



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN肿瘤学临床实践指南（NCCN指南®）

食管癌和食管胃结合部癌

2021.4版本—2021年8月3日

NCCN.org

继续

NCCN患者指南®, 网址: www.nccn.org/patients

本指南由邱立新医生团队编译

仅供个人学习使用, 严禁用于商业, 请于下载后24小时删除

版权归© 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc公司所有。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN指南2021.4版 食管癌和食管胃结合部癌

NCCN指南索引
目录
讨论

扫描或长按识别下方二维码或添加复旦肿瘤邱立新医生微信号
qiuyisheng222或13918529955



复旦肿瘤邱立新医生

即可免费参与/获得

万份肿瘤PPT库

事半功倍的思维导图版各种最新指南

最新版本各大种类指南（如NCCN中文版）、专家共识

pd1免疫治疗不良反应处理技巧

各种病历和知情同意书模版

机器人智能化派发权威资料或回复问题

万名肿瘤专业医生互帮互助

全国各地顶级专家网络多学科会诊

协作开展临床试验和真实世界研究

培训SCI论文和科普文章写作

基因检测综合解读和协助制定治疗方案

患者双向转诊或方便就医或全程管理

协助医生个人品牌运营和患者全程管理

事半功倍地批量管理患者

.....

火焰高，欢迎更多的同行朋友加入我们！
以及其他海量肿瘤资料库更新，众人拾柴
家一起有奖挑错、参与指南编译和更新，
为了让资料库越来越好，永远热烈欢迎大



NCCN指南2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

肿瘤治疗新技术新方法日新月异，瞬间手里的资料已被更新或再版。“单打独斗”的时代已经过去，靠个人去收集最新资料，着实困难。为了给广大医生同行节约宝贵时间。我们几位医生为大家搜集了众多肿瘤相关资料，合成“肿瘤资料库”。资料库涵盖了2021各大版本指南及最新解读、最新各大瘤种专家共识、规范、PD1免疫治疗相关最新资料及不良反应处理共识、NCCN指南（中英文）、ASCO、ESMO精品幻灯、众多优秀专家讲课的精品幻灯等，并且在陆续更新中。希望能帮助到大家。大家一起学习，掌握新知识、新方案，更好的为肿瘤患者服务。“独乐乐，不如众乐乐”，也请大家帮转发给更多需要这些资料的同行朋友。“众人拾柴火焰高”，也希望更多的医生朋友加入我们，分享新资料，努力保持资料库更新。做到在这里总能找到你需要的资料。

肿瘤医生同行互帮互助群



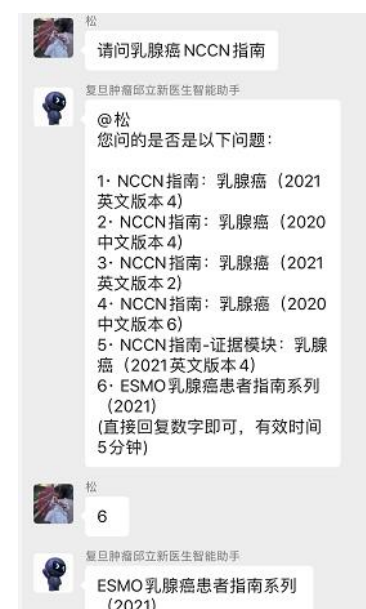
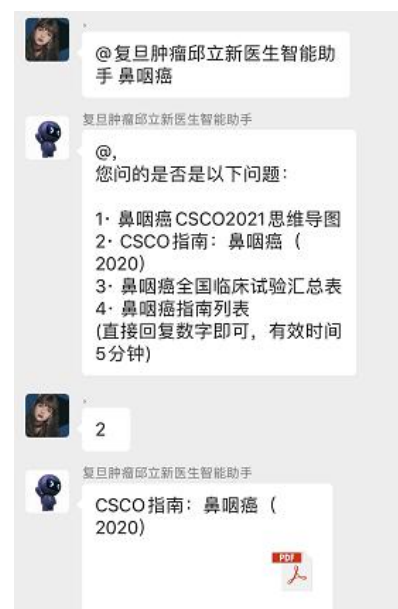
群内医生同行50000+

欢迎各位医生同道扫码入群和大家一起讨论肿瘤相关问题！



166群

肿瘤医生同行互帮互助群内利用AI技术，24小时在线自动派发指南共识，最新NCCN指南（中英文版）、各版本指南思维导图版、万份肿瘤PPT库等。



扫描或长按识别下方二维码或添加复旦肿瘤邱立新医生微信号qiuyisheng222或13918529955申请入群



复旦肿瘤邱立新医生



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

***Jaffer A. Ajani, MD/Chair †**
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Thomas A. D'Amico, MD/Vice Chair ¶
Duke Cancer Institute

David J. Bentrem, MD, MS ¶
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University

Joseph Chao, MD †
City of Hope
National Medical Center

Samantha Collier, MD, MBA †
Patient Advocate

Carlos Corvera, MD §
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Prajan Das, MD, MS, MPH §
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Crystal S. Denlinger, MD †
Fox Chase Cancer Center

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

Thomas Enzler, MD, PhD † ‡
University of Michigan
Rogel Cancer Center

Paul Fanta, MD ‡ †
UC San Diego Moores
Cancer Center

Farhood Farjah, MD ¶
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Hans Gerdes, MD † ‡
Memorial Sloan Kettering
Cancer Center

Michael Gibson, MD, PhD † ‡ †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Steven Hochwald, MD ¶
Roswell Park Comprehensive
Cancer Center

Wayne L. Hofstetter, MD ¶
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

David H. Ilson, MD, PhD † †
Memorial Sloan Kettering
Cancer Center

Rajesh N. Keswani, MD † †
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University

Sunnie Kim, MD †
University of Colorado
Cancer Center

Lawrence R. Kleinberg, MD §
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Samuel Klempner, MD †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Jill Lacy, MD, †
Yale Cancer Center/Smilow
Cancer Hospital

Quan P. Ly, MD ¶
Fred & Pamela Buffett
Cancer Center

Kristina A. Matkowskyj, MD, PhD †
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

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

Mary F. Mulcahy, MD ‡ †
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern
University

Haeseong Park, MD, MPH † †
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Kyle A. Perry, MD ¶
The Ohio State University
Comprehensive Cancer Center -
James Cancer Hospital and
Solove Research Institute

Jose Pimiento, MD ¶
Moffitt Cancer Center

George A. Poultsides, MD, MS
Stanford Cancer Institute

Scott Reznik, MD ¶
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

Robert E. Roses, MD ¶
Abramson Cancer Center at the
University of Pennsylvania

Vivian E. Strong, MD ¶
Memorial Sloan Kettering
Cancer Center

Hanlin L. Wang, MD, PhD †
UCLA Jonsson Comprehensive
Cancer Center

Georgia Wiesner, MD/Liaison Δ
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Christopher G. Willett, MD §
Duke Cancer Institute

Danny Yakoub, MD, PhD ¶
St. Jude Children's Research
Hospital/The University of
Tennessee Health Science Center

Harry Yoon, MD †
Mayo Clinic Cancer Center

NCCN
Nicole McMillian, MS
Lenora A. Pluchino, PhD

继续

‡ Gastroenterology	‡ Pathology
Δ Genetics	§ Radiotherapy/Radiation
‡ Hematology/Hematology	oncology
oncology	¶ Surgery/Surgical oncology
‡ Internal medicine	* Discussion Writing
† Medical oncology	Committee Member

[NCCN指南编委信息](#)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

[NCCN食管癌和食管胃结合部癌专家组成员](#)

[指南更新摘要](#)

[检查和组织学分类\(ESOPH-1\)](#)

鳞状细胞癌

[局限性病变的附加评估\(ESOPH-2\)](#)

[体能良好患者的初始治疗选择\(ESOPH-3\)和\(ESOPH-4\)](#)

[未接受术前放化疗患者的手术/临床病理学结果\(ESOPH-6\)](#)

[接受术前放化疗患者的手术/临床病理学结果\(ESOPH-7\)](#)

[不适宜手术患者的管理\(ESOPH-8\)](#)

[随访/监测和复发\(ESOPH-9\)](#)

[姑息治疗\(ESOPH-10\)](#)

腺癌

[局限性病变的附加评估\(ESOPH-11\)](#)

[体能良好患者的初始治疗选择\(ESOPH-12\)和\(ESOPH-13\)](#)

[未接受术前治疗的患者的手术/临床病理学结果\(ESOPH-15\)](#)

[接受术前治疗的患者的手术/临床病理学结果\(ESOPH-16\)](#)

[不适宜手术患者的管理\(ESOPH-17\)](#)

[随访/监测和复发\(ESOPH-18\)](#)

[姑息治疗\(ESOPH-19\)](#)

鳞状细胞癌和腺癌

[内镜分期和治疗原则\(ESOPH-A\)](#)

[病理评估原则和生物标志物检测原则\(ESOPH-B\)](#)

[手术原则\(ESOPH-C\)](#)

[食管癌和食管胃结合部\(EGJ\)癌遗传风险评估原则\(ESOPH-D\)](#)

[食管癌多学科团队治疗原则\(ESOPH-E\)](#)

[系统性全身治疗原则\(ESOPH-F\)](#)

[放射治疗原则\(ESOPH-G\)](#)

[姑息/最佳支持治疗原则\(ESOPH-H\)](#)

[随访原则\(ESOPH-I\)](#)

[生存原则\(ESOPH-J\)](#)

[分期\(ST-1\)](#)

临床试验：NCCN认为，对任何癌症患者的最佳治疗方法是进行临床试验。尤其鼓励参与临床试验。

选择免费的最先进的靶向治疗或免疫治疗临床试验项目利器，全国在线查找临床试验，请单击此处：

<http://www.lcsyxn.cn/RCTS>。

或扫码下方二维码：



NCCN证据和共识类别：除非特别说明，所有建议均为**2A**类。

见NCCN证据和共识分类。

NCCN推荐类别：所有推荐方案都认为是适当的。

NCCN指南® 是作者关于其对目前公认的治疗方法观点的证据和共识声明。任何寻求应用或咨询NCCN指南的临床医生预期将在个体临床情况的背景下使用独立的医学判断来确定任何患者的护理或治疗。美国国家综合癌症网络®(NCCN®)对其内容、使用或应用不作任何声明或保证，并对其以任何方式的应用或使用不承担任何责任。NCCN指南版权归National Comprehensive Cancer Network®所有。保留所有权利。未经NCCN明确书面许可，不得以任何形式复制NCCN指南及其插图。©2021版权所有。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

NCCN食管癌和食管胃结合部癌指南从2021.3版到2021.4版的更新包括：

不可切除的局部晚期、复发性或转移性疾病的系统性全身治疗原则

ESOPH-F 3/17

•一线治疗

其他推荐方案：HER2过表达阳性腺癌

◇ 增加了以下方案

- 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）+ 顺铂 + 曲妥珠单抗 + 帕博利珠单抗
- 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）+ 奥沙利铂 + 曲妥珠单抗 + 帕博利珠单抗

ESOPH-F 4/17

•二线或后续治疗

首选方案：帕博利珠单抗用于PD-L1表达的食管和EGJ腺癌的三线或后续治疗

删除了CPS≥1的水平。

- 删除脚注：FDA批准帕博利珠单抗用于三线治疗PD-L1表达水平CPS≥1（通过FDA批准的伴随诊断试验确定）的EGJ腺癌患者。NCCN专家组建议将该帕博利珠单抗治疗选择扩展至PD-L1表达水平(CPS≥1)的食管腺癌患者。有关PD-L1检测的更多信息，见病理评估原则和生物标志物检测原则(ESOPH-B)。

系统性全身治疗原则-方案和给药计划

ESOPH-F 5/17-14/17

- 更新了给药计划，以反映诊疗路径的变化，包括曲妥珠单抗和帕博利珠单抗与氟尿嘧啶和奥沙利铂或顺铂（仅针对HER2过表达阳性腺癌）的新给药计划，并包括帕博利珠单抗给药，具体如下：

帕博利珠单抗200 mg IV，d1，每3周一次或帕博利珠单抗400 mg IV，d1，每6周一次

系统性全身治疗原则-参考文献

- 更新了参考文献，以反映诊疗路径的变更，并纳入了新参考文献：Chung HC, et al First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. Future Oncol 2021;17:491-501.

[继续](#) 更新



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

NCCN食管癌和食管胃结合部癌指南从2021.2版到2021.3版的更新包括：

不可切除的局部晚期、复发性或转移性疾病的系统性全身治疗原则

ESOPH-F 3/16

•一线治疗

➤ 首选方案；HER2过表达阴性：

◇ 增加了以下方案：

- 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂 + 纳武单抗(PD-L1 CPS 1-4)，仅用于腺癌（2B类）
- 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂 + 帕博利珠单抗(PD-L1 CPS 1-9)，仅用于腺癌（2B类）
- 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、顺铂 + 帕博利珠单抗(PD-L1 CPS 1-9)，仅用于腺癌（2B类）

◇ 明确以下方案为腺癌和鳞状细胞癌的治疗选择

- 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂 + 帕博利珠单抗(PD-L1 CPS≥10)
- 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、顺铂 + 帕博利珠单抗(PD-L1 CPS≥10)（1类）
- 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨） + 奥沙利铂
- 氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨） + 顺铂

其他推荐方案：将限定词“对于HER2过度表达阳性腺癌，应将曲妥珠单抗添加到一线化疗中”从表格中删除，并包含在脚注中

增加新脚注j：对于HER2过表达阳性腺癌，应在一线化疗的基础上加用曲妥珠单抗。FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗适当的替代品。

NCCN食管癌和食管胃结合部癌指南从2021.1版到2021.2版的更新包括：

不可切除的局部晚期、复发性或转移性疾病的系统性全身治疗原则

ESOPH-F 4/16

•二线或后续治疗；首选方案

增加HER2过表达阳性腺癌的Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki作为2A类推荐，并提供相应的参考文献Shitara K,Bang YJ,Iwasa S,et al.Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer.N Engl JMed 2020;382:2419-2430.

系统性全身治疗原则-方案和给药计划

ESOPH-F 11/16和ESOPH-F 12/16

•删除“（仅腺癌）”，更新“氟尿嘧啶和伊立替康”给药。

ESOPH-F 12/16

- 增加fam-trastuzumab deruxtecan-nxki（HER2过表达阳性腺癌）的给药计划和相应脚注n：fam-trastuzumab deruxtecan-nxki获批用于治疗转移性HER2阳性乳腺癌，剂量为5.4 mg/kg IV，d1，每21天为一个疗程。
- 修改了紫杉醇的给药计划：紫杉醇80 mg/m² IV，d1，每周一次，每28天为一个疗程。

[继续](#) [更新](#)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

NCCN食管癌和食管胃结合部癌指南从2020.5版到2021.1版的更新包括：

鳞状细胞癌和腺癌ESOPH-1

- 检查：增加了新的检测项目，如果完成上述检测后有足够的组织可用，可考虑使用二代测序(NGS)。
- 临床分期修订如下
顶部：I-III期，I-IVA期（局部区域疾病，除外T4b或不可切除的N3）（也用于ESOPH-2 和ESOPH-11）
IVIVA期（仅包括T4b或不可切除的N3）和IVB（转移性疾病）（也适用于ESOPH-10和ESOPH-19）

ESOPH-4和ESOPH-13

- 对于所有放化疗，删除了限定词“（RT + 同步化疗）”。（也适用于ESOPH-8、ESOPH-13、ESOPH-17）
- 身体适宜患者的初始治疗选择
cT4b：修改，“在侵犯气管、大血管、椎体或心脏的情况下，考虑单独化疗”

ESOPH-10和ESOPH-19

- 不可切除的局部晚期、局部复发或转移性疾病；第三列；增加新检测项目，如果上述测试完成后有足够的组织可用，可考虑NGS。

腺癌ESOPH-13

- 脚注“qq”是新的：建议在对新辅助治疗后T4a和大的多站N3淋巴结患者，手术前进行再次多学科会诊。。

ESOPH-15

- R0切除途径：修改，淋巴结阳性（pTis, pT1, pT2, pT3, **pT4a**）—（任何T）—

鳞状细胞癌和腺癌

ESOPH-B病理评估原则和生物标志物检测原则3/6

•HER2过表达或扩增的评估

食管癌和食管胃结合部癌

修改：“...二代测序(NGS)提供了同时评估众多突变，以及扩增、缺失、肿瘤突变负荷和微卫星不稳定状态等其他分子事件的机会。当可用的诊断组织有限或患者无法接受传统活检时，可以考虑使用NGS代替单一生物标志物的序贯检测。需要注意的是，NGS有几个固有的局限性，因此在可能的情况下，应首先使用金标准检测(IHC/ISH)，如果有足够的组织可用，可考虑进行额外的NGS检测。”

4 / 6

•微卫星不稳定性(MSI)或错配修复(MMR)试验：

修改了项目，“...MSI-H或dMMR肿瘤患者应转诊至遗传学医生，以便在适当的临床背景下进行进一步评估。

•PD-L1检测：修订第一项，“...应使用FDA批准的用于FFPE组织的伴随辅助诊断检测来识别接受PD-1抑制剂治疗的患者。。

继续 更新



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

复旦肿瘤邱立新医生

鳞状细胞癌和腺癌

ESOPH-B病理评估原则和生物标志物检测的原则

(续)

5 / 6

- 二代测序(NGS): 修改, “...帕博利珠单抗是基于PCR检测MSI、IHC检测MMR、或CPS检测PD-L1表达或NGS检测高肿瘤突变负荷(TMB)。FDA批准将选定的TRK抑制剂治疗NTRK基因融合阳性实体瘤。当可用于检测的组织有限, 或患者无法接受传统活检时, 序贯检测单一生物标志物或使用有限的分子诊断组合可能会迅速耗尽样本。在这些情况下, 在CLIA批准的实验室通过经验证的NGS检测进行的全面基因组分析可用于鉴别HER2扩增、MSI、MMR突变、TMB和NTRK基因融合。需要注意的是, NGS有几个固有的局限性, 因此在可能的情况下, 应首先使用金标准检测(IHC/FISH/靶向PCR), 如果有足够的组织可用, 可考虑进行额外的NGS检测。
- 液体活检: 修改, “...因此, 对于转移性或晚期食管癌/食管胃癌且无法接受传统活检的患者.....”

