

· 专家论坛 ·

食管胃结合部腺癌淋巴结清扫策略

徐泽宽 王林俊 李铮

南京医科大学第一附属医院胃肠外科中心 210029

通信作者:徐泽宽, Email: xuzekuan@njmu.edu.cn

【摘要】 食管胃结合部腺癌(AEG)的发病率呈上升趋势。AEG生长部位及生物学行为特殊,越来越多的学者认为其是一种不同于食管癌、胃癌而相对独立的疾病。AEG在解剖上位于食管和胃连接部位,其淋巴结可向纵隔和腹部两个方向转移。目前AEG的淋巴结转移规律尚不完全明确,其淋巴结清扫范围亦未达成共识。笔者针对AEG淋巴结清扫的热点问题及AEG淋巴结清扫的临床证据进行梳理和总结,旨在为临床上更合理地进行AEG淋巴结清扫提供参考。

【关键词】 食管肿瘤; 胃肿瘤; 食管胃结合部; 腺癌; 淋巴结清扫

基金项目:江苏省重点研发计划项目(BE2016786);江苏省医学重点学科项目(ZDXKA2016005);江苏高等教育机构重点学科建设项目(PAPD, JX10231801);江苏省肿瘤生物标志物及防治重点实验室南京医科大学肿瘤个体化医学协同创新中心,江苏省333工程(BRA2015474)

Lymph node dissection strategy of adenocarcinoma of esophagogastric junction

Xu Zekuan, Wang Linjun, Li Zheng

Center of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Xu Zekuan, Email: xuzekuan@njmu.edu.cn

【Abstract】 The incidence of adenocarcinoma of esophagogastric junction (AEG) is on the rise. Due to its special lesion location and biological behavior, AEG is considered as a relatively independent disease by more and more scholars, which is different from esophageal cancer or gastric cancer. AEG is anatomically located at the junction of esophagus and stomach. The lymph node metastasis of AEG can be directed to the mediastinal and abdominal. At present, the rule of lymph node metastasis of AEG is not completely clear, and the scope of lymph node dissection has not reached a consensus. The authors summarize the hot issues and clinical evidence of lymph node dissection for AEG, in order to provide references for more reasonable lymph node dissection of AEG.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Gastric neoplasms; Esophagogastric junction; Adenocarcinoma; Lymph node dissection

Fund programs: Primary Research & Development Plan of Jiangsu Province (BE2016786); Key Medical Discipline of Jiangsu Province (ZDXKA2016005); Priority Academic Program Development of Jiangsu Provincial Higher Education Institutions (PAPD, JX10231801); Key Lab of Cancer Biomarkers, Prevention and Treatment of Jiangsu Province, Collaborative Innovation Center for Cancer Personalized Medicine of Nanjing Medical University, 333 Project of Jiangsu Province (BRA2015474)

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)通常指肿瘤中心位于食管胃结

合部(esophagogastric junction, EGJ)上下5 cm内并延伸到食管的腺癌。近年来, AEG发病率在全世界

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210322-00141

收稿日期 2021-03-22

引用本文:徐泽宽,王林俊,李铮. 食管胃结合部腺癌淋巴结清扫策略[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(6): 631-634. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210322-00141.



范围内呈上升趋势。美国国家癌症研究所监测、流行病学及预后(SEER)研究的数据显示:35年内AEG发病率增长近2.5倍,约为2/10万^[1]。我国一项单中心研究结果显示:24年来,AEG占胃癌的比例从20世纪90年代初的22.3%增加至35.7%^[2]。

AEG的生长部位及生物学行为特殊,被认为是一种不同于食管癌、胃癌而相对独立的疾病。AEG位于食管和胃连接部位,其淋巴结可向纵隔和腹部两个方向转移。目前AEG淋巴结转移规律尚不完全明确,其淋巴结清扫范围亦未达成共识。笔者就AEG淋巴结清扫的热点问题及AEG淋巴结清扫的临床证据进行梳理和总结,旨在为临床上更合理地进行AEG淋巴结清扫提供参考。

