

# 食管胃结合部癌的治疗进展

袁敏<sup>1</sup>, 马钰<sup>2</sup>, 王建华<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院病理科, 陕西 西安

<sup>3</sup>陕西省人民医院普通外科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

## 摘要

食管胃结合部癌的发病率在全球范围内不断上升, 其死亡率也居恶性肿瘤前列, 由于肿瘤位置的特殊性, 病理分期较晚, 患者术后生存较差; 手术治疗作为食管胃结合部癌的主要治疗方式, 其手术入路、淋巴结清扫范围、消化道的重建均存在着较大的争议; 本文主要是从食管胃结合部癌的定义、分型、临床表现、手术入路、淋巴结清扫、消化道重建等方面做一综述, 从而为治疗提供参考。

## 关键词

食管胃结合部癌, 分型, 手术治疗, 淋巴结清扫, 消化道重建, 免疫组化

# Advances in the Treatment of Esophagogastric Junction Cancer

Min Yuan<sup>1</sup>, Yu Ma<sup>2</sup>, Jianhua Wang<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Office of Graduate Studies, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Pathology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

<sup>3</sup>Department of General Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2024; published: May 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

The incidence of esophagogastric junction cancer is increasing globally, and its mortality is also at the forefront of malignant tumors. Due to the particularity of tumor location, the pathological stage is late, and the postoperative survival of patients is poor. As the main treatment method of

\*通讯作者。

文章引用: 袁敏, 马钰, 王建华. 食管胃结合部癌的治疗进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2330-2335.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451690

esophagogastric junction cancer, surgical treatment is controversial in terms of surgical approach, lymph node dissection scope and digestive tract reconstruction. This article mainly reviews the definition, type, clinical manifestations, surgical approach, lymph node dissection, digestive tract reconstruction and other aspects of esophagogastric junction cancer, so as to provide reference for treatment.

## Keywords

Esophagogastric Junction Carcinoma, Type, Surgical Treatment, Lymph Node Dissection, Digestive Tract Reconstruction, Immunohistochemistry

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. 引言

食管胃结合部顾名思义就是管状食管与囊状胃结合处的一条解剖交界线，该区域的定义目前在国际上仍存在不少争议，一般把发生于该交界线上下 5 cm 区域以内的癌，称之为食管胃结合部癌[1]。作为一类不同于食管癌和胃癌的独立疾病，近年来食管胃结合部癌发病率明显上升，欧美国家年增长率达 5%~10%，逐渐引起人们的重视。我国是 AEG 高发国家，其发病率和死亡率均居世界前列，AEG 早期无明显症状，因而 AEG 在诊断时已经处于中晚期[2]。1987 年德国学者 Siewert 提出“食管胃结合部腺癌”的概念，定义为食管胃结合部上下 5 cm 区域内的腺癌，分为 3 型。亚洲以 II 型和 III 型多见，5 年生存率没有差别；西方国家则 3 种类型比例相当。其中 I 型预后最好，III 型最差[3]。目前认为这种介于食管癌和胃癌之间的特殊类型癌肿，其手术路径、术式和淋巴结清扫范围均未完全达成共识，也还缺少独立的 TNM 分期系统。传统观点认为，此部分发生的恶性肿瘤分别属于下段食管癌或近端胃癌。但临床研究证明此处恶性肿瘤的生物学特点与传统意义上的食管癌或者胃癌有较大差异，应该单独归为同一类疾病[4]。

## 2. 病因

食管胃结合部癌的病因尚不明确，胃食管反流、肥胖、幽门螺杆菌(Hp)感染、Barrett 食管、肠上皮化生、食管裂孔疝、吸烟、饮酒、饮食习惯等被认为是重要的危险因素。有研究表明，早期近端胃癌的独立危险因素有高龄、个人肿瘤病史、高体质指数(>24 kg/m<sup>2</sup>)及环境毒物接触史[5]。

## 3. 分型

组织分型：包括鳞状细胞癌、分化型腺癌(包括中-高分化的管状腺癌或乳头状腺癌)、未分化型腺癌(包括低分化腺癌、黏液腺癌及印戒细胞癌)、小细胞癌、混合型癌，绝大多数为腺癌，故一般统称为食管胃结合部腺癌(AEG) [5]。