不可切除的局部晚期、复发性或转移性疾病的系统性全身治疗原则

ESOPH-F

4 / 16

•二线或后续治疗

首选方案: 对本节中的方案进行了重新排序。

其他推荐方案

- ◇增加伊立替康和雷莫芦单抗治疗腺癌
- ◇氟尿嘧啶和伊立替康+雷莫芦单抗治疗腺癌移出“在某些情况下有用”, 建议从2B类改为2A类。

在某些情况下有用

- ◇增加用于治疗NTRK基因融合阳性肿瘤的恩曲替尼或拉罗替尼。之前将其列在“其他推荐方案”项下。
- ◇增加了用于MSI-H或dMMR肿瘤的帕博利珠单抗。之前该适应症被列为首选
- ◇帕博利珠单抗治疗TMB高(≥10个突变/兆碱基)肿瘤已添加。这是一个新适应症。

系统性全身治疗原则-方案和给药计划ESOPH-F 5/16至13/16

•更新了给药

计划, 反映诊疗路径的变化。

9 / 16

- 增加新脚注m: 根据共识意见, 专家组修订了GO2试验C级中研究的剂量和给药计划。

10 / 16

•一线治疗; 首选方案; 修订给药计划:

氟尿嘧啶(氟尿嘧啶或卡培他滨)、顺铂和帕博利珠单抗

- ◇帕博利珠单抗200 mg IV, 每21

天一次, 持续2年, 顺铂80

mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶800 mg/m² d1-5IV连续输注24小时, d1-5

每21天为一个疗程, 最多6个疗程

继续 更新



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则-参考ESOPH-F 14/16至

ESOPH-F 16/16

•增加了新的参考文献，以反映诊疗路径的变更。

- Sakai D, Boku N, Kodera Y, et al. An intergroup phase III trial of ramucirumab plus irinotecan in third or more line beyond progression after ramucirumab for advanced gastric cancer (RINDBERG trial). J Clin Oncol 2018;36, (15_suppl):TPS4138.
- Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol 2020;21:1353-1365.

ESOPH-I随访原则

1/4

•第1项修改：“食管癌和EGJ癌症局部治疗成功后的随访策略仍存在争议.....”

2/4

•表1: pT1b (EUS上为N0) ; ER/消融: 建议变更, “一旦根除所有肿瘤/高风险癌前病变肿瘤/重度不典型增生.....”

3/4

•采用三联治疗的II期或III期(T2-T4、N0-N +、T4b): 修订, “...因此, 不建议根据三联治疗后的临床指征进行EGD随访。由于大多数管腔复发通过其他影像学技术检测到的。风险.....”



NCCN指南 2021.4版

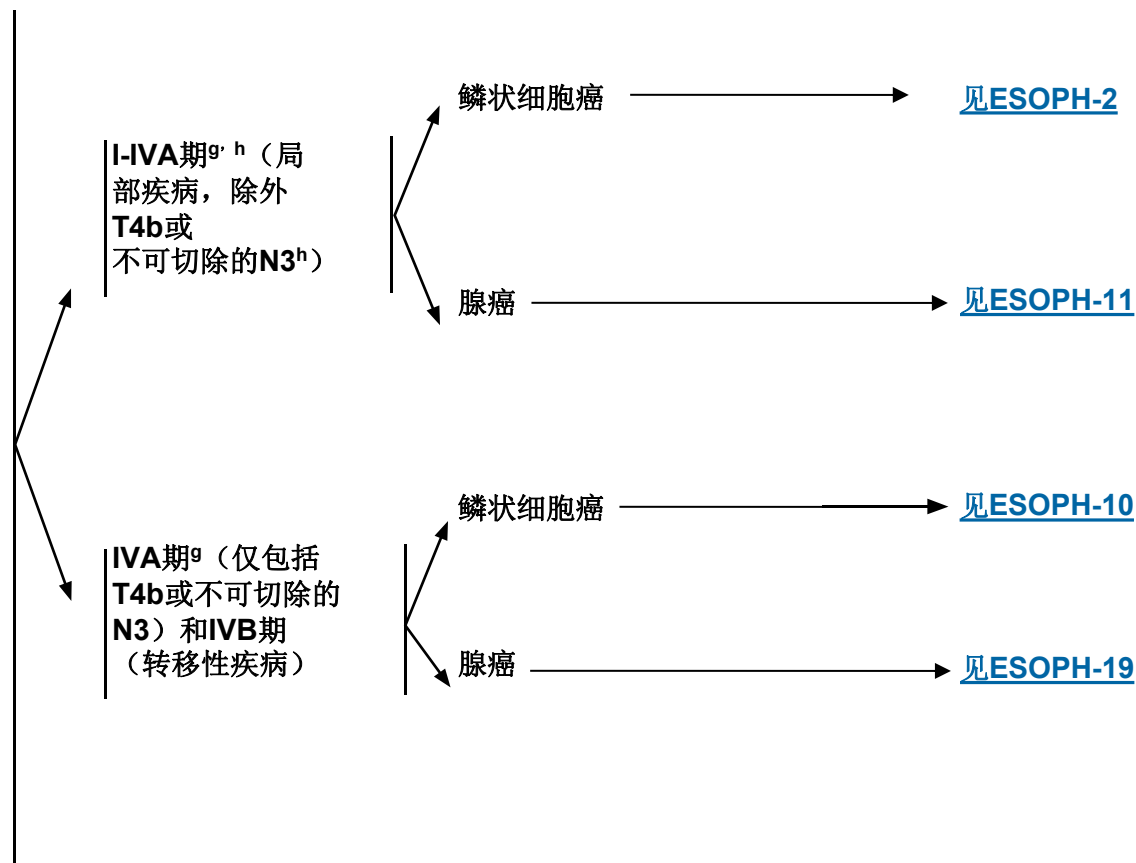
食管癌和食管胃结合部癌

检查

- **H&P**
- 上消化道内镜检查和活检^a
- 胸部/腹部CT（口服和IV造影剂）
- 盆腔增强CT（有临床指征时）
- 如果无M1疾病证据，进行FDG-PET/CT评估（颅底至大腿中部）
- **CBC**和生化全套
- 内镜超声(EUS)，如果无M1不可切除疾病证据
- 内镜下切除(ER)对于早期癌症（T1a或T1b）的准确分期至关重要。^{a,b}早期癌症最好通过ER诊断
- 根据临床指征对转移性疾病进行活检
- **MSI（PCR法）/MMR（IHC法）和PD-L1检测**（如果记录到转移性疾病/疑似转移性疾病）^c
- **HER2检测**（如果记录/怀疑转移性腺癌）^c
- 如果在上述检测完成后有足够的组织可用，可考虑使用二代测序技术(NGS)^c
- 支气管镜检查，如果肿瘤位于隆突或隆突上方，且无M1疾病证据
- 确定Siewert类别^d
- 营养评估和咨询
- 戒烟建议、咨询和药物治疗（如适用）。^e
- 家族史筛查^f

临床分期^g

组织学分类^c



a. 见内镜分期和治疗原则(ESOPH-A)。

b. ER也可能对早期癌症具有治疗作用。

c. 见病理学评估和生物标志物检测原则(ESOPH-B)。

d. 见手术原则(ESOPH-C)。

e. 见NCCN戒烟指南。

f. 见食管和食管胃结合部(EGJ)癌的遗传风险评估原则(ESOPH-D)。另请见NCCN结直肠癌筛查指南，遗传/家族高风险评估：结直肠癌，以及遗传/家族高风险评估：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌。

g. 肿瘤分期分类，见分期(ST-1)(ST-1)。

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

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

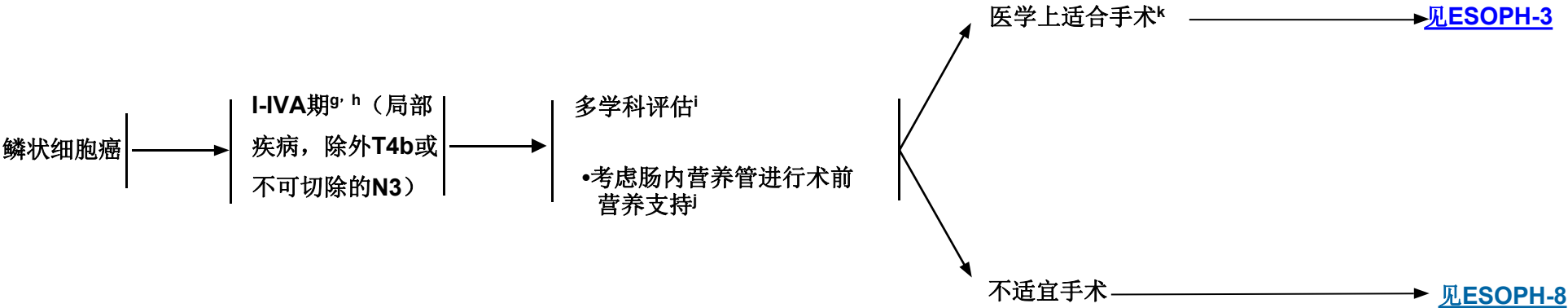
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

组织学
临床分期^g
附加评估
(根据临床指征)

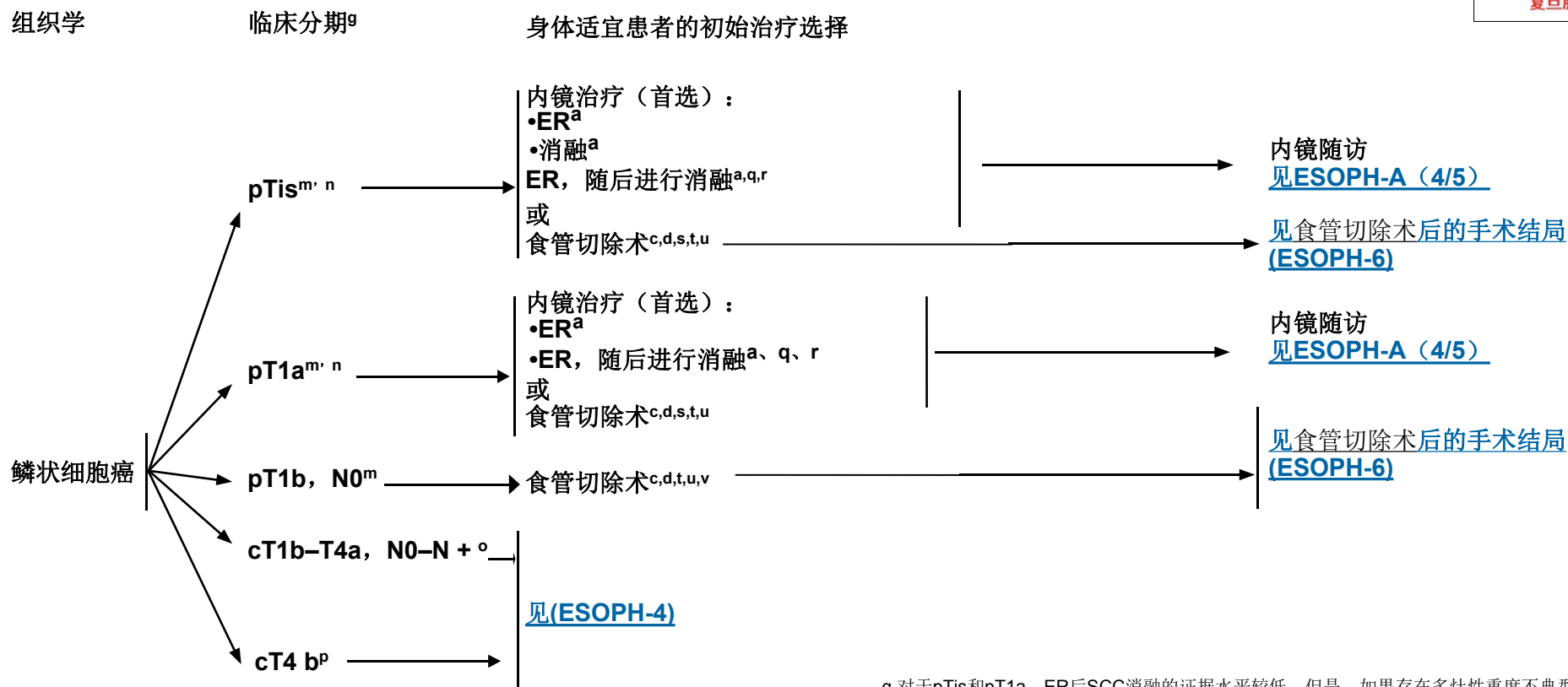


g.肿瘤分期分类，见分期(ST-1)。
h.EGJ/远端食管癌累及腹腔淋巴结仍可考虑进行综合治疗。
i.见食管癌多学科团队方法原则(ESOPH-E)。
j.经皮胃造瘘置管可被考虑用于接受根治性化放疗的颈段食管癌患者或结合部可切除病变的患者。在置管前推荐多学科会诊，与外科医生讨论置管的方法、时机和位置。
k.医学上能够耐受大手术。
l.身体条件无法耐受大手术或拒绝手术的患者。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



a.见内镜分期和治疗原则(ESOPH-A)。

c.见病理评估原则和生物标志物检测原则(ESOPH-B)。

d.见手术原则(ESOPH-C)。

g.肿瘤分期分类，见分期(ST-1)(ST-1)。

m.pTis、pT1a和pT1b肿瘤分期分类基于诊断性ER标本的病理学。见内镜分期和治疗原则(ESOPH-A)。

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

o.临床前分期不能确定阳性淋巴结的数量。

p.对于部分患者，适当考虑腔内支架植入术。见姑息/最佳支持治疗原则(ESOPH-H)。

q.对于pTis和pT1a，ER后SCC消融的证据水平较低。但是，如果存在多灶性重度不典型增生/原位癌，可能需要额外的消融。如果所有病变均被完全切除，则可能不需要消融。参考见内镜分期和治疗原则(ESOPH-A)。

r.ER后消融可用于完全消除残留异型增生。

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

t.经膈肌或经胸，或微创术式；首选胃部重建术。

u.通常首选空肠造瘘术管饲用于术后营养支持。

v.根治性化疗可能是拒绝手术患者的一个合理的治疗选择；见(ESOPH-8)。

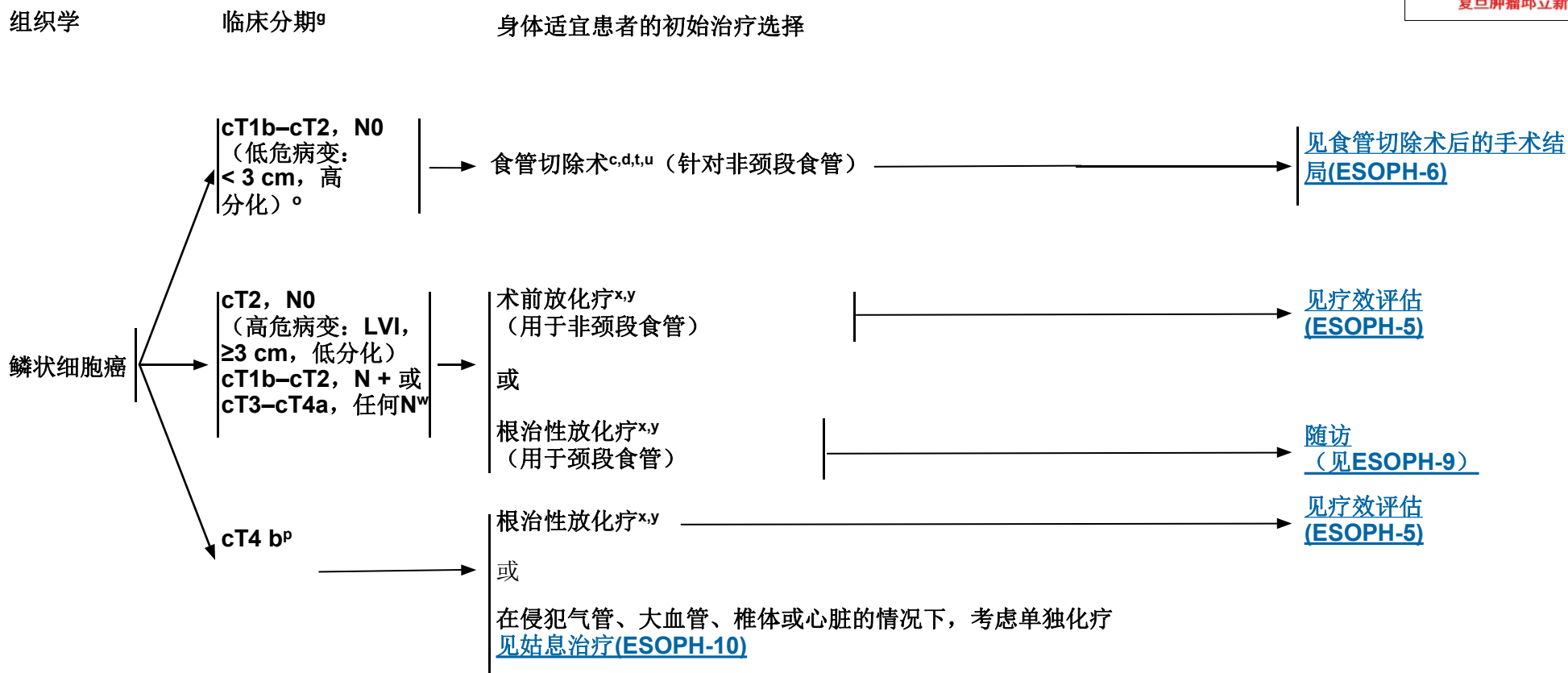
注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



