

食管胃交界癌的诊疗现状

袁俊超¹, 高峰^{2*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院消化科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月4日; 发布日期: 2024年4月11日

摘要

食管胃交界处癌由于其独特的解剖学位置以及独特的生物学特性, 引起了世界范围内的广泛关注。目前对于食管胃交界癌定义分型、病因诊断仍然存在争议, 对其治疗方法也尚未形成统一的标准。本文结合目前的研究以及相关文献, 对食管胃交界癌的定义、病因、诊断及治疗等方面的研究现状及争议进行综述, 旨在为我国的食管胃交界癌的诊疗提供更多的理论依据。

关键词

食管胃交界癌, 病因, 诊断, 手术治疗, 化疗以及放疗, 新辅助治疗

The Diagnosis and Treatment Status of Carcinoma of the Esophagogastric Junction

Junchao Yuan¹, Feng Gao^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Digestive Department of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 11th, 2024; accepted: Apr. 4th, 2024; published: Apr. 11th, 2024

Abstract

Carcinoma of the esophagogastric junction has attracted worldwide attention due to its unique anatomical location and unique biological characteristics. At present, there are still controversies on the definition, classification and etiological diagnosis of carcinoma of the esophagogastric junction, and there is no unified standard for its treatment. Based on the current research and related literature, this article reviews the current research status and disputes on the definition, etiology, diagnosis and treatment of CEGJ, aiming to provide more theoretical basis for the diagnosis and treatment of CEGJ in China.

*通讯作者。

文章引用: 袁俊超, 高峰. 食管胃交界癌的诊疗现状[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 623-629.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441069

Keywords

Carcinoma of the Esophagogastric Junction, Etiology, Diagnosis, Surgical Treatment, Chemotherapy and Radiotherapy, Neoadjuvant Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

食管胃交界癌一般是指发生在食管胃解剖交界线上下约 5 cm 区域的腺癌, 由于其特殊的生理位置、解剖结构以及逐年上升的发病率及病死率, 目前在我国引起了广泛的关注[1]。无论是其诊断分类还是治疗方法, 在过去几十年中一直是许多争论的主题, 这在很大程度上是由于难以确定胃食管交界恶性肿瘤是否为原发性食管或胃损伤, 因此, 这些肿瘤是否根据食管或胃治疗方案存在显著差异。然而, 随着过去 30 年胃食管交界腺癌发病率的急剧上升, 它作为一个公共卫生问题正变得越来越重要, 越来越需要更好地将胃食管交界肿瘤定义为一种疾病实体, 并为这种具有挑战性的恶性肿瘤确定更有效的治疗方法。

2. 食管胃交界癌的定义

食管胃交界处癌(carcinoma of the esophagogastric junction, CEGJ)是指其中心位于食管胃解剖交界处上方和下方 5 cm 范围内并穿过食管胃交界(esophagogastric junction, EGJ)的癌。由于 EGJ 部位短而窄, CEGJ 具有上下侵袭性, 其生物学行为与胃癌或食管癌不同[2]。

Siewert 及其同事已将 GEJ 肿瘤的位置分为 I 型(GEJ 近端 1~5 cm)、II 型(GEJ 近端 1 cm~2 cm)和 III 型(GEJ-远端 2~5 cm) [3]。Siewert I 型肿瘤通常与肠上皮化生相关。并且更常发生在男性身上。Siewert III 型肿瘤较少涉及肠化生, 未分化型的比例较高[4]。Siewert II 型肿瘤在大多数特征上介于 I 型和 III 型之间, 但 II 型肿瘤中人表皮生长因子受体 2 阳性的比例高于 I 型和 III 型。尽管这三种类型在西方国家几乎均匀分布, 但在东方国家, Siewert I 型患者很少[5] [6] [7]。这种差异可能是由于幽门螺杆菌感染和胃食管反流疾病的患病率不同。目前由于肿瘤的浸润性生长模式, CEGJ 中肿瘤中心和 EGJ 之间的距离很难准确测量, Siewert 分期通常不容易直接确定。

