

·综述·

食管癌淋巴结转移与预后关系研究进展

傅立 毛友生

国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科, 北京 100021

通信作者: 毛友生, Email: youshengmao@gmail.com

【摘要】 影响食管癌患者生存的一个重要参数是淋巴结是否有转移, 淋巴结转移主要由组织学类型和肿瘤浸润深度来决定。然而, 受肿瘤的病理学特征、异质性和个体差异的影响, 目前食管癌淋巴结的分期系统尚未统一, 转移规律尚不完全明确, 清扫的范围尚有争论; 且食管癌淋巴结分期系统尚不完善, 其可能导致对患者病情评估不准确, 影响临床医生对患者治疗方式的选择, 甚至影响临床试验的结论。因此, 有必要对食管癌淋巴结分期进一步优化, 以便更好地指导以手术为主的综合治疗决策和评估疗效及判断患者预后。

【关键词】 食管肿瘤; 淋巴结分期; 预后**基金项目:** 中国科技部“十二五”科技支撑计划项目(NKTRDP-2015BAI12B08-01)**Progress in correlation between lymph node metastasis and prognosis of esophageal cancer**

Fu Li, Mao Yousheng

Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer & Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Mao Yousheng, Email: youshengmao@gmail.com

【Abstract】 The status of lymph node metastasis is an important parameter affecting the survival of patients with esophageal carcinoma, which is primarily determined by histological type and the depth of invasion. However, affected by pathological features, heterogeneity and individual differences of tumors, the present staging system of lymph node in esophageal carcinoma has not been unified, the rule of lymph node metastasis remains unclear, and the extent of lymphadenectomy is still controversial. Current lymph node staging system for esophageal carcinoma may be not effective enough, which may lead to inaccurate assessment of the stage and affect the clinicians' choice of treatment modalities, or even affect the conclusions of clinical trials. Therefore, it is essential to optimize the current lymph node staging system for esophageal carcinoma to guide the surgery-based multidisciplinary treatment, and effectively to evaluate the therapeutic effects and predict patients' prognosis.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Lymph node staging system; Prognosis**Fund program:** National Science and Technology Support Program of China Ministry of Science and Technology (NKTRDP-2015BAI12B08-01)

食管癌是我国和世界常见恶性肿瘤之一, 2020 年在全球的发病率居第 7 位, 死亡率居第 6 位^[1]。2023 年国家癌症中心研究显示, 我国食管癌发病率位居第 6 位, 死亡率位居第 5 位^[2]。在欧美国家, 食管腺癌是主要病理类型, 而在亚

洲、非洲、南美洲以及北美非洲裔美国人群中的主要病理类型则是鳞状细胞癌^[3]。既往食管癌患者的 5 年生存率普遍较低, 然而, 在过去十多年的时间里, 由于早期诊断和综合治疗的广泛应用, 早期或局部进展期食管癌患者长期生存

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230407-00105

收稿日期 2023-04-07 本文编辑 万晓梅

引用本文: 傅立, 毛友生. 食管癌淋巴结转移与预后关系研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(1): 84-91. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230407-00105.



率得到了显著提高^[3]。

目前国际上食管癌分期系统主要分为两大类:以欧美为主导的国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)/美国癌症联合委员会(the American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期系统和以日本为主导的日本食道学会(the Japan Esophageal Society, JES)分期系统,两者主要区别在于对淋巴结的分期不一致。UICC/AJCC 系统主要基于阳性淋巴结数量多少进行分期,具有良好的生存分层及预后预测作用^[4];JES 系统则综合考虑淋巴结转移的数量、部位及与肿瘤位置关系,在食管鳞癌患者中分期效果更佳^[5];但是 JES 系统分期较为复杂,简便性和实用性不够。上述两种分期系统之间各有利弊,目前尚无准确的临床试验能证明两者之间的优劣性,见表 1^[6-8]。

以上两种经典淋巴结分期系统尚无法满足肿瘤分期单调性、组间特异性和组内同质性要求,且分期的准确性受制于手术切除淋巴结的数量。随着新辅助治疗时代到来,手术切除淋巴结数量减少或淋巴结降期可能导致分期不准确^[8]。因此,寻求新的统一的淋巴结分期系统尤为重要。已有多项研究表明,检查的淋巴结数量、阳性淋巴结比率(lymph node ratio, LNR)以及阳性淋巴结的比率对数值等新指标在食管癌淋巴结分期中取得不错的效果,在取代现有 N 分期、构建新的统一的食管癌分期系统中展现出巨大潜力。

一、TNM 分期系统

国际上普遍认为,肿瘤大小(T)、淋巴结状态(N)、远处转移情况(M)(TNM)是一个标准化的分类系统,广泛用于评估肿瘤的疾病程度,包括初始状态、手术治疗后以及综合治疗后的改善情况。UICC/AJCC 分期系统已成为癌症患者分层、判断预后和确定最佳治疗方案的基准。

2017 年, UICC/AJCC 第 8 版癌症分期手册中对食管癌的区域淋巴结(N)分期沿用了第 7 版中的定义,仅依据区域淋巴结的转移数量来确定,即 Nx:区域淋巴结无法评估;N0:无区域淋巴结转移;N1:1~2 枚区域淋巴结转移;N2:3~6 枚区域淋巴结转移;N3:≥7 枚区域淋巴结转移^[9-12]。由于临床上对淋巴结转移与否的诊断仍不确切,因此,通过影像学检查来计算淋巴结转移数目的 UICC 临床分期似乎不太准确^[7,13]。然而,病理评估的准确性需要切除足够数量的淋巴结,由于最高 N 分期(N3)为 7 枚及以上阳性淋巴结,因此,理论上应至少切除 7 枚以上淋巴结才可能准确分期,而到