c. 见病理评估原则和生物标志物检测原则(ESOPH-B)。

d. 见手术原则(ESOPH-C)。

g. 肿瘤分期分类, 见分期(ST-1)(ST-1)。

o. 临床前分期不能确定阳性淋巴结的数量。

p. 对于部分患者, 适当时考虑腔内支架植入术。见姑息/最佳支持治疗原则(ESOPH-H)。

t. 经膈肌或经胸, 或微创术式; 首选胃部重建术。u. 通常首选空肠造瘘术管饲用于术后营养支持。

w. 需要对疑似阳性淋巴结进行组织学确认。

x. 见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。

y. 见放射治疗原则(ESOPH-G)。

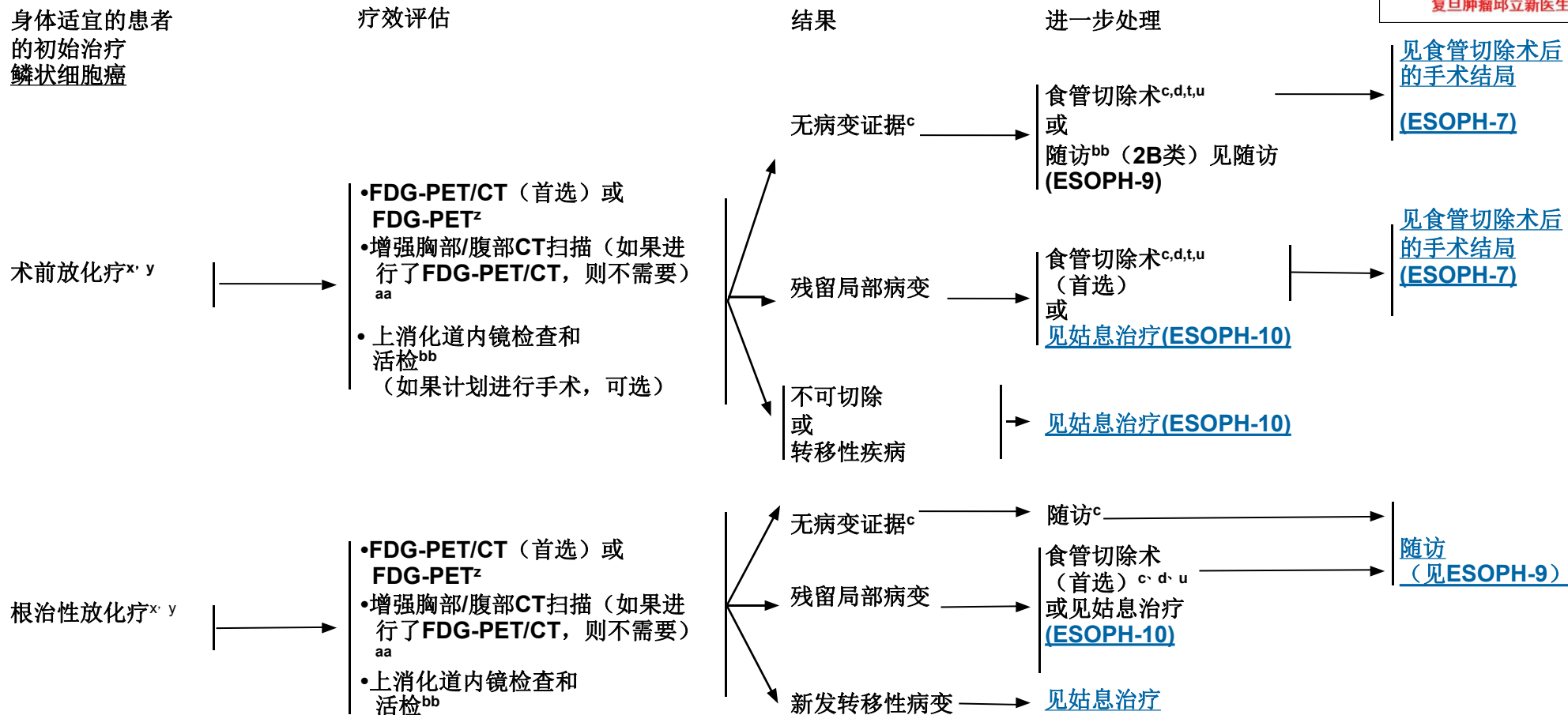
注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



c. 见病理评估原则和生物标志物检测原则(ESOPH-B)。

d. 见手术原则(ESOPH-C)。

t. 经膈肌或经胸，或微创术式；首选胃部重建术。

u. 通常首选空肠造瘘术管饲用于术后营养支持。

x. 见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。

y. 见放射治疗原则(ESOPH-G)。

z. 术前治疗完成后≥5-8周的评估。

aa. 如有临床指征，进行盆腔CT检查。

bb. 见治疗后随访-内镜分期和治疗原则 (ESOPH-A 4/5)。

cc. 如果不考虑手术进行治疗，应进行上消化道内镜检查和活检。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

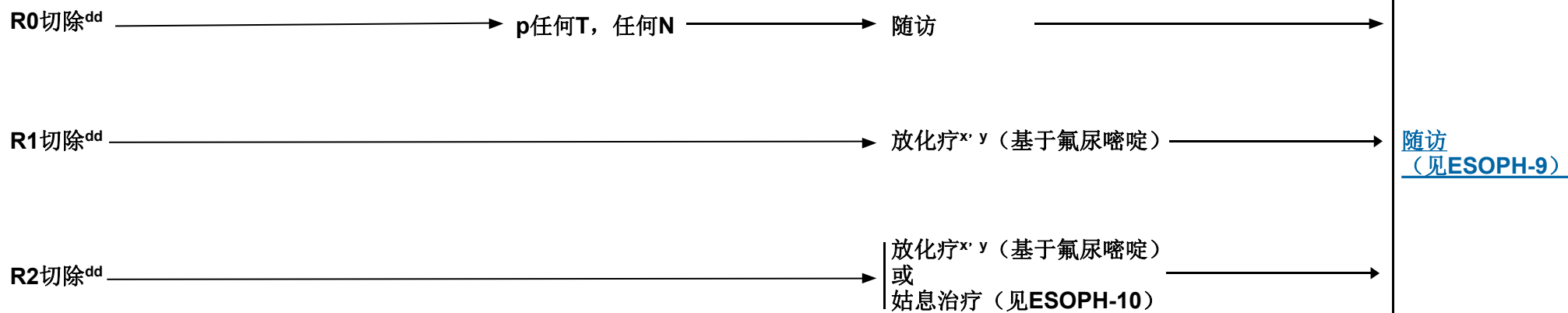


手术结局/临床病理结果

鳞状细胞癌
(患者未接受
术前放化疗)

肿瘤分期^g

术后处理



g.肿瘤分期分类，见分期(ST-1)(ST-1)。

x.见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。

y.见放射治疗原则(ESOPH-G)。

dd.R0 = 切缘无癌，R1 = 显微镜下残留癌，R2 = 肉眼下残留癌或M1。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



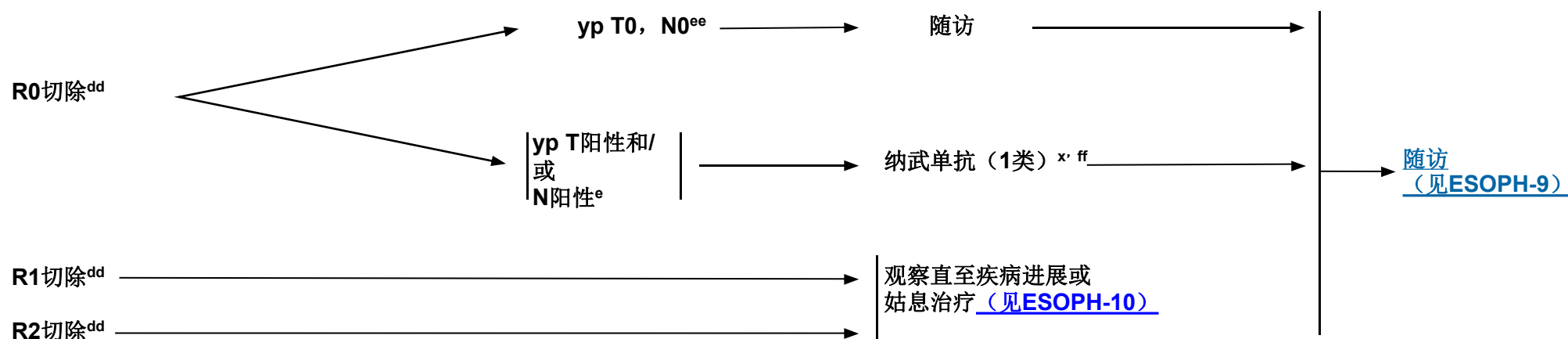
NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

手术结局/临床病理结果
鳞状细胞癌
(术前已接受
放化疗)

肿瘤分期^{g, dd}

术后处理



g.肿瘤分期分类，见分期(ST-1)(ST-1)。

x. 见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。

dd.R0 = 切缘无癌，R1 = 显微镜下残留癌，R2 = 肉眼残留癌或M1。

ee.yp前缀用于指示术前治疗后进行分期的病例。

ff.见NCCN指南有关免疫治疗相关毒性管理。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

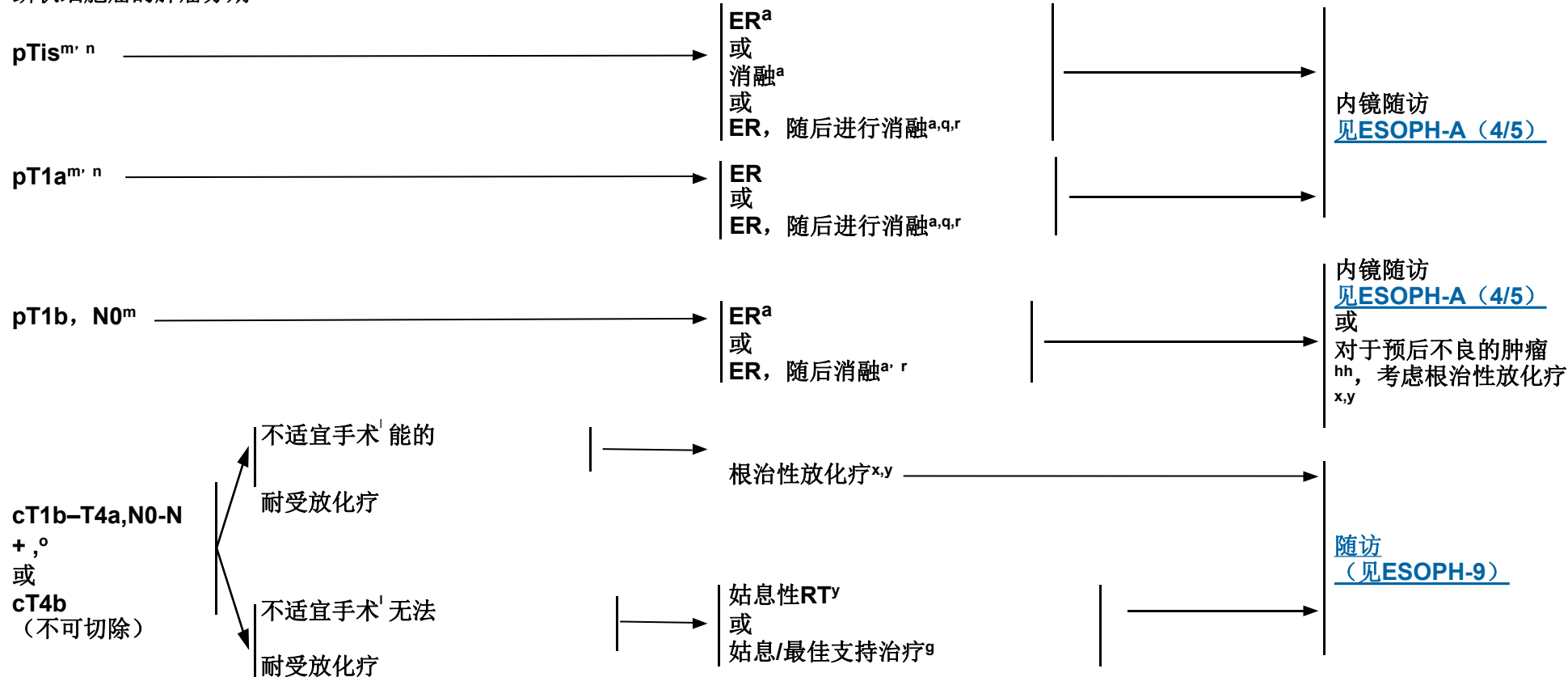
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

鳞状细胞癌的肿瘤分期



a. 见内镜分期和治疗原则(ESOPH-A)。

g. 肿瘤分期分类，见分期(ST-1)(ST-1)。

l. 身体条件无法耐受大手术或拒绝手术的患者。

m. pTis、pT1a和pT1b肿瘤分类由诊断性ER标本的病理学定义。见内镜分期和治疗原则(ESOPH-A)。

n. 初始诊断ER程序可能证明对某些患者有治疗作用，但对在开始随访前可能需要其他额外治疗。

o. 临床前分期不能确定阳性淋巴结的数量。

q. 对于pTis和pT1a，ER后SCC消融的证据水平较低。但是，如果存在多灶性重度不典型增生/原位癌，可能需要额外的消融。如果所有病变均被完全切除，则可能不需要消融。参考见内镜分期和治疗原则(ESOPH-A)。

r. ER后消融可用于完全消除残留异型增生。

x. 见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。

y. 见放射治疗原则(ESOPH-G)。

g. 见姑息/最佳支持治疗原则(ESOPH-H)。

hh. 不良预后特征包括淋巴血管浸润(LVI)、组织学低分化、切缘阳性和/或最大肿瘤直径2 cm或以上。

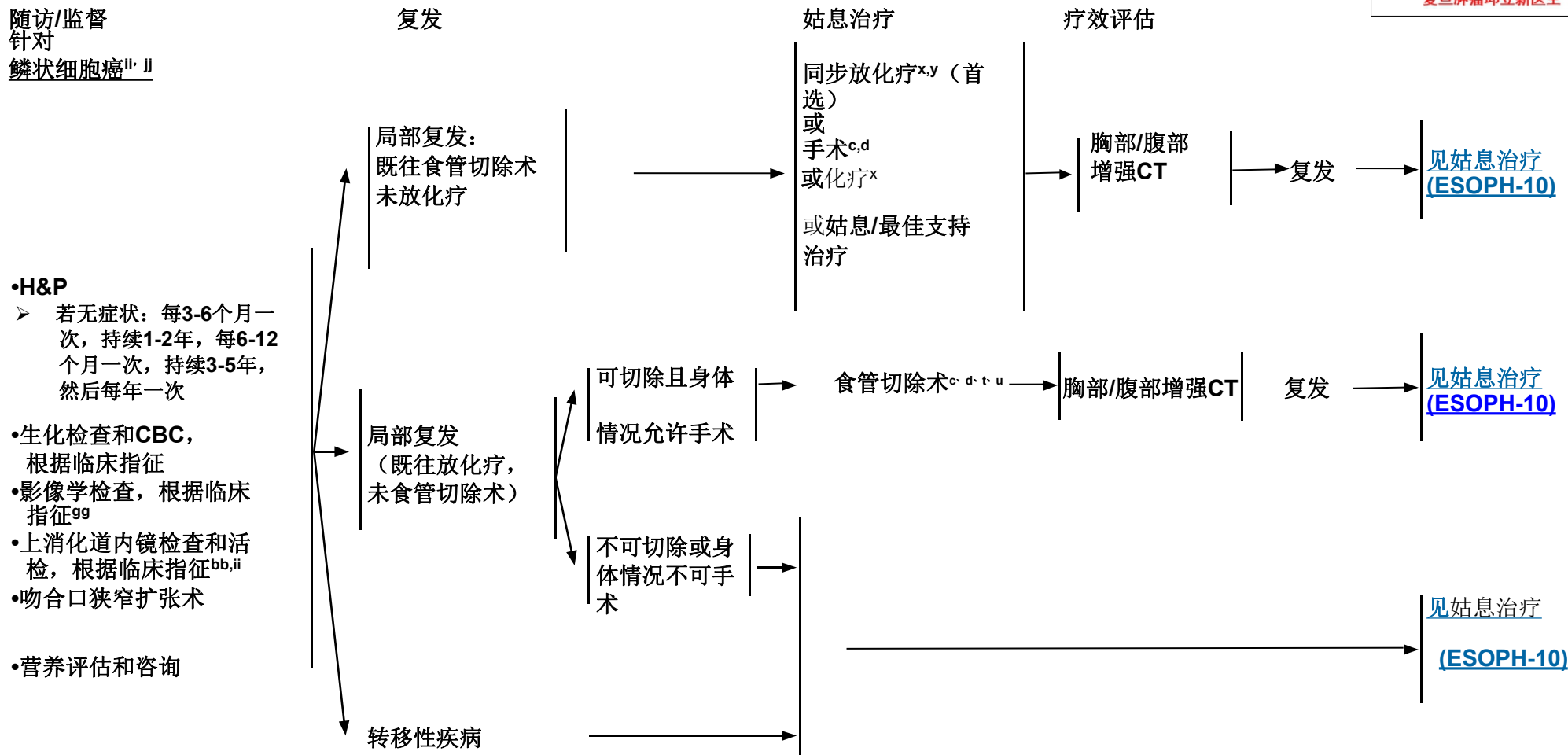
注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



c. 见病理评估原则和生物标志物检测原则(ESOPH-B)。

d. 见手术原则(ESOPH-C)。

t. 经膈肌或经胸, 或微创术式; 首选胃部重建术。

u. 通常首选空肠造瘘管饲用于术后营养支持。

x. 见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。

y. 见放射治疗原则(ESOPH-G)。

bb. 见治疗后随访-内镜分期和治疗原则 (ESOPH-A 4/5)。

ff. 见姑息/最佳支持治疗原则(ESOPH-H)。

ii. 见监督原则(ESOPH-I)。

jj. 见生存原则(ESOPH-J)。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

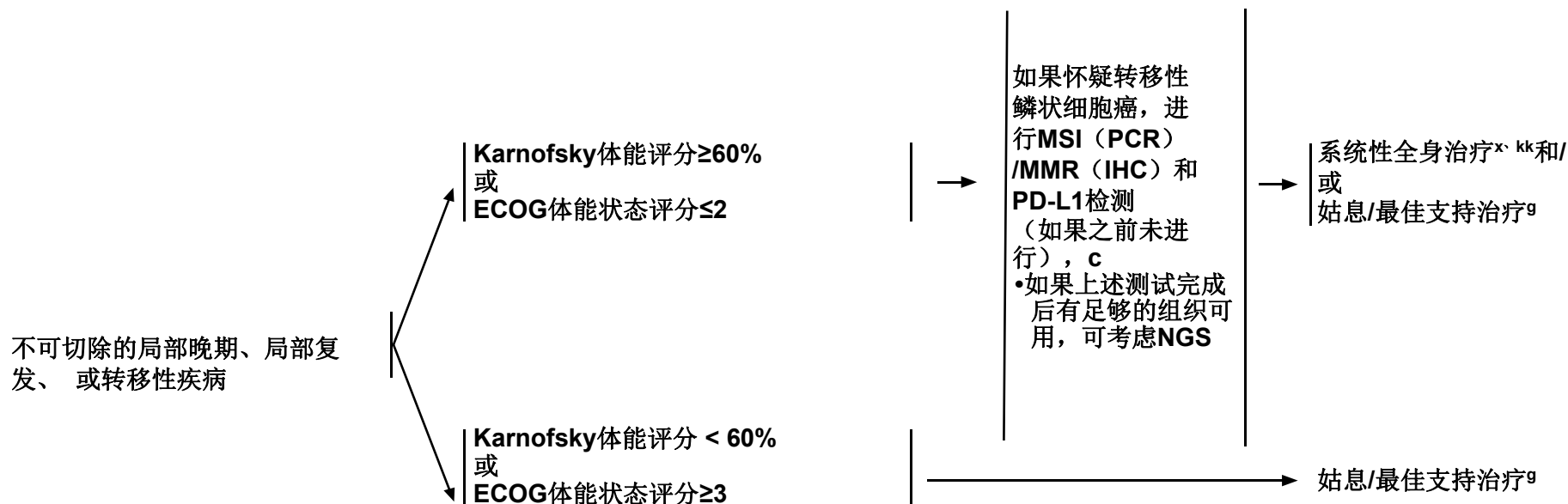
食管癌和食管胃结合部癌



针对鳞状细胞癌

体能状态

姑息治疗



c. 见病理评估原则和生物标志物检测原则(ESOPH-B)。

x. 见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。

g. 见姑息/最佳支持治疗原则(ESOPH-H)。

kk. 两种序贯方案后的进一步治疗应取决于体能状态和临床试验的可获得性。

[返回随访和复发
\(ESOPH-9\)](#)