3. 食管胃交界癌的病因

这类癌症很罕见, 病因存在争议。在瑞典, 一项基于人群的病例对照研究将 189 名食管腺癌患者与 820 名对照受试者进行了比较, 发现有症状的胃食管反流病与食管腺癌风险之间存在密切关联。对于反复出现反流症状(每周至少出现一次)的患者, 食管腺癌的比值比为 7.7, 贲门腺癌的比值比为 2.0。对于长期存在严重反流症状的患者, 比值比增加得更多(食管腺癌为 45.5, 贲门腺癌为 4.4) [8]。根据在西方国家进行的大多数流行病学和临床病理调查的研究结果, 这种癌症被认为起源于巴雷特食管(Barrett's esophagus, BE), 包括远端食管癌和近端胃癌, 因为与 BE 相关的流行病学、临床病理学和分子病理学特征相似[9]。因此, 最新的美国癌症联合委员会分期手册要求按照食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EA)规则对所有 GEJ 癌进行分期[10]。

为了回答中国患者中 GEJ 癌发生的位置以及中西方在该癌的临床病理学上的差异, 最近在中国南京治疗的中国患者和在波士顿治疗的美国患者之间进行了一项 GEJ 癌临床病理特征与世界卫生组织诊断标

准的比较研究[11]。研究人员报告了这两个不同种族患者群体之间 GEJ 癌症几乎所有临床病理特征的显著差异。在我国, 年龄较年轻, 女性患者较多, 且肿瘤大小大 1.5 厘米。他们的肿瘤均集中在近端胃, 组织学异质, 大部分病例表现出不常见的类型, 如腺鳞状细胞癌、神经内分泌癌和胰腺腺泡样腺癌。关于中国患者的肿瘤周围粘膜疾病, 尽管远端食管柱状化生(14%)和发育不良(0)不常见或不存在, 但慢性胃炎(81%)和幽门螺杆菌(35%)感染广泛存在[12]。与之形成鲜明对比的是, 美国人的远端食管柱状化生(87%)和发育不良(67%)占大多数; 但慢性胃炎(24%)和幽门螺杆菌感染(19%)在未受累的近端胃粘膜中并不常见。结果表明, 美国患者的 GEJ 癌症确实与 BE 相关, 并显示了 EA 的临床病理特征[13] [14]。相反, 中国人的 GEJ 癌实际上是原发性近端胃癌, 与 EA 不同[15]。

4. 食管胃交界癌的诊断

GEJ 肿瘤患者的主要症状是吞咽困难和体重减轻。然而, 许多人有很长的反流史, 通常被认为是严重的。上食管胃十二指肠镜检查(esophagogastroduodenoscopy, EGD)是首选的诊断检查, 并在很大程度上取代了造影放射学的方法。EGD 可以精确定位肿瘤, 包括确定 Siewert 类型, 以及进行活检以进行组织学诊断; 内镜超声(endoscopic ultrasonography, EUS)则评估局部浸润和区域淋巴结受累。EUS 的局限性在于很难降肿瘤溃疡很难与炎症区分开来, 并且不能反映出患者的浸润深度以及淋巴结病的程度[16]。如果需要进一步确定癌症的分期, 临床上需要使用的主要工具是计算机断层扫描(computed tomography, CT)、超声内镜下的 EGD (EGD with echoendoscopy, EUS)和正电子发射断层扫描/CT (positron emission tomography/CT, PET/CT) [17]。

5. 食管胃交界癌的治疗

放疗、化疗和手术在内的多模式治疗是局部食管癌治疗的主要方式。鳞状细胞癌多发于食管的上三分之一和中三分之一。食管腺癌主要发生在下三分之一和食管胃交界处。目前主要由吸烟和饮酒引起的鳞状细胞癌近年来数量保持稳定, 而腺癌的发病率(主要由胃食管反流病、巴雷特氏化生和肥胖症引起)最近在西方国家急剧增加[18]。

5.1. 手术治疗

内镜下黏膜或粘膜下切除术可治疗早期肿瘤(Tis、T1a)。这类患者通常将 Barrett 食管与柱状细胞改变联系在一起, 这需要在手术前进行消融, 常见的方法为射频消融。