底切除至少多少枚淋巴结才能达到分期准确的基本要求,目前尚无定论。尽管最理想的淋巴结清扫数量仍然存在争议,但为了提高分期的准确性, AJCC 指南的建议是:对 T1 期食管癌最少清扫 10 枚淋巴结, T2 期最少 20 枚, T3 期最少 30 枚^[14-15]; NCCN 指南建议至少切除 15 枚淋巴结^[16]。另一方面, AJCC 分期的淋巴结分类方式可能忽略了淋巴结转移的程度。我国一项纳入了 1 993 例接受手术治疗的食管鳞状细胞癌患者的回顾性研究显示,与现有 N 分期相比,作者提出的基于淋巴结转移站数的新 N 分期能更好地分析出 N2 与 N3、ⅢB 与 ⅢC 期患者的生存差异^[17]。

2015 年, JES 第 11 版食管癌 N 分期则是基于转移淋巴结所在的区域划分淋巴结组(即分站),见表 2 和表 3, Nx:无法评估淋巴结转移; N0:无淋巴结转移; N1:转移仅涉及第 1 组淋巴结; N2:转移至第 2 组淋巴结,无论第 1 组有无转移; N3:转移至第 3 组淋巴结,无论第 1、2 组有无转移; N4:转移至远处(第 4 组)淋巴结,无论其他区域淋巴结有无转移^[18-19]。日本一项纳入了 409 例接受手术治疗的食管癌患者的研究显示, UICC 第 8 版病理分期系统比 JES 第 11 版更能准确反映生存,特别是对于胸下段食管肿瘤,前者的淋巴结分期系统可能更有用^[4]。尽管许多日本学者承认淋巴结转移的数量是最强的独立预后因素,但不可否认 JES-N 分期也与转移淋巴结的数量密切相关^[5,20]。转移淋巴结愈多,愈容易出现远处的淋巴结转移。日本学者认为,鳞状细胞癌能发生在食管的任何水平且一般具有较高的位置倾向^[21]。因此,至少对于食管鳞状细胞癌而言, JES 分期系统可以更准确地表达肿瘤的扩散状态^[5]。日本一项对 2015 年 355 家医疗机构 9 368 例食管癌患者(鳞癌 86.7%;腺癌 7.4%)的研究表明, JES 分期系统在临床和病理分期方面对患者的生存均具有更好的分层能力^[22]。JES 关于食管癌的分期系统主要针对食管鳞状细胞癌,因此,对我国食管癌研究也具有重要参考价值。

目前,国际上两种分期系统对食管癌区域淋巴结的定义有所不同:西方主导的 UICC/AJCC 分期对食管癌区域淋巴结的定义是稳定且一致的,与肿瘤位置无关,新版分期将锁骨上淋巴结转移归类为 M1,腹腔干淋巴结仍属于区域淋巴结^[11]; JES 分期中的区域淋巴结随肿瘤位置而变化,更加注重不同部位食管癌淋巴引流的复杂性和淋巴结转移程度。腹主动脉旁淋巴结并不是上胸段食管癌的区域淋巴结,但属于下胸段食管癌的区域淋巴结^[18]。

表 1 国际抗癌联盟(UICC)/美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版分期系统和日本食道学会(JES)第 11 版分期系统分期效果比较

年份	患者数量 (例)	组织学类型	观察指标	C 指数				结论
				N 分期		TNM 分期		
				UICC/AJCC 第 8 版	JES 第 11 版	UICC/AJCC 第 8 版	JES 第 11 版	
2018 ^[6]	143	鳞癌	DFS	0.755	0.734	0.805	0.837	差异无统计学意义
2021 ^[4]	409	鳞癌(93%)	OS	0.756	0.732	—	—	对于下胸段食管癌,UICC/AJCC 更优
2023 ^[7]	268	鳞癌	OS	0.638	0.627	0.658	0.629	差异无统计学意义

注:DFS:无病生存率;OS:总体生存率;“-”示无数据

表 2 基于肿瘤位置的淋巴结分站(JES 11th)^[19-20]

肿瘤位置	第 1 站淋巴结(N1)	第 2 站淋巴结(N2)	第 3 站淋巴结(N3)
颈段	101, 106rec	102, 104, 105	100
胸上段	101, 105, 106rec	104, 106tbL, 107, 108, 109	102mid, 106pre, 106tbR, 110, 112aoA, 112pul, 1, 2, 3a, 7, 20
胸中段	106rec, 108, 1, 2, 3a	101, 104, 105, 107, 109, 110, 112aoA, 112pul, 7, 9, 20	106tbL
胸下段	110, 1, 2, 3a, 7, 20	101, 106rec, 107, 108, 109, 112aoA, 112pul, 9	104, 105, 106tbL, 111, 8a, 11p
腹段	110, 1, 2, 3a, 7, 20	111, 112aoA, 112pul, 8a, 9, 11p, 19	106rec, 107, 108, 109, 11d

