

· 述评 ·

食管胃结合部腺癌的临床研究热点

苏向前 杨宏

【摘要】 尽管近年来食管胃结合部腺癌(AEG)在发达国家的发病率呈逐渐上升趋势,对于进展期 AEG,如何选择最佳治疗方案仍然充满争议。手术是可切除 AEG 的主要治疗手段,根据不同的 Siewert 分型选择不同的手术方式,但单纯手术治疗的效果仍无法令人满意。多学科综合治疗可改善 AEG 患者的生存情况,但在具体治疗模式的选择上不同地区之间存在较大差异。如围术期化疗已成为多数欧洲国家的标准治疗,术前同步放化疗在美国更被医师推崇。今后还需要更多具有针对性的研究来确定 AEG 的最佳治疗方案,以及化疗、放疗配合手术序贯治疗的最优流程,并进一步明确靶向治疗在可切除 AEG 中的作用。

【关键词】 食管胃结合部肿瘤,腺癌; Siewert 分型; 手术策略; 多学科综合治疗

基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)(2014AA020603);国家自然科学基金(81272766);首都临床特色应用研究(Z121107001012130);北京市医院管理局临床医学发展专项(XM201309)

Clinical research hotspots on adenocarcinoma of esophagogastric junction Su Xiangqian, Yang Hong. Fourth Department of Gastrointestinal Cancer Center, Beijing Cancer Hospital & Institute, Peking University Cancer Hospital, Peking University School of Oncology, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China Corresponding author: Su Xiangqian, Email: suxiangqian@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Despite increasing incidence of adenocarcinoma of esophagogastric junction (AEG) in developed countries, the optimal therapeutic approach for locally advanced disease remains controversial. Surgery is still the primary treatment for resectable AEG, surgical strategies of AEG are selected according to Siewert classification, but outcomes are dismal with surgery alone. Although multidisciplinary therapy can improve the survival of patients, there is a significant difference in the specific practices among the different regions. Perioperative chemotherapy is the standard method in most European countries, whereas preoperative chemoradiotherapy is favored in the

United States. Further studies focusing on AEG are needed to determine the optimal therapeutic strategy and the ideal sequence of chemotherapy and radiation with respect to surgery, and to clarify the role of emerging targeted therapies in resectable AEG.

【Key words】 Esophagogastric junction neoplasms, adenocarcinoma; Siewert classification; Surgical strategies; Multidisciplinary therapy

Fund program: National High-tech Research & Development Program Of China (863 Program) (2014AA020603); National Natural Science Foundation of China (81272766); Clinical Distinctive Application Program of the Capital (Z121107001012130); Special Funds for Development of Clinical Medicine of Beijing Municipal Administration of Hospitals (XM201309)

近年来食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)在西方发达国家的发病率呈显著上升趋势^[1]。由于该类型肿瘤解剖位置的特殊性,长期以来一直缺乏统一的定义和分型,并且 AEG 此前未被作为一种独立的疾病看待,专门针对 AEG 的临床研究相对匮乏,常常包含在胃癌或食管癌的相关研究中,导致不同研究所得的结果之间缺乏可比性。因此, AEG 在最佳治疗方案的选择上仍然存在较多争议。随着 Siewert 分型理论的提出和实践, AEG 的外科治疗日趋规范,根据分型合理选择手术路径和切除范围目前已成为外科专家的共识。在 Siewert 分型的基础上,针对 AEG 来自不同国家、不同研究的结果更具有可比性,为 AEG 的外科和综合治疗提供越来越多的证据和参考。

1 AEG 的外科治疗

1.1 基于 Siewert 分型合理选择手术方案

Siewert 分型将肿瘤中心距离食管胃结合部近端和远端 5 cm 以内的腺癌统称为 AEG,并根据肿瘤中心与食管胃结合部的距离将其分为 3 个亚型^[2]。

I 型:远端食管腺癌,肿瘤中心位于距离食管胃结合部近端 1~5 cm; II 型:贲门癌,肿瘤中心位于距离食管胃结合部近端 1 cm 和远端 2 cm; III 型:贲门下

