

山东省医学会食管癌多学科规范化诊疗指南(2023年版)

山东省医学会食管癌多学科联合委员会

通信作者:李宝生,Email: baoshli1963@163.com

【摘要】 食管癌是山东省的高发恶性肿瘤,目前的诊疗存在诸多不规范之处。包括肿瘤内科、肿瘤外科、放疗科、影像科、内镜科、病理科等多学科联合的规范化诊疗对于改善局部控制、提高总生存率和生命质量至关重要。基于临床需求,结合近年来多学科诊疗进展,特制定本指南。

【关键词】 食管肿瘤;多学科诊疗;诊疗指南

DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20230612-00077

Shandong Provincial Medical Association multidisciplinary standardized diagnosis and treatment guidelines for esophageal carcinoma (2023 Edition)

Shandong Provincial Medical Association Esophageal Carcinoma Multidisciplinary Joint Committee

Corresponding author: Li Baosheng, Email: baoshli1963@163.com

【Abstract】 Esophageal carcinoma is at a high incidence in Shandong province, and there are many non-standard aspects in the current diagnosis and treatment. The standardized diagnosis and treatment of multiple disciplines, including medical oncology, surgical oncology, radiotherapy, imaging, endoscopy, pathology, etc., is crucial to improve local control, overall survival rate, and quality of life. This guideline is hereby formulated based on clinical needs and combined with the progress of multidisciplinary diagnosis and treatment in recent years.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Multidisciplinary diagnosis and treatment; Diagnostic and treatment guideline

DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20230612-00077

食管癌在山东省属于高发恶性肿瘤,但目前的早诊早治、临床诊疗存在诸多不规范之处,严重影响了患者的无瘤生存、总生存和生命质量。包括肿瘤内科、肿瘤外科、放疗科、影像科、内镜科、病理科、营养科等在内的多学科联合的规范化诊疗对于提高早诊早治率、改善局部控制、提高总生存率和生命质量能发挥极大的促进作用^[1]。基于当下的临床需求,结合近年来多学科诊疗进展成果,山东省医学会食管癌多学科联合委员会特制定本指南。证据级别及推荐级别的说明分别见表1、2,除非特别注明,本指南均为2A类证据。

1 流行病学

食管癌全球高发,发病率、死亡率分别位居恶性肿瘤的第7位、第6位^[2]。包括我国在内的东亚高发区以鳞状细胞癌为主,欧美等低发区则以腺癌为主^[3]。

2020年,我国新发食管癌32.4万例,新增死亡30.1万例,均占同期全球总数的55%左右^[4]。我国食

表1 证据级别及说明

证据级别	说明
1A类	基于高级别证据(严谨的Meta分析、大型随机对照临床研究),专家意见高度一致
1B类	基于高级别证据,专家意见基本一致
2A类	基于较低级别证据(质量一般的Meta分析、小型随机对照研究、回顾性研究、病例-对照研究),专家意见高度一致
2B类	基于较低级别证据,专家意见基本一致
3类	基于低级别证据(单臂临床研究、个案报告),专家意见明显分歧

表2 推荐级别及说明

推荐级别	说明
I级	可及性好、获益性高的1A类证据、部分2A类证据
II级	可及性差、效价比低的1B类证据、部分2A类证据
III级	探索性的、但有一致共识的2B类证据、3类证据

管癌发病存在明显的地区差异,最高发区域位于河北、河南和山西三省交界的太行山南侧,秦岭、大别

山、川北、苏北、闽粤、新疆等地区也有相对集中的高发区^[5]。山东省食管癌的发病和死亡同样具有明显的空间异质性,总体上呈现中西部偏高,鲁西和鲁东南地区相对较低的特征^[6]。近 30 年来,山东省食管癌流行特征与全国大体一致,即标化发病率、标化死亡率略有下降,但新增病例数、新增死亡数逐年增加^[7];发病率和死亡率随年龄增长而升高,40 岁以上快速上升,70~80 岁达高峰;男性发病率和死亡率均高于同龄组女性。国家癌症中心数据显示,2012—2015 年我国食管癌的 5 年生存率达 30.3%^[8],高于美国 2014 年的 20%,但低于日本的 36% 和韩国的 31.3%^[9]。

2 筛查

2.1 筛查的意义

从食管上皮内瘤变/异型增生到浸润性癌,一般要经历 5~10 年或更长的癌前病变和早期癌阶段^[5],这为食管癌的早期筛查和诊治提供了重要窗口期。对更早期的癌前病变及时干预,可有效阻断肿瘤发生。以山东省肥城市食管癌内镜筛查的长期效果的跟踪评价为例,与对照组相比,筛查后 9 年间筛查组食管癌累积发病率、累积死亡率分别降低 20%、32%,并使 0.41%、0.38% 的人群避免了食管癌发病和死亡^[10]。说明食管癌筛查具有良好的成本-效果和成本-效益,对于降低食管癌发病率和死亡率具有重要意义。

2.2 高危人群

借鉴现有研究^[7,11],结合我省实际,食管癌高危人群定义为年龄 ≥ 40 岁且合并以下任一危险因素:①出生或长期居住于食管癌高发区;②有上消化道症状(如恶心、呕吐、进食不适、腹痛、腹胀、反酸、烧心等);③有食管癌家族史;④患有食管癌前疾病(如慢性食管炎、食管腐蚀性损伤、食管白斑、食管乳头状瘤、食管憩室、弥漫性掌跖角皮症、Barrett 食管、贲门失弛缓症等)或癌前病变(食管鳞状上皮内瘤变/异型增生);⑤有食管癌高危因素(如吸烟、重度饮酒、头颈部或呼吸道鳞状细胞癌等);⑥有不良饮食习惯(如进食快,常食热烫、干硬食物,喜食咸菜、腌菜等);⑦人乳头瘤病毒感染。

2.3 常用筛查技术

胃镜:推荐胃镜检查作为食管癌及癌前病变筛查的常规手段,有条件者可加用色素内镜或电子染色内镜检查,尤其对于高风险人群。

食管新型细胞收集器:食管新型细胞收集器因其无创、低成本、可接受性好及高于传统拉网细胞学

的敏感性、特异性而得到广泛应用,联合生物标志物筛查食管鳞状细胞癌及癌前病变有较好的敏感性和特异性,改良后并辅以人工智能辅助诊断系统的敏感性、特异性分别达 90%、93.7%。

3 诊断

3.1 症状

早期食管癌可无明显症状,中晚期多数有胸骨后不适、疼痛或烧灼感,吞咽疼痛或不畅,呈进行性加重并转变为持续性。食管胃结合部(esophagogastric junction, EGJ)癌常见症状为下咽困难、体重减轻、上腹疼痛,有时可有黑便或贫血。由于进食困难导致营养摄入不足,可出现消瘦、乏力、倦怠、体力减弱等。

晚期患者可因脊柱旁筋膜受累致背疼,喉返神经受累致声音嘶哑,食管穿孔后可出现进食呛咳、发热或大呕血等。

3.2 体格检查

早期与局部晚期食管癌常无明显体征。晚期可出现远处转移的相应体征,如肝转移者可有黄疸、肝肿大或肝区压痛等,后期常伴贫血、消瘦或恶病质等。

3.3 辅助检查

3.3.1 实验室检查

3.3.1.1 一般检查:患者在治疗前需行实验室检查,以了解其一般状况及是否适于抗肿瘤治疗。包括:血常规、尿常规、粪常规;肝肾功能、血糖、电解质、心肌酶谱及其他必要的生化、免疫等检测;病毒血清学及凝血功能检测等。