锁骨上淋巴结位于颈浅筋膜的侧面,第 11 版 JES 分期将锁骨上淋巴结归类为区域淋巴结^[18-19]。日本一项对 409 例食管癌患者(93% 为鳞癌)的回顾性研究显示:UICC 分期 pM1(锁骨上淋巴结转移)与 pN2M0 或 pN3M0 的五年生存没有明显差异,指出锁骨上淋巴结转移的患者应与区域淋巴结转移的患者归为一类^[4]。有研究指出:锁骨上淋巴结清扫对于胸上段食管癌患者是必不可少的,并推荐胸中段食管癌患者行锁骨上淋巴结清扫^[23]。另有报道表明,转移性锁骨上淋巴结的清扫对胸段食管癌患者的生存获益,所有的锁骨上淋巴结都应被认为是区域淋巴结^[24-25]。在 UICC 分期系统中,病理分期 IV 期的部分患者生存优于病理分期 III C 期的患者,可能的原因是 IV 期包括了锁骨上淋巴结转移患者^[22]。2022 年日本食道学会对锁骨上淋巴结转移做出了修改,将其纳入了 M1a 期^[26]。同时,日本一项关于食管切除手术时是否联合清扫锁骨上淋巴结的 III 期临床试验正在进行^[27]。

淋巴结跳跃转移是食管癌患者淋巴转移的常见形式,定义为远处淋巴结转移,而较近部位的淋巴结未受累^[28]。2013 年我国一项纳入了 207 例接受三野淋巴结清扫术的食管鳞癌患者的研究显示:淋巴结跳跃转移并不能预测预后^[29]。2017 年我国另一项纳入了 1 026 例接受三野淋巴结清扫术的食管鳞癌患者的研究表明:对于单一淋巴结转移的患者,存在淋巴结跳跃转移提示预后较差^[30]。然而,2021 年一项纳入了 2 325 例食管鳞癌患者的多中心研究表明:淋巴结跳跃转移是食管鳞癌患者的独立预后因素,存在淋巴结跳跃转移的患者预后更好^[31]。一些研究则显示,食管癌淋巴结跳跃转移多发生在早期肿瘤患者中,且与较好的预后相关^[32-33]。目前,对于食管癌淋巴结跳跃转移与预后的关系仍存在争议。

二、检出的淋巴结数量

食管癌淋巴结转移与否,对治疗决策和预后具有重要意义。目前,唯一准确的病理 N 分期(pN)方法是尽可能清扫所有食管引流区域淋巴结,虽然临床 N 分期(cN)技术不断改进,但仍不如病理学检查准确。未能准确地对淋巴结转移进行分期不仅对治疗决策有影响,而且对依据 cN 分期将患者分配到不同试验组的临床试验也有较大影响,这可能导致临床研究结论不准确^[34]。因此,为了准确病理分期,需要清扫一定数量的淋巴结,理论上清扫的淋巴结越多,分

期越精确。但为分期准确而盲目扩大清扫淋巴结范围会增加手术难度及手术并发症^[35];另一方面,肿瘤分期愈早,由于淋巴结转移率低,分期所需清扫的淋巴结就愈多,但生存获益所需清扫的淋巴结则越少越好,反之亦然^[32]。有研究证实了食管癌手术淋巴结清扫数量与总生存和无疾病生存获益显著正相关^[36]。

美国学者通过对 SEER 数据库的分析发现,手术清扫的总淋巴结计数和阴性淋巴结计数均为独立的预后变量,总淋巴结计数>30 枚较阴性淋巴结计数>15 枚的食管癌患者拥有更好的生存期和更低的短期病死率^[37]。另一团队对 972 例食管癌手术患者生存期和淋巴结检出数量的分析显示,阴性淋巴结的数量与肿瘤特异性生存呈正相关,且是独立预后因素;进一步分析发现,清扫淋巴结数目>18 枚的患者预后更好^[38]。2016 年,一份研究美国国家癌症数据库的报告显示,清扫>15 枚淋巴结与较低的长期病死率相关,然而,该结论没有考虑到患者基础状态、是否接受新辅助治疗以及治疗机构级别差异等所导致的影响^[39]。日本关于经胸微创食管切除术的研究显示,切除胸导管及其周围组织可以获取更多的淋巴结,而不会增加术后并发症的风险,且与更好的预后相关^[40]。我国一项对 SEER 数据库中 1998—2014 年接受手术治疗的 T1 期食管癌患者的研究表明:淋巴结清扫的程度与肿瘤特异性生存相关,检出的淋巴结数量≥14 枚比<14 枚的患者死亡风险降低 29%,阴性淋巴结数量≥13 枚比<13 枚的患者死亡风险降低 35%^[41]。对于 T1~2 期食管鳞状细胞癌患者,检出的淋巴结数量增加与总生存的改善相关,当检出的淋巴结数量达到 14 枚时,有助于更好地对淋巴结进行分期以评估预后,当检出的淋巴结达到 18 枚时,具有更高的预后价值^[42]。对于接受新辅助放化疗的局部晚期食管腺癌患者,较低的淋巴结清扫数量与较差的总生存和无疾病生存相关,当淋巴结清扫数量达到 25 枚时,患者的预后得到改善^[43]。对于接受新辅助放化疗的食管鳞癌患者,淋巴结清扫数量的增加与预后改善相关,淋巴结清扫数量的临界值为 21 枚^[44]。对美国国家癌症数据库 2004—2015 年的数据分析表明,在多种未接受新辅助治疗的淋巴结阳性胃肠道恶性肿瘤包括食管癌中,淋巴结清扫数量的增加与更好的总生存相关,这种相关性在胃癌中最强,其次是结肠癌、食管癌和胰腺癌^[45]。

