

中国食管癌放射治疗指南(2023年版)

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

通信作者:李宝生,Email: baoshli1963@163.com;葛红,Email: gehong666@126.com

【关键词】 食管肿瘤;放射疗法;临床指南

DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20231221-00001

(除非特别注明,均为 2A 类证据)

1 概述

食管癌是我国的高发恶性肿瘤,发病率和死亡率分居第六和第五位^[1-2]。放疗在食管癌综合治疗中发挥着重要作用,基于多学科团队(multi-disciplinary team, MDT)的规范诊疗是基础。对于可手术局部晚期食管癌,新辅助放化疗后手术是标准治疗方案;对于不可手术的局部晚期食管癌,同步放化疗是唯一根治性方案;术后辅助放疗对于经过选择的病例可提高局部控制率和生存率^[3-4]。随着放疗技术的快速发展,三维适形放疗、调强放疗及图像引导放疗技术在食管癌治疗中得以广泛应用。肿瘤治疗药物进展很快,尤其是免疫治疗方面,但与放疗联合的最佳方案包括化疗、靶向或免疫治疗及放射增敏剂仍需深入研究。我国食管癌在病因学、病理类型、高发部位等方面与欧美国家差异巨大,因此,欧美国家有关食管癌放疗的指南无法满足我国临床实践。《中国食管癌放射治疗指南(2019年版)》的制定填补了这一空白,现结合近四年来的临床应用建议及国内外最新研究成果,推出 2023 年版。

2 临床表现

2.1 症状

食管癌早期症状不明显,常有咽部异物感,吞咽粗硬食物时有停滞感、梗噎感,胸骨后烧灼样、针刺或牵拉摩擦样疼痛,症状时轻时重。典型症状为进行性吞咽困难、吞咽疼痛、吐黏液样物。持续性胸痛或背痛常提示肿瘤侵犯食管外组织;若癌肿压迫或侵犯喉返神经,可出现声音嘶哑、饮水呛咳;若压迫颈交感神经,可产生 Horner 综合征;若侵犯气管、支气管,常伴咳嗽、呼吸困难等症状,严重时形成食管-气管瘘或食管-支气管瘘,造成吞咽水或食物时剧烈呛咳,并发呼吸系统感染,也可形成食管-纵隔瘘,引起出血、感染等。若发生远处转移,可出现相应受侵

器官的症状。

2.2 体征

大多数早期食管癌患者无明显阳性体征。晚期可出现贫血、消瘦、脱水或恶病质等体征,应特别注意锁骨上或颈部肿大淋巴结、肝包块、胸腹腔积液等远处转移体征。

3 辅助检查

3.1 实验室检查

3.1.1 一般检查:包括血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能、电解质、血糖、病毒血清学、凝血功能、心肌酶谱、血清炎症指标如 C 反应蛋白、降钙素原及淀粉酶等。免疫治疗者推荐检测甲状腺功能五项、血浆皮质醇。

3.1.2 肿瘤标志物:包括癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、细胞角蛋白 21-1(CYFRA21-1)等。

3.1.3 靶向及免疫相关标志物检测:包括人表皮生长因子受体 2(HER-2)、表皮生长因子受体(EGFR)蛋白表达水平、程序性死亡受体配体 1(PD-L1)及其联合阳性分数(combined positive score, CPS)/肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、错配修复(mismatch repair, MMR)等^[5-6]。

3.2 影像学检查^[7-9]

3.2.1 食管造影:食管造影是食管癌诊断及疗效评价的重要方法,推荐气钡双重双对比造影。拟行放疗者应注意有无深溃疡等穿孔前征象。如疑似穿孔或穿孔后的观察,需用碘化油或泛影葡胺造影检查。

3.2.2 CT:食管癌放疗前及随诊过程中需行颈部、胸部、上腹部 CT 检查,推荐采用平扫、动脉期及门脉期增强扫描。

3.2.3 MRI: MRI在食管癌的诊断、分期和疗效评价中可作为CT检查的有效补充。对T₄期食管癌的判断(如是否侵及气管、大血管)优于CT,可行食管平扫+增强MRI。对淋巴结转移的诊断价值与增强CT相仿或优于CT。MRI功能成像技术如弥散加权成像等有助于疗效评价和预后判断。

3.2.4 超声检查: 超声检查主要用于胸腹腔积液、腹部脏器、腹部及锁骨上和颈部淋巴结有无转移的诊断。

3.2.5 骨扫描: 骨扫描不作为常规推荐,为骨转移的初筛诊断方法,骨扫描阳性者应行X线、CT、MRI或PET-CT进一步检查确诊。

3.2.6 PET-CT及PET-MRI: PET-CT及PET-MRI对远处转移的检测较CT及MRI更有优势。对诊断淋巴结转移特异性较高,但敏感性较低。有条件或必要时推荐选用。

3.3 上消化道内镜检查^[10-11]

上消化道内镜检查是食管癌诊断中最重要的手段之一,对于食管癌的定性、定位诊断、T/N分期和治疗方案的选择有重要价值,也有助于判断是否合并其他消化系统肿瘤。早期食管癌内镜下可行黏膜下注射,验证黏膜抬举征,同时行超声微探头检查,以提高分期准确性。

内镜下活检病理检查是食管癌诊断的金标准。色素内镜和超声内镜检查有助于界定病变形态、范围、临床T/N分期;内镜下金属夹标记早期病变上下缘,可精准辅助放疗定位,推荐标记在原发灶上下0.5 cm范围内的正常食管壁上,以免过早脱落,并规避可能出现的出血或穿孔风险。

3.4 其他检查

3.4.1 心电图: 筛查患者是否有心律失常及心肌梗死病史。

3.4.2 肺功能: 筛查患者肺容量、肺通气及弥散功能。

3.4.3 运动心肺功能: 当上述检查不能判断患者的心肺功能是否可耐受放疗时,推荐做运动心肺功能检查进一步判断。

3.4.4 超声心动图: 既往心脏病史者推荐行超声心动图,明确是否有心脏结构改变和功能状况。

3.4.5 超声支气管镜: 食管病灶与气管关系密切时推荐进行超声支气管镜,以明确气管或支气管有无受侵。

3.4.6 纤维鼻咽镜: 有咽部不适或怀疑伴有口咽肿瘤时推荐进行纤维鼻咽镜,声音嘶哑时注意观察声带情况。

4 诊断

4.1 临床诊断

患者出现上述症状,并符合下列条件之一者,应高度怀疑食管癌:

①食管造影发现食管黏膜局限性紊乱、粗糙或连续性中断、局部管壁僵硬、充盈缺损或龛影等。

②胸部CT、MRI检查发现食管壁增厚或明显软组织影或食管病灶旁肿大淋巴结,PET-CT表现为FDG高摄取。

③上消化道内镜检查:早期病变可表现为黏膜局限性糜烂、粗糙呈小颗粒感、边界不清的局部黏膜充血、小结节、小溃疡及小斑块,中晚期主要表现为结节状或菜花状肿物,黏膜充血水肿、糜烂或苍白僵硬,触之易出血,可见溃疡或不同程度的管腔狭窄。

临床诊断食管癌者需进一步经病理学检查确诊。

4.2 病理诊断

食管癌包括鳞状细胞癌(以下简称鳞癌)与腺癌两种主要类型及其他少见类型。

4.2.1 肉眼分型

早期食管癌:隐伏型(充血型)、糜烂型、斑块型、乳头型。

进展期食管癌:髓质型、蕈伞型、溃疡型、缩窄型、腔内型。

4.2.2 组织学分型: 采用食管肿瘤组织学分类(WHO,2019版)^[12],见附录1。

4.2.2.1 鳞癌: 占我国食管癌的90%以上。依据分化程度分为高、中、低分化。需注意以下特殊亚型。

①疣状癌:肿瘤分化良好,生长缓慢,呈局部浸润,转移能力非常低。

②梭形细胞鳞癌(肉瘤样癌、癌肉瘤):大部分呈多形性或梭形细胞肉瘤样表现,有时显示局灶性软骨、骨或横纹肌分化。这些肉瘤样成分也均为上皮起源,与癌成分具有相同的克隆性来源。

③基底细胞样鳞癌:具有高度侵袭性生物学行为,恶性程度高于普通食管鳞癌。

4.2.2.2 腺癌: 多见于食管下1/3段,偶尔起源于中上段食管的异位胃黏膜或食管固有腺体。

4.2.2.3 黏液表皮样癌: 起源于食管的黏膜下腺,与口腔部位的黏液表皮样癌形态特征和生物学行为相似。

4.2.2.4 神经内分泌肿瘤: 分类及诊断标准与胃肠道神经内分泌肿瘤基本相同。

4.2.2.5 食管其他恶性肿瘤: 包括胃肠道间质瘤型间质瘤、平滑肌肉瘤、恶性黑色素瘤、淋巴瘤、横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤等。

5 分段和分期^[3]

5.1 分段

依据美国癌症联合会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)联合发布的2017年第8版食管及食管胃结合部(esophago-gastric junction, EGJ)癌TNM分期,肿瘤部位按原发灶的中心界定(见附录2)。

5.1.1 颈段食管: 上接下咽, 向下至胸骨切迹平面的胸廓入口, 内镜检查距门齿 15~<20 cm。

5.1.2 胸上段食管: 自胸廓入口至奇静脉弓下缘水平, 内镜检查距门齿 20~<25 cm。

5.1.3 胸中段食管: 自奇静脉弓下缘至下肺静脉水平, 内镜检查距门齿 25~<30 cm。

5.1.4 胸下段食管: 自下肺静脉水平至EGJ, 内镜检查距门齿 30~40 cm。

5.1.5 EGJ: 内镜下EGJ通常被定义为第1个胃皱襞出现处, 这是一个理论上的标志。组织学上, EGJ是指食管柱状上皮和鳞状上皮的交界处。如果肿瘤中心位于贲门近端2 cm以内(Siewert I/II型), 均按食管癌进行分期; 中心位于贲门近端2 cm以外者(Siewert III型), 即使侵犯EGJ, 也按胃癌(AJCC/UICC第8版)进行分期。

5.2 分期

采用AJCC/UICC 2017年第8版分期(见附录3), 包括临床分期(cTNM)、术后病理分期(pTNM)及新辅助治疗后分期(yptNM)。

6 治疗

6.1 治疗原则

在充分评估患者及肿瘤的基础上, 推荐基于MDT

的综合治疗原则, 制定最佳综合治疗方案, 合理应用现有治疗手段, 提高生存率, 改善生命质量。不同的食管癌分期, 治疗原则不同^[3-4]。详见图1~8^[13-54]。

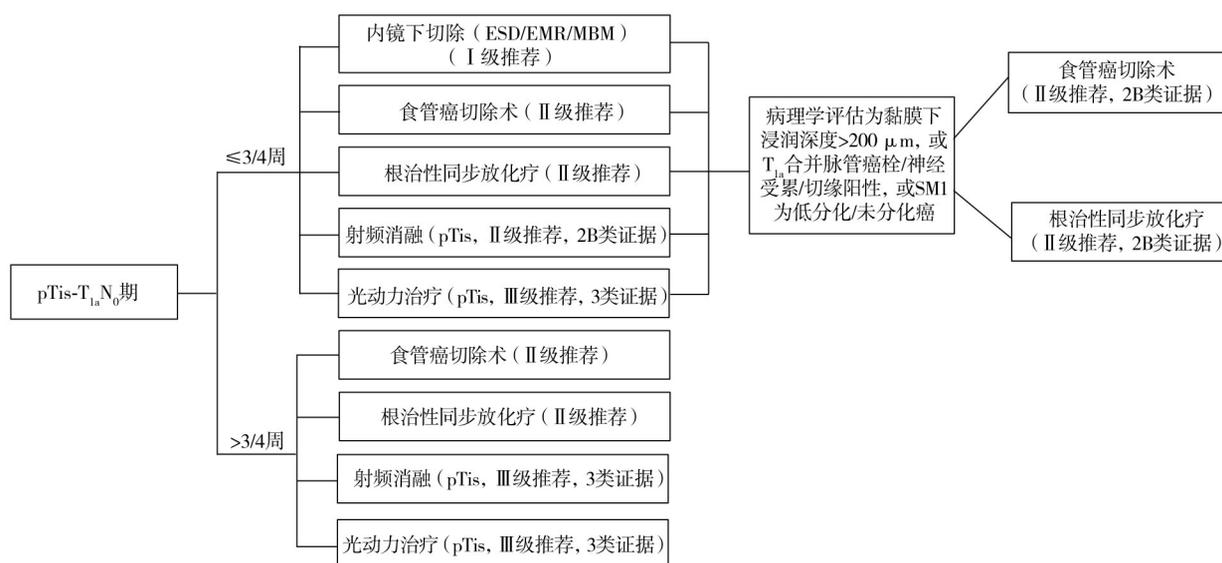
手术时机是新辅助放化疗结束后6~8周, 或新辅助化疗结束后3~6周^[18-20]。

