



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

食管和食管胃交界部癌

2022 年第 3 版 — 2022 年 7 月 19 日

NCCN.org

续

患者版 NCCN Guidelines® 可于网址 www.nccn.org/patients 获取

***Jaffer A. Ajani, 医学博士/主席 †** ✕
The University of Texas MD Anderson
Cancer Center

***Thomas A. D' Amico, 医学博士/副主席 †**
Duke Cancer Institute

David J. Bentrem, 医学博士, 理学硕士 †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Joseph Chao, 医学博士 †
City of Hope National Medical Center

***David Cooke, 医学博士 †**
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Carlos Corvera, 医学博士 §
UCSF Helen Diller Family Comprehensive
Cancer Center

***Prajnan Das, 医学博士, 理学硕士, 公共卫生
生硕士 §**
The University of Texas MD Anderson
Cancer Center

Peter C. Enzinger, 医学博士 † Dana-
Farber/Brigham and Women's Cancer
Center

***Thomas Enzler, 医学博士, 哲学博士 †**
University of Michigan Rogel Cancer
Center

Paul Fanta, 医学博士 †
UC San Diego Moores Cancer Center

Farhood Farjah, 医学博士 †
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Hans Gerdes, 医学博士 ✕ †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Michael Gibson, 医学博士, 哲学博士 † †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Steven Hochwald, 医学博士 †
Roswell Park Comprehensive Cancer
Center

***Wayne L. Hofstetter, 医学博士 †**
The University of Texas MD Anderson
Cancer Center

David H. Ilson, 医学博士, 哲学博士 † †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Rajesh N. Keswani, 医学博士 ✕ †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Sunnie Kim, 医学博士 †
University of Colorado Cancer Center

***Lawrence R. Kleinberg, 医学博士 §**
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

***Samuel Klempner, 医学博士 †**
Massachusetts General Hospital Cancer
Center

Jill Lacy, 医学博士, †
Yale Cancer Center/Smilow Cancer

Jill Lacy, 医学博士, †
Yale Cancer Center/Smilow Cancer
Hospital

Quan P. Ly, 医学博士 †
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

***Kristina A. Matkowskyj, 医学博士,
哲学博士 ≠**
University of Wisconsin Carbone
Cancer Center

Michael McNamara, 医学博士 †
Case Comprehensive Cancer
Center/University Hospitals Seidman
Cancer Center and Cleveland Clinic
Taussig Cancer Institute

Mary F. Mulcahy, 医学博士 † †
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University

Darryl Outlaw, 医学博士 †
O'Neal Comprehensive Cancer Center
at UAB

**Haeseong Park, 医学博士, 公共卫生硕
士 † †**
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Kyle A. Perry, 医学博士 †
The Ohio State University
Comprehensive Cancer Center -
James Cancer Hospital and Solove

***Jose Pimiento, 医学博士 †**
Moffitt Cancer Center

***George A. Poultsides, 医学博士, 理学硕士 †**
Stanford Cancer Institute

Scott Reznik, 医学博士 †
UT Southwestern Simmons Comprehensive
Cancer Center

Robert E. Roses, 医学博士 †
Abramson Cancer Center at the University
of Pennsylvania

Vivian E. Strong, 医学博士 †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Stacey Su, 医学博士 †
Fox Chase Cancer Center

***Hanlin L. Wang, 医学博士, 哲学博士 ≠**
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer
Center

Georgia Wiesner, 医学博士/联络人 Δ
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

***Christopher G. Willett, 医学博士 §**
Duke Cancer Institute

Danny Yakoub, 医学博士, 哲学博士 †
St. Jude Children's Research Hospital/The
University of
Tennessee Health Science Center

Harry Yoon, 医学博士 †
Mayo Clinic Cancer Center

NCCN
Nicole McMillian, 理学硕士
Lenora A. Pluchino, 哲学博士
[NCCN Guidelines 专家组公开信息](#)

续

✕ 胃肠病科	≠ 病理科
Δ 遗传学	§ 放疗/肿瘤放射治疗科
‡ 血液科/血液肿瘤科	† 外科/肿瘤外科
‡ 内科	* 讨论部分编写委员会成员
† 肿瘤内科	



NCCN 授权翻译

NCCN Guidelines® 食管和食管胃交界部癌 (版本3.2022) 中文版专家组

主译专家

王绿化

中国医学科学院肿瘤医院

专家组成员 (按姓氏拼音排序)

毕楠

中国医学科学院肿瘤医院

韩梓铭

中国医学科学院肿瘤医院

贺舜

中国医学科学院肿瘤医院

姜赢

中国医学科学院肿瘤医院

李娇

河北中国医学科学院肿瘤医院

秦建军

中国医学科学院肿瘤医院

孙永昆

中国医学科学院肿瘤医院

薛丽艳

中国医学科学院肿瘤医院

于诺

中国医学科学院肿瘤医院

学术秘书

医脉通《NCCN指南专栏》编辑部

[NCCN食管与食管胃交界部癌委员会成员](#)

[指南更新摘要](#)

[检查和组织学分级 \(ESOPH-1\)](#)

鳞状细胞癌

[局部区域病变 \(ESOPH-2\)](#)

[临床适合治疗患者的主要治疗选择 \(ESOPH-3\) 和\(ESOPH-4\)](#)

[未接受术前放化疗患者的手术结果/临床病理发现\(ESOPH-6\)](#)

[接受术前放化疗患者的手术结果/临床病理发现 \(ESOPH-7\)](#)

[非手术患者的治疗 \(ESOPH-8\)](#)

[随诊/监测和复发 \(ESOPH-9\)](#)

[姑息治疗 \(ESOPH-10\)](#)

腺癌

[局部区域病变 \(ESOPH-11\)](#)

[临床适合治疗患者的初始治疗选择 \(ESOPH-12\) 和 \(ESOPH-13\)](#)

[未接受术前治疗患者的手术结果/临床病理发现 \(ESOPH-15\)](#)

[接受术前治疗患者的手术结果/临床病理发现 \(ESOPH-16\)](#)

[非手术治疗患者的处理 \(ESOPH-17\)](#)

[随诊/监测和复发/ \(ESOPH-18\)](#)

[姑息治疗 \(ESOPH-19\)](#)

鳞状细胞癌和腺癌

[内镜分期及治疗原则 \(ESOPH-A\)](#)

[病理分析和生物标志物检测的原则 \(ESOPH-B\)](#)

[外科治疗原则 \(ESOPH-C\)](#)

[食管和食管胃交界部癌\(EGJ\)遗传风险评估的原则 \(ESOPH-D\)](#)

[胃食管癌多学科治疗原则 \(ESOPH-E\)](#)

[全身治疗原则 \(ESOPH-F\)](#)

[放射治疗原则 \(ESOPH-G\)](#)

[姑息/最佳支持治疗原则 \(ESOPH-H\)](#)

[监测原则 \(ESOPH-I\)](#)

[幸存者原则 \(ESOPH-J\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

临床试验: NCCN认为任何肿瘤患者的最佳治疗为参与临床试验。因此特别鼓励患者参与临床试验。

查询NCCN成员的机构:

<https://www.nccn.org/home/member-institutions>。

NCCN对证据和共识的分类: All 除非特别指出, 所有建议均为2A类。

参见[NCCN对证据和共识的分类](#)。

NCCN对推荐的分类:所有建议均认为是恰当的。

参见[NCCN首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或 应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022。

食管和食管胃交界部癌 NCCN Guidelines 2022 第 3 版较 2022 年第 2 版的更新内容包括:

[ESOPH-F 3/17](#) 不可切除的局部晚期、复发或转移性疾病全身治疗原则

• 一线治疗；首选方案；HER2过表达阴性；增加以下方案：

- ▶ 纳武利尤单抗和伊匹木单抗 治疗鳞状细胞癌
- ▶ 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂和纳武利尤单抗治疗鳞状细胞癌（2B 类）。
- ▶ 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、顺铂和尼沃鲁单抗治疗鳞状细胞癌（2B 类）。

• 所述方案增加了参考文献：Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. 纳武利尤单抗 Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2022;386:449-462.

[ESOPH-F 5/17](#) 全身治疗原则—方案和剂量表

• 剂量表已根据新的治疗方案进行更新。

食管和食管胃交界部癌 NCCN Guidelines 2022 第 1 版较 2021 第 2 版的更新内容包括:

[MS-1](#)

• 治疗方案修订的内容相应地更新在了讨论部分。

食管和食管胃交界部癌 NCCN Guidelines 2022 第 1 版较 2021 第 4 版的更新内容包括:

鳞状细胞癌和腺癌

[ESOPH-1](#)

• 检查

▶ 修改第10条：“PCR法测定MSI/IHC法测定MMR, 微卫星不稳定性 (MSI) 和PD-L1.....”

▶ 修改第12条：如果完成上述检测后有足够的组织可用，可考虑进行二代测序(NGS)

▶ 增加新项目：如果怀疑有贫血，参见造血生长因子NCCN Guidelines

[ESOPH-3](#) 和 [ESOPH-8](#), [ESOPH-12](#), 和 [ESOPH-17](#)

• 临床适合治疗患者的主要初始治疗选择

▶ pTis: 对首选内镜治疗的选择列表进行了重新排序，“ER后消融”上移至选项列表的第二位。既往它是最后列出的。上文中提到的内镜治疗的选项也有类似调整。

[ESOPH-10](#) 和 [ESOPH-19](#)

• 不可切除的局部晚期、局部复发或转移性疾病；修改第三列：如果怀疑转移性癌，进行PCR法测定MSI/IHC法测定MMR, 微卫星 和PD-L1检测 (如果之前未进行)

修订条目：如果完成上述检测后有足够的组织可用，可考虑通过可靠的检测方法进行二代测序(NGS)

腺癌

[ESOPH-15](#)

• 未接受术前放化疗或化疗患者的术后治疗

▶ R0 切除；

- ◊ 淋巴结阴性； pT3, pT4a: 添加化疗作为可选项
- ◊ 淋巴结阳性(任意 T): 添加监测作为一个选项。

鳞状细胞癌和腺癌

[ESOPH-B](#) 病理评估和标志物检测的原则

[3/6](#)

• 食管和食管胃交界部癌HER2过表达或扩增的评估

▶ 修改：“...传统活检，需要注意的是，NGS具有一些固有局限性，因而任何可能情况下，应首先使用考虑金标准检测方法 (IHC/ISH)，然后如果有足够的组织可用，可加做NGS检测，晚期或转移性食管/EGJ腺癌患者在临床或影像学进展时考虑进行反复的标志物检测。”

[4/6](#)

• 微卫星不稳定性 (MSI) 或 错配修复 (MMR) 检测

▶ 修改：“通过聚合酶链反应(PCR)/NGS检测MSI或MMR... 根据 [CAP DNA错配修复标志物报告指南](#). MMR 或 MSI 检测可以只能在CLIA批准的实验室中进行...”

▶ 修改脚注 I: PCR/NGS 检测MSI和IHC检测MMR蛋白量...”



鳞状细胞癌和腺癌

ESOPH-B 病理分析和标志物检测的原则 (续)

5 / 6

• 二代测序 (NGS)。

- ▶ 修改: 目前,三种多种靶向药物曲妥珠单抗、雷莫西尤单抗、和帕博利珠单抗/纳武利尤单抗, 和恩曲替尼/拉罗替尼, 已经被FDA批准用于食管和EGJ癌。曲妥珠单抗使用需要基于HER2阳性过表达的检测。帕博利珠单抗/纳武利尤单抗的使用需要基于PCR/MMR法PCR测定MSI或NGS检测MSI/IHC检测MMR, CPS检测PD-L1免疫组化表达 或NGS检测高肿瘤突变负荷(TMB)...在这些情况下, 在CLIA批准的实验室通过经验证的NGS方法进行的全面基因组分析可用于鉴别HER2扩增、MSI状态、MMR突变缺陷、TMB和NTRK 基因融合。需要注意的是, NGS具有一些固有局限性, 因而任何可能情况下, 应首先使用考虑金标准检测方法—(IHC/FISH/ISH/靶向PCR)—, 如果有足够的组织可用, 额外使用合适的NGS检测被认为是合适的。

• 液体活检

- ▶ “...液体活检更常用于晚期疾病患者, 尤其是无法获得临床活检进行疾病监测和管理的患者。检测食管癌和EGJ癌脱落DNA的突变/改变可以确定可靶向的改变或具有不同治疗反应特征的克隆的演变。因此, 对于可能无法接受传统活检或疾病进展监测 的转移性或晚期食管癌/食管胃癌患者, 使用可靠的基于NGS的全面基因组分析检测.... ”

ESOPH-D 遗传风险评估原则

• 高风险综合征的进一步风险评估标准

- ▶ 新增条目: 识别一个家族中致病基因突变的最有效策略是对患有癌症的近亲进行检测。如果亲属不愿意或不能接受检测, 则考虑对尚未患病的亲属进行检测。遗传咨询和检测的详细讨论可见[NCCN遗传/家庭高风险评估指南: 结直肠癌](#) 和 [NCCN遗传/家庭高风险评估: 乳腺、卵巢和胰腺](#)

全身治疗原则

ESOPH-F 1 / 17

- 修改第4条: “由于毒性较低, 晚期疾病患者首选双药细胞毒方案。三药细胞毒方案可用于PS评分良好和可进行反复毒性评估的体能良好的患者中。三种细胞毒药物的方案应用于PS评分极佳且易于接受反复毒性评估的医学上适合患者。

不可切除局部晚期, 复发或转移性疾病的全身治疗原则

ESOPH-F 3 / 17

- 一线治疗; 首选方案; HER2过表达阴性;修改为以下:
 - ▶ 氟嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨)、奥沙利铂和纳武利尤单抗仅用于腺癌 (PD-L1 CPS≥5为1类; PD-L1 CPS 1-4<5 为2B类)
 - ▶ 氟嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨)、奥沙利铂和帕博利珠单抗 (PD-L1 CPS≥10为2A类; PD-L1 CPS 1-9<10为2B类)
 - ▶ 氟嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨)、顺铂和帕博利珠单抗 (PD-L1 CPS≥10为1类; PD-L1 CPS 1-9<10为2B类)
 - ▶ 氟嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨)和奥沙利铂用于腺癌和鳞状细胞癌
 - ▶ 氟嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨)和顺铂用于腺癌和鳞状细胞癌

ESOPH-F 4 / 17

- 二线或后续治疗; 在某些情况下有用: 增加Dostarlimab-gxly作为MSI-H或dMMR肿瘤 的治疗选项。
- 新增脚注k: 对于既往治疗期间或治疗后 (不包括检查点抑制剂, 如PD-1i, PDL-1i或CTLA4i) 进展的患者, 且无满意的替代治疗选择。既往免疫治疗的使用使得这些患者不适用于Dostarlimab-gxly。

续
更新

鳞状细胞癌和腺癌

全身治疗原则-药物和剂量方案

[ESOPH-F 5 / 17](#)

- 术前放化疗；其他推荐方案
伊立替康和顺铂给药规定为每35天为一个周期（也适用于ESOPH-F 7 / 17）

[ESOPH-F 6 / 17](#)

- 术前化疗（仅适用于胸段食管或EGJ的腺癌）
 - ▶ 首选方案：改良氟尿嘧啶和奥沙利铂的剂量方案：术前3-4周期和术后3-4周期

[ESOPH-F 8 / 17](#)

- 术后放化疗（仅适用于EGJ腺癌）：
氟尿嘧啶和卡培他滨的剂量方案修订纳入以下说明，对于放化疗后的周期，从放化疗后1月开始化疗。

[ESOPH-F 12 / 17](#)

- 一线治疗；其他推荐方案
 - ▶ “紫杉醇联合或不联合顺铂或卡铂”剂量修订为
 - ◇ 紫杉醇 135–200 mg/m² IV，第1天
顺铂 75 mg/m² IV 第 2-1 天
每21天为一个周期
 - ◇ 紫杉醇 80 mg/m² IV 第一天每周一次
每28天为一个周期

[ESOPH-F 14 / 17](#)

- 二线或后续治疗；在某些情况下有用；增加剂量方案：
Dostarlimab-gxly
(用于MSI-H/dMMR 肿瘤)
Dostarlimab-gxly 500 mg IV 每3周一次，共4次，之后1,000 mg IV，每6周一次

全身治疗原则-参考文献

[ESOPH-F 15 / 17](#) 至 [ESOPH-F 17 / 17](#)

- 更新参考文献。
- 增加了Dostarlimab-gxly的参考文献: Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study. J Clin Oncol 2021;39(15_suppl):Abstract 2564.

ESOPH-G 放射治疗原则

[ESOPH-G 1 / 5](#)

- 模拟和治疗计划；修改第一条：CT模拟定位和适形治疗计划应与3D适形放疗或调强放射治疗(IMRT)一起使用。或质子束治疗适用于需要降低危及器官（例如心脏、肺）剂量但3-D技术无法实现的临床环境，理想情况下是在临床试验或登记研究中。

[ESOPH-G 3 / 5](#)

- 正常组织耐受剂量限量：对本节进行了广泛修订。

[ESOPH-G 4 / 5](#)

- RT剂量修订如下
 - ▶ 术前RT: 41.4–50.4 Gy (1.8–2.0 Gy/天) (总计 23–28次)
 - ▶ 术后RT: 45–50.4 Gy (1.8–2.0 Gy/天) (总计 25–28次)
 - ▶ 根治性RT: 50–50.4 Gy (1.8–2.0 Gy/天) (总计 25–28次)
 - ◇ 删除子项目：较高剂量可能适用于颈段食管肿瘤，尤其是无手术计划时。
- 删除脚注：已发表的研究报告的照射剂量为60-66Gy (1.8-2.0 Gy/天)。但是，没有随机证据支持相比50-50.4Gy (1.8-2.0Gy/天)，该剂量范围带来任何受益或损害。

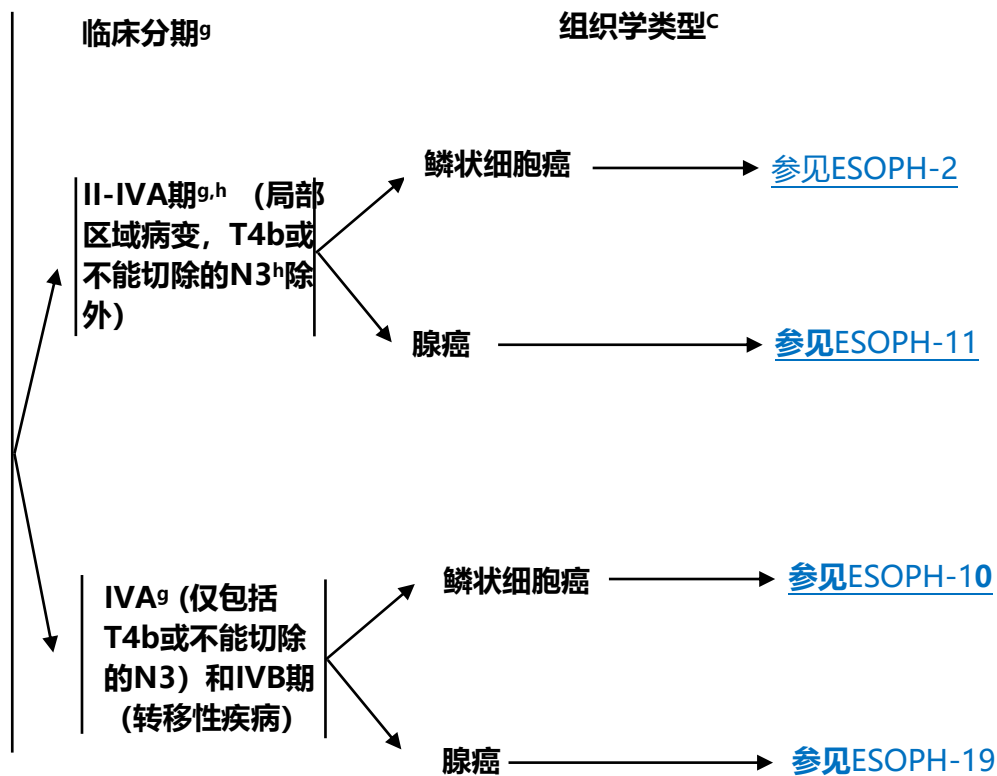
[ESOPH-G 5 / 5](#)

- 更新参考文献。

续
更新

检查流程

- 病史及体格检查
- 上消化道内镜和活检^a
- 胸/腹部CT（口服或静脉注射造影剂）
- 有临床指征时行盆腔增强CT
- 如果没有M1证据，可行FDG-PET/CT评估（颅底至大腿中部）
- 全血细胞计数和生化全项
- 内镜超声(EUS)，如果没有M1不可切除的证据时
- 内镜下切除(ER)对于早期癌的准确分期至关重要(T1a或T1b)。^{a,b}早期癌症最好通过ER诊断
- 根据临床指征对转移性病灶活检
- 进行微卫星不稳定性(MSI)和PD-L1检测，如果转移性疾病被记录/被怀疑时^c
- HER-2检测（证实或怀疑转移性腺癌时）^c
- 可以考虑使用二代测序(NGS)^c
- 如果肿瘤位于隆突或隆突以上且无M1证据可行支气管镜检查
- 确定Siewert分型^d
- 营养评估与咨询
- 有指征时进行戒烟建议、咨询和药物治疗^e
- 筛查家族病史^f
- 如果怀疑贫血，参见[造血生长因子指南 NCCN Guidelines](#)



^a 参见[内镜分期及治疗原则\(ESOPH-A\)](#)。

^b 对于早期癌，ER可能也是根治性的。

^c 参见[病理检查和生物标志物检测原则 \(ESOPH-B\)](#)。

^d 参见[手术原则\(ESOPH-C\)](#)。

^e 参见[戒烟NCCN Guidelines](#)。

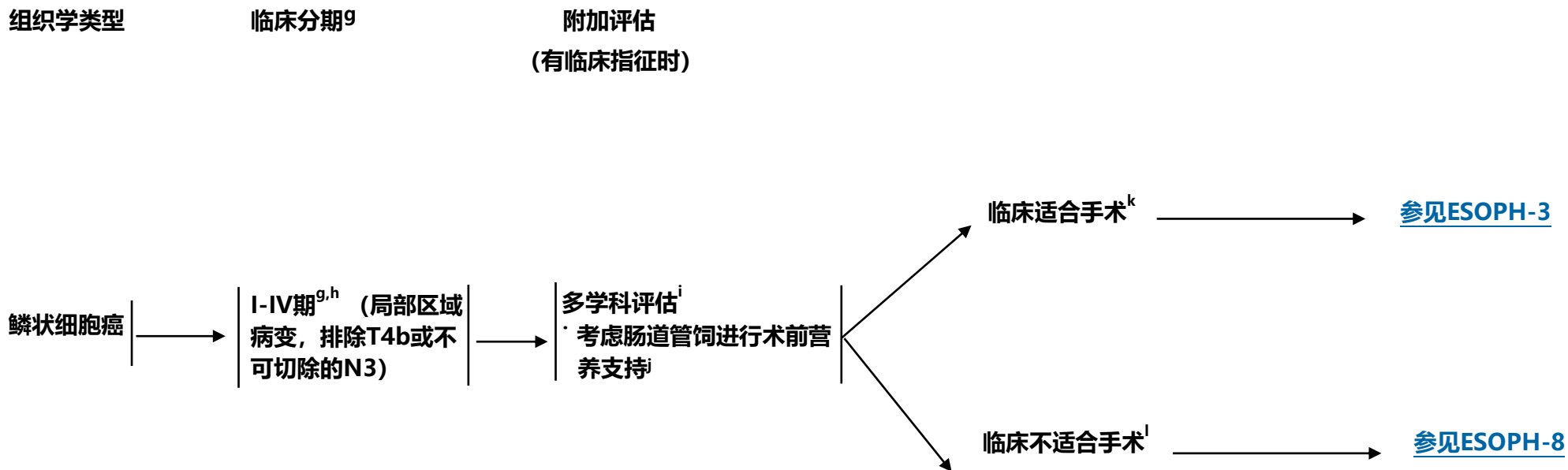
^f 参见[食管和食管胃交界部癌症遗传风险评估原则\(ESOPH-D\)](#)。另请见[结直肠癌筛查NCCN Guidelines](#)，[遗传/家族高风险评估：结直肠癌](#)以及[遗传/家族高风险评估：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌](#)。

^g 参见[肿瘤分期 \(ST-1\)](#)。

^h 食管胃交界处(EGJ)/远端食管癌的腹腔淋巴结受累仍可考虑进行综合治疗。

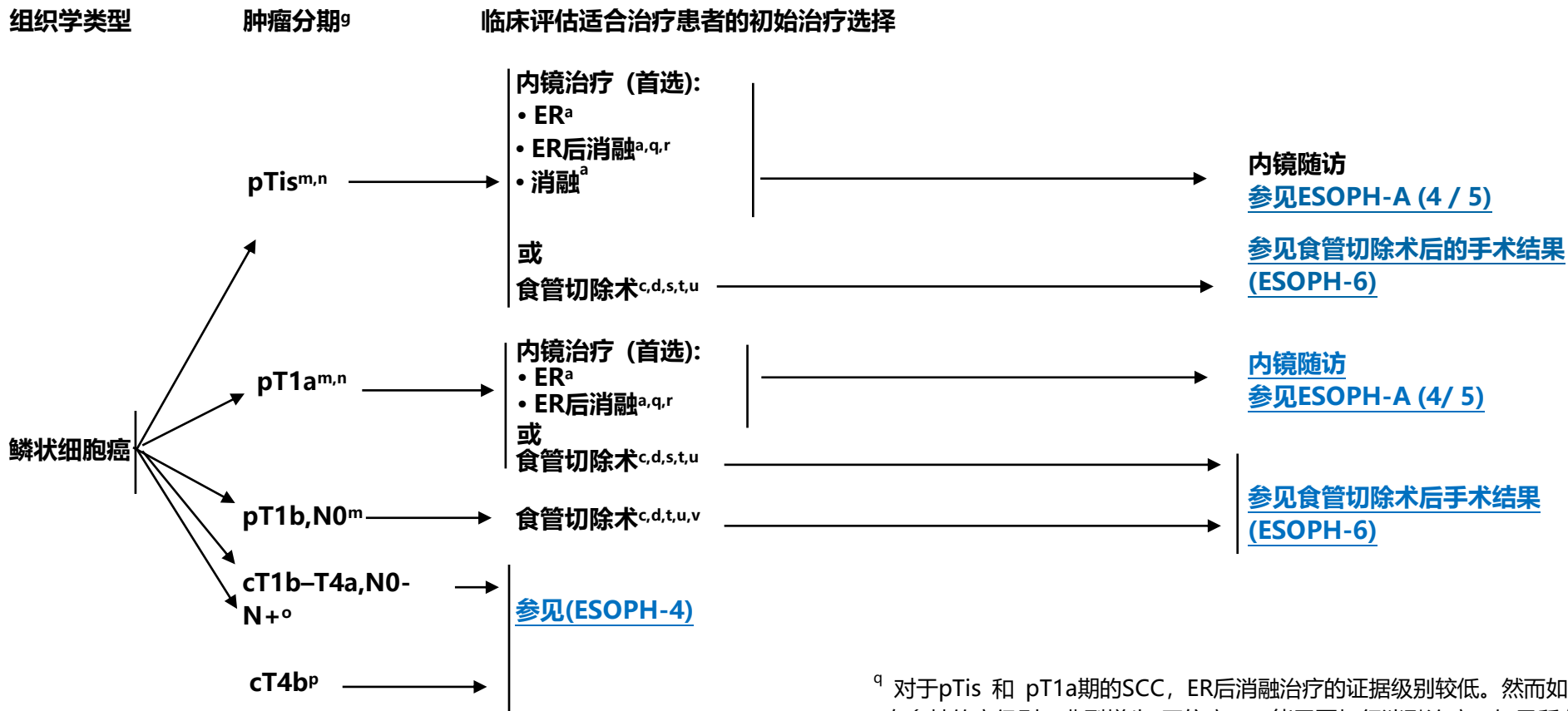
注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

^g [参见肿瘤分期\(ST-1\)](#)。^h 食管胃交界部(EGJ)/远端食管癌的腹腔淋巴结受累仍可考虑进行联合治疗。ⁱ [参见食管胃癌多学科团队治疗原则\(ESOPH-E\)](#)。^j 经皮胃造瘘置管可被考虑用于接受根治性放化疗或边缘可切除的颈段食管癌患者。在放置经皮胃造瘘管前, 建议先行多学科讨论, 与外科医生讨论置管的方式、时机和部位。^k 医学上能够耐受大手术。^l 医学上不能耐受大手术或者医学上能够耐受手术但拒绝的患者。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^a 参见内镜分期及治疗原则(ESOPH-A)。

^c 参见病理评估和生物标志物检测原则 (ESOPH-B)。

^d 参见手术原则(ESOPH-C)。

^g 参见肿瘤分期(ST-1)。

^m pTis, pT1a, and pT1b 肿瘤分期基于诊断性ER标本的病理学。参见内镜分期及治疗原则(ESOPH-A)。

ⁿ 初始诊断性ER可能证明对某些患者具有治疗作用,但对于其他患者,在开始随访前可能需要额外的治疗。

^o 临床前分期不能确定阳性淋巴结的数量。

^p 对于合适的患者,适当时考虑腔内支架置入。参见姑息/最佳支持护理原则(ESOPH-H)。

^q 对于pTis 和 pT1a期的SCC, ER后消融治疗的证据级别较低。然而如果有多灶的高级别不典型增生/原位癌,可能需要加行消融治疗。如果所有病变全部切除,可能不需要消融治疗。参见内镜分期及治疗原则(ESOPH-A)。

^r ER后消融可完全清除残余的不典型增生。

^s 食管切除术适用于广泛原位癌(pTis或HGD)或pT1a患者,尤其是消融或ER后消融不能充分控制的结节性疾病。

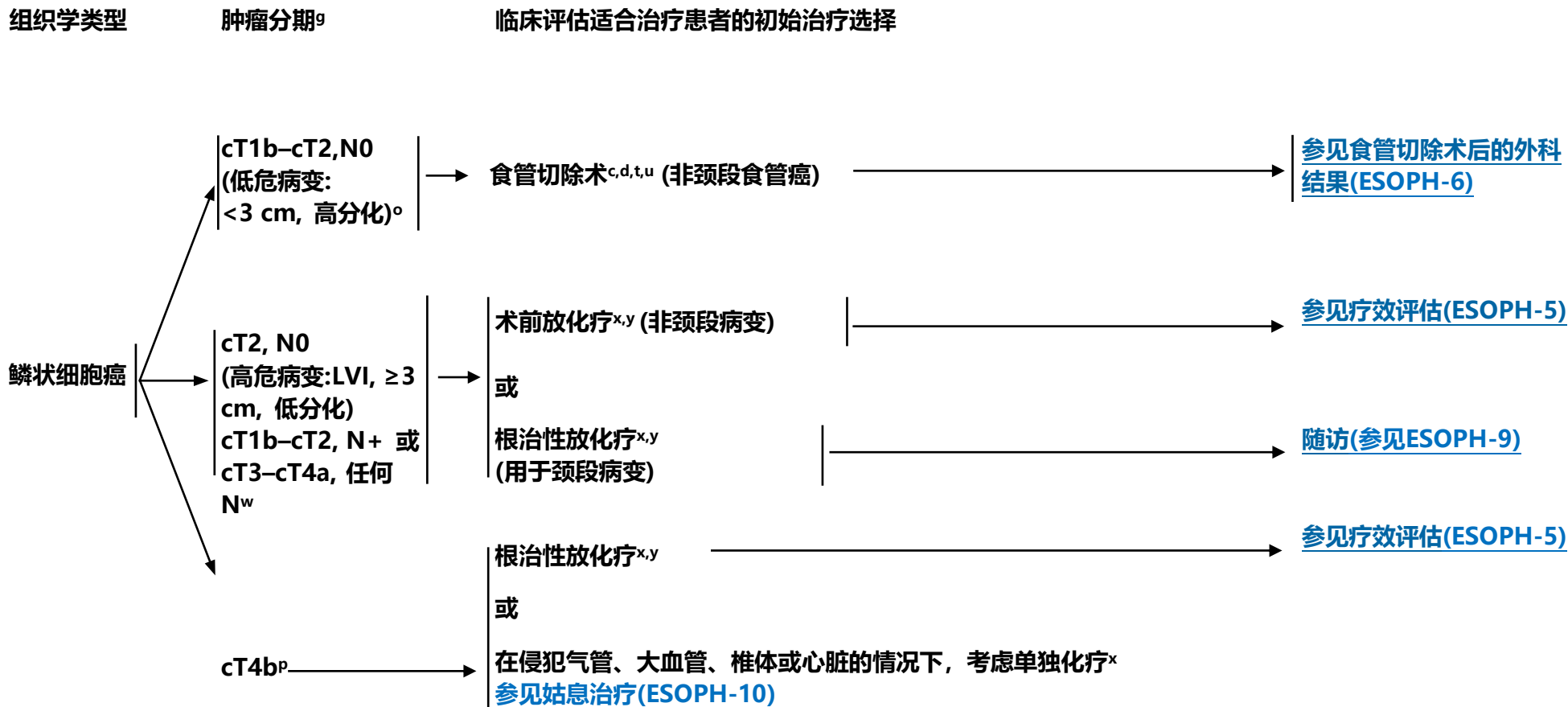
^t 经食管裂孔或经胸或微创,首选胃重建术。

^u 术后通常首选空肠造瘘术用于术后营养支持。

^v 对于拒绝手术的患者,根治性放化疗可能是一个合理的治疗选择,参见(ESOPH-8)。

注:除非另有说明,所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



^c [参见病理评估和生物标志物检测原则 \(ESOPH-B\)](#)。

^d [参见手术原则\(ESOPH-C\)](#)。

^g [参见肿瘤分期\(ST-1\)](#)。

^o 临床前分期不能确定阳性淋巴结的数量。

^p 对于合适的患者, 适当时考虑腔内支架置入。 [参见姑息/最佳支持护理原则\(ESOPH-H\)](#)。

^t 经食管裂孔或经胸或微创, 首选胃重建术。

^u 术后通常首选空肠造瘘术用于术后营养支持。

^w 可疑的阳性淋巴结需要取组织学病理证实。

^x [参见全身治疗原则 \(ESOPH-F\)](#)。

^y [参见放射治疗原则 \(ESOPH-G\)](#)。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

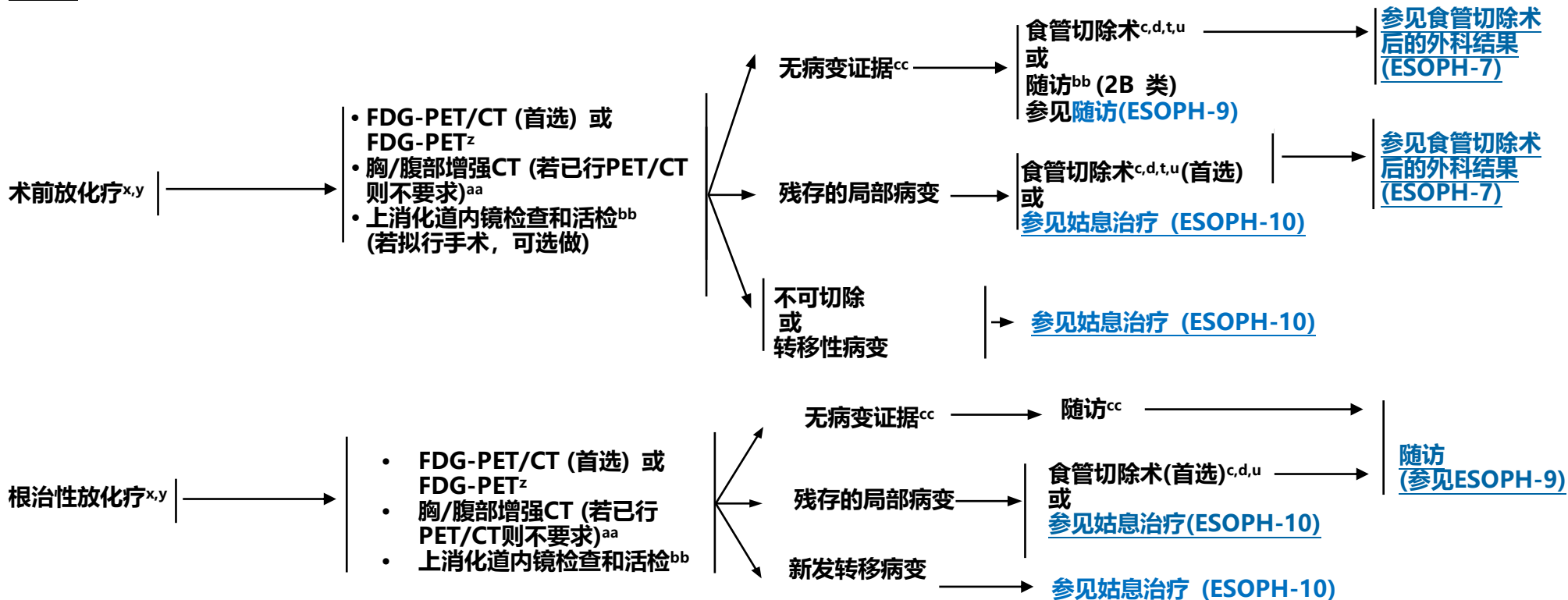
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

临床评估适合治疗的鳞状 细胞癌患者初始治疗

疗效评估

结果

进一步处理



^c 参见病理评估和生物标志物检测原则 (ESOPH-B)。

^d 参见手术原则 (ESOPH-C)。

^t 经食管裂孔或经胸或微创, 首选胃重建术。

^u 术后通常首选空肠造瘘术用于术后营养支持。

^x 参见全身治疗原则 (ESOPH-F)

^y 参见放射治疗原则 (ESOPH-G)。

^z 术前治疗结束后≥5-8周评估。

^{aa} 如有临床指征, 进行盆腔CT检查。

^{bb} 参见治疗后随访-内镜分期和治疗原则 (ESOPH-A 4 / 5)。

^{cc} 如果不考虑手术进行治疗, 应进行上消化道内镜检查和活检

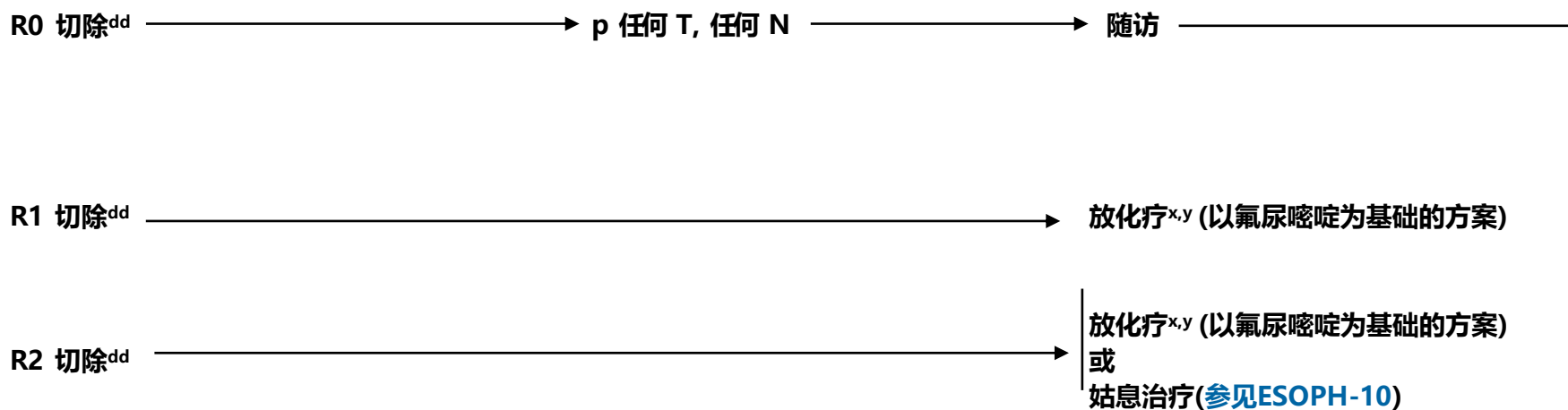
注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

鳞状细胞癌的手术结果/临床病理发现
(未接受术前放化疗)

肿瘤分期^g

术后处理



^g [参见肿瘤分期 \(ST-1\)](#)。

^x [参见全身治疗原则 \(ESOPH-F\)](#)。

^y [参见放射治疗原则 \(ESOPH-G\)](#)。

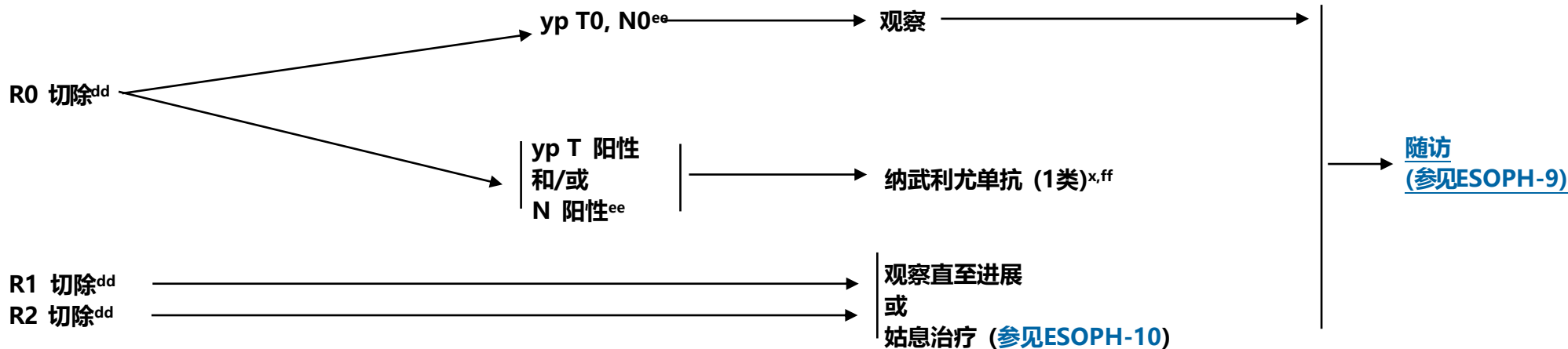
^{dd} R0 = 切缘无癌残留, R1 = 显微镜下癌残留, R2 = 肉眼癌残留或 M1。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

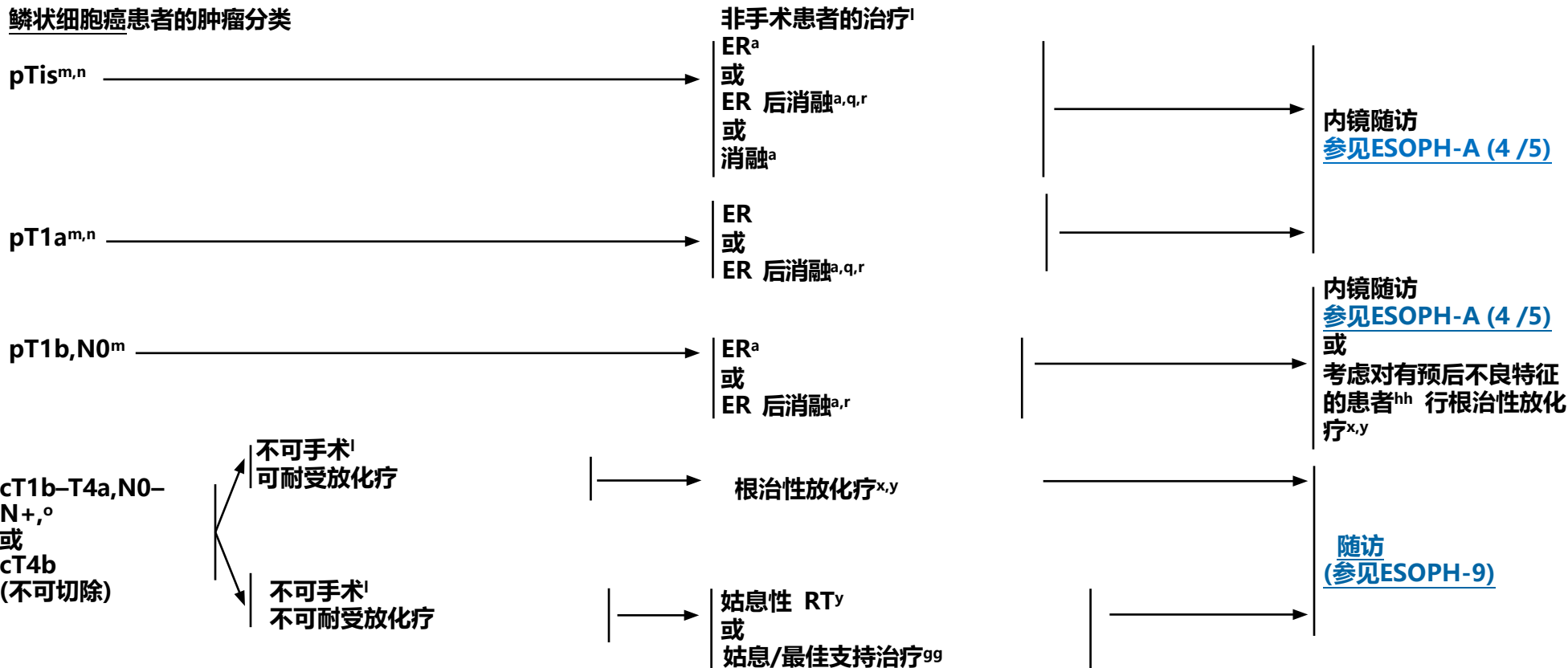
**鳞状细胞癌的手术结果/临床病理发现**
(接受术前放化疗)肿瘤分期^{g,dd}

术后治疗

^g [参见肿瘤分期 \(ST-1\)](#)。^x [参见全身治疗原则 \(ESOPH-F\)](#)。^{dd} R0 = 切缘无癌残留, R1 = 镜下癌残留, R2 = 肉眼癌残留或 M1。^{ee} YP 前缀用于表示术前治疗后进行分期的病例。^{ff} [参见NCCN Guidelines有关免疫治疗相关毒性管理。](#)**注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。****临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。**



鳞状细胞癌患者的肿瘤分类



^a [参见内镜分期和治疗原则 \(ESOPH-A\)](#)。

^g [参见肿瘤分期 \(ST-1\)](#)。

^l 医学上无法耐受大手术或拒绝手术的病人。

^m pTis, pT1a, and pT1b 肿瘤分期由诊断性ER标本的病理定义。 [参见内镜分期及治疗原则\(ESOPH-A\)](#)。

ⁿ 初始诊断性ER可能证明对某些患者具有治疗作用，但对于其他患者，在开始随访前可能需要额外的治疗。

^o 临床前分期不能确定阳性淋巴结的数量。

^q 对于pTis 和 pT1a期的SCC，ER后消融治疗的证据级别较低。然而如果有多灶的高级别不典型增生/原位癌，可能需要加行消融治疗。如果所有病变全部切除，可能不需要消融治疗。 [参见内镜分期及治疗原则\(ESOPH-A\)](#)。

^r ER后消融可完全清除残余的不典型增生。

^x [参见全身治疗原则 \(ESOPH-F\)](#)。

^y [参见放射治疗原则 \(ESOPH-G\)](#)。

^{g9} [参见姑息/最佳支持治疗原则\(ESOPH-H\)](#)。

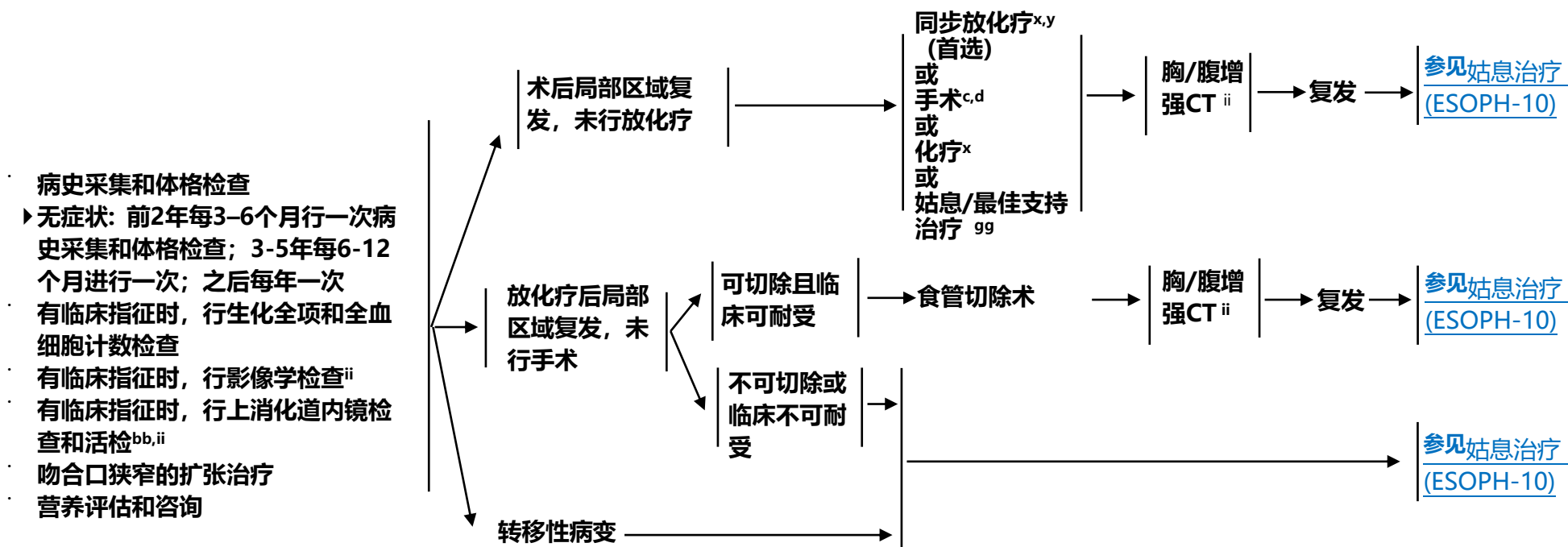
^{hh} 预后不良的特征包括淋巴管侵犯 (LVI)、组织学低分化、切缘阳性和/或肿瘤最大直径≥2cm。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