表3 区域淋巴结编号及命名(JES第11版)^[19-20]

淋巴结命名	淋巴结编号
颈部淋巴结	
颈浅淋巴结	No.100
颈部食管旁淋巴结	No.101
颈深淋巴结	No.102
上部的颈深淋巴结	No.102up
中部的颈深淋巴结	No.102mid
咽周淋巴结	No.103
锁骨上淋巴结	No.104
胸部淋巴结	
胸上段食管旁淋巴结	No.105
胸段气管旁淋巴结	No.106
喉返神经淋巴结	No.106rec
左喉返神经淋巴结	No.106recL
右喉返神经淋巴结	No.106recR
气管前淋巴结	No.106pre
气管支气管淋巴结	No.106tb
左侧气管支气管淋巴结	No.106tbL
右侧气管支气管淋巴结	No.106tbR
隆突下淋巴结	No.107
胸中段食管旁淋巴结	No.108
主支气管淋巴结	No.109
胸下段食管旁淋巴结	No.110
膈上淋巴结	No.111
后纵隔淋巴结	No.112
胸主动脉前淋巴结	No.112aoA
胸主动脉后淋巴结	No.112aoP
肺韧带淋巴结	No.112pul
动脉韧带淋巴结	No.113
前纵隔淋巴结	No.114
腹部淋巴结	
贲门右淋巴结	No.1
贲门左淋巴结	No.2
胃小弯淋巴结	No.3
胃左动脉分支旁淋巴结	No.3a
胃右动脉第二支和远端淋巴结	No.3b
胃大弯淋巴结	No.4
幽门上淋巴结	No.5
幽门下淋巴结	No.6
胃左动脉旁淋巴结	No.7
肝总动脉前上淋巴结	No.8a
肝总动脉后淋巴结	No.8p
腹腔干淋巴结	No.9
脾门淋巴结	No.10
脾动脉淋巴结	No.11
脾动脉近端淋巴结	No.11p
脾动脉远端淋巴结	No.11d
肝十二指肠韧带淋巴结	No.12
胰头后淋巴结	No.13
肠系膜上血管旁淋巴结	No.14
肠系膜上动脉淋巴结	No.14a
肠系膜上静脉淋巴结	No.14v
结肠中动脉淋巴结	No.15
腹主动脉旁淋巴结	No.16
胰头前淋巴结	No.17
胰腺下缘淋巴结	No.18
膈下淋巴结	No.19
膈肌食管裂孔淋巴结	No.20

一些研究表明,扩大的淋巴结清扫可能不会影响生存。一项纳入了606例食管癌患者(83.5%腺癌)的研究发现,患者5年肿瘤特异性死亡率和全因死亡率与淋巴结清扫的程度无显著相关性,而与阳性淋巴结数量以及阳性淋巴结与阴性淋巴结数量比值呈量效关系^[46]。1987—2010年瑞典的数据显示较多的淋巴结清扫数量不影响总体5年死亡率,Tis~T1期患者在接受更多淋巴结清扫术后生存变差,一味增加淋巴结清扫数量并不降低任何特定T分期患者的死亡率^[47]。2000—2016年瑞典和芬兰的数据显示,广泛的淋巴结清扫并没有改善食管癌患者的生存,适量的淋巴结清扫(20~30枚)对T3~4期患者的预后有利^[48]。这些研究挑战了淋巴结清扫越多,生存率越高的理念。上述研究的不一致性可能与肿瘤的位置和病理类型不同有关,另外,也受到术前新辅助治疗的影响。因此,合适的数量与范围尚需更多的临床研究数据来进一步明确。总之,无论病情早晚或是否接受新辅助治疗,完全的胸腹二野对所有食管引流区域淋巴结清扫并达到一定的数量(≥ 20 枚)是保障生存获益的基本要求。

三、淋巴结比率(LNR)

LNR即病理检查发现转移的淋巴结数量与检查的淋巴结总数的比值,在多种癌症中被认为是一个不错的预后因素^[49-52]。我国一项纳入了700例食管鳞状细胞癌患者的研究表明,LNR是三切口食管切除术后独立预后因素,与检查的淋巴结总数无关^[53]。一项纳入了2011例食管鳞癌患者的回顾性研究,用Nr(node ratio)取代AJCC分期系统中的N分期,构建了新的TNrM分期系统,在预测生存方面比AJCC第7版食管癌分期系统具有更高的准确性^[54]。另一项纳入了916例食管鳞癌患者的研究也表明,基于LNR的新分期系统在判断食管鳞癌患者预后方面,较现有TNM分期系统具有更好的鉴别能力、单一性、同质性和分类效能,但决策曲线分析表明,新分期系统的临床实用价值欠佳^[55]。对于接受新辅助放化疗的食管癌患者,手术切除淋巴结的平均数量较直接手术的患者减少了27%,转移的淋巴结数量也相应减少,有必要对依赖于清扫淋巴结总数的分期系统进行优化^[56]。最近的研究也证实,LNR是新辅助治疗后食管癌患者食管切除术的独立预后因素,阳性淋巴结的数量与切除的淋巴结总数相关,而LNR与切除的淋巴结总数没有这种相关性,通过LNR可弥补AJCC分期系统中ypN分期与新辅助治疗后切除淋巴结总数减少相关的这一潜在缺陷,基于LNR修订的r-ypN分期系统在人群分层以及预测预后能力方面均优于现有ypTNM分期系统^[57]。LNR同样是食管胃结合部腺癌的独立预后因素,切除淋巴结数量 >11 枚时,LNR可对患者预后进行分层,当LNR ≥ 0.2 时提示患者预后差,需要细致的术后随访^[58]。理论上,无论是用转移个数分期还是用淋巴结转移率分期,要做到分期准确,就需要行完全的颈胸腹三野对所有食管引流区域淋巴结进行清扫并到达一定数量。但不同的患者由于病期不同、肿瘤的位置不同、异质性和新辅助治疗的影响,在清扫范围和个数与生