≥70岁不能耐受同步双药放化疗者, 推荐同步替吉奥联合放疗(I级推荐, 1A类证据)^[55-56]。

小细胞癌推荐采用化疗为基础的综合治疗, 可手术者推荐手术联合化疗, 或同步放化疗(I级推荐)^[57]; 肉瘤样癌推荐手术为主的综合治疗(I级推荐)^[58]; 恶性黑色素瘤首选手术切除(I级推荐)^[59-60]; 对于多原发癌, 分别进行准确的分期、评估是治疗选择的前提(I级推荐)^[61-62]。

6.2 手术适应证

①pTis-T_{1a}N₀期非颈段环周病变或其他原因不适于或拒绝内镜下治疗者, 推荐行食管癌切除术(II级推荐)^[13]; 内镜下治疗后有高危因素者(病理学评估为黏膜下浸润深度>200 μm, 或T_{1a}期合并脉管癌栓/神经受累/切缘阳性, 或SM1为低分化/未分化癌)辅以根治性手术或同步放化疗也可达到根治目的(II级推荐, 2B类证据)^[13-14]。pT_{1b-2}N₀期非颈段患者, 推荐手术切除(I级推荐, 1A类证据)^[16-17]。cT_{1b-2}N₊或cT_{3-4a}N₀/N₊期, PS评分为0~1者, 鳞癌患者推荐新辅助放化疗(I级推荐, 1A类证据)^[18-19], 其中cT₃₋₄N₀₋₁期或因有穿孔风险等不适于新辅助放化疗者, 也可新辅助化疗(II级推荐)^[20]; 腺癌患者推荐新辅助放化疗(I级推荐, 1A类证据), 也可新辅助化疗(I级推荐)^[18-19]。新辅助放化疗后若原发灶超声胃镜检查并



注: ESD为内镜下黏膜下剥离术; EMR为内镜下黏膜切除术; MBM为多环黏膜切除术; SM1为黏膜下层内1/3

图1 pTis-T_{1a}N₀期食管癌治疗策略^[13-15]

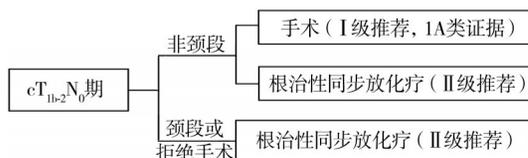


图2 cT_{1b-2}N₀期食管癌治疗策略^[16-17]

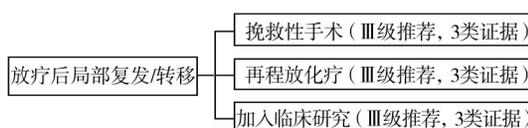
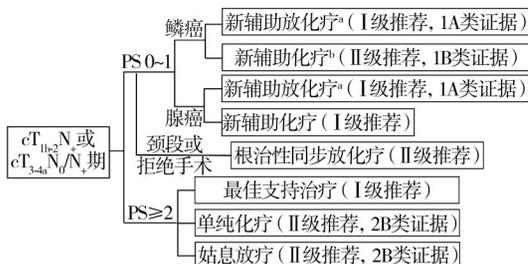


图8 食管癌放疗后局部复发转移者治疗策略^[51-54]



注：^a若达临床完全缓解，也可密切随访+挽救性手术（III级推荐，2B类证据）；^b限于cT₃₋₄N₀₋₁或不适用于新辅助放化疗者

图3 cT_{1b-2}N₊或cT₃₋₄N₀/N₊期食管癌治疗策略^[18-23]

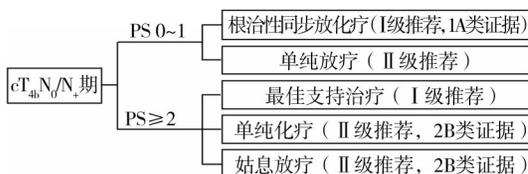


图4 cT_{4b}N₀/N₊期食管癌治疗策略^[24-25]

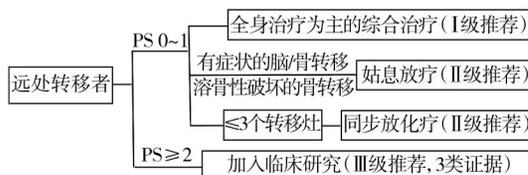
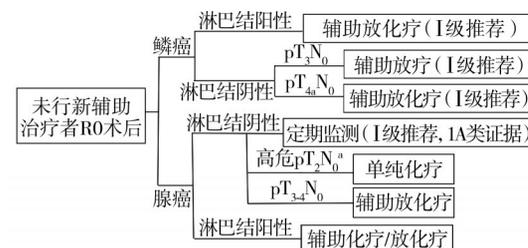


图5 远处转移食管癌治疗策略^[26-38]



注：^a高危pT₂N₀指存在低分化、脉管癌栓、神经侵犯、<50岁中的任一项

图6 未行新辅助治疗食管癌R0术后治疗策略^[39-47]

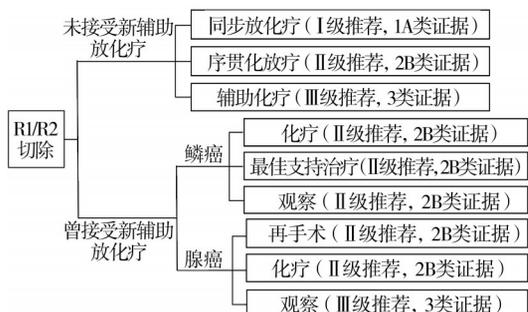


图7 食管癌R1/R2切除者治疗策略^[48-50]

多点深咬活检、可疑淋巴结的细针穿刺活检、PET-CT检查未发现肿瘤残留，即可判定为临床完全缓解（cCR）^[63]，也可密切随访+挽救性手术（III级推荐，2B类证据）^[64]。

②食管癌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、一般情况能耐受手术者。

6.3 放疗

6.3.1 放疗适应证：见图9。

6.3.2 放疗禁忌证或相对禁忌证：见图10。

6.3.3 放疗计划制定

6.3.3.1 定位技术规范

食管癌CT模拟定位：通常情况下，为避免造影剂可能导致的恶心、呕吐，定位前患者需空腹。需照射腹部时，则建议定位前及每次放疗前15 min空腹服用清水或半流质饮食（粥、酸奶等）200 ml。患者仰卧位，根据病变所在段别，采用头颈肩热塑面膜、体膜、真空负压袋、发泡胶等进行体位固定，也可多种技术配合以提高体位可重复性和患者舒适度。双臂平行置于体侧（在射野不穿过双臂的情况下，但可能限制部分射野角度），亦可双手抱肘置于前额，双腿自然并拢，全身放松。CT扫描方式为螺旋扫描，层厚一般为3 mm，扫描范围根据病变部位、范围设定，但必须包全双侧颈部锁骨上、双肺。为了对呼吸运动进行管理，可以在进行CT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。颈段、胸上段食管癌标记点推荐放于下颌，胸中、下段食管癌标记点放于胸部较平坦部位，为了提高摆位准确性推荐增加盆腔摆位十字，以减少左右方向或躯干旋转导致的误差。增强扫描（碘过敏者也可平扫或MRI扫描）时一般设置碘对比剂流速为2 ml/s，总剂量92 ml，延迟时间为50 s。

食管癌MRI模拟定位：需与CT模拟定位时的固定方式、体位完全一致，横断位层厚3 mm，同时避免线圈与身体接触。MRI扫描序列包括T1WI平扫、钆对比剂注射15 s和120 s延迟T1WI增强、FS-T2WI、DWI序列及600 s延迟T1WI增强序列。

质子、重离子放疗定位：基本原则、体位固定方式与光子放疗相同。但质子放疗模拟定位还应注意以下内容：基于能谱CT获得的电子密度图和原子序

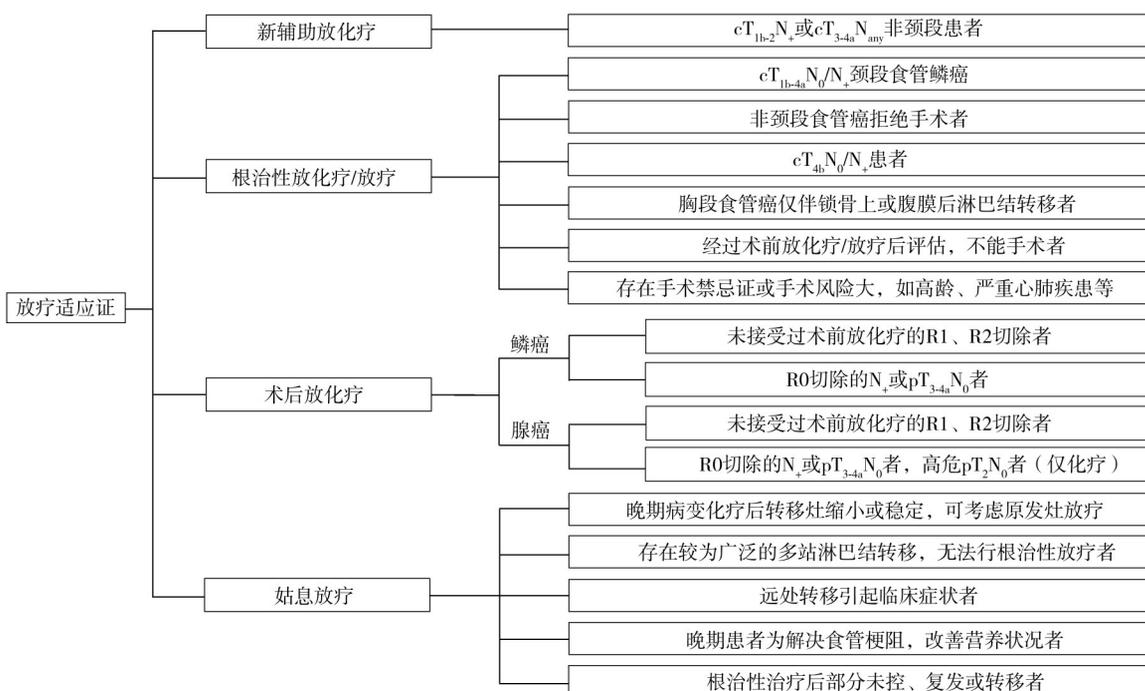


图9 食管癌患者放疗适应证^[18-25,37-49,53-56]

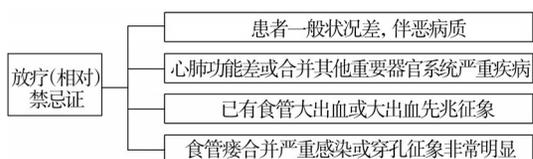


图10 食管癌患者放疗禁忌证或相对禁忌证^[18-25,37-49,53-56]