腺癌的随访/观察^{ii,jj}



^c 参见病理评估及生物标志物检测原则 (ESOPH-B)。

^d 参见手术原则 (ESOPH-C)。

^t 经食管裂孔或经胸, 或微创; 首选胃重建术。

^u 术后通常首选空肠造瘘术用于术后营养支持。

^x 参见全身治疗原则 (ESOPH-F)。

^y 参见放射治疗原则 (ESOPH-G)。

^{bb} 参见治疗后随访-内镜分期和随访(ESOPH-A 4/ 5)。

^{gg} 参见姑息/最佳支持治疗原则 (ESOPH-H)。

ⁱⁱ 参见随访原则(ESOPH-I)。

^{jj} 参见生存原则 (ESOPH-J)。

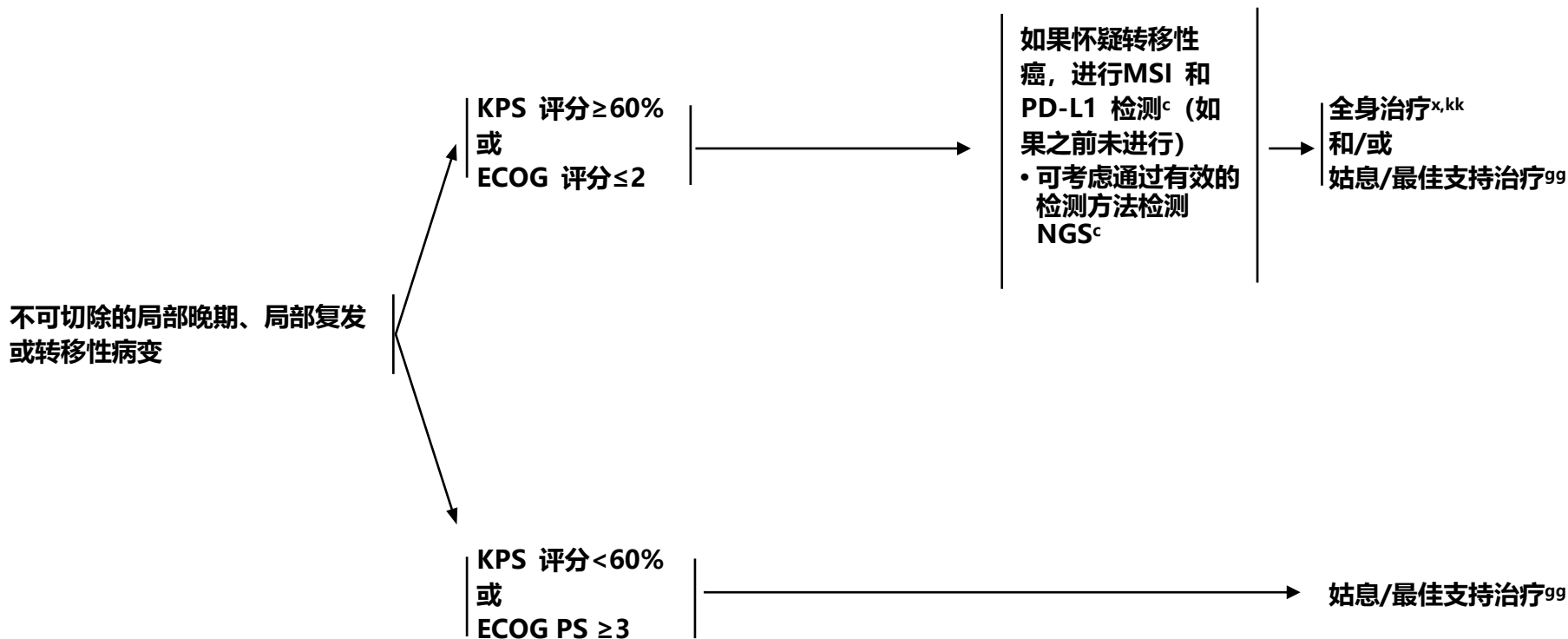
注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

鳞状细胞癌

体能状态

姑息治疗



^c 参见病理检查和生物标志物检测原则 (ESOPH-B)。

^x 参见全身治疗原则 (ESOPH-F)。

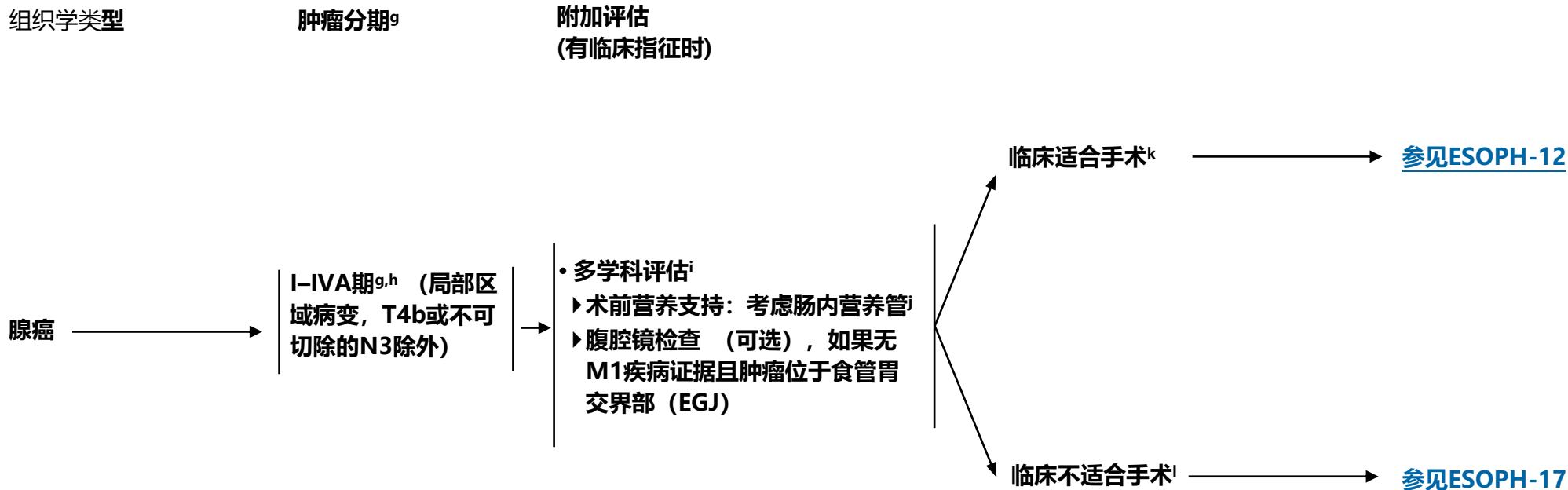
^{g9} 参见姑息/最佳支持治疗原则 (ESOPH-H)。

^{kk} 两种序贯方案后的进一步治疗应取决于体能状态和临床试验的可能性。

[返回随访和复发 \(ESOPH-9\)](#)

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



^g 参见肿瘤分期 (ST-1)。

^h 食管胃交界部癌/远端食管癌伴腹腔淋巴结受累或仍可考虑联合治疗。

ⁱ 参见食管胃癌多学科治疗原则 (ESOPH-E)。

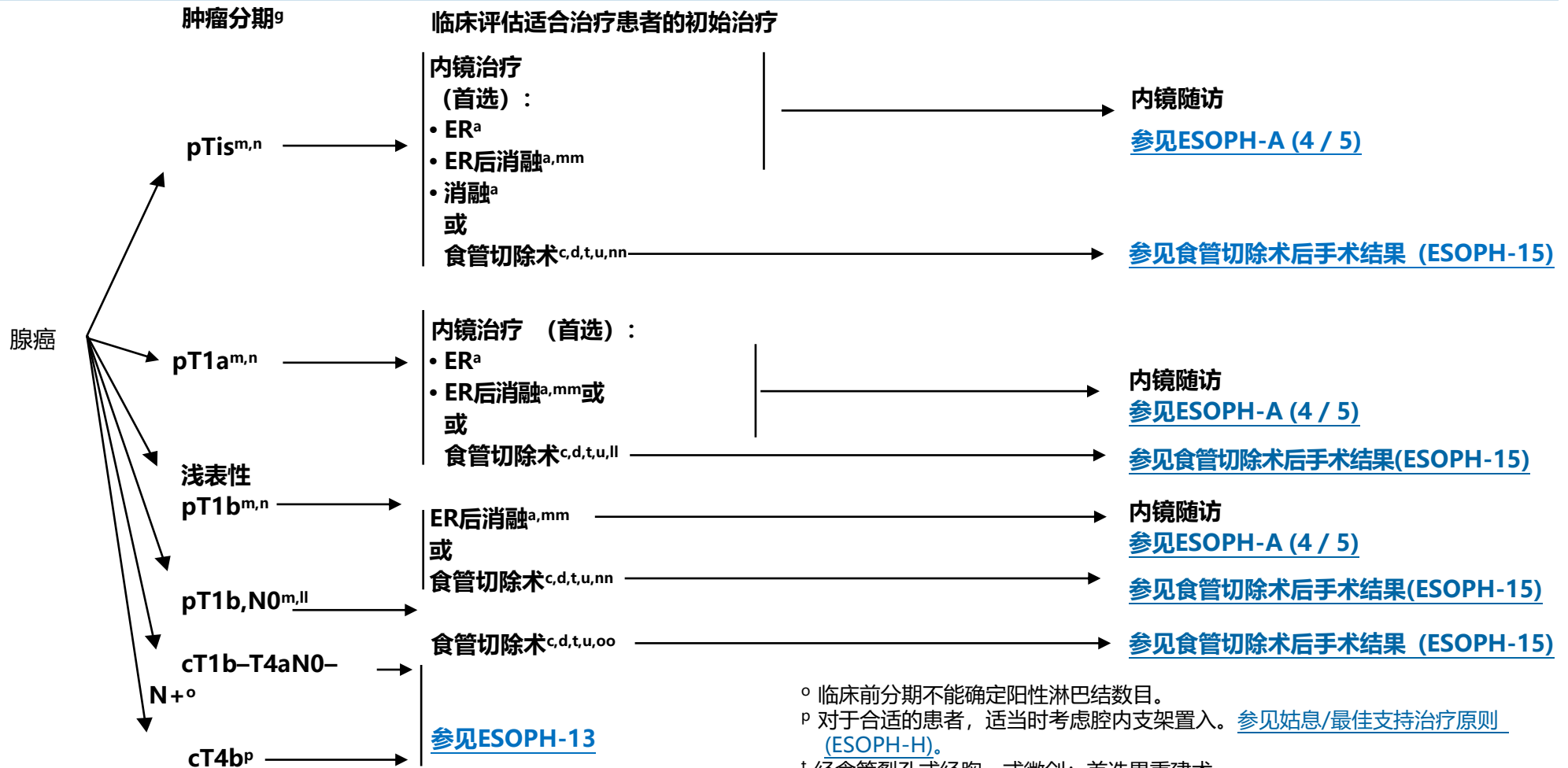
^j 经皮胃造瘘管可被考虑用于接受根治性放化疗或交界性可切除的颈段食管肿瘤患者。在放置经皮胃造瘘管前, 建议先行多学科讨论。放置经皮胃造瘘管前, 放置营养管的方式、时机及部位应该与外科医生讨论。

^k 医学上能够耐受手术。

^l 医学上不能够耐受手术或医学上能够耐受手术但拒绝手术者。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^a 参见内镜分期和治疗原则 (ESOPH-A)。

^c 参见病理评估及生物标志物检测原则 (ESOPH-B)。

^d 参见手术原则 (ESOPH-C)。

^g 参见肿瘤分期 (ST-1)。

^m pTis, pT1a和 pT1b肿瘤分期由诊断性ER标本定义, 参见内镜分期和治疗原则 (ESOPH-A)。

ⁿ 初始诊断性ER可能证明对某些患者有治疗作用, 但对于其他患者, 在随访开始前可能需要额外治疗。

^o 临床前分期不能确定阳性淋巴结数目。

^p 对于合适的患者, 适当时考虑腔内支架置入。参见姑息/最佳支持治疗原则 (ESOPH-H)。

^t 经食管裂孔或经胸, 或微创; 首选胃重建术。

^u 术后通常首选空肠造瘘术用于术后营养支持。

^{ll} 部分患者可以考虑行诊断性ER确认病理分期和治疗。

^{mm} ER后消融用于完全去除残存的异型增生或Barrett上皮。

ⁿⁿ 食管切除术适用于广泛的原位癌 (pTis或HGD), pT1a, 或浅表pT1b,尤其是消融或ER后消融无法充分控制的病变。

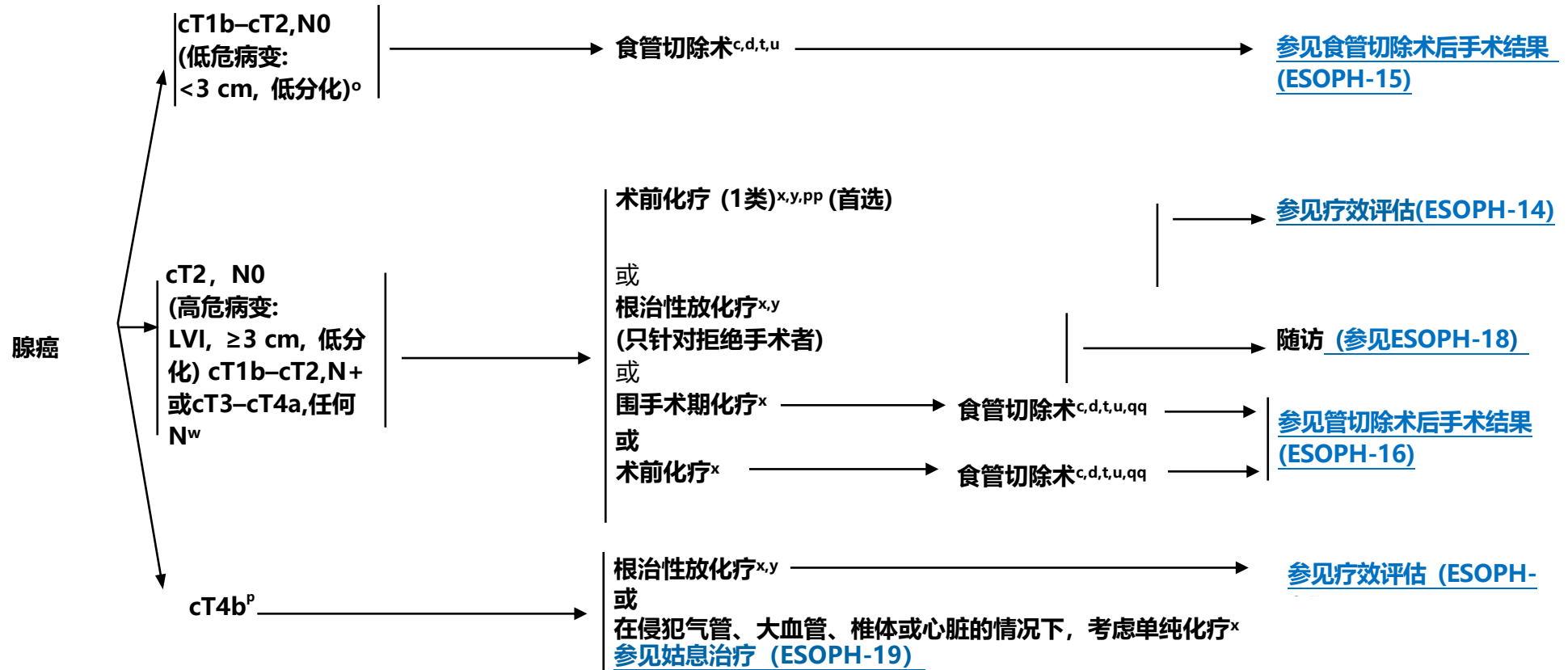
^{oo} 对于拒绝手术的患者, 根治性放疗可成为一个合适的选择, 参见 (ESOPH-17)

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

肿瘤分期^g

临床评估适合治疗患者的初始治疗



^c 参见病理评估及生物标志物检测原则 (ESOPH-B)。

^d 参见手术原则 (ESOPH-C)。

^g 参见肿瘤分期 (ST-1)。

^o 临床前分期不能确定阳性淋巴结数目。

^p 对于合适的患者, 适当时考虑腔内支架置入。参见姑息/最佳支持治疗原则 (ESOPH-H)。

^t 经食管裂孔或经胸, 或微创; 首选胃重建术。

^u 术后通常首选空肠造瘘术用于术后营养支持。

^w 需要对疑似阳性淋巴结进行病理学确认。

^x 参见全身治疗原则 (ESOPH-F)。

^y 参见放射治疗原则 (ESOPH-G)。

^{pp} 对于EGJ肿瘤, 术前放化疗 (1类) 优于术前化疗 (van Hagen P, et al. N Engl J Med 2012;366:2074-2084)。

^{qq} 对于新辅助治疗后T4和大多站N3病变, 推荐术前再次多学科讨论。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床评估适合治疗的腺癌患者的初始治疗

疗效评估

结果

进一步处理

术前放化疗^{x,y} (1类)
(首选)

- FDG-PET/CT (首选) 或 FDG-PET^z
- 胸/腹增强 CT (如果进行了 FDG-PET/CT, 则不需要)^{aa}
- 上消化道内镜检查和活检^{bb} (计划手术可选)

无病变证据^{bb}

局部残存病变

不可切除
或
转移性病变

食管切除术 (首选)^{c,d,t,u}
或
随访^{cc} (2B类)
[参见随访\(ESOPH-18\)](#)

食管切除术 (首选)^{c,d,t,u}
或
[参见姑息治疗\(ESOPH-19\)](#)

[参见姑息治疗\(ESOPH-19\)](#)

[参见食管切除术后手术结果\(ESOPH-16\)](#)

[参见食管切除术后手术结果\(ESOPH-16\)](#)

根治性放化疗^{x,y}

- FDG-PET/CT (首选) 或 FDG-PET^z
- 胸/腹增强CT (如果进行了FDG-PET/CT, 则不需要)^{aa}
- 上消化道内镜检查和活检^{bb}

无病变证据^{bb}

局部残存病变

新发转移性病变

随访^{cc}

食管切除术 (首选)^{c,d,t,u}
或
[参见姑息治疗\(ESOPH-19\)](#)

[参见姑息治疗\(ESOPH-19\)](#)

[参见随访\(ESOPH-18\)](#)

^c [参见病理评估及生物标志物检测原则 \(ESOPH-B\)](#)。

^d [参见手术原则 \(ESOPH-C\)](#)。

^t 经食管裂孔或经胸, 或微创; 首选胃重建术。

^u 术后通常首选空肠造瘘术用于术后营养支持。

^x [参见全身治疗原则 \(ESOPH-F\)](#)。

^y [参见放射治疗原则 \(ESOPH-G\)](#)。

^z 术前治疗完成后 ≥ 5-8周评估。

^{aa} 如有临床指征, 行盆腔CT检查。

^{bb} [参见治疗后随访-内镜分期和随访\(ESOPH-A 4 / 5\)](#)。

^{cc} 如果不考虑行手术治疗, 应行上消化道内镜和活检。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

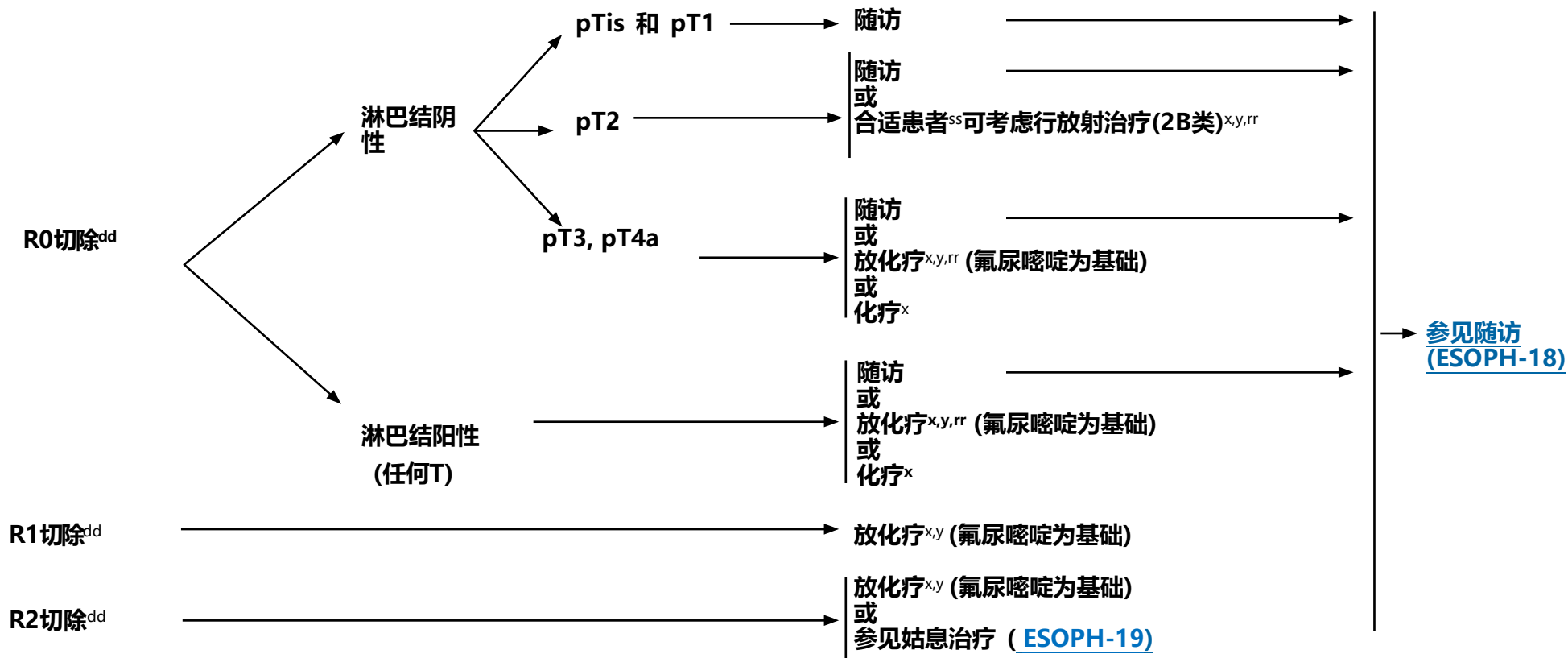
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



腺癌的手术结果/临床病理发现
(未接受术前放化疗或化疗)

肿瘤分期^g

术后处理



^g 参见肿瘤分期 (ST-1)。

^x 参见全身治疗原则 (ESOPH-F)。

^y 参见放射治疗原则 (ESOPH-G)。

^{dd} R0=切缘无癌残留 R1=镜下可见癌残留, R2=肉眼可见癌残留或M1。

^{rr} Smalley SR, et al. J Clin Oncol 2012;30:2327-2333. 参见全身治疗原则(ESOPH-F)。

^{ss} 高危食管下段或EGJ腺癌患者考虑行放化疗。 高危特征包括低分化或高级别癌, LVI, 外周神经侵犯或 < 50岁。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

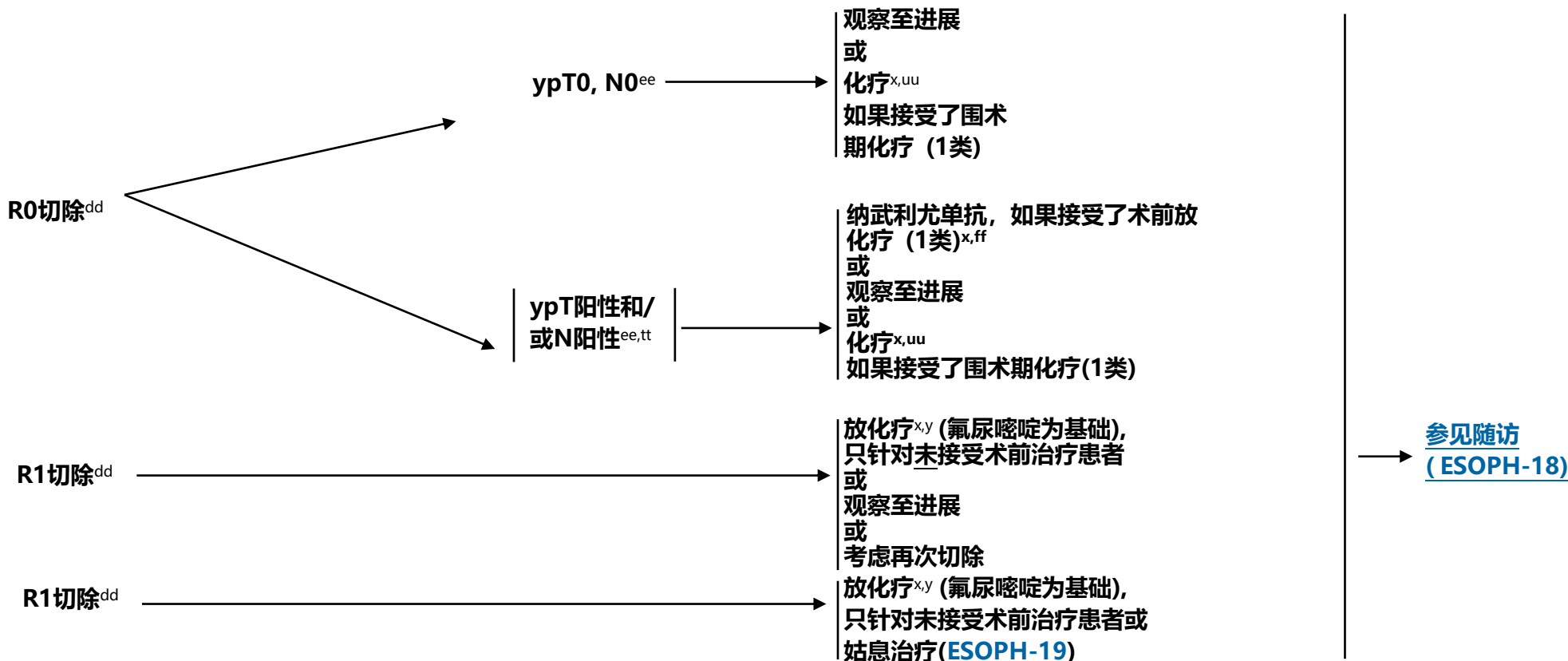
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



腺癌的手术结局/临床病理发现
(接受术前放化疗或化疗)

肿瘤分期^g

术后处理



^g 参见肿瘤分期 (ST-1)。

^x 参见全身治疗原则 (ESOPH-F)。

^y 参见放射治疗原则 (ESOPH-G)。

^{dd} R0=切缘无癌残留 R1=镜下可见癌残留, R2=肉眼可见癌残留或M1。

^{ee} yp前缀用于指示术前治疗后的分期。

^{ff} 参见 NCCN Guidelines 免疫治疗相关毒性。

^{tt} 基于目前数据, 不建议高危人群行辅助放化疗。

^{uu} Al-Batran SE, et al. Lancet 2019;393:1948-1957.

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^a 参见内窥镜分期和治疗的原则(ESOPH-A)。

^g 参见肿瘤分期(ST-1)。

^l 医学上不能够耐受手术或医学上能够耐受手术但拒绝手术者。

^m pTis, pT1a和 pT1b肿瘤分期由诊断性ER标本定义, 参见内镜分期和治疗原则 (ESOPH-A)。

ⁿ 初始诊断性ER可能证明对某些患者有治疗作用, 但对于其他患者, 在随访开始前可能需要额外治疗。

^o 临床前分期不能确定阳性淋巴结数目。

^x 参见全身治疗原则 (ESOPH-F)。

^y 参见放射治疗原则 (ESOPH-G)。

^{gg} 参见姑息/最佳支持治疗原则 (ESOPH-H)。

^{hh} 不良预后特征包括LVI, 组织学低分化, 切缘阳性, 和 (或) 肿瘤最大径 > 2cm。

^{mm} ER后消融用于完全消除残存的异型增生或Barrett上皮。

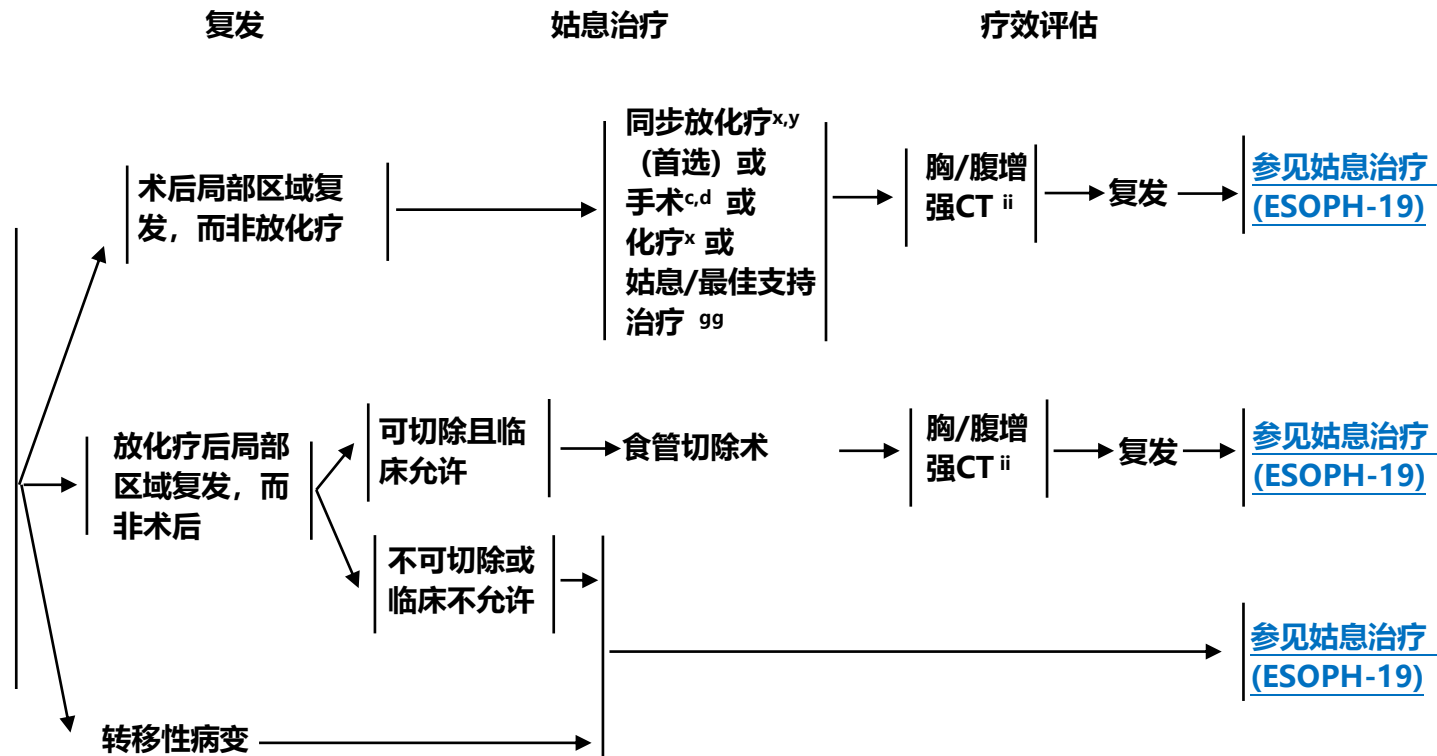
注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



腺癌的随访/观察^{ijj}

- 病史采集和体格检查
 - ▶ 无症状: 前2年每3-6个月行一次病史采集和体格检查; 3-5年每6-12个月进行一次; 然后每年一次
- 有临床指征时, 行生化和血细胞计数检查
- 有临床指征时, 行影像学检查ⁱⁱ
- 有临床指征时, 行上消化道内镜检查和活检^{bb,ii}
- 吻合口狭窄的扩张治疗
- 营养评估和咨询



^c [参见病理评估及生物标志物检测原则 \(ESOPH-B\)。](#)

^d [参见手术原则 \(ESOPH-C\)。](#)

^t 经食管裂孔或经胸, 或微创; 首选胃重建术。

^u 术后通常首选空肠造瘘术用于术后营养支持。

^x [参见全身治疗原则 \(ESOPH-F\)。](#)

^y [参见放射治疗原则 \(ESOPH-G\)。](#)

^{bb} [参见治疗后随访-内镜分期和随访\(ESOPH-A 4/ 5\)。](#)

^{gg} [参见姑息/最佳支持治疗原则 \(ESOPH-H\)。](#)

ⁱⁱ [参见随访原则\(ESOPH-I\)。](#)

^{jj} [参见生存原则 \(ESOPH-J\)。](#)

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

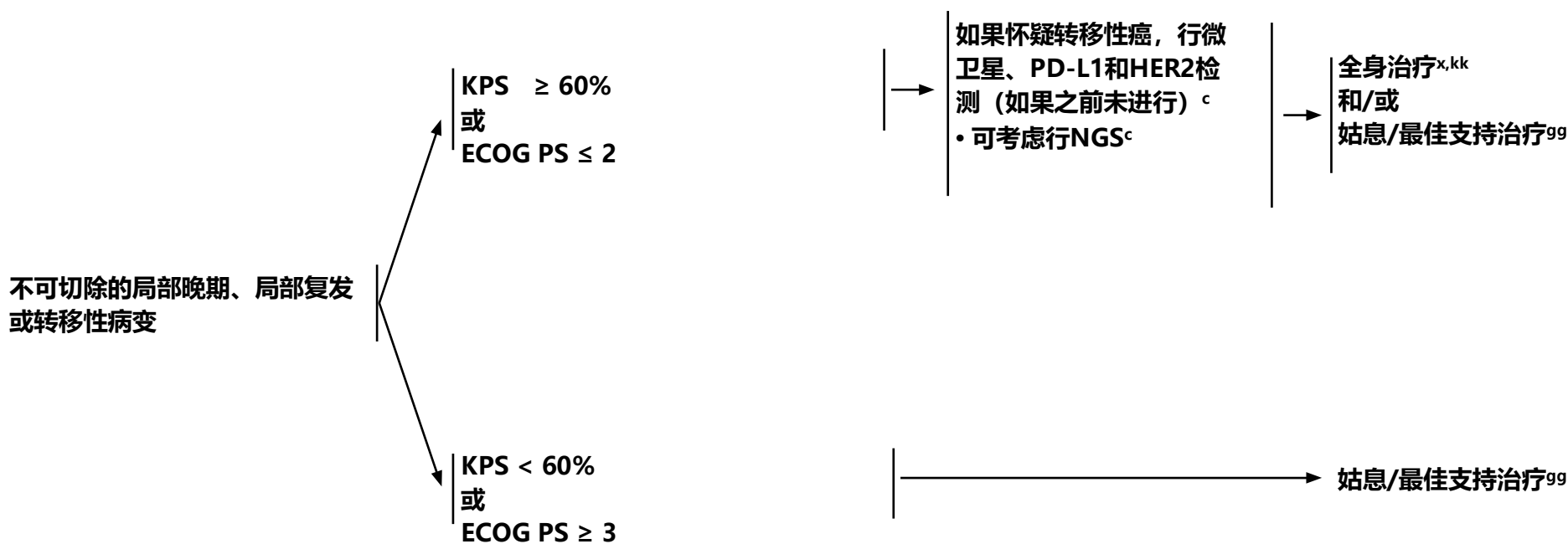
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



腺癌

体能状态

姑息治疗



^c 参见病理评估及生物标志物检测原则 (ESOPH-B)。

^x 参见全身治疗原则 (ESOPH-F)。

^{gg} 参见姑息/最佳支持治疗原则 (ESOPH-H)。

^{kk} 两种序贯治疗后的治疗方式应该取决于体能状态和入组临床试验的可能性。

[返回随访和复发 \(ESOPH-18\)](#)

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

ESOPH-19

内镜分期和治疗原则

内镜已成为食管和食管胃交界部（EGJ）癌患者诊断、分期、治疗和随访监测的重要工具。尽管有些内镜诊疗无需麻醉,但大多数内镜操作需要在由内镜医师、护士提供的清醒镇静下或由内镜医师、护士、麻醉护士或麻醉医师提供的深层麻醉（监护下麻醉）下进行。部分患者在内镜操作过程中有误吸风险则需要全身麻醉。

诊断

- 诊断和随访监测时内镜检查的目的是确定食管肿瘤的存在和位置,并且对可疑病灶进行活检。因此,一次完整的全内镜检查应包括上述内容。肿瘤距门齿及EGJ的距离、肿瘤的长度、环周侵犯程度以及梗阻程度均应详细记录以利于制订治疗计划。如果存在 Barrett 食管,应根据 Prague 标准¹描述病变的位置、长度以及环周侵犯程度,并且黏膜结节应仔细记录。
- 高分辨率内镜成像和窄带成像是目前常用的图像增强手段,有助于提高发生在 Barrett 及非 Barrett 食管内和胃内病变的检出。²
- 使用标准内镜活检钳行多点活检（6-8块）,可为病理学提供充足组织标本。³而对于 Barrett 食管,推荐使用较大的活检钳以发现潜在的非典型增生。⁴
- 内镜切除（ER）适用于局灶结节型的早期病变,可以准确判断侵犯深度、分化程度以及是否存在血管和/或淋巴管侵犯。⁵ER 可用于评估 Barrett 食管伴随高级别非典型增生（HCD）和片状鳞状上皮化生,特别是存在结节或溃疡的区域。病理医师应提供肿瘤侵犯深度（至黏膜固有层、黏膜肌层或黏膜下层）,血管、神经结构受侵犯程度,血管及神经结构受侵犯程度,以及侧切缘及基底切缘是否存在肿瘤或者非典型增生。对于下述情况 ER 被认为可能是治愈性的: 病变被完全切除, 组织病理学评估浸润深度不超过黏膜下层浅层且切缘阴性; 但需注意, 具有低分化肿瘤、黏膜下层深层侵犯和/或淋巴管浸润（LVI）的患者淋巴结受累风险显著增高。^{6, 7, 8}
- 在食管病变的初始诊断中,通过刷片或冲洗获得的细胞学结果是远远不够的。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

内镜分期及治疗原则

分期

- 采用超声内镜（EUS）在肿瘤性疾病接受治疗前进行初始临床分期非常重要。仔细观察超声图像可提供肿瘤侵犯深度（T 分期）、异常或肿大淋巴结（N 分期）等信息,偶尔还能发现远处扩散的证据,比如对邻近器官的侵犯（M 分期）。⁹
- 肿瘤部位显示为食管管壁的增厚的低回声（暗）区,伴有周围正常管壁结构层次的逐渐消失,消失的层次与病变浸润深度一致,反映为病变的T 分期。1~3层出现低回声增厚区域提示浅表、黏膜深层及黏膜下层的肿瘤浸润,为 T1 期。单纯的黏膜层增厚有时较难识别,因此EUS 对于表浅病变的灵敏度有时会有一些程度的降低。同样,常规配备有 7.5-12MHz 探头的超声内镜,由于分辨率较低,难以准确判断肿瘤是否侵至黏膜肌层、黏膜下浅层或深层。^{9,10} 1-4 层出现低回声区提示固有肌层浸润,为 T2 期,低回声超出固有肌层外侧缘,且外侧缘出现不光滑,甚至中断时提示外膜受累,为 T3 期。肿瘤与周围组织器官（如胸膜、隔肌和心包）交界界面层次界线消失提示 T4a 期。侵犯周围结构（如气管、主动脉、肺、心、肝或胰腺）提示 T4b 期。
- 对于 ≤ 2cm 的结节状病变,推荐内镜切除,可以获得比 EUS 更精确的浸润深度评估。¹⁰ 根据切除后标本的最终病理结果,评估是否达到了内镜下治愈性切除,是否还需要进一步接受外科手术切除或消融治疗等。
- 超声内镜很容易探测到纵隔及胃周淋巴结,通过观察淋巴结是否肿大、低回声（暗区）、均质、圆形、边界是否清晰等特点能够提示是否为恶性或者炎性淋巴结。同时针吸活检（fine-needle aspiration, FNA）细胞学评估也证实结合多个特征能够明显提高诊断的准确性。¹¹如某个淋巴结性质决定着最终的治疗决策,并且穿刺不会经过肿瘤或大血管区,则应行 FNA 。如果事先已行CT及PET检查,建议在行食管胃十二指肠镜（EGD）及 EUS-FNA 前应仔细复习CT和PET图像从而充分了解淋巴结分布以有利于穿刺的进行。
- 伴有食道梗阻的患者行 EUS 分期时,穿孔风险有可能增加。应用经导丝引导的 EUS 探头或者微探头 EUS进行探查,可降低超声内镜分期评价操作时穿孔的风险。对于特殊病例,进行狭窄处扩张可能有利于超声内镜通过狭窄处而进行全面的分期检查,但这种扩张操作有增加穿孔风险的可能。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

内镜分期及治疗原则

初始治疗

- 内镜治疗的目的【内镜黏膜切除术 (EMR)、内镜下黏膜下剥离术 (ESD),和/或消融】是能够彻底切除或清除早期病变 (原位癌、pT1a,部分无脉管浸润的表浅pT1b) 和癌前病变 (Barrett食管)。
- 早期病变 (原位癌,也称高级别上皮内瘤变, HGD) 治疗前需要进行全面评估,包括评估是否有隆起存在、是否侧向生长以及是否多灶分布,同时对于高风险病例需应用超声内镜除外淋巴结转移。这些评估决定着是否应用内镜下消融治疗技术【例如射频消融 (RFA)、冷冻消融、光动力疗法 (PDT) 和/或内镜下切除技术, ER】。¹²⁻¹⁵伴有隆起或者溃疡的病灶最好行内镜下切除而不是消融。完全平坦的小的 ($\leq 2\text{cm}$) 鳞状上皮 HGD/原位癌、伴平坦型 HGD 的 Barrett 食管应当行内镜切除,以得到更准确的病理学评估。较大的平坦型病变也可行内镜下切除术,但并发症发生的风险明显增高。同时这类病变也可行单独的消融治疗,但单纯消融治疗鳞状细胞 HGD 的资料非常有限。^{12,13,16-19}
- 病理证实为局限于黏膜固有层或黏膜肌层 (pT1a)、或黏膜下层浅层 (pT1b) 并且没有淋巴结转移证据、淋巴脉管侵犯 (LVI)、分化差证据的病变可以使用内镜下整块切除治疗。²⁰⁻²²对于肿瘤范围较大或是侵犯较深的患者,外科医师应与患者进行全面细致的交流,告知食管切除术的相对风险与以及发生淋巴结转移的可能性。对于内镜下切除ER术后的残余 Barrett 食管病变,应行消融治疗。¹⁷如果需要完整切除表浅肿瘤或者最大径 $\leq 2\text{cm}$ 的结节状黏膜隆起的病灶以达到根治Barrett 食管的目的,则可以在初始治疗时应用更积极的治疗方式,如大范围 EMR (widefield EMR) 或者 内镜下黏膜下剥离术 (ESD)。²³
- 对 ER 术后的鳞状细胞癌 (SCC) 进行消融治疗的证据级别较低。不过,对于食管其他部位存在的多灶性 HGD/原位癌,结合消融治疗是必要的。对于病灶已完全切除的病变,消融则并无必要。^{16,24,25}
- 对于局限性早期肿瘤患者 (Tis和T1a、肿瘤直径 $\leq 2\text{cm}$ 以及高或中分化癌),内镜治疗后淋巴结转移、病灶局部或远处复发以及肿瘤相关死亡风险很低,因此内镜下治疗可以做为“首选”。¹⁷

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

内镜分期及治疗原则

对症治疗

- 食管扩张术可以通过使用扩张球囊或探条以暂时缓解肿瘤造成的梗阻或由于治疗所导致的狭窄。进行扩张操作时应谨慎,避免过度扩张,以减少穿孔的危险。
- 吞咽困难的长期缓解可通过内镜下 Nd:YAG 激光肿瘤消融术、PDT 和冷冻消融术,或内镜和影像辅助下植入自膨式金属支架或塑料内支架来实现。^{26,27}
- 对于有长期存在慢性厌食、吞咽困难、营养不良症状的患者可通过内镜或影像学下辅助置入胃管或空肠营养管来缓解症状。术前胃造瘘术可能影响胃的血供,从而影响食管切除术中的消化道重建,因此应尽量避免胃造瘘术。

治疗后随访监测

- 对于术前治疗结束后考虑不手术治疗的患者,内镜评估及活检建议推迟至治疗结束 6 周后进行。²⁸
- 如果在化疗或放疗后进行超声内镜检查,则分期准确度将下降。²⁹同样,如果在放化疗后进行内镜下活检,其对于肿瘤残存的诊断准确性也是下降的。²⁸
- 在食管癌根治性治疗后进行内镜随访监测时,应格外注意黏膜表面的变化,应对任何异常改变行多部位活检。食管狭窄应进行活检以排除肿瘤相关原因。对于可疑淋巴结或影像学管壁增厚区域应进行超声内镜引导下针吸细胞学检查。
- 对于早期食管癌消融治疗或 ER 后,应继续进行内镜随访监测 ([参见ESOPH-I](#))。即使没有发现黏膜面异常,也应当在新生的鳞状上皮黏膜处进行活检,因为不典型增生有时可存在于正常鳞状上皮黏膜下方。
- 内镜治疗后的监测包括对 Barrett 食管的监测,应行四象限活检以发现残留或复发的不典型增生病灶。对于残留或者复发的高级别、低级别不典型增生病灶,应考虑冷冻或者射频消融治疗。
- 接受内镜切除术的患者应当进行内镜随访监测 ([参见ESOPH-I](#))。

注:除非另有说明,所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

**内镜分期及治疗原则参考文献**

- ¹ Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-1399.
- ² Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, Ragunath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy* 2010;42:351-359.
- ³ Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:228-231.
- ⁴ Komanduri S, Swanson G, Keefer L, Jakate S. Use of a new jumbo forceps improves tissue acquisition of Barrett's esophagus surveillance biopsies. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1072-1078 e1.
- ⁵ Thomas T, Singh R, Ragunath K. Trimodal imaging-assisted endoscopic mucosal resection of early Barrett's neoplasia. *Surg Endosc* 2009;23:1609-1613.
- ⁶ Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch* 2005;446:497-504.
- ⁷ Ancona E, Rampado S, Cassaro M, et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3278-3288.
- ⁸ Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM, et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1048-1054.
- ⁹ Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg* 2007;205:593-601.
- ¹⁰ Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;75:242-253.
- ¹¹ Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1210-1217.
- ¹² Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-2288.
- ¹³ Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2010;71:680-685.
- ¹⁴ Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2007;66:460-468.
- ¹⁵ Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1200-1206.
- ¹⁶ Bergman JJ, Zhang YM, He S, et al. Outcomes from a prospective trial of endoscopic radiofrequency ablation of early squamous cell neoplasia of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1181-1190.
- ¹⁷ Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652-660.
- ¹⁸ Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-468.
- ¹⁹ Chadwick G, Groene O, Markar SR, et al. Systematic review comparing radiofrequency ablation and complete endoscopic resection in treating dysplastic Barrett's esophagus: a critical assessment of histologic outcomes and adverse events. *Gastrointest Endosc* 2014;79:718-731.
- ²⁰ Nentwich MF, von Loga K, Reeh M, et al. Depth of submucosal tumor infiltration and its relevance in lymphatic metastasis formation for T1b squamous cell and adenocarcinomas of the esophagus. *J Gastrointest Surg* 2014;18:242-249; discussion 249.
- ²¹ Leggett CL, Lewis JT, Wu TT, et al. Clinical and histologic determinants of mortality for patients with Barrett's esophagus-related T1 esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:658-664.
- ²² Lee L, Ronellenfitch U, Hofstetter WL, et al. Predicting lymph node metastases in early esophageal adenocarcinoma using a simple scoring system. *J Am Coll Surg* 2013;217:191-199.
- ²³ van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut* 2011;60:765-773.
- ²⁴ van Vilsteren FG, Alvarez Herrero L, Pouw RE, et al. Radiofrequency ablation for the endoscopic eradication of esophageal squamous high grade intraepithelial neoplasia and mucosal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011;43:282-290.
- ²⁵ Becker V, Bajbouj M, Schmid RM, Meining A. Multimodal endoscopic therapy for multifocal intraepithelial neoplasia and superficial esophageal squamous cell carcinoma - a case series. *Endoscopy* 2011;43:360-364.
- ²⁶ Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995;42:507-512.
- ²⁷ Vakil N, Morris AI, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1791-1796.
- ²⁸ Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;249:764-767.
- ²⁹ Ribeiro A, Franceschi D, Parra J, et al. Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1216-1221.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

病理学检查及生物标志物检测原则

表1 病理学检查

样本类型	分析/解释 /报告 ^a
活检	病理报告中应包括： <ul style="list-style-type: none"> • 浸润（如果存在）；发生于 Barrett 食管的高级别异型增生在肿瘤分期中应报告为“上皮内瘤变（异型增生）(Tis)”^{b,c,d} • 组织学类型^e • 分级^f • 有无 Barrett 食管
内镜切除	病理报告中应包括： <ul style="list-style-type: none"> • 浸润（如果存在）^{b,d} • 组织学类型^e • 分级^f • 肿瘤浸润深度 • 血管/淋巴管浸润 • 黏膜侧切缘及基底切缘
食管胃切除术（无术前放化疗）	除包括内镜下切除样本的所有内容外，病理报告还应包括： <ul style="list-style-type: none"> • 肿瘤中心位置与食管胃交界（EGJ）的关系^g • 肿瘤是否跨食管胃交界 • 淋巴结转移情况和清扫的淋巴结总数
食管胃切除术（术前已放化疗）	<ul style="list-style-type: none"> • 肿瘤部位应该充分取材，新辅助治疗后大体未见肿瘤残留时，需将整个食管胃交界或溃疡/瘤床全部取材 • 病理报告除包括术前未行放化疗食管切除标本报告的所有内容外，还应包括治疗反应的评价

^a 推荐采用标准化的最小数据集，如“College of American Pathologist Protocols (<http://www.cap.org>)”报告病理参数。

^b 为了方便汇总数据，食管切除标本中 Barrett 食管发生高级别异型增生应报告为“上皮内瘤变（异型增生）(Tis)”¹。

^c 活检标本中 Barrett 食管伴有可疑异型增生需由第二位胃肠道病理专家阅片确认。²

^d 在 Barrett 食管中增厚的、双层的黏膜肌层被癌侵犯时不要误诊为固有肌层侵犯。³

^e 如果可能，应给出组织学类型的诊断：鳞状细胞癌或腺癌，用于分期和治疗。腺鳞癌及其他未分类的癌应以鳞状细胞癌的TNM分期系统进行分期。¹

^f 第8版AJCC TNM分期分组病理学分级信息。¹

^g 肿瘤中心位于胃近端 2cm 内和横跨食管胃交界部的肿瘤归按食管癌进行分期。¹

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

病理学检查及生物标志物检测原则

治疗反应评价

病理报告中应包括有原发肿瘤对术前化疗或放疗的反应评价。新辅助治疗后手术切除标本中有原发肿瘤残存的食管腺癌⁴⁻⁶和鳞状细胞癌⁷患者的总体生存时间均较短。

虽然，食管癌的治疗反应评分系统尚未统一，但是总体上，三级分类系统在病理医师之间有良好的可重复性。^{6,8,9}推荐使用CAP肿瘤规范（可在<http://www.cap.org>获取）中针对食管癌的改良 Ryan 方案。^{8,9}放化疗后可形成大的无细胞黏液湖，不应被误认为肿瘤残存。虽然，由Wu等建立的评分系统最初仅用于评价原发肿瘤的反应，但因残存的淋巴结转移灶影响患者的生存，现推荐应同时进行淋巴结转移灶的退缩评分。¹⁰

表2^h

肿瘤退缩评分 ⁹	CAP 肿瘤规范描述
0 (完全缓解)	无存活癌细胞，包括淋巴结
1 (接近完全缓解)	单个或小簇癌细胞残留
2 (部分缓解)	残存癌伴有明显退缩，但多于单个或小簇癌细胞
3 (缓解差或无缓解)	大量残存癌，未见明显退缩

^h 经作者同意后改自 Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the esophagus. In: Cancer Protocol Templates. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2017 (available at <http://www.cap.org>).