存获益之间需做到平衡。过度清扫不一定带来生存获益,反之,清扫不够也会影响生存。

四、阳性淋巴结的比率对数

阳性淋巴结的比率对数(log odds of positive lymph nodes, LODDS) $\log_e[(PLN+0.5)/(NLN+0.5)]$ 是一个逻辑转换公式,即阳性淋巴结与阴性淋巴结数量比值的自然对数值,分子与分母各加上 0.5 以避免数值无意义,LODDS 可基于病理淋巴结数据对某一疾病患者进行生存差异分析^[59]。

由于各种原因,部分食管癌患者无法切除足够数量的淋巴结^[8],这可能导致分期过低,对预后的错误评估以及对后续个体化治疗规划的错误判断,研究发现,在淋巴结阳性食管癌患者中,当切除不超过 15 枚淋巴结时,LODDS 分期比 AJCC 系统 N 分期和 LNR 等具有更好的预测能力,LODDS 与阴性淋巴结数量组合分析预测预后效果更佳^[60]。有学者将 LODDS、阳性淋巴结数量、年龄、肿瘤分级等纳入分析,构建列线图并通过综合评分对患者分层,与现有 TNM 分期相比具有更好的预后准确性^[61]。一项纳入了 260 例进展期食管鳞癌手术患者的回顾性研究显示,LODDS 是所有患者的独立预后因素,在淋巴结阴性患者中更显著,以 LODDS 取值-1.2 为临界值可用于评价进展期食管鳞癌无淋巴结转移者的总生存^[62]。另一项纳入了 1 249 例 T1~2 期食管癌患者的研究表明在早期食管癌患者中以-1.4 为临界值能很好地对患者 5 年生存率进行分层^[63]。对于接受新辅助治疗的食管癌患者的预后,LODDS 具有最佳的判别能力和拟合度,特别是清扫淋巴结少于 15 枚时更有优势,此外,LODDS 也可鉴别无淋巴结转移患者的预后^[64]。一项纳入了 2003—2013 年期间共计 3 902 例食管鳞癌患者的多中心研究,对 3 种常见的淋巴结分期即阳性淋巴结数量(pN)、LNR 和 LODDS 的预后能力进行比较,在连续或分层模式下,基于 LODDS 分类的模型在预测准确性和鉴别能力方面均优于 pN 或 LNR,新分期(TN_{LODDS})有助于在未来协助临床医生评估个体患者的生存时间,改善术后临床疗效^[65]。一项对美国 SEER 数据库 1 144 例食管鳞癌患者和我国单中心队列 930 例食管鳞癌患者的研究显示,LODDS 在两个队列中均为独立预后指标,以-1.49 和-0.55 为临界值的亚组分析证实了 LODDS 分期在两个独立数据库中区分不同组别患者异质性的能力,在接受手术治疗的食管鳞癌患者中,LODDS 分期比现有 N 分期及 LNR 判断预后的能力更优,可作为食管鳞癌患者淋巴结分期的候选指标^[66]。

五、总结与展望

合理的食管癌分期系统应遵循以下原则,首先,同期别不同 T、N、M 组合的亚组应具有相似的生存期(同质性);其次,不同期别之间的生存期应该是不同的(特异性);第三,随着期别的增加,生存期逐渐下降(单调性);最后,根据分期系统对生存期有更高的预测价值(可预测性)。

目前,依据转移淋巴结个数的淋巴结分期系统尚有缺陷,由于清扫区域和个数不够及淋巴结清扫时破碎会导致淋巴结计数错误。在理想情况下,检出的淋巴结数量等于

清扫的淋巴结数量,但这可能在不同的中心有所不同^[67]。当一个扩大的淋巴结实际上是由多个阳性淋巴结融合或当一个肿大的淋巴结在手术剥离中破裂时,转移性淋巴结的确切数量有时很难评估。病理学家在确定淋巴结数量方面是非常重要的。因此,LODDS 可能更能准确分层,但不如依据阳性个数分期简便实用。