Siewert 分型(主要)：I 型：远端食管癌，位于食管胃结合部上 1~5 cm 处。II 型：贲门癌，位于食管胃结合部上 1 cm~下 2 cm 处。III 型：贲门下癌，位于食管胃结合部下 2~5 cm 处[3] [6]。(Siewert I 型淋巴转移主要包括纵膈转移及腹腔转移，而 Siewert II、III 型主要为腹腔、脾门、腹主动脉旁淋巴结转移[7]。)

Nishi 分型：是由日本学者 Mitsumasa Nishi 于 1973 年提出[4]，定义为肿瘤直径 ≤ 4 cm，且肿瘤中心

位于 EGJ (食管胃结合部) 上下 2 cm 范围内的恶性肿瘤, 而根据肿瘤中心与食管胃交界线的相对关系包括偏食管侧及偏胃侧两类, 具体可分为 5 型: E、EG、E=G、G, 由于日本鳞癌发病率较高, 因此 Nishi 分型包含腺癌及鳞癌。而在 2018 年发表的第 5 版日本胃癌诊疗指南中[8], 不同部位、不同病理类型以及不同病理分期所需清扫的淋巴结范围各不相同。目前日本 Nishi 方法仅在日本广泛应用。

#### 4. 临床表现

食管胃结合部癌大多起病隐匿, 多数患者早期无明显症状, 少数人有上腹部不适、饱胀、嗝气、消化不良或是类似溃疡病的上消化道症状。进展期食管胃结合部癌的主要临床症状包括: 进食哽咽或吞咽困难、上腹部或剑突下隐痛、食后饱胀感等, 随着病情进展可出现腹部疼痛加重、食欲减退、消瘦、乏力等症状。晚期胃食管结合部癌常伴有食管梗阻、无法进食, 出现消瘦、营养不良等[1]。

#### 5. 治疗

AEG 由于其解剖结构较为特殊, 可向食管和胃体侵袭, 且病理分期较晚, 患者的预后相对较差[9]。目前治疗方案包括局部切除、内镜治疗和手术治疗; 手术治疗依然是食管胃结合部癌治疗的最主要手段, 但在手术入路、淋巴结清扫、切除范围及消化道重建方式方面仍然备受争议[10][11]。常见的手术入路有三大类: 经腹、经胸和胸腹联合切口。手术的目的主要是获得肿瘤的根治性切除、涉及安全的切缘、合理的淋巴结清扫范围、以及可以接受的手术风险等。

1) 局部切除: 由于早期 AEG 较少发生淋巴结转移, 局部切除术后死亡率低, 所以局部切除联合区域淋巴结清扫更有益于治疗 AEG。Merendino 首次提出保留迷走神经的经食管裂孔远端食管切除联合近端胃切除术(Merendino 术式)来治疗早期 AEG [12]; 最近的研究表明: 与传统的根治性手术相比, Merendino 等术式术后死亡率较低, 患者术后生活质量较高[13]。但由于迷走神经的保留限制了淋巴结清扫的范围, 因此, Merendino 术仅适用于治疗 T1a 期或高级别上皮内瘤变 AEG。

2) 内镜治疗包括: 内镜黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)和内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)。ESD 是目前早期食管胃结合部肿瘤首选的微创、有效的治疗方式; 当 EMR 可完整切除病变时, 也可作为治疗早期食管胃结合部肿瘤的安全选择。目前认为 ESD 的适应证应满足以下三点要求: 浅表性肿瘤(病变局限于 SM1 及以上)、组织病理学分化良好、无淋巴血管浸润[14][15]。(ESD 使用内镜标记病灶边缘, 在黏膜下层注入液体, 逐步切开并沿黏膜下层逐渐剥离病灶, 将病变完整剥离。已被多个机构证实是治疗早期 AEG 及癌前病变安全有效的方式。)

3) 手术治疗: 手术治疗包括肿瘤的切除、消化道重建、淋巴结清扫。

a) I 型 AEG 解剖学位置较高, 因此多采取开胸术式, 一般包括左胸单一切口、左胸腹联合切口以及右胸腹两切口(Ivor-Lewis 径路) 3 种入路, 通常切除距离肿瘤上缘 5~10 cm 的下段食管和距肿瘤下缘 5 cm 的近端胃。其实 Ivor-Lewis 术式有显著的优点: ① 能充分显露胸段至膈肌裂孔的食管全长, 方便食管游离; ② 气管、主支气管、主动脉、奇静脉、胸导管和喉返神经等邻近食管的重要器官可得到良好暴露, 便于观察和处理胸导管的损伤情况, 尤其对于部分有外侵的肿瘤切除更有利。相比之下, 传统的经左胸经食管裂孔食管下段切除术腹腔暴露较差, 可能导致下切缘癌组织残留。