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

病理学检查及生物标志物检测原则

食管和食管胃交界部癌的HER2过表达或扩增评价

对于患有不可手术的局部进展期、复发性或转移性食管或食管胃交界部腺癌的患者，考虑使用曲妥珠单抗（trastuzumab）^l进行治疗时，推荐使用免疫组织化学方法（IHC）和荧光原位杂交（FISH）或其他原位杂交（ISH）方法对肿瘤中HER2的过表达情况进行检测。¹¹二代测序（NGS）能够同时检测多个基因的突变以及扩增、缺失、肿瘤突变负荷和微卫星不稳定状态等其他分子事件。当可用于诊断的组织量有限或患者无法接受传统活检时，可以考虑使用NGS代替单一生物标志物的序贯检测。应首先应用IHC/ISH方法，其次考虑NGS检测。对于进展期/转移性的食管/食管胃交界部腺癌患者，出现临床或影像学进展时可考虑重复生物标志物检测。

表3 食管癌和食管胃交界部癌HER2表达的免疫组化评分标准^{j,k}

	手术标本表达情况, IHC	活检标本表达类型, IHC	HER2 过表达情况评估
0	无或 < 10%癌细胞膜染色	任何癌细胞无膜染色	阴性
1+	≥ 10%癌细胞微弱或隐约可见膜染色; 仅有部分细胞膜染色	不管阳性癌细胞的百分比, 至少5个成簇的癌细胞微弱或隐约可见膜染色	阴性
2+	≥ 10%癌细胞有弱到中度的基底侧膜、侧膜或完全性膜染色	不管阳性癌细胞的百分比, 至少5个成簇的癌细胞有弱到中度的基底侧膜、侧膜或完全性膜染色	不确定
3+	≥ 10%癌细胞基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色	不管阳性癌细胞的百分比, 至少5个成簇的癌细胞基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色	阳性

^l 由FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适的替代品。

^j NCCN指南专家组推荐先进行HER2 IHC检测，当IHC检测结果为2+（不确定阳性）时，进行ISH检测。IHC检测结果为HER2阳性（3+）或阴性（0或1+）时无需进一步进行ISH方法检测。通过ISH/FISH检测阳性标准为：HER2：CEP17比值≥2或HER2平均拷贝数≥6.0信号/细胞。

^k 经美国临床肿瘤学会（the American Society of Clinical Oncology）同意改自Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2017;35:446-464.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

病理学检查及生物标志物检测原则

微卫星不稳定性 (MSI) 或错配修复 (MMR) 检测

- 对于计划接受PD-1抑制剂治疗的局部进展期、复发性或转移性食管和食管胃交界部癌患者，应考虑采用聚合酶链反应 (PCR) /NGS方法检测MSI，或采用IHC方法检测MMR¹²。建议在福尔马林固定及石蜡包埋 (FFPE) 组织中进行检测，根据[CAP DNA错配修复生物标志物报告指南](#)，将结果判读为高频微卫星不稳定性 (MSI-H) 或错配修复缺陷 (dMMR)¹³。相关检测只能在CLIA批准的实验室内进行。结果显示MSI-H或dMMR的肿瘤患者应转诊至遗传学咨询，以便在合适临床背景下进一步评估。

▶ MMR解读

- ◇ 无MMR蛋白核表达缺失：无dMMR证据 (MSI-H概率低)
- ◇ 存在一个或多个MMR蛋白的核表达缺失：dMMR

▶ MSI解读

- ◇ 微卫星稳定 (MSS)
- ◇ 低频微卫星不稳定性 (MSI-L)
 - 1%–29%的标志物显示不稳定性
 - 美国国家癌症研究所 (NCI) 推荐的5个检测位点或单核苷酸标志物中的1个显示不稳定性
- ◇ MSI-H
 - ≥ 30%的标志物显示不稳定性
 - NCI推荐的5个检测位点或单核苷酸标志物中有2个或以上显示不稳定性

PD-L1检测

- 对于计划接受PD-1抑制剂治疗的局部进展期、复发性或转移性食管和食管胃交界部癌患者，可考虑行PD-L1检测。应使用FDA批准的用于FFPE组织的伴随诊断检测手段来筛选适合PD-1抑制剂治疗的患者。PD-L1检测应仅在CLIA批准的实验室内进行。
- 食管和食管胃交界部癌中PD-L1蛋白表达的评估
 - ▶ 使用抗PD-L1抗体的定性免疫组化方法检测食管或食管胃交界部癌FFPE组织中的PD-L1蛋白表达。标本的PD-L1染色玻片上必须有至少100个癌细胞，才足以进行PD-L1评估。如果联合阳性评分 (CPS) ≥ 1，则认为标本有PD-L1表达。CPS计算方法：PD-L1染色阳性细胞 (即癌细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等) 的数量除以存活癌细胞总数，再乘以100。

¹ PCR/NGS方法检测MSI，IHC方法检测MMR蛋白，这两种方法可以检测由dMMR引起的不同生物学效应。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**病理学检查及生物标志物检测原则****二代测序 (NGS) :**

- 目前，多种靶向治疗药物：曲妥珠单抗ⁱ、帕博利珠单抗/纳武利尤单抗^m以及恩曲替尼/拉罗替尼已被FDA批准用于食管和食管胃交界部癌。曲妥珠单抗的应用基于检测HER2过表达。帕博利珠单抗/纳武利尤单抗的应用基于以下情况：PCR或NGS检测MSI/IHC检测MMR，IHC检测PD-L1 表达，或通过NGS检测肿瘤突变负荷（TMB）。经FDA批准，TRK抑制剂用于治疗有NTRK基因融合的实体瘤。当可用于检测的组织量有限，或患者无法接受传统活检时，序贯检测单一生物标志物或使用小的分子诊断检测组合可能会迅速耗尽样本。在这种情况下，可以在CLIA批准的实验室中进行全面基因组学分析，通过已验证的NGS方法，检测HER2扩增、MSI状态、MMR缺失、TMB及NTRK基因融合等。首先应考虑使用 IHC/ISH/靶向PCR检测，其次可酌情考虑NGS检测。

液体活检^{14,15}

- 对血液中的循环肿瘤DNA (ctDNA) 检测，可以帮助识别实体肿瘤的基因组改变，是“液体活检”的一种。液体活检更常用于晚期肿瘤患者，尤其是不能进行临床活检来监测和管理的患者。检测食管和食管胃交界部癌的脱离入血的DNA的突变/变异情况，可以帮助发现治疗靶点或那些随治疗反应变化的克隆演变。因此，对于不能接受传统活检或为进行疾病进展监测的转移性或晚期食管/食管胃交界部癌患者，可以考虑在 CLIA 批准的实验室中应用已验证的 NGS技术进行全面基因组学分析。但对于阴性结果应谨慎判读，因为不能排除存在肿瘤突变或扩增。

ⁱ FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适的替代品。

^m [参见NCCN Guidelines免疫治疗相关毒性管理。](#)

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

病理分析及生物标志物检测原则

参考文献

- 1 Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer 2017.
- 2 Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. AM J Gastroenterol 2008;103:788-797.
- 3 Abraham SC, Krasinskas AM, Correa AM, et al. Duplication of the muscularis mucosae in Barrett esophagus: an underrecognized feature and its implication for staging of adenocarcinoma. AM J Surg Pathol 2007;31:1719-1725.
- 4 Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. Cancer 2005;103:1347-1355.
- 5 Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, et al. Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus. Cancer 2005;104:1349-1355.
- 6 Wu TT, Chirieac LR, Abraham SC, et al. Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome. Am J Surg Pathol 2007;31:58-64.
- 7 Brucher BL, Becker K, Lordick F, et al. The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. Cancer 2006;106:2119-2127.
- 8 Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology 2005;47:141-146.
- 9 Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the esophagus. College of American Pathologists Cancer Protocols 2017;1-17. (available at <http://www.cap.org>).
- 10 Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, et al. The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation. Cancer 2006;106:1017-1025.
- 11 Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society of Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2017;35:446-464.
- 12 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-2520.
- 13 Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broaddus RR, Shi C. Template for Reporting Results of DNA Mismatch Repair Testing in Patients Being Considered for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. College of American Pathologists. 2018.
- 14 Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, et al. Analysis of circulating tumor DNA and clinical correlates in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma. Clin Cancer Res 2018;24:6248-6256.
- 15 Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. Clin Cancer Res 2019;25:7035-7045.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

外科手术原则

- 在手术之前，应该进行胸腹部 CT、全身FDG-PET（优选一体化的FDG-PET/CT）以及超声内镜检查（EUS）以确定临床分期并评估手术可切除性。
- 在开始治疗之前，所有患者均应接受食管外科医师对其的生理机能评价以判断可否耐受食管切除术。¹所有生理机能达标的可手术切除食管癌患者（距离环咽肌 > 5cm）都应该考虑食管切除术。
- Siewert 分型**
 - ▶ 所有侵及食管胃交界部（EGJ）的腺癌均应进行 Siewert 肿瘤类型评估。^{2,3}
 - ◇ Siewert I 型：肿瘤中心位于 EGJ 解剖结构上方 1-5cm 的食管下段腺癌
 - ◇ Siewert II 型：真性贲门癌，肿瘤中心位于 EGJ 上方 1cm 至下方 2cm 之间。
 - ◇ Siewert III 型：贲门下癌，肿瘤中心位于 EGJ 下方 2-5cm，向上侵犯 EGJ 及食管下段。
 - ▶ Siewert I 型和 II 型肿瘤的治疗如 NCCN 食管和食管胃交界部癌指南所描述，有多种手术方式可供选择。
 - ▶ Siewert III 型病变可认为是胃癌，因此其治疗应参照[NCCN Guidelines 胃癌](#)。在部分病例中，为获得足够的切缘长度，附加食管切除术是必要的。^{2,4,5}
- 腹腔镜检查对部分患者有利，可能发现影像学阴性的隐匿转移病灶，特别是 Siewert II 型和 III 型肿瘤患者。¹
- 腹腔冲洗液细胞学阳性（无可见腹腔种植转移情况下进行）与不良预后相关，被定义为M1疾病。进展期肿瘤患者中，临床 T3 或 N+ 病变应行腹腔镜分期和腹腔灌洗细胞学检查。
- 颈段或颈胸段食管癌距离环咽肌 < 5 cm 应接受根治性放化疗。
- 可切除的食管癌或 EGJ 肿瘤包括：
 - ▶ T1a 肿瘤，是指肿瘤侵犯黏膜层，尚未侵犯黏膜下层，可以考虑EMR+消融或者在有经验的医疗中心接受食管切除术。⁶⁻¹⁰
 - ▶ 肿瘤侵及黏膜下层（T1b）或更深的层面可接受食管切除术。
 - ▶ T1-T3 肿瘤即使伴有局域淋巴结转移（N+）也是可以切除的。尽管巨块型、多站淋巴结受累是外科手术的相对禁忌症，但需结合年龄和体力状态综合考虑手术可能性。
 - ▶ 累及心包、胸膜或膈肌的T4a肿瘤，可以手术切除。
- 不可切除的食管癌包括：
 - ▶ 累及心脏、大血管、气管、或邻近器官如肝、胰腺、肺和脾的cT4b 肿瘤，不可手术切除。
 - ▶ 尽管淋巴结受累应结合年龄、体力状态、疗效等其他因素综合考虑，但大部分多站、巨块型淋巴结转移的患者被认为是不可手术的。
 - ▶ 伴有锁骨上淋巴结转移的 EGJ 癌患者被认为是不可手术的。
 - ▶ 伴有远处（包括非区域淋巴结）转移（IV 期）的患者是不可手术的。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



外科手术原则

- 食管切除术的方式根据肿瘤的部位、食管替代器官选择、外科医师的经验和习惯以及患者意愿综合决定。
- 在诱导治疗期间，对于因吞咽困难导致无法维持营养供给的患者，食管扩张术或空肠造瘘管（J - 管）喂养要优于胃造瘘（胃造瘘可能破坏胃的完整性并影响消化道重建）
- 可切除食管癌或 EGJ 癌可接受的手术路径包括：
 - ▶ Ivor Lewis 食管胃切除术（开腹+右开胸手术）
 - ▶ McKeown 食管胃切除术（右开胸+开腹+颈部吻合术）
 - ▶ 微创 Ivor Lewis 食管胃切除术（腹腔镜+小切口右开胸手术）^{11,12}
 - ▶ 微创 McKeown 食管胃切除术（右侧胸腔镜+小切口开腹/腹腔镜+颈部吻合术）
 - ▶ 经膈肌裂孔食管胃切除术（开腹+颈部吻合术）
 - ▶ 机器人微创食管胃切除术
 - ▶ 左开胸或胸腹联合切口的胸腔或颈部吻合术
- 可接受的食管替代器官：
 - ▶ 胃（首选）
 - ▶ 结肠
 - ▶ 空肠
- 可接受的淋巴结清扫方式：¹³
 - ▶ 标准清扫
 - ▶ 扩大清扫（整块切除）
- 未接受诱导放化疗的食管切除术患者，应至少切除15枚淋巴结并评估，以达到充分的淋巴结分期。术前放化疗后的患者最佳淋巴结切除数目尚未明确，暂推荐切除相似数目的淋巴结。¹⁴
- 接受根治性放化疗的患者再次出现局限性可切除的病灶，若无远处复发可考虑行食管切除术。¹⁵
- 对潜在可切除的食管癌患者应进行多学科讨论。食管切除、EMR以及其他消融技术可在大规模食管疾病中心由经验丰富的外科医师和内镜医师开展。¹⁶

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



外科手术原则

参考文献

- 1 Steyerberg EW, Neville BA, Kopper LB, et al. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. *J Clin Oncol* 2006;24:4277-4284.
- 2 Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996;9:173-182.
- 3 Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361.
- 4 Rusch VW. Are Cancers of the esophagus, gastroesophageal junction, and cardia one disease, two, or several. *Semin Oncol* 2004;31:444-449.
- 5 Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2006; 95:260-269.
- 6 Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: Endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg* 2001;25:424-431.
- 7 Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett' s esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-2288.
- 8 Larghi A, Lightdale CJ, Ross AS, et al. Long-term follow-up of complete Barrett' s eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy* 2007;39:1086-1091.
- 9 Lopes CV, Hela M, Pesenti C, et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett' s esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007;21:820-824.
- 10 Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK, et al. Circumferential ablation of Barrett' s esophagus that contains high-grade dysplasia: a U.S. multicenter registry. *Gastrointest Endosc* 2008;68:35-40.
- 11 Levy RM, Wizorek J, Shende M, Luketich JD. Laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy. *Adv Surg* 2010;44:101-116.
- 12 Decker G, Coosemans W, DeLeyn P, et al. Minimally invasive esophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:13-20.
- 13 Hofstetter WL. Lymph Node Dissection in Esophageal Cancer. *Current Therapies in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, edited by SC Yang and DE Cameron. Mosby, Inc., Philadelphia, Pennsylvania, pp. 360-363, 2004.
- 14 Rizk NP, Ishwaran H, Rice T, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010;251:46-50.
- 15 Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:175-183.
- 16 Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-1137.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

食管和食管胃交界部 (EGJ) 癌遗传风险评估原则

高危综合征进一步风险评估的标准:

- 推荐已知有食管癌和 EGJ 癌相关的高危综合征的个体转诊至癌症遗传学专科。
- 虽然发病年龄早、多个家庭成员患有相同或相关癌症以及个体患有多原发肿瘤都是遗传性肿瘤的迹象，但目前尚无针对食管癌和 EGJ 癌风险评估的参考指南。
- 对患有癌症的近亲进行检测是发现家族中致病基因突变最有效的策略。如果亲属拒绝或无法接受检测，再考虑对未患病的亲属进行检测。遗传咨询和检测的详细讨论见[遗传/高危家族评估NCCN Guidelines: 结直肠癌](#)和[遗传/高危家族评估NCCN Guidelines: 乳腺、卵巢和胰腺](#)。

增加食管癌和 EGJ 癌患病风险的遗传性肿瘤易感综合征

- 食管癌、非表皮松解性掌跖角化过度胼胝症 (PPK) 和 Howel-Evans 综合征。^{1,2}
 - ▶ 胼胝症合并食管癌 (TEC) 是一种罕见的常染色体显性遗传综合征，是由胚系的 RHBDF 基因突变引起。RHBDF 基因胚系突变的个体发生食管鳞状细胞癌 (SCC) 的风险增加。PPK 可表现为弥漫、点灶状、或局部点状掌跖皮肤增厚。非皮肤松解性 PPK 与中下段食管 SCC 的高风险相关。
- 家族性 Barrett 食管³
 - ▶ 家族性 Barrett 食管 (FBE) 包括了食管腺癌和 EGJ 腺癌。Barrett 食管与胃食管反流 (GERD) 密切相关。FBE 可能与一个或多个常染色体显性遗传的易感基因相关。目前已发现多个候选基因，但尚未得到验证。
- Bloom 综合征⁴
 - ▶ Bloom 综合征 (BS) 以染色体 15q26.1 上 BLM 基因的突变为特征，并与所有细胞中姊妹染色单体互换率显著提高相关。染色体呈辐射状伴有断裂有望用于诊断BS，该病患者早年常合并急性髓性白血病 (AML)、急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 或淋巴源性肿瘤，20岁以后则出现多个器官的癌症，包括食管 SCC。
- Fanconi 贫血^{1,2}
 - ▶ Fanconi 贫血 (FA) 相关基因包括5个 FA 互补亚群 A-E，其中 FA-A (FANCA) 定位于染色体 16q24.3，FA-B (FANCB) 定位尚不清楚，FA-C (FANCC) 位于染色体 9q22.3，FA-D (FANCD) 位于染色体 3p26-p22，而 FA-E (FANCE) 定位尚不清楚。FANCA 和 FANCC 的突变已经确定。患者可通过全血细胞减少症、染色体断裂以及血液系统异常表现如贫血、出血、容易淤青等情况确诊。可出现食管 SCC 及其他鳞状上皮癌的发生率增高。核型分析不能用于诊断 FA，但丝裂霉素 C 处理后染色体断裂增加可用于诊断 FA 纯合子，但不能用于杂合子。

¹Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst 1998;90:1039-1071.

²Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. J Natl Cancer Inst Monogr 2008;1-93.

³Sun X, Elston R, Barnholtz-Sloan J, et al. A segregation analysis of Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:666-674.

⁴Ellis NA, German J. Molecular genetics of Bloom's syndrome. Hum Mol Genet 1996;5 Spec No:1457-1463.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

食管和食管胃交界部 (EGJ) 癌遗传风险评估原则

筛查推荐

需要采用上消化道内镜检查及活检进行筛查的遗传性肿瘤易感综合征的患者如下表所列

综合征	基因	遗传方式	筛查推荐
食管癌、非表皮松解性掌跖角化过度胼胝症 (PPK) 和 Howel-Evans 综合征 ^{1,2}	<i>RHBDF2</i>	常染色体显性	胼胝症家族成员20岁以后推荐采用上消化道内镜检查进行筛查
家族性 Barrett 食管 (FBE) ³	相关基因未被验证	常染色体显性	<ul style="list-style-type: none"> GERD患者，特别是40岁以上的高加索男性，需确定有无 Barrett 食管、食管腺癌、EGJ 腺癌的潜在家族史 40岁以上的 FBE 家庭成员推荐用上消化道内镜筛查 Barrett 食管，特别是患有 GERD 的个体。
Bloom 综合征 (BS) ⁴	<i>BLM/RECQL3</i>	常染色体隐性	20岁以后，可考虑用内镜或非内镜筛查GERD，以发现早期癌症
Fanconi 贫血 (FA) ^{1,2}	<i>FANCD1, BRCA2, FANCN (PALB2)</i>	常染色体隐性	确诊 FA 的个体可考虑以食管内镜作为筛查策略

¹ Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst 1998;90:1039-1071.

² Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. J Natl Cancer Inst Monogr 2008;1-93.

³ Sun X, Elston R, Barnholtz-Sloan J, et al. A segregation analysis of Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:666-674.

⁴ Ellis NA, German J. Molecular genetics of Bloom's syndrome. Hum Mol Genet 1996;5 Spec No:1457-1463.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

食管胃癌多学科治疗原则

1 类证据支持综合治疗对于局限性食管胃癌是有效的。^{1,2,3} NCCN专家组认为应鼓励由所有相关学科共同制定多学科治疗决策是该组患者诊疗的基本框架。

通过下列措施，可使局限性食管胃癌患者获得最佳的综合治疗：

- 相关机构及科室人员应常规对患者的详细病史资料共同进行分析，并鼓励定期会议（每周一次或每两周一次）
- 最好每次会诊所有相关学科都能积极参与，包括肿瘤外科、肿瘤内科、消化内科、肿瘤放疗、放射科和病理科。此外，若有营养科、社会工作者、护士、姑息治疗专科医师及其他支持学科有条件的也应参加。
- 最好完成充分的肿瘤分期检查后制定长期治疗策略，而且在任何治疗开始之前。
- 与仅靠阅读报告相比，共同分析实际的临床资料能更为有效地制订合理的决策。
- 将多学科专家团队对患者个体治疗的共识性推荐整理成简要文件是有用的。
- 多学科专家团队的推荐意见对负责特定患者治疗的初诊医生团队有一定参考价值。
- 回顾部分患者治疗后的疗效，是整个多学科团队的一种有效教学方法。
- 高度鼓励在 multidisciplinary 会议期间，定期对相关文献进行复习。

¹ Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.

² Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA 1999;281:1623-1627.

³ Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-730.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

ESOPH-E

全身治疗原则

- 针对进展期食管腺癌、EGJ 腺癌、食管 SCC 和胃腺癌所推荐的全身治疗方案是通用的（除非特殊说明）。
- 应根据患者一般状况（PS）、合并症和毒性特点选择治疗方案。
- HER2 过表达阳性的转移性腺癌，一线化疗基础上应联用曲妥珠单抗。^a
- 由于毒性较低，进展期患者首选细胞毒性两药联合方案。细胞毒性三药联合方案应用于医疗上合适的患者，PS 评分优良并且可以密切监测毒性。
- 如果有证据表明毒性更低且不降低疗效，则可优先选择改良的1类证据方案或者 2A 或 2B 类证据方案（见说明）。¹
- 非 1 类证据支持的任何治疗方案的剂量和用法仅供参考，并可根据具体情况做适当修改。
- 允许基于药物的可及性、临床偏好以及禁忌证的 其他细胞毒性药物的联合和用法。
- 对于局限性胸段食管腺癌或 EGJ 腺癌，术前放化疗是首选治疗手段。²对于下段食管和 EGJ 癌，围手术期化疗是可选方案。^{3,4}
- 在辅助治疗阶段，完成化疗或放化疗后，应对患者远期治疗相关并发症进行监测。

脚注

^a FDA批准的曲妥珠单抗生物类似药物可作为其替代品。

参考文献

- ¹ Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997.
- ² van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
- ³ Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
- ⁴ Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393:1948-1957.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

全身治疗原则

术前放化疗 (静脉输注的氟尿嘧啶 ^b 可用卡培他滨替换)
首选方案
<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇和卡铂 (1 类)¹ 氟尿嘧啶^b 和奥沙利铂 (1 类)^{2,3}
其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> 氟尿嘧啶和顺铂 (1 类)^{4,5} 伊立替康和顺铂 (2B 类)⁶ 紫杉醇和氟嘧啶类 (氟尿嘧啶或卡培他滨) (2B 类)⁷

围术期化疗 (仅用于胸段食管腺癌或EGJ 腺癌)
首选方案
<ul style="list-style-type: none"> 氟尿嘧啶^b、亚叶酸钙、奥沙利铂和多西他赛 (FLOT)⁸ (1 类)^c 氟嘧啶类和奥沙利铂^{b,d}
其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> 氟尿嘧啶和顺铂 (1 类)⁹

术前化疗 (仅用于胸段食管腺癌或 EGJ 腺癌)
<ul style="list-style-type: none"> 氟尿嘧啶和顺铂 (2B 类)¹⁰

根治性放化疗 (静脉输注的氟尿嘧啶可用卡培他滨替换)
首选方案
<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇和卡铂¹ 氟尿嘧啶^b 和奥沙利铂 (1 类)^{2,3} 氟尿嘧啶和顺铂 (1 类)¹¹
其他方案
<ul style="list-style-type: none"> 顺铂和多西他赛或紫杉醇¹²⁻¹⁴ 伊立替康和顺铂 (2B 类)⁶ 紫杉醇和氟嘧啶类 (氟尿嘧啶或卡培他滨) (2B 类)⁷

术后治疗
首选方案
<ul style="list-style-type: none"> 纳武利尤单抗治疗, 仅用于经术前放化疗后 R0 切除且有病理残存者 (1 类)^{e,15}
其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> 卡培他滨和奥沙利铂^{f,16} 氟尿嘧啶^b 和奥沙利铂^f

术后放化疗
<ul style="list-style-type: none"> 氟嘧啶类药物为基础的同步放化疗前和后给予氟嘧啶类化疗 (静脉输注氟尿嘧啶^b 或卡培他滨)¹⁷

^b 亚叶酸钙适用于特定的氟尿嘧啶为基础的方案。根据可及性, 这些方案可联合或不联合亚叶酸钙。关于亚叶酸钙短缺的重要信息请参见[讨论](#)。

^c 由于毒性问题, 三药联合方案仅推荐用于医疗上合适的高选患者。

^d 此方案的剂量和使用方法源于已发表文献和临床实践的外推。

^e 参见[NCCN Guidelines 免疫治疗相关毒性管理](#)。

^f 此方案中顺铂不可用奥沙利铂替换。

抗肿瘤药物的选择、剂量确定、给药方法以及相关毒性的处理是复杂的。由于预期毒性、个体差异、既往治疗、营养状态和合并症等情况, 常有必要调整药物剂量和给药计划, 并启动支持治疗干预。因此, 为最佳使用抗肿瘤药物, 要求用药的医疗团队在抗肿瘤药物的应用和相关毒性处理方面具有丰富的经验。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**全身治疗原则****不可手术的局部进展期、复发或转移性病变（无局部治疗指征）的全身治疗****一线治疗**

- 由于相较于顺铂毒性较低，通常优先选择奥沙利铂

首选方案• **HER2 过表达阳性腺癌^g**

- ▶ 氟嘧啶类（氟尿嘧啶^b 或卡培他滨）、奥沙利铂和曲妥珠单抗^a
- ▶ 氟嘧啶类（氟尿嘧啶^b 或卡培他滨）、顺铂和曲妥珠单抗（1类）^{a,18}

• **HER2 过表达阴性^g**

- ▶ 氟嘧啶类（氟尿嘧啶^b 或卡培他滨）、奥沙利铂和纳武利尤单抗，仅用于腺癌（对PD-L1 CPS \geq 5 患者为1类，对PD-L1 CPS $<$ 5 患者为2B类）^{e,h,19}
- ▶ 氟嘧啶类（氟尿嘧啶^b 或卡培他滨）、奥沙利铂和纳武利尤单抗治疗鳞状细胞癌（2B类）^{e,h,20}
- ▶ 氟嘧啶类（氟尿嘧啶^b 或卡培他滨）、顺铂和纳武利尤单抗（2B类）^{e,h,20}
- ▶ 氟嘧啶类（氟尿嘧啶^b 或卡培他滨）、奥沙利铂和帕博利珠单抗（对PD-L1 CPS \geq 10患者为2A类；对PD-L1 CPS $<$ 10 患者为2B类）^{e,h,21}
- ▶ 氟嘧啶类（氟尿嘧啶^b 或卡培他滨）、顺铂和帕博利珠单抗（对PD-L1 CPS \geq 10患者为1类；对PD-L1 CPS $<$ 10 患者为2B类）^{e,h,21}
- ▶ 氟嘧啶类（氟尿嘧啶^b 或卡培他滨）和奥沙利铂²²⁻²⁴
- ▶ 氟嘧啶类（氟尿嘧啶^b 或卡培他滨）和顺铂^{22,25-27}
- ▶ 纳武利尤单抗和伊匹木单抗治疗鳞状细胞癌^{e,h,20}

其他推荐方案• **HER2 过表达阳性腺癌^g**

- ▶ 氟嘧啶类（氟尿嘧啶^b 或卡培他滨）、顺铂、曲妥珠单抗^a和帕博利珠单抗^{e,h,28}
- ▶ 氟嘧啶类（氟尿嘧啶^b 或卡培他滨）、奥沙利铂、曲妥珠单抗^a和帕博利珠单抗^{e,h,28}

• **氟尿嘧啶^{b,i} 和伊立替康^{j,29}**• **紫杉醇联合或不联合顺铂或卡铂 j,30-34**• **多西他赛联合或不联合顺铂 j,35-38**• **氟嘧啶类 j,26,39,40（氟尿嘧啶^b 或卡培他滨）**• **多西他赛、顺铂（或奥沙利铂）和氟尿嘧啶^{b,j,41,42}**• **多西他赛、卡铂和氟尿嘧啶（2B类）^{j,43}**

^a FDA批准的曲妥珠单抗生物类似药物可作为其替代品。

^b 亚叶酸钙适用于特定的氟尿嘧啶为基础的方案。根据可及性，这些方案可联合或不联合亚叶酸钙。关于亚叶酸钙短缺的重要信息请参见[讨论](#)。

^e 参见[NCCN Guidelines 免疫治疗相关毒性管理](#)。

^g 参见[病理阅片和生物标志物检测原则（ESOPH-B）](#)。

^h 适用于既往在免疫检查点抑制剂治疗时未发生肿瘤进展的患者。

ⁱ 在包含伊立替康的方案中，氟尿嘧啶不可替换为卡培他滨。

^j HER2 过表达阳性的腺癌患者一线化疗基础上应加入曲妥珠单抗。FDA批准的曲妥珠单抗生物类似药物可作为其替代品。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则

不可切除的局部进展期、复发或转移性病变（无局部治疗指征）的全身治疗

<p>二线或后续治疗</p> <ul style="list-style-type: none"> 取决于既往治疗和 PS
<p>首选方案</p> <ul style="list-style-type: none"> 纳武利尤单抗用于食管鳞状细胞癌 (1 类)^{e,h,44} 帕博利珠单抗^{e,h} <ul style="list-style-type: none"> 用于 PD-L1 CPS 表达水平≥ 10的食管鳞状细胞癌二线治疗(1 类)⁴⁵ 雷莫西尤单抗和紫杉醇用于腺癌 (对 EGJ 腺癌为 1 类, 对食管腺癌为 2A 类)⁴⁶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 用于 HER2 过表达阳性腺癌⁴⁷ 多西他赛(1 类)^{37,38} 紫杉醇 (1 类)^{33,34,48} 伊立替康 (1 类)⁴⁸⁻⁵¹ 氟尿嘧啶^{b,i} 和伊立替康^{49,52,53} 曲氟尿苷和替匹嘧啶用于 EGJ 腺癌的三线或后续治疗 (1 类)⁵⁴
<p>其他方案</p> <ul style="list-style-type: none"> 雷莫西尤单抗用于腺癌 (EGJ 腺癌为 1 类, 食管腺癌为 2A 类)⁵⁵ 伊立替康和顺铂^{23,56} 氟尿嘧啶、伊立替康和雷莫西尤单抗用于腺癌^{b,i,57} 伊立替康和雷莫西尤单抗用于腺癌⁵⁸ 多西他赛和伊立替康 (2B 类)⁵⁹
<p>用于特定情况下有效的方案</p> <ul style="list-style-type: none"> 恩曲替尼 或拉罗替尼用于 <i>NTRK</i> 基因融合阳性肿瘤^{60,61} 帕博利珠单抗^{e,h} 用于 MSI-H 或 dMMR 肿瘤⁶²⁻⁶⁴ 帕博利珠单抗^{e,h} 用于高 TMB (≥ 10 突变/百万碱基) 肿瘤⁶⁵ Dostarlimab-gxly^{e,h,k,66} 用于 MSI-H 或 dMMR 肿瘤

^b 亚叶酸钙适用于特定的氟尿嘧啶为基础的方案。根据可及性, 这些方案可联合或不联合亚叶酸钙。关于亚叶酸钙短缺的重要信息请参考[讨论](#)。

^e 参见[NCCN Guidelines 免疫治疗相关毒性管理](#)。

^h 适用于既往在免疫检查点抑制剂治疗时未发生肿瘤进展的患者。

ⁱ 在包含伊立替康的方案中, 氟尿嘧啶不可替换为卡培他滨。

^k 用于既往治疗中或后(不包括免疫检查点抑制剂如 PD-1i、PDL-1i 或 CTLA4i 治疗) 出现肿瘤进展且无其他治疗选择的患者。既往肿瘤免疫治疗的患者不适合接受 dostarlimab-gxly 治疗。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则 – 方案和剂量用法^l

术前放化疗

首选方案

紫杉醇和卡铂

紫杉醇 50 mg/m²，静脉注射，d1

卡铂 AUC 2 静脉注射，d1

每周1次，共5周¹

氟尿嘧啶^b和奥沙利铂

奥沙利铂 85 mg/m²，静脉注射，d1

亚叶酸钙 400 mg/m²，静脉注射，d1

氟尿嘧啶400 mg/m²，静脉推注，d1

氟尿嘧啶800 mg/m²，持续静脉滴注，24小时，d1-2

每14天为1周期，同步放疗，共3个周期^{2,m}

氟尿嘧啶 300 mg/m² 持续静脉滴注，24小时，每周4天（超过96小时）

奥沙利铂 85 mg/m²，静脉注射，2小时以上，第1天，每14天为1周期，同步放疗，共3个周期⁶⁷

卡培他滨和奥沙利铂

奥沙利铂 85 mg/m²，静脉注射，

第1、15和29天，给药3次

卡培他滨 625 mg/m²，口服，每日2次，d1-5，每周重复，共5周⁶⁸

其他推荐方案

氟尿嘧啶和顺铂

顺铂 75–100 mg/m²，静脉注射，第1和29天

氟尿嘧啶 750–1000 mg/m²，持续静脉滴注

每天24小时，d1-4和d29-32

共35天⁴

顺铂 15 mg/m²，静脉注射，d1-5

氟尿嘧啶 800 mg/m²，持续静脉滴注，

每天24小时，d1-5

每21天为1周期，共2周期⁵

卡培他滨和顺铂

顺铂 30 mg/m²，静脉注射，d1

卡培他滨 800 mg/m²，口服，每日2次，

d1-5，每周重复，共5周⁵⁹

伊立替康和顺铂

伊立替康 65 mg/m²，静脉注射，

d1、8、22和29

顺铂 30 mg/m²，静脉注射，

第1、8、22和29天⁶，每35天为1周期

其他推荐方案–续

紫杉醇和氟嘧啶类

紫杉醇 45–50 mg/m²，静脉注射，d1

氟尿嘧啶 300 mg/m²，持续静脉滴注，

每天24小时，d1-5，每周重复，共5周⁷

紫杉醇 45–50 mg/m²，静脉注射，d1

卡培他滨 625–825 mg/m²，口服，

每日2次，d1-5，每周重复，共5周⁷

^b 亚叶酸钙适用于特定的氟尿嘧啶为基础的方案。根据可及性，这些方案可联合或不联合亚叶酸钙。关于亚叶酸钙短缺的重要信息请参考[讨论](#)。

^l 全身治疗方案的剂量和使用方法源于已发表文献和临床实践的外推。

^m 此方案可根据患者具体情况进行个体化和/或减量使用。

抗肿瘤药物的选择、剂量确定、给药方法以及相关毒性的处理是复杂的。由于预期毒性、个体差异、既往治疗、营养状态和合并症等情况，常有必要调整药物剂量和给药计划，并启动支持治疗干预。因此，为最佳使用抗肿瘤药物，要求用药的医疗团队在抗肿瘤药物的应用和相关毒性处理方面具有丰富的经验。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**全身治疗原则—方案和剂量用法¹****围术期化疗（仅用于胸段食管腺癌或 EGJ 腺癌）****首选方案****氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂和多西他赛****(FLOT)^b****(术前、术后各4个周期)****氟尿嘧啶 2600 mg/m²，持续静脉滴注，24小时，d1****亚叶酸钙 200 mg/m²，静脉注射，d1****奥沙利铂 85 mg/m²，静脉注射，d1****多西他赛 50 mg/m²，静脉注射，d1****每14天为1周期⁸****氟嘧啶类和奥沙利铂^b****(术前、术后各4个周期)****奥沙利铂 85 mg/m²，静脉注射，d1****亚叶酸钙 400 mg/m²，静脉注射，d1****氟尿嘧啶 400 mg/m²，静脉推注，d1****氟尿嘧啶 1200 mg/m²，持续静脉滴注，****每天24小时，第1天和第2天，每14天为1周期²³****奥沙利铂 85 mg/m²，静脉注射，d1^b****亚叶酸钙 200 mg/m²，静脉注射，d1****氟尿嘧啶 2600 mg/m²，连续每天静脉输注24****小时，d1每14天为1周期²²****卡培他滨 1000 mg/m²，口服，每日2次，d1-14****奥沙利铂 130 mg/m²，静脉注射，d1****每21天为1周期²⁴****其他推荐方案****氟尿嘧啶和顺铂****(术前、术后各4个周期)****氟尿嘧啶 2000 mg/m²，连续每天静脉输注48小时 d1-2****顺铂 50 mg/m²，静脉注射，d1
每14天为1周期****术前化疗****(仅用于胸段食管腺癌或 EGJ 腺癌)****氟尿嘧啶和顺铂****氟尿嘧啶 1000 mg/m²，连续每天静脉输注24小时 d1-4****顺铂 80 mg/m²，静脉注射，d1****每21天为1周期，术前共2周期¹⁰**^b 亚叶酸钙适用于特定的氟尿嘧啶为基础的方案。根据可及性，这些方案可联合或不联合亚叶酸钙。关于亚叶酸钙短缺的重要信息请参考[讨论](#)。¹ 全身治疗方案的剂量和使用方法源于已发表文献和临床实践的外推。

抗肿瘤药物的选择、剂量确定、给药方法以及相关毒性的处理是复杂的。由于预期毒性、个体差异、既往治疗、营养状态和合并症等情况，常有必要调整药物剂量和给药计划，并启动支持治疗干预。因此，为最佳使用抗肿瘤药物，要求用药的医疗团队在抗肿瘤药物的应用和相关毒性处理方面具有丰富的经验。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则-方案和剂量用法[†]

根治性放化疗(非手术)

首选方案

紫杉醇 + 卡铂

紫杉醇 50 mg/m² IV d1

卡铂 AUC 2 IV d1, 每周重复, 共5周¹

氟尿嘧啶 + 奥沙利铂^b

奥沙利铂 85 mg/m² IV, d1、15、29, 共 3 次

氟尿嘧啶 180 mg/m² IV d1–33, 每日一次³

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 800 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1-2

每14天为一个周期, 放疗期间同步3个周期,

放疗后序贯3个周期²

卡培他滨 + 奥沙利铂

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1、15、29, 共 3 次

卡培他滨 625 mg/m² PO BID d1–5, 每周重复, 共5周⁶⁷

氟尿嘧啶 + 顺铂

顺铂 75–100 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 750–1000 mg/m² 连续每天静脉输注24小时d1–4

每28天为一个周期, 放疗期间同步2个周期, 放疗后序贯2个周期¹¹

卡培他滨 + 顺铂

顺铂 30 mg/m² IV d1

卡培他滨 800 mg/m² PO BID d1–5, 每周重复一次, 共5周

⁶⁹

其他推荐方案

紫杉醇 + 顺铂

紫杉醇 60 mg/m² IV d1、8、15、22

顺铂 75 mg/m² IV d1 给药1个周期¹²

多西他赛 60 mg/m² IV d1、22

顺铂 60–80 mg/m² IV d1、22

给药1个周期¹³

多西他赛 20–30 mg/m² IV d1

顺铂 20–30 mg/m² IV d1, 每周重复, 共5周¹⁴

伊立替康 + 顺铂

伊立替康 65 mg/m² IV d1、8、22、29

顺铂 30 mg/m² IV d1、8、22、29

每35天为一个周期⁶

其他推荐方案-续

紫杉醇 + 氟嘧啶

紫杉醇 45–50 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 300 mg/m² 连续静脉输注, d1–5

每周一次, 共5周⁷

紫杉醇 45–50 mg/m² IV d1

卡培他滨 625–825 mg/m² PO BID d1–5

每周重复, 共5周⁷

^b某些以氟尿嘧啶为基础的方案中包括亚叶酸钙。根据药物的可及性, 这些方案可联合或不联合亚叶酸钙使用。关于亚叶酸钙药品短缺的重要信息, 参见[讨论](#)。

[†] 全身治疗的给药方案及剂量是基于已发表文献和临床实践的推断。

抗肿瘤药物的选择、剂量确定、给药方法以及相关毒性的处理是复杂的。由于预期毒性、个体差异、既往治疗、营养状态和合并症等情况, 常有必要调整药物剂量和给药计划, 并启动支持治疗干预。因此, 为最佳使用抗肿瘤药物, 要求用药的医疗团队在抗肿瘤药物的应用和相关毒性处理方面具有丰富的经验。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则-方案和剂量用法¹

术后治疗

首选

纳武利尤单抗^e

纳武利尤单抗 240 mg IV 每14天重复, 共16周

随后纳武利尤单抗 480 mg 每28天重复, 治疗持续时间不超过1年¹⁵

其他推荐方案

卡培他滨 + 奥沙利铂

卡培他滨 1000 mg/m² PO BID d1-14

奥沙利铂 130 mg/m² IV d1

每21天为一个周期¹⁶

氟尿嘧啶 + 奥沙利铂^b

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1-2

每14天为一个周期²³

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 200 mg/m² IV on Day 1

氟尿嘧啶 2600 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1

每14天为一个周期²²

^b 某些以氟尿嘧啶为基础的方案中包括亚叶酸。根据药物的可及性, 这些方案可联合或不联合亚叶酸使用。关于亚叶酸药品短缺的重要信息, 详见[讨论](#)。

^e 参见[NCCN Guidelines 免疫治疗相关毒性管理](#)。

¹ 全身治疗的给药方案及剂量是基于已发表文献和临床实践的推断。

抗肿瘤药物的选择、剂量确定、给药方法以及相关毒性的处理是复杂的。由于预期毒性、个体差异、既往治疗、营养状态和合并症等情况, 常有必要调整药物剂量和给药计划, 并启动支持治疗干预。因此, 为最佳使用抗肿瘤药物, 要求用药的医疗团队在抗肿瘤药物的应用和相关毒性处理方面具有丰富的经验。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

术后放化疗

(仅适用于食管胃交接交界部腺癌)

专家组认可INTERGROUP 0116 研究^{17,69} 是术后辅助放化疗策略的基础。不过, 考虑到药物毒性, 专家组并不推荐该研究中使用的细胞毒性药物给药方案及剂量, 专家组建议选用如下调整后的替代方案:

氟尿嘧啶^b

放化疗前、后分别给药2、4个周期。放化疗后1个月开始巩固化疗。

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1-2

每14天为一个周期

同步放疗

氟尿嘧啶 200-250 mg/m² 连续每天静脉每天输注24小时 d1-5

每周重复, 持续5周⁷¹

卡培他滨

放化疗前、后分别给药1个、2个周期。放化疗后1个月开始巩固化疗。

卡培他滨 750-1000 mg/m² PO BID d1-14

每21天为一个周期⁷²

同步放疗

卡培他滨 625-825 mg/m² PO BID d1-5

每周重复, 持续5周⁷³

全身治疗原则-方案和剂量用法¹

局部晚期或转移性癌症的全身治疗 (无局部治疗适应证)

一线治疗

曲妥珠单抗^a 联合化疗

(方案列表参见ESOPH-F [3 / 17])

曲妥珠单抗 第1周期第1天负荷剂量 8 mg/kg IV, 之后 6 mg/kg IV, 每21天为一个周期¹⁸

或

曲妥珠单抗 第1周期第1天负荷剂量 6mg/kg IV, 之后 4 mg/kg IV, 每14天为一个周期

首选方案

氟尿嘧啶 + 奥沙利铂^b

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m²连续每天静脉输注24小时 d1-2 每14天为一个周期²³

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 200 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 2600 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1 每14天为一个周期²²

卡培他滨 1000 mg/m² PO BID d1-14

奥沙利铂 130 mg/m² IV d1

每21天为一个周期²⁴

卡培他滨 625 mg/m² PO BID d1-14ⁿ

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

^a FDA批准的生物类似物可以作为曲妥珠单抗的替代药物。

^b 某些以氟尿嘧啶为基础的方案中包括亚叶酸钙。根据药物的可及性, 这些方案可联合或不联合亚叶酸钙使用。关于亚叶酸药品短缺的重要信息, 详见[讨论](#)。

^e 参见NCCN Guidelines [免疫治疗相关毒性管理](#)。

抗肿瘤药物的选择、剂量确定、给药方法以及相关毒性的处理是复杂的。由于预期毒性、个体差异、既往治疗、营养状态和合并症等情况, 常有必要调整药物剂量和给药计划, 并启动支持治疗干预。因此, 为最佳使用抗肿瘤药物, 要求用药的医疗团队在抗肿瘤药物的应用和相关毒性处理方面具有丰富的经验。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

首选方案-续

氟尿嘧啶 + 顺铂^b

顺铂 75-100 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 750-1000 mg/m²

连续每天静脉输注24小时 d1-4

每28天为一个周期²⁵

顺铂 50 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 200 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 2000 mg/m²

连续每天静脉输注24小时 d1

每14天为一个周期^{22,26}

顺铂 80 mg/m² IV d1

卡培他滨 1000 mg/m² PO BID d1-14

每21天为一个周期²⁷

首选方案-续

氟尿嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨) + 奥沙利铂 + 纳武利尤单抗^{b,e,i} (仅适用于腺癌)

纳武利尤单抗 360 mg IV d1

卡培他滨 1000 mg/m² PO BID d1-14

奥沙利铂 130 mg/m² IV d1

每21天为一个周期^{19, 20}

纳武利尤单抗 240 mg IV d1

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m²

连续每天静脉输注24小时 d1-2

每14天为一个周期^{19,20}

氟尿嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨)、顺铂和纳武利尤单抗 (用于鳞状细胞癌) ^{e,i}

纳武利尤单抗 240 mg IV 每两周一次

氟尿嘧啶800 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1-5

顺铂 80 mg/m² IV d1

每28天为一个周期 (每项研究, 最长2年) ²⁰

一线治疗的“首选方案-续”

[见下页\(ESOPH-F 10 / 17\)](#)

ⁱ 如果既往免疫检查点抑制剂治疗期间无肿瘤进展。

^k 全身治疗的给药方案及剂量是基于已发表文献和临床实践的推断。

ⁿ 根据共识意见, 专家组修改了GO2研究中C组的给药方式及剂量。



全身治疗原则-方案和剂量用法^l

局部晚期或转移性癌症的全身治疗 (无局部治疗适应证)

一线治疗

首选方案-续

氟嘧啶 (氟尿嘧啶^b 或卡培他滨) + 奥沙利铂 + 帕博利珠单抗^{e,i}
帕博利珠单抗 200 mg IV 每21天为一个周期, 最长不超过2年
卡培他滨 1000 mg/m² PO BID d1-14
奥沙利铂 130 mg/m² IV d1
每21天为一个周期, 最多6个周期 (共18周)

帕博利珠单抗 200 mg IV 每21天为一个周期, 最长不超过2年
奥沙利铂 85 mg/m² IV d1
亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1
氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1
氟尿嘧啶 1200 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1和d2
每14天为一个周期, 最多9个周期(共18周)

氟嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨) + 顺铂+帕博利珠单抗^{e,i}
帕博利珠单抗 200 mg IV 每21天为一个周期, 最长不超过2年
顺铂 80 mg/m² IV d1
氟尿嘧啶 800 mg/m² IV 连续每天静脉输注24小时 d1-5
每21天为一个周期, 最多6个周期²¹

帕博利珠单抗 200 mg IV 每21天为一个周期, 最长不超过2年
顺铂 80mg/m² IV d1
卡培他滨 1,000 mg/m² PO 每日两次, d1-14
每21天为一个周期, 最多6个周期(共18周)

纳武利尤单抗+伊匹木单抗 (用于治疗鳞状细胞癌) ^{e,i}
纳武利尤单抗 3 mg/kg IV, 每2周一次
伊匹木单抗1mg/kg静脉注射, 每6周一次
(每项研究, 最长2年)²⁰

^e 参见NCCN Guidelines [免疫治疗相关毒性管理](#)。

ⁱ 如果既往免疫检查点抑制剂治疗期间无肿瘤进展。

^l 全身治疗的给药方案及剂量是基于已发表文献和临床实践的推断。

抗肿瘤药物的选择、剂量确定、给药方法以及相关毒性的处理是复杂的。由于预期毒性、个体差异、既往治疗、营养状态和合并症等情况, 常有必要调整药物剂量和给药计划, 并启动支持治疗干预。因此, 为最佳使用抗肿瘤药物, 要求用药的医疗团队在抗肿瘤药物的应用和相关毒性处理方面具有丰富的经验。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**全身治疗原则-方案和剂量用法^l****局部晚期或转移性癌症的全身治疗 (无局部治疗适应证)****一线治疗-续****其他推荐方案****曲妥珠单抗^a + 帕博利珠单抗^e + 氟嘧啶 + 奥沙利铂****/顺铂(仅用于HER2过表达阳性腺癌)****曲妥珠单抗 第1周期第1天负荷剂量 8 mg/kg IV, 之后 6 mg/kg IV, 每21天为一个周期¹⁸****或****曲妥珠单抗 第1周期第1天负荷剂量 6mg/kg IV, 之后 4 mg/kg IV, 每14天为一个周期****帕博利珠单抗 200 mg IV d1****每3周为一个周期****或****帕博利珠单抗 400 mg IV d1****每6周为一个周期²⁸****其他推荐方案-续****氟嘧啶 + 奥沙利铂^b****奥沙利铂 85 mg/m² IV d1****亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1****氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1****氟尿嘧啶 1200 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1-2 每14天为一个周期²³****奥沙利铂 85 mg/m² IV d1****亚叶酸钙 200 mg/m² IV d1****氟尿嘧啶 2600 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1 每14天为一个周期²²****卡培他滨 1000 mg/m² PO BID d1-14****奥沙利铂 130 mg/m² IV d1****每21天为一个周期²⁴****卡培他滨 625 mg/m² PO BID d1-14ⁿ****奥沙利铂 85 mg/m² IV d1****每21天为一个周期⁷⁴****其他推荐方案-续****氟嘧啶 + 顺铂^p****顺铂 75-100 mg/m² IV d1****氟尿嘧啶 750-1000 mg/m²****连续每天静脉输注24小时 d1-4****每28天为一个周期²⁵****顺铂 50 mg/m² IV d1****亚叶酸钙 200 mg/m² IV d1****氟尿嘧啶 2000 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1 每14天为一个周期^{22,26}****顺铂 80 mg/m² IV d1****卡培他滨 1000 mg/m² PO BID d1-14****每21天为一个周期²⁷**^a FDA批准的生物类似物可以作为曲妥珠单抗的替代药物。^b 某些以氟尿嘧啶为基础的方案中包括亚叶酸钙。根据药物的可及性, 这些方案可联合或不联合亚叶酸钙使用。关于亚叶酸钙药品短缺的重要信息, 详见[讨论](#)。^e [参见NCCN Guidelines 免疫治疗相关毒性管理](#)。^l 全身治疗的给药方案及剂量是基于已发表文献和临床实践的推断。ⁿ 根据共识意见, 专家组修改了GO2研究中C组的给药方式及剂量。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则-方案和剂量用法¹

局部晚期或转移性癌症的全身治疗 (无局部治疗适应证)

一线治疗-续

其他推荐方案-续

氟尿嘧啶 + 伊立替康^b

伊立替康 180 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1和d2

每14天为一个周期²⁹

伊立替康 80 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 500 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 2000 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1

每周重复给药6周, 然后停药2周⁷⁵

紫杉醇 ± 顺铂/卡铂

紫杉醇 135–200 mg/m² IV d1

顺铂 75 mg/m² IV d1

每21天为一个周期³⁰

紫杉醇 90 mg/m² IV d1

顺铂 50 mg/m² IV d1

每14天为一个周期³¹

紫杉醇 200 mg/m² IV d1

顺铂 AUC 5 IV d1

每21天为一个周期³²

紫杉醇 135–250 mg/m² IV d1

每21天为一个周期³³

紫杉醇 80 mg/m² IV 每周重复

每28天为一个周期³⁴

其他推荐方案-续

多西他赛 ± 顺铂

多西他赛 70–85 mg/m² IV d1

顺铂 70–75 mg/m² IV d1

每21天为一个周期^{35,36}

多西他赛 75–100 mg/m² IV d1

每21天为一个周期^{37,38}

氟嘧啶^b

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 连续每天静脉输注24小时d1-2

每14天为一个周期²⁶

氟尿嘧啶 800 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1-5

每28天为一个周期³⁹

卡培他滨 1000–1250 mg/m² PO BID d1–14

每21天为一个周期⁴⁰

其他推荐方案-续

多西他赛 + 顺铂/奥沙利铂 + 氟尿嘧啶^b

多西他赛 40 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 1000 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1-2