一、AEG的分型

AEG的分型方法主要有2种:Siewert分型和Nishi分型。其中应用最广的是Siewert分型^[3]。该分型方法将AEG分为3个类型:Siewert I型,肿瘤中心位于齿状线上方,距齿状线1~5 cm;Siewert II型,肿瘤中心介于齿状线以上1 cm和齿状线以下2 cm之间;Siewert III型,肿瘤中心位于齿状线以下,距齿状线2~5 cm。Nishi分型主要在日本应用。肿瘤中心在EGJ上下2 cm以内,不论其组织学类型,均称为EGJ癌;该分型方法可分为5型:E型(主要位于食管两侧)、EG型(偏食管侧)、E=G型(横跨食管-胃)、GE型(偏胃侧)、G型(主要位于胃侧)^[4]。Nishi分型中AEG覆盖范围较Siewert分型局限,Nishi分型包含部分Siewert I型和Siewert II型AEG,不涵盖Siewert III型AEG。因此,在分析文献资料时,需特别注意区分文献所选择的AEG分型,不能一概而论。

二、AEG的淋巴结清扫

Siewert I型和Siewert III型AEG的手术方式与淋巴结清扫范围已基本达成共识^[5]。Siewert I型AEG参照中下段食管癌行食管次全切除+近端胃切除术,彻底清扫纵隔淋巴结及部分腹部淋巴结;Siewert III型AEG参照胃癌行全胃切除+远端食管切除术,淋巴结清扫重点部位为腹部淋巴结^[6-9];目前,Siewert II型AEG的淋巴结清扫范围是争论焦点。主要为以下区域淋巴结清扫:纵隔淋巴结、第10组淋巴结、远端胃周淋巴结和第6组淋巴结清扫。

(一)纵隔淋巴结清扫

已有研究结果显示:肿瘤侵犯食管的部位越高,纵隔淋巴结转移率越高^[10-12]。Feith等^[13]回顾性分析1 602例AEG病人的临床资料,其结果显示:

Siewert I、II、III型AEG均存在纵隔淋巴结转移。Siewert I型AEG纵隔淋巴结转移率为65%,而Siewert II型和Siewert III型AEG纵隔淋巴结转移率分别为12%和6%。进一步分析发现主要为下纵隔淋巴结转移:Siewert I型AEG上、下纵隔淋巴结转移率分别为15%、50%;Siewert II型AEG上、下纵隔淋巴结转移率分别为1%、11%;而Siewert III型AEG上、下纵隔淋巴结转移率分别为1%、5%^[13]。上述研究结果显示:对于Siewert I型病人,应当彻底清扫纵隔淋巴结,而Siewert II型和Siewert III型AEG病人则需考虑清扫下纵隔淋巴结。日本开展的一项全国多中心的前瞻性随机对照研究,通过分析EGJ癌(基于Nishi分型)淋巴结转移情况指导淋巴结清扫。其结果显示:358例手术治疗EGJ癌病人下纵隔淋巴结中第110组、111组、112组的淋巴结转移率分别为9.3%、3.4%、2.0%。当肿瘤侵犯食管长度≤2 cm,下纵隔淋巴结转移率均<10%;而肿瘤侵犯食管长度>2 cm,第110组淋巴结转移率>10%^[7]。进一步分层分析,当肿瘤侵犯食管长度为2.1~3.0 cm、3.1~4.0 cm和>4.0 cm时,第110组淋巴结转移率分别为10.8%、20.8%和28.6%。当肿瘤侵犯食管长度>4 cm时,第111组淋巴结转移率达10.7%,上纵隔淋巴结中第106recR组淋巴结转移率也达到10.7%。

因此,如果肿瘤侵犯食管长度≤2.0 cm,下纵隔淋巴结不需要清扫;如果肿瘤侵犯食管长度为2.1~4.0 cm,第110组淋巴结需要清扫;如果侵犯食管长度>4.0 cm,需要行上、中、下纵隔淋巴结清扫^[14]。综上,肿瘤侵犯食管长度对于AEG纵隔淋巴结转移的预测具有重要临床价值,是制订合理纵隔淋巴结清扫范围的重要依据。