II 型 AEG 的肿瘤位置正好位于胸、腹腔交界处, 因此关于切除范围和手术入路存在较多的争议。在国内, 则多依照胃癌根治术的原则主张切除肿瘤上 5~8 cm 的食管。对于胃的切除范围, 多数医师认为, 肿瘤位于黏膜层和黏膜下层的早期 II 型 AEG 可行近端胃切除术; 而进展期 II 型 AEG 则需行全胃切除术。目前 II 型 AEG 的手术入路主要包括经左胸入路, 经腹入路和胸腹联合入路。

III 型 AEG 术式的选择已经基本达成共识: 在保证足够无瘤切缘的基础上(5 cm)接近端胃癌的范畴处

理[16]。

b) 肿瘤的安全切缘：根据日本胃癌治疗指南的要求，对于 T>2 的肿瘤，近端切缘应  $\geq 3$  cm；对于浸润性肿瘤(Borrmann 3/4 型)切缘应  $\geq 5$  cm；我国 AEG 专家共识中的推荐为：对于 Siewert I 型或食管受累  $\geq 3$  cm 的 Siewert II 型肿瘤，近端切缘应  $\geq 5$  cm；对于 Siewert III 型或食管受累  $< 3$  cm 的 Siewert II 型肿瘤，近端切缘应  $\geq 2$  cm [17]，各指南共识都推荐可使用术中冰冻病理协助近端切缘的判断。

## 6. 淋巴结清扫

AEG 的淋巴结转移规律有别于胃癌，尤其 II/III 型 AEG 具有更高的淋巴结转移率[18]，淋巴结转移的位置与肿瘤侵犯食管的长度、肿瘤浸润深度、肿瘤大小等有关[19]。要达到肿瘤的根治，淋巴结清扫至关重要，淋巴结清扫范围也存在一定的争议。

1) I 型 AEG 需对腹部淋巴结和纵隔淋巴结进行双重清扫。Ivor-Lewis 术提供了兼顾清扫胸、腹部淋巴结的机会。Ivor-Lewis 术式是 I 型 AEG 目前比较合理的手术入路[12]。

2) II 型 AEG 虽然有约 16% 的胸部淋巴结转移可能，但贲门周围区域、胃小弯侧、胃大弯侧、胃左动脉、腹腔动脉、胰脏上缘等腹部淋巴结仍然是主要的淋巴结转移途径[20]。

3) III 型 AEG 属于近端胃癌范畴，其手术入路争议较小，目前基本采用经腹入路，按照胃癌 D2 淋巴清扫标准进行，清扫范围包括贲门左、右淋巴结，胃大、小弯淋巴结，幽门上、下淋巴结，胃左动脉，肝总动脉，腹腔干周围淋巴结以及脾动脉干、脾门淋巴结等[12]。

## 7. 联合脏器的切除

AEG 发生脾门淋巴结转移较少见，研究表明，常规联合脾切除并不能改善患者的预后，还有较高的并发症发生率，如胰漏、脓肿形成等[21]。早期 AEG 患者，若未发现第 10 组淋巴结转移，则不必行脾门淋巴结清扫，更没必要联合脾脏切除；进展期 AEG 患者，若肿瘤侵及脾胃韧带 4sb 组淋巴结转移者应行脾门淋巴结清扫或行联合脾切除术；若癌肿直接浸润胰脏实质则行联合胰体尾切除的扩大根治术。

## 8. 消化道重建方式

1) 残胃与食管吻合：是目前临床上最常使用的术式，分为残胃 - 食管吻合和管状胃 - 食管吻合两种，残胃食管直接吻合术后易出现反流，而管状胃 - 食管吻合术在消化道重建上改良了传统的消化道重建方式，能明显降低术后胸胃综合征及反流性食管炎等并发症的发生率，提高患者术后生存质量[22]；

2) 旷置十二指肠的 Roux-en-Y 式主要适用于全胃切除术后的消化道重建方式，但该术式由于旷置十二指肠，术后食物直接进入空肠，食物的排空速度加快，对患者消化吸收功能会有一定的影响；