3.3.1.2 血清学肿瘤标志物:包括癌胚抗原(carcinoma embryonic antigen, CEA)、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(cyto-keratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)等。

3.3.1.3 心功能:左心室射血分数低于 50% 者抗肿瘤治疗可能受限。右胸术式对心脏功能保护作用优于左胸。

3.3.1.4 肺功能:肺功能监测对于指导手术(特别是拟行胸腹部手术的老年患者)或放疗有重要意义。

3.3.2 影像学检查

3.3.2.1 上消化道造影:推荐低张双对比造影。对比剂首选钡混悬液,对于梗阻严重或怀疑穿孔、吻合口瘘者首选水溶性对比剂,如泛影葡胺或碘化油。颈段食管癌推荐采用头低脚高位,以提高检出率。

3.3.2.2 CT:推荐平扫加增强扫描,建议动脉期、静

脉期双期扫描。薄层扫描和多平面重建等后处理技术有助于准确诊断和分期。扫描部位应包括原发部位及可能的转移部位。

3.3.2.3 MRI: 作为 CT 检查的有效补充, 推荐用于对 CT 造影剂过敏者或其他影像学检查怀疑转移者。对原发肿瘤、淋巴结转移的诊断价值与增强 CT 相仿或优于 CT, 对肝、肾上腺、中枢神经系统转移的准确性优于 CT, 对 T 分期的判断优于 CT。MRI 功能成像技术如弥散加权成像有助于疗效评价和预后判断。

3.3.2.4 超声检查: 主要用于胸腹腔积液、腹部脏器、腹部及颈部淋巴结转移的诊断。腹部脏器疑似或检出转移瘤后应行增强 CT 或 MRI 检查。

3.3.2.5 PET-CT 或 PET-MR 检查: 对淋巴结及远处转移的检出较其他影像技术更有优势。

3.3.2.6 骨扫描: 为骨转移的初筛诊断方法。怀疑骨转移者应行 X 线、CT、MRI、PET-CT 或 PET-MR 进一步检查确诊。

3.3.3 内镜检查

(超声)胃镜检查兼顾食管癌原发病灶大体分型、T 分期与活检病理学确诊, 是目前诊断食管癌的金标准。气管镜检查对于判断气管、主支气管是否受侵有重要价值。胃镜分类及分型详见附件 1。

①内镜下发现可疑病变时应行活检, 取材要求标本足够大, 尽可能深达黏膜肌层, 活检数量根据病变范围和大小确定。早期食管癌提倡应用色素内镜、新型内镜技术进行指示性活检。

②EGJ: 该区域的定义国际上还存在一些争议, 解剖交界线可以与组织交界线不完全重叠。如果肿瘤中点位于贲门近端 2 cm 以内(Siewert I/II 型), 均按食管癌进行分期; 中点位于贲门近端 2 cm 以外者, 即使侵犯 EGJ, 也按胃癌进行分期。

4 病理组织学检查

4.1 标本处理及报告规范

详见附件 2。

4.2 免疫组织化学/分子病理检测

4.2.1 靶向及免疫治疗相关分子标志物检测: 晚期或复发的腺癌拟行靶向治疗者推荐检测人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)过表达或扩增; 拟行免疫治疗者推荐检测程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)联合阳性分数(combined positive score, CPS)/肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、错配修复(mismatch repair, MMR)等。若条件允许, 可行二代测

序(next-generation sequencing, NGS)检测肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、神经生长因子受体酪氨酸激酶(neurotrophin factor receptor tyrosine kinase, NTRK)基因融合等。低龄、肿瘤家族史和多原发癌患者, 推荐胚系突变检测(血液或唾液 NGS 检测), 推荐先检测先证者。

4.2.2 鉴别诊断相关免疫组织化学标志物检测: 可用于食管癌组织类型的鉴别诊断, 食管高级别鳞状上皮内瘤变 Ki-67、p53 均高表达, 可与食管炎鉴别。若怀疑有淋巴管/血管浸润(尤其是内镜下切除标本), 建议检测 CD31、D2-40; 弹力纤维染色可判断有无静脉受侵。

4.3 组织学分型

详见附件 3。

5 治疗

5.1 基于分期的综合治疗^[12-28]

食管癌淋巴结分区、TNM 分期标准(第 8 版)及体能状态(performance status, PS)评分标准详见附件 4~6。

5.1.1 I 期食管癌^[12]

pT_{1a}N₀ 食管癌推荐内镜下治疗(I 级推荐), 或食管癌切除术(II 级推荐); 不适于或不能耐受内镜下治疗或手术者, 推荐根治性同步放化疗(II 级推荐), 或光动力治疗、冷冻消融(III 级推荐, 3 类证据)。内镜切除后有高危因素者(病理学评估为黏膜下浸润深度 > 200 μm, 或 T_{1a} 合并脉管癌栓/神经受累/切缘阳性者, 或 SM1 为低分化/未分化)推荐辅以同步放化疗或根治性手术(II 级推荐, 2B 类证据)。

pT_{1b}N₀ 非颈段者首选根治性手术(I 级推荐, 1A 类证据), 颈段、拒绝或不适于手术者, 则同步放化疗(II 级推荐)。

5.1.2 II/III 期食管癌

pT₂N₀、cT₂N₀ 治疗原则同 pT_{1b}N₀。

cT_{1b-2}N₊ 或 cT_{3-4a}N₀/N₊, PS 评分为 0~1 者, 鳞状细胞癌患者推荐新辅助放化疗(I 级推荐, 1A 类证据)^[13-15]; 腺癌患者首选新辅助放化疗(I 级推荐, 1A 类证据), 也可新辅助化疗(I 级推荐)。颈段、拒绝手术或有手术禁忌者, 推荐根治性同步放化疗(I 级推荐, 1A 类证据)^[16]。手术时机为新辅助放化疗结束后 6~8 周, 或新辅助化疗结束后 3~6 周。

R0 切除术后, 未行新辅助治疗的鳞状细胞癌高危患者(淋巴结阳性、pT_{4a}N₀)推荐辅助放化疗, pT₃N₀ 者仅需放疗(I 级推荐); 未行新辅助治疗的腺癌, 淋巴结阴性者可定期监测(I 级推荐, 1A 类证据), 但高

危 pT₂(低分化、脉管癌栓、神经侵犯、<50 岁中的任一项)、pT_{3-4a} 推荐氟尿嘧啶为基础的化放疗(Ⅱ级推荐, 2B 类证据), 淋巴结阳性者推荐氟尿嘧啶为基础的术后化疗(Ⅰ级推荐, 1A 类证据)或放化疗(Ⅰ级推荐)。无论鳞状细胞癌、腺癌, 已行新辅助放化疗+根治性手术但未达 pCR 者, 推荐纳武利尤单抗辅助治疗 1 年(Ⅱ级推荐, 1A 类证据)^[28]。

R1/R2 切除术后, 未行新辅助放化疗者推荐残留灶同步放化疗(Ⅰ级推荐, 1A 类证据), 不能耐受者则序贯化放疗(Ⅱ级推荐, 2B 类证据), 或单纯化疗(Ⅲ级推荐, 3 类证据); 接受过新辅助放化疗的鳞状细胞癌患者推荐化疗、对症支持治疗, 或观察(Ⅱ级推荐, 2B 类证据), 腺癌患者推荐再手术, 或观察(Ⅱ级推荐, 2B 类证据)。

cT_{4b}N₀/N₁, PS 评分为 0~1 者, 推荐根治性同步放化疗(Ⅰ级推荐, 1A 类证据); 对于有食管穿孔或大出血倾向者, 也可在加强对照及支持治疗的基础上选择放疗, 但应慎重, 且放疗过程中应密切观察(Ⅲ级推荐, 3 类证据); 不能耐受同步放化疗者, 建议单纯放疗(Ⅱ级推荐)。PS 评分为 2 者, 推荐对症支持治疗(Ⅰ级推荐)、单纯化疗(Ⅱ级推荐, 2B 类证据)或姑息性放疗(Ⅱ级推荐, 2B 类证据)。

