹养辉 张俊立 马鹏飞 刘晨宇 李森 张习杰 韩广森 赵玉洲

郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)普通外科 450008

通信作者:赵玉洲, Email: Yuzhouzhao@126.com

### Endoscopic marking of upper tumor resection margin and lymphatic drainage before neoadjuvant chemotherapy in Siewert type II adenocarcinoma of esophagogastric junction

Cao Yanghui, Zhang Junli, Ma Pengfei, Liu Chenyu, Li Sen, Zhang Xijie, Han Guangsen, Zhao Yuzhou

**【摘要】** 目的 探讨 Siewert II 型食管胃结合部腺癌新辅助化疗前经内镜注射纳米碳标记肿瘤上界预切点及淋巴示踪的临床意义。方法 采用回顾性队列研究方法。分析 2017 年 6 月至 2020 年 6 月期间,河南省肿瘤医院接受新辅助化疗并行 D<sub>2</sub>根治术的 81 例 Siewert II 型食管胃结合部腺癌患者临床资料,根据新辅助化疗前是否在内镜下应用纳米碳淋巴示踪技术,将全组患者分为纳米碳示踪组(39 例)和常规手术组(42 例)。观察两组的手术情况、上切缘长度及淋巴结获取情况。结果 两组患者手术时间、术中出血量的差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。纳米碳示踪组食管上切缘长度长于常规手术组,差异有统计学意义[(3.8±0.5) cm 比 (2.8±0.5) cm,  $t=8.696$ ,  $P<0.001$ ]。两组患者在淋巴结检出时间、总体淋巴结检出数目、第 1 站淋巴结数目、第 2 站淋巴结数目及下纵隔淋巴结数的差异有统计学意义(均  $P<0.01$ ),但总体和下纵隔阳性淋巴结数的差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。结论 Siewert II 型食管胃结合部腺癌新辅助化疗前经内镜注射纳米碳淋巴示踪剂标记肿瘤上界预切点及淋巴示踪安全、可行、有效。

**【关键词】** 食管胃结合部腺癌; 新辅助化疗; 纳米碳; 切缘; 淋巴结

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。我国是胃癌高发国家,不同于胃癌的发病率逐渐下降,近年来,食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)在全世界范围内的发病率逐渐上升<sup>[2-3]</sup>。根治性手术是治愈胃癌的最重要手段,但大部分患者确诊时已为进展期。研究显示,进展期胃癌行术前新辅助化疗能够提高胃癌的可切除性、改善患者预后,同时并不增加术后并发症的发生率<sup>[4-6]</sup>。因此,越来越多的进展期患者开始接受进行术前治疗。新辅助化疗带来患者生存获益的同时,也会减少胃癌术后淋巴结检出数,可能影响患者化疗效果及预后的判断;对于化疗后肿瘤退缩较好

的患者,化疗后肿瘤无残留或仅有少量残留时,术中如何对患者新辅助化疗前肿瘤边界进行准确判断较为困难<sup>[7]</sup>。对于 Siewert II 型 AEG 患者,因其肿瘤位置的特殊性,如果上切食管长度较长,会造成吻合困难、吻合口张力较高等困境,增加术后吻合口漏的风险;如上切食管长度较短,则会导致切缘阳性或切缘长度不足,增加术后患者肿瘤局部复发的风险。

如何确保新辅助化疗后 Siewert II 型 AEG 食管切缘的安全性及术后淋巴结检出数,成为临床医生关注的重点。有研究者在临床中采取双镜联合技术来确保肿瘤切缘的安全性,

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200831-00505

收稿日期 2020-08-31 本文编辑 朱雯洁

引用本文:曹养辉,张俊立,马鹏飞,等. Siewert II 型食管胃结合部腺癌新辅助化疗前经内镜注射纳米碳标记肿瘤上界预切点及淋巴示踪的临床意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(9): 819-822. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200831-00505.



但受制于此类手术需要多学科合作,对手术团队协调性有较高要求;且此种技术仅适用于胃部分切除或楔形切除术<sup>[8]</sup>。因此,还需要寻找能在临床中被广泛应用、更简单的技术。

纳米碳具有高度的淋巴趋向性及局部滞留性等优势,注射到肿瘤局部组织后,可使周围淋巴结染成黑色<sup>[9-10]</sup>。这有利于术后患者淋巴结检出数的提高,从而利于术后分期的制定及评价预后。同时,纳米碳还具有停留时间长、安全的优点,因此,纳米碳示踪技术已被广泛应用于各种肿瘤根治手术<sup>[11-14]</sup>。本团队在 Siewert II 型 AEG 新辅助化疗前经内镜注射纳米碳淋巴示踪剂标记肿瘤上界预切点,在临床中取得了较好的结果,现报道如下。