淋巴结状态是影响食管癌患者生存的重要参数,在国际通行的指南基础上建立准确的分期分类体系在食管癌治疗中具有重要意义。精准的淋巴结分期有助于指导新辅助治疗、手术治疗及辅助治疗方式的选择,这样的分期系统不仅提供预后信息,还帮助临床医生在不同中心之间规划治疗方案和评估治疗结果;其次,在食管癌淋巴结清扫安全性和有效性的基础上,应该考虑淋巴结清扫的适当范围。因此,为了建立全球统一的食管癌淋巴结分期系统,制定食管癌患者最佳手术策略,一项纳入了 50 个中心的国际观察队列研究 TIGER 研究正在进行中^[68]。我们也非常期待这个研究的结果发布可能会带来更好的分期系统。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Chen R, Zheng R, Zhang S, et al. Patterns and trends in esophageal cancer incidence and mortality in China: an analysis based on cancer registry data [J]. *J Nat Cancer Center*, 2023, 3(1): 21-27. DOI: 10.1016/j.jncc.2023.01.002.
- [3] Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26): 2499-2509. DOI: 10.1056/NEJMr1314530.
- [4] Ozawa H, Kawakubo H, Takeuchi M, et al. Prognostic significance of the number and extent of metastatic lymph nodes in patients with esophageal cancer: comparison of the Union for International Cancer Control 8th Edition and Japan Esophageal Society Japanese Classification of Esophageal Cancer 11th Edition Classifications for esophageal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(11): 6355-6363. DOI: 10.1245/s10434-020-09545-9.
- [5] Udagawa H, Ueno M. Comparison of two major staging systems of esophageal cancer-toward more practical common scale for tumor staging [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(4): 76. DOI: 10.21037/atm.2018.01.27.
- [6] Park SY, Kim DJ, Suh JW, et al. Comparison of the 11th Japanese classification and the AJCC 7th and 8th staging systems in esophageal squamous cell carcinoma patients [J]. *J Thorac Dis*. 2018, 10(8): 5039-5046. DOI: 10.21037/jtd.2018.07.48.
- [7] Zhang XQ, Miao CW, et al. The prognostic value of 11th Japanese classification and 8th AJCC staging systems in Chinese patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2023, 18(1): 251. DOI: 10.1186/s13019-023-02350-x.
- [8] Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, et al. Lymphadenectomy

- for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ): impact of adequate staging on outcome[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2): 306-316. DOI: 10.1245/s10434-006-9166-x.
- [9] Rice TW, Gress DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(4): 304-317. DOI: 10.3322/caac.21399.
 - [10] Rice TW, Ishwaran H, Blackstone EH, et al. Recommendations for clinical staging (cTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals[J]. *Dis Esophagus*, 2016, 29(8): 913-919. DOI: 10.1111/dote.12540.
 - [11] Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: an eighth edition staging primer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): 36-42. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.10.016.
 - [12] Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals[J]. *Cancer*, 2010, 116(16): 3763-3773. DOI: 10.1002/cncr.25146.
 - [13] Yokota T, Igaki H, Kato K, et al. Accuracy of preoperative diagnosis of lymph node metastasis for thoracic esophageal cancer patients from JCOG9907 trial[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(2): 283-288. DOI: 10.1007/s10147-015-0899-z.
 - [14] Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(1): 46-50. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b2f6ee.
 - [15] D'Journo XB. Clinical implication of the innovations of the 8(th) edition of the TNM classification for esophageal and esophago-gastric cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 22): S2671-S2681. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.182.
 - [16] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(7): 855-883. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0033.
 - [17] Ning ZH, Wang ZG, Chen J, et al. Proposed modification of nodal staging as an alternative to the seventh edition of the american joint committee on cancer tumor-node-metastasis staging system improves the prognostic prediction in the resected esophageal squamous-cell carcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(7): 1091-1098. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000580.
 - [18] Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer, 11th edition: part I[J]. *Esophagus*, 2017, 14(1): 1-36. DOI: 10.1007/s10388-016-0551-7.
 - [19] Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer, 11th edition: part II and III[J]. *Esophagus*, 2017, 14(1): 37-65. DOI: 10.1007/s10388-016-0556-2.
 - [20] Udagawa H, Ueno M, Shinohara H, et al. The importance of grouping of lymph node stations and rationale of three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(6): 742-747. DOI: 10.1002/jso.23122.
 - [21] Tachimori Y. Pattern of lymph node metastases of squamous cell esophageal cancer based on the anatomical lymphatic drainage system: efficacy of lymph node dissection according to tumor location[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(Suppl 8): S724-S730. DOI: 10.21037/jtd.2017.06.19.
 - [22] Watanabe M, Toh Y, Ishihara R, et al. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2015[J]. *Esophagus*, 2023, 20(1): 1-28. DOI: 10.1007/s10388-022-00950-5.
 - [23] Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, et al. Efficacy of lymph node dissection by node zones according to tumor location for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Esophagus*, 2016, 13: 1-7. DOI: 10.1007/s10388-015-0515-3.
 - [24] Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, et al. Supraclavicular node metastasis from thoracic esophageal carcinoma: A surgical series from a Japanese multi-institutional nationwide registry of esophageal cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(4): 1224-1229. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.008.
 - [25] Wang F, Ge X, Wang Z, et al. Clinical significance and prognosis of supraclavicular lymph node metastasis in patients with thoracic esophageal cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(4): 90. DOI: 10.21037/atm.2019.12.118.
 - [26] 日本食道学会. 臨床・病理 食道癌取り扱い規約[M]. 12 版. 東京: 金原出版株式会社, 2022.
 - [27] Tsunoda S, Tsubosa Y, Sasaki K, et al. A multicenter randomized controlled trial of esophagectomy with or without prophylactic supraclavicular node dissection: a phase 3 trial (JCOG2013, MODERN3) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2023, 53(9): 858-862. DOI: 10.1093/jjco/hyad071.
 - [28] Li X, Shang Q, Yang Y, et al. The prognostic value of nodal skip metastasis in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg*, 2023, 47(2): 489-499. DOI: 10.1007/s00268-022-06796-3.
 - [29] Zhu Z, Yu W, Li H, et al. Nodal skip metastasis is not a predictor of survival in thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9): 3052-3058. DOI: 10.1245/s10434-013-2987-5.
 - [30] Wang F, Zheng Y, Wang Z, et al. Nodal skip metastasis in esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing three-field lymphadenectomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(4): 1187-1193. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.03.081.
 - [31] Shang QX, Yang YS, Xu LY, et al. Prognostic role of nodal skip metastasis in thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a large-scale multicenter study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(11): 6341-6352. DOI: 10.1245/s10434-020-09509-z.
 - [32] Prenzel KL, Bollschweiler E, Schröder W, et al. Prognostic relevance of skip metastases in esophageal cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(5): 1662-1667. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.07.008.
 - [33] Xu ZJ, Zhuo ZG, Song TN, et al. Role of nodal skip metastasis in patients with mid-thoracic oesophageal squamous cell carcinoma: a propensity score matching study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 59(4): 799-806. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa371.
 - [34] Rice TW, Ishwaran H, Hofstetter WL, et al. Esophageal cancer: associations with (pN+) lymph node metastases [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(1): 122-129. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001594.