数图,可以重建得到阻止本领比(stopping power ratio, SPR)图像,以此进行粒子剂量计算可进一步缩小基于常规CT计算带来的射程不确定性,故建议选择能谱CT进行质子放疗模拟定位;以平扫CT进行质子剂量计算;能谱CT生成的虚拟平扫CT图像在骨组织结构区域的HU值与真实平扫的HU值有显著差异,会影响质子剂量计算精度,应进行校正后使用;CT扫描范围应完全覆盖体位固定后的患者,且治疗床和固定装置均应包含其中;扫描野需包含可能位于射野路径上的所有材料;注意CT伪影和造影剂伪影,应尽量减少或对其进行修正;因质子束的射程不确定性,患者体位固定装置应最少化且易区分;被质子束投射的固定装置应尽量薄,以最小化侧向半影,从而保持较好的剂量适形度和侧向器官保护。

首程放疗后的复位一般在40~50 Gy左右时。

6.3.3.2 放疗靶区定义(见附录4)^[65-75]

6.3.3.2.1 根治性放(化)疗/新辅助放(化)疗

①根治性放(化)疗

大体肿瘤靶区(gross target volume, GTV):包括原发肿瘤(GTV_p)及转移淋巴结(GTV_n)。GTV_p为可

见的食管病灶,应综合多种影像学[食管造影、增强CT、MRI和(或)PET-CT]和内镜[电子消化道内镜和(或)腔内超声]结果确定。GTV_n为可见的转移淋巴结,指CT、超声和(或)MRI显示的短径≥10 mm(食管旁、气管食管沟≥5 mm)的淋巴结,或PET-CT显示标准摄取值(standard uptake value, SUV)高(炎症淋巴结除外),或者虽低于上述标准,但淋巴结有明显坏死、环形强化、强化程度与原发灶相仿、偏心钙化者,也作为GTV_n。

临床靶区(clinical target volume, CTV):根据美国国立综合癌症网络(NCCN)食管癌和EGJ癌临床实践指南(2023年第2版)^[3],根治性放疗推荐选择性淋巴结照射,但越来越多的证据支持基于现代影像的累及野照射。累及野照射时,CTV_p定义为GTV_p前后、左右方向均外放5~6 mm,上下方向各外放30 mm;CTV_n定义为GTV_n所在的淋巴结区(外放后将解剖屏障包括在内时需做调整)。选择性淋巴结照射时,除食管原发病灶和转移淋巴结区外,尚需包括淋巴结转移率较高的相应淋巴引流区域,以下可供参考(淋巴结引流区分组参照日本JES 11th标准)。

颈段:双侧101、双侧102、双侧104、105、106rec;

胸上段:双侧101、双侧104、105、106、部分108组;

胸中段:双侧101、双侧104、105、106、107、108、部分110、腹部1、2、3、7组;

胸下段:107、108、110、腹部1、2、3、7组;

上段跨中段:双侧101、双侧104、105、106、107、

108组;

中段跨上段:105、106、107、108、部分110组;

中段跨下段:部分105、部分106、107、108、110、腹部1、2、3、7组;

下段跨中段:107、108、110、腹部1、2、3、7组。

内靶区(internal target volume, ITV):根据四维CT等测定肿瘤运动情况而确定。

计划靶区(planning target volume, PTV):在ITV(CTV)各方向外放5 mm,纵向外放可至8 mm(实际外放根据各中心质控数据自行决定)。

一般选择性淋巴结照射首程给予预防剂量之后需重复定位。若无新发病灶,则后续仅做累及野照射,至根治量。目前研究证明临床N₀期患者从选择性淋巴结照射获益更多。

②新辅助放(化)疗

目前国际上尚无专门针对新辅助放化疗的放疗靶区规定,建议依据根治性放疗累及野照射原则。勾画靶区时需考虑后续手术切除时吻合口的位置,应尽量避免吻合口位于照射野内,从而降低吻合口瘘发生率。

6.3.3.2.2 术后放疗

NCCN指南不推荐食管鳞癌根治术后R0切除患者辅助治疗,但根据国际上特别是国内大宗病例报道的复发率、前瞻性分层研究和大量病例的回顾性分析结果,对于淋巴结阳性和(或)pT₃₋₄N₀期食管癌推荐行术后放疗或放化疗,高危pT₂N₀期腺癌推荐术后化疗。

术后放疗CTV:双侧锁骨上区及上纵隔区,即104、105、106、107组。如果下段食管癌且淋巴结转移≥3枚,采用单一放疗时,建议包括以下淋巴结区:104、105、106、107及腹部1、2、3、7组。如果为胸上段食管癌或上切缘≤3 cm者,建议包括吻合口(2B类证据)。

6.3.3.3 放疗计划设计和优化^[76-78]

食管癌放疗推荐采用调强、三维适形技术。固定野调强建议采用6 MV X线,一般设5~7个射野,尽量避免穿射两侧肩部;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2个非全弧,即避免横向穿射肺组织;螺旋断层调强可以在靶区层面通过设置屏蔽角度的方式,避免射线从肺两侧横向穿射。适形放疗一般采用6~10 MV X线,以4~5野为宜,前后野权重为主以减少肺受量,侧野避开脊髓。

适形计划射野遵循以下4个原则:①从入射平面到靶区中心距离短;②避开危及器官;③射野边平行

于靶区横断面的最长边;④与相邻射野夹角一般不小于40°(补量小野除外)。另外,射野等中心点一般放置在肿瘤中心处,可考虑实际照射摆位情况进行微调。颈段及胸上段食管癌(见图11):颈段、胸廓入口处、胸上段食管由于其所在身体部位厚度差异大,食管位置距体表深度不一,如果解剖位置较深的靶区剂量不够,可增加一个补量小野。胸中、下段食管癌(见图12):分前后左右4个野或在4个野的基础上再加一个整体适形野,即如图12A中所示的前、后、左前、左后、右前5个野(其中至少有2个射野完全避开脊髓);对于术后放疗的患者设野应尽量避免穿过胸腔胃,如果无法避免,则应尽量减少穿过胸腔胃射野的权重。调强设野方案:颈段、胸上段食管癌推荐采用等角度分布,胸中、下段食管癌以减少肺照射体积为原则,推荐采用沿体中线两侧蝴蝶形布野,权重平均分配。

危及器官勾画:主要包括脊髓、双肺、心脏、肝脏、气管、胃,其受量推荐见表1。

6.3.3.4 图像引导技术

食管癌放疗前影像引导包括二维和三维在线影像,推荐三维在线引导。建议前3~5次治疗前采集在线影像,后续每周采集1次。由于螺旋断层放疗摆位完成后进床有可能存在治疗床再次沉降,因此,对于中下段食管癌患者,建议提高影像引导频次,每次选择不同层面进行兆伏计算机断层扫描(megavoltage CT, MVCT),以降低某一段解剖结构所受额外辐射剂量。MRI加速器则是每天采集MRI影像用于自适应放疗。

6.3.4 特殊放疗技术的应用(2B类证据)

①质子、重离子放疗^[79-80]

基于质子、重离子治疗食管癌仅有小样本的临床研究,建议有条件的中心开展相关临床研究和治疗。

质子调强放疗技术比被动散射质子治疗能够更好地减低肺脏、心脏和肝脏受量。射束能量为150~250 MeV,靶区勾画参照上述累及野相关标准要求。

碳离子(¹²C⁶⁺)具有较高的电离密度和辐射损伤,DNA损伤率高且以双链损伤为主,所以有较高的细胞死亡率。可能造成正常组织不可逆损伤,应注意防护。

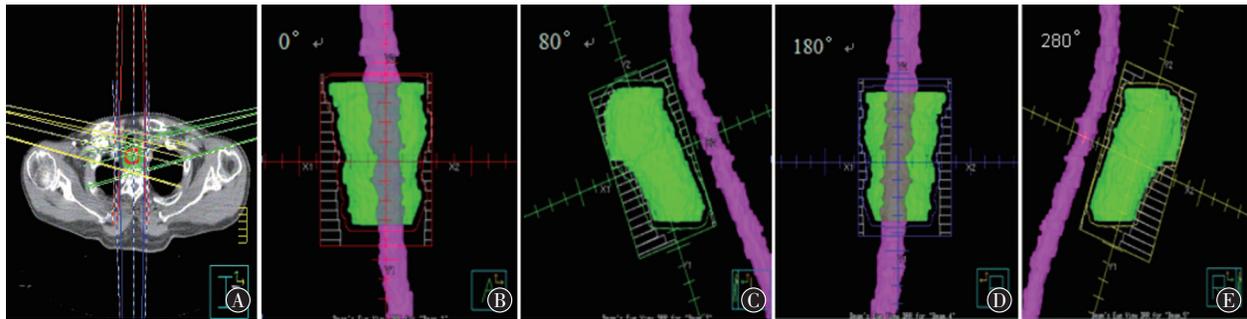
②后装腔内放疗

食管癌后装腔内放疗不作为常规推荐,多为外照射的一种补充。

③放射性粒子植入^[81-82]

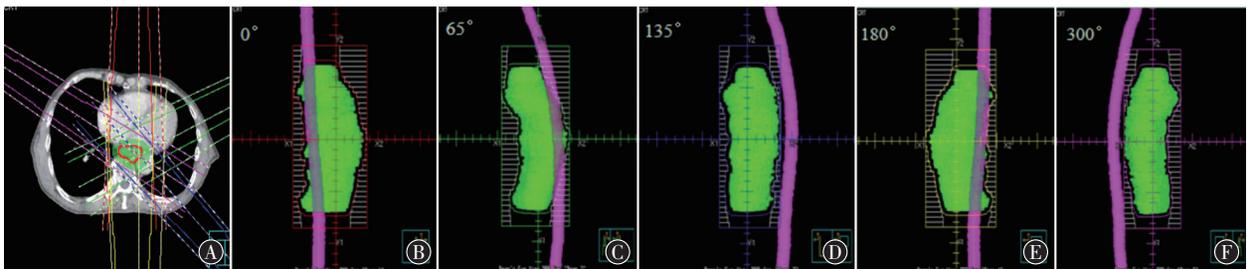
¹²⁵I放射性粒子植入主要应用于以下两个方面。

①食管癌颈部和纵隔淋巴结转移放疗后复发的挽救性治疗:建议采用治疗计划系统设计术前计划和3D打印共面或者非共面模板引导。推荐粒子活度:0.4~



注:BEV为射野方向观

图 11 颈段食管癌适形计划射野分布及 BEV 所示肿瘤与脊髓的相对位置 A 为颈段食管癌 4 野共面适形照射示意图; B-E 为 4 个照射野在 BEV 可见肿瘤和脊髓的相对位置,以及多叶光栅、准直器设置



注:BEV为射野方向观

图 12 胸段食管癌适形计划射野分布及 BEV 所示肿瘤与脊髓的相对位置 A 为中下段食管癌 5 野共面适形照射示意图; B-F 为 5 个照射野在 BEV 可见肿瘤和脊髓的相对位置,以及多叶光栅、准直器设置

表 1 食管癌放疗危及器官受量推荐^[77]

