

Research progress on the pattern and influencing factors of mediastinal lymph node metastasis in Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Lechuan Guo¹ Jianfei Guo^{2*}

1. Graduate School of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Department of Thoracic Surgery, Xingtai People's Hospital, Xingtai, Hebei, 054000, China

Abstract

Adenocarcinoma at the esophagogastric junction (AEG) is a malignant tumor with unique anatomical characteristics, and its invasive biological behavior is particularly prominent. Among them, mediastinal lymph node metastasis, as an important metastatic pathway, not only significantly elevates tumor staging but also increases the risk of postoperative recurrence. Currently, there is still controversy over the extent of mediastinal lymph node dissection for Siewert type II AEG. This article provides a systematic analysis of key factors affecting mediastinal lymph node metastasis, such as tumor location, tumor volume, and distance of tumor invasion from the esophagus, with the aim of offering new insights and clinical guidance for mediastinal lymph node dissection strategies in patients with Siewert type II AEG.

Keywords

Adenocarcinoma of the esophagogastric junction; Siewert type II; lymph node dissection; lymph node metastasis

Siewert II型食管胃结合部腺癌纵隔淋巴结转移规律及影响因素的研究进展

郭乐川¹ 国建飞^{2*}

1. 承德医学院研究生学院, 中国·河北承德 067000

2. 邢台市人民医院胸外科, 中国·河北邢台 054000

摘要

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma at the esophagogastric junction, AEG)是一种具有独特解剖学特征的恶性肿瘤,其侵袭性生物学行为尤为突出。其中,纵隔淋巴结转移作为重要的转移途径,不仅会显著提升肿瘤分期,更使术后复发风险增加。当前对于Siewert II型AEG的纵隔淋巴结清扫范围仍存有争议,本文通过系统分析肿瘤位置、肿瘤体积及侵犯食管距离等影响纵隔淋巴结转移的关键因素进行综述,以期对Siewert II型AEG患者的纵隔淋巴结清扫策略提供新的思路和临床指导。

关键词

食管胃结合部腺癌; Siewert II型; 淋巴结清扫; 淋巴结转移

1 引言

食管胃交界腺癌(AEG)是指发生在食管胃交界(EGJ)上、下5厘米范围内的腺癌。包括中国在内的亚洲国家,AEG的发病率和死亡率在全球范围内呈上升趋势^[1],每年新发病例数占全球总数的59%^[2-4]。针对不同亚型的AEG,采用不同的淋巴结清扫策略,而有效的淋巴结清扫范围对

AEG患者的长期疗效和复发至关重要。然而,对于Siewert II型AEG,关于最佳纵隔淋巴结清扫选择仍存在争议。以往的淋巴结清扫范围主要基于AEG的Siewert分类。食管受侵长度是否能准确预测纵隔淋巴结受累,作为纵隔淋巴结清扫的一种手段,尚需进一步研究证实。本文阐述了Siewert II型AEG中纵隔淋巴结转移模式和影响因素的最新进展,旨在为临床实践提供新的思路和见解。

2 AEG的定义、分型、分期

2.1 AEG的定义

根据2024年《中国食管胃结合部腺癌外科治疗专家共识》^[5],AEG被定义为肿瘤中心距离食管胃交界区上、下5 cm范围内且累及EGJ的腺癌。

【作者简介】郭乐川(1998-),男,中国河北邢台人,在读硕士,从事胸外科研究。

【通讯作者】国建飞(1980-),男,中国河北邢台人,硕士,主任医师,从事胸外科研究。

2.2 AEG 的分型

目前主要是 Siewert 分型与 Nishi 分型。Siewert 分型^[6]: 基于肿瘤中心与 EGJ 的解剖关系, 将 AEG 分为三型: I 型: 肿瘤中心位于 EGJ 近端(上方 1~5 cm); II 型: 肿瘤中心位于 EGJ 上方 1 cm 至下方 2 cm; III 型: 肿瘤中心位于 EGJ 远端(下方 2~5 cm)。Nishi 分型^[7]: 根据肿瘤长径(≤ 4 cm)及中心位置(EGJ 上、下 2 cm 内)进一步细分为 E 型、EG 型、E=G 型、GE 型和 G 型。Nishi 分型因未涵盖 Siewert 分型中 I 型远端及 III 型全段病例, 其临床应用局限于特定亚群。Siewert 分型因解剖定位明确且覆盖全面, 已成为国际临床研究的主要分层依据。