目前为止, 交界癌的手术方法存在争议; 没有达成共识。尽管 Siewert 分类描述了 GEJ 癌症的位置, 但在实践中, 对于体积较大的肿瘤, 很难在内镜下进行精确定位。这对于 II 型病变尚未形成临床标准手术方案。目前根据临床数据和科研探究, 大多数专家建议对 Siewert I 型肿瘤进行食管胃切除术, 对 III 型肿瘤进行全胃切除术[19]。但是对于 II 型肿瘤, 一些人主张食管胃切除术, 这允许进入腹部和纵隔淋巴结站, 而另一些人则建议扩大全胃切除术, 并对后纵隔进行经尿道解剖[20] [21]。

关于手术路径, 也进行了大量的研究。一个荷兰小组进行了一项随机对照试验, 比较了 Siewert I 型和 II 型肿瘤的右经胸和经胸腹入路。经胸入路的围手术期发病率较高。尽管两组患者的总体生存率在统计学上没有显著差异, 但经胸入路患者的生存率明显提高[22]。在基于 Siewert 分类的亚组分析中, 经胸入路与经胸腹入路相比, I 型患者的 5 年总生存率优势高达 14% (n = 90), II 型患者的优势为 4% (n = 115) [23]。由于样本量不足, 本研究无法显示任何统计学上的显著差异, 但结果证实, Siewert I 型肿瘤需要通过右胸廓切开术进行彻底的纵隔解剖, 而 II 型肿瘤则不需要。一个日本小组对主要为 Siewert II 型和 III 型肿瘤进行了另一项随机对照试验, 比较了左侧经胸和经胸腹途径。这项研究表明, 经胸入路无生存益处和较高的发病率[24]。与经胸腹入路相比, 经胸入路还加重了体重减轻、症状和呼吸功能[21]。亚组分

析显示, 经胸入路对 Siewert II 型患者无生存益处。对于 Siewert III 型患者, 经胸腹入路比经胸入路具有更好的生存率。一项荟萃分析的结果显示, 食管胃交界处癌症的经胸和经胸腹途径在手术时间、失血、解剖淋巴结、吻合口漏或心血管并发症发生率等方面没有显著差异。然而, 我们确实观察到, 在经胸方法中, 住院时间更短, 30 天住院死亡率更低, 肺部并发症减少。对于总体生存率, 在各种 GEJ 类型中无显著差异。但与经胸入路相比, 经尿道入路治疗 III 型肿瘤可获得潜在的生存益处[25]。

综上, 对于 GEJ I 型肿瘤, 应进行经胸食管切除术并切除近端胃。经胸入路可对中纵隔进行淋巴结清扫, 而中纵隔不能通过食管裂孔进入。对于 GEJ II 型或 III 型肿瘤, 建议采用全胃切除术并经尿道切除远端食管。保留开胸手术的经胸腹入路创伤较小, 且发病率和死亡率较低。然而, 如果肿瘤已经侵入 GEJ 外 3 cm 的远端食管, 则经尿道入路可能导致难以获得足够的边缘。正在进行的调查 Siewert II 型贲门肿瘤的随机试验将进一步深入了解这些肿瘤的最佳手术方法。目前, 远端食管的近端侵犯程度和术前分期中是否存在胸淋巴结可能是选择经胸入路食管次全切除和近端胃切除术以及经腹入路全胃切除术和远端食管切除术的最重要因素[18]。