器官	剂量约束条件	对应并发症风险
脊髓	颈段≤45 Gy, 胸段脊髓≤50 Gy	放射性脊髓病变
双肺	$V_5 < 63\%$, $V_{20} \leq 30\%$ $D_{mean} = 7, 13, 20, 24, 27$ Gy	有症状的放射性肺炎风险 < 20% 有症状的放射性肺炎风险分别为 5%、10%、20%、30%、40%
心脏	$D_{mean} < 26$ Gy $V_{30} < 46\%$ $V_{25} < 10\%$	心包炎风险 < 15% 心包炎风险 < 15% 远期心源性死亡风险 < 1%
肝脏	$D_{mean} < 30 \sim 32$ Gy $D_{mean} < 28$ Gy	典型放射性肝病风险 < 5% (适用于不存在既往肝病或肝细胞癌的患者) 典型放射性肝病风险 < 5% (适用于既往有肝脏疾病或肝细胞癌的肝功能 Child-Pugh A 级患者, 且排除乙型肝炎病毒再激活患者)
气管	文献罕见关于常规分割下气管耐受剂量的报道, 建议气管可耐受的最大剂量 < 75 Gy, 并避免热点剂量 (≥ 110% 处方剂量) 落入靶区内气管壁	
胃	受照体积为 1/3、2/3、全胃的 TD5/5 分别为 60、55 和 50 Gy, TD50/5 分别为 70、67 和 65 Gy $D_{100\%} < 45$ Gy 建议接受 40 Gy 的胃体积应小于全部胸腔胃的 40%~50%	胃溃疡风险 < 7%

0.8 mCi (1 mCi=37 MBq)。术后应做剂量验证。②晚期食管癌的姑息性治疗:食管粒子支架是晚期食管癌的一种姑息性治疗方法,可迅速解除吞咽困难,改善生命质量,与普通支架相比能够延长食管的通畅时间,并不增加术后并发症。适用于年老体弱不适合放疗、拒绝放疗或者放疗后复发伴严重吞咽困难的晚期患者。

具体放疗剂量推荐见表 2。

6.3.5 放疗剂量^[18-19,21,83-85]

①新辅助放化疗:40~50.4 Gy, 1.8~2 Gy/次, 5次/周。

②根治性同步放化疗:推荐剂量 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有可能会抵消获益。

③单纯放疗:60~70 Gy,常规分割。

④术后放疗:R1/R2术后辅助放疗50~60 Gy,常规分割。辅助同步放化疗50~50.4 Gy。R0术后辅助放(化)疗45~50.4 Gy,常规分割。

6.3.6 放(化)疗并发症的防治

放(化)疗最常见的并发症是放射性食管炎、肺炎、心脏损伤和骨髓抑制,脊髓损伤由于精确放疗的开展而极少发生。RTOG损伤分级标准见附录5。

①放射性食管炎^[86]:放疗2~3周时,多数患者会出现放射性食管炎,主要表现为吞咽疼痛、进食梗阻感加重、胸骨后烧灼感或不适,严重者可出现脱水、营养不良、电解质紊乱或体重下降,少数极重者可能出现食管出血、穿孔或其他危及生命的症状,尤其是高龄、颈段或胸上段病变、接受同期化疗或加速超分割放疗者出现更早、更重。治疗原则为消炎、止痛、修复受损的食管黏膜及营养支持治疗。如果不影响进食,可暂观察,进温热、无刺激的半流食,多喝水;中重度疼痛影响进食者,推荐给予静脉补液、抗炎、激素、抑酸、口服消化道黏膜保护剂如硫糖铝等处理,口服稀释后的利多卡因可达到黏膜表面麻醉效应,能减轻局部疼痛,但要注意有过敏反应者。必要

时需暂停放疗。

②放射性肺炎^[87-89]:急性放射性肺炎通常发生于放疗开始后的3个月内,主要表现为发热(多为低热)、咳嗽(多为刺激性干咳)、胸痛和呼吸困难等,严重者常因为呼吸困难而死亡,但也有一部分患者只有影像学改变而无临床症状。查体多无明显肺部阳性体征,部分患者可有呼吸音粗糙、呼吸音减低或干湿性啰音,但无特异性。实验室检查、肺功能检测也无特异性。胸部X线或CT检查示与照射范围一致的弥漫性片状密度增高影或条索样改变,且不按肺野或肺段等解剖结构分布。部分患者的发生部位可超出照射野外,甚至弥漫分布于双肺。

诊断缺少特异性依据,多是根据患者接受胸部放疗后,参考正常肺组织受照体积和剂量,出现上述症状及肺部影像学改变,外周血中性粒细胞无明显增高,并排除其他原因。治疗上应尽早、足量、足疗程使用糖皮质激素,临床症状明显好转后逐渐减量至停用。合并感染时,合理使用抗生素,并采用止咳祛痰、吸氧等对症处理。放射性肺炎重在预防,主要是通过精确靶区勾画和放疗计划优化尽量降低正常肺组织受照剂量和体积。

表2 食管癌特殊放疗技术的剂量推荐

放疗技术	推荐剂量	危及器官受量
质子放疗		肺平均剂量<20 Gy(RBE),全肺V ₂₀ <30%,心脏V ₄₀ <40%,肝脏V ₃₀ <30%,脊髓最大剂量<45 Gy(RBE)
新辅助治疗	40~50.4 Gy(RBE),常规分割	
鳞癌根治性同步放化疗	50.4~60 Gy(RBE),常规分割(化疗方案为氟尿嘧啶+顺铂)	
腺癌根治性同步放化疗	中位剂量50.4 Gy(RBE)[36~63 Gy(RBE)],常规分割(化疗方案为氟尿嘧啶+顺铂)	
单纯质子治疗	中位剂量50~65 Gy(RBE)	
辅助放疗	45~50.4 Gy(RBE),常规分割	
与X线联合照射	X线中位剂量36 Gy(16.2~60 Gy,常规分割),质子中位剂量36 Gy(RBE)[17.5~54.5 Gy,2.5~3.7 Gy(RBE)/次],常规分割	
放化疗后复发者	中位剂量54.0 Gy(RBE)[50.4~61.2 Gy(RBE)],常规分割	
碳离子放疗		食管D _{max} <60 Gy(RBE) D _{max} <40 Gy(RBE)[5 Gy(RBE)/次]
II、III期新辅助放疗	33.6 Gy(RBE)/8次	
I期根治性放疗	48~50.4 Gy(RBE)/12次	
根治术后孤立复发淋巴结	48 Gy(RBE)/12次	
后装腔内放疗		暂缺
放疗未控不宜手术者	后装补量10~15 Gy,5~6 Gy/次,每周1次,共2~3次,黏膜下0.5 cm	
原发灶放化疗后复发	外照射40~50 Gy,后装3~5 Gy/次,2~3次;或单纯后装20~40 Gy	
放射性粒子植入		暂缺
放疗后6个月内复发	100~120 Gy	
放疗后6个月以上复发	120~160 Gy	

注:RBE为相对生物学效应

③放射性心脏损伤^[90-91]:放射性心脏损伤是放疗后一系列心血管并发症的统称,主要包括无症状心肌缺血(隐匿性冠心病)、心律失常、心包炎、心绞痛、心肌梗死、缺血性心力衰竭,甚至猝死。潜伏期长。诊断主要依据是放疗后,经长时间的心血管疾病随访和心电图、心肌酶等心功能检查,超声心动图、冠脉CT、心脏微循环阻力指数(IMR)及心肌核素等影像学检查,发现冠状动脉、心肌及心包病变和心律失常等表现,并除外其他因素。心脏受照射体积和照射剂量是最重要的影响因素,吸烟、高血压、血脂异常、肥胖、糖尿病等是高危因素,联合治疗如化疗、免疫治疗和靶向治疗等,可能会增加其发生率。

放射性心脏损伤缺少有效、特异的治疗方案。防治原则为:减少放射性心脏损伤的危险因素,抗炎、抗血栓及营养心肌治疗。他汀类药物是目前最有效的降脂药物,还具有抗炎、抗血栓形成和抗纤维化作用,可以减轻放射诱导的心肌纤维化;血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)能抑制心肌纤维化,阿司匹林具有抗血小板聚集的作用,但治疗放射性心脏损伤的价值仍需进一步证实。

④骨髓抑制^[92]:预防性使用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)可降低化疗或同步放化疗后中性粒细胞减少症/伴发热(febrile neutropenia, FN)及感染的风险。DCF方案(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)的FN风险>20%,需预防性使用G-CSF。同步放化疗期间,综合评估中性粒细胞减少症、FN及感染的风险后,推荐使用长效G-CSF。建议中性粒细胞计数 $<2.0 \times 10^9/L$ 时,应及时给予G-CSF或长效G-CSF;血小板计数 $<75 \times 10^9/L$ 时,应及时给予重组人白介素-11、重组人血小板生成素等相应处理。

6.3.7 放(化)疗后疗效评估

放疗后疗效评估手段包括以下几方面。①食管造影:采用万钧教授提出的食管癌放疗近期疗效评价标准,根据食管病变处充盈缺损、溃疡以及狭窄程度来评估原发病灶缓解情况^[93];②CT检查:主要通过比较放化疗前后肿瘤长度、食管壁最大厚度、大体肿瘤体积以及淋巴结体积等参数的变化评价疗效^[7];③上消化道内镜或超声内镜:食管壁厚度 $<5 \text{ mm}$ 、黏膜活检阴性可以判断肿瘤完全缓解,但敏感性仅为50%;超声内镜下活检发现残留肿瘤的敏感性为75%;超声内镜下细针穿刺活检可提高淋巴结完全缓解的判断准确性;经内镜下病理活检综合分析肿瘤残存和肿瘤间质浸润性淋巴细胞面积有助于放化疗疗效的评估^[10];④MRI:放疗前后表观扩散系数(ADC)

值的变化对放疗疗效有预测作用^[7-8];⑤PET-CT:放疗前后SUV值的变化可评估疗效及预测预后^[7,94-96](以上影像学评估标准见附录6);⑥新辅助治疗后病理学评估采用美国病理学会(CAP)/NCCN标准^[97](见附录7)。

新辅助放化疗后疗效评估: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,PET-CT除可评估原发灶及转移淋巴结的退缩情况外,对远处转移的判定也有明显优势^[63,94-96]。

6.4 药物治疗

6.4.1 化疗

6.4.1.1 食管癌化疗应遵循的原则

①系统性化疗应用于进展期食管癌及EGJ癌,食管鳞癌和胃腺癌的方案可以交换应用(特殊提及的除外)。

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。

③曲妥珠单抗应与化疗联合用于HER-2过表达的晚期食管腺癌或EGJ腺癌患者。

④首选两药方案。三药方案推荐应用于一般状况好且能随时进行毒性评估的患者。

6.4.1.2 化疗适应证

6.4.1.2.1 新辅助化疗/新辅助放化疗:参见图3、6.3.1。

6.4.1.2.2 根治性放化疗:参见图1~4、6.3.1。

6.4.1.2.3 术后化疗/放化疗:参见图6~7、6.3.1。

6.4.1.2.4 姑息性化疗:主要针对转移性或复发食管癌患者。

6.4.1.3 常用化疗方案

铂类、氟尿嘧啶类和紫杉类是最常用药物,依据病情需要或毒性,氟尿嘧啶与卡培他滨、替吉奥可互换(伊立替康不能与卡培他滨联用,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、奈达铂均可选择,紫杉醇、多西他赛、脂质体紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇可互换。

6.4.1.3.1 新辅助放化疗方案^[18-20,98-102]:见表3。

6.4.1.3.2 新辅助化疗方案^[103-107]:见表4。

6.4.1.3.3 根治性放化疗方案^[21-22,55-56,108-113]:见表5。

6.4.1.3.4 术后化疗/放化疗方案^[114-116]:见表6。

6.4.1.3.5 姑息性化疗方案^[117-125]:见表7。

6.4.2 分子靶向治疗

主要适用于不可手术切除的局部晚期或晚期食管癌及EGJ癌的系统治疗。

6.4.2.1 抗HER-2^[126-128]: HER-2过表达、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),或曲妥珠单抗+帕博利珠单抗+顺铂/奥沙利铂+氟尿嘧啶类(II级推荐,1A类证据)。若铂类治疗失败且既往未用过曲妥珠单抗,二线则建议曲妥珠单抗联合紫杉醇(I级推荐),或选用维西妥单抗、曲妥珠单抗重组冻干粉注射剂(ENHERTU,DS-8201)。

6.4.2.2 抗血管生成^[129-134]