2.3 AEG 的分期

第 7 版与第 8 版 AJCC/UICC 分期系统均将 Siewert II 型 AEG 纳入食管腺癌分期体系^[9-10]。值得注意的是, 第 8 版新增 I C 亚期, 并将原 III C 期调整为 IV A 期, 强化了晚期病例的预后分层^[11-12]。第 12 版日本《食管癌处理规范》^[13]: 采用组织学类型导向的分期策略, 规定腺癌参照胃癌 TNM 分期, 鳞癌则沿用食管癌标准。由于 Siewert II 型 AEG 因解剖跨越食管与胃黏膜, 其淋巴结转移模式兼具双向性, 现有分期系统基于单一器官(食管或胃)的生物学假设, 可能低估其侵袭复杂性, 制定专门针对 AEG 的特定分期系统有望能最佳反映分期情况。

3 Siewert II 型 AEG 纵隔淋巴结转移规律及影响因素

3.1 食管受侵长度对纵隔淋巴结转移的影响

随着食管受侵长度增加, 纵隔淋巴结转移率也在一定程度上增加。多项研究已证实, 食管受侵长度(Esophageal Invasion Length, EIL)与 Siewert II 型 AEG 患者纵隔淋巴结转移的风险呈显著正相关。Yamashita H 等人^[14]通过多因素分析提出, EIL 是纵隔淋巴结转移的独立危险因素, 进一步研究表明, 当 EIL 小于 2.5 厘米时, 下纵隔淋巴结转移率为 9.3%, 中、上纵隔未见明显转移; 当 EIL 大于或等于 2.5 厘米时, 上、中、下纵隔淋巴结转移率分别上升至 28.0%、18.0% 和 12.0%, 其中主要涉及下纵隔第 110 组淋巴结转移; 当 EIL 大于 3 厘米时, 上、中纵隔淋巴结转移率进一步分别上升至 13.9% 和 19.4%; 当 EIL 大于 4 厘米时, 第 111 组(10.7%)、第 112 组(7.1%) 和第 106recR 组(10.7%) 的淋巴结转移风险显著增加。然而, pT 分期和肿瘤中心位置也可能共同影响转移模式, 一项纳入 pT3-4 分期病例的日本研究^[14]表明, 当肿瘤中心偏向食管侧且 EIL 大于 3 厘米时, 第 110 组的淋巴结转移率超过 10%。但是该研究纳入的病例既包括鳞状细胞癌也包括腺癌, 由于生物学行为的差异, 可能会引入偏倚。日本一项研究^[8]显示, Siewert II 型 AEG 的纵隔淋巴结转移主要集中在下纵隔区域。其中, No.110 淋巴结转移最为常见, 发生率达 9.0%, 而 No.111 和

No.112 淋巴结的转移率则分别为 3.4% 和 2.0%。进一步按肿瘤侵犯食管长度的亚组分析表明, 下纵隔淋巴结转移率与食管侵犯程度呈正相关: 当侵犯距离为 2-3 cm 时, No.110 淋巴结转移率为 10.8%; 侵犯距离增至 3.0-4.0 cm 时, 转移率上升至 20.8%; 若侵犯距离超过 4.0 cm, 转移率则进一步升高至 28.6%。这一发现提示肿瘤的纵向侵犯范围可能是影响淋巴结转移风险的重要病理因素。此外, Koyanagi 等人^[7]发现, EIL 大于或等于 2.5 厘米可显著增加中、上纵隔淋巴结转移的发生率。然而, 目前针对 Siewert II 型 AEG 的具体研究仍然较少, 且 EIL 的临床指导值(如 2.5 厘米与 3 厘米)需通过更大样本量进行验证。