- [35] Yeung JC, Bains MS, Barbetta A, et al. How many nodes need to be removed to make esophagectomy an adequate cancer operation, and does the number change when a patient has chemoradiotherapy before surgery? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(4): 1227-1232. DOI: 10.1245/s10434-019-07870-2.
- [36] Visser E, Markar SR, Ruurda JP, et al. Prognostic value of lymph node yield on overall survival in esophageal cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(2):261-268. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002824.
- [37] Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable esophageal cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(11):1384-1394. DOI: 10.1007/s11605-007-0264-2.
- [38] Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, et al. Effect of the number of lymph nodes sampled on postoperative survival of lymph node-negative esophageal cancer[J]. *Cancer*, 2008, 112(6):1239-1246. DOI: 10.1002/cncr.23309.
- [39] Samson P, Puri V, Robinson C, et al. Clinical T2N0 esophageal cancer: identifying pretreatment characteristics associated with pathologic upstaging and the potential role for induction therapy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(6): 2102-2111. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.033.
- [40] Matsuda S, Kawakubo H, Takeuchi H, et al. Minimally invasive oesophagectomy with extended lymph node dissection and thoracic duct resection for early-stage oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2020, 107(6):705-711. DOI: 10.1002/bjs.11487.
- [41] Wang Y, Zhang X, Zhang X, et al. Prognostic value of the extent of lymphadenectomy for esophageal cancer-specific survival among T1 patients[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 403. DOI: 10.1186/s12885-021-08080-4.
- [42] Tian D, Li HX, Yang YS, et al. The minimum number of examined lymph nodes for accurate nodal staging and optimal survival of stage T1-2 esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective multicenter cohort with SEER database validation[J]. *Int J Surg*, 2022, 104: 106764. DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106764.
- [43] Sihag S, Nobel T, Hsu M, et al. A more extensive lymphadenectomy enhances survival after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced esophageal adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2022, 276(2):312-317. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004479.
- [44] Ho HJ, Chen HS, Hung WH, et al. Survival impact of total resected lymph nodes in esophageal cancer patients with and without neoadjuvant chemoradiation[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(13): 3820-3832. DOI: 10.1245/s10434-018-6785-y.
- [45] Ghukasyan R, Banerjee S, Childers C, et al. Higher numbers of examined lymph nodes are associated with increased survival in resected, treatment-naïve, node-positive esophageal, gastric, pancreatic, and colon cancers[J]. *J Gastrointest Surg*, 2023, 27(6): 1197-1207. DOI: 10.1007/s11605-023-05617-9.
- [46] Lagergren J, Mattsson F, Zylstra J, et al. Extent of lymphadenectomy and prognosis after esophageal cancer surgery[J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(1):32-39. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.2611.
- [47] van der Schaaf M, Johar A, Wijnhoven B, et al. Extent of lymph node removal during esophageal cancer surgery and survival[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(5): djv043. DOI: 10.1093/jnci/djv043.
- [48] Gottlieb-Vedi E, Kauppila JH, Mattsson F, et al. Extent of lymphadenectomy and long-term survival in esophageal cancer[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(3):429-436. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005028.
- [49] Komatsu S, Ichikawa D, Nishimura M, et al. Evaluation of prognostic value and stage migration effect using positive lymph node ratio in gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(1):203-209. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.08.002.
- [50] Lee C, Wilkins S, Oliva K, et al. Role of lymph node yield and lymph node ratio in predicting outcomes in non-metastatic colorectal cancer[J]. *BJS Open*, 2019, 3(1): 95-105. DOI: 10.1002/bjs5.96.
- [51] Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(6):968-978. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318190eddc.
- [52] Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(7): 1062-1068. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6965.
- [53] Tan Z, Ma G, Yang H, et al. Can lymph node ratio replace pn categories in the tumor-node-metastasis classification system for esophageal cancer? [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(8):1214-1221. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000216.
- [54] Chen SB, Weng HR, Wang G, et al. Lymph node ratio-based staging system for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(24): 7514-7521. DOI: 10.3748/wjg.v21.i24.7514.
- [55] Shao Y, Geng Y, Gu W, et al. Assessment of lymph node ratio to replace the pN categories system of classification of the TNM system in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): 1774-1784. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.06.019.
- [56] Robb WB, Dahan L, Mornex F, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiation on lymph node status in esophageal cancer: post hoc analysis of a randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2015, 261(5): 902-908. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000991.
- [57] Zhang Y, Cao Y, Zhang J, et al. Lymph node ratio improves prediction of overall survival in esophageal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy: a national cancer database analysis[J]. *Ann Surg*, 2022. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005450.
- [58] Kamiya H, Komatsu S, Nishibeppu K, et al. Evaluating prognostic value and stage migration effects using a positive lymph node ratio in adenocarcinoma of the esophagogastric junction[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):218. DOI: 10.1186/s12885-023-10689-6.
- [59] Cao J, Yuan P, Ma H, et al. Log odds of positive lymph nodes predicts survival in patients after resection for esophageal cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(2):424-432. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.03.030.
- [60] Yang Y, Zheng J, Li Y. Comparison of 4 lymph node staging systems for the prognostic prediction of esophagogastric junction adenocarcinoma with ≤ 15 retrieved lymph nodes [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(5): 1017-1024. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.11.133.
- [61] Liu F, Zhou R, Jiang F, et al. Proposal of a nomogram for