3) 间置空肠代胃术，该术式保持了胃十二指肠的连续性，符合消化道正常解剖解构，可明显改善术后胃 - 食管反流症状。

## 9. 相关免疫组化

1) Caveolin-1 甲基化可能参与了肿瘤的表达，并且 Caveolin-1 甲基化可能与食管胃结合部腺癌中 Caveolin-1 mRNA, Caveolin-1 蛋白及 Her-2 蛋白的表达相关，在食管胃结合部腺癌的发生及发展中发挥着重要的作用[23]；

2) 实验研究表明从正常胃黏膜 - 低级别上皮内瘤变 - 高级别上皮内瘤变 - 高分化腺癌 - 低分化腺癌，CHK1 蛋白表达逐渐上升，CHK1 蛋白表达与食管胃结合部腺癌的病理分化程度、Lauren 分型有关；

3) RAD51 蛋白在正常胃黏膜、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变、高分化腺癌、低分化腺癌中表达逐渐升高，说明 RAD51 蛋白可能与胃黏膜的癌变、AEGJ 的发生、发展有一定关系。RAD51 蛋白表

与 AEGJ 病理分化程度、Lauren 分型及有无淋巴结转移有关;且食管胃结合部癌组织中 CHK1 和 HAD51 蛋白呈高表达,二者可能共同促进了食管胃结合部腺癌的发生发展;

4) SATB1 蛋白在 Siewert II、III 型胃食管结合部腺癌中表达强于正常黏膜组织。SATB1 蛋白阳性表达与肿瘤浸润程度、淋巴结转移成正相关性,可作为评估 Siewert II、III 型胃食管结合部腺癌肿瘤进展的一种指标[24];

5) AEG 组织中 VEGF (血管内皮生长因子)和 MVD (微血管密度)表达升高,并且与 AEG 的发生发展密切相关[25];

6) Her-2 蛋白过表达及基因扩增可能有助于胃食管结合部癌恶性程度的判断和预后情况的初步评估[23];

7) Tim-3 主要表达在浸润的免疫细胞, Gal-9 主要表达在肿瘤细胞。CD8+T 细胞高浸润 AEG 患者通常伴有较早的 TNM 分期,且患者预后较好;不同 Tim-3/Gal-9 表达水平的 AEG 患者预后未发现明显差异。

## 10. 总结与展望

AEG 在全球范围内的发病率及死亡率使其成为新的攻克方向,其解剖位置具有的特殊性,又在预防和手术治疗方面与胃癌和食管癌大有不同,手术路径的选择更加复杂,不同的手术入路各有利弊;除了手术入路,吻合方式的选择和淋巴结的清扫也同样重要,这严重影响着患者的生活质量;吻合口的相关并发症也大大降低了患者的生活质量,从而影响预后。吻合方式的选择与肿瘤大小、位置也有很大的关系,手术医师的技术操作也同样有很大的影响。通过查阅大量的相关文献,目前认为手术是治疗食管胃结合部癌的最主要的方法,但关于肿瘤切缘范围、吻合方式及淋巴结的清扫等方面仍存在着很大的争议,在临床实践中,手术的标准化操作和技术困难仍然是挑战,具体的手术方案和治疗策略仍需进一步研究和验证,这需要大量的临床及手术经验积累。本文通过系统性的叙述,为食管胃结合部癌的诊断和治疗提供新的参考依据,也为深入探究食管胃结合部癌奠定基础,这对于指导临床实践以及未来的相关研究都具有重要的参考价值,随着病理生理学机制的研究以及生物工程在未来的应用,有望弥补目前治疗上的不足,进而为患者提供最优的治疗方案。