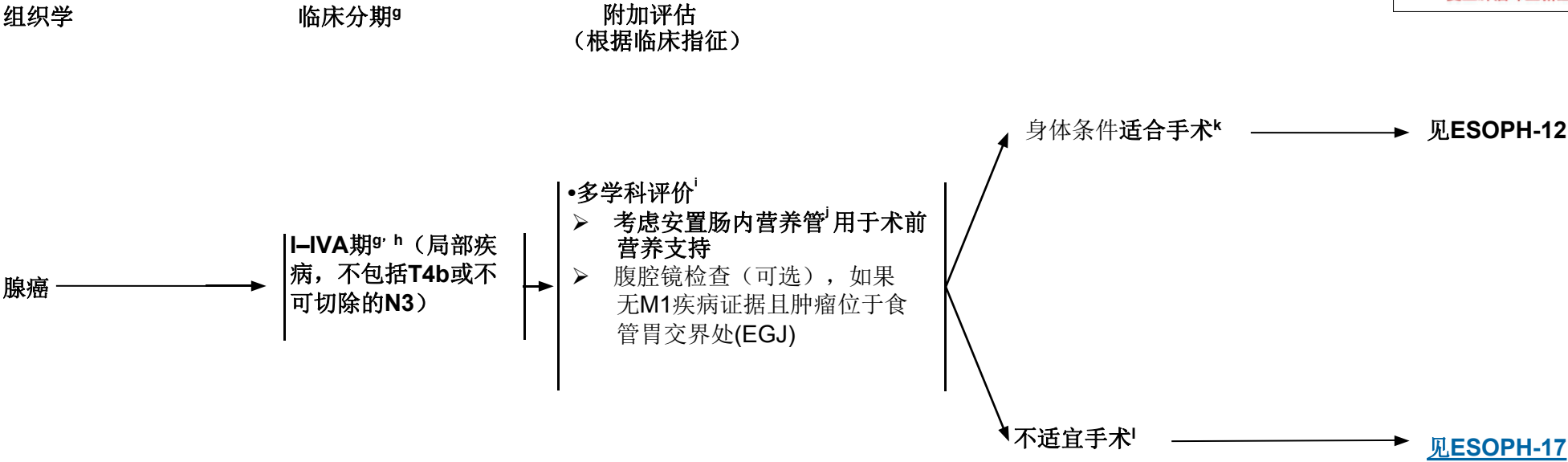
注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

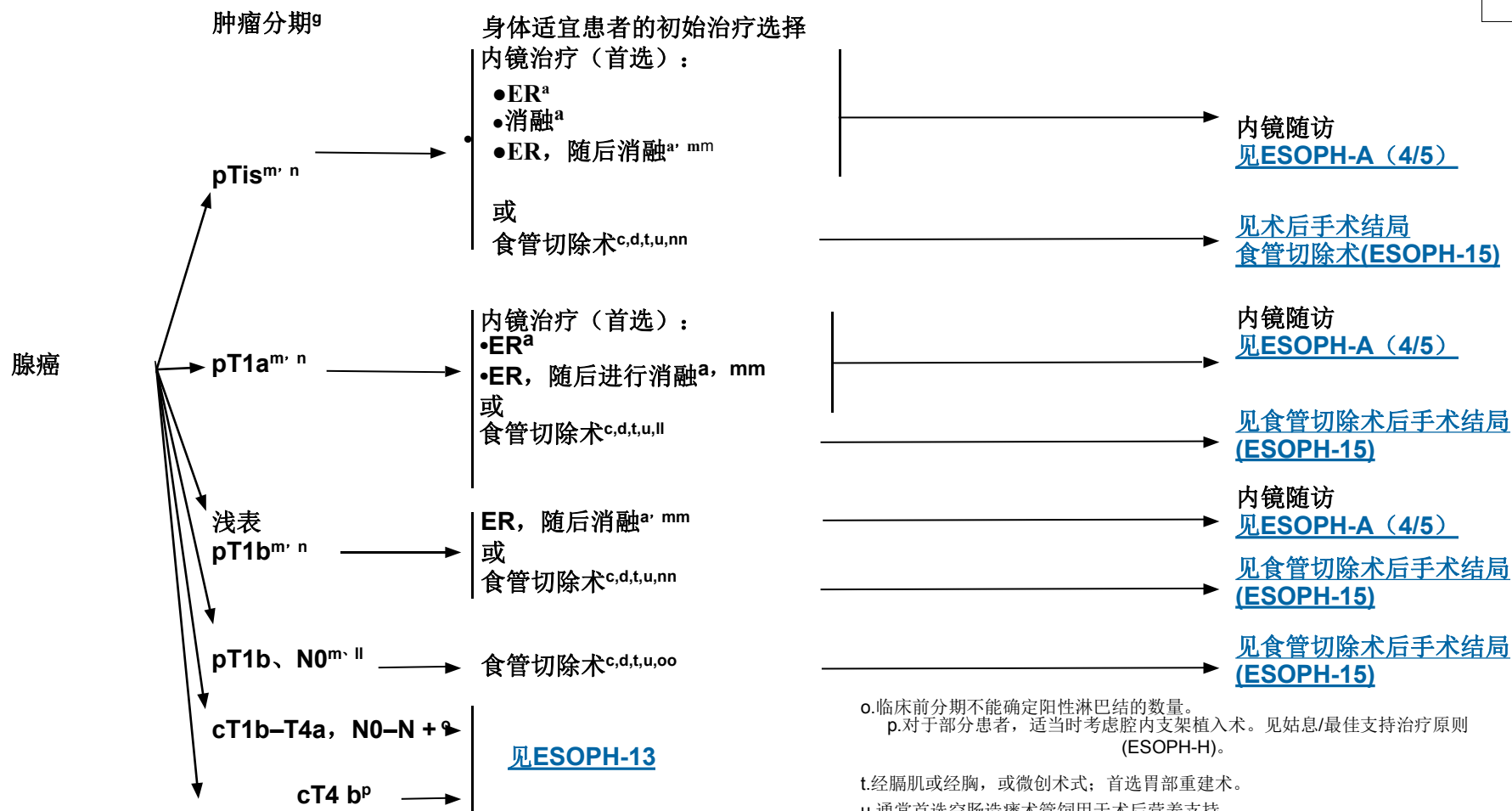


g. 肿瘤分期分类，见分期(ST-1)。
h. EGJ/远端食管癌累及腹腔淋巴结仍可考虑进行综合治疗。
i. 见食管癌多学科团队方法原则(ESOPH-E)。
j. 经皮胃造瘘置管可被考虑用于接受根治性化放疗的颈段食管癌患者或交界性可切除病变的患者。在置管前推荐多学科会诊，与外科医生讨论置管的方法、时机和位置。
k. 医学上能够耐受大手术。
l. 身体条件无法耐受大手术或拒绝手术的患者。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



a. 见内镜分期和治疗原则(ESOPH-A)。

c. 见病理评估原则和生物标志物检测原则(ESOPH-B)。

d. 见手术原则(ESOPH-C)。

g. 肿瘤分期分类，见分期(ST-1)(ST-1)。

m. pTis、pT1a、浅表pT1b、pT1b、N0肿瘤分类由诊断性ER标本的病理学定义，见内镜分期和治疗原则(ESOPH-a)。

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

o. 临床前分期不能确定阳性淋巴结的数量。

p. 对于部分患者，适当时考虑腔内支架植入术。见姑息/最佳支持治疗原则(ESOPH-H)。

t. 经膈肌或经胸，或微创术式：首选胃部重建术。

u. 通常首选空肠造瘘术管饲用于术后营养支持。

v. 诊断性 ER 可被考虑用于确定病理分期及部分患者的治疗。

mm. ER，随后进行消融以完全消除残留异型增生或Barrett上皮。

nn. 食管切除术适用于广泛原位癌（pTis或HGD）、pT1a或浅表性pT1b患者，尤其是消融或ER后消融控制不佳的结节性疾病。

oo. 根治性放疗可能是拒绝手术患者的合适选择，见(ESOPH-17)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



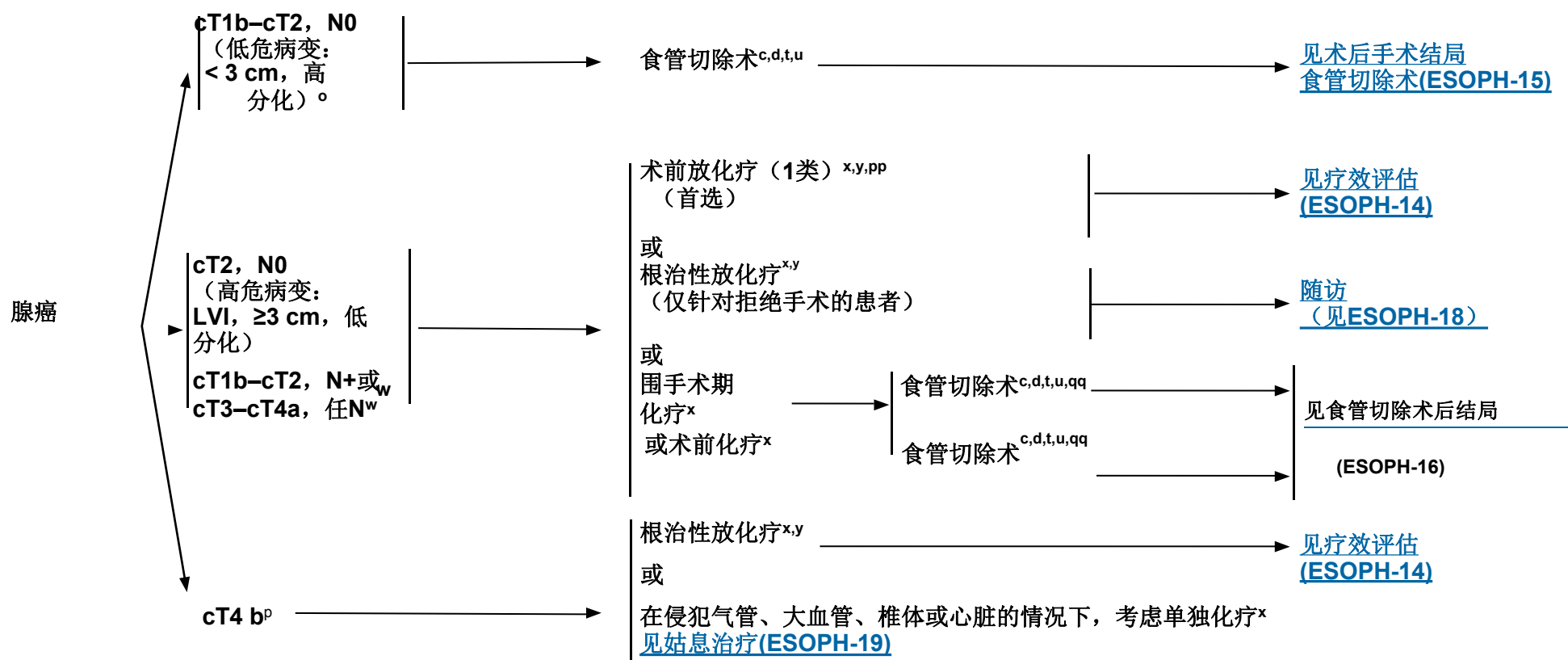
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

肿瘤分期^g

身体适宜患者的初始治疗选择



c. 见病理评估原则和生物标志物检测原则(ESOPH-B)。

d. 见手术原则(ESOPH-C)。

g. 肿瘤分期分类, 见分期(ST-1)(ST-1)。

o. 临床前分期不能确定阳性淋巴结的数量。

p. 对于部分患者, 适当时考虑腔内支架植入术。见姑息/最佳支持治疗原则(ESOPH-H)。

t. 经膈肌或经胸, 或微创术式; 首选胃部重建术。

qq. 建议在进行以下操作之前重复多学科会诊

u. 通常首选空肠造瘘术管饲用于术后营养支持。

w. 需要对疑似阳性淋巴结进行组织学确认。

x. 见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。

y. 见放射治疗原则(ESOPH-G)。

pp. 对于食管胃结合部癌, 术前化放疗(1类)优于术前化疗。(van Hagen P, et al. N Engl J Med 2012;366:2074-2084)

qq. 建议在对新辅助治疗后T4a和大的多站N3淋巴结患者, 手术前进行再次多学科会诊。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



身体适宜腺癌患者的初始治疗

疗效评估

结果

进一步处理

术前放化疗^{x,y}
(1类)
(首选)

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

无病变证据^{bb}

残留局部病变

不可切除
或
转移性病变

食管切除术^{c,d,t,u}

(首选)
或
随访^{cc}
(2B类)
[见随访\(ESOPH-18\)](#)

食管切除术^{c,d,t,u}

(首选)
或
[见姑息治疗\(ESOPH-19\)](#)

[见姑息治疗\(ESOPH-19\)](#)

[见食管癌切除术后手术结局](#)
(ESOPH-16)

[见食管切除术后手术结局](#)
(ESOPH-16)

根治性
放化疗^{x',y}

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

无病变证据^{bb}

残留局部病变

新发转移病变

随访^c

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

[见姑息治疗\(ESOPH-19\)](#)

[随访](#)
(见ESOPH-18)

c. 见病理评估原则和生物标志物检测原则(ESOPH-B)。

d. 见手术原则(ESOPH-C)。

t. 经膈肌或经胸, 或微创术式; 首选胃部重建术。

u. 通常首选空肠造瘘术管饲用于术后营养支持。

x. 见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。

y. 见放射治疗原则(ESOPH-G)。

z. 术前治疗完成后≥5-8周的评估。

aa. 如有临床指征, 进行盆腔CT检查。

bb. 见治疗后随访-内镜分期和治疗原则 (ESOPH-A4/5)。

cc. 如果不考虑手术进行治疗, 应进行上消化道内镜检查和活检。

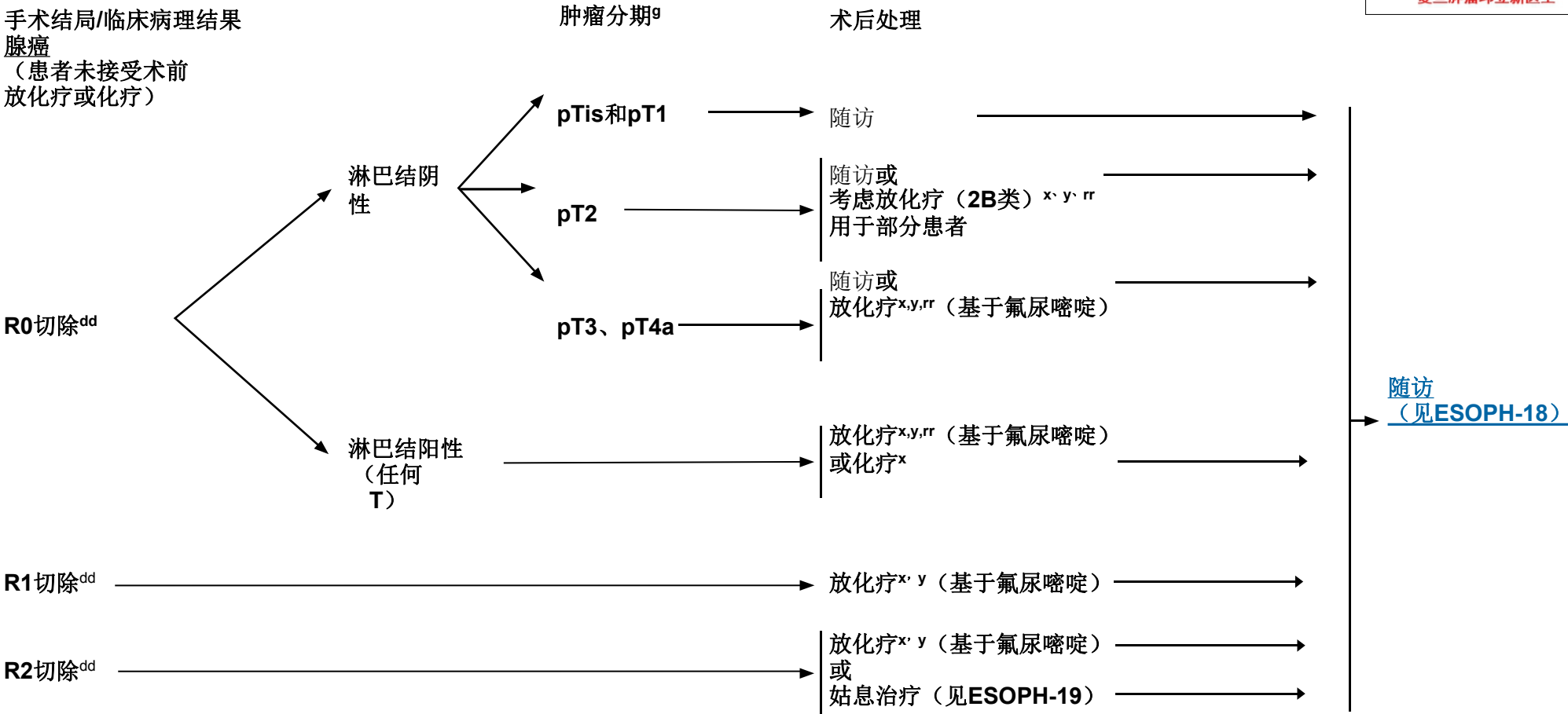
注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



g.肿瘤分期分类，见分期(ST-1)(ST-1)。
x.见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。
y.见放射治疗原则(ESOPH-G)。
dd.R0 = 切缘无癌，R1 = 显微镜下残留癌，R2 = 肉眼下残留癌或M1。
rr.Smalley SR,et al.J Clin Oncol 2012;30:2327-2333.见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。
ss.对于高危食管下段或EGJ腺癌患者，考虑放化疗。高危特征包括低分化或高级别癌症，LVI、神经周围侵犯或 < 50 岁。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