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.11.001

作者单位:100142 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胃肠肿瘤中心四病区 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

通信作者:苏向前, Email: suxiangqian@bjmu.edu.cn

癌,肿瘤中心位于距离食管胃结合部远端 2~5 cm,且侵犯食管胃结合部。不同的亚型具有不同的临床病理学特征,并选择不同的手术路径和切除范围。

荷兰一项随机对照研究在 Siewert I 型和 II 型患者中比较了右侧开胸入路和经食管裂孔入路手术的优劣,其结果显示:虽然右侧开胸入路并发症发生率较高,但该入路显现出改善患者生存的趋势^[3]。进一步亚组分析结果显示:对于 Siewert I 型患者,右侧开胸入路可将患者 5 年总生存率提高 14%^[3]。限于该研究样本量仍偏少,两组患者生存情况比较,差异无统计学意义,但研究结果仍强烈推荐对于 Siewert I 型 AEG,经右侧开胸入路进行彻底纵隔淋巴结清扫十分必要;而对于 Siewert II 型 AEG,开胸清扫并无必要,故不推荐右侧开胸入路。日本一项随机对照研究在 Siewert II 型和 III 型患者中比较了左侧胸腹联合入路和经食管裂孔入路手术的疗效^[4]。其研究结果显示:左侧胸腹联合入路在患者生存方面并无优势,相反带来更高的术后并发症发生率。因此,对于 Siewert II 型和 III 型 AEG,首选经食管裂孔入路手术,不推荐开胸手术。基于上述两项研究结果,对于 Siewert I 型 AEG,推荐经胸手术入路行食管次全切除联合近端胃大部切除术,并进行彻底的纵隔淋巴结清扫;而对于 Siewert II 型和 III 型 AEG,推荐经腹行全胃切除联合腹腔 D₂ 淋巴结清扫,并经食管裂孔行远端食管切除和下纵隔淋巴结清扫,可减少手术创伤,降低术后并发症的发生。但是当肿瘤侵犯远端食管 >3 cm 时,由于经食管裂孔入路手术难以获得充分的食管切缘,此时常需联合开胸手术以达到 R₀ 切除。

1.2 AEG 的腹腔镜治疗

自世界首例腹腔镜辅助远端胃切除术 1994 年由 Kitano 成功报道以来,腹腔镜胃癌外科近年来取得日新月异的发展。目前腹腔镜远端胃切除术在早期胃癌的近期和远期疗效均已明确,成为治疗早期胃癌的标准手术方式之一^[5-6]。随着腹腔镜技术和经验的不断积累,尤其是腹腔镜下淋巴结清扫和消化道重建技术的不断改进和成熟,腹腔镜手术被逐渐应用到进展期胃癌,手术方式亦由远端胃大部切除扩展到全胃切除。目前专门针对腹腔镜在 AEG 应用的文献相对较少,多数包含在研究腹腔镜全胃切除的文献中。Lee 等^[7]对 120 例腹腔镜辅助全胃切除术(laparoscopic-assisted total gastrectomy, LATG)和 228 例开腹全胃切除术(open total gastrectomy, OTG)患者的疗效进行比较,两组患者近端胃癌占比

分别为 71.7% 和 59.2%,其研究结果显示:LATG 虽然手术时间延长,但术后肛门排气时间和进食流质食物时间明显少于 OTG;进一步配对分析结果显示:腹腔镜手术并未增加术后并发症风险,且远期疗效与开腹手术相当。Bo 等^[8]同样配对比较了 117 例 LATG 和 117 例 OTG 在进展期胃癌患者中的临床疗效,两组患者近端胃癌百分比分别占 54.7% 和 55.6%,其研究结果显示:LATG 除手术时间延长外,术中出血量、术后镇痛时间和术后住院时间均明显优于 OTG,且 LATG 术后早期并发症发生率有所下降,而 5 年总生存率两组患者比较,差异无统计学意义。