5.1.3 IV 期食管癌

胸段食管癌仅伴锁骨上或腹膜后、纵隔内非区域淋巴结转移的 M₁ 患者, 推荐行根治性同步放化疗(Ⅰ级推荐)。广泛转移性食管癌患者如能耐受, 推荐全身治疗为主的综合治疗(Ⅰ级推荐), 全身治疗后转移灶缩小或稳定, 可考虑原发灶姑息放疗; 有症状的脑/骨转移, 或承重骨转移灶, 建议及时姑息放疗(Ⅱ级推荐), 必要时请外科会诊。不能耐受全身治疗者, 则对症支持治疗(Ⅱ级推荐)。

5.1.4 复发食管癌治疗

放疗后局部复发/转移者, 综合评估后给予挽救性手术, 或再程放(化)疗, 或加入临床研究(Ⅲ级推荐, 3 类证据)。首程放疗结束 6 个月后复发或转移者, 谨慎评估首程放疗疗效、危及器官受量及目前一般状况、病变范围、全身治疗指征、放疗风险、预估生存期等因素后, 可再程放疗, 一般推荐超分割方式以减轻晚反应损伤, 总剂量需要综合多因素而定, 推荐 45~50 Gy, 1.2 Gy/次, 2 次/d。

术后复发/转移者, 参考之前的治疗情况, 予以放化疗±免疫治疗(Ⅲ级推荐, 3 类证据)。

5.1.5 老年食管癌治疗^[29-30]

详细评估其一般状况、进食情况、心肺肝肾及骨

髓功能, 根据临床分期, 结合患方意愿, 个体化制定治疗方案。PS 评分为 0~1, 早期或局部晚期可手术者, 推荐根治性手术(Ⅰ级推荐, 1A 类证据), 或根治性放疗同步/序贯替吉奥治疗(Ⅰ级推荐, 1A 类证据); 73 岁甚至 75 岁以下者, 也可在详细评估、与患者和外科医生充分沟通的基础上, 行新辅助放化疗+手术。局部晚期不可手术者, 建议根治性放疗为主的综合治疗(Ⅱ级推荐)。晚期患者, 谨慎全身治疗为主, 适时姑息性局部治疗, 局部症状(如梗阻、出血、疼痛等)明显者, 也可优先处理(Ⅱ级推荐)。PS 评分为 2 者, 最佳支持治疗(Ⅱ级推荐)。

5.2 外科治疗

5.2.1 手术原则: 根治性切除肿瘤, 以期获得长期生存和恢复消化道功能^[17]。

5.2.2 手术适应证

①早期患者首选内镜下治疗, 非颈段者也可行根治性手术^[12]。局部晚期可手术者推荐新辅助放化疗+手术, 累及胃底或胃体的腺癌也可新辅助化疗;

②肿瘤长度不是手术的限制因素, 须结合上、下缘尤其上缘位置、肿瘤与周围组织的关系等综合考虑;

③挽救性手术适用于放(化)疗后局部复发、无远处转移、评估可切除、一般情况能耐受者。

5.2.3 手术禁忌证

①一般情况差, 不能承受手术者;

②严重心肺功能不全者; 严重的全身性疾病未能满意控制者; 近 3 个月内有心肌/脑梗死病史者;

③合并远处转移;

④肿瘤累及喉返神经者。

5.2.4 根治性手术

5.2.4.1 术前评估

5.2.4.1.1 肿瘤评估: 对肿瘤可切除性及区域淋巴结状态进行全面、准确的评估。一般选择胸部/腹部增强 CT、颈部超声或 CT、超声内镜检查; 怀疑转移但无法定性时, 建议 PET-CT 检查; 怀疑气管、支气管受侵者, 应行支气管镜或超声支气管镜检查。

5.2.4.1.2 患者评估

①肺功能评估: 常规肺功能检查中以最大通气量(maximal voluntary ventilation, MVV)和第一秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)最为重要, MVV 和 FEV₁ 均 >40% 预计值可手术, 30%~40% 属临界值, <30% 属手术禁忌。非常规肺功能检查包括心肺运动试验、放射性核素定量肺扫描、支气管舒张试验等, 前二者的临床意义较大。

②心血管系统评估

A. 冠心病:是食管癌手术患者最大的心脏危险因素。有冠心病史(心肌梗死、心绞痛)或高危因素(吸烟、高血压、糖尿病、肥胖、高脂血症等)者应做心电图、24 h动态心电图、超声心动图等检查,必要时行选择性冠状动脉造影。

B. 高血压:重度高血压者应药物控制后再进行手术评估。

C. 其他:合并有心脏瓣膜病变、人造瓣膜置换、严重心肌病、先天性心脏病、充血性心力衰竭、严重心律失常者,应与心血管科协作,仔细评估。

③肝肾功能评估:肝功能评估参照Child-Pugh分级标准,5~6分手术风险小;7~9分风险中等; ≥ 10 分手术风险大。肾功能评估主要参考术前尿常规、血尿素氮和肌酐水平,轻度肾功能受损者可耐受食管手术,中重度受损者建议专科医师会诊。

④神经系统评估:术前若出现神经、精神症状,需请神经科会诊。对于合并或疑诊中枢神经系统疾病者,推荐颅脑加强CT或MRI、脑电图等检查。

5.2.4.2 手术操作方式:手术方案应在对肿瘤情况(包括部位、外侵情况及区域淋巴结状态)、合并症、术者习惯等综合考虑的前提下制定。一般胸段食管癌推荐经右胸入路,确定无上纵隔转移淋巴结的胸中下段食管癌也可经左胸入路,贲门癌采用经腹入路(详见附件7、8)。按手术手段可分为开胸食管癌根治术、经胸腹腔镜食管癌根治术和机器人手术系统辅助食管癌根治术。

5.2.5 挽救性手术

挽救性手术为非常规手术。由于前期治疗等因素的影响,手术难度增加,风险明显增大,建议在经验丰富的医疗中心经仔细评估后进行。

5.2.6 手术并发症

包括吻合口瘘、肺部及呼吸道/心脏/消化道并发症、喉返神经损伤、乳糜胸、术后出血及切口裂开等,需针对性妥善处理,保障围手术期安全。

5.2.7 术后管理

包括预防性应用抗生素、镇痛、肺功能康复、营养支持以及针对术后生活方式的健康教育等。若无特殊,术后营养支持应首选肠内营养,术中可安置经鼻十二指肠营养管。加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)采用有循证医学证据的系列措施,减少患者的生理、心理创伤应激,促进快速康复。鼓励有条件的医疗中心进行ERAS的探索。

5.3 内镜下治疗

5.3.1 内镜下切除治疗

操作视频见附件9。

5.3.1.1 绝对适应证:①病变局限在上皮层或黏膜固有层(M1、M2), $\leq 3/4$ 环周,未发现淋巴结转移的临床证据;②癌前病变。

5.3.1.2 相对适应证:①病变浸润黏膜肌层(M3)或黏膜下浅层(T_{1b}-SM1,黏膜下浸润深度 $< 200 \mu\text{m}$),未发现淋巴结转移的临床证据;②范围 $> 3/4$ 环周,但应向患者充分告知术后狭窄等风险。