- ①安罗替尼(鳞癌,二线及以上,II级推荐);
- ②阿帕替尼+脂质体紫杉醇+奈达铂(鳞癌,一线,III级推荐,3类证据);
- ③阿帕替尼(腺癌,二线及以上,II级推荐,1A类证据);

④阿帕替尼+卡瑞利珠单抗(鳞癌,二线及以上,III级推荐,3类证据);

⑤重组人血管内皮抑素+奥沙利铂+放疗,或+紫杉醇+奈达铂(鳞癌,一线,II级推荐,2B类证据),或+伊立替康+顺铂(鳞癌,二线,II级推荐,2B类证据);

⑥安罗替尼+紫杉醇+顺铂(鳞癌,一线治疗,III级推荐,3类证据);

⑦安罗替尼+免疫治疗(鳞癌,前线免疫治疗失败后,III级推荐,3类证据);

⑧雷莫西尤单抗+紫杉醇(EGJ腺癌,二线优选,I级推荐,1A类证据)。

6.4.3 免疫治疗^[26-31,33-36,135-142]

晚期食管癌一线应用卡瑞利珠单抗+紫杉醇+顺铂(鳞癌,I级推荐,1A类证据)、帕博利珠单抗+氟尿

表3 食管癌新辅助放化疗方案

方案	剂量及用法	推荐等级
首选方案		
紫杉醇+卡铂	紫杉醇 50 mg/m ² d1, 卡铂 AUC=2 d1, qw, 共 5 周	I 级推荐, 1A 类证据
顺铂+氟尿嘧啶/卡培他滨/替吉奥	顺铂 75~100 mg/m ² d1、29, 氟尿嘧啶 750~1 000 mg/m ² qd CIV d1~4、d29~32, q5w; 或顺铂 15 mg/m ² d1~5, 氟尿嘧啶 800 mg/m ² qd CIV 120 h, q3w, 共 2 周期 顺铂 30 mg/m ² d1, 卡培他滨 800 mg/m ² bid d1~5, qw, 共 5 周 顺铂 70 mg/m ² d1, 替吉奥 40 mg/m ² bid(最大日剂量 100 mg) d1~14, q3w, 共 2 周期	I 级推荐, 1A 类证据
长春瑞滨+顺铂	长春瑞滨 25 mg/m ² d1, 8, 顺铂 75 mg/m ² d1 或 25 mg/m ² d1~4, q3w, 共 2 周期	I 级推荐, 1A 类证据
奥沙利铂+氟尿嘧啶/卡培他滨/替吉奥(腺癌)	奥沙利铂 85 mg/m ² d1, 亚叶酸钙 400 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 400 mg/m ² d1, 2 400 mg/m ² CIV 46 h, q2w, 共 3 周期 奥沙利铂 85 mg/m ² d1、15、29, 卡培他滨 625 mg/m ² bid d1~5, qw, 共 5 周 奥沙利铂 100 mg/m ² d1, 替吉奥 40~60 mg bid d1~14, q3w, 共 2 周期	I 级推荐, 1A 类证据
其他方案		
多西他赛+顺铂/卡铂	多西他赛 75 mg/m ² d1, 顺铂 75 mg/m ² d1, q3w, 共 2 周期 多西他赛 75 mg/m ² d1, 卡铂 AUC=5~6 d1, q3w, 共 2 周期	II 级推荐, 2A 类证据
紫杉醇+氟尿嘧啶/卡培他滨	紫杉醇 45~50 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 300 mg/m ² CIV d1~5, qw, 连用 5 周 紫杉醇 45~50 mg/m ² d1, 卡培他滨 625~825 mg/m ² bid d1~5, qw, 连用 5 周	II 级推荐, 2B 类证据

表4 食管癌新辅助化疗方案

方案	剂量及用法	推荐等级
顺铂+氟尿嘧啶	顺铂 80 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 1 000 mg/m ² d1~4, q3w, 共 2 周期	II 级推荐, 2A 类证据
紫杉醇+顺铂(鳞癌)	紫杉醇 150 mg/m ² d1, 顺铂 50 mg/m ² d1, q2w, 共 3 周期 紫杉醇 175 mg/m ² d1, 顺铂 75 mg/m ² d1, q3w, 共 2 周期	II 级推荐, 2A 类证据
奥沙利铂+氟尿嘧啶类(腺癌)	奥沙利铂 85 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 400 mg/m ² IV d1, 2 400 mg/m ² CIV 46 h, q2w, 共 3 周期 奥沙利铂 130 mg/m ² d1, 卡培他滨 1 000 mg/m ² bid d1~14, q3w	I 级推荐, 2A 类证据
多西他赛+奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(FLOT,腺癌)	多西他赛 50 mg/m ² d1, 奥沙利铂 85 mg/m ² d1, 亚叶酸钙 400 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 2 600 mg/m ² CIV d1, q2w, 术前 4 个周期+术后 4 个周期, 共 8 周期	I 级推荐, 2A 类证据

表 5 食管癌根治性放化疗方案

方案	剂量及用法	推荐等级
首选方案		
顺铂+氟尿嘧啶	顺铂 75~100 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 750~1 000 mg/m ² CIV 96 h, q4w, 同步放疗 2 周期, 放疗后 2 周期	I 级推荐, 1A 类证据
顺铂+卡培他滨	卡培他滨 800 mg/m ² bid d1~5, 顺铂 30 mg/m ² d1, qw, 共 5 周	I 级推荐, 1A 类证据
紫杉醇+卡铂	紫杉醇 50 mg/m ² d1, 卡铂 AUC=2 d1, qw, 共 5 周	I 级推荐, 1A 类证据
奥沙利铂+氟尿嘧啶(腺癌)	奥沙利铂 85 mg/m ² d1, 亚叶酸钙 400 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 400 mg/m ² IV d1, 2 400 mg/m ² CIV 46 h, q2w, 同步放疗 3 周期, 放疗后 3 周期	I 级推荐, 2A 类证据
奥沙利铂+卡培他滨(腺癌)	奥沙利铂 85 mg/m ² d1、15、29, 卡培他滨 625 mg/m ² bid d1~5, qw, 共 3 次, 共 5 周	I 级推荐, 2A 类证据
紫杉醇+氟尿嘧啶	紫杉醇 50 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 300 mg/m ² CIV 96 h, qw, 共 5 周。放疗结束后巩固 2 周期: 紫杉醇 175 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 1 800 mg/m ² CIV 72 h, q4w	I 级推荐, 2A 类证据
其他方案		
多西他赛或紫杉醇+顺铂	多西他赛 20~30 mg/m ² d1, 顺铂 20~30 mg/m ² d1, qw, 连用 5 周; 或多西他赛 60 mg/m ² d1, 顺铂 60~80 mg/m ² d1, q3w, 共 2 周期 紫杉醇 45~50 mg/m ² d1, 顺铂 20 mg/m ² d1, qw, 共 6 周期	I 级推荐, 2A 类证据
顺铂+伊立替康	顺铂 20 mg/m ² d1, 伊立替康 60 mg/m ² d1, qw, 共 6 周期	II 级推荐, 2B 类证据
紫杉醇+卡培他滨	紫杉醇 45~50 mg/m ² d1, 卡培他滨 625~825 mg/m ² bid, d1~5, qw, 连用 5 周	II 级推荐, 2B 类证据
替吉奥单药(≥70 岁者)	替吉奥 40 mg/m ² bid d1~14, q3w, 同步放疗 2 周期, 放疗后 2 周期	I 级推荐, 1A 类证据

表 6 食管癌术后化疗/放化疗方案

方案	剂量及用法	推荐级别
顺铂+氟尿嘧啶类		
	顺铂 50 mg/m ² d1, q2w, 氟尿嘧啶 1 000 mg/m ² CIV d1~2, 术前 4~6 周期+术后 4~6 周期, 共 12 周期	I 级推荐, 1A 类证据
	顺铂 80 mg/m ² d1, 卡培他滨 1 000 mg/m ² bid d1~14, q3w, 共 6 周期	
	顺铂 80 mg/m ² d1, 替吉奥 40~60 mg bid d1~14, q3w, 共 6 周期	
紫杉醇+卡铂	紫杉醇 135~175 mg/m ² d1, 卡铂 AUC=5~6 d1, q3w, 共 6 周期	I 级推荐, 1A 类证据
紫杉醇+顺铂(鳞癌)	紫杉醇 150 mg/m ² d1, 顺铂 50 mg/m ² d1, q2w, 共 6 周期	I 级推荐, 2A 类证据
奥沙利铂+氟尿嘧啶类(腺癌)		
	奥沙利铂 85 mg/m ² d1, 亚叶酸钙 400 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 400 mg/m ² IV d1, 2 400 mg/m ² CIV 46 h, q2w; 或奥沙利铂 85 mg/m ² d1, 亚叶酸钙 400 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 2 600 mg/m ² CIV 46 h, q2w, 共 12 周期	I 级推荐, 1A 类证据
	奥沙利铂 130 mg/m ² d1, q3w, 卡培他滨 1 000 mg/m ² bid d1~14, 共 8 周期	
	奥沙利铂 130 mg/m ² d1, 替吉奥 40~60 mg bid d1~14, q3w, 共 8 周期	

嘧啶/卡培他滨+顺铂(I 级推荐, 1A 类证据)、纳武利尤单抗+氟尿嘧啶+顺铂(鳞癌, I 级推荐, 1A 类证据)、纳武利尤单抗+氟尿嘧啶/卡培他滨+奥沙利铂(腺癌, CPS≥5, I 级推荐, 1A 类证据)、信迪利单抗+顺铂+氟尿嘧啶/紫杉醇(鳞癌, I 级推荐, 1A 类证据)、信迪利单抗+氟尿嘧啶类+铂类(EGJ 腺癌, I 级推荐, 1A 类证据)、特瑞普利单抗+紫杉醇+顺铂(鳞癌, I 级推荐, 1A 类证据)、替雷利珠单抗+铂类+氟尿嘧啶/紫杉醇(鳞癌, I 级推荐, 1A 类证据)、斯鲁利单抗+顺铂+氟尿嘧啶(PD-L1 CPS≥1 的鳞癌, I 级推荐, 1A 类证据)、纳武利尤单抗+伊匹木单抗(有化疗禁忌或拒绝化疗, 且 PD-L1 CPS≥1 的鳞癌, II 级推

荐, 1A 类证据)相比于单纯化疗均有生存获益。也可应用卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+脂质体紫杉醇+奈达铂(鳞癌, III 级推荐, 3 类证据)。

免疫治疗对晚期食管癌二线及以上治疗有较好的抗肿瘤作用, 且不良反应可耐受。与单药化疗相比, 卡瑞利珠单抗(鳞癌, I 级推荐, 1A 类证据)、帕博利珠单抗(鳞癌, CPS≥10, I 级推荐, 1A 类证据)、纳武利尤单抗(鳞癌, I 级推荐, 1A 类证据)、替雷利珠单抗(鳞癌, I 级推荐, 1A 类证据)均有生存获益, 也可应用卡瑞利珠单抗+阿帕替尼(鳞癌, III 级推荐, 3 类证据)、卡度尼利单抗(鳞癌, III 级推荐, 3 类证据)。