3.2 肿瘤位置对纵隔淋巴结转移的影响

AEG 的淋巴结转移呈现纵隔与腹腔双向分布特征, 其转移模式与肿瘤原发位置高度相关^[15]。Harada 等^[16]报道 Siewert II 型 AEG 患者 No.106 组转移率显著高于 Siewert III 型。中国一项纳入 412 例患者的队列研究同样证实, Siewert II 型纵隔淋巴结转移率较 III 型升高 3 倍, 且以 No.110(下纵隔)与 No.111(中纵隔)组为主。研究提示 Siewert II 型 AEG 倾向纵隔转移。当肿瘤中心偏向食管侧(EGJ 上方 > 1 cm), 淋巴引流主要沿食管纵隔途径, 提高了纵隔淋巴结转移率。解剖位置差异导致淋巴引流路径分化, 食管侧肿瘤因侵袭方向及局部微环境改变, 优先经纵隔淋巴管扩散。

3.3 肿瘤直径对纵隔淋巴结转移的影响

一项研究证实^[17], Siewert II 型 AEG 的肿瘤直径是纵隔淋巴结转移的独立预测因子, 其风险随肿瘤增大呈非线性增长, 肿瘤直径每增加 1cm, 淋巴结转移风险升高 1.8 倍, 其中肿瘤直径 3-4 cm 组转移率显著高于直径 ≤ 2 cm 组。Nishiwaki 等^[18]发现, 肿瘤直径 > 4 cm 时, 中纵隔(No.111 组)及上纵隔(No.112 组)淋巴结转移率较 ≤ 4 cm 组明显升高。肿瘤直径 > 4 cm 可能通过促进深肌层浸润(pT3-4 期)及上调淋巴管生成因子, 显著增加淋巴管侵袭概率, 进而驱动纵隔淋巴结转移。肿瘤体积增大可能压迫局部淋巴引流通道, 迫使癌细胞沿异常路径转移至远端淋巴结。

4 AEG 新辅助治疗

新辅助治疗在进展期 AEG 患者中具有显著优势, 可提高 R0 切除率, 促进肿瘤降期, 并消除微转移灶, 从而降低复发风险并延长生存期。^[19-21]然而, 关于 AEG 新辅助治疗的独立研究仍不足。大多数现有临床研究将其与胃癌或食管癌相结合进行分析, 导致缺乏针对性的治疗方案, 且实际疗效仍需进一步验证。英国的 MAGIC 研究和法国的 FNLC/FFCD 研究^[19-21]在 AEG 新辅助化疗领域发挥着重要作用。MAGIC 研究结果表明, 围手术期化疗可提高 R0 切除率和生存率。尽管术后化疗完成率存在挑战, 但总体耐受性良好。FNLC/FFCD 研究也验证了围手术期化疗的益

处,并强调了对于无疾病进展的患者继续术后化疗的价值。此外,尽管英国的MRCOE02研究主要关注食管癌,但由于纳入了较高比例的AEG患者,其结论也支持新辅助化疗的有效性。这三项研究共同为AEG的新辅助治疗提供了坚实的循证支持。共识[10]建议,对于预期接受R0切除的局部进展期AEG患者,新辅助化疗应作为首选方案。然而,由于新辅助放化疗的疗效证据不足,因此未给出明确建议。日本胃癌治疗指南第6版[22]也未对AEG的新辅助治疗提供具体建议。

5 总结与展望

根治性切除原发肿瘤并彻底清扫潜在转移淋巴结是AEG外科治疗的核心原则。针对Siewert II型AEG,纵隔淋巴结清扫范围因缺乏统一标准成为争议焦点。现有证据表明,肿瘤原发部位、食管侵犯长度(EIL)及肿瘤直径等参数均与纵隔淋巴结转移模式显著相关。基于食管受累长度、肿瘤最大径的风险分层可能优化个体化清扫策略,当EIL ≥ 3 cm时,建议扩大至全纵隔清扫;直径 > 4 cm时,需针对性扩大清扫范围。尽管Siewert分型仍是手术规划的主要依据,但是,Siewert II型中EIL > 3 cm的病例纵隔转移率接近Siewert I型,单纯分型可能遗漏高危亚群;EIL可量化评估肿瘤纵向侵袭程度,可能更精准指导清扫上界,在临床实践中或许可以用食管受累长度作为分型补充或替代指标进行手术方案决策。为了更全面地理解食管侵犯距离等因素在Siewert II型AEG纵隔淋巴结转移的角色,期望未来有更多的学者加入这一研究领域,通过多中心前瞻性研究扩大研究样本量,结合临床数据,进一步探究和验证食管侵犯距离等因素对Siewert II型AEG纵隔淋巴结转移的关系。未来的研究应聚焦于AEG的特异性,探索并验证针对该人群的精准治疗策略,以提高疗效、延长生存期并改善生活质量。同时,有必要为AEG的综合治疗模式奠定更全面的理论和实践基础。