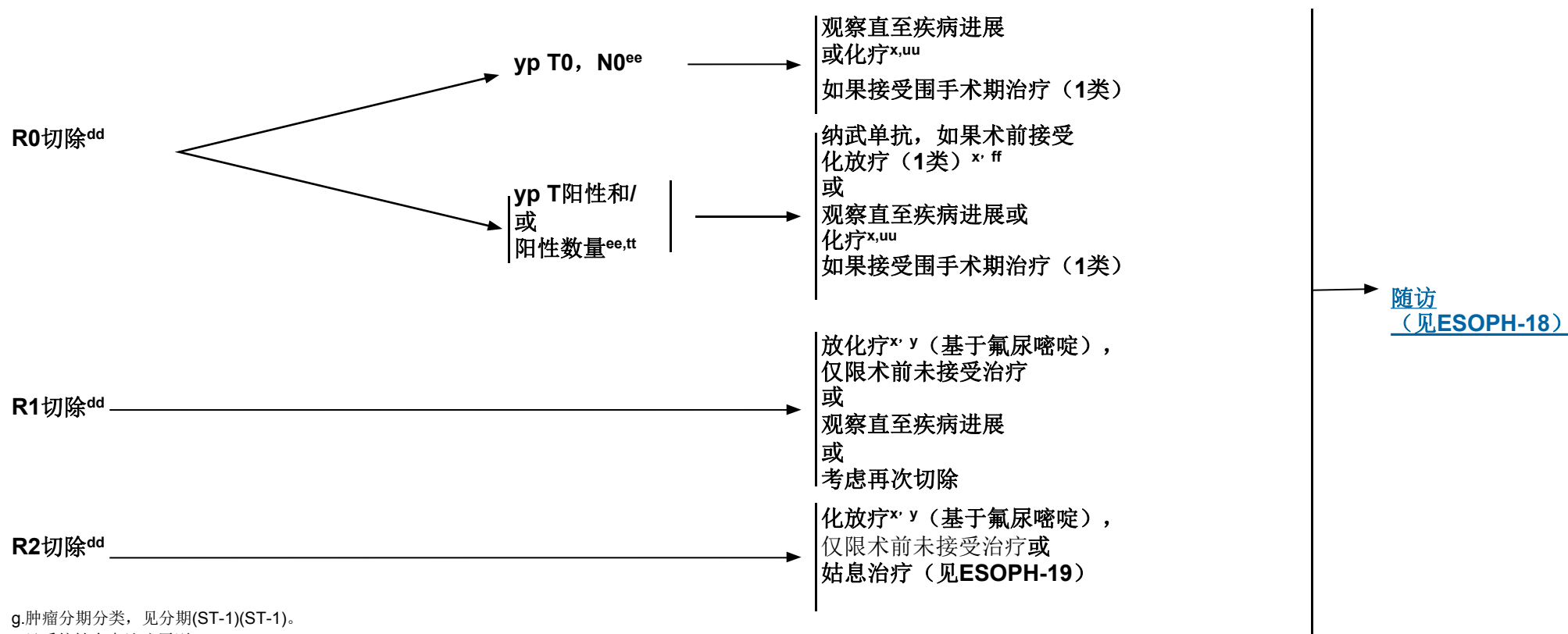
NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

手术结局/临床病理结果
腺癌
(术前已接受
放化疗或化疗)

肿瘤分期^g

术后处理



^g 肿瘤分期分类，见分期(ST-1)(ST-1)。

^x 见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。

^y 见放射治疗原则(ESOPH-G)。

^{dd} R0 = 切缘无癌，R1 = 显微镜下残留癌，R2 = 肉眼下残留癌或M1。

^{ee} yp前缀用于指示术前治疗后进行分期的病例。

^{ff} 见NCCN指南有关免疫治疗相关毒性管理。

^{tt} 基于目前的数据，不建议对高危患者进行辅助放化疗。

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

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



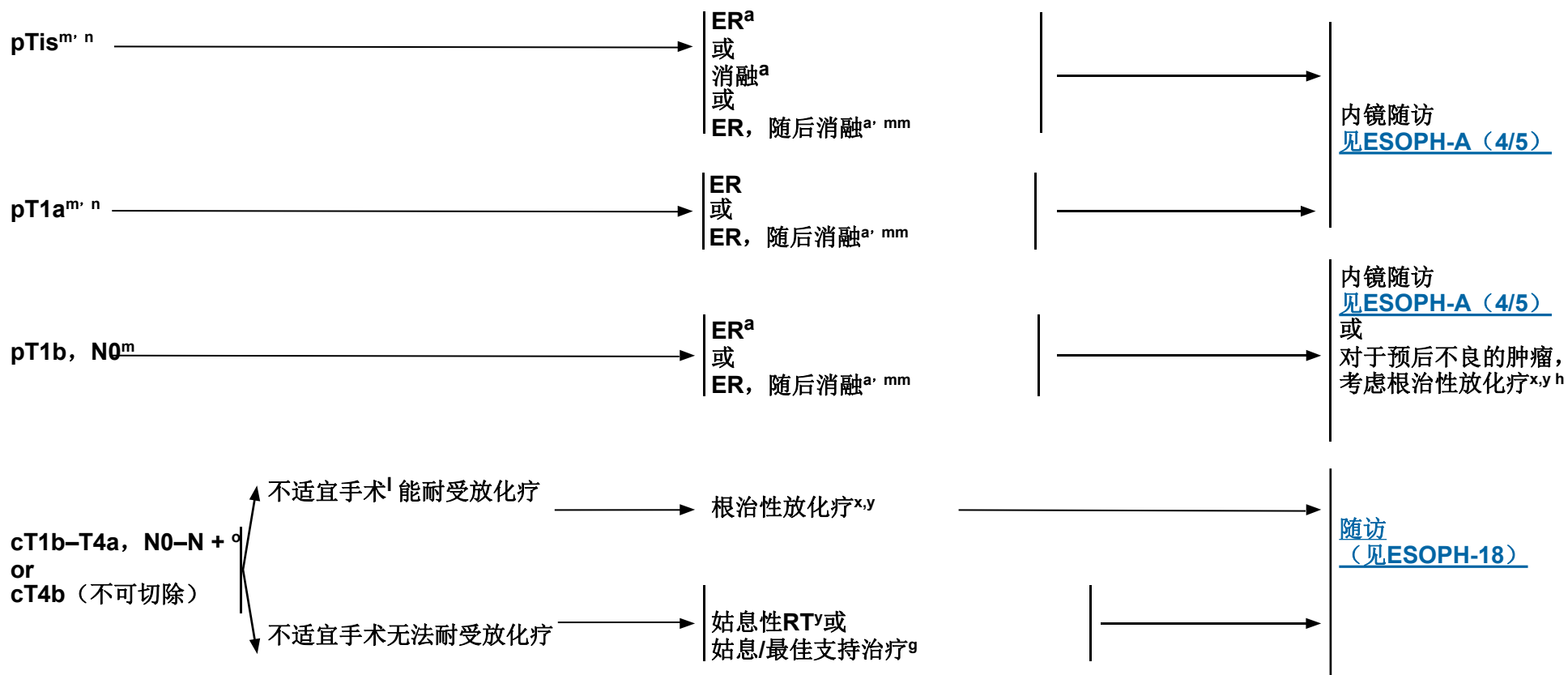
NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



腺癌的肿瘤分期

不适宜手术的处理^l



a. 见内镜分期和治疗原则(ESOPH-A)。

g. 肿瘤分期分类，见分期(ST-1)(ST-1)。

l. 身体条件无法耐受大手术或拒绝手术的患者。

m. pTis、pT1a 和 pT1b 肿瘤分期分类均基于诊断性 ER 标本的病理确定。参见“内镜分期和治疗原则”(ESOPH-A)。

n. 初始诊断性 ER 术对于某些患者可能被证实有治疗作用，但对于其它患者，在开始监测前可能还需要其它治疗。

o. 临床前分期不能确定阳性淋巴结的数量。

x. 见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。

y. 见放射治疗原则(ESOPH-G)。

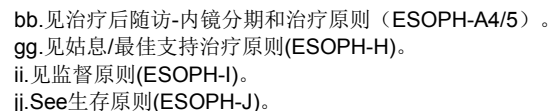
gg. 见姑息/最佳支持治疗原则(ESOPH-H)。

hh. 不良预后特征包括淋巴管浸润 (LVI)、组织学分化差、切缘阳性，和/或肿瘤最大径≥2cm。

mm. ER 术后消融以完全消除残留不典型增生或 Barrett 上皮。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



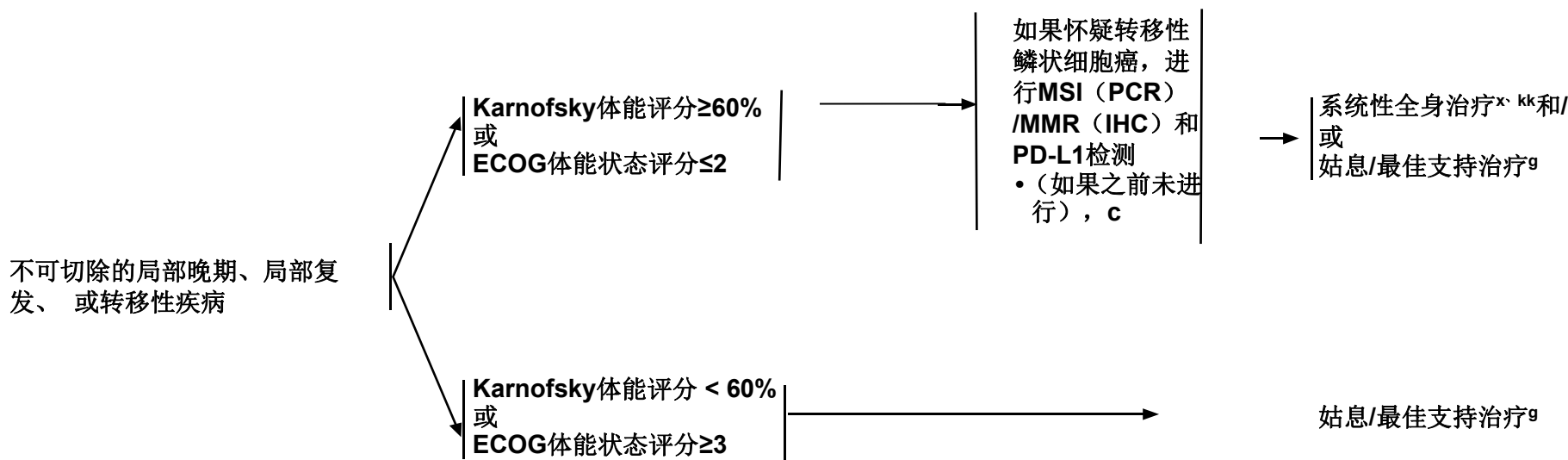
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

治疗腺癌 体能状态 姑息性处理



c.见病理评估原则和生物标志物检测原则(ESOPH-B)。

x.见系统性全身治疗原则(ESOPH-F)。

g.见姑息/最佳支持治疗原则(ESOPH-H)。

kk.两种序贯方案后的进一步治疗应取决于体能状态和临床试验的可获得性。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A类**。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[随访和复发
\(ESOPH-18\)](#)

ESOPH-19



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



内镜分期和治疗原则

内镜检查已成为食管和食管胃结合部(EGJ)肿瘤患者诊断、分期、治疗和随访的重要工具。尽管一些内镜手术可以在没有麻醉的情况下进行，但大多数是在内镜医师或助手护士进行清醒镇静，或内镜医师、护士、麻醉护士或麻醉师提供的深度麻醉（麻醉监护）的辅助下进行的。内镜检查过程中存在误吸风险的一些患者可能需要全身麻醉。

诊断

- 诊断性和随访性内镜检查目的是确定食管肿瘤的存在及其位置，并对任何可疑病变进行活检。因此，完整的全镜检查可解决这两个问题。
- 应仔细记录肿瘤相对于牙齿和EGJ的位置、肿瘤的长度、环周受累的范围和梗阻的程度，以协助制定治疗计划。如果存在Barrett食管，应根据Prague标准¹描述它的位置、长度和周围病变范围，并仔细记录粘膜结节。
- 目前可用高分辨率内镜成像和窄带成像技术，在内镜检查过程中增强可视化，改善Barrett和非Barrett食管和胃部病变的检测。²
- 应使用标准尺寸的内镜钳进行多点活检（6-8次），以提供足够的材料进行组织学检查。³对Barrett食管内镜检查过程中，建议使用更大的活检钳检测异型增生。⁴
- 局灶性结节的内镜下切除(ER)应在疾病的早期进行，以提供准确的浸润深度、分化程度以及是否存在血管和（或）淋巴管浸润。⁵在评价与重度不典型增生(HGD)相关的Barrett食管区域以及鳞状细胞异型增生斑块时，应考虑ER，特别是结节或溃疡区域。应要求病理学家评估肿瘤浸润固有层、粘膜肌层和粘膜下层的深度；血管结构和神经的浸润；以及侧缘和深缘是否存在肿瘤或异型增生细胞。当病变被完全切除且组织病理学评估显示延伸不深于浅表粘膜下层且深缘阴性时，ER可能是根治性切除的；然而，低分化肿瘤、深粘膜下层浸润和/或淋巴血管浸润(LVI)患者的淋巴结受累风险显著更高。^{6、7、8}
- 细胞学刷检或灌洗检查在初步诊断中经常是不够的。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[继续 参考](#)

[文献](#)

ESOPH-A

1 / 5



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



内镜分期和治疗原则

分期

- 在任何治疗前进行的内镜超声(EUS)检查在肿瘤性疾病的初始临床分期中非常重要。仔细判读超声图像可提供肿瘤浸润深度(T分期)、存在可能肿瘤侵犯的异常情况或肿大淋巴结(N分期)以及偶尔发现如周围器官病变等的远处转移征象(M分期)的证据。⁹
- 食管壁层的低回声(暗)扩张可确定肿瘤的位置,正常食管壁的分层模式逐渐丧失,对应于肿瘤穿透深度越大,与T分期越高相关。管壁1-3层的暗区扩张对应于粘膜浅层、粘膜深层和粘膜下层,为T1期疾病。单独的粘膜层增厚可能难以评价,导致EUS对浅表性疾病敏感度低。同样,标准EUS使用7.5-12 MHz频率传感器的内镜可能缺乏准确区分肿瘤穿透粘膜肌层或粘膜下层浅表和深层的分辨率。⁹⁻¹⁰ 1-4层的暗扩张与穿透固有肌层相关,为T2期疾病,超出固有肌层光滑外缘的扩张与外膜的侵袭相关,为T3期疾病。肿瘤区域与周围结构如胸膜、膈肌和心包之间失去明亮的组织平面,为T4a期疾病,而侵犯周围结构如气管、主动脉、肺、心脏、肝脏或胰腺,为T4b疾病。
- 对于≤2 cm的小结节病变,鼓励行ER,因为ER提供的浸润深度比EUS结果更准确。¹⁰进行进一步治疗(如切除或消融)或ER根治性切除的决策,将取决于切除标本的最终病理学评估。
- EUS很容易观察到纵隔和胃周淋巴结,在这些区域发现的增大、低回声(暗)、均匀、边界清楚的圆形结构与恶性或炎性淋巴结的存在相关。这种诊断的准确性随着各种特征的结合而显著增加,但也随着使用细针穿刺(FNA)活检进行细胞学评估而得到证实。¹¹如果可以在不穿过原发肿瘤区域或主要血管的情况下对可疑淋巴结进行FNA,并且如果会影响治疗决定,则应进行FNA。建议在食管胃十二指肠镜检查(EGD)/EUS术前对CT和FDG-PET扫描进行再次阅片(如可用),以充分熟悉FNA可能的淋巴结分布。
- 在进行EUS检查分期时,阻塞性肿瘤可能会增加穿孔的风险。使用导丝引导的EUS探头或微型探头可使EUS分期具有较低的穿孔风险。在某些情况下,扩张恶性狭窄以完成分期可能是适当的,但扩张后穿孔的风险增加。

注:除非另有说明,否则所有建议均为2A类。

临床试验:NCCN认为,任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[继续 参考](#)

[文献](#)

ESOPH-A
2 / 5



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

内镜分期和治疗原则

初使治疗

- 内镜治疗[通过内镜下粘膜切除术(EMR)、内镜下粘膜剥离术(ESD)和/或消融]的目标是彻底清除或根除早期疾病（pTis、pT1a、选择无LVI的浅表pT1b）和癌前组织（Barrett食管）。
- 早期疾病，即Tis，也称为HGD，需要充分描述其特征，包括评价结节的存在状态、侧向播散并排除多灶性疾病，以及在选择的低风险病例中通过EUS排除淋巴结转移。这对于决定使用消融方法进行内镜治疗非常重要，如射频消融(RFA)、冷冻消融、光动力疗法(PDT)和/或ER。¹²⁻¹⁵ 结节或溃疡区域应切除而不是消融。完全平坦的小鳞状细胞HGD/Tis（原位癌）病变(≤2 cm)和与平坦型HGD相关的Barrett食管应通过ER治疗，因为它提供了更准确的病变组织学评估。较大的扁平病变(> 2 cm)可通过ER有效治疗，但并发症风险更大。此类病变可通过单纯消融有效治疗，但单纯消融治疗鳞状细胞HGD的数据非常有限。^{12、13、16、19}
- 在病理学上局限于固有层或粘膜肌层(pT1a)或浅表粘膜下层(pT1b)的病变，在没有淋巴结转移、LVI或低分化等级证据的情况下，可以ER治疗。²⁰⁻²² 然而，然而，应就食管切除术的风险与并发淋巴结疾病的可能性进行全面详细的讨论，最好在患者和外科医生之间进行，尤其是在肿瘤较大或浸润较深的情况下。ER后应进行残留Barrett食管的消融治疗。¹⁷ 如果需要完全切除最大尺寸≤2 cm的浅表肿瘤或粘膜结节时，在初次治疗时更积极地应用EMR（广泛的EMR）或ESD彻底根治Barrett食管。²³
- ER后鳞状细胞癌(SCC)消融的证据等级较低。但是，如果存在多灶性HGD/食管其他部位原位癌，则可能需要额外的消融。完全切除的病变可能不需要消融。^{16、24、25}
- 对于局限性早期病变（Tis和T1a≤2 cm，高或中分化癌）的患者，内镜治疗被认为是“首选”，因为内镜治疗后出现淋巴结转移、局部或远处复发以及死于食管癌的风险较低。¹⁷

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[继续 参考](#)

[文献](#)

ESOPH-A
3 / 5



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

内镜分期和治疗原则

症状的治疗

- 食管扩张可采用扩张球囊或探条暂时解除肿瘤的梗阻，或治疗相关狭窄。应小心避免过度扩张，以尽量减少穿孔风险。
- 通过使用**Nd:YAG**激光、**PDT**和冷冻消融进行内镜下肿瘤消融，或在内镜和影像学辅助下插入可膨胀金属或塑料支架，可以实现吞咽困难的长期缓解。
26、27
- 厌食、吞咽困难或营养不良的长期缓解可通过内镜或x线辅助放置喂养胃造口术或空肠造口术来实现。在术前行胃造口术可能会损害胃血管系统，从而干扰食管切除术期间重建中管状胃的成形，应避免。

治疗后随访

- 对于被认为可以避免手术的患者，考虑将内镜检查和活检评估时间推迟至术前治疗后至少**6**周。²⁸
- 化疗或放疗后进行的**EUS**检查会降低对疾病分期的准确性。²⁹同样，化疗或放疗后进行的活检可能不能准确诊断残留病灶的存在。²⁸
- 食管癌根治性治疗后的内镜随访需要仔细关注粘膜表面变化的细节，并对任何可视化异常进行多次活检。应进行狭窄活检以排除肿瘤原因。如果在横断面成像上观察到可疑淋巴结或壁增厚区域，应进行**EUS**引导的**FNA**。
- 早期食管癌消融治疗或**ER**后的内镜随访应在治疗完成后继续进行（见**ESOPH-I**）。即使在没有粘膜异常的情况下，也应对新鳞状粘膜进行活检，因为鳞状粘膜下偶尔可能存在异型增生。
- 内镜随访还应包括寻找是否存在**Barrett**食管和四象限活检，以检测残留或复发性异型增生。应考虑使用**RFA**或冷冻消融对残留或复发的高度和低度异型增生进行消融。
- 接受治疗性**ER**的患者应接受内镜随访（见**ESOPH-I**）。

参考文献

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



内镜分期和治疗原则

参考文献

1Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-1399.

2Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, Ragunath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy* 2010;42:351-359.

3Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:228-231.

4Komanduri S, Swanson G, Keefer L, Jakate S. Use of a new jumbo forceps improves tissue acquisition of Barrett's esophagus surveillance biopsies. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1072-1078 e1.

5Thomas T, Singh R, Ragunath K. Trimodal imaging-assisted endoscopic mucosal resection of early Barrett's neoplasia. *Surg Endosc* 2009;23:1609-1613.

6Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch* 2005;446:497-504.

7Ancona E, Rampado S, Cassaro M, et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15(11):3278-3288.

8Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM, et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1048-1054.

9Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg* 2007;205:593-601.

10Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;75:242-253.

11Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal

cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1210-1217.

12Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-2288.

13Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2010;71:680-685.

14Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2007;66:460-468.

15Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1200-1206.

16Bergman JJ, Zhang YM, He S, et al. Outcomes from a prospective trial of endoscopic radiofrequency ablation of early squamous cell neoplasia of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1181-1190.

17Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652-660.

18Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-468.

19Chadwick G, Groene O, Markar SR, et al. Systematic review comparing radiofrequency ablation and complete endoscopic resection in treating dysplastic Barrett's esophagus: a critical assessment of histologic outcomes and adverse events. *Gastrointest Endosc* 2014;79:718-731.

20Nentwich MF, von Loga K, Reeh M, et al. Depth of submucosal tumor infiltration and its relevance in lymphatic metastasis formation for T1b squamous cell and adenocarcinomas of the esophagus. *J Gastrointest Surg* 2014;18:242-249; discussion 249.

21Leggett CL, Lewis JT, Wu TT, et al. Clinical and histologic

determinants of mortality for patients with Barrett's esophagus-related T1 esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:658-664.

22Lee L, Ronellenfitsch U, Hofstetter WL, et al. Predicting lymph node metastases in early esophageal adenocarcinoma using a simple scoring system. *J Am Coll Surg* 2013;217:191-199.

23van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut* 2011;60:765-773.

24van Vilsteren FG, Alvarez Herrero L, Pouw RE, et al. Radiofrequency ablation for the endoscopic eradication of esophageal squamous high grade intraepithelial neoplasia and mucosal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011;43:282-290.

25Becker V, Bajbouj M, Schmid RM, Meining A. Multimodal endoscopic therapy for multifocal intraepithelial neoplasia and superficial esophageal squamous cell carcinoma - a case series. *Endoscopy* 2011;43:360-364.

26Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995;42:507-512.

27Vakil N, Morris AI, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1791-1796.

28Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;249:764-767.

29Ribeiro A, Franceschi D, Parra J, et al. Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1216-1221.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



病理学评估和生物标志物检测原则

表1 病理学评估

样本类型	分析/判读/报告 ^a
活检	包括在病理报告中： • 浸润，如果存在；将Barrett食管中重度不典型增生报告为上皮内瘤变（不典型增生）(Tis)^{b, c, d} • 组织学类型^e • 分级^f • 是否存在Barrett食管
内镜切除术	包括在病理报告中： • 浸润，如果存在^{b, d} • 组织学类型^e • 分级^f • 肿瘤浸润深度 • 血管/淋巴管浸润 • 粘膜和深部切缘状态
食管胃切除术，既往未接受过放化疗	病理报告，包括内镜下粘膜切除术的所有报告内容外，加上： • 与EGJ相关的肿瘤中心位置^g • 肿瘤是否跨过EGJ • 淋巴结状态和检出的淋巴结数量
食管胃切除术，伴既往放化疗	• 对于新辅助化疗前后肉眼可见无明显肿瘤残留的样本，应对肿瘤部位广泛取材并送检，对于新辅助治疗后无明显肿瘤残留者，应完整的检取食管胃结合部（EGJ）或溃疡/肿瘤床样本 • 对于病理学报告，除了包括针对既往未放化疗，行食管切除术的所有报告外，还应包括对疗效的评估

a. 推荐采用标准最小数据格式报告病理结果，如美国病理学家协会肿瘤规范（可于 <http://www.cap.org> 获取）。

b. 为了数据报告的目的，食管切除标本中 **Barrett** 食管伴重度不典型增生被报告为“上皮内瘤变（不典型增生）(Tis)”¹

c. 活检显示 **Barrett** 食管伴有疑似不典型增生时，应由第二位胃肠病理学家审查确认。²

d. **Barrett** 食管中，增厚和重叠的粘膜肌层受累不要被误诊为固有肌层受侵。³

e. 如果可能，为了分期和治疗的目的，应确立鳞状细胞癌或腺癌的特异性诊断。混合型腺鳞癌和非特指型癌都使用鳞状细胞癌的 TNM 分期系统。¹

f. 美国癌症联合委员会（AJCC）TNM 第 8 版分期需要病理学分级。¹

g. 肿瘤中心发生于胃近端 2cm 内并累及食管胃结合部（**EGJ**）的肿瘤应按照食管癌分期。¹

续

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献
ESOPH-B
1 / 6



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

病理学评估和生物标志物检测原则

疗效评估
应报告原发肿瘤对既往化疗和/或放疗的反应。新辅助治疗后切除标本中残留的原发性肿瘤与食管腺癌⁴⁻⁶和鳞状细胞癌(SCC)的总生存期均较短相关。⁷

尽管食管癌疗效评分系统尚未被统一采用，但一般而言，三类系统在病理医生中提供了良好的可重复性。^{6,8,9} **CAP**肿瘤规范中的食管癌改良方案**Ryan**方案（可在<http://www.cap.org>获取）应予使用⁸⁻⁹。放化疗后可能存在可测量的无细胞粘蛋白池，这不应该解释为肿瘤残留。尽管**Wu**描述的系统最初仅限于评估原发肿瘤，由于残留淋巴结转移对生存期的影响，建议将淋巴结纳入评分。¹⁰

表2^h

肿瘤消退评分 ⁹	CAP肿瘤规范描述
0（完全缓解）	无活癌细胞，包括淋巴结
1（接近完全缓解）	单细胞或罕见的小群癌细胞
2（部分缓解）	残留癌细胞有明显的肿瘤消退，但多于单细胞或罕见的小群癌细胞
3（缓解差或无缓解）	广泛残留癌症无明显的肿瘤消退

h.Reproduced and adapted with permission from Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the esophagus. In: Cancer Protocol Templates. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2017 (available at <http://www.cap.org>).

续

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

病理学评估和生物标志物检测原则

食管和食管胃结合部癌中HER2过表达或扩增的评估

对于考虑使用曲妥珠单抗治疗的无法手术的局部晚期、复发性或转移性食管或EGJ腺癌患者，建议使用免疫组化(IHC)和荧光原位杂交(FISH)或其他原位杂交(ISH)方法评估肿瘤HER2过表达。¹¹二代测序(NGS)提供了同时评估众多突变，以及扩增、缺失、肿瘤突变负荷和微卫星不稳定状态等其他分子事件的机会。当可用的诊断组织有限或患者无法接受传统活检时，可以考虑使用NGS代替单一生物标志物的序贯检测。需要注意的是，NGS有几个固有的局限性，因此在可能的情况下，应首先使用金标准检测(IHC/ISH)，如果有足够的组织可用，可考虑进行额外的NGS检测。

表3 食管癌和食管胃结合部癌HER2表达的免疫组化评分标准^{i,k}

	手术标本表达类型，免疫组化	活检标本表达类型，免疫组化	HER2过表达评估
0	癌细胞无反应性或膜反应性<10%	在任何癌细胞中无反应性或无膜反应性	阴性
1+	≥10%的癌细胞中出现微弱或几乎察觉不到的膜反应性；细胞仅在其部分膜中有反应性	5个或更多癌细胞簇，具有微弱或几乎察觉不到的膜反应性，与癌细胞阳性百分比无关	阴性
2+	在≥10%的癌细胞中存在弱至中度完全、基底外侧或侧膜反应性。	具有弱至中度完全、基底外侧或侧膜反应性的5个或更多癌细胞簇，与癌细胞阳性百分比无关	不明确
3+	在≥10%的癌细胞中存在强烈的完全、基底外侧或侧膜反应性	具有强烈完全、基底外侧或侧膜反应性的5个或更多癌细胞簇，与癌细胞阳性百分比无关	阳性

i.FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的适合替代品。

j.NCCN 指南专家组推荐，首先预定/进行 HER2 免疫组化检测，通过免疫组织化学法（IHC）检测显示为 2+（意义不明确）HER2 表达的病例应进一步接受原位杂交（ISH）方法检测。通过免疫组织化学法（IHC）检测为 HER2 阳性（3+）或阴性（0 或 1+）的结果无需进一步接受原位杂交（ISH）方法检测。通过免疫组织化学法（IHC）/荧光原位杂交法（FISH）检测示 HER2: CEP17 比值≥2 或 HER2 平均拷贝数≥6.0 信号因子/细胞的病例被视为阳性。

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

。

续

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献

ESOPH-B

3 / 6



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

病理学评估和生物标志物检测原则

微卫星不稳定性(MSI)或错配修复(MMR)检测¹

- 对于适合接受PD-1抑制剂治疗的局部晚期、复发性或转移性食管癌和EGJ癌患者，应考虑通过聚合酶链反应(PCR)检测MSI或通过IHC检测MMR。¹²对福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)组织进行检测，根据CAP DNA错配修复生物标志物报告指南，结果应判读为MSI-高(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)。¹³ MMR或MSI检测只能在CLIA批准的实验室进行。MSI-H或dMMR肿瘤患者应转诊至遗传学医生，以便在适当的临床背景下进行进一步评估。

MMR解读

- ◇ MMR蛋白的核表达无损失：无dMMR证据（MSI-H的低概率）
- ◇ 一种或多种MMR蛋白的核表达缺失：dMMR

MSI解读

- ◇ MSI-稳定(MSS)
- ◇ MSI-低(MSI-L)
 - 1%-29%的标记物表现出不稳定性
 - 5个单核苷酸标志物中的1个表现出不稳定性
- ◇ MSI-H
 - ≥30%的标记物表现出不稳定性
 - 5个单核苷酸标志物中的2个或更多表现出不稳定性

PD-L1检测

- 可考虑在适合接受PD-1抑制剂治疗的局部晚期、复发性或转移性食管癌和EGJ癌患者中进行PD-L1检测。应使用FDA批准的用于FFPE组织的伴随诊断检测来识别接受PD-1抑制剂治疗的患者。PD-L1检测应仅在CLIA批准的实验室进行。
- 食管癌和EGJ癌中PD-L1蛋白表达的评估
 - 这是一种使用抗PD-L1抗体的定性免疫组化法，用于检测来自食管癌或EGJ癌的FFPE组织中的PD-L1蛋白。PD-L1染色玻片上必须有至少100个肿瘤细胞，才能认为标本足以进行PD-L1评价。如果联合阳性评分(CPS)≥1，则认为标本有PD-L1表达。CPS是PD-L1染色细胞（即肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞）的数量除以存活肿瘤细胞的总数，乘以100。

I. PCR 检测MSI和IHC检测MMR蛋白，这两种方法检测由dMMR功能引起的不同生物学效应。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

续
参考文献



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

病理学评估和生物标志物检测原则



二代测序(NGS):

- 目前，曲妥珠单抗、ⁱ雷莫芦单抗和帕博利珠单抗^m三种靶向治疗药物已被FDA批准用于食管癌和EGJ癌。曲妥珠单抗基于HER2阳性检测。帕博利珠单抗是基于PCR检测MSI、IHC检测MMR、CPS检测PD-L1表达或NGS检测高肿瘤突变负荷(TMB)。FDA批准将选定的TRK抑制剂治疗NTRK基因融合阳性实体瘤。当可用于检测的组织有限，或患者无法接受传统活检时，序贯检测单一生物标志物或使用有限的分子诊断组合可能会迅速耗尽样本。在这些情况下，在CLIA批准的实验室通过经验证的NGS检测进行的全面基因组分析可用于鉴别HER2扩增、MSI、MMR突变、TMB和NTRK基因融合。需要注意的是，NGS有几个固有的局限性，因此在可能的情况下，应首先使用金标准检测（IHC/FISH/靶向PCR），如果有足够的组织可用，可考虑进行额外的NGS检测。

液体活检^{14,15}

- 实体瘤的基因组改变可以通过评估血液中的循环肿瘤DNA(ctDNA)来识别，因此是一种“液体活检”形式。液体活检更常用于晚期疾病患者的疾病随访和管理。检测食管癌和EGJ癌DNA脱落的突变/改变可以确定治疗反应谱改变的靶向改变或克隆的进化。因此，对于某些患者，可以考虑在CLIA批准的实验室中使用经验证的基于NGS的全面基因组图谱分析进行检测。应谨慎解释阴性结果，因为这并不排除肿瘤突变或扩增的存在。

I. FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的适合替代品。

M. 见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



病理学评估和生物标志物检测原则

参考文献

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

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

手术原则

- 术前应通过胸部和腹部CT扫描、全身FDG-PET（首选综合FDG-PET/CT）和EUS进行临床分期，评估可切除性。
- 在开始治疗前，应由食管外科医生评估所有患者接受食管切除术的生理承受能力。¹对所有生理上符合要求且食管可切除（距环咽 > 5 cm）的患者均应考虑食管切除术。
- **Siewert分型：**
 - 应在所有EGJ腺癌患者中评估Siewert肿瘤类型。^{2,3}
 - ◇ **Siewert I型：**食管下段腺癌，肿瘤中点位于解剖EGJ上方1 cm-5 cm内。
 - ◇ **Siewert II型：**真正的贲门癌，肿瘤中点在EGJ上方1 cm和下方2 cm内。
 - ◇ **Siewert III型：**贲门下癌，肿瘤中点位于EGJ下方2 cm-5 cm之间，浸润EGJ和食管下段。
 - Siewert I型和II型的治疗如NCCN食管癌和EGJ癌指南所述，可采用多种手术方法。
 - Siewert III型病变被视为胃癌，因此应遵循NCCN胃癌指南。在某些情况下，可能需要额外的食管切除术以获得足够的切缘。^{2, 4, 5}
- 腹腔镜检查可用于选择患者，以检查影像学隐匿性转移性病变，尤其是**Siewert II和III**肿瘤患者。¹
- 腹腔细胞学检查阳性（在无可见腹膜植入物的情况下进行）与不良预后相关，被定义为**M1**疾病。在晚期肿瘤患者中，临床**T3**或**N +** 疾病应考虑腹腔镜分期并进行腹腔冲洗。
- 距环咽肌 < 5 cm的颈段或颈胸段食管癌应行根治性放化疗。
- **可切除的食管癌或EGJ癌：**
 - T1a期肿瘤，定义为累及粘膜但未侵犯粘膜下层的肿瘤，可考虑进行EMR + 消融，或在有经验的中心进行食管切除术。⁶⁻¹⁰
 - 粘膜下层(T1b)或更深部位的肿瘤可通过食管切除术治疗。
 - T1-T3肿瘤即使有区域淋巴结转移（N+），也可切除，尽管包块大；多站淋巴管受累是手术的相对禁忌症，应结合年龄和体能状态考虑。
 - 累及心包、胸膜或膈肌的T4a肿瘤可切除。
- **不可切除的食管癌：**
 - 累及心脏、大血管、气管或包括肝脏、胰腺、肺和脾脏在内的邻近器官的cT4b肿瘤不可切除。
 - 大多数多站、巨大肿大淋巴结患者应视为不可切除，但淋巴结受累应结合其他因素（包括年龄、体能状态和治疗反应）考虑。
 - EGJ和锁骨上淋巴结受累的患者应视为不可切除。
 - 有远处（包括非区域淋巴结）转移（IV期）的患者不可切除。