免疫治疗与放疗具有协同作用, 但该治疗策略

表 7 食管癌姑息性化疗方案

方案	剂量及用法	推荐级别
一线方案		
顺铂+氟尿嘧啶/卡培他滨/替吉奥	顺铂 75 mg/m ² d1, 亚叶酸钙 200 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 750~1 000 mg/m ² CIV d1~4, q3w; 或顺铂 50 mg/m ² d1, 亚叶酸钙 400 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 400 mg IV, 2 400 mg/m ² CIV 46 h, q2w 顺铂 80 mg/m ² d1, 卡培他滨 1 000 mg/m ² bid d1~14, q3w 顺铂 80 mg/m ² d1, 替吉奥 40~60 mg bid d1~14, q3w	腺癌 I 级推荐, 1A 类证据; 鳞癌 I 级推荐, 2A 类证据
奥沙利铂+氟尿嘧啶类(腺癌)	奥沙利铂 85 mg/m ² d1, 亚叶酸钙 400 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 400 mg/m ² IV d1, 2 400 mg/m ² CIV 46 h, q2w; 或奥沙利铂 85 mg/m ² d1, 亚叶酸钙 400 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 2 400 mg/m ² CIV 46 h, q2w 奥沙利铂 130 mg/m ² d1, 卡培他滨 1 000 mg/m ² bid d1~14, q3w	I 级推荐, 2A 类证据
多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶(腺癌)	多西他赛 40 mg/m ² d1, 亚叶酸钙 400 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 400 mg/m ² IV d1, 2 400 mg/m ² CIV 46 h, 顺铂 40 mg/m ² d3, q2w	I 级推荐, 1A 类证据
多西他赛+奥沙利铂+氟尿嘧啶(腺癌)	多西他赛 50 mg/m ² d1, 奥沙利铂 85 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 2 400 mg/m ² CIV 46 h, q2w	I 级推荐, 1A 类证据
紫杉醇/多西他赛+顺铂/奈达铂	紫杉醇 175 mg/m ² d1, 顺铂 75 mg/m ² d1, q3w 紫杉醇 175 mg/m ² d1, 奈达铂 80~100 mg/m ² d1, q3w 多西他赛 70~85 mg/m ² d1, 顺铂 70~75 mg/m ² d1, q3w 多西他赛 70~85 mg/m ² d1, 奈达铂 80~100 mg/m ² d1, q3w	II 级推荐, 2A 类证据
长春瑞滨+顺铂/奈达铂	长春瑞滨 25 mg/m ² d1, 8, 顺铂 80 mg/m ² d1, q3w 长春瑞滨 25 mg/m ² d1, 8, 奈达铂 80~100 mg/m ² d1, q3w	II 级推荐, 2A 类证据
伊立替康+氟尿嘧啶/卡培他滨/替吉奥	伊立替康 180 mg/m ² d1, 亚叶酸钙 400 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 400 mg/m ² IV d1, 2 400 mg/m ² CIV 46 h, q2w; 或伊立替康 80 mg/m ² d1, 亚叶酸钙 500 mg/m ² d1, 氟尿嘧啶 1 200 mg/m ² CIV d1, qw, 连续 6 周后停 2 周(仅限于腺癌) 卡培他滨 800 mg/m ² bid d1~14, 伊立替康 200 mg/m ² d1, q3w 伊立替康 160 mg/m ² d1, 替吉奥 40~60 mg bid d1~10, q2w	II 级推荐, 2A 类证据
二线及以上方案		
紫杉类单药	紫杉醇 175 mg/m ² d1, q3w, 或 80 mg/m ² d1, 8、15、22, q4w, 或 80 mg/m ² d1, 8、15, q4w 多西他赛 75~100 mg/m ² d1, q3w 脂质体紫杉醇 175 mg/m ² d1, q3w 白蛋白结合型紫杉醇 100~150 mg/m ² d1, 8, q3w	腺癌 I 级推荐, 1A 类证据; 鳞癌 II 级推荐, 2A 类证据
伊立替康单药	伊立替康 150~180 mg/m ² d1, q2w, 或 125 mg/m ² d1, 8, q3w	腺癌 I 级推荐, 1A 类证据; 鳞癌 II 级推荐, 2A 类证据

在食管癌中的效果和安全性还有待进一步评价。已有新辅助放疗/放化疗同步免疫治疗在局部晚期可切除食管鳞癌中的尝试, 包括特瑞普利单抗+放疗 41.4 Gy/23 次 (ChiCTR1900022282)、特瑞普利单抗+紫杉醇+卡铂 (NCT04177797)、卡瑞利珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇+卡铂 (NICE 研究)、帕博利珠单抗+紫杉醇+卡铂+放疗 41.4 Gy/23 次 (PALACE-1 研究)、阿替利珠单抗+紫杉醇+卡铂+放疗 41.4 Gy/23 次 (PERFECT 研究)、帕博利珠单抗+紫杉醇+顺铂

(KEYSTONE-001 研究)、替雷利珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇+卡铂 (TD-NICE 研究)、信迪利单抗+脂质体紫杉醇+顺铂+替吉奥 (KEEP-G 03 研究) 等, 已初步证实其可行性与安全性, 鉴于缺乏 III 期随机对照临床研究证据, 目前尚不能推荐作为标准治疗方案, 建议参加临床研究。继 NCT03671265 探索性 I B 期研究之后, 多个 PD-1/PD-L1 抗体联合同步放化疗用于局部晚期不可手术食管鳞癌的 II/III 期临床研究正在进行中, 包括 ChiCTR2100051606 (恩沃利单

抗)、ESCORT-CRT(卡瑞利珠单抗)、KUNLUN(度伐利尤单抗)、KEYNOTE-975(帕博利珠单抗)、RATIONAL311(替雷利珠单抗)、罗氏137(阿替利珠单抗)等,初步证实了放疗联合免疫治疗的有效性和安全性,期待更多新的研究数据公布。此外,也有放疗联合免疫治疗在晚期寡转移性食管鳞癌中的尝试,如卡瑞利珠单抗+伊利替康+放疗40 Gy/20次或30 Gy/10次(ChiCTR2000040533),进一步印证了放疗与免疫治疗的协同增效作用。

纳武利尤单抗推荐用于新辅助放化疗R0术后未达病理完全缓解(pCR)者辅助治疗(I级推荐,1A类证据)。

6.4.4 放疗增敏剂^[143-146]

临床应用的食管癌放射增敏剂包括硝基咪唑类化合物(注射用甘氨双唑钠)、化疗药物(铂类、氟尿嘧啶类、雷替曲塞、紫杉醇/脂质体紫杉醇等)、靶向药物(尼妥珠单抗等)、血管内皮抑素等。尚在临床试验阶段的药物包括低氧特异性毒素类(AQ4N)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(西达本胺)等。

6.4.5 营养治疗与姑息治疗^[147-150]

6.4.5.1 营养治疗:规范化的营养治疗可减少食管癌患者体重下降,提高放化疗耐受性和生命质量。推荐对所有患者放化疗前采用NRS-2002量表进行营养风险筛查,有风险者进一步采用PG-SGA量表或GLIM标准进行营养评估;放化疗中根据PG-SGA量表或GLIM标准评分和急性放化疗毒性反应分级,放化疗后根据PG-SGA量表或GLIM标准评分和晚期放化疗毒性反应分级,规范化、个体化进行营养治疗。肠内营养首选口服营养补充,不能满足目标营养需要量时,建议管饲。同步放化疗期间对于维持体重和放化疗完成率以及降低2级以上放射性食管炎,胃造瘘管比鼻饲管有一定优势,其结果有待大样本研究进一步确认。对于不能实施肠内营养或肠内营养无法满足目标营养量的患者,推荐肠内联合部分肠外或全肠外营养。

6.4.5.2 姑息治疗:食管癌的姑息治疗主要包括止痛、止血、缓解/解除梗阻、心理治疗、终末期患者及家属的指导和教育等。

6.4.6 中医中药^[151-153]

中医药在食管癌的治疗过程中起到减毒增效之功效,根据患者临床症状,可分为气滞痰凝型、痰瘀内阻型以及气血亏虚型等类型进行辨证。放化疗期间骨髓抑制,中医辨证为脾肾亏虚,治疗以健脾益肾、益气养血为主;放射性肺炎、放射性食管炎中医辨证为热盛伤阴,治疗以滋阴清热解毒为主。其他

如吞咽困难、呃逆、呕吐黏液等症状也可参照中医证型进行辨证论治,给予中医内治与外治相结合,以达到扶正驱邪之功效,改善症状,提高生命质量,延长生存期。

6.5 随访

6.5.1 内镜切除后:3、6、12个月各复查1次内镜,若无残留/复发,此后每年复查1次,复查时需检测肿瘤标志物和行相关影像学检查。

6.5.2 根治性放(化)疗/术后放疗后:放(化)疗结束后1~2年每3个月复查1次,2~5年每6个月复查1次,5年后每年复查1次。复查的内容包括问诊、体格检查及相关辅助检查,但目前尚无最佳随访策略的高级别循证医学证据。

6.5.3 食管低级别上皮内瘤变:建议每3年复查胃镜,必要时取活检。

中国食管癌放射治疗指南(2023年版)专家组名单

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)、王俊杰(北京大学第三医院)、王绿化(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)、郭小毛(复旦大学肿瘤医院)

审定委员会

组长:李晔雄(中国医学科学院肿瘤医院)

成员(按姓氏笔画排序):王小虎(中国科学院近代物理研究所/兰州重离子医院)、王平(天津医科大学肿瘤医院)、尹勇(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、卢冰(贵州省肿瘤医院)、朱广迎(中日友好医院)、伍钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、李光(中国医科大学附属第一医院)、李宝生(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、李晔雄(中国医学科学院肿瘤医院)、吴永忠(重庆大学附属肿瘤医院)、张福泉(北京协和医院)、章真(复旦大学附属肿瘤医院)、傅小龙(上海市胸科医院)

执笔专家组

组长:李宝生(山东第一医科大学附属肿瘤医院)

副组长(按姓氏笔画排序):王平(天津医科大学肿瘤医院)、韩春(河北医科大学第四医院)

成员(按姓氏笔画排序):习勉(中山大学附属肿瘤医院)、马红兵(西安交通大学第二附属医院)、王小虎(中国科学院近代物理研究所/兰州重离子医院)、王平(天津医科大学肿瘤医院)、王军(河北医科大学第四医院)、王玮(南方医科大学南方医院)、王春波(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、王晖(湖南省肿瘤医院)、尹勇(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、石焕(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、邢力刚(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、巩合义(山东第一医科大学附属中心医院)、吕家华(四川省肿瘤医院)、朱健(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、乔俏(中国医科大学附属第一医院)、刘文稚(广东省深圳市中医院)、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)、刘孟忠(中山大学附属肿瘤医院)、孙菊杰(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、孙新臣(江苏省人民医院)、李文辉(云南省肿瘤医院)、李夷民(厦门大学第一附属医

院)、李光(中国医科大学附属第一医院)、李杰(山西省肿瘤医院)、李宝生(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、李建成(福建省肿瘤医院)、李晓敏(山西省肿瘤医院)、李涛(四川省肿瘤医院)、李增军(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、杨坤禹(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、杨哲(山东第一医科大学附属山东省立医院)、吴德华(南方医科大学南方医院)、肖泽芬(中国医学科学院肿瘤医院)、张开贤(山东省滕州市中心医院)、张自成(广东省深圳市中医院)、张健(山东第一医科大学附属中心医院)、张晓智(西安交通大学第一附属医院)、张耀文(河南省安阳市肿瘤医院)、陈永顺(武汉大学人民医院)、陈明(中山大学附属肿瘤医院)、陈明(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、陈祥明(山东省泰安市中心医院)、陈绍水(滨州医学院附属医院)、郁志龙(内蒙古医科大学附属医院)、庞青松(天津医科大学肿瘤医院)、郑安平(河南省安阳市肿瘤医院)、孟雪(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、赵仁(宁夏医科大学总医院)、赵快乐(复旦大学附属肿瘤医院)、祝淑钗(河北医科大学第四医院)、徐裕金(浙江省肿瘤医院)、高劲(安徽省立医院)、黄伟(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、黄勇(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、盛延兴(山东省聊城市人民医院)、葛小林(江苏省人民医院)、葛红(河南省肿瘤医院)、韩云炜(西南医科大学附属医院)、韩丽(山东第一医科大学附属肿瘤医院)、韩春(河北医科大学第四医院)、惠周光(中国医学科学院肿瘤医院)、程玉峰(山东大学齐鲁医院)、程光惠(吉林大学中日联谊医院)、傅小龙(上海市胸科医院)、谢丛华(武汉大学中南医院)、魏启春(浙江大学医学院附属第二医院)