### 一、资料与方法

1. 一般资料:本研究采用回顾性队列研究方法。病例纳入标准:(1)新辅助化疗前胃镜病理学检查明确为 AEG;(2)新辅助化疗前分型为 Siewert II 型;(3)行根治性全胃切除术;(4)术后淋巴结总数目 $\geq 16$ 枚。排除标准:(1)术前影像学发现转移;(2)术中探查发现腹膜、网膜、肠系膜等转移者;(3)术前合并肿瘤梗阻、出血、穿孔者;(4)术前接受放疗或靶向治疗者;(5)合并有其他原发肿瘤或既往有其他部位恶性肿瘤病史者。根据上述纳、排标准,收集 2017 年 6 月至 2020 年 6 月河南省肿瘤医院普通外科接受 D<sub>2</sub>根治术并行术前新辅助化疗的 81 例 Siewert II 型 AEG 患者临床资料,39 例新辅助化疗前内镜下应用纳米碳淋巴示踪技术,设为纳米碳示踪组;42 例未使用纳米碳淋巴示踪技术,设为常规手术组。两组患者临床病理资料对比差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。本研究通过医学伦理委员会审批(审批号:2015ct096)。患者及家属均签署知情同意书。

表 1 纳米碳淋巴示踪组与常规手术组食管胃结合部腺癌患者的基线资料比较

| 基线资料                          | 纳米碳示踪组<br>(39 例) | 常规手术组<br>(42 例) | 统计值            | P 值   |
|-------------------------------|------------------|-----------------|----------------|-------|
| 性别[例(%)]                      |                  |                 | $\chi^2=0.249$ | 0.618 |
| 男                             | 28(71.8)         | 28(66.7)        |                |       |
| 女                             | 11(28.2)         | 14(33.3)        |                |       |
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )       | 65.5 $\pm$ 9.8   | 63.3 $\pm$ 9.9  | $t=0.993$      | 0.324 |
| 肿瘤大小[例(%)]                    |                  |                 | $\chi^2=0.001$ | 0.973 |
| <5 cm                         | 15(38.5)         | 16(38.1)        |                |       |
| $\geq 5$ cm                   | 24(61.5)         | 26(61.9)        |                |       |
| 肿瘤退缩分级<br>[例(%)] <sup>a</sup> |                  |                 | $Z=0.332$      | 0.740 |
| 完全退缩                          | 3(7.7)           | 2(4.8)          |                |       |
| 中等退缩                          | 8(20.5)          | 11(26.2)        |                |       |
| 轻微退缩                          | 19(48.7)         | 21(50.0)        |                |       |
| 无退缩                           | 9(23.1)          | 8(19.0)         |                |       |
| 肿瘤病理分期[例(%)]                  |                  |                 | $Z=0.104$      | 0.917 |
| I                             | 6(15.4)          | 5(11.9)         |                |       |
| II                            | 9(23.1)          | 10(23.8)        |                |       |
| III                           | 13(33.3)         | 18(42.9)        |                |       |
| IV A                          | 11(28.2)         | 9(21.4)         |                |       |

注:<sup>a</sup>采用肿瘤退缩分级(TRG)Mandard 标准<sup>[15]</sup>

2. 新辅助化疗方法:所有患者术前经多学科团队讨论决定行术前新辅助化疗,化疗方案根据患者年龄、肿瘤分期及体力状态选择。方案包括:替吉奥+奥沙利铂、氟尿嘧啶+多西他赛+奥沙利铂(FLOT),疗程 2~4 周期。新辅助化疗 2 周期进行疗效评估并根据多学科讨论结果继续化疗或行手术治疗,新辅助化疗时程 $\leq 2$ 个月。

3. 手术方案:所有患者均采用三阶段全胃切除加 D<sub>2</sub>淋巴结清扫完成胃癌 D<sub>2</sub>根治术<sup>[16]</sup>。消化道重建采用食管空肠 Roux-en-Y 吻合,所有手术均为同一治疗组手术医生完成。

4. 纳米碳标记:(1)纳米碳示踪组:新辅助化疗前行胃镜检查,在肿瘤口侧旁开 2 cm 处选取 2~3 个点,将纳米碳混悬液(卡纳琳,重庆莱美药业有限公司,每支 0.5 ml,25 mg)注射至黏膜下层并停留数秒再拔出注射器针头;同法在肿瘤肛侧旁开肿瘤 1 cm 注射纳米碳悬浮液 3~4 个点;每点注射纳米碳悬浮液约 0.15 ml。(2)常规手术组:所有患者新辅助化疗前均未行胃镜检查并纳米碳示踪剂标记。