5.2. 化疗和放疗

尽管化疗(chemotherapy, CT)对食管癌和胃癌的术前和围手术期治疗的影响已被广泛研究[26] [27], 但两项随机试验事实上改变了美国和西欧的日常实践。但两项随机试验事实上改变了美国和西欧的日常实践。此外, 最近对总共 2422 名患者的 14 项试验进行的荟萃分析评估了手术与术前 CT 或化学放疗的对比。该研究显示, 术前治疗比单纯手术具有显著的生存益处, 风险比(hazard ratio, HR)为 0.82, 5 年绝对总生存率(overall survival, OS)增加 9% (23% vs 32%) [28]。在 FNCLCC 和 FFCD 试验中, 清楚地显示 CT 治疗组的 5 年 OS 和 DFS 更好(分别为 38%和 24%, 34%和 19%)。然而, 需要注意的是, 20%接受 CT 治疗的患者经历了 3~4 级血液学毒性, 约一半随机接受围手术期治疗的患者没有接受手术后治疗[29]。另一项高影响研究是 MAGIC 试验, 其中 503 名患者(其中 26%为 GEJ 癌症)在手术前后或单独手术前后随机接受 3 个周期的 ECF (表柔比星、顺铂和 5-氟尿嘧啶)。CT 显著延长了 5 年 OS 和 PFS, 估计死亡风险降低了 25%。然而, 只有 42%的围手术期患者完成了预先计划的治疗方案[30]。最后, 几个月前, 在英国进行的一项大型临床试验的结果已经公布。400 名连续患者(约 70%为 GEJ 型)或 II 进行术前 CT (顺铂和 5-氟尿嘧啶, 或 ECF 或 ECX)治疗。结果显示, 肿瘤晚期患者的 OS 显著延长[31]。另一项里程碑式的 III 期研究是 CROSS 试验, 其中 366 名食管癌或 GEJ 癌患者接受 CRT (每周卡铂和紫杉醇, 外加 41.4 Gy 的放疗), 然后进行手术或单独手术。CRT 组和手术组的中位 OS 明显长于单独手术组(分别为 49.4 个月和 24.0 个月); 此外, 多模式治疗后 pCR 的发生率为 29%。值得注意的是, 只有 20%的患者患有真正的 GEJ 癌症[32]。在最近发表的研究中, 41 名 GEJ 患者的术前 CRT (使用 FOLFOX 方案和 45 Gy 辐射)显示安全, 尽管疗效一般[33]。

5.3. 新辅助治疗

长期随访证实, 在可切除食管癌或食管胃交界癌患者的手术中加入新辅助化疗后, 总的生存率会提高。这种改善在临床上与鳞状细胞癌和腺癌亚型相关[34]。因此, 新辅助化疗后手术是可切除、局部晚期食管癌或胃食管交界癌患者广泛采用的护理标准。然而, 新辅助化疗和手术后复发的风险仍然很高, 尤其是在 70%至 75%没有病理完全反应的患者中。无病理完全反应患者的中位总生存期短于病理完全反应的患者, 淋巴结阳性患者的预后更差[35]。

在西方国家, 与辅助化疗相比, 用于进行全身抗肿瘤治疗(即在随后的手术切除之前进行化疗或放化疗)的新辅助治疗概念更受青睐。荟萃分析(包括 9 项和 11 项随机试验)显示了新辅助治疗良好的生存益处

[36] [37]。我国临床上常用的新辅助化疗方案主要包括以 5-FU 为主的化疗与放疗相结合的方案, 近有研究表明, 应用氟尿嘧啶的副反应较大, 而将之替换成雷替曲塞联合顺铂同步放疗对于食管胃交界癌的治疗效果更佳。所以对于肿瘤体积较大的进展期的 GEJ 患者, 我们应建议其先行新辅助化疗。

5.4. 药物治疗

拉穆昔单抗(Ramuciumab)是一种血管内皮生长因子受体-2 抑制剂, 是一种重要的新靶向药物, 已被批准用于二线治疗胃癌和胃食管腺癌[38]。相关研究已经证实, 拉穆昔单抗联合多西他赛作为 IV 期 NSCLC 患者的二线治疗可提高生存率[39]。其中 330 EGJ 名患者接受了雷莫昔单抗联合紫杉醇治疗, 335 名患者接受安慰剂联合紫杉醇。雷莫昔单抗加紫杉醇组的总生存期明显长于安慰剂加紫杉醇的组(中位值 9.6 个月[95%可信区间 8.5~10.8] vs 7.4 个月[95%可信区间 6.3~8.4], 风险比 0.807 [95%可信置信区间 0.678~0.962]; $p = 0.017$)。与安慰剂加紫杉醇组相比, 雷莫昔单抗加紫杉醇治疗组超过 5%的患者发生 3 级或更高级别的不良事件, 包括中性粒细胞减少症(327 例中 133 例[41%], 329 例中 62 例[19%])、白细胞减少症 57 例[17%], 22 例[7%], 高血压 46 例[14%], 8 例[2%], 疲劳 39 例[12%], 18 例[5%], 贫血 30 例[9%], 34 例[10%], 腹痛 20 例[6%], 11 例[3%]。两组中 3 级或更高级别的发热性中性粒细胞减少症发生率均较低(10 [3%]对 8 [2%]) [40]。