执笔人: 巩合义(山东第一医科大学附属中心医院)、张自成(广东省深圳市中医院)、张健(山东第一医科大学附属中心医院)

附录列表(扫码查看详情)

- 附录1 食管肿瘤组织学分类(WHO, 2019版)
- 附录2 食管癌分段
- 附录3 食管癌TNM分期(2017年第8版)
- 附录4 食管癌放疗靶区图谱及计划设计
- 附录5 急性放射性肺、食管、心脏、脊髓损伤RTOG分级标准(QUANTEC 2012)
- 附录6 放疗及化疗疗效评价标准
- 附录7 新辅助治疗后病理学评估CAP/NCCN标准

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Qi J, Li M, Wang L, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005-20: an analysis of national mortality surveillance data [J]. *Lancet Public Health*, 2023, 8(12): e943-e955. DOI: 10.1016/S2468-2667(23)00211-6.
- [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [3] 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.
- [4] 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌规范化诊治指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011.
- [5] Yang YM, Hong P, Xu WW, et al. Advances in targeted therapy for esophageal cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 229. DOI: 10.1038/s41392-020-00323-3.
- [6] Tsutsumi S, Saeki H, Nakashima Y, et al. Programmed death-ligand 1 expression at tumor invasive front is associated with epithelial-mesenchymal transition and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(6): 1119-1127. DOI: 10.1111/cas.13237.
- [7] Jayaprakasam VS, Yeh R, Ku GY, et al. Role of imaging in esophageal cancer management in 2020: update for radiologists [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 215(5): 1072-1084. DOI: 10.2214/AJR.20.22791.
- [8] Haefliger L, Jreige M, Du Pasquier C, et al. Esophageal cancer T-staging on MRI: a preliminary study using cine and static MR sequences [J]. *Eur J Radiol*, 2023, 166: 111001. DOI: 10.1016/j.ejrad.2023.111001.
- [9] Expert Panels on Thoracic and Gastrointestinal Imaging, Raptis CA, Goldstein A, et al. ACR appropriateness criteria® staging and follow-up of esophageal cancer [J]. *J Am Coll Radiol*, 2022, 19(11S): S462-S472. DOI: 10.1016/j.jacr.2022.09.008.
- [10] Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline-update 2022 [J]. *Endoscopy*, 2022, 54(6): 591-622. DOI: 10.1055/a-1811-7025.
- [11] Guan Y, Wang J, Cao F, et al. Role of clip markers placed by endoscopic ultrasonography in contouring gross tumor volume for thoracic esophageal squamous cell carcinoma: one prospective study [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(18): 1144. DOI: 10.21037/atm-20-4030.
- [12] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182-188. DOI: 10.1111/his.13975.
- [13] 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.
- [14] Lei S, Mulmi Shrestha S, Shi R. Radiofrequency ablation for early superficial flat esophageal squamous cell neoplasia: a comprehensive review [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020, 2020: 4152453. DOI: 10.1155/2020/4152453.
- [15] Inoue T, Ishihara R. Photodynamic therapy for esophageal cancer [J]. *Clin Endosc*, 2021, 54(4): 494-498. DOI: 10.5946/ce.2020.073.
- [16] Kamarajah SK, Phillips AW, Hanna GB, et al. Is local endoscopic resection a viable therapeutic option for early clinical stage T_{1a} and T_{1b} esophageal adenocarcinoma?: a propensity-matched analysis [J]. *Ann Surg*, 2022, 275(4): 700-705. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004038.
- [17] Perez Holguin RA, Olecki EJ, Stahl KA, et al. Management of

- clinical T₂N₀ esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma: what is the optimal treatment? [J]. *J Gastrointest Surg*, 2022, 26(10): 2050-2060. DOI: 10.1007/s11605-022-05441-7.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Qian D, Chen X, Shang X, et al. Definitive chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma who achieved clinical complete response when induction chemoradiation finished: a phase II random [J]. *Radiother Oncol*, 2022, 174: 1-7. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.06.015.
- [23] Koyanagi K, Kato K, Ito Y, et al. Impact of preoperative therapy for locally advanced thoracic esophageal cancer on the risk of perioperative complications: results from multicenter phase III trial JCOG 1109 [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3_suppl): 162. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.162.
- [24] Fujii Y, Daiko H, Kubo K, et al. Non-curative resection for surgical T_{4b} esophageal cancer: esophagectomy or non-esophagectomy? [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2023, 408(1): 201. DOI: 10.1007/s00423-023-02940-2.
- [25] Huang TT, Li SH, Chen YH, et al. Definitive chemoradiotherapy for clinical T_{4b} esophageal cancer-treatment outcomes, failure patterns, and prognostic factors [J]. *Radiother Oncol*, 2021, 157: 56-62. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.01.007.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Kato K, Doki Y, Ogata T, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab or chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a Japanese subgroup analysis of open-label, phase 3 trial (CheckMate 648/ONO-4538-50) [J]. *Esophagus*, 2023, 20(2): 291-301. DOI: 10.1007/s10388-022-00970-1.
- [29] Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 234-247. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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 gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(11): 1173-1182. DOI: 10.1002/cac2.12214.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, 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.
- [36] Song Y, Zhang B, Xin D, et al. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(2): 473-482. DOI: 10.1038/s41591-022-02179-2.
- [37] Chen Y, Cheng X, Song H, et al. Outcomes of concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for esophageal squamous cell cancer patients presenting with oligometastases [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(4): 1536-1545. DOI: 10.21037/jtd.2019.03.10.
- [38] Shi Z, Zhu X, Ruan C, et al. Evaluation of concurrent chemoradio-

- therapy for survival outcomes in patients with synchronous oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(12): e2244619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44619.
- [39] Liu Q, Chen J, Lin Y, et al. Systemic therapy with or without local intervention for oligometastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESO-Shanghai 13): an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(1): 45-55. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00316-3.
- [40] 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.
- [41] Ni W, Yu S, Xiao Z, et al. Postoperative adjuvant therapy versus surgery alone for stage II B-III esophageal squamous cell carcinoma: a phase III randomized controlled trial [J]. *Oncologist*, 2021, 26(12): e2151-e2160. DOI: 10.1002/onco.13914.
- [42] Shridhar R, Weber J, Hoffs SE, et al. Adjuvant radiation therapy and lymphadenectomy in esophageal cancer: a SEER database analysis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(8): 1339-1345. DOI: 10.1007/s11605-013-2192-7.
- [43] Zhang W, Liu X, Xiao Z, et al. Postoperative intensity-modulated radiotherapy improved survival in lymph node-positive or stage III thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Res Treat*, 2015, 38(3): 97-102. DOI: 10.1159/000375391.
- [44] 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.
- [45] Deng W, Yang J, Ni W, et al. Postoperative radiotherapy in pathological T₂₋₃N₀M₀ thoracic esophageal squamous cell carcinoma: interim report of a prospective, phase III, randomized controlled study [J]. *Oncologist*, 2020, 25(4): e701-e708. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0276.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Raman V, Jawitz OK, Voigt SL, et al. The role of adjuvant therapy in patients with margin-positive (R1) esophagectomy: a national analysis [J]. *J Surg Res*, 2020, 249: 82-90. DOI: 10.1016/j.jss.2019.11.035.
- [49] Bott RK, Beckmann K, Zylstra J, et al. Adjuvant therapy following oesophagectomy for adenocarcinoma in patients with a positive resection margin [J]. *Br J Surg*, 2020, 107(13): 1801-1810. DOI: 10.1002/bjs.11864.
- [50] He H, Zhang P, Li F, et al. The role of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy plus esophagectomy in patients with esophageal cancer: a retrospective cohort study [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(6): 2736-2748. DOI: 10.21037/jgo-22-1008.
- [51] Miyata H, Sugimura K, Kanemura T, et al. Salvage surgery for recurrent disease after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(9): 5657-5665. DOI: 10.1245/s10434-022-11802-y.
- [52] Faiz Z, Dijksterhuis WPM, Burgerhof JGM, et al. A meta-analysis on salvage surgery as a potentially curative procedure in patients with isolated local recurrent or persistent esophageal cancer after chemoradiotherapy [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(6): 931-940. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.11.002.
- [53] Takeda K, Matsushita H, Umezawa R, et al. Hyperfractionated radiotherapy for re-irradiation of recurrent esophageal cancer [J]. *Radiat Oncol J*, 2021, 39(4): 265-269. DOI: 10.3857/roj.2021.00325.
- [54] Lan K, Chen J. Efficacy and safety of re-irradiation for locoregional esophageal squamous cell carcinoma recurrence after radiotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Radiat Oncol*, 2022, 17(1): 61. DOI: 10.1186/s13014-022-02019-0.
- [55] 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.
- [56] 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/jama-oncol.2021.2705.
- [57] Zhu J, Wang Y, Sun H, et al. Surgery versus radiotherapy for limited-stage small cell esophageal carcinoma: a multicenter, retrospective, cohort study in China (ChiSCEC) [J/OL]. *Int J Surg*. (2023-11-22) [2023-12-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37995095/>. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000912.
- [58] Mege D, Depypere L, Piessen G, et al. Surgical management of esophageal sarcoma: a multicenter European experience [J]. *Dis Esophagus*, 2018, 31(3): 10. DOI: 10.1093/dote/dox146.
- [59] Sun H, Zhu N, Gong L, et al. Clinicopathological features, staging classification, and clinical outcomes of esophageal melanoma: evaluation of a pooled case series [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 858145. DOI: 10.3389/fonc.2022.858145.
- [60] Cazzato G, Cascardi E, Colagrande A, et al. The thousand faces of malignant melanoma: a systematic review of the primary malignant melanoma of the esophagus [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15): 3725. DOI: 10.3390/cancers14153725.
- [61] Yu ZC, Wei C, Xiong F, et al. Esophageal cancer-related multiple primary cancers (MPCs) [J]. *Asian J Surg*, 2018, 41(5): 519-521. DOI: 10.1016/j.asjsur.2018.06.002.
- [62] Chen Z, Li S, He Z, et al. Clinical analysis of 117 cases with synchronous multiple primary esophageal squamous cell carcinomas [J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(6): 1356-1364. DOI: 10.3904/kjim.2017.280.
- [63] Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, et al. Detection of

- residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 965-974. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30201-8.
- [64] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 食管癌诊疗指南 2023 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [65] 祝淑钗, 李巧芳, 张雪原, 等. 食管癌根治性调强放疗靶区范围对患者预后的影响 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(12): 1040-1047. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20191225-00842.
- [66] 祝淑钗, 董辉, 沈文斌, 等. 食管癌调强放疗淋巴引流区预防照射的同期对照研究 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2014, 34(10): 758-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2014.10.009.
- [67] 祝淑钗, 董辉, 刘志坤, 等. 早期食管癌根治性放射治疗不同照射范围的比较研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 24(6): 615-618. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.06.003.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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/bjr/12500248.
- [72] 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.
- [73] Li J, Chen S, Zhu G. Comparative study of computed tomography (CT) and pathological diagnosis toward mediastinal lymph node metastasis in esophageal carcinoma [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2018, 64(2): 170-174. DOI: 10.1590/1806-9282.64.02.170.
- [74] Huang L, Chen C, Lin M, et al. Understanding the pattern of lymph node metastasis for trans-segmental thoracic esophageal cancer to develop precise delineation of clinical target volume for radiotherapy [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(3): 788-794. DOI: 10.21037/apm.2020.04.10.
- [75] 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.
- [76] Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl): S42-S49. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.095.
- [77] 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.
- [78] Lan K, Zhu J, Zhang J, et al. Propensity score-based comparison of survival and radiation pneumonitis after definitive chemoradiation for esophageal cancer: intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 149: 228-235. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.05.036.
- [79] Xi M, Xu C, Liao Z, et al. Comparative outcomes after definitive chemoradiotherapy using proton beam therapy versus intensity modulated radiation therapy for esophageal cancer: a retrospective, single-institutional analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(3): 667-676. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2450.
- [80] Routman DM, Garant A, Lester SC, et al. A comparison of grade 4 lymphopenia with proton versus photon radiation therapy for esophageal cancer [J]. *Adv Radiat Oncol*, 2019, 4(1): 63-69. DOI: 10.1016/j.adro.2018.09.004.
- [81] Li P, Fan J, Zhang K, et al. Interstitial ¹²⁵I brachytherapy as a salvage treatment for refractory cervical lymph node metastasis of thoracic esophageal squamous cell carcinoma after external irradiation with a CT-guided coplanar template-assisted technique: a retrospective study [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 21: 15330338221103102. DOI: 10.1177/15330338221103102.
- [82] Zhang Q, Kong L, Liu R, et al. Ion therapy guideline (version 2020) [J]. *Precis Radiat Oncol*, 2021, 5(2): 73-83. DOI: 10.1002/pro6.1120.
- [83] 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.
- [84] 徐裕金, 朱卫国, Liao Z, 等. 同步放化疗 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.
- [85] Hulshof MCCM, Geijsen ED, Rozema T, et al. Randomized study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ARTDECO study) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(25): 2816-2824. DOI: 10.1200/JCO.20.03697.
- [86] Qiu Y, You J, Wang K, et al. Effect of whole-course nutrition management on patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy: a randomized control trial [J]. *Nutrition*, 2020, 69: 110558. DOI: 10.1016/j.nut.2019.110558.
- [87] Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management [J]. *Chest*, 2019, 156

- (1): 150-162. DOI: 10.1016/j.chest.2019.03.033.
- [88] Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, et al. Radiation-induced lung injury: current evidence[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 9. DOI: 10.1186/s12890-020-01376-4.
- [89] Zhang Y, Li Z, Zhang J, et al. Genetic variants in MTHFR gene predict ≥ 2 radiation pneumonitis in esophageal squamous cell carcinoma patients treated with thoracic radiotherapy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169147. DOI: 10.1371/journal.pone.0169147.
- [90] Wang H, Wei J, Zheng Q, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(10): 2128-2138. DOI: 10.7150/ijbs.35460.
- [91] Wei T, Cheng Y. The cardiac toxicity of radiotherapy—a review of characteristics, mechanisms, diagnosis, and prevention[J]. *Int J Radiat Biol*, 2021, 97(10): 1333-1340. DOI: 10.1080/09553002.2021.1956007.
- [92] 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.
- [93] 中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组. 非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(3): 1004-4221. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2010.03.001.
- [94] Nakajo M, Kitajima K, Kaida H, et al. The clinical value of PERCIST to predict tumour response and prognosis of patients with oesophageal cancer treated by neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Clin Radiol*, 2020, 75(1): 79.e9-79.e18. DOI: 10.1016/j.crad.2019.09.132.
- [95] Ohsawa M, Hamai Y, Emi M, et al. Tumor response in esophageal squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(2): 1153-1160. DOI: 10.21873/anticancer.14057.
- [96] Lim CH, Park YJ, Shin M, et al. Tumor SUVs on ^{18}F -FDG PET/CT and aggressive pathological features in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(3): e128-e133. DOI: 10.1097/RLU.00000000000002926.
- [97] Mace AG, Pai RK, Stocchi L, et al. American Joint Committee on Cancer and College of American Pathologists regression grade: a new prognostic factor in rectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2015, 58(1): 32-44. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000266.
- [98] Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 660-667. DOI: 10.1093/annonc/mdw010.
- [99] 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]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(7): 1086-1092. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9593.
- [100] Kleinberg LR, Catalano PJ, Forastiere AA, et al. Eastern Cooperative Oncology Group and American College of Radiology Imaging Network randomized phase 2 trial of neoadjuvant preoperative paclitaxel/cisplatin/radiation therapy (RT) or irinotecan/cisplatin/RT in esophageal adenocarcinoma: long-term outcome and implications for trial design[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(4): 738-746. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.009.
- [101] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1249-1260. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30447-3.
- [102] Jin Z, Chen D, Chen M, et al. (Neo) adjuvant chemoradiotherapy is beneficial to the long-term survival of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a network meta-analysis[J]. *World J Surg*, 2022, 46(1): 136-146. DOI: 10.1007/s00268-021-06301-2.
- [103] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): 1715-1721. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
- [104] Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907)[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1): 68-74. DOI: 10.1245/s10434-011-2049-9.
- [105] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1697-1708. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.
- [106] Jing SW, Qin JJ, Liu Q, et al. Comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: a meta-analysis[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(20): 2413-2422. DOI: 10.2217/fon-2019-0024.
- [107] Faron M, Cheugoua-Zanetsie M, Tierney J, et al. Individual participant data network meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy in esophageal or gastroesophageal junction carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(28): 4535-4547. DOI: 10.1200/JCO.22.02279.
- [108] Iwase H, Shimada M, Tsuzuki T, et al. Concurrent chemoradiotherapy with a novel fluoropyrimidine, S-1, and cisplatin for locally advanced esophageal cancer: long-term results of a phase II trial[J]. *Oncology*, 2013, 84(6): 342-349. DOI: 10.1159/000348383.
- [109] Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1): 141-148. DOI: 10.1093/annonc/

- mdu472.
- [110] Joseph DM, Malik MI, Jonnadula J, et al. Chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin in esophageal squamous cell carcinoma: a prospective study[J]. *South Asian J Cancer*, 2021, 10(3): 151-154. DOI: 10.1055/s-0041-1727067.
- [111] Zhang XF, Liu PY, Zhang SJ, et al. Principle and progress of radical treatment for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(35): 12804-12811. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i35.12804.
- [112] Ruppert BN, Watkins JM, Shirai K, et al. Cisplatin/irinotecan versus carboplatin/paclitaxel as definitive chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2010, 33(4): 346-352. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181aaca26.
- [113] Chen Y, Ye J, Zhu Z, et al. Comparing paclitaxel plus fluorouracil versus cisplatin plus fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: a randomized, multicenter, phase III clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(20): 1695-1703. DOI: 10.1200/JCO.18.02122.
- [114] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1389-1396. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
- [115] Zhang L, Li W, Lyu X, et al. Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in lymph node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(2): 149-155. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.02.08.
- [116] Xiao X, Hong HG, Zeng X, et al. The efficacy of neoadjuvant versus adjuvant therapy for resectable esophageal cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg*, 2020, 44(12): 4161-4174. DOI: 10.1007/s00268-020-05721-w.
- [117] Al-Batran SE, 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]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9): 1435-1442. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378.
- [118] 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 [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(4): 666-673. DOI: 10.1093/annonc/mdn717.
- [119] 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]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(33): 3874-3879. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.7465.
- [120] Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus[J]. *Cancer J*, 2000, 6(5): 316-323.
- [121] 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]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(31): 3520-3526. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.1011.
- [122] Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(5): 721-729. DOI: 10.1093/annonc/mdf063.
- [123] Ford HE, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1): 78-86. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7.
- [124] Wang HY, Yao ZH, Tang H, et al. Weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel in combination with cisplatin versus weekly solvent-based paclitaxel plus cisplatin as first-line therapy in Chinese patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5663-5669. DOI: 10.2147/OTT.S108580.
- [125] 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 [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(2): 481-488. DOI: 10.1007/s00280-012-2027-3.
- [126] 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 [J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [127] Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 821-831. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30169-8.
- [128] Grieb BC, Agarwal R. HER2-directed therapy in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinoma: triumphs and troubles [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(10): 88. DOI: 10.1007/s11864-021-00884-7.
- [129] Huang J, Xiao J, Fang W, et al. Anlotinib for previously treated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a double-blind randomized phase 2 trial [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(5): 1681-1689. DOI: 10.1002/cam4.3771.
- [130] Li N, Wu T, Hong YG, et al. A multi-center, single-arm, phase II study of anlotinib plus paclitaxel and cisplatin as the first-line therapy of recurrent/advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 472. DOI: 10.1186/s12916-022-02649-x.
- [131] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma

- of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995.
- [132] Huang J, Liu J, Hong Y, et al. P-162 Preliminary results of the feasibility and tolerability of anlotinib plus PD-1 blockades among patients with previously immunotherapy treated advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a retrospective exploratory study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34 (Supplement 1): S73. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.04.218.
- [133] Xu RH, Zhang Y, Pan H, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6 (12): 1015-1024. DOI: 10.1016/S2468-1253 (21) 00313-7.
- [134] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (11): 1224-1235. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- [135] 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.
- [136] 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.
- [137] Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28): 2836-2844. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6212.
- [138] Gao X, Xu N, Li Z, et al. Safety and antitumour activity of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): a multicentre, open-label, phase 1b/2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24 (10): 1134-1146. DOI: 10.1016/S1470-2045 (23) 00411-4.
- [139] 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 I B trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111 (3 Suppl): S102-S103. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.238.
- [140] Zhang W, Yan C, Zhang T, et al. Addition of camrelizumab to docetaxel, cisplatin, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase 1b study [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1971418. DOI: 10.1080/2162402X.2021.1971418.
- [141] He W, Leng X, Mao T, et al. Toripalimab plus paclitaxel and carboplatin as neoadjuvant therapy in locally advanced resectable esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncologist*, 2022, 27 (1): e18-e28. DOI: 10.1093/oncolo/oyab011.
- [142] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13): 1191-1203. DOI: 10.1056/NEJMoa2032125.
- [143] Wang H, Mu X, He H, et al. Cancer radiosensitizers [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(1): 24-48. DOI: 10.1016/j.tips.2017.11.003.
- [144] 康梅, 权循凤. 食管癌放疗增敏剂的临床研究 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2015, 42(12): 932-935. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2015.12.013.
- [145] Li W, Chen P, Zhang N, et al. Endostatin and oxaliplatin-based chemoradiotherapy for inoperable esophageal squamous cell carcinoma: results of a phase II study [J]. *Oncologist*, 2019, 24 (4): 461-e136. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0119.
- [146] 秦尚彬, 王雅棣, 杨俊泉, 等. 甘氨酸双唑纳胸段食管鳞癌放疗增敏作用——Ⅲ期多中心随机对照研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(5): 426-429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2012.05.009.
- [147] 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.
- [148] Xu YJ, Cheng JC, Lee JM, et al. A walk-and-eat intervention improves outcomes for patients with esophageal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Oncologist*, 2015, 20(10): 1216-1222. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0178.
- [149] Lyu J, Shi A, Li T, et al. Effects of enteral nutrition on patients with oesophageal carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy: a prospective, multicentre, randomised, controlled study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 839516. DOI: 10.3389/fonc.2022.839516.
- [150] Dong J, Dai Z, Cao F, et al. Effects of PEG in patients with esophageal squamous cell carcinoma during concurrent chemoradiotherapy: a prospective study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2023, 98(6): 901-910.e3. DOI: 10.1016/j.gie.2023.04.2094.
- [151] 彭孟凡, 田硕, 李晨辉, 等. 食管癌发病机制及中医药临床干预研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(12): 267-274. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220528.
- [152] 岑章敏, 邓天好, 刘珍, 等. 基于“瘀、毒、虚”理论探讨潘敏求论治食管癌的经验 [J]. *中医肿瘤学杂志*, 2023, 5(3): 12-16. DOI: 10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2023.05.003.
- [153] 谭滢, 朱潇雨, 李杰. 基于“诸逆冲上, 皆属于火”探讨肿瘤相关性呃逆的病因病机与治法 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(24): 2153-2156. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.24.008.

(收稿日期:2023-12-21 修回日期:2023-12-29)

(本文编辑:颜建华)