由于 LATG 需借助腹部小切口在直视下完成食管空肠吻合,对于一些特殊体型或超重的患者,小切口下术野暴露非常困难,一定程度上增加了吻合的难度和风险。随着吻合技术的进一步发展,在腹腔内完成全部吻合的全腹腔镜全胃切除术(totally laparoscopic total gastrectomy, TLTG)得以实现,TLTG 不但克服了小切口视野差、操作困难的缺点,并且使手术变得更加微创、美观,近年 TLTG 在韩国和日本获得较多应用,初步结果显示出较好的临床疗效。Kim 等^[9]比较了 90 例 TLTG 和 23 例 LATG 在早期 AEG 患者中的疗效,其研究结果显示:两组患者在手术时间、术后肛门排气时间、进食流质食物时间及术后并发症发生率、住院时间方面比较,差异均无统计学意义。这说明 TLTG 应用于早期 AEG 安全、可行。该研究团队还比较了 139 例 TLTG 和 207 例 OTG 胃癌(分期 ≤ T3N2 期)患者的疗效,其研究结果显示:TLTG 手术时间无明显延长,而术后肛门排气时间、进食流质食物时间及术后住院时间明显缩短,TLTG 术后并发症发生率更低,清扫淋巴结数目更多^[10]。虽然近年腹腔镜在 AEG 的外科治疗中得到更多的重视和应用,但由于多数结果均基于证据级别不高的回顾性研究,目前专门针对腹腔镜在 AEG 应用的临床研究依然缺乏,故其安全性和远期疗效仍有待多中心随机对照研究结果的支持。

2 AEG 的多学科综合治疗

外科手术目前仍然是可切除 AEG 的首选治疗,但多数 AEG 在确诊时已为进展期,单纯手术疗效有限,5 年总生存率仅为 25%^[11]。因此,迫切需要多学科综合治疗理念来改变现状。对于进展期 AEG,欧洲国家学者多采纳围术期给予化疗的观点,而美国学者更倾向于选择术前同步放化疗。已有的研究结果显示:上述治疗策略均可在一定程度上提高手

术的临床疗效,改善患者的远期生存情况^[12]。但不论选择何种综合治疗理念,其临床证据都非常有限,亟待更多临床研究的支持。

2.1 AEG 的围术期化疗

AEG 围术期化疗的证据主要来源于 3 项随机对照研究。英国一项研究纳入 802 例食管癌和 AEG(占 66%)患者,围术期化疗组术前给予顺铂和氟尿嘧啶方案化疗两周期,其研究结果显示:术前化疗组患者 R₀/R₁ 手术切除率明显高于单纯手术组(60%比 54%, $P < 0.05$)。最新随访结果显示:前者中位生存时间亦明显长于后者(16.8 个月比 13.3 个月, $P < 0.05$)^[13]。英国 MAGIC 研究选择 II 期及以上的胃癌和食管腺癌患者,比较围术期化疗和单纯手术治疗的临床疗效,研究共纳入 503 例患者,其中 AEG 占 26%,化疗方案为 ECF(表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶)术前及术后各 3 个周期,其研究结果显示:围术期化疗可提高 R₀ 手术切除率(79%比 69%, $P < 0.05$),且中位随访时间为 49 个月,可显著改善总生存率(36%比 23%, $P < 0.05$)和无病生存率(30%比 17%, $P < 0.05$)^[14]。法国 ACCORD007 研究由于纳入的主要为 AEG 患者(占 75%),故该研究提供了目前 AEG 围术期化疗的最有力证据^[15]。这项研究共纳入 224 例 AEG 和胃癌患者,围术期化疗组给予顺铂和氟尿嘧啶方案化疗,其结果显示:围术期化疗组 R₀ 手术切除率明显高于单纯手术组(87%比 74%, $P < 0.05$),且 5 年总生存率亦较后者明显提高(38%比 24%, $P < 0.05$)。