IMAB362 (Zolbeuximab)是一种嵌合单克隆抗体, 可结合 Claudin-18.2, 一种癌细胞特异性靶抗原。在体外, IMAB362 通过抗体依赖性细胞毒性和补体依赖性细胞毒介导细胞死亡; 因此, IMAB362 可作为有效的靶向免疫治疗剂[41]。在表达 CLDN18.2 的晚期胃/胃食管交界处和食管腺癌患者中, 与单独使用 EOX 相比, 在一线 EOX 中添加唑贝妥昔单抗可提供更长的 PFS 和 OS。唑贝妥昔单抗 + EOX 一般耐受, 不良事件可控。在 III 期研究中, 根据在总体人群中观察到的临床益处, 以及在 CLDN18.2 中中度至重度表达的患者中观察到临床益处, 正在评估唑贝妥昔单抗 $800/600 \text{ mg/m}^2 \geq 70\%$ 的肿瘤细胞[41]。

综上, 目前认为新辅助化疗和手术切除应被视为可切除局部晚期食管癌或食管胃交界癌患者的标准方法。最近的研究表明, 在新辅助化疗和放疗联合治疗的患者中, 根治性切除率更高, 局部复发率更低。靶向药物在新辅助治疗中的作用正在研究中[42]。但由于全身性疾病是死亡的主要原因, 因此应尽早确定药物敏感性[43]。

6. 小结与展望

目前, 在 GEJ 的定义、分类、TNM 分期、手术入路、切除范围、淋巴结清扫、消化道重建和新辅助治疗等方面仍存在许多争议。同时, 许多问题仍有待解决, 目前正处于逐步完善和规范阶段。更令人担忧的是, 尽管采取了积极的多模式治疗, 但这种疾病的治愈率仍然很低。最终, 只有识别危险因素和化学预防机制以降低这种疾病的发生率, 以及开发分子和成像生物标志物以帮助指导 GEJ 癌患者的治疗, 才能改善预后。

参考文献

- [1] 石宇, 季斌, 赵洪瑜, 等. 顺铂联合多西他赛同步放化疗对局部晚期食管胃交界癌患者生存质量的影响[J]. 江苏医药, 2017, 43(20): 1476-1479.
- [2] Du, K.P., Huang, W.P., Liu, S.Y., et al. (2022) Application of Computed Tomography-Based Radiomics in Differential Diagnosis of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma at the Esophagogastric Junction. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 4363-4375. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i31.4363>
- [3] Yamashita, H. and Seto, Y. (2015) Optimal Surgical Approach for Esophagogastric Junction Carcinoma. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, **116**, 40-44.
- [4] Kalish, R.J., Clancy, P.E., Orringer, M.B., et al. (1984) Clinical, Epidemiologic, and Morphologic Comparison be-