5.3.1.3 绝对禁忌证:①明确淋巴结转移者;②病变浸润至黏膜下深层或以上;③一般情况差,无法耐受者。

5.3.1.4 相对禁忌证:①非抬举征阳性;②伴凝血功能障碍或服用抗凝剂者,凝血功能纠正前;③病变浸润至黏膜下深层,但拒绝或不适合根治性手术/同步放化疗者;④伴食管静脉曲张者。

5.3.1.5 围手术期处理及并发症:详见附件10。

5.3.2 内镜下非切除治疗

射频消融术对于多发、较长或累及全周的局限于M2层的中-高分化早癌及低级别上皮内瘤变有明显优势。对于早期食管腺癌及Barrett食管伴异型增生者也有较好疗效。

内镜下非切除治疗还包括光动力疗法、氩离子凝固术、激光疗法、热探头治疗和冷冻疗法等,可单独使用,也可与内镜切除术联合应用。

非切除治疗无法进行准确的病理学评估,治疗后需密切随访,长期疗效还有待研究证实,不推荐常规应用。

5.4 放疗

5.4.1 放疗适应证

5.4.1.1 新辅助放化疗:主要适用于局部晚期可手术的非颈段患者。

5.4.1.2 根治性放化疗/放疗

①局部晚期颈段食管癌,或非颈段拒绝手术者;

②局部晚期不可手术者;

③胸段食管癌仅伴锁骨上或腹膜后、纵隔内非区域淋巴结转移的M1患者;

④经过术前放化疗/放疗后评估,不能手术者;

⑤存在手术禁忌证或手术风险大的患者。

5.4.1.3 术后放化疗

①鳞状细胞癌未接受过术前放化疗的R1、R2切除者,R0切除的N₊或pT_{3-4a}N₀者(pT₃N₀者仅需放疗);

②腺癌未接受过术前放化疗的R1、R2切除者,R0切除的N₊或pT_{3-4a}N₀、高危pT₂N₀者;

③内镜切除术后有高危因素者。

5.4.2 放疗禁忌证

- ①一般状况差,或伴恶病质;
- ②心肺功能差或合并其他重要器官系统严重疾病;
- ③有食管穿孔先兆征象;
- ④食管瘘合并严重感染。

5.4.3 靶区图谱^[31-35]

食管癌放疗靶区图谱详见附件 11。

5.4.4 放射物理技术^[36]

患者一般采用仰卧位,颈段、胸上段病变可采用头颈肩一体化热塑面膜固定,胸中、下段食管癌可采用真空负压袋固定。轴位扫描,层厚一般为 3 mm。可在扫描时配合主动呼吸控制、四维 CT、呼吸门控等运动管理技术。

推荐采用调强、三维适形技术。固定野调强推荐采用 6 MV X 线,一般设 5~7 个野,尽量避开穿射两侧肩膀;旋转调强一般采用 6 MV X 线,2 个弧等中心共面照射,为降低肺受量特别是低剂量照射体积,建议采用两个非全弧,即避免横向穿射肺组织;螺旋断层调强可在靶区层面通过设置屏蔽角度,避免射线从肺侧横向入射。适形放疗一般采用 6~10 MV X 线,以 4~5 个野为宜,前后野权重为主以减少肺受量,侧野避开脊髓。

放疗前影像引导包括二维和三维在线影像。建议前 3~5 次治疗前采集在线影像,后续每周采集 1 次。由于可能存在治疗床再次沉降,对于中下段患者,建议提高影像引导频次。

危及器官勾画:主要包括脊髓、双肺、心脏、肝脏、气管、主支气管、胃。受量限值参考 QUANTEC 标准(详见附件 12)。需要注意的是,QUANTEC 标准发布于 2010 年,故引用其放疗并发症相关剂量体积因子时,应考虑现行综合治疗(化疗、靶向治疗、免疫治疗等)可能叠加的不良影响。

5.4.5 放疗剂量

5.4.5.1 新辅助放化疗: 40~50.4 Gy, 1.8~2 Gy/次, 5 次/周。

5.4.5.2 根治性同步放化疗: 50~50.4 Gy, 常规分割。也有需加量至 60 Gy 才能获益者,但需注意高剂量所致不良反应可能会抵消获益^[19,37-38]。

5.4.5.3 单纯放疗: 60~70 Gy, 常规分割。

5.4.5.4 术后放疗: R1/R2 术后 50~50.4 Gy, 常规分割; R0 术后辅助放(化)疗 45~50.4 Gy, 常规分割。

5.4.6 放疗不良反应的预防与治疗: 急性放射性肺、

食管、心脏、脊髓损伤 RTOG 分级标准(QUANTEC 2012)及其防治详见附件 13、14。

5.4.7 放疗疗效评价

5.4.7.1 放疗后疗效评价: 包括食管造影、CT、MRI 或 PET-CT、上消化道内镜或超声内镜。评价标准见附件 15。

5.4.7.2 新辅助放化疗后疗效评价: 超声内镜下单点深度活检或细针穿刺可检测出局部残余病灶,食管造影可观察食管黏膜的变化,CT 或 MRI 可评估原发灶及转移淋巴结的退缩情况,必要时超声内镜引导下穿刺, PET-CT 对远处转移的判定有明显优势。采用美国病理学会(College of American Pathologists, CAP)/美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)标准(见附件 16)。

5.5 内科治疗

5.5.1 内科治疗原则

内科治疗包括针对局部晚期患者的新辅助治疗和辅助治疗,以及针对晚期患者的化疗、靶向治疗和免疫治疗等。

5.5.2 化疗

5.5.2.1 化疗原则

①系统性化疗应用于进展期食管癌及 EGJ 癌。

②方案的选择应综合考虑患者的 PS 评分、伴随疾病及药物毒性等。

③首选两药方案,三药方案可应用于 PS 评分好且能随时进行毒性评估者。

5.5.2.2 化疗方案: 铂类、氟尿嘧啶和紫杉醇类是最常用药物,依据病情需要或毒性,氟尿嘧啶与卡培他滨、替吉奥可互换(但在含伊立替康的方案中,氟尿嘧啶不能换为卡培他滨。伴有心脏高危因素者可换用雷替曲塞),顺铂与卡铂、奥沙利铂、奈达铂可互换,紫杉醇类和紫杉醇脂质体可互换。详见附件 17。

5.5.2.2.1 新辅助化疗(限于食管腺癌)/新辅助放化疗方案

首选方案:

①紫杉醇+卡铂(I 级推荐, 1A 类证据);

②顺铂+氟尿嘧啶类(I 级推荐, 1A 类证据);

③卡培他滨+顺铂(I 级推荐, 1A 类证据);

④长春瑞滨+顺铂(I 级推荐, 1A 类证据);

⑤卡培他滨+奥沙利铂(I 级推荐, 2B 类证据);

⑥奥沙利铂+氟尿嘧啶类(腺癌, I 级推荐, 2B 类证据);

其他推荐方案: 多西他赛+顺铂/卡铂(I 级推荐);伊立替康+顺铂(I 级推荐);紫杉醇+氟尿嘧啶

类(I级推荐,2B类证据);氟尿嘧啶+顺铂+多西他赛(II级推荐)。

5.5.2.2.2 根治性化疗方案

首选方案:

- ①氟尿嘧啶+顺铂(I级推荐,1A类证据);
- ②紫杉醇+卡铂(I级推荐,1A类证据);
- ③卡培他滨+顺铂(I级推荐,1A类证据);
- ④氟尿嘧啶+奥沙利铂(腺癌,I级推荐,1A类证据);
- ⑤卡培他滨+奥沙利铂(腺癌,I级推荐,2B类证据);
- ⑥紫杉醇+氟尿嘧啶(I级推荐,2B类证据);
- ⑦老年患者可行替吉奥同步放疗(I级推荐,1A类证据);