续

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献

ESOPH-C

1 / 3



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

手术原则

- 食管切除术的手术方法取决于肿瘤的位置、可用导管的选择，外科医生的经验和偏好以及患者的意愿。
- 在诱导治疗期间，对于吞咽不畅无法维持营养的患者，首选食管扩张或安置空肠造口管（J管），优于胃造瘘术（这可能会损害手术重建所需的管状胃的完整性）。
- 可切除食管癌或EGJ癌的手术方式：
 - Ivor Lewis食管胃切除术（经腹 + 经右侧手术）
 - McKeown食管胃切除术（经右胸 + 经腹 + 颈部吻合术）
 - 微创Ivor Lewis食管胃切除术（腹腔镜 + 经右胸小切口术）^{11,12}
 - 微创McKeown食管胃切除术（右侧胸腔镜 + 经腹小切口/腹腔镜 + 颈部吻合术）
 - 经裂孔食管胃切除术（经腹 + 颈部吻合术）
 - 机器人微创食管胃切除术
 - 经左胸或胸腹联合入路，并胸或颈部吻合
- 可重建的管道：
 - 胃（首选）
 - 结肠
 - 空肠
- 淋巴结清扫术：¹³
 - 标准
 - 扩大（en-bloc术式）
- 在接受食管切除术而未接受诱导放化疗的患者中，应切除至少**15**个淋巴结并进行评估，以达到充分的淋巴结分期。术前放化疗后的最佳淋巴结数量尚不清楚，尽管建议进行相似的淋巴结切除。¹⁴
- 根治性放化疗后发生局限性、可切除食管癌的患者，如果无远处转移，可以考虑食管切除术。¹⁵
- 潜在可切除食管癌患者应接受多学科评估。食管切除术、**EMR**和其他消融技术应由经验丰富的外科医生和内镜医师在大型食管疾病诊疗中心进行。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[参考文献](#)

ESOPH-C
2 / 3



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



手术原则

参考文献

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

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

临床试验：**NCCN**认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

遗传风险评估原则 食管和食管胃结合部(EGJ)癌

高危综合征的进一步风险评估标准:

- 对于已知患有与食管癌和EGJ癌症相关的高风险综合征的个体，建议转诊至癌症遗传学医生处。
- 虽然发病年龄早，但患有相同或相关癌症的多个家庭成员，以及患有多原发癌的个体都是遗传性肿瘤的征象，目前尚无食管癌和EGJ癌症风险评估的参考指南。

与食管癌和EGJ癌风险增加相关的遗传性癌症易感综合征

- **食管癌、胼胝形成伴非表皮松解性掌跖角化病(PPK)和Howel-Evans综合征^{1,2}**
 - 胼胝形成伴食管癌(TEC)是一种非常罕见的疾病，具有常染色体显性遗传模式，由RHBDF2基因的种系突变引起。生殖系RHBDF2突变的个体患食管SCC的风险增加。PPK分为掌跖皮肤增厚的弥漫性、点状或局灶性。非表皮松解性PPK与食管中段和远端SCC的高风险相关。
- **家族性Barrett食管³**
 - 家族性Barrett食管(FBE)包括食管腺癌和EGJ。Barrett食管的发生与胃食管反流病(GERD)密切相关。FBE可能与一个或多个常染色体遗传显性易感等位基因有关。已经确定了几个候选基因，但尚未验证。
- **Bloom综合征⁴**
 - Bloom综合征(BS)的特征是15q26.1的BLM基因突变，并且与所有细胞中姐妹染色单体交换率显著升高相关。染色体四分位断裂可用于诊断患有BS的个体，这些个体通常在幼年时受到急性髓性白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)或淋巴样肿瘤的影响，但也可用于诊断20岁后影响许多器官（包括食管SCC）的癌症。
- **Fanconi贫血^{1,2}**
 - 参与Fanconi贫血(FA)的基因包括FA互补组A-E，FA-A(FANCA)位于16q24.3；FA-B(FANCB)，位点未知；FA-C(FANCC)位于9q22.3；FA-D(FANCD)位于3p26-p22；FA-E(FANCE)，位点未知。FANCA和FANCC的突变已被确定。FA患者通过全血细胞减少、染色体断裂和血液学异常（包括贫血、出血和容易瘀伤）进行诊断。核型分析不能识别FA患者，但用丝裂霉素C增强染色体断裂可以识别纯合子。

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

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

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

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

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

遗传风险评估原则 食管和食管胃结合部(EGJ)癌

筛选建议

对于患有遗传性癌症倾向综合征的患者，应考虑筛查上消化道内镜检查和活检筛查，如下所示。

综合征	基因	遗传模式	筛选建议
食管癌、胼胝形成 伴非表皮松解性掌跖 角化病 (PPK) 和Howel-Evans综合征 ^{1,2}	<i>RHBDF2</i>	常染色体显性遗传	建议对 20岁 以后的胼胝形成家系成员进行上消化道内 镜筛查。
家族性Barrett食管(FBE) ³	候选基因尚未证实	常染色体显性遗传	- 对于GERD患者，尤其是40岁以上的白人男性，应确定Barrett食管、食管腺癌或EGJ腺癌的潜在家族史。 - 建议对40岁以后的FBE家系成员通过上消化道内镜筛查Barrett食管，尤其是个体有GERD病史时。
Bloom综合征(BS) ⁴	<i>BLM/RECQL3</i>	常染色体隐性遗传	可考虑在 20岁 后进行GERD筛查（伴或不伴内镜检查）以筛查早 期癌症。
Fanconi贫血(FA) ^{1,2}	<i>FANCD1</i> 、 <i>BRCA2</i> 、 <i>FANCN(PALB2)</i>	常染色体隐性遗传	食管内窥镜检查可被视为FA患者的筛查策略。

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

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

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

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

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A类**。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



食管胃癌多学科治疗原则

1类证据支持综合治疗对局部食管胃癌患者有效的观点。^{1,2,3} NCCN专家组坚信，鼓励所有参与这组患者治疗的所有学科成员共同制定多学科治疗决策。

当满足以下条件时，局限性食管胃癌患者的综合治疗模式可以获得最佳效果：

- 相关机构和相关学科的个人，应定期共同分析患者的详细数据。鼓励经常举行会议（每周一次或每两周一次）。
- 在每次会议上，应鼓励所有相关学科参加，这些学科可能包括：肿瘤外科、肿瘤内科、消化内科、放疗科、放射科和病理科。此外，营养科、社工、护士、姑息治疗科和其他支持学科的存在也是可取的。
- 所有长期治疗策略最好在明确肿瘤分期后制定，但理想情况下是在进行任何治疗之前。
- 对真实的医学数据进行联合分析比阅读报告能更有效的制定合理的治疗决策。
- 多学科团队对个体患者的共识建议的简要记录可能证明是有用的。
- 多学科专家组提出的建议可被视为对患者主要治疗医师组的建议。
- 对整个多学科团队来说，在治疗后再次分析选定的患者结果，可能是一种有效的学习方法。
- 强烈建议在多学科会议期间定期对相关文献进行正规的复习。

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

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

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

ESOPH-E

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A类**。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



系统性全身治疗原则

- 晚期食管癌和EGJ腺癌、食管鳞状细胞癌和胃腺癌推荐的系统性全身治疗方案可以互换使用（除非另有说明）。
- 应根据体能状态(PS)、合并症和毒性反应选择治疗方案。
- HER2过表达阳性腺癌的一线化疗应加用曲妥珠单抗。
- 晚期患者首选双药细胞毒方案，因为毒性较低。三药细胞毒方案应仅用于PS良好且可接受定期毒性评估的身体条件可耐受的患者。
- 有证据支持毒性更小而不影响疗效时，可首选改良的1类方案或使用2A或2B类方案（如果有指征）。¹
- 任何不是从1类证据得出的方案的剂量和时间表都是一个建议，应根据具体情况进行适当修改。
- 允许根据药物的可获得性、用药习惯和禁忌症使用细胞毒素的替代组合和给药计划。
- 术前放化疗是胸段食管局限性腺癌或EGJ的首选治疗方案。²围手术期化疗是食管远端和EGJ的替代方案。^{3,4}
- 在辅助治疗情况下，完成化疗或放化疗后，应随访患者的任何治疗相关的远期并发症。

脚注

a FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的适合替代品。

参考文献

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

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

续

ESOPH-F
1/17



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则

术前放化疗 (输注型氟尿嘧啶 ^b 可替换为卡培他滨)
首选方案 • 紫杉醇 + 卡铂 (1类) ¹ • 氟尿嘧啶 ^b + 奥沙利铂 (1类) ^{2,3}
其他推荐方案 • 氟尿嘧啶 + 顺铂 (1类) ^{4,5} • 伊立替康 + 顺铂 (2B类) ⁶ • 紫杉醇 + 氟尿嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨) (2B类) ⁷

围手术期化疗 (仅适用于胸段食管腺癌或EGJ)
首选方案 • 氟尿嘧啶 ^b 、亚叶酸钙、奥沙利铂 + 多西他赛(FLOT) ⁸ (1类) ^c • 氟尿嘧啶 + 奥沙利铂 ^{b,d}
其他推荐方案 • 氟尿嘧啶 + 顺铂 (1类) ⁹

术前化疗 (仅适用于胸段食管腺癌或EGJ)
• 氟尿嘧啶 + 顺铂 (2B类) ¹⁰

^b亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。根据可获得性，这些方案可与或不与亚叶酸联合使用。关于甲酰四氢叶酸短缺的重要信息，请见讨论。

^c由于毒性反应，三药方案仅推荐用于部分身体条件适宜的患者。

^d该方案和给药计划的使用是基于已发表文献和临床实践的推断。

^e见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

^f在这种情况下，顺铂不能与奥沙利铂互换使用。

抗癌药物的选择、给药和相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性以及个体患者的差异、既往治疗、营养状况和合并症，通常需要调整药物剂量和给药计划并开始支持性治疗干预。因此，抗癌药物的最佳给药需要有丰富的抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理经验的医疗团队给予。

根治性放化疗 (输注型氟尿嘧啶可替换为卡培他滨)
首选方案 • 紫杉醇 + 卡铂 ¹ • 氟尿嘧啶 + 奥沙利铂 (1类) ^{2,3} • 氟尿嘧啶 + 顺铂 (1类) ¹¹
其他推荐方案 • 顺铂联合多西他赛或紫杉醇 ¹²⁻¹⁴ • 伊立替康 + 顺铂 (2B类) ⁶ • 紫杉醇 + 氟尿嘧啶 (氟尿嘧啶或卡培他滨) (2B类) ⁷

术后治疗
首选方案 • 纳武单抗仅在术前放化疗、R0切除和残留病变后使用 (1类) ^{e, 15}
其他推荐方案 • 卡培他滨 + 奥沙利铂 ^{f, 16} • 氟尿嘧啶 + 奥沙利铂 ^f

术后放化疗
• 氟尿嘧啶化放疗前后使用氟尿嘧啶 (输注氟尿嘧啶或卡培他滨) ¹⁷

续

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献
ESOPH-F
2 / 17



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



系统性全身治疗原则

不可切除的局部晚期、复发性或转移性疾病的系统性全身治疗（不适合局部治疗）

一线治疗

- 由于毒性较低，奥沙利铂通常优于顺铂。

首选方案

• HER2过表达阳性腺癌^a

氟嘧啶（氟尿嘧啶^b或卡培他滨） + 奥沙利铂 + 曲妥珠单抗^a

氟嘧啶（氟尿嘧啶^b或卡培他滨） + 顺铂 + 曲妥珠单抗（1类）^{a,18}

• HER2过表达阴性^a

氟嘧啶（氟尿嘧啶^b或卡培他滨）、奥沙利铂 + 纳武单抗(PD-L1 CPS≥5)仅用于腺癌（1类）^{e, h, 19}

氟尿嘧啶（氟尿嘧啶^b或卡培他滨）、奥沙利铂 + 纳武单抗(PD-L1 CPS 1-4)，仅用于腺癌（2B类）^{e, h, 19}

氟嘧啶（氟尿嘧啶^b或卡培他滨）、奥沙利铂 + 帕博利珠单抗(PD-L1 CPS≥10)用于治疗腺癌或鳞状细胞癌^{h, 20}

氟嘧啶（氟尿嘧啶^b或卡培他滨）、奥沙利铂 + 帕博利珠单抗(PD-L1 CPS 1-9)仅用于腺癌（2B类）^{e, h, 20}

氟嘧啶（氟尿嘧啶^b或卡培他滨）、顺铂 + 帕博利珠单抗(PD-L1 CPS≥10)（1类）用于治疗腺癌或鳞状细胞癌^{h, 20}

氟嘧啶（氟尿嘧啶^b或卡培他滨）、顺铂 + 帕博利珠单抗(PD-L1 CPS 1-9)仅用于腺癌（2B类）^{e, h, 20}

氟嘧啶（氟尿嘧啶^b或卡培他滨） + 奥沙利铂用于治疗腺癌或鳞状细胞癌²¹⁻²³

氟嘧啶（氟尿嘧啶^b或卡培他滨） + 顺铂用于治疗腺癌或鳞状细胞癌^{21,24-26}

其他推荐方案

• HER2过表达阳性腺癌^a

氟嘧啶（氟尿嘧啶^b或卡培他滨） + 顺铂 + 曲妥珠单抗^a + 帕博利珠单抗^{e, h, 27}

氟嘧啶（氟尿嘧啶^b或卡培他滨） + 奥沙利铂 + 曲妥珠单抗^a + 帕博利珠单抗^{e, h, 27}

• 氟尿嘧啶^{b,i} + 伊立替康^{j,28}

• 紫杉醇联合或不联合顺铂或卡铂^{j,29-33}

• 多西他赛联合或不联合顺铂^{j,34-37}

• 氟尿嘧啶^{j, 25,38,39}（氟尿嘧啶^b或卡培他滨）

• 多西他赛、顺铂或奥沙利铂 + 氟尿嘧啶^{b, j, 40, 41}

• 多西他赛、卡铂 + 氟尿嘧啶（2B类）^{j, 42}

^a FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的适合替代品。

^b 亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。根据可获得性，这些方案可与或不与亚叶酸联合使用。关于甲酰四氢叶酸短缺的重要信息，请见讨论。

^e 见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

^g 见病理评估原则和生物标志物检测原则(ESOPH-B)。

^h 如果在接受检查点抑制剂治疗期间无既往肿瘤进展。

ⁱ 在含伊立替康的治疗方案中，卡培他滨不能与氟尿嘧啶互换使用。

^j 对于HER2过表达阳性腺癌，应在一线化疗的基础上加用曲妥珠单抗。FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗适当的替代品。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

续

参考文献

ESOPH-F

3 / 17



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则

不可切除的局部晚期、复发性或转移性疾病的全身治疗（不适合局部治疗）

二线或后续治疗 取决于既往治疗和PS
首选方案 - 纳武单抗治疗食管鳞状细胞癌（1类）^{e,h,43} - 帕博利珠单抗^{e, h} - 作为食管鳞状细胞癌二线治疗，根据CPS，PD-L1表达水平≥10（1类）⁴⁴ - 雷莫芦单抗 + 紫杉醇用于治疗腺癌（EGJ腺癌为1类；食管腺癌为2A类）⁴⁵ - Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki 治疗HER2过度表达阳性腺癌⁴⁶ - 多西他赛（1类）^{36,37} - 紫杉醇（1类）^{31,33,47} - 伊立替康（1类）⁴⁷⁻⁵⁰ - 氟尿嘧啶、伊立替康 + 氟尿嘧啶^{48,51,52} - 三氟尿苷和替吡嘧啶用于EGJ腺癌三线或后续治疗（1类）⁵³
其他推荐方案 - 雷莫芦单抗治疗腺癌（EGJ腺癌为1类；食管腺癌为2A类）⁵⁴ - 伊立替康 + 顺铂^{22,55} - 氟尿嘧啶 + 伊立替康 + 雷莫芦单抗用于治疗腺癌^{b,i,56} - 伊立替康 + 雷莫芦单抗治疗腺癌⁵⁷ - 多西他赛 + 伊立替康（2B类）⁵⁸
在某些情况下有用 - 恩曲替尼或拉罗替尼用于NTRK基因融合阳性肿瘤^{59,60} - 帕博利珠单抗^{e,h}用于MSI-h或dMMR肿瘤⁶¹⁻⁶³ - 帕博利珠单抗^{e,h}用于高TMB（≥10个突变/兆碱基）肿瘤⁶⁴

^b亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。根据可获得性，这些方案可与或不与亚叶酸联合使用。关于甲酰四氢叶酸短缺的重要信息，请见讨论。

^e见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

^h如果在接受检查点抑制剂治疗期间无既往肿瘤进展。

ⁱ在含伊立替康的治疗方案中，卡培他滨不能与氟尿嘧啶互换使用。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

续

参考文献
ESOPH-F
4 / 17



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则-方案和给药计划^k



术前放化疗首选方案

紫杉醇 + 卡铂

紫杉醇50 mg/m² IV d1

卡铂AUC 2 IV d1

每周一次，持续5周¹

氟尿嘧啶^b + 奥沙利铂

奥沙利铂85 mg/m² IV, d1

亚叶酸400 mg/m², d1

氟尿嘧啶400 mg/m² IV推注, d1

氟尿嘧啶800 mg/m² IV连续输注24小时，每日一次，
d1和d2

每14天一个疗程，共3个疗程，同步放疗^{2, 1}

氟尿嘧啶300 mg/m² IV连续输注，每日24小时，每周
4天（96小时）

奥沙利铂85 mg/m² IV给药2小时，d1，每14天为一个
疗程，共3个疗程，同步放疗⁶⁵

卡培他滨 + 奥沙利铂

奥沙利铂85 mg/m² IV, d1、d15和d29, 给药3次

卡培他滨625 mg/m² PO BID, d1-
5，每周一次，持续5周⁶⁶

其他推荐方案

氟尿嘧啶 + 顺铂

顺铂75-100 mg/m² IV, d1和d29;

氟尿嘧啶750-1000 mg/m² IV, 24小时内连续输注, d1-
4和d29-32，每35天为一个疗程⁴

顺铂15 mg/m² IV每日一次，d1-5

氟尿嘧啶800 mg/m² IV连续输注24小时，每日一次，
d1-5
每21天为一个疗程，共2个疗程⁵

卡培他滨 + 顺铂

顺铂 30 mg/m² IV, d1

卡培他滨 800 mg/m² PO BID, d1-5，每周一次，持
续5周⁶⁷

伊立替康 + 顺铂

伊立替康65 mg/m² IV,

d1、8、22、29

顺铂30 mg/m² IV, d1、8、22、29⁶

其他推荐方案-续

紫杉醇 + 氟尿嘧啶

紫杉醇45-50 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶300 mg/m² IV, d1-5，每周一次, 连续
输注，持续5周⁷