- tween Adenocarcinomas Arising in Barrett's Esophageal Mucosa and in the Gastric Cardia. *Gastroenterology*, **86**, 461-467. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(84\)80016-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(84)80016-5)
- [5] Kurokawa, Y., Sasako, M. and Doki, Y. (2013) Treatment Approaches to Esophagogastric Junction Tumors. *Digestive Surgery*, **30**, 169-173. <https://doi.org/10.1159/000350880>
- [6] Fang, W.L., Wu, C.W., Chen, J.H., et al. (2009) Esophagogastric Junction Adenocarcinoma According to Siewert Classification in Taiwan. *Annals of Surgical Oncology*, **16**, 3237-3244. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0636-9>
- [7] Okabayashi, T., Gotoda, T., Kondo, H., et al. (2000) Early Carcinoma of the Gastric Cardia in Japan: Is It Different from That in the West? *Cancer*, **89**, 2555-2559. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001215\)89:12<2555::AID-CNCR6>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001215)89:12<2555::AID-CNCR6>3.0.CO;2-R)
- [8] Lagergren, J., Bergstrom, R., Lindgren, A., et al. (1999) Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **340**, 825-831. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401101>
- [9] Keeney, S. and Bauer, T.L. (2006) Epidemiology of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **15**, 687-696. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2006.07.014>
- [10] Yamashita, H., Seto, Y., Sano, T., et al. (2017) Results of a Nation-Wide Retrospective Study of Lymphadenectomy for Esophagogastric Junction Carcinoma. *Gastric Cancer*, **20**, 69-83. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0663-8>
- [11] Huang, Q., Fan, X., Agoston, A.T., et al. (2011) Comparison of Gastro-Oesophageal Junction Carcinomas in Chinese versus American Patients. *Histopathology*, **59**, 188-197. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03924.x>
- [12] Huang, Q. (2012) Carcinoma of the Gastroesophageal Junction in Chinese Patients. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 7134-7140. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7134>
- [13] Haggitt, R.C. (1994) Barrett's Esophagus, Dysplasia, and Adenocarcinoma. *Human Pathology*, **25**, 982-993. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(94\)90057-4](https://doi.org/10.1016/0046-8177(94)90057-4)
- [14] Cameron, A.J., Souto, E.O. and Smyrk, T.C. (2002) Small Adenocarcinomas of the Esophagogastric Junction: Association with Intestinal Metaplasia and Dysplasia. *American Journal of Gastroenterology*, **97**, 1375-1380. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05669.x>
- [15] 刘舒颖. 食管胃交界癌 107 例内镜下诊断及病理分析[J]. 中国医学工程, 2015, 23(4): 170-171.
- [16] Chevally, M., Bollschweiler, E., Chandramohan, S.M., et al. (2018) Cancer of the Gastroesophageal Junction: A Diagnosis, Classification, and Management Review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1434**, 132-138. <https://doi.org/10.1111/nyas.13954>
- [17] 王伟. 食管胃交界癌的诊疗现状及争议[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [18] Jung, M.K., Schmidt, T., Chon, S.H., et al. (2020) Current Surgical Treatment Standards for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1482**, 77-84. <https://doi.org/10.1111/nyas.14454>
- [19] Haverkamp, L., Ruurda, J.P., Van Leeuwen, M.S., et al. (2014) Systematic Review of the Surgical Strategies of Adenocarcinomas of the Gastroesophageal Junction. *Surgical Oncology*, **23**, 222-228. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2014.10.004>
- [20] Blank, S., Schmidt, T., Heger, P., et al. (2018) Surgical Strategies in True Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction (AEG II): Thoracoabdominal or Abdominal Approach? *Gastric Cancer*, **21**, 303-314. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0746-1>
- [21] Bechev, B., Magunska, N., Ivanov, S., et al. (2015) Laparoscopic Sacrocolpopexy. *Akuserstvo i Ginekologija (Sofija)*, **54**, 28-32.
- [22] Hulscher, J.B., Van Sandick, J.W., De Boer, A.G., et al. (2002) Extended Transthoracic Resection Compared with Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the Esophagus. *The New England Journal of Medicine*, **347**, 1662-1669. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022343>
- [23] Omloo, J.M., Lagarde, S.M., Hulscher, J.B., et al. (2007) Extended Transthoracic Resection Compared with Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the Mid/Distal Esophagus: Five-Year Survival of a Randomized Clinical Trial. *Annals of Surgery*, **246**, 992-1001. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815c4037>
- [24] Sasako, M., Sano, T., Yamamoto, S., et al. (2006) Left Thoracoabdominal Approach versus Abdominal-Transhiatal Approach for Gastric Cancer of the Cardia or Subcardia: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **7**, 644-651. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70766-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70766-5)
- [25] Wei, M.T., Zhang, Y.C., Deng, X.B., et al. (2014) Transthoracic vs Transhiatal Surgery for Cancer of the Esophagogastric Junction: A Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 10183-10192. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.10183>