5. 术中肿瘤上界预切点确认:(1)纳米碳示踪组:游离食管周围组织后可见到食管外膜被新辅助化疗前注射的纳米碳示踪剂晕染,见图 1,晕染开的纳米碳直径约 2 cm,视原发肿瘤大小,选择在纳米碳显影区中点至其上方 2 cm 范围离断食管。(2)常规手术组:游离食管周围组织后,术者感受肿瘤上界位置,在肿瘤上方 2~3 cm 处离断食管。

6. 上切点测量及淋巴结检出:标本离体后由专人进行上切缘测量及淋巴结分拣并分组登记,一般食管-空肠吻合口选用直径 24 mm 或 25 mm 管型吻合器进行吻合,吻合器切缘长度一般取 1 cm,上切缘记录方法为:剖开标本(见图 2),标尺测量标本食管切缘,上切缘长度记录为标本上切缘测量值+1 cm(见图 3)。将所有手术标本及分检淋巴结甲醛固定后全部送病理检查。

7. 观察指标:记录上切缘长度、淋巴结数目、淋巴结检出时间、阳性淋巴结数、第 1 站淋巴结数、第 2 站淋巴结数及下纵隔淋巴结数。所有淋巴结数目均为术后病理标本淋巴结数目,其中第 1 站淋巴结包括第 1~7 组,第 2 站淋巴结包括第 8a、9+/-10、11、12a、19、20、110、111 组淋巴结;下纵隔淋巴结包括第 19、20、110、111 组淋巴结。

8. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;偏态分布的计量资料以  $M$ (范围)表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法;等级资料比较采用非参数秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 二、结果

两组患者手术时间、术中出血量的差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。纳米碳示踪组食管上切缘长度长于常规手术组,差异有统计学意义( $t=8.696, P < 0.001$ )。两组患者在淋巴结检出时间、总体淋巴结检出数目、第 1 站淋巴结数目、第 2 站淋巴结数目及下纵隔淋巴结数的差异有统计学意义

(均  $P < 0.01$ ), 但总体阳性淋巴结数目的差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 下纵隔淋巴结无阳性。见表 2。

### 三、讨论

已有研究发现, AEG 近端食管切缘阳性率高达 13.7%~23.8%, AEG 局部病期偏晚及经腹手术是食管切缘阳性的相关不良因素<sup>[17-18]</sup>。因此, 术中保证足够的上切缘为临床医生经常关注的重点。本研究在新辅助化疗前经内镜使用纳米碳淋巴示踪剂对患者肿瘤上界预切点进行标记, 可有效避免这一情况的发生。术前因纳米碳充分晕染, 术中游离食管后可见纳米碳黑染的食管预切点, 视新辅助化疗前肿瘤位置及大小, 我们只需在黑染的纳米碳显影区中点至其上方 2 cm 范围离断食管即可获得较为满意的食管切缘, 同时不会切除过多的食管。

淋巴结的清扫数目及术后病理阳性淋巴结数目对患者术后病理学的精准分期起关键作用, 淋巴结检出数目越多, 患者的病理分期越准确, 从而对患者预后的预测也越准确<sup>[19-20]</sup>。目前第 8 版国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会 (UICC/AJCC) 胃癌 TNM 分期中所推荐的送检淋巴结数目  $\geq 16$  枚<sup>[21-22]</sup>; 而对于进展期胃癌患者, 术中应检获  $> 29$  枚淋巴结才能最大程度改善患者预后<sup>[18]</sup>。然而, 随着术前新辅助治疗的开展, 接受新辅助治疗的患者术后淋巴结获取数目较直接手术者减少, 淋巴结数目减少的原因在于: 新辅助治疗后化疗药物会引起淋巴结组织中肿瘤细胞及正常淋巴结组织变性、纤维化, 造成淋巴结与周围组织鉴别困难<sup>[23]</sup>。另一方面行新辅助治疗患者多合并淋巴结融合成团的现象, 影响术后淋巴结数目的判断。在患者新辅助化疗药物应用前注射纳米碳淋巴