顺铂 40 mg/m² IV d3

每14天为一个周期⁴¹

多西他赛 50 mg/m² IV d1

奥沙利铂 85 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1-2

每14天为一个周期⁴²

多西他赛 + 卡铂 + 氟尿嘧啶

多西他赛 75 mg/m² IV d1

卡铂 AUC 6 IV d2

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1-3

每21天为一个周期⁴³

^b 某些以氟尿嘧啶为基础的方案中包括亚叶酸钙。根据药物的可及性, 这些方案可联合或不联合亚叶酸钙使用。关于亚叶酸钙短缺的重要信息, 详见[讨论](#)。

¹ 全身治疗的给药方案及剂量是基于已发表文献和临床实践的推断。

抗肿瘤药物的选择、剂量确定、给药方法以及相关毒性的处理是复杂的。由于预期毒性、个体差异、既往治疗、营养状态和合并症等情况, 常有必要调整药物剂量和给药计划, 并启动支持治疗干预。因此, 为最佳使用抗肿瘤药物, 要求用药的医疗团队在抗肿瘤药物的应用和相关毒性处理方面具有丰富的经验。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则-方案和剂量用法¹

局部晚期或转移性癌症的全身治疗 (无局部治疗适应证)

二线及后续治疗

首选方案

纳武利尤单抗^{e,i}

(用于食管鳞癌二线治疗)

纳武利尤单抗 240 mg IV d1

每14天为一个周期⁴⁴

或

纳武利尤单抗 480 mg IV d1

每28天为一个周期

帕博利珠单抗^{e,i}

(用于PD-L1表达水平CPS≥10的食管鳞癌

二线治疗)

帕博利珠单抗 200 mg IV on Day 1

每21天为一个周期⁴⁵

帕博利珠单抗 400 mg IV d1

每6周为一个周期⁷⁶

首选方案-续

雷莫西尤单抗 + 紫杉醇

(仅用于腺癌)

雷莫西尤单抗 8 mg/kg IV d1、15

紫杉醇 80 mg/m² d1、8、15

每28天为一个周期⁴⁶

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki

(用于HER2过表达阳性腺癌)

6.4 mg/kg IV d1

每21天为一个周期^{o,47}

紫杉醇

多西他赛 75–100 mg/m² IV d1

每21天为一个周期^{37,38}

紫杉醇 135–250 mg/m² IV d1

每21天为一个周期³³

紫杉醇 80 mg/m² IV 每周重复

每28天为一个周期³⁴

紫杉醇 80 mg/m² IV d1, 8, 15

每28天为一个周期⁴⁸

首选方案-续

伊立替康

伊立替康 250–350 mg/m² IV d1

每21天为一个周期⁵⁰

伊立替康 150–180 mg/m² IV d1

每14天为一个周期^{48,49}

伊立替康 125 mg/m² IV d1、8

每21天为一个周期⁵¹

氟尿嘧啶 + 伊立替康^b

伊立替康 180 mg/m² IV d1

亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1

氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注 d1

氟尿嘧啶 1200 mg/m² 连续每天静脉输注24小时 d1-2

每14天为一个周期⁴⁹

曲氟尿苷替匹嘧啶(用于EGJ腺癌的三线或后线治疗)

曲氟尿苷替匹嘧啶 35 mg/m² , 最大单次剂量80mg

(基于曲氟尿苷成分)

PO 每日两次 d1–5、d8–12

每28天重复⁵⁴

^b 某些以氟尿嘧啶为基础的方案中包括亚叶酸钙。根据药物的可及性，这些方案可联合或不联合亚叶酸钙使用。关于亚叶酸钙短缺的重要信息，详见[讨论](#)。

^e 参见[NCCN Guidelines 免疫治疗相关毒性管理](#)。

ⁱ 如果既往免疫检查点抑制剂治疗期间无肿瘤进展。

¹ 全身治疗的给药方案及剂量是基于已发表文献和临床实践的推断。

^o Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 另一剂量 (5.4 mg/kg IV d1, 每21天为一个周期) 已获批用于转移性HER2阳性乳腺癌的治疗。

抗肿瘤药物的选择、剂量确定、给药方法以及相关毒性的处理是复杂的。由于预期毒性、个体差异、既往治疗、营养状态和合并症等情况，常有必要调整药物剂量和给药计划，并启动支持治疗干预。因此，为最佳使用抗肿瘤药物，要求用药的医疗团队在抗肿瘤药物的应用和相关毒性处理方面具有丰富的经验。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

全身治疗原则-方案和剂量用法^l

局部晚期或转移性癌症的全身治疗 (无局部治疗适应证)

二线及后续治疗

其他推荐方案

雷莫西尤单抗 (仅用于腺癌)

雷莫西尤单抗 8 mg/kg IV d1
每14天为一个周期⁵⁵

伊立替康 + 顺铂

伊立替康 65 mg/m² IV d1、8
顺铂 25–30 mg/m² IV d1、8
每21天为一个周期^{23,56}

氟尿嘧啶 + 伊立替康 + 雷莫西尤单抗^b (仅用于腺癌)

雷莫西尤单抗 8 mg/kg IV d1
伊立替康 180 mg/m² IV d1
亚叶酸钙 400 mg/m² IV d1
氟尿嘧啶 400 mg/m² IV 静脉推注 d1
氟尿嘧啶 1,200 mg/m² 连续每天静脉输注24小时d1–
2
每14天为一个周期⁷⁷

伊立替康 + 雷莫西尤单抗

伊立替康 150 mg/m² IV d1
雷莫西尤单抗 8 mg/kg IV d1
每14天为一个周期⁵⁸

多西他赛 + 伊立替康

多西他赛 35 mg/m² IV d1、8
伊立替康 50 mg/m² IV d1、8
每21天为一个周期⁵⁹

用于特定情况下

恩曲替尼或拉罗替尼

(*NTRK* 基因融合阳性的肿瘤)

恩曲替尼 600 mg PO 每日一次⁶⁰

或

拉罗替尼 100 mg PO 每日两次⁶¹

帕博利珠单抗^{e,i}

(*MSI-H/dMMR*或

高TMB (≥10个突变/兆碱基) 的肿瘤)

帕博利珠单抗 200 mg IV d1

每21天为一个周期⁴⁵

帕博利珠单抗 400 mg IV d1

每6周为一个周期⁷⁶

Dostarlimab-gxly^{e,i}

(*MSI-H/dMMR*肿瘤)

Dostarlimab-gxly 500 mg IV 每3周重复, 共4次

之后 1,000 mg IV, 每6周一次⁶⁶

^b 某些以氟尿嘧啶为基础的方案中包括亚叶酸钙。根据药物的可及性, 这些方案可联合或不联合亚叶酸使用。关于亚叶酸钙药品短缺的重要信息, 详见[讨论](#)。

^e 参见[NCCN Guidelines 免疫治疗相关毒性管理](#)。

ⁱ 如果既往免疫检查点抑制剂治疗期间无肿瘤进展。

^l 全身治疗的给药方案及剂量是基于已发表文献和临床实践的推断。

抗肿瘤药物的选择、剂量确定、给药方法以及相关毒性的处理是复杂的。由于预期毒性、个体差异、既往治疗、营养状态和合并症等情况, 常有必要调整药物剂量和给药计划, 并启动支持治疗干预。因此, 为最佳使用抗肿瘤药物, 要求用药的医疗团队在抗肿瘤药物的应用和相关毒性处理方面具有丰富的经验。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**全身治疗原则参考文献**

- ¹ van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
- ² Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314.
- ³ Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2844-2850.
- ⁴ Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092.
- ⁵ Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-1168.
- ⁶ Sharma R, Yang GY, Nava HR, et al. A single institution experience with neoadjuvant chemoradiation (CRT) with irinotecan (I) and cisplatin (C) in locally advanced esophageal carcinoma (LAEC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (15_suppl):Abstract e15619.
- ⁷ Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958.
- ⁸ Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOG4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948-1957.
- ⁹ Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
- ¹⁰ Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1249-1260.
- ¹¹ Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combinedmodality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-1174.
- ¹² Urba SG, Orringer MB, Iannettoni M, et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer* 2003;98:2177-2183.
- ¹³ Li QQ, Liu MZ, Hu YH, et al. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2010;23:253-259.
- ¹⁴ Day FL, Leong T, Ngan S, et al. Phase I trial of docetaxel, cisplatin and concurrent radical radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2011;104:265-271.
- ¹⁵ Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1191-1203.
- ¹⁶ Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-1396.
- ¹⁷ Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333.
- ¹⁸ Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
- ¹⁹ Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced

- gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:27-40.
- ²⁰ Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022;386:449-462
- ²¹ Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021;398:759-771.
- ²² Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442.
- ²³ Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: a randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:2736-2742.
- ²⁴ Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:518-526.
- ²⁵ Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20:1667-1673.
- ²⁶ Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



全身治疗原则参考文献

- ²⁷ Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.
- ²⁸ Chung HC, et al First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol* 2021;17:491-501.
- ²⁹ Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en oncologie) Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526.
- ³⁰ Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316-323.
- ³¹ Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998;78:511-514.
- ³² Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37-41.
- ³³ Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1086-1091.
- ³⁴ Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:898-902.
- ³⁵ Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-5667.
- ³⁶ Kim JY, Do YR, Park KU, et al. A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:31-36.
- ³⁷ Albertsson M, Johansson B, Friesland S, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. *MedOncol* 2007;24:407-412.
- ³⁸ Ford ER, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.
- ³⁹ Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21:54-59.
- ⁴⁰ Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1344-1347.
- ⁴¹ Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33:3874-3879.
- ⁴² Blum Murphy MA, Qiao W, Mewada N, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. *Am J Clin Oncol* 2018;41:321-325.
- ⁴³ Elsaid AA, Elkerm Y. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4014.
- ⁴⁴ Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1506-1517.
- ⁴⁵ Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:4138-4148.
- ⁴⁶ Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucicromab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;1224-1235.
- ⁴⁷ Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419-2430.
- ⁴⁸ Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-4444.
- ⁴⁹ Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:481-488.
- ⁵⁰ advantage for irinotecan versus best supportive care as Thuss Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-2314.
- ⁵¹ Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814.
- ⁵² Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol* 2008;31:151-156.
- ⁵³ Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-69.
- ⁵⁴ Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448.
- ⁵⁵ Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucicromab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**全身治疗原则**
参考文献

- ⁵⁶ Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:22-25.
- ⁵⁷ Klemptner SJ, Maron SB, Chase L, et al. Initial report of second-line FOLFIRI in combination with ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinomas: a multi-institutional retrospective analysis. *Oncologist* 2019;24:475-482.
- ⁵⁸ Sakai D, Boku N, Kodera Y, et al. An intergroup phase III trial of ramucirumab plus irinotecan in third or more line beyond progression after ramucirumab for advanced gastric cancer (RINDBeRG trial). *J Clin Oncol* 2018;36:TPS4138.
- ⁵⁹ Burtneis B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1242-124.
- ⁶⁰ Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2019;21:271-282.
- ⁶¹ Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- ⁶² Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
- ⁶³ Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- ⁶⁴ Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
- ⁶⁵ Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.
- ⁶⁶ Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study. *J Clin Oncol* 2021;39(15 suppl):Abstract 2564.
- ⁶⁷ Goodman KA, Hall N, Bekaii-Saab TS, et al. Survival outcomes from CALGB 80803 (Alliance): a randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:4012.
- ⁶⁸ Javle MM, Yang G, Nwogu CE, et al. Capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy: a phase IB neoadjuvant study for esophageal cancer with gene expression analysis. *Cancer Invest* 2009;27:193-200.
- ⁶⁹ Lee SS, Kim SB, Park SI, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:829-835.
- ⁷⁰ Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
- ⁷¹ Leong T, Joon DL, Willis D, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the trans-tasman radiation oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:690-695.
- ⁷² Jansen EP, Boot H, Saunders MP, et al. A phase I-II study of postoperative capecitabine-based chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1424-1428.
- ⁷³ Lee HS, Choi Y, Hur WJ, et al. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World J Gastroenterol* 2006;12:603-607.
- ⁷⁴ Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37:4006.
- ⁷⁵ Wolff K, Wein A, Reulbach U, et al. Weekly high-dose 5-fluorouracil as a 24-h infusion and sodium folinic acid (AIO regimen) plus irinotecan in patients with locally advanced nonresectable and metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus: a phase II trial. *Anticancer Drugs* 2009;20:165-173.
- ⁷⁶ Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020;131:68-75.
- ⁷⁷ Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。**临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。**



放射治疗原则

一般原则

- 治疗建议应由包括外科、放疗科、肿瘤内科、放射科、胃肠病学和病理科等在内的多学科团队联合会诊和/或共同讨论后制定。
- 多学科团队应对CT扫描、钡餐、超声内镜（EUS）、内镜检查和FDG-PET或FDG-PET/CT扫描（如可用）进行审阅。从而在模拟定位前确定治疗范围和照射野的边界。
- 所有从治疗前的诊断检查中获得的全部信息均应用于确定靶区。
- 一般而言，Siewert I型、II型肿瘤应按食管癌和食管胃交界部癌（EGJ）的放射治疗指南处理。Siewert III型肿瘤患者根据治疗中心偏好可以接受围手术期化疗或术前放化疗，大多数情况下依据胃癌治疗指南放疗更为恰当。这些治疗建议可根据肿瘤主体位置进行调整。

模拟定位和治疗计划

- 采用三维适形放疗或调强放射治疗(IMRT)技术时，行CT模拟和适形治疗计划。如果临床上需要降低危及器官（如：心、肺等）的受量，而三维技术无法实现时，可以采用质子治疗，^a最好在临床试验或注册研究中进行。^{1,2}
- 由于稳定性和可重复性更高，一般情况下仰卧位为最佳的治疗体位。
- 告知需要近端胃治疗的患者，在模拟定位和放疗前3个小时不要摄入大量食物。
- 如果临床条件允许，CT模拟定位时可使用静脉和/或口服造影剂协助靶区定位。
- 强烈推荐采用固定装置，以提高每天摆位的可重复性。
- 远端食管癌和EGJ的病灶受呼吸运动的影响可能比较大。应用4D-CT计划系统或其它运动控制技术时，靶区边界可根据观察到的运动进行调整，合理情况下也可适当减小边界。4D-CT数据也可用于勾画内靶区(ITV)，并在此基础上外扩形成临床靶区(CTV)和计划靶区(PTV)。
- 制定调强放疗计划时，应仔细勾画和确认靶区。应将胃充盈和呼吸运动导致的变化考虑在不确定性之内。对于例如肺这类结构，需同时注意高剂量的肺受照体积和低至中等剂量的肺受照体积。未受累的胃有可能用于后续消化道重建（例如，吻合部位），应注意保护。

^a质子放射治疗数据尚处于早期并且正在积累，理想情况下，患者应该在临床研究中接受质子放射治疗。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

放射治疗原则

靶区（一般原则）：

- 大体肿瘤靶区（GTV）应包括定位扫描图像和上述“一般原则”部分中所列其他治疗前诊断性检查所确定的原发肿瘤和受累区域的淋巴结。
- CTV可以包括存在微小病灶风险的区域。CTV定义为原发肿瘤沿食管和贲门长径上下外扩3-4cm，横截面上外扩1cm。³淋巴结CTV定义为淋巴结GTV外扩0.5-1.5cm。CTV还应该包括选择性淋巴引流区，例如腹腔干；不过，这一决策取决于原发肿瘤在食管和胃食管交界部的位置。
- PTV应外扩0.5-1 cm。呼吸运动导致的不确定性也应考虑在内。
- 淋巴结区的选择性照射取决于食管和EGJ中原发肿瘤的位置。
 - ▶ 颈段食管:考虑照射锁骨上淋巴引流区和更高水平的颈部淋巴引流区，尤其是淋巴结分期为N1或者以上者。
 - ▶ 上段1/3食管:考虑照射食管旁淋巴结和锁骨上淋巴引流区。
 - ▶ 中段1/3食管:考虑照射食管旁淋巴引流区。
 - ▶ 下段1/3食管和EGJ:考虑照射食管旁、胃小弯、脾淋巴结和腹腔干淋巴引流区

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

放射治疗原则

正常组织耐受剂量限制^{4,5}

- 治疗计划对于降低危及器官不必要的剂量至关重要。
- 需要特别注意肺的受照剂量，尤其对于术前治疗的患者。专家公认：根据临床的实际情况，照射剂量可适当超过指南剂量。

肺^b <ul style="list-style-type: none"> • $V_{40Gy} \leq 10\%$ • $V_{30Gy} \leq 15\%$ • $V_{20Gy} \leq 20\%$ • $V_{10Gy} \leq 40\%$ • $V_{05Gy} \leq 50\%$ • 平均剂量 < 20Gy 	左肾、右肾（分别评估单侧肾）： <ul style="list-style-type: none"> • $V_{20Gy} \leq 33\%$ • 平均剂量 < 18Gy
脊髓 <ul style="list-style-type: none"> • 最大剂量 $\leq 45Gy$ 	肝脏 <ul style="list-style-type: none"> • $V_{30Gy} \leq 33\%$ • 平均剂量 < 25Gy
小肠 <ul style="list-style-type: none"> • 最大剂量 < 54Gy • $V_{45Gy} < 195cc$ 	胃 <ul style="list-style-type: none"> • 平均剂量 < 45Gy • 最大剂量 < 54Gy
心脏 <ul style="list-style-type: none"> • $V_{30Gy} \leq 30\%$ (首选接近20%) • 平均剂量 < 30Gy (首选接近26Gy) 	

^b 虽然还没有对最佳标准达成共识，但是强烈推荐采用肺部剂量体积直方图（DVH）参数作为同步放化疗的食管癌患者出现肺部并发症的预测因子。应尽可能降低肺的受照体积和剂量。治疗医师应该意识到减少DVH 的方法并不是减少肺并发症的唯一危险因素。需重点考虑的因素还包括计划放疗后手术治疗、疗前的肺功能和相关合并症。NCCN 成员机构和和其它单位正在对DVH 参数预测食管癌患者肺部并发症这一领域进行研究。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

放射治疗原则

放疗剂量

- 术前放疗：41.4-50.4 Gy (1.8-2 Gy/天) (总计23-28次)^c
- 术后放疗：45-50.4 Gy (1.8-2 Gy/天) (总计25-28次)
- 根治性放疗：50-50.4 Gy (1.8-2 Gy/天)⁶ (总计25-28次)

支持治疗

- 应当避免因可控的急性毒性反应所致的治疗中断或减量。出现治疗中断时，首选密切监测患者并积极给予支持治疗
- 放疗期间，患者至少应每周评估一次状态，包括生命体征、体重和血细胞计数。
- 必要时给予预防性止吐。必要时可给予抗酸剂、质子泵抑制剂和止泻药。
- 若评估热量摄入<1500 kcal/天，应考虑口服和/或肠内营养。必要时可放置空肠造瘘管 (J-管) 或鼻饲管，以保证摄入足够的热量。手术中，可放置J-管用于术后营养支持。
- 在整个放化疗和恢复过程中都有必要给予充足的肠内和/或静脉营养。

^c 由于合并症或其他危险因素而不能接受手术的高危患者应接受50-50.4 Gy (1.8-2.0 Gy/天) 剂量的放射治疗，因为较低的术前放疗剂量可能不够充分。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

放射治疗原则

参考文献

- ¹ Lin SH, Hobbs BP, Verma V, et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:1569-1579.
- ² Chuong MD, Hallemeier CL, Jabbour S, et al. Improving outcomes for esophageal cancer using proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:488-497.
- ³ Gao XS, Qiao X, Wu F, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:389-396.
- ⁴ Gagliardi G, Constone LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3_suppl):S77-S85.
- ⁵ Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3_suppl):S101-S107.
- ⁶ Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer:high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-1174.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



姑息/最佳支持治疗原则¹⁻⁷

无论疾病的分期和是否需要其他治疗，最佳支持治疗的目的是为了避免和减轻痛苦，支持患者及其家属最大限度维持生活质量。对于食管癌，为缓解主要症状而实施的干预可能显著延长生存。多学科协作治疗时效果尤其明显，因此，鼓励通过多学科协作进行食管癌患者的姑息治疗。^a

吞咽困难

- 评估病变范围和吞咽功能损害程度，首选通过标准化的评分量表并确认吞咽困难的病因。
- 吞咽困难分级量表⁸
 - ▶ 0度：能够吞咽固体食物，无需对一口进食的多少或咀嚼过程给予特别的注意
 - ▶ 1度：能够吞咽切成片后直径小于18mm并充分嚼碎的固体食物
 - ▶ 2度：能够吞咽半流食(同婴儿食物的粘稠度)
 - ▶ 3度：只能吞咽液体
 - ▶ 4度：不能吞咽液体或口水
- 食管癌引起的吞咽困难最常由梗阻导致，但有时也可能由肿瘤相关食管运动障碍所致。
- 对无法接受根治性手术治疗的吞咽困难患者，应根据症状的严重程度缓解其吞咽困难症状。虽然放置食管支架最为常用，但多种手段都有效。相反，如果将来准备接受治愈性手术，一般不建议放置支架，因为支架相关不良事件将来可能妨碍根治性手术。

^a 对于具有免疫治疗相关毒性的患者，[参见NCCN Guidelines 免疫治疗相关毒性管理](#)

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

姑息/最佳支持治疗原则¹⁻⁷

梗阻

- 完全性食管梗阻
 - ▶ 内镜下管腔修复治疗，通常采用同时性逆向（通过胃造瘘）和顺向内镜进行操作。
 - ▶ 若无法行内镜下管腔修复治疗或修复失败，建立肠内营养通路以满足补液和营养需求。
 - ◇ 外科或影像下置入空肠管或胃造瘘管
 - ▶ 外照射放疗(EBRT)
 - ▶ 如果可以修复管腔并可以使用合适的施源器，则可以考虑使用近距离放射治疗代替外照射放疗。近距离放射治疗应由有食管近距离放射治疗经验的医师来操作。
 - ▶ 光动力治疗(PDT)可以有效治疗食管梗阻，但由于治疗相关光过敏和治疗费用昂贵，较少使用。⁹
 - ▶ 化疗
 - ▶ 手术有时可能对一些严格挑选的患者有效。
- 重度食管梗阻（仅可以吞咽液体）
 - ▶ 导丝引导下扩张或球囊扩张（扩张恶性狭窄时需谨慎，可能增加穿孔风险）
 - ▶ 内镜或透视引导下置入部分或全部覆膜的可扩张金属支架。
 - ◇ 有数据表明采用更大直径的覆膜可扩张金属支架会降低支架移位和支架梗阻的发生率，但可能导致出血和食管气管瘘等其他并发症风险增加。¹⁰
 - ◇ 如果可能，支架远端应置于食管胃交界部以上，以减少反流症状和降低误吸风险。
 - ▶ 外照射¹¹和近距离内照射放疗均可以有效治疗恶性梗阻
 - ◇ 相对于内镜下姑息治疗，外照射或近距离内照射放疗对症状缓解起效较慢，但似乎也更为持久。^{1,12}
 - ▶ 其他措施如上所述
- 中度食管梗阻（可进食半流食）
 - ▶ 上述提到的措施均可考虑，但应平衡相关风险

疼痛

- 如果患者出现肿瘤相关疼痛，疼痛的相关评估和治疗应[参见NCCN Guidelines成人癌痛](#)。
- ▶ 一旦食管支架置入术后出现不可控制的严重疼痛，应该内镜下取出支架。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**姑息/最佳支持治疗原则¹⁻⁷****出血**

- 食管癌急性出血可能代表了继发于食管动脉瘘的终末期前事件。内镜检查和干预可能导致致命性的大出血，因此应慎用。
 - ▶ 如果主要为肿瘤表面出血，则内镜下电凝技术如双极电凝或氩离子凝固术可能对控制出血有效；但是，有限的证据表明，即使初始内镜治疗有效，再出血率也非常高。¹³
- 食管癌慢性失血
 - ▶ 外照射放疗

恶心/呕吐

- 如果患者出现恶心和呕吐，治疗方案应参见[NCCN Guidelines止吐](#)。
- 恶心和呕吐可能与管腔阻塞有关，因此应采用内镜或荧光检查以明确是否有必要行管腔扩张治疗。

¹ Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497-1504.

² Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3270-3275.

³ Ross WA, Alkassab F, Lynch PM, et al. Evolving role of self-expanding metal stents in the treatment of malignant dysphagia and fistulas. *Gastrointest Endosc* 2007;65:70-76.

⁴ Shin JH, Song HY, Kim JH, et al. Comparison of temporary and permanent stent placement with concurrent radiation therapy in patients with esophageal carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:67-74.

⁵ Vakil N, Morris A, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1791-1799.

⁶ Verschuur EM, Repici A, Kuipers EJ, et al. New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:304-312.

⁷ Fan Y, Song HY, Kim JH, et al. Evaluation of the incidence of esophageal complications associated with balloon dilation and their management in patients with malignant esophageal strictures. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:213-218.

⁸ Blazeby JM, Williams MH, Brookes ST, et al. Quality of life measurement in patients with oesophageal cancer. *Gut* 1995;37:505-508.

⁹ Petersen BT, Chuttani R, Croffie J, et al. Photodynamic therapy for gastrointestinal disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:927-932.

¹⁰ White RE, Chepkwony R, Mwachiro M, et al. Randomized trial of small- diameter versus large-diameter esophageal stents for palliation of malignant esophageal obstruction. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:660-665.

¹¹ Murray LJ, Din OS, Kumar VS, et al. Palliative radiotherapy in patients with esophageal carcinoma: A retrospective review. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:257-264.

¹² Hanna WC, Sudarshan M, Roberge D, et al. What is the optimal management of dysphagia in metastatic esophageal cancer? *Curr Oncol* 2012;19:e60-66.

¹³ Sheibani S, Kim JJ, Chen B, et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:144-150.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



监测原则

- 食管癌和食管胃交界部癌治疗成功后，监测的策略尚存争议，该队列尚无高级别证据可用于指导制订可以平衡获益与风险（包括成本）的监测流程。
- 本章节的目的是基于现有的回顾性研究文献¹⁻⁶和专家小组成员的经验，为基于分期的监测提供指导意见，并将进行个体化监测原则推荐。希望未来能有前瞻性的研究数据供参考，以提出监测推荐。
- 值得注意的是：虽然绝大多数（约90%）复发出现在局部治疗结束后的2年内，但仍有一些潜在的复发可能出现在局部治疗后5年及以上。此外，对于长期生存的患者，还要注意异时性恶性肿瘤（在残余食管内的第二原发癌或在其他器官的鳞癌）。
- 局部治疗完成后的监测推荐如下所列。

病理分期0-I期（原位癌Tis、T1a 和T1b）

早期食管癌患者随访策略的差异反映了肿瘤复发和总生存的潜在异质性。⁷⁻¹³尽管，经充分治疗的原位癌和T1a，N0的患者的预后接近于非癌症患者，但T1b分期的患者则不然。因此，对于不同病变浸润深度及治疗方式，推荐不同的随诊方法。针对经充分治疗的各期早期食管癌，尚未确立基于证据的随访指南。以下建议基于临床试验的结果和目前的临床实践。

详细随诊推荐见[表1](#)。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

监测原则

表 1

肿瘤分类	采用的治疗方式	监测推荐
Tis或T1a, 伴/不伴 Barrett食管	内镜切除 (ER)/消融	<ul style="list-style-type: none"> 一旦切除所有肿瘤灶/高风险的癌前病变, 推荐进行内镜随访。 术后第1年内每3个月、第2年内每6个月进行一次上消化道内镜检查(EGD), 此后终生每年进行一次内镜检查。^b 不推荐影像学检查作为监测手段。
Tis, T1a	食管切除术	尽管切除术的目的是为了切除所有Tis或T1a和Barrett食管(BE)病变, 但未能完全切除的BE患者, 应进行消融术和按上一原则进行术后内镜随访(Tis/T1a ER/消融)。或者根据症状行EGD。不推荐影像学检查作为监测手段。
pT1b ^a (超声内镜确定的 N0)	内镜切除/消融	<ul style="list-style-type: none"> 一旦切除所有肿瘤灶/高风险的癌前病变, 推荐进行内镜监测。 术后第1年内每3个月、术后第2年内每4-6个月进行一次EGD, 此后终生每年一次内镜检查且不设定截止日期。EUS检查可以考虑与EGD联合检查。当监测期间诊断发现任何 Barrett食管、癌灶或恶性淋巴结肿大, 需要进行进一步治疗。 影像学检查(胸腹部增强CT, 除非禁忌)可以考虑每12个月一次持续3年, 此后根据临床指征进行复查。
T1b, 任何 N ^a	食管切除术	<ul style="list-style-type: none"> 如果患者可能耐受针对复发病灶的进一步根治性治疗, 影像学检查(胸腹部增强CT, 除非禁忌)应考虑每12个月进行一次, 直至3年。 依据症状及影像学检查结果行EGD。 尽管切除的目的是为了切除所有T1b和Barrett食管的病变, 但有不完整切除的BE患者, 应进行消融术和内镜随访, 术后第1年内每3个月一次, 第2年每4-6个月检查一次, 然后每年一次, 再随访3年。
	放疗	<ul style="list-style-type: none"> 上消化道内镜随访, 前2年每3-6个月一次, 此后每年复查一次, 再随访3年。术后2年内应每6-9个月进行一次影像学检查(胸部/腹部增强CT, 除非禁忌), 此后每年检查一次直至满5年。 可以接受挽救性食管切除术的患者, 如果影像学检查有指征, 也可进行EUS/FNA检查。

^a 表浅病灶和不能手术的T1b患者可以考虑ER/消融。

^b Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2016;111:30-50.

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

监测原则

采用两联模式治疗的II期或III期(T2-T4、N0-N+、T4b)患者 (根治性放化疗)

文献提示两联模式治疗后局部区域复发常见。³因此, 上消化道内镜EGD随诊对于这些患者有价值。多数复发 (95%) 出现在疗后24个月内。因此, 推荐这些患者监测至少24个月。³

采用三联模式治疗的II期或III期(T2-T4、N0-N+、T4b)患者

文献提示局部区域复发并不常见; 因此, 不推荐采用EGD监测。^{1,2,4}复发风险和几率与手术病理 (yp) 分期相关。例如, 新辅助治疗后病理III期的患者 (复发常在随诊早期) 较病理0期的患者 (复发不常见) 有更高的复发率。文献也提示90%的复发发生在术后36个月内; 因此, 推荐术后监测至少36个月。

详细监测推荐见表2。

表 2

肿瘤分类	可采用的治疗方式	监测推荐
T2-T4, N0-N+, T4b	两联模式治疗(根治性放化疗)	<ul style="list-style-type: none"> 如果患者可能耐受针对复发病灶的进一步根治性治疗, 影像学检查 (胸腹部增强CT, 除非禁忌) 应考虑每6个月随诊一次, 直至2年。 前2年内每3-6个月检查一次EGD, 第3年每6个月检查一次, 此后根据临床情况来决定。 癌胚抗原(CEA)和其他肿瘤标志物的意义尚不明确。
T2-T4, N0-N+, T4b	三联模式治疗	<ul style="list-style-type: none"> 如果患者可能耐受针对复发病灶的进一步根治性治疗, 影像学检查 (胸腹部增强CT, 除非禁忌) 应考虑每6个月进行一次, 直至2年。如果患者出现症状, 推荐进行计划外评估。 CEA和其他肿瘤标志物的意义尚不明确。 根据临床指征进行EGD随诊。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

监测原则 参考文献

- ¹ Dorth JA, Pura JA, Palta M, et al. Patterns of recurrence after trimodality therapy for esophageal cancer. *Cancer* 2014;120:2099-2105.
- ² Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol* 2014;32:385-391.
- ³ Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, et al. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3400-3405.
- ⁴ Sudo K, Taketa T, Correa AM, et al. Locoregional failure rate after preoperative chemoradiation of esophageal adenocarcinoma and the outcomes of salvage strategies. *J Clin Oncol* 2013;31:4306-4310.
- ⁵ Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol* 2013;8:1558-1562.
- ⁶ Taketa T, Sudo K, Correa AM, et al. Post-chemoradiation surgical pathology stage can customize the surveillance strategy in patients with esophageal adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1139-1144.
- ⁷ Katada C, Muto M, Manabe T, et al. Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR. *Gastrointest Endosc* 2005;61:219-225.
- ⁸ Haidry RJ, Butt MA, Dunn J, et al. Radiofrequency ablation for early oesophageal squamous neoplasia: outcomes from United Kingdom registry. *World J Gastroenterol* 2013;19:6011-6019.
- ⁹ Perry KA, Walker JP, Salazar M, et al. Endoscopic management of high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma: experience in a large academic medical center. *Surg Endosc* 2014;28:777-782.
- ¹⁰ Yasuda K, Choi SE, Nishioka NS, et al. Incidence and predictors of adenocarcinoma following endoscopic ablation of Barrett' s esophagus. *Dig Dis Sci* 2014;59:1560-1566.
- ¹¹ Pasricha S, Bulsiewicz WJ, Hathorn KE, et al. Durability and predictors of successful radiofrequency ablation for Barrett' s esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1840-1847.
- ¹² Manner H, Rabenstein T, Pech O, et al. Ablation of residual Barrett' s epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy* 2014;46:6-12.
- ¹³ Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652-660.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

生存管理原则

监测: 参见 [ESOPH-9](#), [ESOPH-17](#), 和 [随诊原则 \(ESOPH-I\)](#)

- 应与良好的常规医疗护理结合进行随访, 包括常规健康维护、预防医疗和癌症筛查。
- 一般而言, 治疗结束后超过5年不推荐专门针对食管/EGJ肿瘤进行常规随访。
- 鉴于可能发生的第二原发肿瘤 (残留食管的第二原发肿瘤或其他独立器官的第二原发鳞状细胞癌), 可考虑每年进行病史采集和体格检查。

疾病或治疗所致晚期后遗症的管理

• 关于常见的生存管理问题, [详见生存NCCN Guidelines](#)

• 针对食管/EGJ肿瘤的问题: ¹⁻⁶

▶ 胃肠道问题: ⁷⁻¹⁰

◇ 营养不良/吸收不良:¹¹⁻¹³

- 食管切除术后数月内应进行规律的体重监测以保证体重稳定, 预计在术后6个月内将出现进行性体重下降。
- 监测营养不良, 尤其是在术后最初的6个月^{14,15}
 - 考虑监测维生素B、叶酸、维生素D和血钙水平

◇ 胃排空延迟:¹⁶

◇ 倾倒综合征:

◇ 反流症状:

◇ 吞咽困难:

- 评估吻合口狭窄程度

- 考虑转诊至营养师或营养服务机构进行个体化咨询
- 评估并解决医学和/或社会心理学上的诱因

- 鼓励少吃多餐 (小份餐5顿/天)
- 尽量减少食物中的高脂和高纤维成分
- 对于难治性症状可考虑转诊至消化专科^a

- 鼓励全天少吃多餐 (小份餐5顿/天)
- 摄入含高蛋白、高纤维的饮食, 少摄入简单碳水化合物及浓缩甜食
- 避免进餐时摄入液态食物

- 避免进食后平躺
- 在床上使用泡沫楔形 (三角形) 枕头, 避免夜间睡眠采用持续俯卧睡姿
- 考虑应用质子泵抑制剂, 尽管通常是胆汁反流加剧反流症状

^a 如果在初次手术时未进行排空程序, 可考虑在幽门部注射肉毒毒素。

注: 除非另有说明, 所有建议均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

生存管理原则

疾病或治疗所致晚期后遗症的管理 (续)

• 针对食管/EGJ肿瘤的问题:¹⁻⁶

▶ 其他问题:

- ◇ 监测正在接受降压治疗的患者，因为食管切除术后最初6个月体重减轻的患者许多出现高血压改善
- ◇ 监测糖耐量异常的患者，因为食管切除术后最初6个月体重减轻的患者许多出现高血糖改善
- ◇ 放疗引起的心脏毒性¹⁷⁻²⁰
 - 鼓励与全科保健医生 (PCP) 合作进行各年龄段心脏危险因素的管理/调整 (如高血压、糖尿病、血脂、肥胖)
 - 鼓励以下健康行为
 - 根据临床指征考虑转诊至心内科专科治疗
- ◇ 化疗引起的神经病变:
 - 仅对疼痛性神经病变考虑应用度洛西汀 (对麻木或刺痛无效)
 - [参见NCCN Guidelines 生存 \(SPAIN-3\)](#) 和 [NCCN Guidelines 成人癌痛 \(PAIN-3- PAIN-5; PAIN-H\)](#)
- ◇ 乏力:
 - 鼓励进行体力活动，以体能可承受为宜
 - 评估并解决医学和/或社会心理学上的诱因
 - [参见NCCN Guidelines 生存 \(SFAT-1\)](#) 和 [NCCN Guidelines 癌症相关疲劳](#)

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



生存管理原则

健康行为咨询：

- [参见生存 NCCN Guidelines \(HL-1\)](#)

- 终生保持健康的体重
- 采取积极运动的生活方式，避免不活动。目标：每一周大部分天数至少进行30分钟中等强度的活动。根据治疗后遗症（如，神经病变）调整锻炼建议。
- 健康饮食，注重植物来源，并根据治疗后遗症（如，倾倒综合征、反流、胃排空延迟）进行必要的调整。
- 限制饮酒。
- 鼓励酌情戒烟。[参见戒烟 NCCN Guidelines.](#)
- 应在PCP的照护下或协作下，进行其它预防医疗和免疫接种。

癌症筛查推荐（针对一般风险人群）：

- 乳腺癌：[参见乳腺癌筛查与诊断 NCCN Guidelines](#)
- 结直肠癌：[参见结直肠癌筛查 NCCN Guidelines](#)
- 前列腺癌：[参见前列腺癌早期检测 NCCN Guidelines](#)
- 肺癌：[参见肺癌筛查 NCCN Guidelines](#)

生存管理计划和医疗协作：

- [参见生存 NCCN Guidelines \(SURV-1 - SURV-B\)](#)
- [参见癌症相关感染预防和治疗 NCCN Guidelines](#)

鼓励患者终生与PCP保持治疗关系。肿瘤科医生和PCP应该明确自己在生存管理中的角色，并告知患者。

- 制定生存者终生医疗计划^b
 - 已接受治疗的所有信息，包括手术、放疗和系统性全身治疗
 - 后续健康管理、随诊和筛查推荐
 - 关于治疗后相关需求的信息，包括急性、慢性和远期治疗相关副反应及可能出现的健康风险 ([参见按癌症类型治疗 NCCN Guidelines](#))
 - 关于肿瘤科医生、PCP和亚专科医生在长期医疗中的角色描述及医疗转诊的合适时机。
 - 健康行为推荐 ([参见生存 NCCN Guidelines \[HL-1\]](#))
 - 定期评估持续的需求并确定合适的资源

^b 来自美国癌症委员会。癌症治疗的最佳资源（2020年标准）：https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/cancer/coc/optimal_resources_for_cancer_care_2020_standards.aspx 与 [生存NCCN Guidelines](#)。

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

生存管理原则

参考文献

- 1 Jacobs M, Macefield RC, Elbers RG, et al. Meta-analysis shows clinically relevant and long-lasting deterioration in health-related quality of life after esophageal cancer surgery. *Qual Life Res* 2014;23:1155-1176.
- 2 Donohoe CL, McGillicuddy E, Reynolds JV. Long-term health-related quality of life for disease-free esophageal cancer patients. *World J Surg* 2011;35:1853-1860.
- 3 de Boer AGEM, Oñorbe Genovesi PI, Sprangers MAG, et al. Quality of life in long-term survivors after curative transhiatal oesophagectomy for oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:1716-1721.
- 4 Derogar M, Lagergren P. Health-related quality of life among 5-year survivors of esophageal cancer surgery: A prospective population-based study. *J Clin Oncol* 2012;30:413-418.
- 5 Wikman A, Johar A, Lagergren P. Presence of symptom clusters in surgically treated patients with esophageal cancer: implications for survival. *Cancer* 2014;120:286-293.
- 6 Ginex P, Thom B, Jingeleski M, et al. Patterns of symptoms following surgery for esophageal cancer. *Oncol Nurs Forum* 2013;40:E101-E107.
- 7 Poghosyan T, Gaujoux S, Chirica M, et al. Functional disorders and quality of life after esophagectomy and gastric tube reconstruction for cancer. *J Visc Surg* 2011;148:e327-e335.
- 8 Paul M, Baker M, Williams RN, Bowrey DJ. Nutritional support and dietary interventions following esophagectomy: challenges and solutions. *Nutri Diet Suppl* 2017;9:9-21.
- 9 Donington JS. Functional conduit disorders after esophagectomy. *Thorac Surg Clin* 2006;16:53-62.
- 10 Deldycke A, Van Daele E, Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Functional outcome after Ivor Lewis esophagectomy for cancer. *J Surg Oncol* 2016;113:24-28.
- 11 Heneghan HM, Zaborowski A, Fanning M, et al. Prospective study of malabsorption and malnutrition after esophageal and gastric cancer surgery. *Ann Surg* 2015;262:803-807.
- 12 Ouattara M, D' Journo XB, Loundou A, et al. Body mass index kinetics and risk factors of malnutrition one year after radical oesophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1088-1093.
- 13 D' Journo XB, Ouattara M, Loundou A, et al. Prognostic impact of weight loss in 1-year survivors after transthoracic esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus* 2012;25:527-534.
- 14 Martin L, Lagergren P. Long-term weight change after oesophageal cancer surgery. *Br J Surg* 2009;96:1308-1314.
- 15 Baker M, Halliday V, Williams RN, Bowrey DJ. A systematic review of the nutritional consequences of esophagectomy. *Clin Nutri* 2016;35:987-994.
- 16 Lee H-S, Kim MS, Lee JM, et al. Intrathoracic gastric emptying of solid food after esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:443-447.
- 17 Panjwani N, Fero KE, Murphy JD. Cardiac toxicity with radiation therapy in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:S151-S152.
- 18 Beukema JC, van Luijk P, Widder J, Langendijk JA, Muijs CT. Is cardiac toxicity a relevant issue in the radiation treatment of esophageal cancer? *Radiother Oncol* 2015;114:85-90.
- 19 Frandsen J, Boothe D, Gaffney DK, Wilson BD, Lloyd S. Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:516-523.
- 20 Gharzai L, Verma V, Denniston KA, et al. Radiation therapy and cardiac death in long-term survivors of esophageal cancer: An analysis of the surveillance, epidemiology, and end result database. *PLOS ONE* 2016;11:e0158916.

注：除非另有说明，所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

美国癌症联合委员会 (AJCC) 食管癌和食管胃交界部癌TNM分期 (2017年第8版) 鳞状细胞癌和腺癌

表 1. T, N, M的定义

T	原发肿瘤
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤证据
Tis	高级别上皮内瘤变(定义为恶性肿瘤细胞局限于上皮内, 未穿透基底膜)
T1	肿瘤侵犯黏膜固有层, 黏膜肌层或黏膜下层
T1a	肿瘤侵犯黏膜固有层或黏膜肌层
T1b	肿瘤侵犯黏膜下层
T2	肿瘤侵犯固有肌层
T3	肿瘤侵犯外膜
T4	肿瘤侵犯邻近结构
T4a	肿瘤侵犯胸膜、心包、奇静脉、膈肌或腹膜
T4b	肿瘤侵犯其他邻近结构, 如主动脉、椎体或气管

N 区域淋巴结

NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	1-2个区域淋巴结转移
N2	3-6个区域淋巴结转移
N3	7个及以上区域淋巴结转移

M	远处转移
M0	无远处转移
M1	远处转移
G	组织学分级
GX	分化程度无法评估
G1	高分化
G2	中分化
G3	低分化, 未分化

鳞状细胞癌

部位	定位标准
X	未知部位
上段	颈段食管至奇静脉下缘
中段	奇静脉下缘至下肺静脉下缘
下段	下肺静脉下缘至胃, 包括食管胃交界部

备注: 部位定义为食管肿瘤中心所在位置

经伊利诺伊州芝加哥美国外科学院许可使用。此信息的原始来源是斯普林格国际出版社出版的AJCC癌症分期手册, 第八版(2017年)。

美国癌症联合委员会 (AJCC)

食管癌和食管胃交界部癌TNM分期 (2017年第8版)

表 2. AJCC预后分组 (鳞状细胞癌)

临床分期 (cTNM)			病理分期						新辅助治疗后分期 (ypTNM)				
	cT	cN	M		pT	pN	M	G	部位				
0期	Tis	N0	M0	0期	Tis	N0	M0	N/A	任何	I期	T0-2	N0	M0
I期	T1	N0-1	M0	I期	T1a	N0	M0	G1	任何	II期	T3	N0	M0
II期	T2	N0-1	M0	II期	T1a	N0	M0	GX	任何	IIIA期	T0-2	N1	M0
	T3	N0	M0		T1a	N0	M0	G2-3	任何		IIIB期	T3	N1
III期	T3	N1	M0	III期	T1b	N0	M0	G1-3	任何	IVA期		T0-3	N2
	T1-3	N2	M0		T1b	N0	M0	GX	任何		T4a	N0	M0
IVA期	T4	N0-2	M0	IIA期	T2	N0	M0	G1	任何	IVB期	T4a	N1-2	M0
	任何T	N3	M0		T2	N0	M0	G2-3	任何		T4a	NX	M0
IVB期	任何T	任何N	M1	IIB期	T2	N0	M0	GX	任何	IVB期	T4b	N0-2	M0
					T3	N0	M0	G1-3	下段		任何T	N3	M0
				IIIB期	T3	N0	M0	G1	上/中段	IVB期	任何T	任何N	M1
					T3	N0	M0	G2-3	上/中段				
				(pTNM)	T3	N0	M0	GX	下/上/中段				
					T3	N0	M0	任何	部位X				
				IIIA期	T1	N1	M0	任何	任何				
					T1	N2	M0	任何	任何				
				IIIB期	T2	N1	M0	任何	任何				
					T2	N2	M0	任何	任何				
				IVA期	T3	N1-2	M0	任何	任何				
					T4a	N0-1	M0	任何	任何				
				IVB期	T4a	N2	M0	任何	任何				
					T4b	N0-2	M0	任何	任何				
					任何T	N3	M0	任何	任何				
					任何T	任何N	M1	任何	任何				

经伊利诺伊州芝加哥美国外科学院许可使用。此信息的原始来源是斯普林格国际出版社出版的AJCC癌症分期手册，第八版（2017年）。

**美国癌症联合委员会 (AJCC)****食管癌和食管胃交界部癌TNM分期 (2017年第8版)****表3. AJCC预后分组 (腺癌)**

临床分期(cTNM)				病理分期 (pTNM)				新辅助治疗后分期 (ypTNM)				
	cT	cN	M		pT	pN	M	G		ypT	ypN	M
0期	Tis	N0	M0	0期	Tis	N0	M0	N/A	I期	T0-2	N0	M0
I期	T1	N0	M0	IA期	T1a	N0	M0	G1	II期	T3	N0	M0
IIA期	T1	N1	M0	IB期	T1a	N0	M0	GX	IIIA期	T0-2	N1	M0
IIB期	T2	N0	M0		T1a	N0	M0	G2	IIIB期	T3	N1	M0
III期	T2	N1	M0		T1b	N0	M0	G1-2		T0-3	N2	M0
IVA期	T3	N0-1	M0	IC期	T1b	N0	M0	GX	IVA期	T4a	N0	M0
	T4a	N0-1	M0		T1	N0	M0	G3		T4a	N1-2	M0
	T1-4a	N2	M0	T2	N0	M0	G1-2	T4a		NX	M0	
IVB期	T4b	N0-2	M0	IIA期	T2	N0	M0	G3	T4b	N0-2	M0	
	任何T	N3	M0	T2	N0	M0	GX	任何T	N3	M0		
	任何T	任何N	M1	IIB期	T1	N1	M0	任何	IVB期	任何T	任何N	M1
					T3	N0	M0	任何				
				IIIA期	T1	N2	M0	任何				
					T2	N1	M0	任何				
				IIIB期	T2	N2	M0	任何				
					T3	N1-2	M0	任何				
				IVA期	T4a	N0-1	M0	任何				
					T4a	N2	M0	任何				
					T4b	N0-2	M0	任何				
					任何T	N3	M0	任何				
				IVB期	任何T	任何N	M1	任何				

经伊利诺伊州芝加哥美国外科学院许可使用。此信息的原始来源是斯普林格国际出版社出版的AJCC癌症分期手册，第八版（2017年）。



NCCN 对证据和共识的分类	
1 类	基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2A 类	基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2B 类	基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
3 类	基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

除非另有说明，否则所有建议均为2A类

NCCN 首选分类	
首选干预方法	在合适、可负担的前提下，基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较差、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
某些情况下有用	其他干预方法，可能会用于特定的患者人群（推荐时说明）。

所有的建议均被认为是恰当的。

NCCN Guidelines 版本 3.2022

食管和食管胃交界部癌

讨论 目录

本讨论符合NCCN食管和食管胃交界部癌指南。
最后更新于2022年2月11日。

概述	MS-2
文献搜索标准和指南更新的方法学	MS-2
与发生食管癌和食管胃交界部癌高风险相关的食管胃交界部遗传性肿瘤易感综合征	MS-3
胼胝症	MS-3
家族性 Barrett 食管	MS-3
Bloom 综合征	MS-4
Fanconi 贫血	MS-4
分期	MS-4
EGJ 腺癌的Siewert分类	MS-7
Barrett 食管	MS-7
病理学概述和生物标志物检测	MS-9
病理学原则	MS-9
治疗反应评估	MS-10
生物标志物检测原则	MS-12
HER2 过表达评估	MS-12
MSI 和 MMR 检测	MS-13
PD-L1 检测	MS-13
液体活检	MS-13
外科手术	MS-14
手术入路	MS-14
外科手术原则	MS-16
内镜治疗	MS-17
内镜诊治原则	MS-18
诊断	MS-18
分期	MS-19
治疗	MS-19
随诊	MS-20
放射治疗	MS-20
放射治疗原则	MS-21
一般原则	MS-21
模拟定位和治疗计划	MS-22
靶区	MS-22
正常组织耐受和剂量限制	MS-23
支持治疗	MS-23
综合治疗	MS-23
术前放化疗	MS-23
围手术期化疗	MS-26
术前化疗	MS-27
根治性放化疗	MS-27
术后治疗	MS-28
术后放化疗	MS-29
局部晚期或转移性疾病的系统性全身治疗	MS-30
一线治疗	MS-30
二线治疗和后续治疗	MS-31
靶向治疗	MS-32
曲妥珠单抗	MS-33
Fam-trastuzumab Deruxtecan-nxki	MS-34
雷莫西尤单抗	MS-34
纳武利尤单抗	MS-35
帕博利珠单抗	MS-36
Dostarlimab-gxly	MS-37
恩曲替尼和拉罗替尼	MS-38
治疗指南	MS-39
检查	MS-39
附加评估	MS-40
初始治疗	MS-40
疗效评估和附加管理	MS-41
术后管理	MS-41
随诊	MS-42
不可切除局部晚期、复发或转移疾病	MS-43
亚叶酸钙缺乏	MS-45
姑息/最佳支持治疗	MS-45
生存	MS-47
总结	MS-48
参考文献	MS-50

概述

起源于食管或食管胃交界部 (EGJ) 的上消化道 (GI) 肿瘤是一个全球重大健康问题, 尤其在中低收入国家。¹全球食管癌发生率有显著地域特征, 高发区和低发区的发病率相差60倍。²高发区, 又被称为“食管癌高发带”, 包括从北伊朗至中亚和中国北部的地区。^{1, 3}其他食管癌高发区包括非洲南部和东部及法国北部。⁴2020年, 全球预计有604, 000人被诊断为食管癌, 超过544, 000人死于该病。食管癌成为全球发病率第七大癌症, 位居全球癌症死亡原因第六位。^{5, 6}然而在北美, 食管癌是发病率最低的癌症之一。在美国, 2022年预计诊断食管癌病例数为20, 640例, 预计死于食管癌病例数为16, 410例, 食管癌居癌症发病率第20位, 居癌症相关死亡原因第11位。⁷⁻⁹但是近几年来, 美国食管癌的发病率不断增加, 5年生存率仍然很低。

食管癌组织学分类包括鳞状细胞癌 (SCC) 和腺癌, 其病理、肿瘤部位和预后均不相同。¹⁰与腺癌相比, SCC更常见于气管分叉处及以上位置, 倾向早期即出现淋巴结转移, 且早期的淋巴结转移与预后差相关。^{10, 11}SCC在东欧和亚洲是最常见的病理类型, 而腺癌在北美和西欧最常见。抽烟和酗酒是SCC发生的主要危险因素, 而吸烟是腺癌的中度危险因素。¹²⁻¹⁴戒烟后发生SCC的风险明显下降, 但是即便戒烟数年, 发生腺癌的风险仍然没有变化。^{15, 16}由于烟酒使用的减少, SCC在西方国家越来越少见, 目前只占美国和西欧食管癌的30%以下。¹

相反, 西方国家腺癌的发生率不断上升, 可能与肥胖率的上升有关。¹高体重指数 (BMI) 被认为是食管腺癌最强的危险因素。^{13, 17, 18}一项荟萃分析发现, BMI \geq 30kg/m²的人患食管腺癌的相对风险比BMI在25至30kg/m²的

人高。¹⁷肥胖可以导致胃食管反流病 (GERD) 的发生, GERD是食管腺癌重要的潜在病因。¹⁹⁻²¹GERD与Barrett食管的发生相关, Barrett食管是一种癌前病变, 食管的正常鳞状上皮被GERD破坏, 取而代之的是一种有恶性倾向的化生性柱状上皮或腺上皮。²²Barrett食管患者比一般人群发生食管腺癌的风险高30至60倍。²⁰高龄, 男性, 长期GERD, 食管裂孔疝大小和Barrett食管长度, 与高级别上皮内瘤变和食管腺癌的发生风险显著相关。

23-25

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版《NCCN食管癌和食管胃交界部癌指南》之前, 对PubMed数据库进行了电子检索, 以获得自上次指南更新以来最新的出版文献, 采用如下检索词“esophageal cancer, esophageal squamous cell carcinoma, esophageal adenocarcinoma, EGJ cancer, gastroesophageal junction cancer.[食管癌, 食管鳞癌, 食管腺癌, EGJ癌, 食管胃交界癌]”选择PubMed数据库是因为它仍是使用最广泛的医学文献资源, 并收录同行评议的生物医学文献。²⁶

通过选择以英文发表的人体研究的论文, 进一步缩小检索结果范围。检索结果限定于下列文章类型: II期临床试验; III期临床试验; IV期临床试验; 指南; 随机对照试验; 荟萃分析; 系统性综述以及验证性研究。

在指南更新会议中, 由专家组选择的用于审查的关键PubMed文献, 以及其他来源的被认为与指南相关并经过专家小组讨论的文献, 已纳入本版本的“讨论”部分 (例如, 证实出版前的电子出版物、会议摘要)。缺乏高级别证据支持的推荐意见是基于专家小组对低级别证据的评估和专家意见形成的。

《NCCN指南发展和更新》的全部细节详见www.NCCN.org.