目前下纵隔淋巴结清扫方法尚无明确共识。根据日本治疗指南,下纵隔区域淋巴结清扫范围涵盖第110、111和112组淋巴结,但3组淋巴结的位置并不易区分。目前,我国季加孚和李子禹教授正在牵头开展一项全国多中心临床研究[(CLASS-10)-Siewert II型和III型AEG腹腔镜下纵隔淋巴结清扫的前瞻性多中心探索性队列研究],可为Siewert II型和Siewert III型AEG下纵隔淋巴结清扫提供更多的循证医学证据。

(二)远端胃周淋巴结清扫

第4d组、5组、6组淋巴结被认为是远端胃周淋巴结。对于远端胃周淋巴结转移发生率,目前已有部分单中心临床研究对其进行探讨。Yabusaki等^[8]

的研究结果显示:Siewert II 型 AEG 远端胃周淋巴结转移率<5%,而 Mine 等^[9]的研究结果显示:Siewert II 型 AEG 远端胃周淋巴结转移率<4%。张忠涛教授团队研究结果显示:Siewert III 型 AEG 病人第 5、6 组淋巴结转移率分别为 10.0%、16.7%,而 Siewert II 型 AEG 病人第 5、6 组淋巴结转移率分别为 0、3.4%^[15]。Yoshikawa 等^[16]的研究结果显示:AEG 远端胃周淋巴结转移率<3%。

目前单中心回顾性研究均显示远端胃周淋巴结转移率较低,但在工作中,多数临床医师仍在手术中选择清扫该部位淋巴结。Yamashita 等^[17]代表日本胃癌学会和日本食管癌协会回顾性分析 2001 年 1 月至 2010 年 12 月收治的肿瘤长径<4 cm 行 R₀切除的 2 807 例 AEG 病人的临床病理资料^[17]。其结果显示:对于 T3 期或 T4 期肿瘤中心以胃为主的肿瘤,约 80% 术者选择清扫远端胃周淋巴结,而对于肿瘤中心位于食管的肿瘤,约 40% 术者选择清扫远端胃周淋巴结。然而,尽管约 80% 的术者选择清扫远端胃周淋巴结,该研究结果显示:即便肿瘤中心位于胃的 EGJ 癌,其远端胃周淋巴结转移发生率<1%,与肿瘤中心位于食管的 EGJ 癌比较,差异无统计学意义。因此,AEG 术中清扫远端胃周淋巴结区域可能并不能给病人带来明显获益。

AEG 第 12 组淋巴结的相关研究较少。Yabusaki 等^[8]的研究结果显示:6 例 Siewert II 型病人,只有 1 例出现第 12 组淋巴结转移。而我国张忠涛教授团队纳入的 71 例淋巴结转移阳性的 Siewert II 型和 Siewert III 型病人并未发现第 12 组淋巴结转移^[15]。AEG 病人第 12 组淋巴结转移率的研究仍相对匮乏,样本量较少,难以得出有效结论,需要进一步深入研究。

(三)第 16 组淋巴结清扫

目前,日本胃癌指南对于不同种类的胃切除术均对淋巴结切除范围进行了规范。然而,对于肿瘤中心位于 EGJ 上下 2 cm 内的肿瘤,其淋巴结清扫范围尤其是第 16 组淋巴结清扫与否尚无明确共识。

Yamashita 等^[17]对 2001—2010 年日本肿瘤长径<4 cm 的 EGJ 癌淋巴结清扫数据进行分析,其结果显示:在早期 EGJ 癌中,无论肿瘤中心位于食管还是胃,第 16 组淋巴结转移率均<1%;肿瘤中心位于食管的进展期 EGJ 癌,第 16a1 组、16a2 组淋巴结转移率分别为 0.16%、0.33%;肿瘤中心位于胃的进展期 EGJ 癌,第 16a1 组、16a2 组淋巴结转移率分别为 0.26%、0.65%。因此,日本胃癌指南建议:肿瘤长