示踪剂, 使胃周围淋巴结短时间内充分显影, 且纳米碳显影稳定性较好, 并不会因新辅助化疗后淋巴结组织变性、纤维化而影响其继续显影。

Siewert II 型 AEG 下纵隔淋巴结转移率为 11.4%, 但当肿瘤侵犯食管长度  $> 2$  cm 时, 下纵隔淋巴结转移率显著增加至 24.3%<sup>[24]</sup>; 因此, 下纵隔淋巴结清扫能使 Siewert II 型 AEG 患者获得明显的生存获益。新辅助化疗前注射纳米碳使淋巴结充分显影, 增加了患者术后下纵隔淋巴结检出数, 虽然本研究的下纵隔淋巴结未检出阳性, 相信随着样本量的增加, 下纵隔淋巴结清扫数目越多, 越能使 Siewert II 型 AEG 患者获得明显的生存获益。此外, 虽然患者总体阳性淋巴结差异无统计学意义, 但因总体淋巴结检出数目的提升提高了患者病理分期的准确性, 有利于患者的预后评估, 从而使患者远期生存获益。

受制于肿瘤的异质性, 并不是所有患者都能从相同的化疗方案中获益, 如 Lauren 分型弥漫型或混合型进展期胃癌或 AEG, SOX 方案更具优势<sup>[25]</sup>。本研究受制于样本量较少, 不能对不同化疗方案、不同化疗周期的患者进行分层统计分析, 但整体来看, FLOT 方案在肿瘤的缩瘤、淋巴结退缩等方面更具优势, 具体结果仍需后期增加样本量后再加以统计、分析。

综上, Siewert II 型 AEG 新辅助化疗前经内镜注射纳米碳淋巴示踪剂标记肿瘤上界预切点, 不仅使食管切缘得以保证, 还可以提高术后淋巴结检出数, 有利于患者进行化疗效果评价及预后判定, 具有临床推广价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

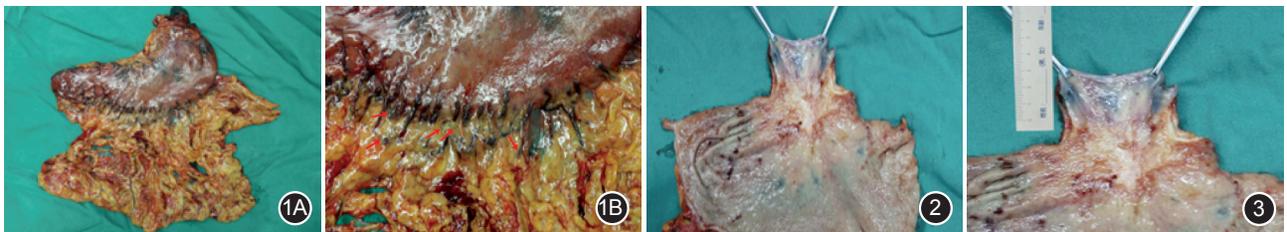


图 1 标本浆膜面可见纳米碳黑染 1A. 整体图; 1B. 放大图 (箭头示纳米碳黑染淋巴结) 图 2 食管预切点纳米碳标记显影情况 图 3 测量标本上切缘长度

表 2 纳米碳淋巴示踪组与常规手术组食管胃结合部腺癌患者手术和病理情况的对比

| 手术和病理情况                         | 纳米碳示踪组 (39 例)    | 常规手术组 (42 例)     | 统计值        | P 值      |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------|----------|
| 手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$ )    | 148.7 $\pm$ 28.7 | 140.4 $\pm$ 23.3 | $t=1.446$  | 0.088    |
| 术中出血量 [ml, $M$ (范围)]            | 200(100~200)     | 200(100~300)     | $Z=0.996$  | 0.319    |
| 上切缘长度 (cm, $\bar{x} \pm s$ )    | 3.8 $\pm$ 0.5    | 2.8 $\pm$ 0.5    | $t=8.696$  | $<0.001$ |
| 淋巴结检出时间 (min, $\bar{x} \pm s$ ) | 17.0 $\pm$ 3.4   | 20.7 $\pm$ 4.2   | $t=4.297$  | $<0.001$ |
| 淋巴结检出数目 (枚, $\bar{x} \pm s$ )   |                  |                  |            |          |
| 总体                              | 33.2 $\pm$ 10.3  | 22.0 $\pm$ 6.6   | $t=5.784$  | $<0.001$ |
| 第 1 站                           | 19.7 $\pm$ 5.2   | 12.2 $\pm$ 4.5   | $t=7.015$  | $<0.001$ |
| 第 2 站                           | 13.5 $\pm$ 6.3   | 9.9 $\pm$ 3.1    | $t=3.212$  | 0.002    |
| 下纵隔                             | 5.5 $\pm$ 1.6    | 2.2 $\pm$ 1.2    | $t=10.514$ | $<0.001$ |
| 阳性淋巴结数目 [枚, $M$ (范围)]           | 2(0~7)           | 2(0~5)           | $Z=0.374$  | 0.708    |