与发生食管癌和食管胃交界部癌高风险相关的食管胃交界部遗传性肿瘤易感综合征

尽管发病年龄早和家族史与遗传性肿瘤相关，但由于数据有限，目前无法对食管癌和EGJ癌症风险评估提出具体建议。对于患有已知与食管癌和EGJ癌症相关高风险综合征的人群，建议转诊至癌症遗传学专科医生。下面详细讨论最常见的遗传性肿瘤易感综合征。

胼胝症

胼胝症（又名局灶性非表皮松解性掌跖角化病[PPK]或Howel-Evans综合征），是一种非常罕见的常染色体显性遗传综合征，由RHBDF2基因胚系突变引起。²⁷PPK是一组复杂的遗传性综合征，以掌跖皮肤异常增厚为特征。PPK根据皮肤增厚的特点分为弥漫、点状型和局灶型，根据组织学分为表皮松解型和非表皮松解型。局灶型非表皮松解型PPK（胼胝症）与中下段食管SCC的终生高风险相关。^{28, 29}胼胝症患者诊断为食管SCC的平均年龄为45岁。据报道，到70岁时发生食管SCC的风险为40%~90%。^{30, 31}建议对20岁以上的胼胝症患者及其家庭成员进行常规上消化道内镜筛查。

28

家族性Barrett食管

Barrett食管是指食管的正常鳞状上皮被化生的，柱状或有发展为腺癌倾向的腺上皮所取代（见下文Barrett食管）。²²Barrett食管、食管腺癌和EGJ腺癌的家族聚集被称为家族性Barrett食管（FBE）。³²⁻³⁴回顾性分析显示，5%到7%的Barrett食管和食管腺癌病例，都报道了这两种疾病的家族史。³⁵在一项队列研究中，经过调整年龄、性别和入组前10年或更早是否

有肥胖症，显示家族史是Barrett食管、食管腺癌或EGJ腺癌的独立预测因素。³³Chak等人的一项研究发现，在Barrett食管或食管腺癌患者一级亲属中，有21%患有Barrett食管。³⁶此外，在FBE患者的兄弟姐妹和后代中发现Barrett食管的频率显著高于单独患Barrett食管患者。

FBE可能与一个或多个常染色体显性遗传易感等位基因有关。³⁷有报道发现诸多易感基因的胚系突变可能与Barrett食管的发生有关；但均未得到证实。^{38, 39}由于Barrett食管的发生与GERD密切相关，因此Barrett食管可能是由于GERD遗传导致的。然而，由于GERD并不总是能在FBE患者中观察到，在FBE家族中进展为腺癌的比率异常高，因此FBE的发生可能需要考虑其他遗传因素。³⁵最近一项利用全外显子组测序（WES）对来自一个多重、多代FBE家族的四名远亲进行的研究发现，未鉴定基因 *VSIG10L* 是FBE易感基因的候选基因，具有公认的维持正常食管内环境稳定的作用。⁴⁰然而，未来需要对该人群中 *VSIG10L* 突变的流行进行进一步研究，以便对FBE易感性进行风险分层。

对于GERD患者，尤其是 > 40岁的白人男性，应确定Barrett食管，食管腺癌或EGJ腺癌的潜在家族史。对于40岁以上，尤其是有GERD病史的患有FBE的家庭成员，建议通过上消化道内镜检查筛查Barrett食管。

Bloom综合征

Bloom综合征（BS）是一种罕见的常染色体隐性遗传综合征，属于“染色体断裂综合征”。BS的特点是位于15q26.1的 *BLM/RECQL3* 基因突变，并与所有细胞中姐妹染色单体交换率显著增加有关，导致对多种恶性肿瘤的易感性增加。⁴¹急性髓细胞性白血病（AML）、急性淋巴细胞白血病

(ALL)、淋巴样肿瘤和Wilms瘤是20岁前诊断的主要癌症，而包括食管SCC在内的许多不同器官部位的癌则主要在20岁后诊断。^{28, 42}BS患者被诊断出癌症的年龄常常比普通人群早。染色体呈现四射体合并断裂可用于诊断BS。²⁸可考虑在20岁后进行GERD筛查（加或不加内镜检查以检测早期食管癌）。

Fanconi贫血

Fanconi贫血 (FA) 是一种常染色体隐性遗传病，以先天性畸形、进行性全血细胞减少和易患血液系统恶性肿瘤和实体瘤为特征。²⁸FA是由编码FA通路的15个基因中的一个突变引起的，其中*FANCA*、*FANCC*、*FANCG*和*FANCD2*最常见。⁴³AML是FA患者中最常见的癌症；然而，FA患者发生头颈部鳞癌和食管鳞癌的风险也增加。^{28, 44, 45}FA患者通过全血细胞减少、染色体断裂和血液学异常，包括贫血、出血和容易瘀伤进行诊断。核型分析不能识别FA，但加强的丝裂霉素C诱导的染色体断裂分析可以识别纯合子。^{28, 46}食管镜检查可考虑作为FA患者的筛查策略。

分期

美国癌症联合委员会 (AJCC) 采用的肿瘤 (T)、淋巴结 (N) 和转移 (M) 分期系统是国际公认的癌症分期标准，是影响预后和治疗决策的主要因素。第八版AJCC肿瘤分期手册对食管癌和EGJ肿瘤的分期建议包括临床分期 (cTNM; 新诊断、尚未治疗的患者)、病理分期 (pTNM; 既往未接受手术切除患者) 和新辅助治疗后病理分期 (ypTNM; 接受术

前治疗的患者)。¹¹第八版还介绍了位于EGJ部位肿瘤分期的修改。使用该系统，肿瘤中心位于距胃近端超过2cm的肿瘤，即使EGJ被累及，现在也被划分为胃癌。累及EGJ且肿瘤中心位于近端胃≤2cm的肿瘤仍按照食管癌分期。

AJCC肿瘤分期手册第八版对第七版中未提供的食管癌和EGJ肿瘤提供了更多的分期标准，包括纳入新构建的cTNM和ypTNM分期分组，以满足不同情况下患者的分期需要。第八版的分期分组是基于更多样本量和风险调整变量的更新数据。目前的分期分组，是由全球食管癌合作组织 (WECC) 通过对来自六大洲的22654名进行单独手术或手术联合术前/术后治疗患者的数据，进行风险调整随机生存森林分析确定的。¹¹这些数据的使用反映了目前对局部晚期食管癌使用术前治疗的倾向，代表了相对于第七版的重大进步，因为第七版完全基于仅接受食管切除术治疗的数据。基于这些数据能够明确定义cTNM和ypTNM分组和分期。较大的数据集还可以更好地区分SCC和腺癌分期。¹¹然而，这些数据集的局限性仍然存在，包括缺少患者变量、不同中心临床分期的异质性以及无法治疗或无法手术的患者（如T4b和M1患者）的代表性较差。此外，用于初始临床分期的确切模式也无法进行分析。尽管如此，第八版AJCC癌症分期手册代表了目前可用的全球最佳食管癌临床分期数据。该数据集的生存分析显示，随着解剖上肿瘤大小和浸润深度 (pT)、区域淋巴结转移 (pN)、远处转移 (pM)、组织学分级 (G1-4) 的增加和年龄增长，生存率降低。^{47, 48}

手术的患者时，该较大数据集的分析也显示结局存在显著差异，强调了在每种治疗方案中使用单独的pTNM和ypTNM分期分组以更准确地对患者进行分期的重要性。

在食管癌中，患者生存与pTNM分期密切相关，无论患者是否接受过术前治疗（ypTNM）。¹¹尽管手术病理提供的分期最为准确，但内镜技术和影像技术如超声内镜（EUS）、CT和18-氟脱氧葡萄糖（FDG）-PET/CT的进步大大提高了临床分期的准确性。⁴⁹一般而言，局部区域病变的初始分期通常最好结合CT和EUS进行，而远处转移疾病的分期最好用FDG-PET/CT进行评估。⁵⁰术前EUS的局部区域分期提供了极好的cT分期准确性，是唯一能够描述食管壁各层的方法。⁵¹在一篇49项研究的荟萃分析中，EUS对食管癌的cT分期具有极好的敏感性和特异性，但在晚期疾病中表现更好（cT4肿瘤的合并灵敏度为92%，cT1肿瘤的合并灵敏度为82%）。⁵²EUS在区分局限于粘膜的早期肿瘤（cT1a）和延伸到粘膜下层的早期肿瘤（cT1b）方面显示出较差的准确性。⁵²⁻⁵⁵内镜下切除（ER）对于早期癌症的准确分期至关重要，因此对早期肿瘤（cT1a和cT1b≤2cm）应进行内镜下切除，比起EUS可以提供更准确的肿瘤浸润深度信息。^{56, 57}最终，肿瘤ER完全切除术后应进行病理分期。¹¹

口服和静脉造影剂的胸部和腹部CT或颅底至大腿中部的FDG-PET/CT可用于确定原发肿瘤的位置及其与其他结构的临近关系。尽管FDG-PET/CT检测食管癌的灵敏度高于单独CT，但除了确定纵隔侵犯外，它在cT分期中的作用有限。⁵⁸FDG-PET/CT尤其在早期（cT1）肿瘤中的诊断获益有限，因为远处转移率低，FDG-PET假阳性率高。^{59, 60}FDG-PET/CT鉴别cT1、cT2和cT3肿瘤的能力也有限。^{11, 50}尽管FDG摄取强度和cT分期呈正相关，但这种相关性较弱。^{59, 61, 62}因此，作为初始检查的一部分，所有患者均应使

用口服和静脉造影剂进行胸部/腹部CT扫描（如有临床指征，也需使用造影剂进行盆腔CT扫描），而FDG-PET/CT应当应用于无M1证据的患者。

虽然CT和FDG-PET/CT可用于描述局部区域淋巴结（cN），但由于其灵敏度较低，这些技术在检测区域淋巴结转移方面并不理想。^{51, 61, 63-66}CT检测大于1cm的肿大淋巴结的合并灵敏度为30%-60%。⁴⁹FDG-PET/CT在局部区域淋巴结评估中的合并灵敏度也较低（~51%），因为这些淋巴结通常被原发肿瘤的代谢活性所掩盖。⁶⁷相比之下，EUS评估淋巴结受累程度敏感性较高（~85%）。⁵²此外，EUS-FNA是在EUS中增加细针穿刺（FNA），在评价cN分期方面显示出比单独EUS或CT扫描更高的灵敏度和准确性，尤其是在评估局部和腹腔淋巴结方面。^{52, 68-70}在一项74例食管癌患者的研究中，比较了EUS和EUS-FNA用于术前cN分期表现的作用，与单独EUS相比，EUS-FNA更敏感（93%vs.63%； $P = .01$ ）和准确（93%vs.70%； $P = .02$ ）。⁶⁹在另一项比较CT、EUS和EUS-FNA对125例食管癌患者术前cN分期的表现的研究中，EUS-FNA比CT更敏感（83%vs.29%； $P < .001$ ），比CT（87%vs.51%； $P < .001$ ）或单独EUS（87%vs.74%； $P = .012$ ）更准确。⁷⁰此外，一项回顾性研究分析了148例食管癌患者接受EUS-FNA和FDG-PET淋巴结分期，结果发现增加FDG-PET检查并没有改变任何已经进行EUS-FNA的患者的淋巴结分期，表明FDG-PET单独检测局部转移淋巴结的作用有限。⁷¹

虽然增强CT是检测食管癌远处转移应用最广泛的检查方法，FDG-PET/CT对cM疾病分期的敏感性高于单独CT。^{11, 50, 61, 63, 72}FDG-PET检查增加了在胸腹部CT扫描中隐匿远处转移的检测能力，使得正确选择手术切除的患者。^{11, 50}在一项129例无明确远处转移的食管癌患者的前瞻性多中心试验中，PET在41%的病例中确定了转移部位，在38%的病例中改变了治疗方

案。⁷³然而，FDG-PET/CT的潜在缺陷包括：在没有静脉造影的情况下进行CT检查时，肝转移的检出率低，FDG-PET假阳性率高。^{59, 60, 65, 66}

在北美，由于发病率低，食管癌和EGJ癌的早筛项目没有使用或实践，往往在疾病晚期才诊断。在诊断时，近50%的患者癌症超出了原发肿瘤的局部区域范围。不到60%的肿瘤局限于局部区域的患者可以接受根治性切除。约70%-80%的切除标本伴有区域淋巴结转移。因此，北美患者在初次诊断时通常为晚期疾病，该地区食管癌和EGJ癌的生存率较低也反映了这一问题。

EGJ腺癌的Siewert分类

1996年，Siewert等人仅根据肿瘤正中的解剖位置或肿瘤大体位置，将EGJ腺癌分为三型。⁷⁴2000年，这一分类略有变化。⁷⁵Siewert I型定义为食管下段腺癌，肿瘤中心位于解剖EGJ上方1-5cm内。Siewert II型定义为真正的贲门癌，肿瘤中心位于EGJ上1cm内，下2cm内。Siewert III型定义为贲门下癌，肿瘤中心位于贲门下2-5cm，向上侵犯EGJ和下段食管。

在第八版AJCC肿瘤分期手册中，肿瘤中心位于EGJ 2cm以内的肿瘤

(Siewert I和II型) 被归为食管腺癌。¹¹中心位于胃内大于2cm的EGJ肿瘤(Siewert III型) 采用胃癌分期系统。总的来说，Siewert I、II型肿瘤应按食管癌和食管胃交界癌指南管理，而Siewert III型肿瘤用胃癌指南进行管理更合适。治疗决策可根据个体肿瘤的位置、淋巴结分布和局部控制的具体要求进行完善。然而对Siewert III型肿瘤的管理方法尚存分歧和争议。建议基于全面的治疗前分期，针对具体病人和肿瘤位置，采取个体化治疗策略。

Barrett食管

Barrett食管是指食管的正常鳞状上皮被化生的，柱状或可能发展为异常增生的腺上皮所取代。²²Barrett食管可进展为轻度非典型增生(LGD)、高度非典型增生(HGD)，部分病例进展为食管腺癌。²⁰在一项大型病例对照研究中，重度和频繁的GERD症状、夜间GERD症状、和GERD家族史是普通人群发生Barrett食管最密切相关的危险因素。⁷⁶最近的系统综述和荟萃分析还确定了肥胖、Barrett食管家族史和男性是发生Barrett食管的危险因素。⁷⁷Barrett食管患者发生食管腺癌的风险高于普通人群。年龄大、男性、长期GERD、食管裂孔疝大小、Barrett食管长度与Barrett食管进展为腺癌密切相关。^{21, 23-25, 78-80}此外，生物标志物如非整倍体和p53基因杂合性缺失也与Barrett食管进展为HGD和/或腺癌的风险增加相关。⁷⁸然而，这些生物标志物作为Barrett食管患者发生HGD和食管腺癌的风险预测因子，还需要进一步的前瞻性研究。

诊断

对有严重症状的GERD患者，尤其是有Barrett食管或食管癌家族史者，应进行内镜检查。应使用大尺寸的内镜钳进行多次活检(6-8)，以提供足够的组织进行组织学分析和合适的生物标志物分析。⁸¹按照Prague分类详细记录Barrett食管的位置、长度和环周累及程度，以及黏膜结节。⁸²对于化生或LGD患者，可通过组胺受体拮抗剂或质子泵抑制剂(PPI)控制GERD。计算机辅助三维分析的广域跨上皮取样(WATS 3D)，是一种相对较新的取样技术，结合了Barrett食管粘膜的磨刷活检和计算机辅助病理分析以突出异常细胞，可能有助于增加Barrett食管患者食管异型增生的检出。在一项多中心前瞻性试验中，Barrett食管患者(n=160)随机接受活检采样联合WATS或单独活检采样。结果表明，在活检采样中增加WATS是可行的，并检查出了额外的23例HGD/食管腺癌(绝对增加率

14.4%)。⁸³另外两项研究报告了相似的结果。^{84, 85}但WATS检测Barrett食管患者HGD/腺癌的实用性和准确性,需要在更大型的III期随机对照研究中进行评价。

治疗

ER,即通过内镜下粘膜切除术(EMR),或内镜下粘膜剥脱术(ESD),随后进行射频消融(RFA),已成为大多数Barrett食管和HGD患者的标准治疗。替代策略包括冷冻消融或光动力疗法(PDT)。⁸⁶⁻⁸⁸手术切除适用于HGD和具有不适合非手术治疗特征的患者,比如结节样或长段侵犯。最初关于使用ESD治疗Barrett食管的担忧,主要是考虑到增加并发症风险,包括形成狭窄,与深部粘膜下剥离有关。然而最近的一项回顾性研究发现,与使用EMR随后进行RFA相比,使用ESD的并发症发生率没有升高。⁸⁹此外,Yang等人的荟萃分析发现,ESD治疗早期Barrett食管与较高的整块切除率、可接受的安全性和较低的复发率相关。这些数据表明,ESD治疗Barrett食管肿瘤是安全有效的。⁹⁰

基于随机研究,单独RFA也可能对确诊的LGD或HGD的Barrett食管患者有用。⁹¹⁻⁹⁴在一项多中心随机临床研究中,纳入了136例Barrett食管和LGD患者,3年随访发现RFA安全有效地根除了LGD,并降低了从LGD到HGD和腺癌的进展率。⁹³该试验长期结果的报道证实,中位随访期73个月,RFA显著降低了Barrett食管合并LGD患者恶性进展的风险。⁹⁵在一项HGD患者的多中心随机试验中,RFA组完全根除率为81%,对照组为19% ($P<.001$)。⁹¹

随访

一些研究表明,Barrett食管进展为食管腺癌的发生率远低于以往报告。⁹⁶

⁹⁷但是,最近的数据显示,在过去25年中,在Barrett食管患者的初次内镜检查中HGD和腺癌的患病率升高。⁹⁸应进行内镜随访和多次活检(6-8),以评价Barrett食管从化生进展为LGD、HGD或腺癌。在Barrett食管内镜随访中,建议使用大的活检钳检测异型增生。⁸¹

美国胃肠病学会的现行临床指南建议对Barrett食管患者,根据异型增生的存在和分级,确定进行内镜随访的间隔时间。⁹²鉴于Barrett食管进展为食管腺癌的风险较低,对无异型增生的患者内镜随访问隔3-5年是合理的。应由具有消化道病理学专业知识的第二位病理学家确认是否存在任何等级的异型增生。确诊LGD的患者应接受内镜治疗。如果未进行内镜治疗,建议每年随访一次,直至连续进行两次检查异型增生为阴性,之后可以安排非异型增生的Barrett食管的随访时间间隔(每3-5年)。如果确诊HGD,患者应接受内镜治疗,除非他们有危及生命的合并症。通常,内镜随访应采用四象限活检,无异型增生患者间隔2cm,既往异型增生患者间隔1cm。对于异型增生结果不确定的患者,应在使用抑酸药物治疗3-6个月后重复内镜检查。如果在该检查中证实了“不确定异型增生”,建议随访问隔为12个月。一项回顾性研究发现,Barrett食管不典型增生情况不明与Barrett食管伴LGD的进展为腺癌的风险相似。⁹⁹最近一项系统综述和荟萃分析也得出了相同的结论。¹⁰⁰

因此,对这些患者的随访应遵循LGD的建议。

病理学检查和生物标志物检测

病理学检查和生物标志物检测在食管癌和食管胃交界部癌的诊断、分类和分子特征中发挥重要作用。基于组织学亚型和分子特征的分类有助于提高早期诊断,并对治疗有指导意义。在食管癌发生过程中会发生遗传畸变的

累积，包括生长因子和/或受体的过度表达、DNA损伤反应的改变和基因组稳定性的丧失。这些通路的特征使分子病理学可用来帮助进行食管癌和食管胃交界部癌的诊断、分类和治疗。

病理检查原则

为了进行分期和治疗，要尽可能的明确食管癌是鳞状细胞癌还是腺癌。腺鳞癌和其它未分类的癌均按照食管鳞状细胞癌的TNM分期系统进行分期。

¹¹除组织学类型外，病理报告（不管标本类型）还应包括肿瘤浸润深度和病理分级，这是分期所必需的。外科活检标本的病理报告也应记录是否存在Barrett食管。活检标本显示为Barrett食管伴可疑异型增生时，应由第二位胃肠道病理学家阅片确认⁹²。为了便于分期，应将Barrett食管伴有高级别异型增生的病例报告为上皮内瘤变（异型增生）（Tis）。¹¹

内镜下切除（ER）标本病理报告中，还应包括肿瘤浸润深度、有无淋巴管血管侵犯（LVI）以及黏膜侧切缘和基底切缘情况。术前未接受过放化疗的食管切除标本的病理报告中，除了包括ER标本的报告内容，还要包括肿瘤中心点相对于EGJ的位置、肿瘤是否跨EGJ、淋巴结转移情况和所清扫的淋巴结总数。对于术前接受过放化疗，且大体未见明确肿瘤残留的食管切除标本，应对肿瘤部位进行充分取材，将食管胃交界部或溃疡/瘤床全部取材。病理报告中不仅包括术前未行放化疗的食管切除标本的所有内容，还应包括治疗反应评价。

治疗反应评价

应报告原发肿瘤对术前化疗和/或放疗（RT）的反应。已有多项研究报道了食管癌患者诱导治疗后病理完全缓解（pCR）和组织学肿瘤退缩的预后意义。¹⁰¹⁻¹⁰⁷接受过术前治疗的食管鳞癌和腺癌切除标本中原发灶的残留与总

生存期（OS）较短相关。^{102, 104, 108, 109}在一项纳入235例患者的回顾性研究中，对于接受术前放化疗后食管切除的局限期食管癌或食管胃交界部癌患者，治疗后病理分期是生存结局的最佳预测因素。¹⁰⁸

尽管食管癌治疗反应评估系统尚未统一，但专家组建议采用美国病理医师学会（CAP）食管癌方案中的改良Ryan方案，因为它在病理医生中有良好的可重复性。^{110, 111}具体如下：0级（完全缓解；无存活癌细胞，包括淋巴结）；1级（接近完全缓解；单个或小簇癌细胞残留）；2级（部分缓解；残留癌伴有明显退缩，但多于单个或小簇癌细胞）；和3级（缓解差或无缓解；大量残存癌，未见明显退缩）。因残存的淋巴结转移灶影响患者的生存，现推荐应同时进行淋巴结转移灶的退缩评分。¹¹²放化疗后可能存在大量的非细胞粘蛋白，其不应被解释为残留肿瘤。

FDG-PET扫描在治疗反应评估中的作用

许多研究已经评估了局部进展期食管癌或食管胃交界癌患者中，通过治疗后PET扫描18-FDG标准摄取值（SUV）的降低来衡量术前治疗后代谢反应的预后意义。¹¹³⁻¹³⁸在许多回顾性研究中，治疗后PET扫描显示FDG SUV值降低，是与病理反应和生存率提高相关的预测因素。¹¹³⁻¹²⁴然而，在治疗前和治疗后，用于区分代谢反应者和无反应者之间的FDG SUV减少的临界值以及FDG SUV的百分比变化的临界值在不同研究之间差异很大。Cerfolio等研究结果显示，食管癌的中位SUV在病理完全反应的患者中下降了72%，在部分反应者中下降了58%，在病理反应轻微的患者中下降了37%。¹¹⁷在这项研究中，当治疗前后FDG-PET的SUV下降超过64%（ $P=0.003$ ）时，患者可能是病理完全反应者。在一项类似的研究中，Smith等人报告，SUV值下降超过50%的患者比SUV值下降小于50%的患者，具

有12个月的无病生存 (DFS) 优势 (93%vs.43%, $P=0.025$)。¹¹⁸无论使用何种临界值, 这些研究都得出结论, FDG-PET都可以预测接受术前治疗的食管癌患者的病理反应和生存。

前瞻性研究也对FDG-PET的预后意义进行了评价。¹²⁵⁻¹³⁰然而, 除了MUNICONII研究包括了110例局部进展期食管胃交界部腺癌患者以外, 许多前瞻性研究都存在样本量小的局限性。¹²⁶在该研究中, 术前治疗后SUV降低 $\geq 35\%$ 的患者被定义为代谢应答者。中位随访2.3年后, 代谢应答者未达到中位OS, 而无应答者的中位OS为25.8个月 ($P=0.015$)。代谢应答者和非应答者的中位无事件生存期 (EFS) 分别为29.7个月和14个月 ($P=0.002$)。在58%的代谢应答者中观察到主要组织学缓解 ($< 10\%$ 的肿瘤残留), 但在无应答者没有病例达到主要组织学缓解。这项前瞻性研究结果表明, FDG-PET测定的代谢反应可预测术前治疗后食管胃交界部癌患者的病理反应和生存。其他研究也报告了类似的结果。¹³⁹⁻¹⁴¹

尽管在放化疗和手术的基础上加用诱导化疗并没有被证明比单纯放化疗和单纯手术的生存率更高, 但MUNICON-1试验显示诱导化疗后FDG-PET的反应是化疗获益的生物标志物。¹²⁶在这项试验中, FDG-PET无应答者终止了化疗, 并被转诊接受早期手术, 因为他们不确定是否能从续治疗中获益。MUNICON-2试验结果表明, 诱导化疗的FDG-PET无应答者不能从术前化疗后续加用放疗中获益。¹⁴²CALGB 80803研究使用FDG-PET对诱导化疗的反应, 指导FDG-PET应答者在放化疗期间续相同的化疗方案 (输注氟尿嘧啶/奥沙利铂或卡铂/紫杉醇), 或在FDG-PET无应答者放化疗期间换用替代方案。^{143, 144}研究达到了主要终点, 即在放疗期间改变化疗方案的FDG-PET无应答者中提高了pCR率, 表明了FDG-PET在诱导化疗后放化疗期间指导化疗选择的潜力。本研究最有希望的结果是在FDG-PET应答患

者中, 接受mFOLFOX后接受输注氟尿嘧啶/奥沙利铂/放疗和手术, 为使用氟尿嘧啶/奥沙利铂联合放疗作为术前治疗提供了又一证据。这一策略在纳入临床实践之前需要进一步研究探讨。

相反, 其他研究曾报道FDG-PET除检查远处转移外, 评估食管癌患者术前治疗反应的效用有限。^{131-138, 145, 146}然而, 在许多研究中, FDG-PET要么在术前治疗期间进行, 要么在术前治疗完成后不久进行, 这可能反映了放疗的炎症效应, 掩盖了肿瘤特异性代谢变化。^{136, 147}放疗和放化疗常引起食管局部炎症反应。这些炎症性病变中FDG的摄取通常会导致PET扫描的假阳性结果。因此, 由于放疗诱导的炎症导致FDG摄取增加, 限制了FDG-PET在食管癌早期反应评估中的应用。¹⁴⁷为了减少因炎症引起的假阳性结果的发生率, 指南推荐FDG-PET/CT (首选) 或FDG-PET应在术前治疗完成后至少5至8周进行。然而指南提醒, 治疗后的FDG-PET结果不应用于指导患者的手术选择, 因为FDG-PET无法区分镜下残留癌。^{113, 115, 133}

生物标记物检测的原则

目前, 免疫组化 (IHC) 和/或分子检测HER2/*ERBB2*状态、微卫星不稳定性 (MSI) 或错配修复 (MMR) 状态、PD-L1表达、肿瘤突变负荷高 (TMB-H) 状态和神经营养原肌球蛋白相关激酶 (*NTRK*) 基因融合用于晚期食管癌和食管胃交界部癌的临床治疗。当可用于检测的组织有限或患者无法进行传统活检时, 通过在临床实验室提升修正案 (CLIA) 批准的实验室中进行经过验证的二代测序 (NGS) 分析的全面基因组图谱鉴定*ERBB2*扩增、MSI状态、MMR缺陷、TMB和*NTRK*基因融合。应首先考虑使用IHC、原位杂交 (ISH) 或靶向聚合酶链式反应 (PCR), 然后酌情进行NGS检测。

HER2过表达的评估

HER2蛋白的过表达或*ERBB2*基因的扩增与食管癌和食管胃交界癌的发生有关。¹⁴⁸然而，与乳腺癌不同，HER2状态在食管癌和食管胃交界癌中的预后意义尚不清楚。有研究报道，HER2阳性与肿瘤侵犯深度和淋巴结转移有关，提示预后差。^{149, 150}HER2阳性似乎也与食管鳞癌患者较差的生存相关。¹⁵¹尽管需要进一步研究来评估HER2状态在食管癌中的预后意义，但在化疗方案中加入HER2单克隆抗体是HER2过表达阳性患者有前景的治疗选择。

已报道的食管癌和食管胃交界部癌中HER2阳性率差异很大（2%–45%），¹⁴⁹在食管腺癌（15%–30%）中比在鳞状细胞癌（5%–13%）中阳性率高。¹⁵¹⁻¹⁵⁴此外，亦有研究报道，食管胃交界部腺癌患者的HER2阳性率高于胃腺癌患者。¹⁵⁵⁻¹⁵⁷HER-EAGLE研究检测了近5000名多国人群中胃或食管胃交界部腺癌患者的HER2阳性率，结果显示14.2%的样本表现为HER2过表达。¹⁵⁸男性HER2阳性率显著高于女性，食管胃交界部腺癌HER2阳性率显著高于胃腺癌，肠型HER2阳性率显著高于弥漫型。在ToGA试验中，食管胃交界部癌和胃癌患者的HER2阳性率分别为33%和21%。¹⁵⁹因此，根据组织学亚型和原发肿瘤位置对食管、胃癌进行分类可能对治疗有意义。

对食管或食管胃交界部腺癌患者，如果已证实或怀疑存在转移，建议在诊断时进行HER2检测。与CAP、美国临床病理学会（ASCP）和美国临床肿瘤学会（ASCO）¹⁶⁰的HER2检测指南一样，NCCN指南推荐使用IHC和ISH技术（如需要）评估食管癌和食管胃交界部癌的HER2状态。NGS可同时评估多个基因突变及其他分子事件，如扩增、融合、缺失、TMB和MSI状态等。当可用于诊断的组织有限或患者无法进行传统活检时，可考虑使

用NGS法代替单个生物标志物的序贯检测。应首先考虑使用IHC/ISH，然后酌情进行NGS。在临床或影像学进展的转移性腺癌中，可考虑重复进行生物标志物检测。

IHC评估癌细胞的膜免疫染色，包括染色的强度和程度以及癌细胞免疫染色的百分比，评分范围从0（阴性）到3+（阳性）。在2008年，Hofmann等人改进了这个4级评分系统，通过使用大于或等于10%免疫染色的癌细胞的临界值来评估HER2在胃癌中的状态。^{157, 161}在随后的验证研究（447例诊断为胃癌前瞻性标本）中，发现该评分系统在不同病理学家之间具有可重复性。¹⁶²因此，专家组推荐采用这种改良的HER2评分系统。评分为0（<10%的癌细胞存在膜阳性）或1+（≥10%的癌细胞存在微弱的膜阳性）被认为是HER2阴性。评分为2+（≥10%的癌细胞存在弱至中度膜阳性）被认为是不确定的，应通过荧光原位杂交（FISH）或其他ISH方法进行进一步检查。FISH/ISH结果表示为在至少20个癌细胞中细胞核内*ERBB2*基因拷贝数和17号染色体着丝粒（CEP17）数之间的比值（*ERBB2*:CEP17）。或者，FISH/ISH结果可以表示为每个细胞的HER2拷贝数平均值。IHC评分为3+或IHC评分为2+且FISH/ISH阳性（*ERBB2*:CEP17比值≥2或平均*ERBB2*拷贝数≥6个信号/细胞）的病例被视为HER2阳性。HER2 IHC结果阳性（3+）或阴性（0或1+）不需要进一步的ISH检测。更多信息参见病理学检查和生物标志物检测的原则：评估食管和食管胃结合部癌中HER2的过表达或扩增-诊疗流程中的表3。

MSI和MMR检测

对于计划接受PD-1抑制剂治疗的局部进展期、复发性或转移性食管癌和食管胃交界部癌患者，应考虑通过PCR/NGS检测MSI或通过IHC检测

MMR。¹⁶³通过PCR或NGS检测微卫星标记（即*BAT25*、*BAT26*、*MONO27*、*NR21*、*NR24*）的基因表达水平来评估MSI状态。¹⁶⁴dMMR通过IHC对DNA错配修复蛋白（即MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）的核表达进行评估。¹⁶⁵PCR/NGS检测MSI和IHC检测MMR蛋白均是检测MMR功能缺陷引起的不同生物学效应。对福尔马林固定、石蜡包埋（FFPE）的组织进行检测，根据[CAP DNA错配修复生物标志物报告指南](#)，¹⁶⁶将结果判读为MSI-H或dMMR。检测应仅在CLIA批准的实验室进行。MSI-H或dMMR肿瘤患者应转诊至遗传学咨询，以便在适当的临床背景下进一步评估。

PD-L1检测

对于计划接受PD-1抑制剂治疗的局部进展期、复发性或转移性食管癌和食管胃交界部癌患者，可考虑进行PD-L1检测。应使用FDA批准的伴随诊断检测来筛选适合接受PD-1抑制剂治疗的患者。伴随诊断检测是一种定性的IHC分析，使用抗PD-L1抗体检测FFPE肿瘤组织中的PD-L1蛋白水平。PD-L1染色玻片上必须有至少100个癌细胞，才足以进行PD-L1评估。综合阳性评分（CPS）是由PD-L1染色细胞（即癌细胞、淋巴细胞、巨噬细胞）的数量除以评估的活的癌细胞总数，再乘以100。如果CPS≥1，则样本被认为有PD-L1表达。PD-L1测试应仅在CLIA批准的实验室进行。在一些试验中也考虑和报告了肿瘤比例评分（TPS）。

液体活检

实体肿瘤的基因组改变可以通过评估血液中的循环肿瘤DNA（ctDNA）来识别，这是一种“液体活检”的形式。¹⁵⁰、¹⁶⁷液体活检更常用于晚期肿瘤患者，尤其是那些不能进行临床活检以进行疾病监测和管理的患者。检测

食管癌和食管胃交界部癌的脱离入血的DNA的突变/变异情况可以发现治疗靶点或那些随治疗反应变化的克隆演变。在一项对55例晚期胃食管腺癌患者用NGS检测血浆ctDNA的基因组改变进行分析的研究中，69%的患者有≥1个理论上可应用FDA批准药物的靶点（适应症或超适应症）。¹⁵⁰因此，对于晚期或转移性食管/食管胃交界部癌且可能不能接受传统活检或疾病进展监测的患者，可考虑在CLIA批准的实验室使用经验证的NGS技术进行全面基因组学分析。对于阴性结果应谨慎判读，因为不能排除存在肿瘤突变或扩增。

手术

手术是局部食管癌和EGJ癌治疗的主要组成部分。近年来，随着分期技术、患者选择、术后护理和手术经验的改进，手术并发症和死亡率显著降低。此外，随机试验表明，术前放化疗¹⁶⁸和围手术期化疗¹⁶⁹显著提高了可切除的局部晚期食管癌和EGJ癌患者的生存率。

手术入路

手术类型取决于肿瘤的位置以及可用的消化道，对于可切除食管癌或EGJ癌患者有几种食管切除术是可接受的。¹⁷⁰经胸和经食管裂孔食管切除术这两种是最常见的手术方法，详述如下，NCCN指南强调，食管切除术应始终由经验丰富的外科医生在拥有大量患者的中心进行。¹⁷¹

经胸食管切除术

IvorLewis食管切除术（右侧开胸术和开腹术）¹⁷²和McKeown食管切除术（右侧开胸和开腹和颈部吻合术）¹⁷³是经胸食管切除术的两个标准选择。IvorLewis食管切除术是经胸食管切除术最常用的手术，使用开腹和右侧开

胸，完成上胸腔的（奇静脉或奇静脉上方）胸食管胃吻合。¹⁷²游离胃并制作管胃用于消化道重建、清扫腹腔和胃左淋巴结、分离胃左动脉、并保留胃网膜和胃右动脉。这种入路可用于远端胸段食管肿瘤，但对于胸中段食管肿瘤及其近端食管切缘将不足。吻合在颈部区域的McKeown食管切除术在实施上相似，优势是适用于胸上、中和下段食管肿瘤。

经食管裂孔食管切除术

经裂孔食管切除术（开腹和颈部吻合）采用腹部和左颈部切口。¹⁷⁴在IvorLewis食管切除术中将胃作为重建消化道使用。该术式经腹部切口完成，经后纵隔引出管胃，颈部切口处行食管胃吻合。这种方法可用于胸段任何位置的病变；然而，经裂孔剥离邻近气管的巨大的中段食管肿瘤是困难的，并且存在危险。在一项纳入220名中下段食管或EGJ腺癌患者的前瞻性试验中，经裂孔食管切除术的术后并发症发生率低于经胸食管切除术联合扩大淋巴结清扫术。¹⁷⁵在一项基于人群的大型研究中，评估了经胸和经食管裂孔食管切除术后的预后，经裂孔食管切除术提供了早期生存优势。然而，两种手术方式的长期生存是相似的。¹⁷⁶尽管长期生存差异尚未得到证实，但许多专家认为，与经食管裂孔食管切除术相关的淋巴结检出率较低，从肿瘤学角度它是一种低效的方法。然而，经食管裂孔食管切除术可能与改善健康相关的生活质量有关。在一项111例食管下1/3或EGJ癌患者的研究中，接受经食管裂孔食管切除术的患者在术后6个月具有更好的功能（不同的功能能力，如体育活动和成就自信）（ $P=0.046$ ）和较少的恶心/呕吐（ $P=0.045$ ），但术后12个月时呼吸困难（ $P=0.029$ ）和便秘（ $P=0.003$ ）高于经胸组。¹⁷⁷然而，这需要在更大规模的研究中得到证实。

经胸或胸腹食管切除术

经左胸或胸腹联合食管切除术采用经第八肋间的连续腹部和左胸切口。¹⁷⁸如前所述游离胃作为重建消化道，通过左侧开胸完成食管切除术。在左侧胸腔内（通常是略高于下肺静脉水平）完成食管胃吻合，如果将重建消化道从主动脉弓下穿过，吻合可做到更高位置。这种手术方法可用于远端食管肿瘤，特别是巨块型肿瘤。¹⁷⁸

微创食管切除术

微创食管切除术（MIE）策略包括微创IvorLewis食管切除术（腹腔镜和小开口右开胸）和微创McKeown食管切除术（右侧胸腔镜、小切口开腹/腹腔镜和颈部吻合）。MIE手术可能降低术后死亡率、缩短恢复时间和提高长期生存。在一项包含104例HGD或食管中远段癌患者的II期多中心前瞻性研究中，证明IvorLewisMIE手术方式是安全可行的，围手术期低死亡率（2.1%）和良好的肿瘤预后证实了这一点。¹⁷⁹另一项纳入222名患者的MIE研究（主要采用胸腔镜游离）报告死亡率仅为1.4%，平均住院时间仅为7天，明显低于大多数开放式手术。¹⁸⁰然而，值得注意的是，该研究62%的患者为早期疾病。在报告长期结局的系统性综述和荟萃分析中，与开放性食管切除术相比，患者在MIE后的5年全因死亡率低18%。¹⁸¹在115例食管癌或EGJ癌患者的多中心随机试验中，接受MIE手术的患者肺部感染率显著低于接受开放手术的患者。¹⁸²一项随机对照试验发现，外科医生将腹腔镜腹腔入路与开胸术相结合的混合MIE方法的术后并发症发生率较低。¹⁸³然而，3年OS或DFS均未观察到统计学显著差异。一项对551例患者的回顾性分析显示，接受MIE的患者（ $n=145$ ）与接受开放性食管切除术的患者相比，DFS和OS显著改善（ $n=406$ ；3年DFS，81.7vs.69.3%， $P=0.021$ ；3年OS，89.9vs.79.2%， $P=0.007$ ）。¹⁸⁴对于某些曾接受过腹部手术、肿瘤较大和/或巨块型肿瘤、预计可能无法应用胃进行消化道重

建、淋巴结清扫困难的患者，仍然推荐开放食管切除术而非MIE。尽管MIE是食管癌患者不断发展的治疗选择，但在可能的情况下，用MIE替代侵入性开放手术是合理的，尤其对于老年患者或有明显合并症的患者。¹⁸⁵⁻¹⁸⁷

机器人辅助MIE是一种新兴技术，提供了现实的三维（3D）视图，有助于在狭窄的工作环境中进行解剖；但是，其价格昂贵，通常需要更长的手术时间。¹⁸⁸机器人辅助MIE的安全性和可行性在系统回顾和荟萃分析中进行了分析，与传统MIE相比，两种技术的R0切除率、30天和90天死亡率、术后并发症和住院时间相似。¹⁸⁸在一项纳入112例患者的随机对照试验中，与开放性食管切除术相比，机器人辅助MIE的术后和心肺并发症百分比比较低、疼痛减轻、功能恢复改善和术后生活质量较好。¹⁸⁹在40个月的中期随访中，肿瘤的预后相似。另一项纳入106名患者的前瞻性试验也报告，与开放性食管切除术相比，接受机器人辅助MIE的患者的术后疼痛严重程度较低，肺部和感染并发症减少。然而，需要更大规模的随机对照研究来评价机器人辅助MIE在食管癌患者中的受益和风险。

吻合和消化道重建选择

吻合的最佳位置一直存在争议。颈部吻合的潜在优势包括食管切除更广泛、避免开胸术的可能性、较少的严重反流及吻合口漏相关并发症发生。胸部吻合的优势可能包括吻合口漏、狭窄和左喉返神经损伤率较低。在一项前瞻性随机试验中，如果手术方法标准化，食管切除术后的颈部和胸部吻合同样安全。¹⁹¹管胃是广大食管外科医生用来进行食管重建的首选。¹⁹²结肠间置术通常只适用于既往接受过胃部手术或其他可能破坏胃血管的手术的患者。¹⁹³

手术原则

应对所有患者进行评价，以确定其医学健康状况是否足以耐受全身麻醉和腹部和/或胸外科大手术。¹⁹⁴手术前应进行临床分期，通过胸部和腹部CT、全身FDG-PET（首选全身FDG-PET/CT）和EUS评估可切除性。⁵⁰对于所有医学上适合的可切除食管癌患者（距环咽肌>5cm），应考虑食管切除术。距环咽肌<5cm的颈段或颈胸段食管癌应行根治性放化疗。诱导治疗前或治疗期间有明显吞咽困难和/或体重减轻的患者应考虑肠内营养支持。对于术前营养支持，空肠造瘘优于胃造瘘，因为放置胃造瘘管可能会损害用于重建的胃管的完整性。

应在所有累及EGJ的腺癌患者中评估Siewert肿瘤类型。Siewert I型和II型肿瘤的手术方法与上述方法相似。Siewert III型肿瘤被认为是胃癌，NCCN胃癌指南描述了这些肿瘤的手术方法。^{74, 195, 196}在某些情况下，可能需要额外的食管切除以获得足够的手术切缘。腹腔镜检查可用于部分选择性患者，以检测影像学隐匿性转移性疾病，尤其是Siewert II型和III型肿瘤患者。¹⁹⁷在没有可见腹膜转移的情况下，腹腔细胞学检查阳性与EGJ腺癌患者的不良预后相关。¹⁹⁸晚期肿瘤或淋巴结阳性肿瘤患者应考虑用腹腔镜下腹腔灌洗分期。

淋巴结清扫（淋巴结切除术）可采用标准或扩大（整块）技术。切除的淋巴结数量已被证明是食管切除术后生存率的独立预测因素。^{199, 200}在对SEER数据库中4882例患者的回顾性分析中，与检查0-11个淋巴结的患者相比，检查≥12个淋巴结的诊断浸润性食管癌的患者死亡率显著降低；检查≥30个淋巴结的患者死亡率在任何组中最低。²⁰¹来自WECC数据库的一份报告分析了4627例未接受术前治疗的食管切除术患者，表明所有淋巴结阳性癌症患者淋巴结切除术范围越大，生存率越高。²⁰⁰基于这项研究，淋巴结阳性肿瘤的最佳淋巴结切除术是pT1有10个淋巴结、pT2有15个淋

巴结和pT3/T4有29至50个淋巴结。因此，NCCN指南建议，在未接受术前放化疗的食管切除术患者中，应进行彻底的淋巴结清扫，以识别所有淋巴结，至少提交15个淋巴结进行病理学评价和充分淋巴结分期。尽管Guo等人最近的一项研究表明，切除13至29个淋巴结与接受术前放化疗的局部晚期食管SCC患者的无进展生存期（PFS）和OS改善相关，术前放化疗后切除和检查的最佳淋巴结数量尚不清楚。²⁰²然而，重要的是要注意，广泛淋巴结切除术（>29个淋巴结）似乎与这些患者的生存的提高无关。²⁰²最近发表的一项meta分析表明，无论患者是否接受术前治疗，食管切除术的淋巴结切除数量增加均具有生存获益。²⁰⁴因此，NCCN指南也建议对接受术前治疗的食管癌患者切除至少15个淋巴结。

Tis或T1a肿瘤患者可接受内镜治疗（见下文）。ER术后深部切缘阳性或肿瘤侵入黏膜下层（T1b）或更深的患者可采用食管切除术治疗。T1-T3肿瘤患者即使存在区域淋巴结转移，也是潜在可切除的，尽管肿瘤体积较大和/或多站淋巴结受累的患者OS较差。累及心包、胸膜或膈肌的T4a肿瘤可能可切除；但伴有远处转移包括非区域淋巴结受累的T4a肿瘤、伴有锁骨上淋巴结受累的EGJ肿瘤和累及心脏、大血管、气管或邻近器官包括肝、胰、肺和脾的T4b肿瘤则被认为不可切除。

手术通常以治愈为目的，但可作为解决吞咽困难或食管瘘的姑息治疗的一部分。然而，对于明确不可切除或晚期癌症伴合并症（包括重度心脏或肺部疾病）的患者，应尽可能避免姑息性切除。这些患者可能从非侵入性的姑息性干预中获益。颈部食管癌患者如果无远处复发，在根治性放化疗后发生局部可切除复发或无法治疗的狭窄情况下，也可考虑行姑息性食管切除术。²⁰⁵

内镜治疗

内镜治疗，包括内镜下切除，ER（EMR或ESD）和内镜消融（冷冻消融或RFA），已被用作早期食管癌和EGJ癌手术治疗的替代方法，治疗相关并发症的发病率远低于手术切除。几项回顾性研究已经证明，ER和内镜消融术是部分Barrett食管和早期食管癌或EGJ癌患者的有效治疗选择。²⁰⁶⁻²⁰⁹在对1458例T1N0食管癌患者进行的SEER数据库分析中，手术或内镜治疗（EMR、RFA、冷冻消融或PDT）后的OS相似。然而，接受内镜治疗的患者术后生活质量高，术后并发症发生率低，因此被推荐为早期疾病患者的有效治疗选择。²⁰⁸

EMR在日本广泛用于治疗早期食管SCC，在西方国家被接受用于治疗Barrett食管和浅表腺癌。²¹⁰⁻²¹³采用根治性Barrett食管EMR（CBE-EMR）已被证明是Barrett食管和HGD患者长期有效的治疗选择。²¹⁴⁻²¹⁸ESD也被确定为早期食管癌和EGJ癌患者安全有效的手术，整块切除率高，主要并发症发生率低。²¹⁹⁻²²²回顾性研究报告，在早期食管SCC患者中，ESD相比于EMR有更好的整块切除率和更低的局部复发率。^{223, 224}

单独RFA或联合ER是彻底根除残留的异型增生或Barrett食管的有效治疗选择。^{91, 95, 206, 207, 225-228}据报告，内镜冷冻消融在Barrett食管和早期食管癌患者中安全且耐受良好。^{229, 230}采用吡吩姆钠或5-氨基乙酰丙酸的PDT疗法在Barrett食管和HGD患者中产生了极好的长期疗效。²³¹⁻²³³然而，由于其存在远期并发症发生的可能性，PDT已很少用于食管癌的内镜治疗。

内镜检查原则

内镜检查已成为食管癌和EGJ癌患者诊断、分期、治疗和随访的重要工具。大多数内镜手术是在内镜医师、护士、麻醉护士或麻醉师提供的清醒

镇静或监测麻醉的辅助下进行的。内镜检查过程中存在误吸风险的一些患者可能需要全身麻醉。内镜手术最好在有经验医生的中心进行。

诊断

诊断性内镜检查主要是为了确定食管肿瘤的存在和位置，并对可疑病变进行活检。应仔细记录肿瘤相对于门齿和EGJ的位置、肿瘤的长度、梗阻程度和环周受累的范围，以协助制定治疗计划。肿瘤长度已确定为食管腺癌患者长期生存的独立预测因素，与肿瘤长度 > 2cm 的患者相比，肿瘤长度 ≤ 2cm 患者的5年生存率更高。²³⁴高分辨率内镜成像和窄带成像可用于增强内镜检查过程中的可视化效果，可以提高对食管和胃病变的检出效率。²³⁵⁻²³⁷应使用标准尺寸的内镜活检钳进行多次钳取活检（6-8次），可以提供足够的组织材料进行组织学分析和特定的生物标志物的检测。¹¹⁰细胞学刷检或灌洗很少能获得足够的组织细胞以用于初步诊断，但可用于判断治疗后的残存病灶。

局灶性结节的ER应在病变早期进行，以提供浸润深度、分化程度和LVI存在的准确信息。²³⁸⁻²⁴⁰肿瘤浸润深度、LVI证据和切缘状态已被确定为OS的最重要预测因素。²⁴¹⁻²⁴³当病变被完全切除且组织病理学评估显示病变浸润范围局限于粘膜下层浅层以及所有切缘均为阴性时，则可定义为ER完全切除。但低分化肿瘤、黏膜下深部浸润和（或）LVI阳性患者淋巴结受累风险明显增高。^{241, 244, 245}