其他推荐方案:多西他赛或紫杉醇+顺铂(I级推荐);伊立替康+顺铂(I级推荐);紫杉醇+卡培他滨(I级推荐,2B类证据)等。

5.5.2.2.3 术后化疗/放疗方案:氟尿嘧啶类+顺铂(I级推荐,1A类证据);紫杉醇+卡铂(I级推荐,1A类证据);氟尿嘧啶类+奥沙利铂(仅对腺癌,I级推荐,1A类证据);紫杉醇+顺铂(仅对鳞状细胞癌,I级推荐)。

5.5.2.2.4 姑息性化疗方案

一线方案:

- ①氟尿嘧啶类+顺铂(腺癌,I级推荐,1A类证据;鳞状细胞癌,I级推荐,1A类证据);
- ②氟尿嘧啶类+奥沙利铂(腺癌,I级推荐);
- ③紫杉醇/多西他赛+顺铂/奈达铂(II级推荐);
- ④长春瑞滨+顺铂/奈达铂(II级推荐);
- ⑤氟尿嘧啶类+伊立替康(II级推荐);
- ⑥改良的DCF方案(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)、DOF方案(多西他赛+奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)(腺癌,I级推荐,1A类证据);
- ⑦白蛋白结合型紫杉醇+顺铂(鳞状细胞癌,III级推荐,3类证据)。

二线及以上方案:

- ①紫杉类单药(多西他赛/紫杉醇)(腺癌,I级推荐,1A类证据;鳞状细胞癌,II级推荐,3类证据);
- ②伊立替康单药(腺癌,I级推荐,1A类证据;鳞状细胞癌,II级推荐,3类证据);
- ③白蛋白结合型紫杉醇(鳞状细胞癌,III级推荐,3类证据)。

5.5.3 靶向治疗^[39]

5.5.3.1 抗HER-2治疗:HER-2过表达的PS评分 ≤ 2

的食管及EGJ腺癌一线推荐曲妥珠单抗联合氟尿嘧啶+顺铂(I级推荐,1A类证据);二线治疗,如铂类治疗失败且既往未应用过曲妥珠单抗,则建议曲妥珠单抗联合紫杉醇(I级推荐);或选用抗体偶联药物维迪西妥单抗、德曲妥珠单抗。

曲妥珠单抗建议采用每3周1次的给药方案,初始负荷剂量为8 mg/kg,随后6 mg/kg。

5.5.3.2 抗血管生成治疗

详见附件18。

- ①安罗替尼(鳞状细胞癌,二线及以上,II级推荐);
- ②安罗替尼+顺铂+紫杉醇(鳞状细胞癌,一线,III级推荐,3类证据);
- ③阿帕替尼+紫杉醇脂质体+奈达铂(鳞状细胞癌,一线,III级推荐,3类证据);
- ④阿帕替尼单药(腺癌,三线及以上,II级推荐,1A类证据;鳞状细胞癌,II级推荐,3类证据);
- ⑤阿帕替尼+卡瑞利珠单抗(鳞状细胞癌,二线及以上,III级推荐,3类证据);
- ⑥重组人血管内皮抑素+奥沙利铂+放疗,或+紫杉醇+奈达铂(鳞状细胞癌,一线),或+伊立替康+顺铂(鳞状细胞癌,二线)(均为II级推荐,2B类证据)。

抗血管生成药物的不良反应有蛋白尿、白细胞或中性粒细胞减少、高血压、手足综合征、转氨酶升高、出血等。有出血风险者禁用。治疗过程中应监测血压、血常规、肝肾功能、尿常规等,必要时停药并对症治疗。

5.5.4 免疫治疗^[40-51]

5.5.4.1 基本原则

①可手术局部晚期食管/EGJ癌经新辅助同步放化疗联合R0切除后,非pCR者推荐术后纳武利尤单抗治疗1年(I级推荐,1A类证据)。其他围手术期免疫治疗尚缺乏充分的循证医学证据,不推荐为临床常规治疗方案,推荐在临床研究范畴内开展。

②不可手术食管癌同步放化疗联合免疫治疗的III期随机对照临床研究正在进行中,缺乏充分的循证医学证据,推荐在临床研究范畴内开展。

5.5.4.2 免疫治疗的基线筛查:详见附件19。

5.5.4.3 免疫治疗方案:见表3、4,附件20。

5.5.4.4 免疫治疗毒性管理:推荐所有接受免疫治疗者在治疗前进行基线筛查。若治疗中出现不能用原发病解释的异常情况,应进行相关检查。一旦确诊为免疫相关不良反应,应暂停或永久停用免疫治疗,并妥善处理。详见附件21。

表 3 晚期食管癌一线免疫治疗方案

方案	推荐级别	证据级别	备注
卡瑞利珠单抗+紫杉醇+顺铂	I 级	1A 类	鳞状细胞癌
帕博利珠单抗+氟尿嘧啶/卡培他滨+顺铂	I 级	1A 类	CPS≥10
纳武利尤单抗+氟尿嘧啶+顺铂	I 级	1A 类	鳞状细胞癌
纳武利尤单抗+氟尿嘧啶/卡培他滨+奥沙利铂	I 级	1A 类	HER-2 阴性腺癌, CPS≥5
信迪利单抗+顺铂+氟尿嘧啶/紫杉醇	I 级	1A 类	鳞状细胞癌
信迪利单抗+奥沙利铂+卡培他滨	I 级	1A 类	HER-2 阴性腺癌, CPS≥1
特瑞普利单抗+紫杉醇+顺铂	I 级	1A 类	鳞状细胞癌
替雷利珠单抗+顺铂+紫杉醇/氟尿嘧啶/卡培他滨	I 级	1A 类	鳞状细胞癌
替雷利珠单抗+顺铂+氟尿嘧啶	I 级	1A 类	PD-L1 阳性、HER-2 阴性腺癌
替雷利珠单抗+奥沙利铂+卡培他滨	I 级	1A 类	HER-2 阴性腺癌
斯鲁利单抗+顺铂+氟尿嘧啶	I 级	1A 类	鳞状细胞癌, CPS≥1
纳武利尤单抗+奥沙利铂+氟尿嘧啶/卡培他滨	II 级	1A 类	CPS<5, 或未检测 PD-L1
纳武利尤单抗+伊匹木单抗	II 级	1A 类	不宜或拒绝化疗的鳞状细胞癌, CPS≥1
卡瑞利珠单抗+紫杉醇脂质体+奈达铂+阿帕替尼	III 级	3 类	鳞状细胞癌

注: CPS 为联合阳性分数; HER-2 为人表皮生长因子受体-2; PD-L1 为程序性死亡受体配体 1

表 4 晚期食管癌二线及以上免疫治疗方案

方案	推荐级别	证据级别	备注
卡瑞利珠单抗	I 级	1A 类	鳞状细胞癌
帕博利珠单抗	I 级	1A 类	鳞状细胞癌, CPS≥10
纳武利尤单抗	I 级	1A 类	鳞状细胞癌(二线或以上); 腺癌(三线或以上)
替雷利珠单抗	I 级	1A 类	鳞状细胞癌
卡瑞利珠单抗+阿帕替尼	III 级	3 类	鳞状细胞癌

注: CPS 为联合阳性分数

5.5.5 支持治疗^[52-53]

5.5.5.1 目的: 全程支持, 康复与治疗整体管理, 以改善生命质量, 提高抗肿瘤治疗的依从性。

5.5.5.2 生命质量评价: 推荐采用欧洲肿瘤研究与治疗组织生命质量测定量表(EORTC QLQ-C30, 见附件 22), 也可采用生命质量食管癌专用量表(QLQ OES18, 见附件 23)。