## 参考文献

- [1] 赵恩昊, 赵刚. 食管胃结合部腺癌定义的前世今生[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(2): 165-166.
- [2] 王云鹏, 黄伟芑, 樊勇. 食管胃结合部腺癌的外科学治疗研究进展[J]. 现代医学, 2023, 51(12): 1783-1788.
- [3] Bai, J.G., Lv, Y. and Dang, C.X. (2006) Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction in China According to Siewert's Classification. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **36**, 364-367. <https://doi.org/10.1093/jjco/hy1042>
- [4] Hatta, W., Tong, D. and Lee, Y.Y. (2017) Different Time Trend and Management of Esophagogastric Junction Adenocarcinoma in Three Asian Countries. *Digestive Endoscopy*, **29**, 18-25. <https://doi.org/10.1111/den.12808>
- [5] 陈志峰. 食管胃结合部腺癌流行趋势、病因及防治[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(4): 267-270.
- [6] Siewert, J.R., Hölscher, A.H., Becker, K., Gössner, W., *et al.* (1987) Cardia Cancer: Attempt at a Therapeutically Relevant Classification. *Chirurg*, **58**, 25-32.
- [7] Aikou, T. and Shimazu, H. (1989) Difference in Main Lymphatic Pathways from the Lower Esophagus and Gastric Cardia. *The Japanese Journal of Surgery*, **19**, 290-295. <https://doi.org/10.1007/BF02471404>
- [8] (2021) Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2018 (5th Edition). *Gastric Cancer*, **24**, 1-21. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y>
- [9] Giordano, T.J. (2014) The Cancer Genome Atlas Research Network: A Sight to Behold. *Endocrine Pathology*, **25**, 362-365. <https://doi.org/10.1007/s12022-014-9345-4>
- [10] 宋旭东, 等. 食管胃结合部腺癌的定义、分型、分期及外科治疗进展[J]. 医学综述, 2021, 27(7): 1318-1322.



- [11] 季加孚, 季科. 食管胃结合部腺癌外科治疗进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2019, 26(9): 1021-1024.
- [12] Merendino, K.A. and Dillard, D.H. (1955) The Concept of Sphincter Substitution by an Interposed Jejunal Segment for Anatomic and Physiologic Abnormalities at the Esophagogastric Junction; with Special Reference to Reflux Esophagitis, Cardiospasm and Esophageal Varices. *Annals of Surgery*, **142**, 486-506. <https://doi.org/10.1097/00000658-195509000-00015>
- [13] Forastiere, A.A. (2010) Multimodality Treatment of Esophagus Cancer: Current Status and Future Perspectives in the United States. *Esophagus: Official Journal of the Japan Esophageal Society*, **7**, 1-6. <https://doi.org/10.1007/s10388-009-0226-8>
- [14] Shaheen, N.J., Falk, G.W., Iyer, P.G., Gerson, L.B., et al. (2016) ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *The American Journal of Gastroenterology*, **111**, 30-50. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.322>
- [15] Weusten, B., Bisschops, R., Coron, E., Dinis-Ribeiro, M., Dumonceau, J., et al. (2017) Endoscopic Management of Barrett's Esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*, **49**, 191. <https://doi.org/10.1055/s-0042-122140>
- [16] 董剑宏, 雷力强. 食管胃结合部腺癌手术入路对手术范围及患者术后影响的研究进展[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(5): 618-620.
- [17] 国际食管疾病学会中国分会, 等. 食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018年版) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(9): 961-975.
- [18] Feith, M., Stein, H.J. and Siewert, J.R. (2006) Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: Surgical Therapy Based on 1602 Consecutive Resected Patients. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **15**, 751-764. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2006.07.015>
- [19] Zhang, S., Orita, H. and Fukunaga, T. (2019) Current Surgical Treatment of Esophagogastric Junction Adenocarcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **11**, 567-578. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i8.567>
- [20] Sloof, G.W., Klaase, J.M., Bergman, J.J., et al. (2004) Lymphatic Drainage Routes of the Gastric Cardia Visualized by Lymphoscintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine*, **45**, 247-252.
- [21] Csendes, A., Burdiles, P., Rojas, J., Braghetto, I., et al. (2002) A Prospective Randomized Study Comparing D2 Total Gastrectomy versus D2 Total Gastrectomy plus Splenectomy in 187 Patients with Gastric Carcinoma. *Surgery*, **131**, 401-407. <https://doi.org/10.1067/msy.2002.121891>
- [22] 任双义, 孙伟峰. 食管胃结合部腺癌的外科手术治疗[J]. 大连医科大学学报, 2013, 35(5): 502-505.
- [23] 石晓鹏, 等. Caveolin-1 基因的甲基化状态与食管胃结合部腺癌中 Caveolin-1mRNA, Caveolin-1 蛋白及 Her-2 蛋白表达的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 281-289.
- [24] 吴冠楠, 刘家云, 姚学权, 等. SATB1 在 SiewertII、III 型胃食管结合部腺癌中的表达及与临床病理特征的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(16): 2601-2605.
- [25] 闫静波, 等. 血管内皮生长因子和微血管密度在食管胃结合部腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 癌症进展, 2019, 17(17): 2062-2065.