分期

治疗前应进行EUS检查，可以提供肿瘤浸润深度（T）、是否存在异常或肿大的转移淋巴结（N）以及远处转移征象，如周围器官的病变（M）的证据。^{52, 53}EUS很容易识别纵隔和胃周淋巴结，通过观察这些区域的淋巴结

是否有肿大、低回声（暗）、均匀、边界清楚和圆形结构等特征，可以判断是否存在恶性或炎性淋巴结。这种诊断的准确性随着多个特征的增加而显著增加，这一点也是经过FNA活检细胞学评估证实的。⁶⁸⁻⁷⁰建议在EUS前进行CT和FDG-PET扫描，以充分了解拟行FNA活检的淋巴结分布。可疑淋巴结的FNA应在不穿过原发灶或大血管区域的情况下进行。在进行EUS分期时，肿瘤伴有消化道梗阻情况下可能增加穿孔的风险。使用导丝引导的EUS探头或微探头可以进行EUS分期，可降低穿孔发生风险。在某些情况下，扩张恶性狭窄部位有利于超声内镜通过狭窄进行病变的完整探扫，但扩张后食管穿孔的风险有可能增加。

ER推荐用于小的隆起性病变（≤ 2cm），术后病理能够提供比EUS更准确的浸润深度信息。^{56, 57}根据ER标本的最终病理结果，以判断是否实现内镜下治愈性治疗，或决定进一步治疗（如消融或手术切除）。

治疗

内镜治疗的目标是完全切除或根除早期疾病和Barrett食管。早期癌症患者首选内镜治疗，因为内镜治疗后淋巴结转移、局部或远处复发和食管癌死亡的风险相对较低。^{246, 247}然而，对于食管切除术的相对风险与并发症淋巴结转移的可能性，患者和外科医生之间应进行彻底和详细的讨论，尤其是在肿瘤较大或浸润较深的情况下。

早期疾病（即pTis、pT1a，选择无LVI的浅表pT1b）和HGD可以通过ER和/或消融进行有效治疗。^{242, 246-250}全面评估淋巴结状态、侧向生长、多灶性分布和淋巴结转移的特征，对于决定内镜下消融和/或ER治疗非常重要。^{91, 230, 233, 251}隆起或溃疡区域应进行切除，而不是消融。小而且完全平坦的鳞状细胞癌病灶（≤ 2cm）Tis或HGD以及与平坦型HGD相关的

Barrett食管应使用ER治疗，因为ER能够提供更准确的组织学评估。⁵⁷ER术后残留的Barrett食管应进行消融治疗。²⁰⁹较大的平坦型病变 (>2cm) 也可以通过ER有效治疗，但并发症风险较高。^{226, 252}此类病变亦可以通过单纯消融进行有效治疗，但是，单纯通过消融治疗鳞状细胞HGD的可用数据较少。^{91, 206, 207, 209, 230, 252}

内镜治疗在姑息治疗中也起一定作用。食管扩张可使用扩张球囊或探条进行，以暂时缓解肿瘤梗阻或狭窄。但是，必须谨慎避免过度扩张，以避免可能导致的穿孔。通过内镜下肿瘤消融、PDT和冷冻消融或内镜下置入自膨式金属支架 (SEMS) 可长期缓解吞咽困难。²⁵³厌食、吞咽困难或营养不良的长期缓解可通过内镜或X线辅助放置胃造瘘管或空肠造瘘管来实现。但是，在食管切除术之前应避免放置胃造瘘管，因为它可能损害胃血管系统并干扰消化道管道重建。

随诊

食管癌和EGJ癌治疗后的内镜随访需要仔细关注黏膜表面变化，应对任何异常的黏膜改变进行多点活检。EUS检测疾病复发的敏感性较高。^{254, 255}如果在横断面成像上观察到可疑淋巴结或管壁区域增厚，应进行EUS-FNA。需要注意的是，在化疗或放疗后，EUS检查准确再分期的能力降低。²⁵⁶同样，活检可能也无法准确检测化疗或放疗后是否存在残留疾病。²⁵⁷对于不考虑手术的患者，可以将内镜检查评估和活检推迟至治疗完成后6周及以上进行。

内镜随访应包括寻找是否存在Barrett食管，并行四象限活检，以检测残留或复发的异型增生。必要时可考虑使用射频消融 (RFA) 或冷冻消融对残余或复发性HGD和LGD进行消融。不建议使用消融治疗非异型增生Barrett

食管。完成ER或早期疾病消融后的内镜随访应在治疗完成后续进行。建议对新修复的鳞状黏膜上皮活检，即使该区域不存在黏膜上皮的异常，因为鳞状上皮下方偶尔可能存在异型增生的黏膜组织。

放射治疗

以往多个研究系列已经报道了单纯放疗在具有不良预后特点食管癌患者中的结果，如具有cT4期或医学上不适合手术的患者。²⁵⁸⁻²⁶⁰总体上，接受单纯常规剂量放疗患者的5年生存率为0%-10%。²⁵⁸⁻²⁶⁰Shi等人报道使用后期加速超分割 (Late-course accelerated fractionation) 放疗至总剂量为68.4Gy时，5年生存率可达33%。²⁶¹然而，在RTOG85-01研究中，所有使用每日2Gy，共64Gy常规分割方式单纯放疗组的患者均在3年内死于肿瘤。²⁶²在辅助治疗方面，多项随机临床研究均没有显示术前或术后放疗具有生存优势。²⁶³⁻²⁶⁵ Oesophageal Cancer Collaborative Group的一项荟萃分析显示，术前放疗没有明显的生存优势。²⁶⁶因此，专家组建议单纯RT通常只考虑应用于姑息治疗或医学上无法接受化疗的患者中。

近距离放射治疗 (Brachytherapy) 也是一种姑息疗法，局部控制率为25%-35%，中位生存时间约为5个月。在一项随机试验中，Sur等人报道高剂量近距离放射治疗与外照射放疗 (External beam RT, EBRT) 在局部控制或生存方面没有显著差异。²⁶⁷在RTOG92-07试验中，75例患者接受了RTOG85-01联合治疗方案 (氟尿嘧啶+顺铂联合50Gy EBRT)，随后接受腔内推量。²⁶⁸该试验局部失败率为27%，急性毒性发生率为58% (3级)、26% (4级)、8% (5级)。治疗相关食管瘘的累计发生率为18%/年，粗略发生率为14%。因此，在EBRT或联合治疗的基础上加入腔内近距离放射治疗虽然具有一定合理性，但其实际获益目前尚不清楚。一些其他

的改良RT技术，如乏氧细胞放射增敏和超分割RT，在食管癌或EGJ癌患者中也没有表现出明显的生存获益。此外，目前对于食管癌术中RT替代EBRT的经验也十分有限。²⁶⁹

调强放射治疗（Intensity-modulated RT, IMRT）也在一些食管癌研究中被采用。²⁷⁰⁻²⁷³回顾性研究比较了食管癌患者接受三维适形放疗（3D-CRT）与调强放疗（IMRT），其结果普遍显示出IMRT具有更高的剂量适形性与均匀性，以及更低的肺和心脏照射剂量。^{270, 271}此外，Roeder等人报道，IMRT联合同步化疗在食管癌的根治治疗中是可行的，能够得到良好的结果，且对皮肤、肺和心脏的副作用较小，毒性可接受。²⁷³另一项对淋巴结阳性的食管SCC进行术后IMRT联合同步化疗的II期临床试验也表明该方案是安全有效的，其1年OS和PFS分别为91.2%和80.4%，而且毒性可控。²⁷⁴最近的两项III期临床试验已经安全地采用了IMRT联合同步化疗作为食管癌的根治治疗方案。^{275, 276}

质子束治疗（Proton beam therapy, PBT）是一种新兴的RT技术，可进一步保护正常组织。质子束照射在靶区低剂量的特点能够极大限制后方邻近器官的受照射剂量。^{277, 278}因此，使用PBT可以通过限制心肺毒性同时给与靶区高剂量来提高治疗比。²⁷⁸⁻²⁸⁰一项对10例食管癌患者IMRT、3D-CRT和PBT的剂量学比较研究显示，PBT能够显著降低心肺不同体积分数的照射剂量。²⁸¹此外，PBT在降低肺/心脏平均受照剂量方面始终优于IMRT，尤其是当有目的地优化某些参数（如射束排列和权重）以增强正常组织保护时。²⁷⁷一项随机分配145例患者接受IMRT或PBT的IIb期试验报道，PBT降低了不良事件的风险和严重程度，同时保持了相似的3年PFS（IMRT为50.8%，PBT为51.2%）和3年OS（两者均为44.5%）。²⁸²PBT还与术后并发症发生率降低，包括肺部、心脏、GI和伤口并发症，以及住

院时间缩短相关。^{283, 284}然而，已有的使用PBT的临床试验结果仍然属于早期数据，需要不断完善和补充。因此，NCCN指南建议食管癌患者在临床试验中接受PBT治疗。一项正在进行的比较PBT与光子治疗食管癌患者的III期研究目前正在招募患者（临床试验ID：[NCT03801876](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03801876)）。

调强质子束治疗（IMPT）也称为笔形束扫描，是一项最新的技术进步，它使用磁体将质子束向靶区引导。²⁸⁴来自梅奥诊所的一项研究显示，在远端食管癌患者中，与IMRT相比，使用IMPT显著降低了对肺、心脏、肾脏、肝脏和小肠的照射剂量。²⁸⁴此外，一项在远端食管癌或EGJ癌患者中比较IMPT与普通PBT的研究发现，IMPT与心脏和肝脏平均剂量的显著降低相关。²⁸⁵但是，支持使用IMPT的证据目前仅限于剂量学层面的比较，还没有足够的IMPT治疗食管癌的临床结局数据，不过一些前瞻性的评价工作已经在开展。

放射治疗原则

一般原则

RT（术前、术后或姑息治疗）是食管癌和EGJ癌治疗的重要组成部分。一般来说，Siewert I型和II型肿瘤应采用适用于食管癌和EGJ癌的放疗指南进行治疗。Siewert III型肿瘤通常更适于采用胃癌放疗指南进行治疗（参见[胃癌NCCN Guidelines](#)）。这些建议可根据大体肿瘤的位置视情况采纳。专家组建议多学科小组的参与，其中应包括内科、放疗和外科肿瘤学家、放射科、胃肠科、和病理学家共同决定最佳的治疗建议。所有来自治疗前诊断研究（EUS，内镜报告，FDG-PET或FDG-PET/CT扫描）的可用信息应由多学科团队审查，并在模拟定位前用于确定目标体积和扫描野边界。图像引导可适当地用于增强临床靶向性。

专家小组建议术前放疗的剂量范围为41.4-50.4Gy，术后放疗的推荐剂量范围为45-50.4Gy。非手术患者应接受50-50.4Gy的放疗剂量，因为较低的剂量不足以达到好的治疗效果。然而还没有随机试验的证据支持这种较高剂量范围的额外益处。^{275, 276, 286}所有放疗剂量应以每天1.8-2Gy给予。最佳的治疗姿势是仰卧位，因为这种姿势通常更稳定并可重复。

模拟定位与放疗计划

应当使用CT模拟定位和适形放疗计划。临床适用时，静脉和/或口服对比剂可用于CT模拟，以帮助目标定位。为了保证可重复性，强烈建议使用固定装置。对食管远端和EGJ病变，呼吸运动的影响尤为显著。当使用4D-CT进行计划设计或其他运动管理技术时，可以修改外放边界以考虑已观察到的呼吸运动，如果有充分理由也可考虑缩小外放边界。4D-CT数据还可用于创建内靶区（ITV），根据该数据进行后续的临床靶区（CTV）和计划靶区（PTV）的外扩。一项15例食管癌患者的小型试验评估了4D-PET/CT在PTV勾画中的应用。²⁸⁷重叠分析显示，4D-PET/CT勾画的PTV中约20%不包括在4D-CT勾画的PTV中。使用4D-CT可能导致靶区覆盖不足和潜在几何误差。但是，4D-PET/CT用于PTV勾画的潜在价值需要在食管癌和EGJ癌的更大型随机试验中得到证实。

IMRT或PBT可用于需要降低危及器官剂量且无法通过3D技术实现的临床环境。^{270, 271}IMRT现已成为食管癌和食管胃癌术前、根治和术后治疗的标准方法。在设计IMRT计划时，需要仔细定义和勾画靶区。对于危及器官（如肺），设计IMRT时应注意其接受低、中、高剂量的体积。此外，可能用于未来消化道重建的未受累胃也应避免高剂量。还应考虑胃充盈和呼吸运动变化的不确定性。应指导患者在模拟定位和治疗前3小时避免摄入大量食

物。

靶区

大体肿瘤靶区（Gross tumor volume, GTV）应包括上述治疗前诊断检查确定的原发肿瘤和受累区域淋巴结。CTV包括有显微镜下病变风险的区域，定义为原发肿瘤上下外扩3~4cm和水平方向外扩1cm。²⁸⁸淋巴结CTV包括淋巴结GTV外扩0.5-1.5cm。CTV还应包括选择性淋巴结区域，如腹腔干，但这一决定取决于原发肿瘤的位置。PTV应包括CTV，并外扩0.5-1cm。

正常组织耐受性与剂量限制

放疗计划对于减少危及器官（肝脏、肾脏、脊髓、心脏和肺）不必要的放疗剂量和限制接受高放疗剂量的危及器官体积至关重要。应尽量将左心室的RT剂量保持在最低限度。此外，尽管尚未就最佳标准达成共识，但应强烈考虑使用肺剂量-体积直方图（DVH）参数作为同步放化疗患者肺部并发症的预测因素。关于DVH参数的建议标准，请参见治疗流程中的*放射治疗原则*。^{289, 290}尽管应尽一切努力将危及器官的放疗剂量降至最低，但可根据临床情况适当超过指南中的剂量限值。

支持治疗

严密监护积极的急性毒性管理，对于避免治疗中断或剂量降低至关重要。在放疗治疗过程中，应每周至少测量一次患者的生命体征、体重与血细胞计数。适当时应给予预防性止吐药。此外，必要时可给以抑酸剂、PPI与止泻药。如果估计热量摄入不足（<1500kcal/天），应考虑口服和/或肠内营养。如有临床需要，可放置空肠造瘘管或鼻饲管。在放化疗和恢复期，



充分的肠内和/或静脉水化是必要的。

综合治疗

与单纯手术相比，综合治疗模式已被证明可显著提高伴有局部区域疾病的食管癌和EGJ癌患者的生存率。²⁹¹⁻²⁹³术前放化疗是局限性可切除食管腺癌的首选方法。¹⁶⁸围手术期化疗与术前化疗是胸段食管腺癌或EGJ的替代方案。²⁹⁴⁻²⁹⁶其他治疗选择包括术后放化疗^{297, 298}和术后化疗。²⁹⁹根治性放化疗用于不可切除或拒绝手术的患者^{286, 300-302}。

术前放化疗

与术前化疗或单纯手术相比，术前放化疗与局部食管癌患者OS、DFS和提高pCR相关。³⁰³⁻³⁰⁹多中心III期随机CROSS试验（同类中最大的试验）的结果显示，与单纯手术相比，以紫杉醇和卡铂为基础的术前放化疗显著改善可切除（T2-T3，N0-1，M0）食管癌或EGJ癌患者的OS和DFS

（N=366；75%患有腺癌，23%患有SCC）。¹⁶⁸术前放化疗组中位OS为49个月（n=178），而单纯手术组中位OS为24个月（n=188；风险比[HR]=0.657；95%CI，0.495-0.871； $P=0.003$ ）。与单纯手术组相比，术前放化疗组的R0切除率也更高（92%vs.69%； $P<0.001$ ）。术前放化疗组的1、2、3和5年OS率分别为82%、67%、58%和47%，而单纯手术组的OS率分别为70%、50%、44%和34%。尽管SCC的pCR率高于腺癌（49%vs.23%； $P=0.008$ ），组织学亚型并不是生存率的预后因素。¹⁶⁸最短随访24个月后，术前放化疗组的总复发率为35%，而单纯手术组为58%。³¹⁰此外，术前放化疗使得局部复发率从34%显著降低到14%（ $P<0.001$ ），腹膜转移从14%显著降低到4%（ $P<0.001$ ）。³¹⁰重要的是，在参与CROSS试验的患者中，与单纯手术相比，术前放化疗对术后健康相

关的生活质量没有负面影响。³¹¹ CROSS试验的长期结果，证实术前放化疗组中位OS明显改善。³¹²中位随访84.1个月后，术前放化疗组中位OS为48.6个月，而单纯手术组中位OS为24个月（HR=0.68；95%CI，0.53-0.88； $P=0.003$ ）。SCC术前放化疗组的中位OS为81.6个月，手术组为21.1个月（ $P=0.008$ ）；对于腺癌，中位OS分别为43.2个月和27.1个月（ $P=0.038$ ）。这些研究的结果证实了在可切除的食管癌或EGJ癌患者术前使用紫杉醇和卡铂进行放化疗对生存有利。因此，专家小组建议将紫杉醇联合卡铂作为术前放化疗的首选1类方案。

专家组还建议氟尿嘧啶和奥沙利铂（Fluorouracil and oxaliplatin, FOLFOX）作为术前放化疗的首选1类方案。一项单臂II期SWOG试验评估了术前FOLFOX联合RT的有效性和安全性，该试验共有93例临床II期或III期食管腺癌患者参加。³¹³26例（28%）患者达到pCR（95%CI，19.1-38.2%），19.4%的患者出现4级治疗相关毒性。中位随访时间为39.2个月，中位OS和3年OS率估值分别为28.3个月和45.1%。一项包含38例II-IV期食管腺癌患者的小型试验也表明，FOLFOX联合RT在术前是安全有效的，38%的患者实现了pCR。³¹⁴PROTECT是一项正在进行的随机II期临床试验，目的是比较FOLFOX术前放化疗与紫杉醇和卡铂术前放化疗（同步放疗剂量均为41.4Gy）治疗可切除的II-III期食管和EGJ的SCC患者或腺癌患者。³¹⁵该试验将直接比较可切除的局部晚期食管癌或EGJ癌术前放化疗的两种标准治疗方案。我们非常鼓励参与本次试验（临床试验ID:[NCT02359968](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02359968)）。

其他推荐的术前放化疗方案包括氟尿嘧啶和顺铂（1类），^{316, 317}伊立替康和顺铂（2B类），³¹⁸以及紫杉醇和氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨[2B类]）。³¹⁹CALGB9781是一项前瞻性III期随机临床试验，I-III期食管癌患

者 (n=56) 进行术前氟尿嘧啶和顺铂放化疗联合手术 (n=30) 或单纯手术 (n=26)。³¹⁶中位随访6年后, 术前放化疗组的中位OS为4.5年, 而单纯手术组为1.8年 ($P = .002$)。接受术前放化疗的患者的5年OS也有改善 (39%vs.16%)。这项试验的结果反映了术前应用氟尿嘧啶和顺铂放化疗治疗食管癌的长期生存优势。伊立替康和顺铂在一项涉及44例局部晚期食管癌患者的单机构回顾性试验中显示中度活性。³¹⁸所有患者均行R0切除, pCR率为25%。中位DFS和OS分别为24个月和34个月, 3年OS率为46%。

有研究对食管SCC患者进行术前放化疗与单纯放化疗的比较。Stahl等人的一项试验中随机抽取172例食管鳞癌患者, 分别接受诱导化疗+术前放化疗+手术或诱导化疗+放化疗。虽然术前放化疗组2年PFS率 (64.3%) 优于单独放化疗组 (40.7%), 但OS没有差异。此外, 术前放化疗组的治疗相关死亡率显著高于单独放化疗组 (分别为12.8%vs.3.5%)。中位随访时间为10年的长期结果也显示, 两组患者的生存率无明显差异。

³²¹FFCD9102试验还表明, 在放化疗联合手术与单纯放化疗相比, 对初始放化疗治疗有效的局部晚期食管SCC患者益处不大。³¹⁷一项随机对照试验的荟萃分析比较了化疗加手术与单独化疗在至少T3和/或N+胸段食管癌患者 (93%有SCC) 中的疗效。³²²作者的结论是, 在局部晚期食管SCC中, 手术加放化疗对OS影响不大, 可能与较高的治疗相关死亡率相关。手术可延缓局部复发; 然而, 在纳入的研究中, 这一终点并没有明确的定义。相反, 一项分析FFCD9102试验中不符合随机分组的患者 (即对初始放化疗临床无反应的患者) 的长期结果的随访研究发现, 接受手术的临床无反应患者的中位OS较非手术患者更长 (分别为17个月vs.5.5个月)。³²³

最近的一项III期试验 (NEOCRTEC5010) 在局部晚期食管SCC患者中比较了术前放化疗加手术 (n=224) 与单纯手术 (n=227) 的安全性和生存结

局。³²⁴与单纯手术组相比, 术前放化疗组R0切除率高 (98.4%vs.91.2%; $P = 0.002$), 中位OS改善 (100.1个月vs.66.5个月; HR=0.71; 95%CI, 0.53-0.96; $P = 0.025$), DFS延长 (100.1个月vs.41.7月; HR=0.58; 95%CI, 0.43-0.78; $P < 0.001$)。两组之间的术后并发症发生率相似。该试验表明, 在局部晚期食管SCC患者中, 与单纯手术相比, 术前放化疗可改善生存期, 且毒性可接受。

术前序贯化疗与放化疗

在局部晚期食管癌和EGJ癌患者的临床试验中也对术前诱导化疗和同步放化疗进行了评估。³²⁵⁻³³³在一项III期研究中, Stahl等人在119例食管下段或EGJ局部晚期腺癌患者中比较了术前化疗 (氟尿嘧啶和顺铂) 与术前化疗加同步放化疗 (相同方案)。³²⁹患者被随机分为化疗+手术 (A组) 或化疗+放化疗+手术 (B组)。与A组相比, B组患者达到pCR的概率更高 (15.6%vs.2.0%), 切除时淋巴结无瘤率也较高 (分别为64.4%vs.37.7%)。B组患者的3年OS率也有所提高 (47.4%vs.27.7%)。尽管该研究因入组率低而提前关闭, 且未达到统计学显著性, 但与术前单独化疗相比, EGJ腺癌患者术前序贯化疗和放化疗有生存优势。

在一项II期研究中, 可切除的局部进展期胃癌和EGJ腺癌患者术前接受伊立替康和顺铂化疗, 然后同时接受相同方案的放化疗, 可获得中等的缓解率。³³⁰65%的患者实现了R0切除, 中位OS和精算2年生存率分别为14.5个月和35%。³³⁰另一项评估术前使用伊立替康联合顺铂化疗后同步放化疗的II期临床试验的pCR率 (16%) 相对较低, R0切除率 (69%)、PFS (15.2个月) 和OS (31.7个月) 与术前放化疗的II期临床试验相当或略差。³³²

在II期SAKK75/02试验中，术前多西他赛联合顺铂化疗后相同方案放化疗对SCC或食管腺癌患者有效（ $n=66$ ）。57例手术患者中，52例达到R0切除，中位OS和EFS分别为36.5个月和22.8个月。³³¹然而，另一项II期试验的结果表明相同方案术前放化疗前诱导化疗（奥沙利铂和氟尿嘧啶）未显著增加患者的pCR率，未延长OS。³³³因此，术前放化疗前的诱导化疗是可行的，可能适用于特定的患者。但这种方法有待III期随机临床试验进一步评价。

围手术期化疗

具有里程碑意义的III期MAGIC试验首次证实了胃食管癌围手术期化疗的生存获益。³³⁴该研究比较了表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶（ECF）围手术期化疗与单纯手术，确定围手术期化疗可改善非转移性II期及以上胃或EGJ腺癌患者的PFS和OS。在随机对照II/III期FLOT4试验中，Al-Batran等在可切除的非转移性胃或EGJ腺癌（ $\geq cT2$ 和/或N+）患者中比较了氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和多西他赛（FLOT）围手术期化疗与标准ECF方案。^{169, 295}在研究的II期部分，265例患者被随机分配接受3个术前和术后ECF周期（ $n=137$ ）或4个术前和术后FLOT周期（ $n=128$ ）。结果显示，FLOT达到pCR的患者明显高于ECF（16%；95%CI，10-23vs.6%；95%CI，3-11； $P=0.02$ ）。²⁹⁵此外，FLOT与发生至少一起3-4级不良事件的患者百分比降低相关，包括中性粒细胞减少、白细胞减少、恶心、感染、疲乏和呕吐（ECF组40%的患者vs.FLOT组25%的患者）。在试验的III期部分，716例患者随机接受FLOT（ $n=356$ ）或ECF（ $n=360$ ）。¹⁶⁹结果显示，与ECF组相比，FLOT组的中位OS增加（50个月vs.35个月；HR=0.77；95%CI，0.63-0.94）。两组发生严重化疗相关不良事件的患者百分比相同（ECF组27%vs.FLOT组27%）。因此，在这种情况下不应再推荐ECF。但

是，由于FLOT方案具有相当大的毒性，专家组建议将其用于体能状态良好的患者。对于大多数体能状态为良好至中度的患者，首选的围手术期方案是FOLFOX。

在FNCLCCACCORD07试验（ $n=224$ 例患者；75%为食管下段或EGJ腺癌）中，Ychou等人报告围手术期氟尿嘧啶联合顺铂化疗显著增加可切除癌症患者的根治性切除率、DFS和OS。²⁹⁴中位随访5.7年，围手术期化疗组患者5年OS率为38%，单纯手术组患者5年OS率为24%（ $P=0.02$ ）。相应的5年DFS率分别为34%和19%。尽管本试验因入组率低而提前终止，但专家组认为，围手术期氟尿嘧啶联合顺铂是局部晚期可切除食管癌或EGJ癌患者可行的治疗选择。

最近发表的III期NEO-AEGIS试验在377例食管或EGJ腺癌患者中直接比较了术前放化疗（CROSS方案）与围手术期化疗（改良MAGIC或FLOT方案）。³³⁵中位随访24.5个月，143例死亡（CROSS组70例，MAGIC/FLOT组73例），3年估计生存率分别为56%和57%（HR，1.02），表明无两种方式之间的生存差异。然而，术前放疗组所有病理学终点（pCR率、N0和R0切除状态）均更优。这些数据强烈提示围手术期化疗不劣于术前放化疗，使围手术期化疗成为局部区域腺癌患者可行的治疗选择。其他前瞻性试验的结果值得期待。

术前化疗

临床试验研究了局部晚期食管癌术前单独化疗的情况。^{296, 336-338}在Medical Research Council的OEO2试验中，802例潜在可切除的食管癌患者被随机分配到两周期术前氟尿嘧啶联合顺铂化疗联合手术组和单纯手术组。³³⁶术前化疗组中位生存期为16.8个月，而单纯手术组为13.3个月，

2年生存率分别为43%和34%。长期随访证实了术前氟尿嘧啶联合顺铂化疗的生存获益，术前化疗组5年生存率为23%，而单纯手术组为17.1% (HR=0.84; 95%CI, 0.72–0.98; $P=0.03$)。^{336, 337}Medical Research Council的OEO5试验在897例食管下段或EGJ腺癌患者中比较了术前化疗2周期氟尿嘧啶联合顺铂与4周期表柔比星、奥沙利铂和卡培他滨 (ECX) 联合手术的治疗方案。尽管使用ECX有延长PFS和DFS的趋势，但这并未转化为OS获益。²⁹⁶此外，ECX的毒性高于氟尿嘧啶联合顺铂 (47%vs.30%，3-4级毒性; $P<0.001$)。OEO2试验证明，术前接受氟尿嘧啶和顺铂化疗的患者2年生存率和中位生存时间增加。然而，另一项大型随机试验未能证明该方案的生存优势。在INT-113试验中，随机接受术前氟尿嘧啶联合顺铂或单独手术的可切除食管癌患者 (n=440) 在中位随访55.4个月后显示中位生存无差异 (14.9vs.16.1个月; $P=0.53$)。³³⁹本试验的长期结果证实，与单纯手术治疗的患者相比，术前接受过氟尿嘧啶联合顺铂治疗的患者5年OS无差异。³⁴⁰专家组并不强烈支持氟尿嘧啶联合顺铂作为最佳术前治疗策略，因此在指南中将其列为2B类建议。

根治性放化疗

鉴于CROSS试验中报告了紫杉醇联合卡铂联合作为术前放化疗方案的疗效和安全性，¹⁶⁸NCCN专家组还建议将该方案作为根治性放化疗的首选方案。在一项回顾性比较中，与顺铂联合伊立替康相比，紫杉醇联合卡铂的根治性放化疗在不可切除食管癌患者中观察到更好的OS、疾病特异性生存期、肿瘤局部控制和缓解率。³⁴¹FOLFOX方案以及氟尿嘧啶联合顺铂治疗也在临床试验中被证实为有效的根治性放化疗方案。在一项涉及早期食管SCC或腺癌 (cT1–cT3, N0–1, M0) 患者的随机试验 (RTOG85-01) 中，研究了氟尿嘧啶联合顺铂的放化疗与单独RT (均未切除) 的疗效。

^{262, 342}与仅接受RT的患者相比，接受放化疗患者的中位生存期 (14个月vs.9个月) 和5年OS (27%vs.0%) 均显著改善，预计8年和10年生存率分别为22%和20%。放化疗组作为首发失败部位为局部失败 (定义为局部持续存在加复发) 的发生率也较低 (47%vs.单纯RT 65%)。一项随访试验 (INT-0123) 比较了相同化疗方案 (氟尿嘧啶和顺铂) 使用的两种不同RT剂量。²⁸⁶在这项试验中，218例SCC (85%) 和腺癌 (15%) (cT1–cT4, N0–1, M0) 食管癌患者被随机分配到接受50.4Gy的标准RT剂量组或64.8Gy的高剂量组。在高剂量和标准剂量RT组之间，未观察到中位生存期 (13个月vs.18个月)、2年OS (31%vs.40%) 或局部区域失败 (56%vs.52%) 率的显著差异。最近的两项III期临床试验 (ARTDECO和CONCORDE [PRODIGE-26]) 也同样显示，放疗剂量上升超过50Gy对局部控制或生存率没有获益。^{275, 276}这些结果支持使用50~50.4Gy剂量的RT进行根治性放化疗。

在一项随机III期试验 (PRODIGE5/ACCORD17) 中，267例不可切除的食管癌或医学上不适合手术的患者随机接受FOLFOX方案或氟尿嘧啶联合顺铂方案的根治性放化疗。³⁰⁰FOLFOX组的中位PFS为9.7个月，而氟尿嘧啶联合顺铂组为9.4个月 ($P=0.64$)。³⁰⁰与氟尿嘧啶联合顺铂相比，尽管FOLFOX根治性放化疗与PFS获益无关，但研究者认为FOLFOX可能是不适合手术治疗局部食管癌患者更合适的选择。随访6个月后，最新的分析显示接受FOLFOX与接受氟尿嘧啶联合顺铂的根治性放化疗患者，健康相关生活质量无显著差异。³⁴³因此，FOLFOX和氟尿嘧啶加顺铂均为根治性放化疗的1类首选建议，尽管FOLFOX的治疗相关不良事件较少。

也有报道证实了采用其他化疗方案的根治性放化疗的疗效。^{301, 302, 344}在一项59例食管SCC患者的小型研究中，多西他赛联合顺铂的根治性放化疗达

到了较高的总缓解率 (ORR) (98.3%; 71%完全缓解) 和中位OS (23个月)。³⁰¹患者的3年局部PFS、总体PFS和OS率分别为60%、29%和37%。在一项II期试验中, 紫杉醇联合顺铂放疗耐受性良好, 19%的局部食管癌患者达到组织学完全缓解。³⁴⁴中位OS为24个月, 1、2和3年生存率分别为75%、50%和34%。因此, 顺铂联合多西他赛或紫杉醇是根治性放疗的推荐方案。伊立替康联合顺铂³¹⁸或紫杉醇联合氟尿嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨)³¹⁹的根治性放疗是2B类建议。

术后治疗

术前放疗和R0切除后有残留病变患者的首选建议是纳武利尤单抗 (1类)。³⁴⁵有关纳武利尤单抗的更多信息, 请参见下文的**靶向治疗**。卡培他滨联合奥沙利铂术后化疗的数据来自III期CLASSIC试验, 涉及II期或IIIB期胃癌患者。^{299, 346}在该研究中, 未接受术前治疗的患者被随机分配接受单纯胃切除术联合D2淋巴结清扫 (n=515) 或胃切除术联合D2淋巴结清扫术后化疗 (n=520)。中位随访34.2个月后, 与单纯手术 (59%) 相比, 卡培他滨联合奥沙利铂术后化疗显著改善了所有疾病分期的3年DFS (74%) ($P < 0.0001$)。³⁴⁶中位随访62.4个月后, 术后化疗组估计5年DFS率为68%, 对比于单纯手术DFS率53%; 相应的估计5年OS率分别为78%和69%。²⁹⁹基于这些数据, 该小组建议卡培他滨联合奥沙利铂作为未接受术前治疗的可切除食管癌或EGJ癌患者术后化疗的选择。专家小组还支持在这种情况下使用FOLFOX。

术后放疗

具有里程碑意义的INT-0116试验研究了术后化疗加放疗对可切除胃腺癌或EGJ腺癌患者生存的有效性。^{297, 298}在这项试验中, 556例患者 (IB-IV

期, M0期) 被随机分配到接受手术+术后化疗加放疗组 (n=281; 术后同步放疗前后采用同一方案, 氟尿嘧啶加亚叶酸) 和单纯手术组 (n=275)。²⁹⁸大多数患者为T3或T4期 (69%) 和淋巴结阳性 (85%)。中位随访5年, 单纯手术组的中位OS为27个月, 而术后化疗加放疗组为36个月 ($P = 0.005$)。术后化疗加放疗组的3年OS (50%vs.41%) 和无复发生存率 (RFS) (48%vs.31%) 也优于单纯手术组。放疗组作为首发失败部位的局部失败也有下降 (19%vs.29%)。中位随访10年后, 术后放疗患者生存率仍有改善。²⁹⁷此外, 回顾性分析的数据显示, 在未接受新辅助化疗的EGJ腺癌和阳性淋巴结患者 (n=211) 中, 根据INT-0116方案进行的术后放疗改善了根治性切除后的3年DFS率 (37%vs.单纯手术后的24%)。³⁴⁷

INT-0116试验的结果确定了术后放疗对未接受术前治疗的胃或EGJ腺癌患者的疗效。然而, 本试验中使用的化疗药物剂量与给药方式与3-4级血液学和GI毒性的发生率较高相关 (分别为54%和33%)。在分配至放疗组的281例患者中, 17%停止治疗, 3例患者死于放疗相关毒性, 包括肺纤维化、心脏事件和骨髓抑制。因此, 出于对毒性的考虑, 专家组不推荐INT-0116试验中使用的化疗药物的剂量和给药计划。请见诊疗路径中的**系统治疗原则-方案和给药计划**, 以了解对该方案的修改建议。

在另一项评价预后较差的食管和EGJ腺癌患者接受顺铂联合氟尿嘧啶术后放疗的试验中, 对于淋巴结阳性的T3或T4期患者, 预计4年OS、RFS、远处转移控制和局部区域控制率分别为51%、50%、56%和86%, 优于患者接受单独手术所观察到的结果。³⁴⁸最近对2165例食管癌患者的荟萃分析显示, 与术后非放疗治疗 (术后单纯化疗、术后单纯放疗或观察) 相比, 术后放疗显著改善OS, 并显著降低局部区域复发率。³⁴⁹然而, 这些

组之间的远处转移率没有差异。作者得出结论，术后放化疗具有显著的生存获益，并改善局部区域控制，毒性可耐受。但是，荟萃分析的结果应被视为提出假设，仍不能改变治疗标准。尽管对于淋巴结阳性的局部食管癌患者，增加术后放化疗与患者的生存获益相关，^{350, 351}但值得注意的是，至今仍没有随机试验对比术后放化疗与单纯手术在食管癌患者中的疗效。

局部晚期或转移性疾病的系统性全身治疗

一线治疗

系统性全身治疗可缓解局部晚期或转移性食管癌或EGJ癌患者的症状，改善生存和提高生活质量。³⁵²⁻³⁵⁴细胞毒双药方案因其低毒性，是晚期患者首选的一线治疗方案。细胞毒三药方案应仅用于PS评分良好且可接受定期毒性评估的患者。³⁵⁵因毒性发生率较低，奥沙利铂通常优选于顺铂。

对于HER2过表达的腺癌，应在一线化疗中加入曲妥珠单抗（首选与氟尿嘧啶和铂类药物联合[顺铂为1类；¹⁵⁷奥沙利铂为2A类]）。FDA批准的与曲妥珠单抗相似的生物制品（生物类似药）是一种合适的替代品。对于HER2过表达的腺癌患者也可在该方案中加入帕博利珠单抗。³⁵⁶而HER2阴性的疾病，对于PD-L1表达水平为CPS≥5（1类）或CPS<5（2B类）的腺癌，首选方案为纳武利尤单抗联合氟尿嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）和奥沙利铂，对于PD-L1表达水平为CPS≥10或CPS<10的腺癌或鳞癌（2B类），优选帕博利珠单抗联合氟尿嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）和顺铂（1类）或奥沙利铂。^{357, 358}有关曲妥珠单抗、纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的更多信息，请参见下文的**靶向治疗**。

HER2阴性患者的首选方案还包括氟尿嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）联合奥沙利铂³⁵⁹⁻³⁶¹或顺铂。^{359, 362-364}德国研究组开展的一项III期研究，在既往未经

治疗的晚期胃或EGJ腺癌患者（n=220）中比较了氟尿嘧啶联合顺铂方案与FOLFOX方案的治疗疗效。³⁵⁹结果显示，与氟尿嘧啶和顺铂（FLP）相比，FOLFOX的毒性发生率显著降低，中位PFS有改善的趋势（5.8个月vs.3.9个月； $P = .77$ ）。然而，两组的中位OS无明显差异（分别为10.7个月vs.8.8个月）。在65岁以上患者（n=94）中，与FLP方案相比，FOLFOX方案的缓解率（41.3%vs.16.7%； $P = 0.12$ ）、治疗失败时间（5.4个月vs.2.3个月， $P < .001$ ）、PFS（6.0vs.3.1个月； $P = .029$ ）和OS（13.9vs.7.2个月）显著改善。因此，与氟尿嘧啶和顺铂相比，FOLFOX的毒性降低，疗效相似，并在老年患者中可能提高疗效。

根据一些晚期胃癌患者的研究而推荐将铂类药物联合卡培他滨作为一线治疗方案。^{361, 364-366}荟萃分析结果表明，对于晚期胃食管癌患者，卡培他滨为基础的联合治疗相较于氟尿嘧啶为基础的联合治疗OS获益，但两组之间PFS无显著差异。³⁶⁷因此，卡培他滨和奥沙利铂也是晚期食管癌或EGJ癌患者一线治疗的优选方案。GO2III期试验证明，在老年和/或体弱的晚期胃食管癌患者（n=514）中，低剂量卡培他滨和奥沙利铂方案（标准剂量的60%）在PFS方面具有非劣效性，且毒性更低、总体治疗疗效更好。³⁶⁸因此，对于患有晚期或转移性疾病的老年和/或体弱患者，推荐该低剂量方案作为标准剂量的卡培他滨联合奥沙利铂的替代方案。有关该方案的建议修改，请参见**系统治疗原则-方案和剂量**。

在纳入晚期或转移性胃食管交界部癌患者的临床试验中，探索了伊立替康为基础的方案作为一线治疗的可行性。³⁶⁹⁻³⁷⁵随机III期研究结果表明，对于晚期胃或EGJ腺癌患者（n=337），氟尿嘧啶和伊立替康（FOLFIRI）在PFS方面不劣于顺铂和氟尿嘧啶（CF），但在OS或疾病进展时间方面并非如此。³⁷⁰且FOLFIRI方案的毒性发生率更低。最近的一项III期试验（法国组间

研究) 比较了FOLFIRI与ECF作为晚期或转移性胃或EGJ腺癌患者 (n=416) 一线治疗的疗效。³⁷⁵中位随访31个月后, FOLFIRI组的中位治疗失败时间明显长于ECF组 (5.1个月vs.4.2个月; $P=0.008$)。³⁷⁵然而, 两组中位PFS (5.3个月vs.5.8个月; $P=0.96$)、中位OS (9.5个月vs.9.7个月; $P=0.95$) 或缓解率 (39.2%vs.37.8%) 无显著差异。重要的是, FOLFIRI的毒性低于ECF, 耐受性优于ECF。因此, FOLFIRI可推荐为晚期或转移性食管或EGJ腺癌患者的一线治疗选择。

多西他赛、顺铂和氟尿嘧啶 (DCF) 在局部晚期或转移性胃食管癌患者也是可行的。^{376, 377}一项国际III期研究 (V325) 将445例未经治疗的晚期胃癌或EGJ癌患者随机分配至接受DCF或CF方案治疗, 结果显示在CF方案基础上加用多西他赛可显著改善疾病进展时间、OS和ORR。³⁷⁷然而, 应用DCF方案的毒性发生率更高, 包括骨髓抑制和感染并发症。³⁷⁷与V325研究中评估的DCF方案相比, 临床试验结果表明剂量改良的DCF方案可在晚期胃食管癌患者中提高安全性。³⁷⁸⁻³⁸¹因此, 考虑到毒性影响, 应使用剂量调整的DCF或其他DCF调整方案作为标准DCF方案的一线治疗替代方案。一线治疗的其他推荐方案包括紫杉醇联合顺铂或卡铂、³⁸²⁻³⁸⁴多西他赛联合顺铂、^{376, 385}或单药氟尿嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨)、^{363, 386, 387}多西他赛、^{352, 388}或紫杉醇。^{389, 390}多西他赛、卡铂和氟尿嘧啶³⁸¹是2B类推荐。

二线 and 后续治疗

二线或后续治疗方案的选择取决于既往治疗和患者一般情况。纳武利尤单抗是食管SCC二线或后续治疗的首选药物 (1类)。³⁹¹帕博利珠单抗是PD-L1表达水平为CPS \geq 10的食管SCC的首选二线治疗 (1类)。³⁹²雷莫西尤单抗 (EGJ腺癌为1类; 食管腺癌为2A类) 联合紫杉醇 (首选) 或作为单药也

是二线或后续治疗的推荐治疗选择。^{393, 394}Fam-trastuzumabderuxtecan-nxki是既往接受过以曲妥珠单抗为基础治疗的HER2过表达腺癌患者的二线治疗选择。³⁹⁵有关雷莫西尤单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和Fam-trastuzumabderuxtecan-nxki的更多信息, 请参见下文的**靶向治疗**。

单药多西他赛、^{352, 388}紫杉醇^{389, 390, 396}和伊立替康^{353, 396-398}也是二线或后续治疗的1类首选治疗。在一项随机III期试验 (COUGAR-02) 中, 与积极控制症状的姑息治疗相比, 多西他赛单药治疗组的12个月OS显著延长 (分别为5.2个月vs.3.6个月; HR=0.67; $P=0.01$)。³⁵²一项针对晚期胃癌患者对比二线紫杉醇治疗和伊立替康治疗的随机III期试验发现, 两组的OS相似 (紫杉醇组9.5个月vs.伊立替康组8.4个月; HR=1.13; $P=0.38$)。³⁹⁶

如果既往未用于一线治疗, FOLFIRI方案是二线治疗的优选且安全。^{397, 399, 400}一项II期试验探讨了FOLFIRI在难治性或复发性食管癌或胃癌患者 (n=40) 中的疗效和安全性, 结果显示ORR为29%, 中位OS为6.4个月。另一项II期试验报告了类似的结果, 晚期胃癌患者 (n=59) 接受FOLFIRI二线治疗, ORR为20%, OS为6.7个月。³⁹⁷此外, 在对多西他赛化疗耐药的转移性胃癌或EGJ癌患者中, FOLFIRI也是一种有效和安全的治疗选择。⁴⁰¹在此研究中, ORR为22.8%, 中位PFS和OS分别为3.8个月和6.2个月。最常见的3-4级毒性为中性粒细胞减少 (28.5%) 和腹泻 (14.5%)。

根据全球III期TAGS试验的结果, 曲氟尿苷替匹嘧啶方案于2019年获得FDA批准, 用于既往接受过治疗的复发性或转移性胃癌和EGJ腺癌,⁴⁰²该试验中507例既往接受过多线治疗的转移性胃癌或EGJ癌患者按2:1随机分配至接受

氟尿苷替匹嘧啶加最佳支持治疗组 (n=337) 或安慰剂加最佳支持治疗组 (n=170)。⁴⁰³此研究报告, 与安慰剂相比, 曲氟尿苷替匹嘧啶方案的中位OS改善了2.1个月 (5.7vs.3.6个月) (HR=0.69; 95%CI, 0.56-0.85; $P=0.0003$)。曲氟尿苷替匹嘧啶组的PFS也显著延长 (2.0vs.1.7个月; HR=0.57; 95%CI, 0.47-0.70; $P<0.0001$)。最常见的与曲氟尿苷替匹嘧啶方案相关的3-4级毒性为中性粒细胞减少 (38%)、白细胞减少 (21%)、贫血 (19%) 和淋巴细胞减少 (19%)。年龄 ≥ 65 岁的患者中度肾损害的发生率高于总体研究人群 (31%vs.17%)。⁴⁰⁴在亚组分析中显示, 转移性EGJ腺癌患者 (n=145) 的中位OS和PFS改善, 毒性相似。⁴⁰⁵推荐曲氟尿苷替匹嘧啶作为复发性或转移性EGJ腺癌患者三线或后续治疗的1类治疗。然而, 曲氟尿苷替匹嘧啶未出现任何部分或完全缓解, 并且会导致3-4级毒性的发生。因此, 这种治疗方案应被考虑用于肿瘤体积较小的高度选择的EGJ腺癌患者群体, 这些患者症状轻微或没有症状, 并且能够吞服药片。

二线或后续治疗的其他推荐方案包括伊立替康和顺铂、^{360, 369}雷莫西尤单抗联合伊立替康⁴⁰⁶或FOLFIRI⁴⁰⁷以及伊立替康和多西他赛 (2B类)。³⁷²在某些情况下可选用如下方案, 包括帕博利珠单抗^{163, 165, 408}或 dostarlimab-gxly⁴⁰⁹用于MSI-H/dMMR的肿瘤, 帕博利珠单抗用于TMB-H (≥ 10 个突变/兆碱基) 的肿瘤,⁴¹⁰以及恩曲替尼或拉罗替尼用于NTRK基因融合阳性的肿瘤。^{411, 412}有关帕博利珠单抗、dostarlimab-gxly、恩曲替尼和拉罗替尼的更多信息, 请参见下文的**靶向治疗**。

靶向治疗

目前, 几种靶向治疗药物包括曲妥珠单抗、帕博利珠单抗/纳武利尤单抗和恩曲替尼/拉罗替尼已被FDA批准治疗晚期食管癌和EGJ癌。曲妥珠单抗治

疗应用于HER2过表达人群。¹⁴¹帕博利珠单抗/纳武利尤单抗治疗基于通过PCR/NGS检测MSI或通过IHC检测MMR, 通过IHC检测PD-L1表达或通过NGS检测高TMB。^{163, 165, 357, 408, 410, 413, 414}原肌球蛋白受体激酶 (TRK) 抑制剂恩曲替尼和拉罗替尼治疗基于检测NTRK基因融合。^{415, 416}当用于检测的组织有限或患者无法接受传统活检时, 可在CLIA批准的实验室通过经验证的NGS检测进行全面的基因组分析, 以鉴别ERBB2扩增、MSI状态、MMR缺陷、TMB和NTRK基因融合。应首先考虑应用IHC/ISH/定向PCR, 然后酌情进行NGS检测。

曲妥珠单抗

ToGA研究是第一个评估曲妥珠单抗在HER2过表达晚期胃和EGJ腺癌中的疗效和安全性的随机前瞻性III期临床试验。¹⁵⁷在这项研究中, 594例HER2过表达、局部晚期、复发性或转移性胃或EGJ腺癌患者随机分配至接受曲妥珠单抗联合化疗 (顺铂联合氟尿嘧啶或卡培他滨) 组或单独化疗组。¹⁵⁷ 研究中大多数为胃癌患者 (曲妥珠单抗组为80%, 化疗组为83%)。两组中位随访时间分别为19个月和17个月。结果显示对于HER2过表达阳性患者, 在化疗基础上加用曲妥珠单抗可显著改善中位OS (分别为13.8个月和11个月; $P=0.046$)。本研究证实了曲妥珠单抗联合顺铂和氟尿嘧啶可作为HER2过表达转移性胃食管腺癌患者的标准治疗。在事后的亚组分析中显示, 化疗方案中加曲妥珠单抗在IHC2+和FISH阳性或IHC3+肿瘤患者 (n=446; 16个月vs.11.8个月; HR=0.65) 中进一步改善OS, 较IHC0或1+和FISH阳性患者 (n=131; 10个月vs.8.7个月; HR=1.07) 显著。

II期HERXO试验评估了曲妥珠单抗联合卡培他滨和奥沙利铂作为HER2过表达晚期胃或EGJ腺癌患者 (n=45) 一线治疗的疗效。⁴¹⁷中位随访时间为

13.7个月时，PFS和OS分别为7.1和13.8个月，8.9%、37.8%和31.1%的患者达到完全缓解、部分缓解和疾病稳定。最常见的≥3级不良事件为腹泻（26.6%）、疲乏（15.5%）、恶心（20%）和呕吐（13.3%）。在一项纳入34例HER2过表达的转移性胃或EGJ腺癌患者的回顾性研究中，曲妥珠单抗联合改良FOLFOX方案（mFOLFOX6）与顺铂加氟尿嘧啶方案相比，提高了既往未经治疗的HER2过表达肿瘤患者的耐受性。⁴¹⁸该方案的ORR为41%，中位PFS和OS分别为9.0个月和17.3个月。最常见的3-4级毒性为中性粒细胞减少（8.8%）和神经病变（17.6%）。这些结果表明对于HER2过表达阳性的胃食管癌患者，曲妥珠单抗联合卡培他滨和奥沙利铂或联合改良FOLFOX是安全有效的方案。因此，HER2过表达腺癌患者应在一线化疗的基础上加用曲妥珠单抗联合氟尿嘧啶和铂类药物（由于毒性较低，奥沙利铂优于顺铂）。FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的适当替代品。曲妥珠单抗可与其他化疗药物联合用于一线治疗，但不应用于二线治疗。⁴¹⁹

基于对KEYNOTE-811研究中的首先入组的264例患者的中期分析，对于HER2过表达的腺癌患者，在一线氟尿嘧啶、铂类药物和曲妥珠单抗的基础上加用帕博利珠单抗与安慰剂组比较，提高了ORR（74%vs.52%； $P=0.0001$ ），改善了中位缓解持续时间（10.6个月vs.9.5个月）。³⁵⁶

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki是一种抗体药物偶联物，由曲妥珠单抗和细胞毒性拓扑异构酶I抑制剂组成，通过可裂解的基于四肽的连接子连接。在II期DESTINY-Gastric01试验中评估了fam-trastuzumab deruxtecan-nxki治疗晚期或转移性胃或EGJ腺癌的疗效和安全性，该研究纳入了188例既往至少接受过二线治疗（包括曲妥珠单抗）后疾病进展的