5.5.5.3 骨髓安全管理: 中性粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)是指严重的中性粒细胞降低(<0.5×10⁹/L, 或预计 48 h 内降至<0.5×10⁹/L)合并发热。根据 FN 的发生风险将化疗方案分为 3 类, 分层及全程管理^[54]见表 5。

肿瘤治疗所致血小板减少症(cancer therapy induced thrombopenia, CTIT)是指肿瘤患者在疾病治疗过程中因抗肿瘤治疗导致血小板减少症, 化疗原因最常见, 也包括放疗、靶向治疗和免疫治疗所致者。CTIT 的全程管理^[55]见表 6。

《中国食管癌放射治疗指南(2022 年版)》建议血小板<75×10⁹/L 时应及时给予升血小板等相应处理^[56]。同步放化疗时, 特别是长骨、扁骨接受放疗者属于出血高风险群体, 推荐预防性应用促血小板生长因子以预防 CTIT 的发生。

5.5.5.4 化疗相关恶心呕吐管理: 化疗相关恶心呕吐(chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)可显著降低患者生命质量, 影响化疗的剂量与疗程, 甚至会被迫停止化疗。因此, 对于 CINV 的全程管理非常重要, 推荐常规采用预防性止吐方案, 见表 7。

5.5.5.5 营养治疗: 推荐对所有患者治疗前、中、后进行营养风险筛查(NRS-2002 量表, 见附件 24)、营养状况评估(PG-SGA 量表, 见附件 25)。存在营养不良风险或营养不良者, 推荐给予规范化营养治疗。

5.5.5.6 镇痛治疗

①轻度疼痛: 首选非阿片类(对乙酰氨基酚)或非

表 5 FN 分层及全程管理

FN 发生率	治疗模式	推荐措施
>20%	高危方案(如 DCF 方案)±同步放疗	预防性使用长效或短效 G-CSF
10%~20%	中危方案(如紫杉醇+顺铂、伊立替康+顺铂、表柔比星+顺铂+氟尿嘧啶、表柔比星+顺铂+卡培他滨;新辅助放疗者接受长春瑞滨+顺铂方案;不能手术者接受顺铂+紫杉醇联合放疗剂量>60 Gy)	有高危因素者推荐预防性使用长效或短效 G-CSF
<10%	低危方案	不常规推荐,但有高危因素者可考虑使用长效或短效 G-CSF

注:FN 为中性粒细胞减少性发热;DCF 方案为多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶;G-CSF 为粒细胞集落刺激因子

表 6 CTIT 分层及全程管理

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
CTIT 有出血	输注血小板,或输注血小板+IL-11/rhTPO(1A 类证据)	TPO-RA(2B 类证据)	
CTIT 无出血			
血小板≤10×10 ⁹ /L	输注血小板,或输注血小板+IL-11/rhTPO(1A 类证据)	TPO-RA(2B 类证据)	
10×10 ⁹ /L<血小板<75×10 ⁹ /L	IL-11 或 rhTPO(1A 类证据)	TPO-RA(2B 类证据)	咖啡酸片(3 类证据)
75×10 ⁹ /L≤血小板<100×10 ⁹ /L	密切观察血小板变化及出血情况(1A 类证据)		

注:CTIT 为肿瘤治疗所致血小板减少症;IL-11 为白细胞介素-11;rhTPO 为重组人血小板生成素;TPO-RA 为血小板生成素受体激动剂

表 7 CINV 分级及全程管理

致吐风险等级	方案
高致吐风险	①首选 5-HT ₃ 受体拮抗剂+地塞米松+NK-1 受体拮抗剂 ②加用奥氮平(选择性患者)
中致吐风险	①首选 5-HT ₃ 受体拮抗剂+地塞米松 ②加用奥氮平(选择性患者)
低致吐风险	5-HT ₃ 受体拮抗剂,或地塞米松

注:CINV 为化疗相关恶心呕吐;5-HT₃为 5-羟色胺 3;NK-1 为神经激肽-1

甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)。

②轻度-中度疼痛:推荐联合用药,对乙酰氨基酚或 NSAID 联合弱阿片类药物(如可待因、双氢可待因、曲马多)。

③中度-重度疼痛:强阿片类如吗啡、美沙酮、羟考酮、氢吗啡酮、芬太尼、阿芬太尼、丁丙诺啡、羟甲左吗喃等。

④爆发性疼痛:口腔黏膜/脸颊贴敷、口服速释硫酸吗啡,鼻腔喷用、皮下/静脉注射阿片类药物。

⑤特定类型疼痛:

1)口腔黏膜炎引起的疼痛:加巴喷丁口服,或其他注射剂、局部麻醉剂。

2)不伴肿瘤急症的骨痛:弥漫性骨痛可内分泌治疗、化疗、糖皮质激素或全身放射性同位素治疗;

局部骨痛推荐放疗、神经阻滞、椎体充填扩张术、经皮消融术或理疗。

3)神经病理性疼痛:神经压迫或炎症可试用糖皮质激素;神经病理性疼痛可试用抗抑郁药、抗惊厥药。

5.5.5.7 肿瘤相关性疲乏治疗:非药物性措施包括体力活动、按摩、心理干预、营养辅导、睡眠认知行为治疗及明亮白光疗法等。若能排除癌痛、贫血等原因,可使用中枢兴奋剂(哌醋甲酯),终末期患者可使用糖皮质激素。

5.5.5.8 止血:首选内镜下止血。经动脉栓塞术可作为主要补救手段,常采用颗粒栓塞剂,如明胶海绵颗粒、聚乙烯醇颗粒等,也可选用微弹簧圈或液体栓塞剂。

5.5.6 中医药治疗

放化疗所致骨髓抑制辨证为脾肾亏虚,治以健脾益肾、益气养血为主;紫杉类药物所致外周神经毒性辨证为寒凝血瘀,治以散寒通络为主;化疗所致恶心呕吐辨证为胃失和降、胃气上逆,治以和胃降逆为主;放化疗期间食欲不振辨证为正气亏虚、脾运失健,治以健脾益气为主;放射性肺炎、放射性食管炎辨证为热盛伤阴,治以滋阴清热解毒为主;其他如吞咽困难、呃逆、呕吐黏液等也可进行辨证论治,以提高生命质量,延长生存时间。

6 随访

随访要求见表 8。

表 8 食管癌随访建议

类型	随访频率	随访内容	备注
轻度异型增生	每 3 年随访 1 次	内镜检查、碘染色,必要时活检	
癌前病变、I 期食管癌内镜治疗后	第 1~2 年:每 3~6 个月复查 1 次;第 3~5 年:每 6~12 个月 1 次,若无复发,此后每年 1 次	①病史及体格检查;②(颈)胸上腹部增强 CT 扫描;③颈部超声;④内镜检查、碘染色、活检	必要时行 PET-CT、超声内镜及 HER-2 检测
食管癌 R0 切除术后/根治性同步放疗后	第 1~2 年:每 3~6 个月复查 1 次;第 3~5 年:每 6 个月 1 次,此后每年 1 次	①病史及体格检查;②(颈)胸上腹部增强 CT 扫描;③颈部超声;④内镜检查;⑤上消化道造影	也可(颈)胸上腹部平扫 CT 扫描;颈部及腹部超声;必要时 PET-CT 检查
食管癌化疗±免疫治疗后	第 1~2 年:每 2~4 个月复查 1 次;第 3~5 年:每 6 个月 1 次,此后每年 1 次	①病史及体格检查;②(颈)胸上腹部及转移部位增强 CT 扫描;③颈部超声;④内镜检查;⑤上消化道造影;⑥免疫相关血液指标	必要时行 PET-CT、超声内镜及 HER-2 检测