径<4 cm 的 EGJ 癌行经食管裂孔的食管下段及近端胃切除+预防性淋巴结清扫术已足够,预防性淋巴结清扫无需包括第 16a 组淋巴结^[7, 18]。然而,对于肿瘤长径≥4 cm 的 EGJ 癌尚无明确共识。

为了解决上述疑问,日本胃癌协会联合日本食管癌协会进行一项前瞻性研究。其结果显示:肿瘤长径≤2.0 cm 的 EGJ 癌,其第 16a2 组淋巴结转移率为 0,肿瘤长径为 2.1~6.0 cm 的 EGJ 癌,第 16a2 组淋巴结转移率为 2%~5%,但肿瘤长径>6.0 cm 的 EGJ 癌淋巴结转移率则达到 10.1%。这提示肿瘤长径可能对第 16 组淋巴结转移有明显影响^[6]。吴亮亮等^[19]提出:近端胃切除术后 AEG 淋巴结转移率达到 4.9%,并在部分病人中出现跳跃式转移。因此,对于进展期、肿瘤较大、肿瘤中心位于胃的 AEG,第 16a 组淋巴结清扫十分必要。

(四)第 10 组淋巴结清扫

日本 JCOG0110 试验是一项针对近端胃腺癌是否需常规切除脾脏以清扫第 10 组淋巴结的研究,该研究纳入 505 例未侵犯胃大弯近端胃腺癌病人(术前分期为 cT2~4N0~2M0 期)的临床资料,分为脾脏切除组(清扫第 10 组淋巴结)和脾脏保留组(不清扫第 10 组淋巴结)^[20]。其结果显示:两组病人长期生存率比较,差异无统计学意义,但脾脏切除术后并发症发生率更高。因此,JCOG0110 试验研究者认为:对于不侵犯胃大弯的近端胃腺癌行胃癌根治术时,不建议常规切除脾脏以清扫第 10 组淋巴结^[20]。第 5 版日本胃癌治疗指南中对于肿瘤中心在胃上部 1/3 的进展期胃癌,若肿瘤未侵犯胃大弯则建议不切除脾脏^[7]。

CLASS 04 研究是国内开展的关于腹腔镜下行保留脾脏 D₂全胃切除术安全性和可行性的前瞻性多中心研究。纳入 2016 年 9 月至 2017 年 10 月在国内 19 家医学中心被诊断为肿瘤中心在胃上部 1/3 的进展期胃癌(cT2~4a、N-/+、M0 期),并行腹腔镜保留脾脏 D₂全胃切除术的 242 例病人的临床病理资料。其结果显示:病理学分期为 N3 期是影响第 10 组淋巴结转移的唯一危险因素;保留脾脏第 10 组淋巴结清扫可能获得更准确的病理学分期和更长的无病生存时间^[21]。林密等^[22]回顾性分析 412 例肿瘤长径≥4.0 cm Siewert II 型和 Siewert III 型 AEG 病人的临床资料。其结果显示:Siewert II 型病人中,保留脾脏第 10 组淋巴结清扫病人 3 年总体生存率和无病生存率分别为 72.9% 和 63.7%,未清扫组分别为 65.1% 和 59.4%,两组比较,差异均无统计学意

义;Siewert III 型病人中,保留脾脏第 10 淋巴结清扫组病人 3 年总体生存率及无病生存率分别为 72.4% 和 68.3%,高于未清扫组的 48.3% 和 42.2%,两组比较,差异均有统计学意义。这提示肿瘤长径 ≥ 4 cm 的 Siewert III 型 AEG 病人行保留脾脏第 10 淋巴结清扫可使其生存获益。

因此,笔者认为:对于进展期 AEG,若肿瘤未侵犯胃大弯,应尽量保留脾脏。对于肿瘤长径 ≥ 4 cm 的 Siewert III 型 AEG 可选择性行保留脾脏的第 10 淋巴结清扫术,但仍需要更多的高级别循证医学证据支持。