患者。³⁹⁵患者以2:1的比例随机分配至接受Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki组或医生选择的化疗（紫杉醇或伊立替康）组。接受Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki治疗组经证实的客观缓解率为40.5%，而接受化疗组为11%。Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki组OS（12.5vs.8.4个月； $P=0.0097$ ），中位PFS（5.6vs.3.5个月）和缓解持续时间（11.3vs.3.9个月）也高于化疗组。在此研究中，Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki组毒性发生率高于化疗组。最常见的不良事件（≥3级）为中性粒细胞计数降低（Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki组为51%，化疗组为24%）、贫血（分别为38%和23%）和白细胞计数降低（21%和11%）。12例患者发生Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki相关间质性肺疾病或非感染性肺炎，导致1例药物相关死亡（肺炎所致）。医生选择化疗组未发生药物相关死亡。FDA已批准Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki用于HER2过表达肿瘤患者的二线或后续治疗。因此，Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki可用作既往基于曲妥珠单抗的治疗方案失败后HER2过表达腺癌患者的二线或后续治疗选择。但是应谨慎筛选应用人群并密切监测患者是否出现严重毒性。

雷莫西尤单抗

雷莫西尤单抗是一种VEGFR-2抗体，在两项纳入了既往接受过治疗的晚期或转移性胃食管癌患者的III期临床试验中均显示出良好的治疗效果。^{393, 394}一项国际随机多中心III期试验（REGARD）结果表明雷莫西尤单抗在一线化疗后进展的晚期胃或EGJ腺癌患者中生存获益。³⁹³在此研究中，355例患者随机接受雷莫西尤单抗（ $n=238$ ）或安慰剂（ $n=117$ ）治疗。雷莫西尤单抗组的中位OS为5.2个月，而安慰剂组为3.8个月（ $P=.047$ ）。雷莫西尤单抗组的高血压发生率高于安慰剂组（16%vs.8%），而其他不良事

件的发生率相似。

国际III期RAINBOW试验评估了紫杉醇联合或不联合雷莫西尤单抗在一线化疗后进展的转移性胃或EGJ腺癌患者 (n=665) 中的疗效。³⁹⁴随机分配至接受雷莫西尤单抗联合紫杉醇治疗组的患者 (n=330) 的中位OS (9.63个月) 显著长于接受紫杉醇单药治疗的患者 (n=335; 7.36个月; $P < 0.0001$)。两组中位PFS分别为4.4个月和2.86个月, ORR为28%、6% ($P = 0.0001$)。雷莫西尤单抗加紫杉醇组中性粒细胞减少和高血压更常见。暴露-反应分析显示, 在两项研究中, 雷莫西尤单抗是OS和PFS的显著预测因子。⁴²⁰基于这两项研究的结果, FDA批准雷莫西尤单抗 (单药或联合紫杉醇) 用于治疗一线铂类或氟嘧啶类为基础的化疗后复发或进展的晚期胃或EGJ腺癌患者。指南推荐雷莫西尤单抗单药 (EGJ腺癌为1类; 食管腺癌为2A类) 或与紫杉醇 (首选) 联合作为晚期或转移性食管或EGJ腺癌患者二线或后续治疗的治疗选择。^{393, 394}

雷莫西尤单抗联合FOLFIRI可作为晚期食管或EGJ腺癌患者二线治疗或后续治疗的选择。一项多中心回顾性研究纳入了29例接受FOLFIRI加雷莫西尤单抗作为二线治疗的晚期胃或EGJ腺癌患者, ORR为23%, 疾病控制率为79%。⁴⁰⁷患者的中位PFS为6个月, 中位OS为13.4个月。6个月和12个月的OS率分别为90%和41%。未观察新发毒性, 因此FOLFIRI加雷莫西尤单抗是雷莫西尤单抗加紫杉醇方案的安全、无神经毒性的替代方案。雷莫西尤单抗联合伊立替康也是晚期腺癌患者二线或后续治疗的选择。⁴⁰⁶

在国际III期RAINFALL试验中, 加用雷莫西尤单抗可能不会降低初治转移性胃食管腺癌患者的疾病进展或死亡风险。因此, 目前不建议在一线化疗的基础上加用雷莫西尤单抗。⁴²¹

纳武利尤单抗

纳武利尤单抗是一种单克隆PD-1抗体, 于2021年4月获得FDA批准, 联合氟嘧啶和铂类为基础的化疗, 用于晚期或转移性食管或EGJ腺癌患者的一线治疗。⁴²²此次批准是基于III期Checkmate-649试验的结果, 该研究将1581例既往未经治疗的HER2阴性、不可切除的胃、EGJ或食管腺癌患者随机分配至接受单纯化疗或纳武利尤单抗联合化疗 (卡培他滨和奥沙利铂或改良FOLFOX)。³⁵⁷在PD-L1CPS为 ≥ 5 (n=955) 患者中, 在化疗基础上加用纳武利尤单抗相比单纯化疗显著改善了OS (14.4vs.11.1个月; HR, .71; $P < .0001$) 和PFS (7.7vs.6个月; HR, .68; $P < .0001$)。其他结果还显示, 在PD-L1 CPS ≥ 1 的患者 (n=1296; OS=14vs.11.3个月, HR=0.77; PFS=7.5vs.6.9, HR=0.74) 和所有参与随机分配患者 (OS=13.8vs.11.6, HR=0.8; PFS=7.7vs.6.9, HR=0.78) 中, OS和PFS均有一定程度的改善。在所有患者中, 59%纳武利尤单抗联合化疗组患者和44%单纯化疗组的患者出现3-4级治疗相关不良事件。两组中最常见的任何级别治疗相关不良事件为恶心、腹泻和周围神经病变。纳武利尤单抗联合化疗组有16例发生治疗相关死亡, 而单纯化疗组为4例。因此, 对于PD-L1表达水平CPS ≥ 5 (1类) 或 < 5 (2B类) 的HER2阴性食管或EGJ腺癌患者, 纳武利尤单抗联合基于氟嘧啶和奥沙利铂为基础的化疗是首选一线方案。

2021年5月, 纳武利尤单抗获批用于术前接受过放化疗的完全切除的食管或EGJ伴病理残留的患者。⁴²³此次批准是基于III期Checkmate-577试验的结果, 该研究评估了纳武利尤单抗 (N=532) 与安慰剂 (N=262) 在此类人群中的安全性和疗效。³⁴⁵中位随访24.4个月后, 纳武利尤单抗组的中位DFS显著长于安慰剂组 (22.4vs.11个月; HR, .69; $P < .001$)。无论PD-

L1表达水平如何，均观察到纳武利尤单抗的DFS获益。纳武利尤单抗组3-4级不良事件发生率为13%，安慰剂组为6%。纳武利尤单抗组最常见的不良事件为疲乏、皮疹、肌肉骨骼疼痛和瘙痒。对于接受术前放化疗及R0切除但因存在病理残留而又高复发风险患者，术后接受纳武利尤单抗是一种新的有效治疗选择。

FDA还于2020年6月批准纳武利尤单抗用于治疗既往接受过氟嘧啶和铂类为基础的化疗后不可切除的晚期、复发性或转移性食管SCC患者。⁴²⁴此次批准是基于国际III期ATTRACTION-3试验的结果，该研究在难治性或对至少一种基于氟嘧啶和铂类的方案不耐受的晚期食管SCC患者中，比较了纳武利尤单抗与化疗的疗效。³⁹¹患者（n=419）以1:1的比例随机接受纳武利尤单抗治疗或研究者选择的化疗（多西他赛或紫杉醇）。与接受化疗的患者相比，接受纳武利尤单抗的患者中位OS显著改善（10.9vs.8.4个月； $P=0.019$ ）。重要的是，无论肿瘤PD-L1表达水平如何，均观察到OS获益。纳武利尤单抗组的ORR为19.3%，化疗组为21.5%，中位缓解持续时间分别为6.9和3.9个月。纳武利尤单抗组18%的患者发生3-4级治疗相关不良事件，最常见的是贫血，化疗组为63%，最常见的是中性粒细胞计数降低。因与化疗相比，纳武利尤单抗显著改善OS且安全，因此在此类人群中为1类推荐，并且是既往接受过治疗的晚期食管SCC患者的一种新的有效的二线治疗选择。

帕博利珠单抗

帕博利珠单抗是一种单克隆PD-1抗体，2017年获得FDA批准，用于治疗既往治疗进展且无满意替代治疗选择的不可切除或转移性MSI-H或dMMR实体瘤患者。⁴²⁵这是首个不依据于组织和部位诊断批准的药物，

其数据来自5个多中心单臂临床试验的149例MSI-H/dMMR癌症患者（90例结直肠癌）。^{163, 165, 408}ORR为39.6%，在帕博利珠单抗治疗有效的患者中，78%患者的缓解持续时间 ≥ 6 个月。有11例完全缓解，48例部分缓解，且ORR与肿瘤类型无关。因此，帕博利珠单抗是MSI-H/dMMR胃食管癌患者的二线或后续治疗选择。

2019年，基于KEYNOTE-180和KEYNOTE-181试验的结果，FDA批准帕博利珠单抗用于PD-L1表达水平为CPS ≥ 10 的食管SCC的二线治疗。⁴²⁶II期单臂KEYNOTE-180试验评估了121例接受二线或多线治疗后进展的患者接受帕博利珠单抗单药治疗的疗效，入组患者ORR为9.9%。⁴²⁷食管SCC患者（n=63）的ORR为14.3%，腺癌患者（n=58）为5.2%，PD-L1阳性患者（n=58）为13.8%，PD-L1阴性患者（n=63）为6.3%。总体而言，12.4%的患者发生3-5级治疗相关不良事件，5例患者因毒性而停止治疗。长期随访结果显示帕博利珠单抗在该治疗人群中可持久临床获益。⁴²⁸这些结果证明了帕博利珠单抗在既往接受过多线治疗的PD-L1高表达食管SCC中的疗效和耐受性。III期KEYNOTE-181试验在628例晚期SCC或食管腺癌或EGJ患者中对比了帕博利珠单抗与研究者的化疗（多西他赛、紫杉醇或伊立替康）作为二线治疗的疗效。患者（401例SCC患者和222例PD-L1 CPS ≥ 10 患者）随机分配至接受帕博利珠单抗治疗组或化疗组，随机化按组织学（SCCvs.腺癌）和地区（亚洲vs.世界其他地区）分层。与化疗相比，在PD-L1 CPS ≥ 10 食管SCC患者中，帕博利珠单抗显著改善中位OS（9.3vs.6.7个月； $P=0.007$ ）和12个月OS率（43%vs.20%）。帕博利珠单抗组发生3-5级治疗相关不良事件发生率低于化疗组（18%vs.41%）。基于这些数据，对于PD-L1表达水平为CPS ≥ 10 的晚期食管SCC患者，帕博利珠单抗是二线治疗首选（1类）。

2020年6月，FDA批准帕博利珠单抗用于既往治疗进展且无满意替代治疗选择的转移性TMB-H实体瘤（由FDA批准的检测证实）。⁴²⁹此项批准是基于KEYNOTE-158试验，研究回顾性分析了102例被鉴定为TMB-H的肿瘤患者。⁴¹⁰ORR为29%，完全缓解率为4%。中位缓解持续时间未达到，50%患者缓解持续时间为24个月或更长。基于这些数据，帕博利珠单抗可能用于TMB-H胃食管癌患者的二线或后续治疗。然而需要注意的是，KEYNOTE-158试验中未纳入胃食管癌患者。

FDA于2021年3月批准帕博利珠单抗联合氟嘧啶和铂类化疗作为局部晚期或转移性食管或EGJ癌患者的一线治疗。⁴³⁰此次批准是基于III期KEYNOTE-590试验的数据，该研究对749例既往未接受过治疗、局部晚期或转移性食管SCC，食管腺癌或EGJ腺癌患者，随机分组至接受帕博利珠单抗加化疗组或安慰剂加化疗组。³⁵⁸在中位随访22.6个月时，帕博利珠单抗加化疗组可观察到OS和PFS的显著改善。在SCC和PD-L1CPS≥10的患者中，帕博利珠单抗组的中位OS为13.9个月，化疗组为8.8个月（HR，0.57； $P < 0.0001$ ），SCC患者中分别为12.6个月与9.8个月（HR，0.72； $P = 0.0006$ ），PD-L1表达≥10的患者分别为13.5个月和9.4个月（HR=0.62； $P < 0.0001$ ），以及所有患者中分别为12.4个月和9.8个月（HR，0.73； $P < 0.0001$ ）。在SCC（6.3vs.5.8个月；HR，0.65； $P < 0.0001$ ）、PD-L1 CPS≥10（7.5vs.5.5个月；HR，0.51； $P < 0.0001$ ）和所有患者（6.3vs.5.8个月；HR，0.65； $P < 0.0001$ ）中，帕博利珠单抗加化疗组的PFS也优于安慰剂加化疗组。接受帕博利珠单抗治疗的患者中最常见的不良事件为恶心、便秘、腹泻、呕吐、口腔炎、疲乏、食欲下降和体重减轻。帕博利珠单抗治疗组中72%的患者和安慰剂治疗组中68%的患者发生了≥3级治疗相关不良事件。基于这些结果，帕博利珠单抗加氟嘧

啶和铂类药物化疗可用于PD-L1表达水平CPS≥10（与顺铂联合，1类）或<10（2B类）的SCC或腺癌患者的一线治疗。

帕博利珠单抗治疗胃食管癌的其他试验正在进行中。请访问<https://keynoteclinicaltrials.com>获取更多关于正在进行的帕博利珠单抗治疗胃癌、食管癌或EGJ癌患者的KEYNOTE试验的信息。

Dostarlimab-gxly

抗PD-1抗体Dostarlimab-gxly于2021年8月获FDA批准，用于治疗dMMR复发或既往治疗期间或治疗后发生进展、无满意的替代治疗选择且既往未接受过PD-1或PD-L1抑制剂治疗的晚期实体瘤患者。⁴³¹该批准基于非随机III期多队列GARNET试验的数据，该试验在209例既往未接受过PD-1、PDL-1或CTLA4抑制剂的dMMR实体瘤患者中评价了Dostarlimab-gxly的安全性和抗肿瘤活性。^{409, 432}大多数患者患有子宫内膜癌或GI肿瘤。ORR为42%，完全缓解率为9%，部分缓解率为33%，中位缓解持续时间为35个月。最常见的治疗相关不良事件为疲乏、贫血、腹泻和恶心。此外还发生了免疫治疗相关不良事件，包括肺炎、结肠炎、肝炎、内分泌病、肾炎和皮肤毒性。基于这些数据，dostarlimab-gxly可用于MSI-H/dMMR胃食管肿瘤患者的二线或后续治疗。

恩曲替尼和拉罗替尼

基因融合涉及*NTRK1*、*NTRK2*或*NTRK3*编码TRK融合蛋白（TRKA、TRKB、TRKC），其激酶功能增强，并参与多种实体瘤的发生，包括头颈部、甲状腺、软组织、肺和结肠。^{412, 433}尽管认为在胃食管癌中极为罕见，但一份病例报告提供的证据表明*NTRK*基因融合确实发生在胃腺癌中，并可能与侵袭性表型有关。⁴³⁴⁻⁴³⁶食管癌或EGJ癌中*NTRK*基因融合的

病例报告尚未发表。

2018年，FDA加速批准TRK抑制剂拉罗替尼用于治疗携带*NTRK* 融合基因且无已知获得性耐药突变、有转移或手术切除可能导致重度并发症、无满意替代治疗或治疗后癌症进展的成人和儿童（≥12岁）实体瘤患者。⁴¹⁶此次FDA批准基于3项多中心单臂临床试验的数据，具有明确的*NTRK* 基因融合的癌症患者被前瞻性的纳入以下三个方案之一：纳入成人的I期试验（LOXO-TRK-14001）、纳入儿童的I-II期试验（SCOUT）和纳入青少年和成人的II期试验（NAVIGATE）。⁴¹²这3个方案共入组55例携带*NTRK*融合基因的不可切除或转移性实体瘤患者，其在全身治疗后出现疾病进展并接受拉罗替尼治疗。最常见的癌症类型为唾液腺肿瘤（22%）、软组织肉瘤（20%）、婴儿纤维肉瘤（13%）和甲状腺癌（9%）。3项试验的ORR为75%，完全缓解率为22%。中位随访9.4个月时，86%缓解患者续拉罗替尼治疗或接受根治性手术。在1年时，71%的患者仍评估为缓解状态，55%的患者未发生进展。73%的患者的缓解持续时间≥6个月，63%的患者≥9个月，39%的患者≥12个月。数据分析时，中位缓解持续时间和PFS尚未达到。不良事件主要为1级，最常见的是天门冬氨酸氨基转移酶（AST）水平升高、呕吐、便秘和头晕。SCOUT（临床试验ID：[NCT02637687](#)）和NAVIGATE（临床试验ID：[NCT02576431](#)）试验仍在积极招募*NTRK*基因融合的肿瘤患者。

2019年，FDA批准了第二种TRK抑制剂恩曲替尼用于与拉罗替尼相同的适应症，以及用于*ROS1* 阳性的转移性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者。⁴¹⁵恩曲替尼用于治疗*NTRK* 基因融合肿瘤的批准是基于3项多中心、单臂、I期和II期临床试验的数据。共54例≥18岁转移性或局部晚期*NTRK* 基因融合实体瘤患者入组这3个方案之一（ALKA-372-001、STARTRK-1或

STARTRK-2）。⁴¹¹最常见的癌症类型为肉瘤、NSCLC、乳腺样分泌性癌、乳腺癌、甲状腺癌和结直肠癌。3项研究的ORR为57%，完全缓解率为7%。68%的患者缓解持续时间≥6个月，45%的患者的缓解持续时间≥12个月。中位缓解持续时间为10个月。最常见的3-4级治疗相关不良事件为体重增加和贫血，而与治疗相关的最常见严重不良事件为神经系统疾病。STARTRK-2（临床试验ID：[NCT02568267](#)）仍在积极招募*NTRK*基因融合的肿瘤患者。基于这些数据，对于*NTRK* 基因融合的胃食管癌患者，建议将恩曲替尼和拉罗替尼作为二线或后续治疗选择。

治疗指南

食管癌和EGJ肿瘤患者的管理需要几个学科的专业知识，包括肿瘤外科学、肿瘤内科学、胃肠病学、放射肿瘤学、放射学和病理学。此外，营养支持、社会工作者、护士、姑息治疗专家和其他支持学科的存在也是需要的。因此，专家组从根本上就相信，鼓励所有学科的成员共同参与，对食管胃肿瘤患者做出多学科治疗决策。多学科专家组提出的建议可作为患者主治医师团队的参考。更多信息见[食管胃癌多学科治疗原则](#)。

检查

新诊断的患者应接受完整的病史询问和体格检查、全血细胞计数（CBC）、血生化检测和上消化道内镜及原发肿瘤活检。病理结果是正确诊断SCC或腺癌的必要条件；如适用，应明确记录肿瘤累及胃食管交界区（EGJ）和贲门的程度。同时应进行胸部和腹部的CT扫描（口服和静脉造影剂）。当有临床指征时，应进行盆腔增强CT扫描。如果转移性疾病不明显，建议进行EUS和从颅底到大腿中部的FDG-PET/CT评估。ER对于早期癌症（T1a或T1b）的准确分期至关重要；早期癌症可以通过ER进行最佳

诊断。ER也可能对早期疾病有治疗作用。转移性疾病的活检应根据临床需要进行。评估Siewert肿瘤类型也应包括在所有EGJ腺癌患者的诊断检查中。^{74, 75}如果肿瘤位于气管隆突或隆突以上，且无转移性疾病的证据，应进行支气管镜检查（包括任何异常情况的活检和冲洗液的细胞学检查）。对于无法进行上消化道可视化检查的患者，可选择上消化道钡餐双重造影。建议对所有患者进行营养评估和咨询，以及戒烟建议、咨询和药物治疗（如有指征）。

如果发现或怀疑有转移性疾病，建议在诊断时进行MSI和PD-L1检测。如果发现或怀疑有转移性腺癌，建议进行HER2检测。可以考虑通过一个有效的检测方法进行NGS。本指南还建议筛查食管癌或EGJ癌的家族史。对于有家族史或已知与食管癌和EGJ癌相关的高危综合征的患者，建议转诊给癌症遗传学专家。更多信息见*诊疗路径中的食管和食管胃交界部 (EGJ) 癌遗传风险评估原则*。

初步检查可将患者分为两个临床阶段组：

- 局限期肿瘤：I-IVA期（除外T4b或不可切除N3病变）
- 转移性肿瘤：IVA期（仅包括T4b或不可切除N3病变）及IVB期

进一步评估

为了解患者身体状况、对大手术的耐性以及切除的可行性，有必要进行进一步评估。这些评估可能包括肺功能检查、心脏检查及营养评估。如果没有转移性疾病的证据，对EGJ腺癌患者可选择性行腹腔镜检查。如果计划将结肠间置术作为手术的一部分，可能需要完善结肠镜检查。只有在计划进行结肠间置术的选定患者中，才应考虑进行肠系膜上动脉血管造影。

进一步评估可将局部肿瘤患者分为以下几组：

- 可手术患者
- 不可手术患者（身体条件无法耐受大手术或拒绝手术的患者）

对于可手术患者，应考虑使用肠饲管以获得术前营养支持。对于接受根治性放化疗的颈段食管癌患者或肿瘤临界可切除的患者，可考虑经皮胃造瘘。在行经皮胃造瘘前，建议进行多学科会诊。在放置饲管前，应与外科医生讨论放置饲管的方法、时机及位置。

初始治疗

可接受手术的患者：SCC

内镜治疗（ER加或不加消融）是pTis或pT1a肿瘤患者的首选主要治疗方案。对于某些pTis肿瘤患者可选单纯的消融术。现有证据表明，ER后消融治疗可能对完全切除早期食管SCC有效。^{206, 437}食管切除术也适用于广泛pTis或pT1a肿瘤患者，尤其是ER后消融不能充分控制的结节性疾病患者。²⁴¹对于pT1b, N0和cT1b-cT2, N0低风险病变（直径<3cm，分化良好）的患者，食管切除术是推荐的主要治疗选择。对于cT2, N0高危病变（LVI, ≥3cm，分化不良）和cT1b-cT2, N+或cT3-cT4a, 任何N分期的患者，建议进行术前放化疗（非颈段食管癌）和根治性放化疗（颈段食管癌）。^{317, 320}对于疑似阳性的淋巴结建议进行病理活检证实。拒绝手术的患者可选根治性放化疗。^{286, 342, 438}对于cT4b（不可切除）的肿瘤患者，也建议进行根治性放化疗，在部分患者中可实现肿瘤的手术切除。当肿瘤侵犯气管、大血管、椎体或心脏时可考虑单纯化疗。

可手术患者：腺癌

分期为pTis、pT1a或pT1b、N0的腺癌患者主要治疗方案与上述SCC患者

的治疗方案相似。一些浅表性pT1b肿瘤可以通过ER后消融治疗控制，而侵袭性更强的pT1b肿瘤，尤其是ER伴消融不能充分控制的结节性疾病，可能需要接受食管切除术。²⁴¹食管切除术也适用于cT1b-cT2，N0低风险病变（直径<3cm且分化良好）的患者。cT2，N0高危病变（LVI，≥3cm，分化差）和cT1b-cT2，N+或cT3-cT4a，任何N肿瘤患者的主要治疗方案包括术前放化疗（1类；首选）、¹⁶⁸根治性放化疗（仅适用于拒绝手术的患者）、^{286, 300, 342}围手术期化疗、^{169, 294}或术前化疗。²⁹⁶对于疑似阳性的淋巴结建议进行病理活检证实。对于接受新辅助治疗的T4a和巨大的多站转移淋巴结转移N3病变，建议在术前行多学科会诊。根治性放化疗是cT4b（不可切除）肿瘤患者的主要治疗选择，在部分患者中可能实现肿瘤的手术切除。⁴³⁹在气管、大血管、椎体或心脏受侵的情况下可考虑单纯化疗。

不可手术患者

对于pTis、pT1a或pT1b/N0的鳞癌或腺癌的患者，内镜治疗（ER加或不加消融）是推荐的主要治疗方案。如果所有病变被ER完全切除，可能不需要消融。对于某些pTis肿瘤的患者来说，单纯消融可能是一个合适的选择。对于cT1b-cT4b、任何N的不可手术患者，如果能够耐受，建议进行根治性放化疗。姑息放疗或姑息/最佳支持治疗是不能耐受放化疗的非手术患者的适当选择。

疗效评估及其他治疗

其他治疗选择是基于患者对初始治疗反应的评估。FDG-PET/CT对于放化疗后患者远处淋巴结转移和血行转移的评估很有帮助。^{58, 67}因此，在完成术前治疗后5至8周且在手术前，应进行FDG-PET/CT（首选）或FDG-PET评估。建议进行胸部/腹部CT检查，但如果做了FDG-PET/CT，则不需要。

如果有临床指征，食管远端病变患者可考虑做盆腔增强CT。建议在根治性放化疗后进行上消化道内镜检查和活检，但如果计划进行手术，则在术前化疗后可选择进行。

对于术前放化疗后无疾病残存证据的患者，建议进行食管切除术（腺癌首选）或随访观察（2B类）。术前放化疗后局部病变持续存在的患者首选食管切除术。对于根治性放化疗后无疾病残存证据的患者，应进行随访观察，而对于根治性放化疗后局部疾病持续存在的患者，则首选食管切除术。另外，术前或根治性放化疗后局部病变持续存在或不可切除/转移性疾病的患者，可采用姑息/最佳支持治疗。

术后管理

术后管理基于手术切缘、病理肿瘤分期、淋巴结状态、病理组织学和既往治疗情况综合决定。食管癌患者的术后管理内容尚未在随机研究中确立。术后放化疗和术后化疗的现有证据来源于纳入胃癌患者的前瞻性随机研究。²⁹⁷⁻²⁹⁹

未接受术前放化疗的鳞癌患者

无论淋巴结状态如何，均建议对R0切除的患者（切缘阴性）进行随访。R1（显微镜下残留肿瘤）或R2（肉眼下残留肿瘤或M1）切除的患者应采用以氟尿嘧啶为基础的放化疗。另外，R2切除的患者可以接受姑息治疗。

术前接受过放化疗的鳞癌患者

建议对完全切除的T0、N0肿瘤患者进行随访。纳武利尤单抗推荐用于术前放化疗后完全切除的T+和/或N+肿瘤患者（1类）。³⁴⁵R1或R2切除的患者应观察，直至疾病进展或接受姑息治疗。

未接受术前放化疗或化疗的腺癌患者

建议对R0切除且淋巴结阴性患者进行随访观察。放化疗是pT3–pT4a肿瘤患者或pT2位于食管下段或EGJ且有高危因素患者（2B类）的替代方案。^{297, 298}高风险特征包括低分化或高级别肿瘤、LVI、神经周围浸润或年龄小于50岁。淋巴结阴性的pT3–pT4a肿瘤患者术后也可接受化疗。对于R0切除但N+、任何T肿瘤的患者推荐行随访、术后放化疗，^{297, 298}或术后化疗。R1切除患者术后应接受放化疗，而R2切除可接受放化疗或姑息治疗。

术前接受过放化疗或化疗的腺癌患者

如果在围手术期接受过化疗，对于完全切除后的患者，化疗则为1类推荐。纳武利尤单抗是术前放化疗后完全切除的T+和/或N+肿瘤患者的1类推荐药物。³⁴⁵观察直至疾病进展是这些患者的替代治疗选择。基于当前数据，不建议在R0切除后对淋巴结阳性患者进行辅助放化疗。

若术前未行放化疗，则R1或R2切除的患者应接受术后放化疗。R1切除的患者也可以考虑观察至疾病进展或考虑再次切除。姑息治疗是R2切除患者的替代方案。

随访/监测

应对所有患者进行系统性随访。然而，食管癌和EGJ癌局部治疗成功后的随访策略仍然存在争议，没有高水平的证据来指导这组人群平衡获益和风险（包括成本）的诊疗路径。本指南中提供的根据分期进行的特定随访策略是基于现有的回顾性研究证据^{310, 440-444}和专家共识。尽管约90%的复发发生在局部治疗完成后的前2年内，但有时在局部治疗后5年以上才发现潜在的复发。因此，虽然通常不建议在治疗结束后5年以上进行常规食管

/EGJ癌症特异性随访，但可根据风险因素和合并症的情况，考虑在5年后进行额外随访。早期疾病随访的差异反映了复发和OS的异质性。^{209, 445-450}例如，虽然根治性切除的Tis和T1a/N0疾病的预后接近非肿瘤人群，但T1b疾病的预后则没有那么好。因此，随访建议因浸润深度以及患者能接受的治疗方式而异。

一般而言，对无症状患者的随访应包括完整的病史采集和体格检查，前2年每3-6个月一次，第3-5年每6-12个月一次，此后每年一次。应根据临床指征继续进行CBC、生化检查、上消化道内镜检查和活检以及影像学检查。此外，一些患者可能需要扩张吻合口或放化疗导致的狭窄。还建议进行营养评估和咨询。

0-I期 (Tis, T1a和, T1b)

目前，尚未针对接受根治性切除的早期食管癌的所有分期建立循证指南。指南中概述的随访建议是基于试验的现有证据和临床经验。对于早期

(Tis、T1a和T1b) 肿瘤经ER/消融或放化疗治疗的患者，建议使用EGD进行内镜随访。对于接受ER/消融治疗的T1b肿瘤患者，可考虑EUS联合EGD。在接受食管切除术治疗的Tis、T1a和T1b肿瘤患者中，应根据症状及临床指征进行EGD。此外，在随访T1b肿瘤患者期间，应考虑行影像学检查（胸部/腹部CT造影，除非有禁忌证）。然而，不建议将影像学检查作为随访工具用于Tis和T1a肿瘤患者。

具体建议见*随访原则-诊疗路径表1*。

II-III期 (T2–T4a, N0–N+, T4b)

双联治疗（根治性放化疗）后局部复发很常见，⁴⁴³这使EGD成为这些患者

有价值的随访工具。由于大多数复发（95%）发生在局部治疗完成后2年内，建议对T2-T4b、双联治疗后任何N分期的患者进行至少24个月的常规随访。如果患者可能耐受针对复发的额外根治性治疗，则应考虑每6个月进行一次影像学检查（胸部/腹部增强CT，除非有禁忌证），最长持续2年。⁴⁴³前2年应每3-6个月进行一次EGD，第3年应每6个月进行一次，此后根据临床指征进行。

由于大多数复发（90%）发生在术后3年内，建议对T2-T4b、三联治疗后任何N分期的患者进行至少36个月的常规随访。然而，由于三联治疗后局部区域复发相对少见，并且大多数腔内复发可通过常规影像学检查发现，因此不建议进行EGD随访。^{310, 441, 442}如果患者可能耐受额外的复发根治性治疗，应考虑每6个月进行一次影像学检查（胸部/腹部增强CT，除非有禁忌证），持续至少2年。如果患者出现症状，建议进行计划外评估。

具体建议见[随访原则-诊疗路径-表2](#)。

不可切除、局部晚期、复发性或转移性疾病

当既往放化疗后出现局部复发时，临床医生应确定患者在医学上是否适合手术，以及复发是否可切除。如果符合这两个标准，食管切除术仍然是一种选择。对于既往食管切除术后局部复发且既往未接受过放化疗的患者，建议选择同步放化疗（首选）、手术、化疗和姑息/最佳支持治疗。身体条件无法耐受大手术和发生不可切除或转移的患者应接受姑息治疗。若之前未检测过，对于考虑转移性或疑似转移性疾病，建议在诊断时进行MSI或MMR、PD-L1和HER2（仅针对腺癌）检查。对经过验证的组合，可以考虑NGS。

姑息治疗和最佳支持治疗始终适用于不可切除的局部晚期、复发性或转移

性疾病患者。单独或联合全身治疗提供姑息/最佳支持治疗的决定取决于患者的体能状态。[美国东部肿瘤协作组体能状态量表](#)（ECOG PS）和[Karnofsky体能状态量表](#)（KPS）常用于评估癌症患者的体能状态。⁴⁵¹⁻⁴⁵³ECOG PS评分较高的患者被认为体能状态较差，而KPS评分较低与大多数严重疾病的生存期较差相关。KPS评分<60分或ECOGPS评分≥3分的患者应仅接受姑息/最佳支持治疗。对于体能状态较好（KPS评分≥60分或ECOGPS评分≤2分）的患者，除姑息/最佳支持治疗外，还可提供全身治疗。

在胃癌试验纳入的食管或EGJ腺癌患者的小队列中证实了全身治疗与单独姑息/最佳支持治疗相比有更大的生存获益。^{352, 353}在一项III期随机对照研究中，对于以铂类和氟尿嘧啶为基础的联合化疗后6个月内进展的晚期食管腺癌（n=33）、EGJ腺癌（n=59）或胃腺癌（n=76）患者，在最佳支持治疗的基础上加用多西他赛与患者的生存获益相关。³⁵²在中位随访12个月后，多西他赛和最佳支持治疗组患者的中位OS为5.2个月，而单独最佳支持治疗组为3.6个月（ $P=0.01$ ）。在另一项三期随机对照临床研究中，与单独最佳支持治疗相比，加用二线伊立替康化疗显著延长了转移性/局部晚期胃癌或EGJ腺癌（n=40）患者的总生存。³⁵³伊立替康和最佳支持治疗组的中位生存期为4个月，而单独最佳支持治疗组为2.4个月。然而，由于入组不佳，上述研究提前关闭。

基于Cochrane数据库的一项系统性回顾研究纳入了五项随机对照研究，包括750例晚期食管癌或EGJ癌患者，结果表明，与单独接受最佳支持治疗的患者相比，接受化疗和或靶向治疗联合最佳支持治疗的患者在OS方面有获益。³⁵⁴多项研究发现唯一一种同时改善OS和PFS的单药是雷莫西尤单抗。尽管增加姑息性化疗或靶向治疗增加了≥3级不良事件的发生率，但治疗相

关死亡率未增加。重要的是，患者报告的生活质量通常随着系统治疗和最佳支持治疗的增加而提高。因此，在最佳支持治疗的基础上加用全身治疗可以改善晚期食管癌或EGJ癌患者的生活质量，并可能延长生存期。

有关无法切除的局部晚期、复发或转移性疾病的具体治疗方案的完整列表，请见诊疗路径中的**系统性全身治疗原则**。指南中包含的一些化疗方案和给药计划是基于已发表文献和临床实践的推断。

亚叶酸钙缺乏

亚叶酸钙适用于某些以氟尿嘧啶为基础的治疗方案。但目前美国亚叶酸钙存在短缺。⁴⁵⁴在这些情况下，没有具体的数据来指导患者管理，所有提出的策略都是经验性的。一种是使用欧洲常用的左旋亚叶酸钙。200mg/m²的左旋亚叶酸钙剂量相当于400mg/m²的标准亚叶酸钙。另一种选择是在所有患者中使用较低剂量的亚叶酸钙，因为基于在结直肠癌患者中进行的几项研究，较低剂量可能与较高剂量同样有效。⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁷然而，专家组建议在亚叶酸钙不可用的情况下才可使用以上方案。

姑息/最佳支持治疗

姑息/最佳支持治疗的目标是预防、减轻和缓解患者及其护理人员的痛苦，并改善生活质量，无论疾病分期或是否需要其他治疗。在晚期或转移性食管癌或EGJ癌患者中，姑息性/最佳支持治疗可缓解症状并改善总体生活质量，并可能延长生命。当采用多模态跨学科方法时，尤其如此。因此，鼓励对食管癌和EGJ癌患者进行多模态跨学科方法的姑息/最佳支持治疗。

吞咽困难

吞咽困难是食管癌患者最常见的症状，尤其是局部晚期患者。吞咽困难最

常由梗阻引起，但也可能与肿瘤相关的蠕动障碍有关。评估疾病程度和吞咽障碍的严重程度，最好通过标准化评分量表，⁴⁵⁸这对于使用适当的干预措施以长期缓解食管癌患者的吞咽困难至关重要。尽管有各种治疗方案可用于治疗吞咽困难，但最佳治疗仍存在争议。强烈鼓励对食管癌相关吞咽困难进行个体化管理。不适合根治性手术的吞咽困难患者应考虑缓解其症状。吞咽困难的姑息治疗可以通过多种方式实现，尽管置入永久性或暂时性SEMS是最常见的，并且可以达到长期效果。²⁵³但是，指南强调，由于担心支架相关不良事件可能妨碍未来的根治性手术，通常不建议有手术适应症者植入支架。

一项纳入45例食管癌患者的临床试验发现，与永久性支架置入相比，临时置入SEMS联合同步RT显著减少了发生≥1级并发症的患者数（ $P = .042$ ），并提高了PFS和OS率（分别为 $P = .005$ 和 $P = .001$ ）。⁴⁵⁹此外，由于肿瘤生长速率降低，覆膜支架的缓解效果被证明明显优于传统裸金属支架，而这又与较低的内镜下吞咽困难再干预率相关。²⁵³然而，预防复发性梗阻的最佳覆盖范围尚不清楚。在最近的一项试验中，在随机接受完全覆膜或部分覆膜SEMS的98例恶性吞咽困难患者中，两种支架类型的复发性梗阻无显著差异（完全覆膜SEMS为19%，部分覆膜SEMS为22%； $P = .65$ ）。⁴⁶⁰复发性梗阻的时间和不良事件发生率也相似。最近另一项研究支架移位的试验发现，两种支架类型之间的移位距离或移位频率均无显著差异。⁴⁶¹然而，根据Watson和Ogilvie吞咽困难评分，完全覆膜支架有改善吞咽困难的趋势（ P 值分别为0.081和0.067）。这些结果表明，与部分覆膜SEMS相比，完全覆膜SEMS可能不会降低复发性梗阻或支架移位率，但在缓解吞咽困难方面可能更有效。

有效缓解食管癌患者吞咽困难所需的最佳支架直径也未知。虽然有数据表

明，大直径覆膜可膨胀金属支架的移行率和再梗阻率较低，但支架相关并发症的风险较高。⁴⁶²在一项前瞻性试验中，100例患有不可切除的食管癌的患者被随机分配接受具有18mm或23mm轴直径但设计相同的SEMS，并随访直至死亡。⁴⁶³两组中有95%的患者在支架植入后解决了吞咽困难。两组的不良事件发生率相似，但小直径组的生存期有延长趋势（中位生存期，5.9 vs. 3个月； $P = .10$ ）。6个月后，小直径组和大直径组的复发性吞咽困难累积发生率分别为38%和47%（ $P = 0.23$ ）。这些数据表明，小直径和大直径食管SEMS提供了相似的吞咽困难缓解率，使用小直径支架有增加生存率的趋势。

最近的一项III期随机对照试验比较了220例食管癌患者放化疗与单纯放疗缓解恶性吞咽困难的疗效。⁴⁶⁴姑息性放化疗与单纯放疗相比，吞咽困难缓解的患者百分比略有增加，但无统计学意义（45% vs. 35%； $P = .13$ ），PFS（4.1 vs. 3.4个月； $P = .58$ ）和OS（6.9 vs. 6.7个月； $P = .88$ ）数值上略改善。然而，接受放化疗的患者3-4级毒性发生率显著高于接受单纯放疗的患者（36% vs. 16%； $P = .0017$ ）。因此，对于不适合SEMS置入的食管癌患者（包括将接受手术干预的患者），可以使用短疗程的单独RT来缓解吞咽困难症状。

梗阻

对于重度食管梗阻患者（仅能吞咽液体），治疗选择包括如上所述在内镜或X线透视引导下置入完全或部分覆盖的SEMS，以及内镜下管腔改善（导丝引导扩张或球囊扩张）。扩张恶性狭窄时应谨慎，因为这可能与穿孔风险增加相关。⁴⁶⁵对于食管完全梗阻的患者，指南建议内镜下修复管腔，通常通过同时逆行（通过胃造瘘）和顺行内镜进行。如果未进行内镜下管腔

修复或修复不成功，可能需要通过手术或影像引导下置入空肠造瘘或胃造瘘管以提供充分的水化和营养。缓解食管梗阻的其他选择包括EBRT、化疗或手术（在特定患者中）。如果可以修复管腔并可使用适当的治疗探头来减少粘膜表面的过量RT剂量，则可考虑近距离放射治疗而不是EBRT。与使用金属支架相比，单剂量近距离放射治疗的并发症更少，梗阻的长期缓解更好。⁴⁶⁶但近距离治疗应仅由具有食管近距离放射治疗经验的医师进行。PDT可有效治疗食管梗阻，但由于相关的光敏性和费用问题而不太常用。

疼痛

应根据NCCN成人癌症疼痛指南对发生癌症相关疼痛的患者进行评估和治疗。支架置入后的严重、不受控制的疼痛应立即通过内镜取出支架

出血

食管癌急性出血可能代表继发于肿瘤相关主动脉-食管瘘的临终前事件。主要发生在肿瘤表面的出血可以通过内镜电凝技术进行控制，例如双极电凝或氩等离子体凝固。然而，有限的证据表明，虽然内镜治疗最初可能有效，但内镜干预可能导致突然失血，并与较高的复发出血率相关。⁴⁶⁷食管癌慢性失血可通过EBRT治疗。

恶心和呕吐

出现恶心和呕吐的患者应根据NCCN止吐指南进行治疗。恶心和呕吐可能与管腔梗阻有关，因此应进行内镜或X线透视评价，以确定是否有管腔改善指征。

生存

除与所有癌症患者相关的生存护理外（[见NCCN生存者指南](#)），食管癌和

EGJ癌由于疾病和治疗的性质，患者有特殊的长期护理需求。因此，筛查和管理长期后遗症对所有食管癌和EGJ癌症患者都很重要。然而，由于缺乏大型随机试验，专家组提供的生存管理建议是基于较小的研究和临床经验。生存护理计划应包括将护理转移到初级保健医生的适当时机，并在整个生命过程中与初级保健医生保持治疗关系。肿瘤学团队和初级保健医生应明确划分生存护理中的作用，并将这些作用传达给患者。一般而言，治疗结束后超过5年不建议进行常规食管/EGJ癌症特异性随访。应结合良好的常规医疗护理进行随访，包括常规健康维护、预防护理和癌症筛查。年度病史和体格检查是合理的，因为可能存在潜在的第二原发癌（残留食管中的第二原发癌或其他器官中的第二原发性SCC）。应劝诫食管癌及EGJ癌患者保持健康的体重，采取积极的生活方式，食用以植物为基础来源的健康饮食，并限制酒精摄入。还应酌情鼓励戒烟。应根据指示在初级保健医生的护理下或与初级保健医生联合进行额外的预防性健康措施和免疫接种。

食管癌和EGJ癌症患者面临的常见问题包括消化道问题、化疗引起的神经病变、RT引起的心脏毒性和疲劳。接受食管切除术的食管癌和EGJ癌患者存在临床相关长期健康问题的特殊风险，尤其是消化道相关问题，已证明其会对患者的生活质量产生负面影响。⁴⁶⁸⁻⁴⁷¹几项研究表明，存活者经常发生消化道功能障碍，如营养不良/吸收不良、吞咽困难、倾倒综合征、胃排空延迟和食管切除术后反流症状，通常在术后持续多年。⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁶由于消化道功能障碍，接受食管切除术的患者由于频繁的维生素和矿物质缺乏而具有独特的营养需求。^{474, 477}研究表明，食管切除术后体重明显减轻和长期缺乏维生素B12、叶酸、维生素D和钙是常见的。^{474, 477-480}因此，应仔细随访食管癌患者的体重和营养状况，意识到前6个月内体重会进行性下降。用

胃导管替代食管后，胃排空延迟是食管切除术后另一种常见的消化道相关长期后遗症，影响多达37%的患者。^{473, 475}应鼓励患者少食多餐（每天5次小餐），以及尽量减少饮食中的脂肪和纤维含量。难治性症状应考虑转诊至消化内科。

由于食管与心脏非常接近，放化疗治疗使存活者面临放疗导致心脏毒性的风险。⁴⁸¹⁻⁴⁸³利用SEER数据库研究RT在食管癌患者中的晚期心脏毒性作用的研究显示，与未接受RT的患者相比，接受RT作为初始治疗一部分的患者发生心脏相关死亡的风险增加。^{482, 483}接受放疗在单因素（HR=1.53； $P < .0001$ ）和多因素（HR=1.62； $P < .0001$ ）分析中均是心脏相关死亡预测因素。⁴⁸²诊断后8个月，心脏相关死亡的风险显著增加（ $P < .05$ ），心脏相关死亡发生的中位时间为289个月。^{482, 483}因此，RT后应仔细随访食管癌患者的心脏健康。该专家组建议肿瘤治疗团队、初级保健医生和心脏病医生之间进行协调，以根据临床指征管理心脏毒性。此外，度洛西汀可有效治疗化疗引起的疼痛性神经病变。但是，应注意的是，度洛西汀对麻木或刺痛无效。

专家组建议制定一项生存护理计划，该计划应包括所接受的治疗（手术、放疗和全身治疗）、随访护理、观察、筛查建议以及治疗后急性、晚期和长期副作用和健康风险的相关信息。肿瘤科医生、初级保健医生和亚专科保健医生在生存护理计划中的角色应划分明确。长期生存护理计划还应包括对持续需求的定期评估和标识合适资源，包括适当的护理转移时间。

总结

食管癌和EGJ癌在世界许多地区很常见。SCC是东欧和亚洲最常见的组织学类型，而腺癌在北美和西欧越来越常见。吸烟和饮酒是发生食管SCC的主

要危险因素。肥胖、胃食管反流和Barrett食管是发生食管腺癌或EGJ腺癌的主要危险因素。此外，一些遗传性肿瘤易感综合征与发生食管癌和EGJ癌的风险增加相关。对于有遗传倾向的个体，建议转诊至癌症遗传学专科医生处。NCCN专家组强烈建议对所有食管癌和EGJ癌患者进行多学科团队管理。最佳支持治疗是治疗不可或缺的一部分，尤其是在局部晚期或转移性疾病患者中。

ER（伴或不伴消融）推荐用于早期（Tis、T1a或浅表性T1b）肿瘤患者。身体适宜的T1b–T2、N0低风险病变患者的初始治疗首选食管切除术。对于身体适宜的局部晚期可切除肿瘤患者（T2，N0高危病变，T1b–T2，N+和T3–T4a，任何N肿瘤），主要治疗选择包括术前放化疗（1类，腺癌首选）、根治性放化疗（仅在非手术候选者或拒绝手术的患者中），或术前/围手术期化疗（仅针对腺癌）。对于T4b（不可切除）肿瘤患者，根治性放化疗是推荐的治疗方案，单纯化疗可用于心脏、椎体、气管或大血管受侵的情况。对于不可切除和/或转移性疾病患者，应给予最佳支持治疗和姑息治疗，同时根据患者体能状态来确定是否给予全身治疗。

未接受术前治疗的SCC患者应在R0切除后接受观察，或在R1或R2切除后接受术后放化疗。对于接受术前放化疗的SCC患者，建议T+和/或N+肿瘤患者在R0切除后使用纳武利尤单抗（1类），而建议在R1或R2切除后对患者进行观察随访。对于未接受术前治疗的腺癌患者，NCCN专家组将术后放化疗作为N+任何T肿瘤、淋巴结阴性/T3–T4a肿瘤，以及T2且具有高风险特征的患者R0切除后的一种选择（2B类）。在这种情况下，还建议所有R1或R2切除的患者进行术后放化疗。对于术前接受化疗的所有腺癌患者，无论淋巴结状态如何，都建议在R0切除术后进行化疗（1类）。对于接受过术前放化疗的腺癌患者，建议T+和/或N+肿瘤患者在R0切除后使用纳武

利尤单抗（第1类）。R1切除的患者可考虑再次切除，而R2切除的患者应接受姑息治疗。靶向治疗在晚期食管癌和EGJ癌患者的治疗中取得了令人鼓舞的结果。曲妥珠单抗联合化疗被推荐为HER2过表达腺癌患者的一线治疗。HER2过表达阴性的疾病，首选方案包括纳武利尤单抗联合化疗治疗PD-L1 CPS≥5（1类）或CPS<5（2B类）的腺癌，以及帕博利珠单抗联合化疗治疗PD-L1 CPS≥10或CPS<10（2B类）的腺癌或SCC肿瘤。雷莫西尤单抗单药或联合紫杉醇（首选）和帕博利珠单抗（用于MSI-H/dMMR或TMB-H肿瘤）被纳入作为转移性疾病患者二线或后续治疗的选择。帕博利珠单抗也被纳入作为PD-L1表达水平CPS≥10的食管SCC的二线治疗选择。对于MSI-H/dMMR肿瘤，Dostarlimab-gxly是帕博利珠单抗的替代方案。纳武利尤单抗被纳入食管SCC的优选二线治疗方案，恩曲替尼和拉罗替尼被纳入NTRK融合基因阳性肿瘤的二线或后续治疗。

NCCN食管和食管胃交界部癌指南是基于循证和共识的治疗方法，用于食管和EGJ癌患者管理。NCCN专家组鼓励食管癌和EGJ癌患者参加设计良好的研究新型治疗策略的临床试验，以实现进一步治疗革新。

参考文献

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:16-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667886>.
2. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol* 2001;30:1415-1425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821356>.
3. Zhao JK, Wu M, Kim CH, et al. Jiangsu Four Cancers Study: a large case-control study of lung, liver, stomach, and esophageal cancers in Jiangsu Province, China. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:357-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275735>.
4. Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;76:S1367-1369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14530066>.
5. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: oesophagus cancer fact sheet. 2020. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>. Accessed July 9, 2021.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>.
7. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics, 2022*. *CA Cancer J Clin* 2022;0:1-27. Available at: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.3322/caac.21708>
8. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Cancer Stat Facts: Esophageal Cancer*. 2021. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>. Accessed July 9, 2021.
9. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: United States of America cancer fact sheet. 2020. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/840-united-states-of-america-fact-sheets.pdf>. Accessed July 9, 2021.
10. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol* 2007;17:38-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17185196>.
11. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC cancer staging manual* (ed 8). New York, NY: Springer; 2017.
12. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the esophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85:340-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10652424>.
13. Engel LS, Chow W-H, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1404-1413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13130116>.
14. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007;165:1424-1433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17420181>.
15. Cook MB, Kamangar F, Whitman DC, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1344-1353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716718>.
16. Wang QL, Xie SH, Li WT, Lagergren J. Smoking cessation and risk of esophageal cancer by histological type: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29933436>.
17. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *An*



Oncol 2013;24:609-617. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898040>.

18. Ryan AM, Duong M, Healy L, et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol* 2011;35:309-319. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470937>.

19. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin* 2013;63:232-248. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818335>.

20. Cossentino MJ, Wong RK. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis* 2003;14:128-135. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14653412>.

21. Cameron AJ, Romero Y. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2000;46:754-755. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10807883>.

22. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2009;361:2548-2556. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032324>.

23. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Dig Dis Sci* 2003;48:1537-1541. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12924649>.

24. Anandasabapathy S, Jhamb J, Davila M, et al. Clinical and endoscopic factors predict higher pathologic grades of Barrett dysplasia. *Cancer* 2007;109:668-674. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211862>.

25. Chandrasekar VT, Hamade N, Desai M, et al. Significantly lower annual rates of neoplastic progression in short- compared to long-segment non-dysplastic Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2019;51:665-672. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30939618>.

26. Jones RH, Vasey PA. Part I: testicular cancer-management of early disease. *Lancet Oncol* 2003;4:730-737. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662429>.

27. Blaydon DC, Etheridge SL, Risk JM, et al. RHDF2 mutations are associated with tylosis, a familial esophageal cancer syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90:340-346. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265016>.

28. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008:1-93. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559331>.

29. Ellis A, Risk JM, Maruthappu T, Kelsell DP. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:126. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419362>.

30. Ellis A, Field JK, Field EA, et al. Tylosis associated with carcinoma of the oesophagus and oral leukoplakia in a large Liverpool family--a review of six generations. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:102-112. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8032299>.

31. Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, et al. Linkage of an American pedigree with palmoplantar keratoderma and malignancy (palmoplantar ectodermal dysplasia type III) to 17q24. Literature survey and proposed updated classification of the keratodermas. *Arch Dermatol* 1996;132:640-651. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8651714>.

32. Chak A, Ochs-Balcom H, Falk G, et al. Familiality in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1668-1673. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985029>.

33. Chak A, Lee T, Kinnard MF, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric



junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002;51:323-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171951>.