注:HER-2 为人表皮生长因子受体-2

《山东省医学会食管癌多学科规范化诊疗指南(2023 年版)》
专家组

顾问专家组(按姓氏笔画排序):于金明(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、马祥兴(山东大学齐鲁医院)、张廷国(山东大学齐鲁医院)、蒋仲敏(山东第一医科大学第一附属医院)

审定委员会

组长:李宝生(山东第一医科大学附属肿瘤医院)

成员(按姓氏笔画排序):田辉(山东第一医科大学第一附属医院)、汝昆(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、邱文生(青岛大学附属医院)、张林(山东第一医科大学附属省立医院)、黄勇(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、程玉峰(山东大学齐鲁医院)

执笔专家组

组长:李宝生(山东第一医科大学附属肿瘤医院)

成员(按姓氏笔画排序):丁非(淄博市第一医院)、于国华(潍坊市人民医院)、于德新(山东大学齐鲁医院)、马鸣(济宁医学院附属医院)、马学真(青岛市中心医院)、王太勇(德州市人民医院)、王方寒(淄博市第四人民医院)、王秀问(山东大学齐鲁医院)、王炳平(胜利油田中心医院)、王洪建(滕州市中心医院)、王琳琳(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、王越(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、王锡明(山东第一医科大学附属省立医院)、王淄博(山东第一医科大学附属省立医院)、牛作兴(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、尹勇(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、左秀丽(山东大学齐鲁医院)、石焕(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、叶书成(济宁医学院附属医院)、田凯华(青岛大学附属医院)、宁方玲(滨州医学院附属医院)、巩合义(山东第一医科大学附属中心医院)、吕红英(青岛大学附属医院)、吕静(青岛大学附属医院)、朱健(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、朱慧(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、刘成新(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、刘孝伟(济宁医学院附属医院)、刘希军(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、刘宏(山东大学齐鲁医院)、刘波(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、刘建伟(滨州医学院附属医院)、刘海燕(山东第一医科大学第二附属医院)、刘联(山东大学齐鲁医院)、许波(淄

博市中心医院)、孙启峰(山东第一医科大学附属省立医院)、孙美丽(山东第一医科大学附属中心医院)、孙菊杰(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、李长征(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、李林(山东大学齐鲁医院)、李宝生(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、李洪水(德州市第二人民医院)、李洪运(济宁市第一人民医院)、李振方(山东第一医科大学附属中心医院)、李景涛(聊城市人民医院)、李瑞卿(泰安市肿瘤防治院)、李增军(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、杨文锋(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、杨哲(山东第一医科大学附属省立医院)、杨福俊(威海市立医院)、吴晓娟(山东大学齐鲁医院)、邹志强(解放军第九六〇医院)、宋轶鹏(烟台毓璜顶医院)、张小涛(青岛大学附属青岛市中心医院)、张开贤(滕州市中心医院)、张传玉(青岛大学附属医院)、张金岭(临沂市人民医院)、张建东(山东第一医科大学第一附属医院)、张健(山东第一医科大学附属中心医院)、张楠(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、张碧媛(青岛大学附属医院)、陈卫东(济宁市第一人民医院)、陈明(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、陈绍水(滨州医学院附属医院)、陈祥明(泰安市中心医院)、苑宏图(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、林晓燕(山东第一医科大学附属省立医院)、林海群(山东大学第二医院)、罗景玉(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、周成军(山东大学第二医院)、孟令新(日照市人民医院)、孟祥姣(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、赵东波(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、赵苗青(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、郝福荣(潍坊市人民医院)、俞新爽(山东第一医科大学第一附属医院)、姜达志(临沂市人民医院)、姜韬(青岛大学附属医院)、袁双虎(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、柴杰(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、栾祖鹏(济南市第三人民医院)、黄伟(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、曹明(山东第一医科大学第一附属医院)、龚继勇(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、盛延兴(聊城市人民医院)、矫文捷(青岛大学附属医院)、彭传亮(山东大学第二医院)、董印军(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、韩丽(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、谢丽(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、路中(潍坊医学院附属医院)、翟怡(淄博市中心医

院)、魏育涛(济宁市第一人民医院)

执笔人: 巩合义(山东第一医科大学附属中心医院)

附件列表(扫码查看详情)

- 附件1 食管癌胃镜分类及分型
- 附件2 食管癌病理标本处理及报告规范
- 附件3 食管癌组织学分型
- 附件4 食管癌淋巴结分区
- 附件5 食管癌TNM分期标准(第8版)
- 附件6 体能状态评分标准
- 附件7 食管癌胸腹联合根治性手术演示视频
- 附件8 贲门癌腹腔镜手术演示视频
- 附件9 食管癌内镜下治疗演示视频
- 附件10 食管癌内镜下治疗围手术期处理及并发症
- 附件11 食管癌放疗靶区图谱
- 附件12 食管癌放疗危及器官受量限值
- 附件13 RTOG放射性损伤评价标准
- 附件14 放疗不良反应的预防与治疗
- 附件15 放疗及化疗疗效评价标准
- 附件16 新辅助治疗后病理学评估标准
- 附件17 食管癌化疗方案
- 附件18 食管癌抗血管生成治疗方案
- 附件19 免疫治疗的基线筛查
- 附件20 食管癌免疫治疗方案
- 附件21 免疫治疗毒性管理
- 附件22 生命质量测定量表EORTC QLQ-C30
- 附件23 食管癌生命质量量表QLQ OES18
- 附件24 营养风险筛查NRS-2002量表
- 附件25 营养评估PG-SGA量表