## 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] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Liu K, Yang K, Zhang W, et al. Changes of esophagogastric junctional adenocarcinoma and gastroesophageal reflux disease among surgical patients during 1988-2012: a single-institution, high-volume experience in China[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(1):88-95. DOI:10.1097/SLA.0000000000001148.
- [4] 赵林勇, 胡建昆. 新辅助治疗在食管胃结合部腺癌中的应用[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(9):1025-1029. DOI:10.7507/1007-9424.201905119.
- [5] 言成一, 陈龙奇. 回眸 2019——聚焦食管胃结合部肿瘤的外科治疗[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(1):20-25. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.004.
- [6] 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.
- [7] Markar SR, Noordman BJ, Mackenzie H, et al. Multimodality treatment for esophageal adenocarcinoma: multi-center propensity-score matched study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3):519-527. DOI:10.1093/annonc/mdw560.
- [8] 丁卫星. 双镜联合技术在胃肿瘤治疗中的应用价值[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(5):322-323. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.05.004.
- [9] Li Z, Ao S, Bu Z, et al. Clinical study of harvesting lymph nodes with carbon nanoparticles in advanced gastric cancer: a prospective randomized trial[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14:88. DOI:10.1186/s12957-016-0835-3.
- [10] 谢萍, 谢永美, 宋鑫, 等. 亲水性接枝纳米炭的制备及其淋巴靶向特性的研究[J]. *华西药理学杂志*, 2006, 21(4):337-339. DOI:10.3969/j.issn.1006-0103.2006.04.006.
- [11] 洪强, 汪勇, 王建军, 等. 术前胃镜下注射法纳米碳淋巴结示踪技术在腹腔镜胃癌根治术中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(2):123-126. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.02.009.
- [12] 王晓鹏, 郭进, 李渊, 等. 达芬奇机器人辅助联合纳米碳在进展期胃癌根治术中的应用[J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 33(1):8-10. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2018.01.003.
- [13] 赵玉洲, 韩广森, 李剑, 等. 纳米碳显影联合动脉血管入路法在直肠癌淋巴结分检中的技术优势分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(6):680-683. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.06.018.
- [14] Zhang C, Lei S, Zhang Z, et al. Evaluation of the clinical value of carbon nanoparticles as lymph node tracer in differentiated thyroid carcinoma requiring reoperation [J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(1):68-74. DOI:10.1007/s10147-015-0855-y.
- [15] Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations [J]. *Cancer*, 1994, 73(11):2680-2686. DOI:10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cnrcr2820731105>3.0.co;2-c.
- [16] 赵玉洲, 韩广森, 任莹坤, 等. 三阶段全胃切除+D<sub>2</sub>淋巴结清扫在胃癌治疗中的临床研究[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(2):101-104. DOI:10.3969/j.issn.1673-548X.2012.02.030.
- [17] Gao F, Chen J, Wang T, et al. Incidence of microscopically positive proximal margins in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e88010. DOI:10.1371/journal.pone.0088010.
- [18] Bissolati M, Desio M, Rosa F, et al. Risk factor analysis for involvement of resection margins in gastric and esophagogastric junction cancer: an Italian multicenter study[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1):70-82. DOI:10.1007/s10120-015-0589-6.
- [19] Woo Y, Goldner B, Ituarte P, et al. Lymphadenectomy with optimum of 29 lymph nodes retrieved associated with improved survival in advanced gastric cancer: a 25, 000 - patient international database study[J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 224(4):546-555. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.015.
- [20] 刘宏根, 梁寒, 邓靖宇, 等. 淋巴结转移率对淋巴结清扫不足 15 枚胃癌患者预后评估的价值[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(2):151-154. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.02.016.
- [21] In H, Ravetch E, Langdon-Embry M, et al. The newly proposed clinical and post-neoadjuvant treatment staging classifications for gastric adenocarcinoma for the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(1):1-9. DOI:10.1007/s10120-017-0765-y.
- [22] Jaffe A, Ajani Hi, Takeshi Sano, et al. *AJCC Cancer Staging Manual: Stomach* [M]. 8th edition. New York: Springer, 2017.
- [23] 赵志强, 李双喜, 李子禹, 等. 新辅助治疗对局部进展期胃上部癌 D<sub>2</sub>根治术淋巴结获取的影响[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(4):372-376. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.04.010.
- [24] 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.
- [25] Xu R, Wang ZQ, Shen L, et al. S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line treatment for advanced diffuse-type or mixed-type gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, phase 3 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 Suppl 15: S4017. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4017.