34. Verbeek RE, Spittuler LF, Peute A, et al. Familial clustering of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in a European cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1656-1663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480679>.

35. To H, Clemons NJ, Duong CP, et al. The genetics of Barrett's esophagus: a familial and population-based perspective. *Dig Dis Sci* 2016;61:1826-1834. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26971090>.

36. Chak A, Faulx A, Kinnard M, et al. Identification of Barrett's esophagus in relatives by endoscopic screening. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2107-2114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15554988>.

37. Sun X, Elston R, Barnholtz-Sloan J, et al. A segregation analysis of Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:666-674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200424>.

38. Orloff M, Peterson C, He X, et al. Germline mutations in MSR1, ASCC1, and CTHRC1 in patients with Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *JAMA* 2011;306:410-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791690>.

39. Ek WE, Levine DM, D'Amato M, et al. Germline genetic contributions to risk for esophageal adenocarcinoma, Barrett's esophagus, and gastroesophageal reflux. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1711-1718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24168968>.

40. Fecteau RE, Kong J, Kresak A, et al. Association between germline mutation in VSIG10L and familial Barrett neoplasia. *JAMA Oncol* 2016;2:1333-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467440>.

41. Arora H, Chacon AH, Choudhary S, et al. Bloom syndrome. *Int J Dermatol* 2014;53:798-802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602044>.

42. Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's syndrome: clinical spectrum, molecular pathogenesis, and cancer predisposition. *Mol Syndromol* 2017;8:4-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28232778>.

43. de Winter JP, Joenje H. The genetic and molecular basis of Fanconi anemia. *Mutat Res* 2009;668:11-19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19061902>.

44. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica* 2008;93:511-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322251>.

45. van Zeeburg HJT, Snijders PJF, Wu T, et al. Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1649-1653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001603>.

46. Oostra AB, Nieuwint AW, Joenje H, de Winter JP. Diagnosis of fanconi anemia: chromosomal breakage analysis. *Anemia* 2012;2012:238731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22693659>.

47. Rice TW, Apperson-Hansen C, DiPaola LM, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: clinical staging data. *Dis Esophagus* 2016;29:707-714. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27731549>.

48. 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. *CA Cancer J Clin* 2017;67:304-317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28556024>.



49. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2009;29:403-421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325056>.

50. Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, et al. Esophageal carcinoma: current concepts in the role of imaging in staging and management. *Can Assoc Radiol J* 2015;66:130-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770628>.

51. Choi J, Kim SG, Kim JS, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010;24:1380-1386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033712>.

52. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14:1479-1490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18330935>.

53. Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg* 2007;205:593-601. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903735>.

54. Blackshaw G, Lewis WG, Hopper AN, et al. Prospective comparison of endosonography, computed tomography, and histopathological stage of junctional oesophagogastric cancer. *Clin Radiol* 2008;63:1092-1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774355>.

55. Murata Y, Napoleon B, Odegaard S. High-frequency endoscopic ultrasonography in the evaluation of superficial esophageal cancer. *Endoscopy* 2003;35:429-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12701017>.

56. Hofstetter W. Treatment of clinical T2N0M0 esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3713-3714. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063008>.

57. Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;75:242-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115605>.

58. Munden RF, Macapinlac HA, Erasmus JJ. Esophageal cancer: the role of integrated CT-PET in initial staging and response assessment after preoperative therapy. *J Thorac Imaging* 2006;21:137-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16770230>.

59. Cuellar SL, Carter BW, Macapinlac HA, et al. Clinical staging of patients with early esophageal adenocarcinoma: does FDG-PET/CT have a role? *J Thorac Oncol* 2014;9:1202-1206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25157774>.

60. Little SG, Rice TW, Bybel B, et al. Is FDG-PET indicated for superficial esophageal cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:791-796. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17337344>.

61. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, et al. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002;94:921-928. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920459>.

62. Omloo JM, Sloof GW, Boellaard R, et al. Importance of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) and endoscopic ultrasonography parameters in predicting survival following surgery for esophageal cancer. *Endoscopy* 2008;40:464-471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543134>.

63. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol* 2005;7:422-430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16270235>.

64. Takizawa K, Matsuda T, Kozu T, et al. Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: a comparative study of endoscopic

ultrasonography versus computed tomography. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1687-1691. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19788609>.

65. Walker AJ, Spier BJ, Perlman SB, et al. Integrated PET/CT fusion imaging and endoscopic ultrasound in the pre-operative staging and evaluation of esophageal cancer. Mol Imaging Biol 2011;13:166-171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20379789>.

66. Findlay JM, Bradley KM, Maile EJ, et al. Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. Br J Surg 2015;102:1488-1499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458070>.

67. van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PMM, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. J Clin Oncol 2004;22:3805-3812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365078>.

68. Bergman JJ. The endoscopic diagnosis and staging of oesophageal adenocarcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20:843-866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997165>.

69. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. Gastrointest Endosc 2001;53:751-757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11375583>.

70. Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, et al. Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. Gastroenterology 2003;125:1626-1635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724814>.

71. Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. Gastrointest Endosc 2009;69:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012886>.

72. van Westreenen HL, Heeren PA, van Dullemen HM, et al. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. J Gastrointest Surg 2005;9:54-61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15623445>.

73. Chatterton BE, Ho Shon I, Baldey A, et al. Positron emission tomography changes management and prognostic stratification in patients with oesophageal cancer: results of a multicentre prospective study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:354-361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18931839>.

74. Siewert JR. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction classification, pathology, and extent of resection. Dis Esophagus 1996;9:173-182. Available at: <https://academic.oup.com/dote/article-abstract/9/3/173/2798630>.

75. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. Ann Surg 2000;232:353-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973385>.

76. Bakr O, Zhao W, Corley D. Gastroesophageal reflux frequency, severity, age of onset, family history and acid suppressive therapy predict Barrett esophagus in a large population. J Clin Gastroenterol 2018;52:873-879. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29356784>.

77. Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2019;90:707-717. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31152737>.

78. Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. Am J Gastroenterol 2010;105:1490-1502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20104216>.



79. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;7:1046-1055. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29199147>.

80. Hamade N, Vennelaganti S, Parasa S, et al. Lower annual rate of progression of short-segment vs long-segment Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;17:864-868. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30012433>.

81. Komanduri S, Swanson G, Keefer L, Jakate S. Use of a new jumbo forceps improves tissue acquisition of Barrett's esophagus surveillance biopsies. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1072-1078. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595312>.

82. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-1399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17101315>.

83. Vennalaganti PR, Kaul V, Wang KK, et al. Increased detection of Barrett's esophagus-associated neoplasia using wide-area trans-epithelial sampling: a multicenter, prospective, randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2017;87:348-355. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28757316>.

84. Gross SA, Smith MS, Kaul V, Group USCWDS. Increased detection of Barrett's esophagus and esophageal dysplasia with adjunctive use of wide-area transepithelial sample with three-dimensional computer-assisted analysis (WATS). *United European Gastroenterol J* 2018;6:529-535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29881608>.

85. Smith MS, Ikononi E, Bhuta R, et al. Wide-area transepithelial sampling with computer-assisted 3-dimensional analysis (WATS) markedly improves detection of esophageal dysplasia and Barrett's esophagus: analysis from a prospective multicenter community-based study. *Dis Esophagus* 2019;32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30541019>.

86. Chennat J, Waxman I. Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: From metaplasia to intramucosal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:3780-3785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20698040>.

87. Nealis TB, Washington K, Keswani RN. Endoscopic therapy of esophageal premalignancy and early malignancy. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:890-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900219>.

88. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63:7-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24165758>.

89. Subramaniam S, Kandiah K, Chedgy F, et al. The safety and efficacy of radiofrequency ablation following endoscopic submucosal dissection for Barrett's neoplasia. *Dis Esophagus* 2018;31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29211875>.

90. Yang D, Zou F, Xiong S, et al. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;87:1383-1393. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28993137>.

91. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-2288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474425>.

92. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016;111:30-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26526079>.

93. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1209-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24668102>.



94. Pandey G, Mulla M, Lewis WG, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radiofrequency ablation in low grade dysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2018;50:953-960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29689573>.

95. Pouw RE, Klaver E, Phoa KN, et al. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: long-term outcome of a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32217112>.

96. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-1057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680910>.

97. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-1383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995385>.

98. Desai M, Lieberman DA, Kennedy KF, et al. Increasing prevalence of high-grade dysplasia and adenocarcinoma on index endoscopy in Barrett's esophagus over the past 2 decades: data from a multicenter U.S. consortium. *Gastrointest Endosc* 2019;89:257-263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342028>.

99. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol* 2001;32:379-388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331954>.

100. Krishnamoorthi R, Mohan BP, Jayaraj M, et al. Risk of progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020;91:3-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31421077>.

101. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival

of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001;91:2165-2174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391598>.

102. Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, et al. Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 2005;104:1349-1355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16130133>.

103. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg* 2005;242:684-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244542>.

104. Brucher BL, Becker K, Lordick F, et al. The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer* 2006;106:2119-2127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607651>.

105. Langer R, Ott K, Feith M, et al. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2009;22:1555-1563. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801967>.

106. Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, et al. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1159-1167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20140529>.

107. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE, et al. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:2068-2073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592699>.

108. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer* 2005;103:1347-1355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15719440>.

109. Wu TT, Chirieac LR, Abraham SC, et al. Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2007;31:58-64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197919>.

110. Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the esophagus. *Cancer Protocol Templates*. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2017.

111. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16045774>.

112. Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, et al. The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation. *Cancer* 2006;106:1017-1025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16456809>.

113. Swisher SG, Erasmus J, Maish M, et al. 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging is predictive of pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 2004;101:1776-1785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15386332>.

114. Westerterp M, Omloo JMT, Sloof GW, et al. Monitoring of response to pre-operative chemoradiation in combination with hyperthermia in oesophageal cancer by FDG-PET. *Int J Hyperthermia* 2006;22:149-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754598>.

115. Konski AA, Cheng JD, Goldberg M, et al. Correlation of molecular response as measured by 18-FDG positron emission tomography with outcome after chemoradiotherapy in patients with esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:358-363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532577>.

116. Higuchi I, Yasuda T, Yano M, et al. Lack of fludeoxyglucose F 18 uptake in posttreatment positron emission tomography as a significant predictor of survival after subsequent surgery in multimodality treatment for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:205-212. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18603077>.

117. Cerfolio RJ, Bryant AS, Talati AA, et al. Change in maximum standardized uptake value on repeat positron emission tomography after chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer identifies complete responders. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:605-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19258075>.

118. Smith JW, Moreira J, Abood G, et al. The influence of (18)flourodeoxyglucose positron emission tomography on the management of gastroesophageal junction carcinoma. *Am J Surg* 2009;197:308-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245906>.

119. Monjazeb AM, Riedlinger G, Aklilu M, et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [(1)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? *J Clin Oncol* 2010;28:4714-4721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876421>.

120. Kroep JR, Van Groeningen CJ, Cuesta MA, et al. Positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]-fluoro-D-glucose for response monitoring in locally advanced gastroesophageal cancer; a comparison of different analytical methods. *Mol Imaging Biol* 2003;5:337-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630513>.

121. Wieder HA, Brucher BLDM, Zimmermann F, et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal



squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:900-908. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990646>.

122. Song SY, Kim JH, Ryu JS, et al. FDG-PET in the prediction of pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced, resectable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1053-1059. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15964705>.

123. Duong CP, Hicks RJ, Weih L, et al. FDG-PET status following chemoradiotherapy provides high management impact and powerful prognostic stratification in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:770-778. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16550384>.

124. Kim MK, Ryu J-S, Kim S-B, et al. Value of complete metabolic response by (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2007;43:1385-1391. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512192>.

125. Levine EA, Farmer MR, Clark P, et al. Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg* 2006;243:472-478. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16552197>.

126. Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8:797-805. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693134>.

127. Klaeser B, Nitzsche E, Schuller JC, et al. Limited predictive value of FDG-PET for response assessment in the preoperative treatment of esophageal cancer: results of a prospective multi-center trial (SAKK 75/02). *Onkologie* 2009;32:724-730. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20016233>.

128. Brucher BL, Weber W, Bauer M, et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 2001;233:300-309. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11224616>.

129. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2002;13:361-368. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996465>.

130. Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, et al. Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003;21:428-432. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560430>.

131. Bruzzi JF, Swisher SG, Truong MT, et al. Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy. *Cancer* 2007;109:125-134. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17146785>.

132. Piessen G, Petyt G, Duhamel A, et al. Ineffectiveness of (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2013;258:66-76. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470576>.

133. McLoughlin JM, Melis M, Siegel EM, et al. Are patients with esophageal cancer who become PET negative after neoadjuvant chemoradiation free of cancer? *J Am Coll Surg* 2008;206:879-886. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471715>.

134. Schmidt M, Bollschweiler E, Dietlein M, et al. Mean and maximum standardized uptake values in [18F]FDG-PET for assessment of histopathological response in oesophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma after radiochemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:735-744. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096843>.

135. Malik V, Lucey JA, Duffy GJ, et al. Early repeated 18F-FDG PET scans during neoadjuvant chemoradiation fail to predict histopathologic response or survival benefit in adenocarcinoma of the esophagus. *J Nucl Med* 2010;51:1863-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078796>.

136. Gillham CM, Lucey JA, Keogan M, et al. (18)FDG uptake during induction chemoradiation for oesophageal cancer fails to predict histomorphological tumour response. *Br J Cancer* 2006;95:1174-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024121>.

137. Vallbohmer D, Holscher AH, Dietlein M, et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;250:888-894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19953708>.

138. Smithers BM, Couper GC, Thomas JM, et al. Positron emission tomography and pathological evidence of response to neoadjuvant therapy in adenocarcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 2008;21:151-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18269651>.

139. Gabrielson S, Sanchez-Crespo A, Klevebro F, et al. 18F FDG-PET/CT evaluation of histological response after neoadjuvant treatment in patients with cancer of the esophagus or gastroesophageal junction. *Acta Radiol* 2019;60:578-585. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30111193>.

140. Sanchez-Izquierdo N, Perlaza P, Pages M, et al. Assessment of response to neoadjuvant chemoradiotherapy by 18F-FDG PET/CT in patients with locally advanced esophagogastric junction adenocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2020;45:38-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31714278>.

141. Tandberg DJ, Cui Y, Rushing CN, et al. Intratreatment response assessment with 18F-FDG PET: correlation of semiquantitative PET features with pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant

chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:1002-1007. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30055238>.

142. zum Buschenfelde CM, Herrmann K, Schuster T, et al. (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J Nucl Med* 2011;52:1189-1196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21764790>.

143. Goodman K, Niedzwiecki D, Hall N, et al. Initial results of CALGB 80803 (Alliance): a randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.1.

144. Goodman KA, Hall N, Bekaii-Saab TS, et al. Survival outcomes from CALGB 80803 (Alliance): a randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:4012. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4012.

145. Kroese TE, Goense L, van Hillegersberg R, et al. Detection of distant interval metastases after neoadjuvant therapy for esophageal cancer with 18F-FDG PET(/CT): a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2018;31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29917073>.

146. Valkema MJ, Noordman BJ, Wijnhoven BPL, et al. Accuracy of (18)F-FDG PET/CT in predicting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Nucl Med* 2019;60:1553-1559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30877177>.

147. Wieder HA, Krause BJ, Herrmann K. PET and PET-CT in esophageal and gastric cancer. *Methods Mol Biol* 2011;727:59-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331929>.

148. Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and



clinical implications. Arch Pathol Lab Med 2012;136:691-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646280>.

149. Moelans CB, van Diest PJ, Milne AN, Offerhaus GJ. Her-2/neu testing and therapy in gastroesophageal adenocarcinoma. Patholog Res Int 2010;2011:674182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21188213>.

150. Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, et al. Analysis of circulating tumor DNA and clinical correlates in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma. Clin Cancer Res 2018;24:6248-6256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348637>.

151. Dreilich M, Wanders A, Brattstrom D, et al. HER-2 overexpression (3+) in patients with squamous cell esophageal carcinoma correlates with poorer survival. Dis Esophagus 2006;19:224-231. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16866851>.

152. Reichelt U, Duesedau P, Tsourlakis MC, et al. Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus. Mod Pathol 2007;20:120-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143264>.

153. Schoppmann SF, Jesch B, Friedrich J, et al. Expression of Her-2 in carcinomas of the esophagus. Am J Surg Pathol 2010;34:1868-1873. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107094>.

154. Egebjerg K, Garbyal RS, Hasselby JP, et al. Prevalence of HER2 overexpression and amplification in squamous cell carcinoma of the esophagus: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2021;161:103339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33865993>.

155. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. Ann Oncol 2008;19:1523-1529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18441328>.

156. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. Ann Oncol 2005;16:273-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668283>.

157. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728210>.

158. Kim WH, Gomez-Izquierdo L, Vilardell F, et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer: results of the large, multinational HER-EAGLE study. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2018;26:239-245. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490762>.

159. Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. J Clin Oncol 2009;27:4556. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15s.4556>.

160. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2017;35:446-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129524>.

161. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology 2008;52:797-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422971>.

162. Ruschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized



immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010;457:299-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665045>.

163. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.

164. Murphy KM, Zhang S, Geiger T, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J Mol Diagn* 2006;8:305-311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16825502>.

165. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.

166. Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broaddus RR, Shi C. Template for reporting results of DNA mismatch repair testing in patients being considered for checkpoint inhibitor immunotherapy. *College of American Pathologists* 2018. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-general-dnamismatchrepair-18biomarker-1001.pdf>.

167. Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. *Clin Cancer Res* 2019;25:7035-7045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31383735>.

168. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>.

169. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*

2019;393:1948-1957. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982686>.

170. Ng T, Vezeridis MP. Advances in the surgical treatment of esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:725-729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20512949>.

171. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-1137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948273>.

172. Visbal AL, Allen MS, Miller DL, et al. Ivor Lewis esophagogastrectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1803-1808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426751>.

173. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg* 1976;63:259-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1276657>.

174. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg* 2007;246:363-372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717440>.

175. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-1669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12444180>.

176. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, et al. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;85:424-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222237>.

177. Kauppila JH, Johar A, Gossage JA, et al. Health-related quality of life after open transhiatal and transthoracic oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 2018;105:230-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405281>.



178. Forshaw MJ, Gossage JA, Ockrim J, et al. Left thoracoabdominal esophagogastrectomy: still a valid operation for carcinoma of the distal esophagus and esophagogastric junction. *Dis Esophagus* 2006;19:340-345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16984529>.

179. Luketich JD, Pennathur A, Franchetti Y, et al. Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multicenter trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study. *Ann Surg* 2015;261:702-707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25575253>.

180. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 2003;238:486-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14530720>.

181. Gottlieb-Vedi E, Kauppila JH, Malietzis G, et al. Long-term survival in esophageal cancer after minimally invasive compared to open esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019;270:1005-1017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30817355>.

182. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1887-1892. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552194>.

183. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med* 2019;380:152-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30625052>.

184. Yamashita K, Watanabe M, Mine S, et al. Minimally invasive esophagectomy attenuates the postoperative inflammatory response and improves survival compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer: a propensity score matched analysis. *Surg Endosc* 2018;32:4443-4450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29644466>.

185. Perry Y, Fernando HC, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy in the elderly. *JLS* 2002;6:299-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12500826>.

186. Decker G, Coosemans W, De Leyn P, et al. Minimally invasive esophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:13-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952454>.

187. Levy RM, Wizorek J, Shende M, Luketich JD. Laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy. *Adv Surg* 2010;44:101-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919517>.

188. Jin D, Yao L, Yu J, et al. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy versus the conventional minimally invasive one: a meta-analysis and systematic review. *Int J Med Robot* 2019;15:e1988. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30737881>.

189. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2019;269:621-630. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30308612>.

190. Sarkaria IS, Rizk NP, Goldman DA, et al. Early quality of life outcomes after robotic-assisted minimally invasive and open esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2019;108:920-928. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31026433>.

191. Walther B, Johansson J, Johnsson F, et al. Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis. *Ann Surg* 2003;238:803-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14631217>.

192. Urschel JD, Blewett CJ, Bennett WF, et al. Handsewn or stapled esophagogastric anastomoses after esophagectomy for cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Esophagus* 2001;14:212-217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869322>.

193. Klink CD, Binnebosel M, Schneider M, et al. Operative outcome of colon interposition in the treatment of esophageal cancer: a 20-year experience. *Surgery* 2010;147:491-496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004440>.

194. Steyerberg EW, Neville BA, Koppert LB, et al. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. *J Clin Oncol* 2006;24:4277-4284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963730>.

195. Rusch VW. Are cancers of the esophagus, gastroesophageal junction, and cardia one disease, two, or several? *Semin Oncol* 2004;31:444-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297937>.

196. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Scand J Surg* 2006;95:260-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17249275>.

197. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, et al. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:988-992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344017>.

198. Nath J, Moorthy K, Taniere P, et al. Peritoneal lavage cytology in patients with oesophagogastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 2008;95:721-726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18412292>.

199. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. *Ann Surg* 2008;248:979-985. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092342>.

200. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010;251:46-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032718>.

201. Groth SS, Virnig BA, Whitson BA, et al. Determination of the minimum number of lymph nodes to examine to maximize survival in

patients with esophageal carcinoma: data from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:612-620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19709685>.

202. Guo JC, Lin CC, Huang TC, et al. Number of resected lymph nodes and survival of patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma receiving preoperative chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2018;38:1569-1577. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29491087>.

203. Koen Talsma A, Shapiro J, Looman CW, et al. Lymph node retrieval during esophagectomy with and without neoadjuvant chemoradiotherapy: prognostic and therapeutic impact on survival. *Ann Surg* 2014;260:786-792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25379850>.

204. 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. *Ann Surg* 2019;269:261-268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29794846>.

205. Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:175-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11782772>.

206. Bergman JJ, Zhang YM, He S, et al. Outcomes from a prospective trial of endoscopic radiofrequency ablation of early squamous cell neoplasia of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1181-1190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839994>.

207. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679712>.

208. Berry MF, Zeyer-Brunner J, Castleberry AW, et al. Treatment modalities for T1N0 esophageal cancers: a comparative analysis of local



therapy versus surgical resection. *J Thorac Oncol* 2013;8:796-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614244>.

209. Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652-660. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269290>.

210. Ell C, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670-677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10734018>.

211. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg* 2001;25:424-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11344392>.

212. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002839>.

213. Conio M, Repici A, Cestari R, et al. Endoscopic mucosal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: an Italian experience. *World J Gastroenterol* 2005;11:6650-6655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425359>.

214. Seewald S, Akaraviputh T, Seitz U, et al. Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: a new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003;57:854-859. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12776032>.

215. Larghi A, Lightdale CJ, Ross AS, et al. Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy* 2007;39:1086-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701854>.

216. Lopes CV, Hela M, Pesenti C, et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007;21:820-824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17294308>.

217. Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK, et al. Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: a U.S. Multicenter Registry. *Gastrointest Endosc* 2008;68:35-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355819>.

218. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma--an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2684-2692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690526>.

219. Repici A, Hassan C, Carlino A, et al. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc* 2010;71:715-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20363414>.

220. Ono S, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:162-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22624067>.

221. Higuchi K, Tanabe S, Azuma M, et al. A phase II study of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms (KDOG 0901). *Gastrointest Endosc* 2013;78:704-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680178>.

222. Omae M, Fujisaki J, Horiuchi Y, et al. Safety, efficacy, and long-term outcomes for endoscopic submucosal dissection of early esophagogastric junction cancer. *Gastric Cancer* 2013;16:147-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22692465>.

223. Takahashi H, Arimura Y, Masao H, et al. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative

treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc* 2010;72:255-264. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541198>.

224. Teoh AY, Chiu PW, Yu Ngo DK, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection in management of superficial squamous esophageal neoplasms outside Japan. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e190-194. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20844363>.

225. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:23-29. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602454>.

226. van Vilsteren FGI, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut* 2011;60:765-773. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21209124>.

227. Alvarez Herrero L, van Vilsteren FGI, Pouw RE, et al. Endoscopic radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for early neoplasia in Barrett's esophagus longer than 10 cm. *Gastrointest Endosc* 2011;73:682-690. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292262>.

228. Neuhaus H, Terheggen G, Rutz EM, et al. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2012;44:1105-1113. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968641>.

229. Dumot JA, Vargo JJ, 2nd, Falk GW, et al. An open-label, prospective trial of cryospray ablation for Barrett's esophagus high-grade dysplasia and early esophageal cancer in high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 2009;70:635-644. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19559428>.

230. Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2010;71:680-685. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20363409>.

231. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2005;62:488-498. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16185958>.

232. Pech O, Gossner L, May A, et al. Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2005;62:24-30. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990815>.

233. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2007;66:460-468. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643436>.

234. Gaur P, Sepesi B, Hofstetter WL, et al. Endoscopic esophageal tumor length: A prognostic factor for patients with esophageal cancer. *Cancer* 2011;117:63-69. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803613>.

235. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, et al. Novel endoscopic observation in Barrett's oesophagus using high resolution magnification endoscopy and narrow band imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:501-507. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17635385>.

236. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, Ragunath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy* 2010;42:351-359. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200809>.

237. Yu T, Geng J, Song W, Jiang Z. Diagnostic accuracy of magnifying endoscopy with narrow band imaging and its diagnostic value for invasion depth staging in esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29888281>.

238. Maish MS, DeMeester SR. Endoscopic mucosal resection as a staging technique to determine the depth of invasion of esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1777-1782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15511474>.

239. Larghi A, Lightdale CJ, Memeo L, et al. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005;62:16-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990814>.

240. Thomas T, Singh R, Rangunath K. Trimodal imaging-assisted endoscopic mucosal resection of early Barrett's neoplasia. *Surg Endosc* 2009;23:1609-1613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296171>.

241. Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM, et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1048-1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324126>.

242. Leggett CL, Lewis JT, Wu TT, et al. Clinical and histologic determinants of mortality for patients with Barrett's esophagus-related T1 esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:658-664. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25151255>.

243. Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, et al. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031273>.

244. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-

esophageal junction. *Virchows Arch* 2005;446:497-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15838647>.

245. Ancona E, Rampado S, Cassaro M, et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3278-3288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18726651>.

246. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, et al. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. *Endoscopy* 2010;42:1030-1036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960392>.

247. Leers JM, DeMeester SR, Oezcelik A, et al. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma a retrospective review of esophagectomy specimens. *Ann Surg* 2011;253:271-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119508>.

248. Cen P, Hofstetter WL, Correa AM, et al. Lymphovascular invasion as a tool to further subclassify T1b esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 2008;112:1020-1027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18205187>.

249. Lee L, Ronellenfitch U, Hofstetter WL, et al. Predicting lymph node metastases in early esophageal adenocarcinoma using a simple scoring system. *J Am Coll Surg* 2013;217:191-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659947>.

250. Nentwich MF, von Loga K, Reeh M, et al. Depth of submucosal tumor infiltration and its relevance in lymphatic metastasis formation for T1b squamous cell and adenocarcinomas of the esophagus. *J Gastrointest Surg* 2014;18:242-249; discussion 249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091912>.

251. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in

Barrett's oesophagus. Gut 2008;57:1200-1206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18460553>.

252. Chadwick G, Groene O, Markar SR, et al. Systematic review comparing radiofrequency ablation and complete endoscopic resection in treating dysplastic Barrett's esophagus: a critical assessment of histologic outcomes and adverse events. Gastrointest Endosc 2014;79:718-731. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462170>.

253. Vakil N, Morris AI, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. Am J Gastroenterol 2001;96:1791-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11419831>.

254. Muller C, Kahler G, Scheele J. Endosonographic examination of gastrointestinal anastomoses with suspected locoregional tumor recurrence. Surg Endosc 2000;14:45-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653235>.

255. van der Bogt RD, Noordman BJ, Krishnadath KK, et al. Endoscopic ultrasound measurements for detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. Endoscopy 2018;51:326-332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30497088>.

256. Ribeiro A, Franceschi D, Parra J, et al. Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer. Am J Gastroenterol 2006;101:1216-1221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16771940>.

257. Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. Ann Surg 2009;249:764-767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387328>.

258. Newaishy GA, Read GA, Duncan W, Kerr GR. Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oesophagus. Clin Radiol

1982;33:347-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7075142>.

259. Okawa T, Kita M, Tanaka M, Ikeda M. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:49-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2745207>.

260. Sun DR. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:329-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2921133>.

261. Shi XH, Yao W, Liu T. Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. Radiother Oncol 1999;51:21-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386713>.

262. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 1992;326:1593-1598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1584260>.

263. Wang M, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:325-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2646253>.

264. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet 1991;173:123-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1925862>.

265. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. Radiother Oncol 1992;24:108-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1496141>.



266. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:579-583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635705>.

267. Sur RK, Donde B, Levin VC, Mannell A. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:447-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457834>.

268. Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:593-599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112458>.

269. Hosokawa M, Shirato H, Ohara M, et al. Intraoperative radiation therapy to the upper mediastinum and nerve-sparing three-field lymphadenectomy followed by external beam radiotherapy for patients with thoracic esophageal carcinoma. *Cancer* 1999;86:6-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10391557>.

270. Fu W-H, Wang L-H, Zhou Z-M, et al. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:1098-1102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069706>.

271. Chandra A, Guerrero TM, Liu HH, et al. Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:247-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298001>.

272. Mayo CS, Urie MM, Fitzgerald TJ, et al. Hybrid IMRT for treatment of cancers of the lung and esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1408-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262730>.

273. Roeder F, Nicolay NH, Nguyen T, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy as definitive treatment of locally advanced esophageal cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25175056>.

274. Tao H, Zhou Y, Yao C, et al. Phase II trial of intensity-modulated radiotherapy concurrent with chemotherapy for postoperative node-positive esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Res* 2017;25:1357-1362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28315293>.

275. Hulshof M, Geijssen ED, Rozema T, et al. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol* 2021;39:2816-2824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34101496>.

276. Crehange G, M'Vondo C, Bertaut A, et al. Exclusive Chemoradiotherapy With or Without Radiation Dose Escalation in Esophageal Cancer: Multicenter Phase 2/3 Randomized Trial CONCORDE (PRODIGE-26). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 2021;111:S5. Available at:

277. Wang J, Palmer M, Bilton SD, et al. Comparing proton beam to intensity modulated radiation therapy planning in esophageal cancer. *Int J Part Ther* 2015;1:866-877. Available at: <https://www.theijpt.org/doi/pdf/10.14338/IJPT-14-00018.1>.

278. Lin SH, Komaki R, Liao Z, et al. Proton beam therapy and concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:345-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417808>.

279. Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:707-714. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191334>.

280. Warren S, Partridge M, Bolsi A, et al. An analysis of plan robustness for esophageal tumors: comparing volumetric modulated arc therapy plans

and spot scanning proton planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:199-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084641>.

281. Ling TC, Slater JM, Nookala P, et al. Analysis of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), proton and 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) for reducing perioperative cardiopulmonary complications in esophageal cancer patients. *Cancers (Basel)* 2014;6:2356-2368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489937>.

282. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:1569-1579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32160096>.

283. Wang J, Wei C, Tucker SL, et al. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:885-891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845841>.

284. Chuong MD, Hallemeier CL, Jabbour SK, et al. Improving outcomes for esophageal cancer using proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:488-497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084662>.

285. Yu J, Zhang X, Liao L, et al. Motion-robust intensity-modulated proton therapy for distal esophageal cancer. *Med Phys* 2016;43:1111-1118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936698>.

286. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-1174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870157>.

287. Scarsbrook A, Ward G, Murray P, et al. Respiratory-gated (4D) contrast-enhanced FDG PET-CT for radiotherapy planning of lower oesophageal carcinoma: feasibility and impact on planning target volume.

BMC Cancer 2017;17:671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28978306>.

288. Gao XS, Qiao X, Wu F, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:389-396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236963>.

289. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S101-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171503>.

290. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S77-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171522>.

291. Cocolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg* 2018;51:120-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29413875>.

292. Al-Batran SE, Lorenzen S. Management of locally advanced gastroesophageal cancer: still a multidisciplinary global challenge? *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31:441-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501086>.

293. Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4110-4117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17827461>.

294. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444866>.



295. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1697-1708. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776843>.

296. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1249-1260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784312>.

297. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585691>.

298. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547741>.

299. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-1396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439693>.

300. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556041>.

301. Li QQ, Liu MZ, Hu YH, et al. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2010;23:253-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732130>.

302. Day FL, Leong T, Ngan S, et al. Phase I trial of docetaxel, cisplatin and concurrent radical radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2011;104:265-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157450>.

303. Iyer R, Wilkinson N, Demmy T, Javle M. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:665-673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197012>.

304. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003;185:538-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781882>.

305. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194636>.

306. Ma HF, Lv GX, Cai ZF, Zhang DH. Comparison of the prognosis of neoadjuvant chemoradiotherapy treatment with surgery alone in esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:3441-3447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29942136>.

307. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684205>.



308. Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, et al. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;90:892-898; discussion 898-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20732514>.

309. Zhao X, Ren Y, Hu Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: a meta-analysis based on clinical trials. *PLoS One* 2018;13:e0202185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30138325>.

310. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol* 2014;32:385-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419108>.

311. Noordman BJ, Verdam MGE, Lagarde SM, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on health-related quality of life in esophageal or junctional cancer: results from the randomized CROSS trial. *J Clin Oncol* 2018;36:268-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161204>.

312. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090-1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254683>.

313. Leichman LP, Goldman BH, Bohanes PO, et al. S0356: a phase II clinical and prospective molecular trial with oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy before surgery for patients with esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:4555-4560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025151>.

314. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2844-2850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065561>.

315. Messenger M, Mirabel X, Tresch E, et al. Preoperative chemoradiation with paclitaxel-carboplatin or with fluorouracil-oxaliplatin-folinic acid (FOLFOX) for resectable esophageal and junctional cancer: the PROTECT-1402, randomized phase 2 trial. *BMC Cancer* 2016;16:318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27194176>.

316. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309943>.

317. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-1168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401004>.

318. Sharma R, Yang GY, Nava HR, et al. A single institution experience with neoadjuvant chemoradiation (CRT) with irinotecan (I) and cisplatin (C) in locally advanced esophageal carcinoma (LAEC). *J Clin Oncol* 2009;27:e15619. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15s.e15619>.

319. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921048>.

320. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310-2317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800321>.

321. Stahl M, Wilke H, Lehmann N, Stuschke M. Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus. *J Clin Oncol* 2008;26:4530. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.4530.

322. Vellayappan BA, Soon YY, Ku GY, et al. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD010511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829911>.

323. Vincent J, Mariette C, Pezet D, et al. Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCD 9102 phase III trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone. *Eur J Cancer* 2015;51:1683-1693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26163097>.

324. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2796-2803. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30089078>.

325. Ajani JA, Komaki R, Putnam JB, et al. A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer* 2001;92:279-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11466680>.

326. Swisher SG, Ajani JA, Komaki R, et al. Long-term outcome of phase II trial evaluating chemotherapy, chemoradiotherapy, and surgery for locoregionally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:120-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12909224>.

327. Ajani JA, Walsh G, Komaki R, et al. Preoperative induction of CPT-11 and cisplatin chemotherapy followed by chemoradiotherapy in patients with locoregional carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer* 2004;100:2347-2354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160337>.

328. Henry LR, Goldberg M, Scott W, et al. Induction cisplatin and paclitaxel followed by combination chemoradiotherapy with 5-fluorouracil,

cisplatin, and paclitaxel before resection in localized esophageal cancer: a phase II report. *Ann Surg Oncol* 2006;13:214-220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418887>.

329. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139439>.

330. Rivera F, Galan M, Tabernero J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1430-1436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540072>.

331. Ruhstaller T, Widmer L, Schuller JC, et al. Multicenter phase II trial of preoperative induction chemotherapy followed by chemoradiation with docetaxel and cisplatin for locally advanced esophageal carcinoma (SAKK 75/02). *Ann Oncol* 2009;20:1522-1528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465425>.

332. Ilson DH, Minsky BD, Ku GY, et al. Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer. *Cancer* 2012;118:2820-2827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990000>.

333. Ajani JA, Xiao L, Roth JA, et al. A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2844-2849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975663>.

334. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822992>.

335. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *J Clin Oncol* 2021;39:4004-4004. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4004.

336. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-1733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12049861>.

337. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5062-5067. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770374>.

338. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2011;11:181-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595951>.

339. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-1984. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869669>.

340. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3719-3725. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704421>.

341. Ruppert BN, Watkins JM, Shirai K, et al. Cisplatin/Irinotecan versus carboplatin/paclitaxel as definitive chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33:346-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841574>.

342. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281:1623-1627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235156>.

343. Bascoul-Mollevi C, Gourgou S, Galais MP, et al. Health-related quality of life results from the PRODIGE 5/ACCORD 17 randomised trial of FOLFOX versus fluorouracil-cisplatin regimen in oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2017;84:239-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829992>.

344. Urba SG, Orringer MB, Iannettoni M, et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer* 2003;98:2177-2183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14601087>.

345. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1191-1203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33789008>.

346. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226517>.

347. Kofoed SC, Muhic A, Baeksgaard L, et al. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. *Scand J Surg* 2012;101:26-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414465>.

348. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, et al. Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *J Thorac Oncol* 2009;4:1264-1269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19668013>.



NCCN Guidelines 版本 3.2022

食管和食管胃交界部癌

349. Kang J, Chang JY, Sun X, et al. Role of postoperative concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis of 2165 patients. *J Cancer* 2018;9:584-593. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29483964>.

350. Bedard EL, Inculet RI, Malthaner RA, et al. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. *Cancer* 2001;91:2423-2430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413534>.

351. Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, et al. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1590-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14666038>.

352. Ford ER, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332238>.

353. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-2314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742485>.

354. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD004063. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29182797>.

355. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 2013;49:835-842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063354>.

356. Chung HC, Bang YJ, C SF, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol* 2021;17:491-501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33167735>.

357. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:27-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34102137>.

358. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021;398:759-771. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34454674>.

359. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349393>.

360. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: a randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:2736-2742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382098>.

361. Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:518-526. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22243774>.

362. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*

2009;20:1667-1673. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549707>.

363. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514373>.

364. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153121>.

365. Park YH, Lee JL, Ryou BY, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:623-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522863>.

366. Luo HY, Xu RH, Wang F, et al. Phase II trial of XELOX as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy* 2010;56:94-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357440>.

367. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1529-1534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474114>.

368. Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): the GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37:4006. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4006.

369. Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:22-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685830>.

370. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-1457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558665>.

371. Wolff K, Wein A, Reulbach U, et al. Weekly high-dose 5-fluorouracil as a 24-h infusion and sodium folinic acid (AIO regimen) plus irinotecan in patients with locally advanced nonresectable and metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus: a phase II trial. *Anticancer Drugs* 2009;20:165-173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125117>.

372. Burtness B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1242-1248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429872>.

373. Lustberg MB, Bekaii-Saab T, Young D, et al. Phase II randomized study of two regimens of sequentially administered mitomycin C and irinotecan in patients with unresectable esophageal and gastroesophageal adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:713-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354452>.

374. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2010;21:71-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605504>.

375. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase iii study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French Intergroup (Federation Francophone de



Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol 2014;32:3520-3526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287828>.

376. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol 2005;23:5660-5667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110025>.

377. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991-4997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075117>.

378. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. Ann Oncol 2015;26:149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416687>.

379. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. J Clin Oncol 2015;33:3874-3879. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438119>.

380. Blum Murphy MA, Qiao W, Mewada N, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. Am J Clin Oncol 2018;41:321-325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908161>.

381. Elsaid AA, Elkerm Y. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. J Clin Oncol 2005;23:4014. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4014.

382. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. Cancer J 2000;6:316-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11079171>.

383. Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. Br J Cancer 1998;78:511-514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716036>.

384. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. Am J Clin Oncol 2003;26:37-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576922>.

385. Kim JY, Do YR, Park KU, et al. A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2010;66:31-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19763571>.

386. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). J Clin Oncol 2003;21:54-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506170>.

387. Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. Ann Oncol 2004;15:1344-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319239>.

388. Albertsson M, Johansson B, Friesland S, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. Med Oncol 2007;24:407-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917090>.



389. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1086-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912736>.

390. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:898-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351256>.

391. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1506-1517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31582355>.

392. Kojima T, Muro K, Francois E, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: phase III KEYNOTE-181 study. *J Clin Oncol* 2019;37:2. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.2.

393. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094768>.

394. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240821>.

395. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419-2430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32469182>.

396. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-4444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190112>.

397. Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:481-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192279>.

398. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610178>.

399. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol* 2008;31:151-156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391599>.

400. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679122>.

401. Maugeri-Sacca M, Pizzuti L, Sergi D, et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32:67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330513>.

402. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Lonsurf for recurrent, metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. 2019. Available at:

<https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm632032.htm>. Accessed March 6, 2020.

403. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355453>.

404. Shitara K, Doi T, Hosaka H, et al. Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in patients (pts) aged ≥65 years with metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer (mGC/mGEJC): subgroup analysis from TAGS. *J Clin Oncol* 2019;37:4037. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4037.

405. Mansoor W, Arkenau H-T, ALSINA M, et al. Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in patients (pts) with metastatic gastroesophageal junction cancer (mGEJC): subgroup analysis from TAGS. *J Clin Oncol* 2019;37:4038. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4038.

406. Sakai D, Boku N, Kodera Y, et al. An intergroup phase III trial of ramucirumab plus irinotecan in third or more line beyond progression after ramucirumab for advanced gastric cancer (RINDBeRG trial). *J Clin Oncol* 2018;36:TPS4138. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4138.

407. Klemptner SJ, Maron SB, Chase L, et al. Initial report of second-line FOLFIRI in combination with ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinomas: a multi-institutional retrospective analysis. *Oncologist* 2019;24:475-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470690>.

408. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.

409. Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability–high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study. *J Clin Oncol* 2021;39:2564-2564. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2564.

410. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32919526>.

411. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.

412. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

413. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543932>.

414. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in mismatch repair deficient non-colorectal gastrointestinal cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:195. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.34.4_suppl.195.

415. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>. Accessed July 14, 2020.

416. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions>. Accessed July 14, 2020.

417. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83:1175-1181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30927036>.

418. Soularue E, Cohen R, Tournigand C, et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer* 2015;102:324-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25744576>.

419. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol* 2020;38:1919-1927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32208960>.

420. Taberero J, Ohtsu A, Muro K, et al. Exposure-response analyses of ramucirumab from two randomized, phase III trials of second-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Mol Cancer Ther* 2017;16:2215-2222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716815>.

421. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:420-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30718072>.

422. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab in combination with chemotherapy for metastatic gastric cancer and

esophageal adenocarcinoma. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-combination-chemotherapy-metastatic-gastric-cancer-and-esophageal>. Accessed November 4, 2021.

423. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab for resected esophageal or GEJ cancer. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-resected-esophageal-or-gej-cancer>. Accessed November 8, 2021.

424. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab for esophageal squamous cell carcinoma. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-esophageal-squamous-cell-carcinoma>. Accessed July 14, 2020.

425. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>. Accessed February 21, 2020.

426. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for advanced esophageal squamous cell cancer. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-esophageal-squamous-cell-cancer>. Accessed March 12, 2020.

427. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: the phase 2 KEYNOTE-180 study. *JAMA Oncol* 2018;5:546-550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30570649>.

428. Kato K, Kojima T, Hochhauser D, et al. Pembrolizumab in previously treated metastatic esophageal cancer: longer term follow-up from the phase 2 KEYNOTE-180 Study. *J Clin Oncol* 2019;37:4032. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4032.



429. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors>. Accessed January 19, 2021.

430. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for esophageal or GEJ carcinoma. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-esophageal-or-gej-carcinoma>. Accessed November 8, 2021.

431. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to dostarlimab-gxly for dMMR advanced solid tumors. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-dostarlimab-gxly-dmmr-advanced-solid-tumors>. Accessed August 30, 2021.

432. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. JAMA Oncology 2020;6:1766-1772. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4515>.

433. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. Mod Pathol 2019;32:147-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171197>.

434. Arnold A, Daum S, von Winterfeld M, et al. Analysis of NTRK expression in gastric and esophageal adenocarcinoma (AGE) with pan-TRK immunohistochemistry. Pathol Res Pract 2019;215:152662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31575452>.

435. Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. JCO Precis Oncol 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30637364>.

436. Shinozaki-Ushiku A, Ishikawa S, Komura D, et al. The first case of gastric carcinoma with NTRK rearrangement: identification of a novel ATP1B-NTRK1 fusion. Gastric Cancer 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32189226>.

437. van Vilsteren FG, Alvarez Herrero L, Pouw RE, et al. Radiofrequency ablation for the endoscopic eradication of esophageal squamous high grade intraepithelial neoplasia and mucosal squamous cell carcinoma. Endoscopy 2011;43:282-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21455869>.

438. Burmeister BH, Dickie G, Smithers BM, et al. Thirty-four patients with carcinoma of the cervical esophagus treated with chemoradiation therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:205-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680872>.

439. Meerten EV, Rij Cv, Tesselaar ME, et al. Definitive concurrent chemoradiation (CRT) with weekly paclitaxel and carboplatin for patients (pts) with irresectable esophageal cancer: a phase II study. J Clin Oncol 2010;28:e14508. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e14508.

440. Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. J Thorac Oncol 2013;8:1558-1562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389438>.

441. Sudo K, Taketa T, Correa AM, et al. Locoregional failure rate after preoperative chemoradiation of esophageal adenocarcinoma and the outcomes of salvage strategies. J Clin Oncol 2013;31:4306-4310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145339>.

442. Dorth JA, Pura JA, Palta M, et al. Patterns of recurrence after trimodality therapy for esophageal cancer. Cancer 2014;120:2099-2105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711267>.

443. Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, et al. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. J Clin Oncol 2014;32:3400-3405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225435>.

444. Taketa T, Sudo K, Correa AM, et al. Post-chemoradiation surgical pathology stage can customize the surveillance strategy in patients with esophageal adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1139-1144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099446>.

445. Manner H, Rabenstein T, Pech O, et al. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy* 2014;46:6-12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24353120>.

446. Katada C, Muto M, Manabe T, et al. Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR. *Gastrointest Endosc* 2005;61:219-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15729229>.

447. Haidry RJ, Butt MA, Dunn J, et al. Radiofrequency ablation for early oesophageal squamous neoplasia: outcomes from United Kingdom registry. *World J Gastroenterol* 2013;19:6011-6019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106401>.

448. Perry KA, Walker JP, Salazar M, et al. Endoscopic management of high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma: experience in a large academic medical center. *Surg Endosc* 2014;28:777-782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122245>.

449. Yasuda K, Choi SE, Nishioka NS, et al. Incidence and predictors of adenocarcinoma following endoscopic ablation of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2014;59:1560-1566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395382>.

450. Pasricha S, Bulsiewicz WJ, Hathorn KE, et al. Durability and predictors of successful radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1840-1847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24815329>.

451. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, ed. *Evaluation of*

Chemotherapeutic Agents. New York Columbia University Press; 1949:199-205.

452. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>.

453. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984;2:187-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6699671>.

454. U.S. Food and Drug Administration. Current and resolved drug shortages and discontinuations reported to FDA. 2018. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/>. Accessed January 8, 2020.

455. Reynolds J, Chamberland-Tremblay A, Herrington JD, et al. High-versus low-dose leucovorin in the modified FOLFOX6 regimen for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2017;23:173-178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786027>.

456. Clarke S, Goldstein D, Mitchell P, et al. Modification of leucovorin dose within a simplified FOLFOX regimen improves tolerability without compromising efficacy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:578-582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681104>.

457. QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet* 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.

458. Blazeby JM, Williams MH, Brookes ST, et al. Quality of life measurement in patients with oesophageal cancer. *Gut* 1995;37:505-508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7489936>.

459. Shin JH, Song HY, Kim JH, et al. Comparison of temporary and permanent stent placement with concurrent radiation therapy in patients with esophageal carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:67-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640412>.

460. Didden P, Reijm AN, Erler NS, et al. Fully vs. partially covered self expandable metal stent for palliation of malignant esophageal strictures: a randomized trial (the COPAC study). *Endoscopy* 2018;50:961-971. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29895072>.

461. Persson J, Smedh U, Johnsson A, et al. Fully covered stents are similar to semi-covered stents with regard to migration in palliative treatment of malignant strictures of the esophagus and gastric cardia: results of a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2017;31:4025-4033. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28236016>.

462. Verschuur EM, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Effect of stent size on complications and recurrent dysphagia in patients with esophageal or gastric cardia cancer. *Gastrointest Endosc* 2007;65:592-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383456>.

463. White RE, Chepkwony R, Mwachiro M, et al. Randomized trial of small-diameter versus large-diameter esophageal stents for palliation of malignant esophageal obstruction. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:660-665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25992812>.

464. Penniment MG, De Ieso PB, Harvey JA, et al. Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advanced oesophageal cancer: a multicentre randomised controlled trial (TROG 03.01). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:114-124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29248399>.

465. Fan Y, Song HY, Kim JH, et al. Evaluation of the incidence of esophageal complications associated with balloon dilation and their management in patients with malignant esophageal strictures. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:213-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22194500>.

466. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497-1504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15500894>.

467. Sheibani S, Kim JJ, Chen B, et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:144-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710797>.

468. Jacobs M, Macefield RC, Elbers RG, et al. Meta-analysis shows clinically relevant and long-lasting deterioration in health-related quality of life after esophageal cancer surgery. *Qual Life Res* 2014;23:1097-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129668>.

469. Donohoe CL, McGillicuddy E, Reynolds JV. Long-term health-related quality of life for disease-free esophageal cancer patients. *World J Surg* 2011;35:1853-1860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21553202>.

470. Wikman A, Johar A, Lagergren P. Presence of symptom clusters in surgically treated patients with esophageal cancer: implications for survival. *Cancer* 2014;120:286-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24555183>.

471. Anandavadivelan P, Wikman A, Johar A, Lagergren P. Impact of weight loss and eating difficulties on health-related quality of life up to 10 years after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 2018;105:410-418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29160918>.

472. Ginex P, Thom B, Jingeleski M, et al. Patterns of symptoms following surgery for esophageal cancer. *Oncol Nurs Forum* 2013;40:E101-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615143>.

473. Deldycke A, Van Daele E, Ceelen W, et al. Functional outcome after Ivor Lewis esophagectomy for cancer. *J Surg Oncol* 2016;113:24-28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26525826>.

474. Heneghan HM, Zaborowski A, Fanning M, et al. Prospective study of malabsorption and malnutrition after esophageal and gastric cancer surgery. *Ann Surg* 2015;262:803-808. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583669>.

475. Lee HS, Kim MS, Lee JM, et al. Intrathoracic gastric emptying of solid food after esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:443-447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039182>.

476. Schandl A, Lagergren J, Johar A, Lagergren P. Health-related quality of life 10 years after oesophageal cancer surgery. *Eur J Cancer* 2016;69:43-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27816831>.

477. Baker M, Halliday V, Williams RN, Bowrey DJ. A systematic review of the nutritional consequences of esophagectomy. *Clin Nutr* 2016;35:987-994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411750>.

478. D'Journo XB, Ouattara M, Loundou A, et al. Prognostic impact of weight loss in 1-year survivors after transthoracic esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus* 2012;25:527-534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22121887>.

479. Ouattara M, D'Journo XB, Loundou A, et al. Body mass index kinetics and risk factors of malnutrition one year after radical oesophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1088-1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22334635>.

480. Martin L, Lagergren P. Long-term weight change after oesophageal cancer surgery. *Br J Surg* 2009;96:1308-1314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19847871>.

481. Beukema JC, van Luijk P, Widder J, et al. Is cardiac toxicity a relevant issue in the radiation treatment of esophageal cancer? *Radiother Oncol* 2015;114:85-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25554226>.

482. Frandsen J, Boothe D, Gaffney DK, et al. Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:516-523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487946>.

483. Gharzai L, Verma V, Denniston KA, et al. Radiation therapy and cardiac death in long-term survivors of esophageal cancer: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Result database. *PLoS One* 2016;11:e0158916. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27428362>.