2.2 AEG 的术前同步放化疗

进展期 AEG 即使行根治性手术,很大一部分患者仍会出现局部复发^[16]。因此,术前放疗的理念逐渐引入到 AEG 的综合治疗中。术前同步放化疗可降低肿瘤局部复发率,提高病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率,而 pCR 率与患者良好预后明显相关^[17-18]。此外,术前放化疗还有以下优势:由于术前肿瘤部位明确,此时制订放疗计划,照射野定位更加精确,治疗更加有效;术前放化疗还可提供一段观察窗口期,有利于筛选出肿瘤出现迅速进展或转移的高危患者,避免不必要的手术。术前放化疗在 AEG 应用的研究中包含的病例数太少,难以充分证实术前放化疗相比单纯手术的优势,故多年来术前放化疗在 AEG 的应用饱受质疑。支持进展期 AEG 术前放化疗的最直接证据来自 CROSS 研究^[19]。该研究将 366 例可切除的进展期食管癌或 AEG 患者随机分为术前放化疗组和单纯手术组,绝大多数患者病理学类型为腺癌(占 75%),肿瘤位于

远端食管(占 58%)或食管胃结合部(占 24%)。其研究结果显示:术前放化疗组 R₀ 手术切除率明显高于单纯手术组(92%比 69%, $P < 0.05$),5 年总生存率亦具有明显优势(47%比 35%, $P < 0.05$),且术前放化疗并不增加患者围术期并发症发生率和病死率。该研究结果还提示:不论肿瘤病理学类型是腺癌还是鳞癌,患者均可生存获益,与腺癌比较,鳞癌患者获益更大,具有更高的 pCR 率(49%比 23%, $P < 0.05$)。在后续随访研究中进一步证实:术前放化疗可减少肿瘤术后局部复发及腹膜种植,甚至一定程度上降低远处转移的发生。CROSS 作为一项大宗病例、前瞻性随机对照研究,由于纳入大量 AEG 患者,故而是目前支持进展期 AEG 行术前同步放化疗的最有效证据。

2.3 AEG 术前放化疗与围术期化疗比较

与单纯手术比较,无论是术前放化疗,还是术前化疗均可显著改善进展期 AEG 患者的预后,而直接比较术前放化疗和术前化疗疗效的研究目前非常匮乏。POET 研究是目前仅有的比较 AEG 术前放化疗和术前化疗疗效的 III 期临床研究^[20]。该研究将 119 例局部进展期(T3/T4)AEG 患者随机分为术前放化疗组(60 例)和术前化疗组(59 例),术前放化疗组在 2 周期诱导化疗(顺铂和氟尿嘧啶)后,给予总剂量 30 Gy/15 次放疗,同时联合顺铂和依托泊苷化疗。该研究结果在 2016 年 ASCO 年会进行了更新,其研究结果显示:术前放化疗组术后 pCR 率明显高于术前化疗组(14.3%比 1.9%, $P < 0.05$),两组患者手术切除率大致相当^[21]。术前放化疗组 3、5 年总生存率分别为 46.7%和 39.5%,术前化疗组分别为 26.1%和 24.4%,前者显示出总生存获益的趋势。术前放化疗组 3、5 年无病生存率分别为 40.0%和 38.3%,术前化疗组分别为 22.7%和 21.0%,前者亦显示出优于后者的趋势。此外,术前放化疗组术后局部复发率明显低于术前化疗组(38%比 18%, $P < 0.05$)。上述研究结果提示:术前放化疗在提高 AEG 术后 pCR 率,降低局部复发率及改善患者远期生存方面具有一定优势,但限于 POET 研究入组病例数偏少,一定程度上降低了该研究的效力。术前放化疗能否成为进展期 AEG 的标准治疗方案,有待更多大宗病例随机对照研究结果证实。正在进行的 TOPGEAR 研究旨在比较术前放化疗和术前化疗在可切除进展期胃癌和 AEG 的疗效,而 Neo-AEGIS 研究旨在比较术前放化疗和术前化疗在食管腺癌和 AEG 的疗效,期待这些研究能