参考文献

[1] RODRIGUEZGM ,DEPUYD ,ALJEHANI M , et al.Trends in epidemiology of esophageal cancer in the US ,1975-2018 [J]. JAMA Netw Open ,2023 , 6 (8):e2329497.D01: 10. 1001/ jamanetworkopen.2023.29497.

[2] Li X, Gong S, Lu T, et al. Proximal Gastrectomy Versus Total Gastrectomy for Siewert II/III Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction: a Systematic Review and Meta analysis [J]. J Gastrointest Surg, 2022,26(6)

[3] MATSUNOK, ISHIHARA R, OHMORI M, et al. Time trends in the incidence of esophageal adenocarcinoma, gastric adenocarcinoma, and superficial esophagogastric junction adenocarcinoma[J]. Journal of gastroenterology, 2019, 54(9): 784-791.

[4] 高飞, 韩斌, 娄彦昂,等. 经腹和经胸途径治疗Siewert II型食管胃结合部腺癌疗效Meta分析[J]. 中国现代普通外科进展,

2021,24(2):93-98.

[5] 中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业组, 国际食管疾病学会中国分会, 中国食管胃结合部腺癌研究协作组, 等. 食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2024年版). 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(2): 109-261.

[6] Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. Br J Surg, 1998, 85(11): 1457-1459.

[7] KOYANAGI K, KATO F, KANAMORI J, et al. Clinical significance of esophageal invasion length for the prediction of mediastinal lymph node metastasis in Siewert type II adenocarcinoma: A retrospective single institution study[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2018, 2(3): 187-196.

[8] Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y, et al. Mapping of lymph node metastasis from esophagogastric junction tumors: a prospective nationwide multicenter study. Ann Surg, 2021, 274(1): 120-127.

[9] Amin MB, Edge S, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual (8th Ed.). New York: Springer, 2017: 185-202.

[10] Rice TW, Ishwaran H, Hofstetter WL, et al. Recommendations for pathologic staging (pTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals. Dis Esophagus, 2016, 29(8): 897-905.

[11] D'Journo XB. Clinical implication of the innovations of the 8(th) edition of the TNM classification for esophageal and esophago gastric cancer. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 22): S2671-S2681.

[12] In H, Solsky I, Palis B, et al. Validation of the 8th edition of the AJCC TNM staging system for gastric cancer using the national cancer database. Ann Surg Oncol, 2017, 24(12): 3683-3691.

[13] 日本食道学会. 食道癌取扱h規約[M]. 12版. 东京: 金原出版株式会社, 2022.

[14] 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(1): 69-83.

[15] 胡建昆, 陈小龙. 食管胃结合部腺癌外科治疗争议、共识及进展. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30(10): 1153-1158.

[16] Harada K, Hwang H, Wang X, et al. Frequency and implications of paratracheal lymph node metastases in resectable esophageal or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Ann Surg, 2021, 273(4): 751-757.

[17] Feng H, Zheng J, Zheng C, et al. The probability of Lymph node metastasis with a tumor size larger than and smaller than 4 cm is different in stages T1-T3 of Siewert type II adenocarcinoma of esophagogastric junction: a population-based study. J Cancer, 2021, 12(22): 6873-6882.

[18] Nishiwaki N, Noma K, Matsuda T, et al. Risk factor of mediastinal lymph node metastasis of Siewert type I and II esophagogastric junction carcinomas. Langenbecks Arch Surg, 2020, 405(8): 1101-1109.

- [19] 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.
- [20] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*, 2023, 26(1): 1-25.
- [21] 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.
- [22] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*, 2023,26(1): 1-25.