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(4): 393-422. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0019.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [3] Morgan E, Soerjomataram I, Rumgay H, et al. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: new estimates from GLOBOCAN 2020 [J]. Gastroenterology, 2022, 163(3): 649-658.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.05.054.
- [4] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [5] 国家消化内镜专业质控中心, 国家消化系疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 等. 中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019年, 新乡) [J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(11): 793-801. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-5232.2019.11.001.
- [6] 孙秀彬. 小地域内食管癌空间流行病学特征及其地理危险因素研究 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [7] Li S, Chen H, Man J, et al. Changing trends in the disease burden of esophageal cancer in China from 1990 to 2017 and its predicted level in 25 years [J]. Cancer Med, 2021, 10(5): 1889-1899. DOI: 10.1002/cam4.3775.
- [8] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [9] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [10] Zhang N, Li Y, Chang X, et al. Long-term effectiveness of one-time endoscopic screening for esophageal cancer: a community-based study in rural China [J]. Cancer, 2020, 126(20): 4511-4520. DOI: 10.1002/cncr.33119.
- [11] Min YW, Lee H, Song BG, et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection and surgery for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis [J]. Gastrointest Endosc, 2018, 88(4): 624-633. DOI: 10.1016/j.gie.2018.04.2360.
- [12] Minashi K, Nihei K, Mizusawa J, et al. Efficacy of endoscopic resection and selective chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma [J]. Gastroenterology, 2019, 157(2): 382-390.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.017.
- [13] Tang H, Wang H, Fang Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a prospective multicenter randomized clinical trial [J]. Ann Oncol, 2023, 34(2): 163-172. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.508.
- [14] Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(9): 1090-1098. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
- [15] 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]. J Clin Oncol, 2018, 36(27): 2796-2803. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.1483.
- [16] 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 [J]. *JAMA*, 1999, 281 (17): 1623-1627. DOI: 10.1001/jama.281.17.1623.
- [17] Goto H, Tokunaga M, Miki Y, et al. The optimal extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction differs between Siewert type II and Siewert type III patients [J]. *Gastric Cancer*, 2014, 18 (2): 375-381. DOI: 10.1007/s10120-014-0364-0.
- [18] Kurokawa Y, Takeuchi H, Doki Y, et al. Mapping of lymph node metastasis from esophagogastric junction tumors: a prospective nationwide multicenter study [J]. *Ann Surg*, 2021, 274 (1): 120-127. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003499.
- [19] Zhang J, Li M, Zhang K, et al. Concurrent chemoradiation of different doses (50.4 Gy vs. 59.4 Gy) and different target field (ENI vs. IFI) for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: results from a randomized, multicenter phase III clinical trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 114 (3 Suppl): S15. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.07.357.
- [20] 王玉祥, 杨琼, 何明, 等. III 期胸段食管鳞癌根治术后的复发规律 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39 (1): 48-55. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.01.010.
- [21] Liu Q, Cai XW, Wu B, et al. Patterns of failure after radical surgery among patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: implications for the clinical target volume design of postoperative radiotherapy [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e97225. DOI: 10.1371/journal.pone.0097225.
- [22] Wong AT, Shao M, Rineer J, et al. The impact of adjuvant postoperative radiation therapy and chemotherapy on survival after esophagectomy for esophageal carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2017, 265 (6): 1146-1151. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001825.
- [23] Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, et al. Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75 (2): 331-336. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04401-6.
- [24] Chen J, Zhu J, Pan J, et al. Postoperative radiotherapy improved survival of poor prognostic squamous cell carcinoma esophagus [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90 (2): 435-442. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.002.
- [25] Chen SB, Weng HR, Wang G, et al. The impact of adjuvant radiotherapy on radically resected T₃ esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142 (1): 277-286. DOI: 10.1007/s00432-015-2041-z.
- [26] 刘晓, 章文成, 于舒飞, 等. T₂₋₃N₀M₀ 期食管癌 R0 术后失败模式分析——术后放疗潜在价值与意义 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 24 (1): 19-24. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.01.006.
- [27] Yang J, Zhang W, Xiao Z, et al. The impact of postoperative conformal radiotherapy after radical surgery on survival and recurrence in pathologic T₃N₀M₀ esophageal carcinoma: a propensity score-matched analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12 (7): 1143-1151. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.03.024.
- [28] Hermann RM, Christiansen H. A new standard is emerging: PD-1 maintenance therapy after neoadjuvant radiochemotherapy and curative resection of oesophageal and AEG carcinomas (CheckMate 577) [J]. *Strahlenther Onkol*, 2021, 197 (11): 1040-1042. DOI: 10.1007/s00066-021-01849-3.
- [29] Ji Y, Du X, Zhu W, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy with S-1 vs radiotherapy alone for older patients with esophageal cancer: a multicenter randomized phase 3 clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7 (10): 1459-1466. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.2705.
- [30] Liu Y, Zheng Z, Li M, et al. Comparison of concurrent chemoradiotherapy with radiotherapy alone for locally advanced esophageal squamous cell cancer in elderly patients: a randomized, multicenter, phase II clinical trial [J]. *Int J Cancer*, 2022, 151 (4): 607-615. DOI: 10.1002/ijc.34030.
- [31] Huang W, Huang Y, Sun J, et al. Atlas of the thoracic lymph nodal delineation and recommendations for lymph nodal CTV of esophageal squamous cell cancer in radiation therapy from China [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 116 (1): 100-106. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.06.024.
- [32] Huang W, Li B, Gong H, et al. Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a report of 1 077 cases [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 95 (2): 229-233. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.01.006.
- [33] Cheng J, Kong L, Huang W, et al. Explore the radiotherapeutic clinical target volume delineation for thoracic esophageal squamous cell carcinoma from the pattern of lymphatic metastases [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8 (3): 359-365. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31827e1f6d.
- [34] Ding X, Zhang J, Li B, et al. A meta-analysis of lymph node metastasis rate for patients with thoracic oesophageal cancer and its implication in delineation of clinical target volume for radiation therapy [J]. *Br J Radiol*, 2012, 85 (1019): e1110-e1119. DOI: 10.1259/bjir/12500248.
- [35] Dong Y, Guan H, Huang W, et al. Precise delineation of clinical target volume for crossing-segments thoracic esophageal squamous cell carcinoma based on the pattern of lymph node metastases [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7 (12): 2313-2320. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.10.
- [36] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76 (3 Suppl): S10-S19. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754.
- [37] You J, Zhu S, Li J, et al. High-dose versus standard-dose intensity-modulated radiotherapy with concurrent paclitaxel plus carboplatin for patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 superiority trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 115 (5): 1129-1137. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.11.006.
- [38] 徐裕金, 朱卫国, Liao Z, 等. 同步放疗 60 Gy 对比 50 Gy 剂量治疗不可手术食管鳞状细胞癌的多中心随机对照研究 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100 (23): 1783-1788. DOI: 10.3760/cma.j.

- cn112137-20200303-00574.
- [39] Peng Z, Liu T, Wei J, et al. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastro-esophageal junction cancer: a single-arm phase II study [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41 (11): 1173-1182. DOI: 10.1002/cac2.12214.
- [40] Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (1): 61-67. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.9846.
- [41] Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (5): 631-639. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30181-X.
- [42] Huang J, Xu B, Mo H, et al. Safety, activity, and biomarkers of SHR-1210, an anti-PD-1 antibody, for patients with advanced esophageal carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1296-1304. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2439.
- [43] Sun H, Yang W, Luo J, et al. Safety and tolerability of neoadjuvant radiotherapy combined with anti-PD-1 antibody toripalimab for locally advanced, resectable esophageal squamous cell cancer: a prospective phase IB trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111(3 Suppl): S102-S103. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.238.
- [44] 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 [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10294): 27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [45] Chau I, Dok Y, Ajani JA, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): first results of the CheckMate 648 study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15): LBA4001. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA4001.
- [46] 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 [J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 759-771. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4.
- [47] Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (35): 4138-4148. DOI: 10.1200/JCO.20.01888.
- [48] Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 326(10): 916-925. DOI: 10.1001/jama.2021.12836.
- [49] Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial [J]. *BMJ*, 2022, 377: e068714. DOI: 10.1136/bmj-2021-068714.
- [50] Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naive, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): a multi-center phase 3 trial [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(3): 277-288.e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.02.007.
- [51] Shen L, Kato K, Kim SB, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-302): a randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (26): 3065-3076. DOI: 10.1200/JCO.21.01926.
- [52] Lyu J, Li T, Xie C, et al. Enteral nutrition in esophageal cancer patients treated with radiotherapy: a Chinese expert consensus 2018 [J]. *Future Oncol*, 2019, 15 (5): 517-531. DOI: 10.2217/fon-2018-0697.
- [53] 吕家华, 李涛, 朱广迎, 等. 肠内营养对食管癌同步放化疗患者营养状况、不良反应和近期疗效影响——前瞻性、多中心、随机对照临床研究 (NCT02399306) [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27 (1): 44-48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.01.009.
- [54] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 同步放化疗期间应用聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子中国专家共识 (2023 版) [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2023, 50(4): 193-201. DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20230227-00039.
- [55] 中国临床肿瘤协会指南工作委员会. 中国临床肿瘤协会 (CSCO) 肿瘤治疗所致血小板减少症诊疗指南 2023 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [56] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国食管癌放射治疗指南 (2022 年版) [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2022, 49 (11): 641-657. DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20221011-00129.

(收稿日期:2023-06-12 修回日期:2023-06-17)

(本文编辑:颜建华)