为今后 AEG 的综合治疗提供更多证据^[22-23]。

2.4 AEG 的靶向治疗进展

AEG 的多学科综合治疗虽已经过多年的实践和发展,但其临床疗效依然难以令人满意,亟待研制出更多、更有效的药物。靶向治疗近年来发展迅速,目前已成为多种恶性肿瘤的标准治疗,但在 AEG 的应用仍处于探索阶段。虽然 AEG 常表达表皮因子受体,但抗表皮因子受体的抗体药物如西妥昔单抗克隆抗体和帕尼单抗克隆抗体已被证实在初治的晚期胃癌和 AEG 患者中,联合化疗药物使用并不能进一步增加化疗的有效率^[24-25]。令人欣慰的是,针对 HER-2 的抗体药物曲妥珠单抗克隆抗体联合化疗药物应用于 HER-2 过表达的转移性胃癌和 AEG,可显著延长患者生存时间^[26]。目前曲妥珠单抗克隆抗体已被美国国立癌症综合网络(NCCN)指南推荐用于此类患者。此外,正在进行的 TOXAG 研究旨在评价曲妥珠单抗克隆抗体联合术后放化疗在 HER-2 阳性胃癌和 AEG 患者的安全性和有效性^[27]。而 RTOG 研究旨在评价曲妥珠单抗克隆抗体联合术前放化疗在 HER-2 阳性食管癌和 AEG 患者的疗效^[28]。抗血管生成是抑制肿瘤发展的另一条重要通路,贝伐珠单抗克隆抗体是其代表药物。AVAGAST 研究虽未能证实在化疗的基础上加用贝伐珠单抗克隆抗体,能够进一步改善晚期胃癌和 AEG 患者的总体生存情况。但加用贝伐珠单抗克隆抗体可显著改善患者的无病生存情况和化疗有效率^[29]。MAGIC-B 研究旨在比较可切除胃癌和 AEG 单纯围术期化疗和加用贝伐珠单抗克隆抗体的疗效^[30]。其结果拭目以待。

3 结语

综上所述,目前外科手术仍然是 AEG 治疗的基石,Siewert 分型为外科医师合理制订手术方案提供了重要参考。随着腹腔镜技术的不断发展和成熟,微创治疗的理念逐渐渗透到 AEG 的外科治疗中,并为外科医师提供更多选择,但其安全性和根治性仍有待更多临床研究的证实。对于进展期 AEG,单纯手术治疗效果无法令人满意,因此,无论是围术期化疗,还是术前同步放化疗的综合治疗理念越来越为外科医师所认可,但由于缺乏多中心、大宗病例、专门针对 AEG 的随机对照研究结果的支持,该领域对此仍缺乏指南性的意见,故任重而道远。

参考文献

[1] Mariette C, Piessen G, Briez N, et al. Oesophagogastric junction

adenocarcinoma: which therapeutic approach? [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12 (3): 296-305. DOI: 10.1016/S1470-2045 (10) 70125-X.

- [2] Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction [J]. *Br J Surg*, 1998, 85 (11): 1457-1459. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x.
- [3] Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended trans-thoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 (21): 1662-1669. DOI: 10.1056/NEJMoa022343.
- [4] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7 (8): 644-651. DOI: 10.1016/S1470-2045 (06) 70766-5.
- [5] Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, et al. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan [J]. *Ann Surg*, 2007, 245 (1): 68-72. DOI: 10.1097/01.sla.0000225364.03133.f8.
- [6] Lee JH, Yom CK, Han HS. Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer [J]. *Surg Endosc*, 2009, 23 (8): 1759-1763. DOI: 10.1007/s00464-008-0198-0.
- [7] Lee MS, Lee JH, Park DJ, et al. Comparison of short- and long-term outcomes of laparoscopic-assisted total gastrectomy and open total gastrectomy in gastric cancer patients [J]. *Surg Endosc*, 2013, 27 (7): 2598-2605. DOI: 10.1007/s00464-013-2796-8.
- [8] Bo T, Peiwu Y, Feng Q, et al. Laparoscopy-assisted vs. open total gastrectomy for advanced gastric cancer: long-term outcomes and technical aspects of a case-control study [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17 (7): 1202-1208. DOI: 10.1007/s11605-013-2218-1.
- [9] Kim HS, Kim MG, Kim BS, et al. Comparison of totally laparoscopic total gastrectomy and laparoscopic-assisted total gastrectomy methods for the surgical treatment of early gastric cancer near the gastroesophageal junction [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2013, 23 (3): 204-210. DOI: 10.1089/lap.2012.0393.
- [10] Kim HS, Kim BS, Lee IS, et al. Comparison of totally laparoscopic total gastrectomy and open total gastrectomy for gastric cancer [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2013, 23 (4): 323-331. DOI: 10.1089/lap.2012.0389.
- [11] 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.
- [12] Ashraf N, Hoffer S, Kim R. Locally advanced gastroesophageal junction tumor: a treatment dilemma [J]. *Oncologist*, 2015, 20 (2): 134-142. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0377.
- [13] Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9319): 1727-1733. DOI: 10.1016/S0140-6736 (02) 08651-8.
- [14] 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.
- [15] Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial [J].