- [26] Orditura, M., Galizia, G., Fabozzi, A., *et al.* (2013) Preoperative Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma (Review). *International Journal of Oncology*, **43**, 1745-1753. <https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2118>
- [27] Orditura, M., Galizia, G., Sforza, V., *et al.* (2014) Treatment of Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 1635-1649. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1635>
- [28] Ronellenfitsch, U., Schwarzbach, M., Hofheinz, R., *et al.* (2013) Preoperative Chemo(Radio)Therapy versus Primary Surgery for Gastroesophageal Adenocarcinoma: Systematic Review with Meta-Analysis Combining Individual Patient and Aggregate Data. *European Journal of Cancer*, **49**, 3149-3158. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.05.029>
- [29] Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.P., *et al.* (2011) Perioperative Chemotherapy Compared with Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 1715-1721. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>
- [30] Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., *et al.* (2006) Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **355**, 11-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
- [31] Davies, A.R., Gossage, J.A., Zylstra, J., *et al.* (2014) Tumor Stage after Neoadjuvant Chemotherapy Determines Survival after Surgery for Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophagogastric Junction. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2983-2990. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.9070>
- [32] Van Hagen, P., Hulshof, M.C., Van, Lanschot, J.J., *et al.* (2012) Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 2074-2084. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>
- [33] Orditura, M., Galizia, G., Di Martino, N., *et al.* (2014) Effect of Preoperative Chemoradiotherapy on Outcome of Patients with Locally Advanced Esophagogastric Junction Adenocarcinoma—A Pilot Study. *Current Oncology*, **21**, 125-133. <https://doi.org/10.3747/co.21.1570>
- [34] Shapiro, J., Van Lanschot, J., Hulshof, M., *et al.* (2015) Neoadjuvant Chemoradiotherapy plus Surgery versus Surgery Alone for Oesophageal or Junctional Cancer (CROSS): Long-Term Results of a Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 1090-1098. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00040-6)
- [35] Blum, M.M., Xiao, L., Patel, V.R., *et al.* (2017) Pathological Complete Response in Patients with Esophageal Cancer after the Trimodality Approach: The Association with Baseline Variables and Survival—The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer*, **123**, 4106-4113. <https://doi.org/10.1002/cncr.30953>
- [36] Lordick, F., Stein, H.J., Peschel, C., *et al.* (2004) Neoadjuvant Therapy for Oesophagogastric Cancer. *British Journal of Surgery*, **91**, 540-551. <https://doi.org/10.1002/bjs.4575>
- [37] Siewert, J.R., Stein, H.J. and Von Rahden, B.H. (2005) Multimodal Treatment of Gastrointestinal Tract Tumors: Consequences for Surgery. *World Journal of Surgery*, **29**, 940-948. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0010-4>
- [38] Khan, U. and Shah, M.A. (2019) Ramucirumab for the Treatment of Gastric or Gastro-Esophageal Junction Cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **19**, 1135-1141. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1656715>
- [39] Garon, E.B., Ciuleanu, T.E., Arrieta, O., *et al.* (2014) Ramucirumab plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel for Second-Line Treatment of Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer after Disease Progression on Platinum-Based Therapy (REVEL): A Multicentre, Double-Blind, Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet*, **384**, 665-673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60845-X)
- [40] Fuchs, C.S., Tomasek, J., Yong, C.J., *et al.* (2014) Ramucirumab Monotherapy for Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (REGARD): An International, Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **383**, 31-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5)
- [41] Sahin, U., Tureci, O., Manikhas, G., *et al.* (2021) FAST: A Randomised Phase II Study of Zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX Alone for First-Line Treatment of Advanced CLDN18.2-Positive Gastric and Gastro-Oesophageal Adenocarcinoma. *Annals of Oncology*, **32**, 609-619. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.005>
- [42] Birla, R., Hoara, P., Caragui, A., *et al.* (2018) Current Management of Locally Advanced Junction Esophagogastric Adenocarcinoma. *Chirurgia (Bucur)*, **113**, 38-45. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.1.38>
- [43] Power, D.G. and Reynolds, J.V. (2010) Localized Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction—Is There a Standard of Care? *Cancer Treatment Reviews*, **36**, 400-409. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.01.001>