三、结语

AEG 发病率不断上升给广大胃外科同道提出新课题,全面了解 AEG 生物学特点、诊断及治疗策略刻不容缓。目前,AEG 淋巴结清扫范围尚不明确,且缺乏高质量的临床证据。现有研究证据已经初步描绘 AEG 各组淋巴结转移情况,为更合理地进行 AEG 淋巴结清扫提供重要依据,相关成果也将被纳入新版日本胃癌指南。笔者相信:随着 AEG 关注度的上升及高质量临床研究结果的揭示,终将得到 AEG 淋巴结清扫的标准策略,从而使 AEG 病人得到更加规范化、精准化治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2013, 23(1):3-9. DOI:10.1016/j.semradonc.2012.09.008.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 日本胃癌协会. 胃癌处理规约[M]. 15 版[J]. 东京:金原出版株式会社, 2017.
- [5] 徐泽宽, 王林俊, 徐皓. 食管胃结合部癌的外科治疗进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(6):523-527. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.06.003.
- [6] Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y, et al. Mapping of lymph node metastasis from esophagogastric junction tumors: a prospective nationwide multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2019[Online ahead of print]. DOI:10.1097/SLA.0000000000003499.
- [7] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1):1-21. DOI:10.1007/s10120-020-01042-y.
- [8] Yabusaki H, Nashimoto A, Matsuki A, et al. Comparison of the surgical treatment strategies for Siewert type II squamous cell carcinoma in the same area as esophago-gastric junction carcinoma: data from a single Japanese high-volume cancer center[J]. *Surg Today*, 2014, 44(8):1522-1528. DOI:10.1007/s00595-013-0773-4.
- [9] 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.
- [10] Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(2):677-683. DOI:10.1245/s10434-011-1983-x.
- [11] Kakeji Y, Yamamoto M, Ito S, et al. Lymph node metastasis from cancer of the esophagogastric junction, and determination of the appropriate nodal dissection[J]. *Surg Today*, 2012, 42(4):351-358. DOI:10.1007/s00595-011-0114-4.
- [12] 赵恩昊, 曹晖. 从腹部外科医师的视角审视食管胃结合部腺癌诊断与治疗策略之演变发展趋势[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(6):598-603. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20200527-00389.
- [13] Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2006, 15(4):751-764. DOI:10.1016/j.soc.2006.07.015.
- [14] 郑民华, 臧璐, 马君俊, 等. Siewert II 型食管胃结合部腺癌腔镜手术治疗中国专家共识(2019 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(11):1129-1135. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.11.02.
- [15] 徐瑞, 郑智, 陈光勇, 等. II/III 型胃食管结合部腺癌淋巴结转移的危险因素及随访分析[J]. *国际外科学杂志*, 2020, 47(10):3. DOI:10.3760/cma.j.cn115396-20200512-00145.
- [16] Yoshikawa T, Takeuchi H, Hasegawa S, et al. Theoretical therapeutic impact of lymph node dissection on adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagogastric junction[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1):143-149. DOI:10.1007/s10120-014-0439-y.
- [17] 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.
- [18] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1):1-19. DOI:10.1007/s10120-016-0622-4.
- [19] 吴亮亮, 梁寒, 王晓娜, 等. 103 例进展期近端胃癌淋巴结转移的临床特点[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(8):590-593. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.08.013.
- [20] Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(2):277-283. DOI:10.1097/SLA.0000000000001814.
- [21] Zheng CH, Xu YC, Zhao G, et al. Safety and feasibility of laparoscopic spleen-preserving No.10 lymph node dissection for locally advanced upper third gastric cancer: a prospective, multicenter clinical trial[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(11):5062-5073. DOI:10.1007/s00464-019-07306-8.
- [22] 林密, 吕陈彬, 郑朝辉, 等. 脾门淋巴结清扫在肿瘤长径 ≥ 4 cm 的 Siewert II 型和 III 型食管胃结合部腺癌中的应用价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(11):1055-1061. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.11.005.