- Proc Am Soc Clin Oncol, 2007, 25: abstr 4510.
- [16] 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.
- [17] Fields RC, Strong VE, Günen M, et al. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma[J]. Br J Cancer, 2011, 104(12): 1840-1847. DOI: 10.1038/bjc.2011.175.
- [18] Donahue JM, Nichols FC, Li Z, et al. Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival[J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87(2): 392-399. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.11.001.
- [19] 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.
- [20] Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(6): 851-856. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
- [21] Stahl M. Preoperative chemoradiotherapy and the long-term run in curative treatment of locally advanced oesophagogastric junction adenocarcinoma: Update of the POET phase III study[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(Suppl): abstr 4031.
- [22] Leong T, Smithers BM, Michael M, et al. TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG) [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 532. DOI: 10.1186/s12885-015-1529-x.
- [23] Keegan NKF, Cuffe S, Cunningham M, et al. ICORG 10-14: Neo-AEGIS: A randomized clinical trial of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (modified MAGIC regimen) versus neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(Suppl): abstr TPS4145.
- [24] Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(6): 490-499. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5.
- [25] Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(6): 481-489. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2.
- [26] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9742): 687-697. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [27] Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC—A Randomized Phase III Trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(5): 443-451. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.6598.
- [28] Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, National Cancer Institute. Radiation Therapy, Paclitaxel, and Carboplatin With or Without Trastuzumab in Treating Patients With Esophageal Cancer [EB/OL]. (2015-01-01) [2016-08-08]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01196390>.
- [29] Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(30): 3968-3976. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236.
- [30] Smyth EC, Langley RE, Stenning SP, et al. ST03: A randomized trial of perioperative epirubicin, cisplatin plus capecitabine (ECX) with or without bevacizumab (B) in patients (pts) with operable gastric, esophagogastric junction (OGJ), or lower esophageal adenocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(Suppl): TPS4156a.

(收稿日期: 2016-08-08)

(本文编辑: 张玉琳)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊 2016 年 12 期重点内容介绍

炎症性肠病治疗的新概念	兰平 何晓生 吴现瑞
克罗恩病并发症外科治疗的基本原则及目标	朱维铭
炎症性肠病的微创外科治疗	吴小剑 陈钰锋
克罗恩病初次手术及术后并发症的危险因素分析	刘桂伟 刘艳华 姜国胜等
回结肠型克罗恩病手术治疗及并发症危险因素分析	钟敏儿 吴斌 牛备战等
外科治疗狭窄型克罗恩病的临床疗效	王金海 林建江
合并直肠炎与未合并直肠炎肛周克罗恩病的临床特征及治疗效果分析	竺平 陈玉根 谷云飞
术中意外发现克罗恩病的外科处理及预后	周伟 刘威 项健健等
D 型回肠贮袋治疗溃疡性结肠炎和家族性腺瘤性息肉病的临床疗效	任相海 周燕多乐 江从庆等
全结肠直肠切除 + 回肠贮袋肛管吻合术治疗溃疡性结肠炎的并发症分析	梁中林 朱怡莲 傅信鸿等
克罗恩病外科并发症的影像学特征	周杰 刘得超 周智洋