- predicting survival in patients with Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction after preoperative radiation[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(5): 1292-1300. DOI: 10.1245/s10434-019-07237-7.
- [62] Yang M, Zhang H, Ma Z, et al. Log odds of positive lymph nodes is a novel prognostic indicator for advanced ESCC after surgical resection[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(5): 1182-1189. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.187.
- [63] Xi K, Chen W, Yu H. The prognostic value of log odds of positive lymph nodes in early-stage esophageal cancer patients: a study based on the SEER database and a Chinese cohort[J]. J Oncol, 2021, 2021: 8834912. DOI: 10.1155/2021/8834912.
- [64] Ye G, Chen Z, Wang L, et al. Log odds of positive lymph nodes predicts survival in patients treated with neoadjuvant therapy followed by esophagectomy[J]. J Surg Oncol, 2020, 121(7): 1074-1083. DOI: 10.1002/jso.25888.
- [65] Wen J, Chen J, Chen D, et al. Comprehensive analysis of prognostic value of lymph node classifications in esophageal squamous cell carcinoma: a large real-world multicenter study[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211054895. DOI: 10.1177/17588359211054895.
- [66] Zhang H, Xiao W, Ren P, et al. The prognostic performance of the log odds of positive lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a population study of the US SEER database and a Chinese single-institution cohort [J]. Cancer Med, 2021, 10(17): 6149-6164. DOI: 10.1002/cam4.4120.
- [67] Pucher PH, Green M, Bateman AC, et al. Variation in histopathological assessment and association with surgical quality indicators following oesophagectomy[J]. Br J Surg, 2021, 108(1): 74-79. DOI: 10.1093/bjs/znaa038.
- [68] Hagens E, van Berge Henegouwen MI, van Sandick JW, et al. Distribution of lymph node metastases in esophageal carcinoma [TIGER study]: study protocol of a multinational observational study[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 662. DOI: 10.1186/s12885-019-5761-7.

·读者·作者·编者·

本刊对参考文献撰写的要求

执行 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》，依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。未发表的观察资料和个人通讯一般不用作参考文献，确需引用时，可将其在正文相应处注明。有条件时，2 次文献亦不宜引为参考文献，尽量避免引用摘要作为参考文献。

文献作者在 3 位以内者，姓名均列出；3 位以上者，只列前 3 位，后加“等”或“et al”（西文）或“他”（日文）或“ИДР”（俄文）。作者姓名一律姓氏在前、名字在后，外国人的名字采用首字母缩写形式，缩写名后不加缩写点；日文汉字请按日文规定书写，勿与我国汉字及简化字混淆。不同作者姓名之间用“，”隔开，不用“和”或“and”等连词。

文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB/T 7714—2015 附录 B《文献类型与文献载体标识代码》。中文期刊用全称；外文期刊名称用缩写，以美国国立医学图书馆编辑出版的医学索引（Index Medicus）中的格式为准；Index Medicus 未收录者，依次选用文献自身对刊名的缩写、期刊全称。**每条参考文献均须著录具体的卷期号以及起止页。文献 DOI 号著录在该条文献最后。**书写格式举例如下：

例 1：王胤奎，李子禹，陕飞，等. 我国早期胃癌的诊治现状——来自中国胃肠肿瘤外科联盟数据的启示[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(2): 168-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.02.010.

例 2：Kulu Y, Tarantino I, Billeter AT, et al. Comparative outcomes of neoadjuvant treatment prior to total mesorectal excision and total mesorectal excision alone in selected stage II/III low and mid rectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(1): 106-113. DOI: 10.1245/s10434-015-4832-5.

例 3：Jablonski S. Online multiple congenital anomaly/mental retardation (MCA/MR) syndromes[DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 1999 (2001-11-20) [2002-12-12]. http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html.

例 4：刘小银，刘广健，文艳玲，等. 经直肠超声检查在直肠癌新辅助放疗后术前评估中的应用价值[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2017, 14(6): 411-416. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.06.004.

例 5：张晓鹏. 胃肠道 CT 诊断学图集[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2001: 339.

例 6：Amin MB, Edge S, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 185-202.