紫杉醇45-50 mg/m² IV, d1

卡培他滨625-825 mg/m² PO BID, d1-5, 每周一次，持续5
周⁷

^b亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。根据可获得性，这些方案可与或不与亚叶酸联合使用。关于甲酰四氢叶酸短缺的重要信息，请见讨论。

^k全身治疗方案的给药和方案是基于已发表文献和临床实践的推断。

^l该方案可根据患者具体情况进行个体化和/或减弱使用。

抗癌药物的选择、给药和相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性以及个体患者的差异、既往治疗、营养状况和合并症，通常需要调整药物剂量和给药计划并开始支持性治疗干预。因此，抗癌药物的最佳给药需要有丰富的抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理经验的医疗团队给予。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌



系统性全身治疗原则-方案和给药计划

围手术期化疗（仅针对胸段食管或EGJ腺癌）

首选方案

氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂 + 多西他赛（FLOT）^b

（术前4个疗程和术后4个疗程）

氟尿嘧啶**2600 mg/m² IV**持续输注24小时,d1

亚叶酸**200 mg/m² IV**, d1

奥沙利铂**85 mg/m² IV**, d1

多西他赛**50 mg/m² IV**, d1,

每14天为一个疗程⁸

氟尿嘧啶 + 奥沙利铂^b

（术前3个疗程和术后3个疗程）

奥沙利铂**85 mg/m² IV**, d1

亚叶酸**400 mg/m² IV**, d1

氟尿嘧啶**400 mg/m² IV**推注, d1

氟尿嘧啶**1200 mg/m² IV**连续输注24小时, 每日一次,

d1-2

每14天为一个疗程²²

奥沙利铂**85 mg/m² IV**, d1^b

亚叶酸**200 mg/m² IV**, d1

氟尿嘧啶**2600 mg/m² IV**持续输注24小时,d1

每14天为一个疗程²¹

卡培他滨**1000 mg/m² PO BID**, d1-14

奥沙利铂**130 mg/m² IV**, d1

每21天为一个疗程²³

b.亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。根据可获得性, 这些方案可与或不与亚叶酸联合使用。关于甲酰四氢叶酸短缺的重要信息, 请见讨论。

k.全身治疗方案的给药和方案是基于已发表文献和临床实践的推断。

抗癌药物的选择、给药和相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性以及个体患者的差异、既往治疗、营养状况和合并症, 通常需要调整药物剂量和给药计划并开始支持性治疗干预。因此, 抗癌药物的最佳给药需要有丰富的抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理经验的医疗团队给予。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

术前化疗

（仅适用于胸段食管腺癌或EGJ）

氟尿嘧啶 + 顺铂

氟尿嘧啶**1000 mg/m² IV**连续输注24小时, 每日一次,

d1-4

顺铂**80 mg/m² IV**, d1

每21天为一个疗程, 术前为2个疗程¹⁰

续

参考文献

ESOPH-F

6 / 17



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则-方案和给药计划

根治性放化疗（非手术）

首选方案

紫杉醇 + 卡铂

紫杉醇50 mg/m² IV, d1

卡铂AUC 2 IV, d1

每周一次，持续5周¹

氟尿嘧啶 + 奥沙利铂b

奥沙利铂85 mg/m² IV, d1、15、29, 给药3次

氟尿嘧啶180 mg/m² IV每日一次, d1-33³

奥沙利铂85 mg/m² IV, d1

亚叶酸400 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶400 mg/m² IV推注, d1

氟尿嘧啶800 mg/m² IV连续输注24小时, 每日一次, d1-2

每14天为一个疗程, 共3个疗程, 联合放疗

随后3个疗程不进行放疗²

卡培他滨 + 奥沙利铂

奥沙利铂85 mg/m² IV, d1、15、29, 给药3次

卡培他滨625 mg/m² PO BID, d1-5, 每

周一次, 持续5周⁶⁵

氟尿嘧啶 + 顺铂

顺铂75–100 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶750–1000 mg/m² IV连续输注

每天24小时, d1-4

每28天为一个疗程, 同步进行2个疗程的放疗, 随后为2个疗程的非同步¹¹

卡培他滨 + 顺铂

顺铂30 mg/m² IV, d1

卡培他滨800 mg/m² PO BID, d1-5, 每周一次, 持续5

周⁶⁷

其他推荐方案

紫杉醇 + 顺铂

紫杉醇60 mg/m² IV, d1、

8、15、22

顺铂75 mg/m² IV, d1

给以1个疗程¹²

多西他赛60 mg/m² IV, d1、d22

顺铂60–80 mg/m² IV, d1、d22

给以1个疗程¹³

多西他赛20-30 mg/m² IV, d1

顺铂20-30 mg/m² IV, d1

每周一次, 持续5周¹⁴

伊立替康 + 顺铂²

伊立替康65 mg/m² IV

d1、8、22、29

顺铂30 mg/m² IV

d1、8、22、29⁶

其他推荐方案-续

紫杉醇 + 氟尿嘧啶

紫杉醇45-50 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶300 mg/m² IV, d1-5,

每周一次, 持续5周⁷

紫杉醇45-50 mg/m² IV, d1

卡培他滨625-825 mg/m² PO BID, d1-5

每周一次, 持续5周⁷

b亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。根据可获得性, 这些方案可与或不与亚叶酸联合使用。关于甲酰四氢叶酸短缺的重要信息, 请见讨论。

k全身治疗方案的给药和方案是基于已发表文献和临床实践的推断。

抗癌药物的选择、给药和相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性以及个体患者的差异、既往治疗、营养状况和合并症, 通常需要调整药物剂量和给药计划并开始支持性治疗干预。因此, 抗癌药物的最佳给药需要有丰富的抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理经验的医疗团队给予。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

续

参考文献
ESOPH-F
7 / 17



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则-方案和给药计划

首选术后治疗

纳武单抗

纳武单抗**240 mg IV**，每14天一次，持续16周
随后纳武单抗**480 mg**，每28天一次
最长治疗持续时间为1年¹⁵

其他推荐方案

卡培他滨 + 奥沙利铂

卡培他滨**1000 mg/m² PO BID**，d1-14
奥沙利铂**130 mg/m² IV**，d1
每21天为一个疗程¹⁶

氟尿嘧啶 + 奥沙利铂

奥沙利铂**85 mg/m² IV**，d1
亚叶酸**400 mg/m² IV**，d1
氟尿嘧啶**400 mg/m² IV**推注，d1-2
氟尿嘧啶**1200 mg/m² IV**连续输注24小时
每14天为一个疗程²²

奥沙利铂**85 mg/m² IV**，d1
亚叶酸**200 mg/m² IV**，d1
氟尿嘧啶**2600 mg/m² IV**持续输注24小时，d1
每14天为一个疗程²¹

b亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。根据可获得性，这些方案可与或不与亚叶酸联合使用。关于甲酰四氢叶酸短缺的重要信息，请见讨论。

e见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

k全身治疗方案的给药和方案是基于已发表文献和临床实践的推断。

术后化疗

(仅适用于EGJ腺癌)

专家组确认0116

试验^{17,67}是术后调整化疗策略的基础。但是，由于对毒性的担忧，专家组未推荐本试验中指定的细胞毒性药物的剂量和给药计划。专家组建议进行以下修改：

氟尿嘧啶^b

放化疗前2个疗程和放化疗后4个疗程

亚叶酸**400 mg/m² IV**，d1

氟尿嘧啶**400 mg/m² IV**推注，d1

氟尿嘧啶**1200 mg/m² IV**连续输注24小时，d1-2

每14天为一个疗程

同步放疗

氟尿嘧啶**200–250 mg/m² IV**连续输注24小时，每日一次，d1-5
每周一次，持续5周⁶⁹

卡培他滨

放化疗前1个疗程和放化疗后2个疗程

卡培他滨**750-1000 mg/m² PO BID**，d1-14

每21天为一个疗程⁷⁰

同步放疗

卡培他滨**625-825 mg/m² PO BID**，d1-5

每周一次，持续5周⁷¹

抗癌药物的选择、给药和相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性以及个体患者的差异、既往治疗、营养状况和合并症，通常需要调整药物剂量和给药计划并开始支持性治疗干预。因此，抗癌药物的最佳给药需要有丰富的抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理经验的医疗团队给予。

续

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献

ESOPH-F

8 / 17



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则-方案和给药计划

转移性或局部晚期癌症的全身治疗（不适用局部治疗）

一线治疗

曲妥珠单抗^a联合化疗

（方案列表见ESOPH-F[3/16]）

第一周期曲妥珠单抗8 mg/kg IV负荷剂量，d1

然后曲妥珠单抗6 mg/kg IV，每21天一次¹⁸

或第一周期曲妥珠单抗6 mg/kg IV负荷剂量，d1

然后4 mg/kg IV，每14天一次

首选方案

氟嘧啶 + 奥沙利铂^b

奥沙利铂85 mg/m² IV，d1

亚叶酸400 mg/m² IV，d1

氟尿嘧啶400 mg/m² IV推注，d1

氟尿嘧啶1200 mg/m² IV连续输注24小时，每日一次，d1-2

每14天为一个疗程²²

奥沙利铂85 mg/m² IV，d1

亚叶酸200 mg/m² IV，d1

氟尿嘧啶2600 mg/m² IV持续输注24小时，d1

每14天为一个疗程²¹

卡培他滨1000 mg/m² PO BID，d1-14

奥沙利铂130 mg/m² IV，d1

每21天为一个疗程²³

卡培他滨625 mg/m² PO BID，d1-14m

奥沙利铂85 mg/m² IV，d1

每21天为一个疗程⁷²

^a FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的适合替代品。

^b 亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。根据可获得性，这些方案可与或不与亚叶酸联合使用。对于重要关于甲酰四氢叶酸短缺的信息，请见讨论。

^e 见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

抗癌药物的选择、给药和相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性以及个体患者的差异、既往治疗、营养状况和合并症，通常需要调整药物剂量和给药计划并开始支持性治疗干预。因此，抗癌药物的最佳给药需要有丰富的抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理经验的医疗团队给予。

首选方案-继续

氟尿嘧啶 + 顺铂

顺铂 75-100 mg/m² IV，d1

氟尿嘧啶750-1000 mg/m² IV连续输注24小时，d1-4
每28天为一个疗程²⁴

顺铂50 mg/m² IV，d1

亚叶酸200 mg/m² IV，d1

氟尿嘧啶2000 mg/m² IV连续输注24小时，d1
每14天为一个疗程^{21,25}

顺铂80 mg/m² IV，d1

卡培他滨1000 mg/m² PO BID，d1-14

每21天为一个疗程²⁶

首选方案-继续

氟嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂 + 纳武单抗^{e,i}

（仅用于腺癌）

纳武单抗 360 mg IV，d1

卡培他滨1000 mg/m² PO BID，d1-14

奥沙利铂130 mg/m² IV，d1

每21天为一个疗程¹⁹

纳武单抗 240 mg IV，d1

奥沙利铂85 mg/m² IV，d1

亚叶酸400 mg/m² IV，d1

氟尿嘧啶400 mg/m² IV推注，d1

氟尿嘧啶1200 mg/m² IV连续输注24小时，每日一次，d1-2

每14天为一个疗程¹⁹

[“首选方案”一线治疗列表见下](#)

[页（ESOPH-F 10/16）](#)

ⁱ如果在检查点抑制剂治疗期间无既往肿瘤进展。

^k全身治疗方案的给药和方案是基于已发表文献和临床实践的推断。

^m根据共识意见，专家组修订了GO2试验C级中研究的剂量和给药计划。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献

ESOPH-F

9 / 17



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则-方案和给药计划

转移性或局部晚期癌症的全身治疗（不适用局部治疗）

一线治疗

首选方案-续

氟尿嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、奥沙利铂 + 帕博利珠单抗^{e,i}

帕博利珠单抗 200 mg IV

每21天一次，最长持续2年

卡培他滨1000 mg/m² PO BID, d1-14

奥沙利铂130 mg/m² IV, d1

每21天为一个疗程，最多6个疗程（共18周）

帕博利珠单抗 200 mg IV

每21天一次，最长持续2年

奥沙利铂85 mg/m² IV, d1

亚叶酸400 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶400 mg/m² IV推注, d1

氟尿嘧啶1200 mg/m² IV连续输注24小时，每日一次，
d1-2

每14天为一个疗程，最多9个疗程（共18周）

氟尿嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）、顺铂 + 帕博利珠单抗^{e,i}

帕博利珠单抗200 mg IV,

每21天一次，持续2年

顺铂80 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶800 mg/m² IV连续输注

24小时, d1-5

每21天为一个疗程，最多6个疗程²⁰

帕博利珠单抗200 mg IV

每21天一次，持续2年

顺铂80 mg/m² IV, d1

卡培他滨1,000 mg/m² PO, 每日两次, d1-14

每21天为一个疗程，最多6个疗程（共18周）

e见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

i如果在检查点抑制剂治疗期间无既往肿瘤进展。

k全身治疗方案的给药和方案是基于已发表文献和临床实践的推断。

抗癌药物的选择、给药和相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性以及个体患者的差异、既往治疗、营养状况和合并症，通常需要调整药物剂量和给药计划并开始支持性治疗干预。因此，抗癌药物的最佳给药需要有丰富的抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理经验的医疗团队给予。

续

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献

ESOPH-F

10 / 17



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则-方案和给药计划

转移性或局部晚期癌症的全身治疗（不适用局部治疗）

一线治疗-续

其他推荐方案

曲妥珠单抗 + 帕博利珠单抗联合氟尿嘧啶 + 奥沙利铂或顺铂（仅用于HER2过表达阳性腺癌）

第一周期曲妥珠单抗8 mg/kg IV负荷剂量，d1，然后曲妥珠单抗6 mg/kg IV，每21天一次¹⁸
或第一周期曲妥珠单抗6 mg/kg IV负荷剂量，d1，然后4 mg/kg IV，每14天一次

帕博利珠单抗200 mg IV，d1

每3周一次
or
帕博利珠单抗400 mg IV，d1
每6周一次²⁷

其他推荐方案-续

氟尿嘧啶 + 奥沙利铂^b

奥沙利铂85 mg/m² IV，d1
亚叶酸400 mg/m² IV，d1
氟尿嘧啶400 mg/m² IV推注，d1
氟尿嘧啶1200 mg/m² IV连续输注24小时，每日一次，d1-2
每14天为一个疗程²²

奥沙利铂85 mg/m² IV，d1

亚叶酸200 mg/m² IV，d1
氟尿嘧啶2600 mg/m² IV持续输注24小时，d1
每14天为一个疗程²¹

卡培他滨1000 mg/m² PO BID，d1-14

奥沙利铂130 mg/m² IV，d1
每21天为一个疗程²³

卡培他滨625 mg/m² PO BID，d1-14^m

奥沙利铂85 mg/m² IV，d1
每21天为一个疗程⁷²

其他推荐方案-续

氟尿嘧啶 + 顺铂^b

顺铂75–100 mg/m² IV，d1
氟尿嘧啶750-1000 mg/m² IV连续输注24小时，d1-4
每28天为一个疗程²⁴

顺铂50 mg/m² IV，d1

亚叶酸200 mg/m² IV，d1
氟尿嘧啶2000 mg/m² IV连续输注24小时，d1
每14天为一个疗程^{21,25}

顺铂80 mg/m² IV，d1

卡培他滨1000 mg/m² PO BID，d1-14
每21天为一个疗程²⁶

a FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的适合替代品。

b亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。根据可获得性，这些方案可与或不与亚叶酸联合使用。对于重要关于甲酰四氢叶酸短缺的信息，请见讨论。

e见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

j全身治疗方案的给药和方案是基于已发表文献和临床实践的推断。

m根据共识意见，专家组修订了GO2试验C级中研究的剂量和给药计划。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

续

参考文献

ESOPH-F

11 / 17



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则-方案和给药计划

转移性或局部晚期癌症的全身治疗（不适用局部治疗）

一线治疗-续

其他推荐方案-续

氟尿嘧啶 + 伊立替康^b

伊立替康180 mg/m² IV, d1

亚叶酸400 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶400 mg/m² IV推注, d1

氟尿嘧啶1200 mg/m² IV连续输注24小时, d1-2

每14天为一个疗程²⁸

伊立替康80 mg/m² IV, d1

亚叶酸500 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶2000 mg/m² IV持续输注24小时, d1

每周一次给药6周, 然后停药2周⁷³

紫杉醇联合或不联合顺铂或卡铂

紫杉醇135–200 mg/m² IV, d1

顺铂75 mg/m² IV, d2

每21天为一个疗程²⁹

紫杉醇90 mg/m² IV, d1

顺铂50 mg/m² IV, d1

每14天为一个疗程³⁰

紫杉醇200 mg/m² IV, d1

卡铂AUC 5 IV, d1

每21天为一个疗程³¹

紫杉醇135–250 mg/m² IV, d1

每21天为一个疗程³²

紫杉醇80 mg/m² IV, d1, 每周一次

每28天为一个疗程³³

^b亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。根据可获得性, 这些方案可与或不与亚叶酸联合使用。关于甲酰四氢叶酸短缺的重要信息, 请见讨论。

^k全身治疗方案的给药和方案是基于已发表文献和临床实践的推断。

其他推荐方案-续

多西他赛联合或不联合顺铂

多西他赛70-85 mg/m² IV, d1

顺铂70-75 mg/m² IV, d1

每21天为一个疗程^{34,35}

多西他赛75–100 mg/m² IV, d1

每21天为一个疗程^{36,37}

氟嘧啶^b

亚叶酸400 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶400 mg/m² IV推注, d1

氟尿嘧啶1200 mg/m² IV连续输注24小时, 每日一次, d1-2

每14天为一个疗程²⁵

氟尿嘧啶800 mg/m² IV连续输注24小时, 每日一次, d1-5

每28天为一个疗程³⁸

卡培他滨1000-1250 mg/m² PO BID, d1-14

每21天为一个疗程³⁹

其他推荐方案-续

多西他赛、顺铂或奥沙利铂, 以及

氟尿嘧啶^b

多西他赛40 mg/m² IV, d1

亚叶酸400 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶400 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶1000 mg/m² IV连续输注24小时, 每日一次, d1-2

顺铂40 mg/m² IV, d3

每14天为一个疗程⁴⁰

多西他赛50 mg/m² IV, d1

奥沙利铂85 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶1200 mg/m² IV连续输注24小时, 每日一次, d1-2

每14天为一个疗程⁴¹

多西他赛、卡铂和氟尿嘧啶

多西他赛75 mg/m² IV, d1

卡铂AUC 6 IV, d2

氟尿嘧啶1200 mg/m² IV连续输注24小时, d1-3

每21天为一个疗程⁴²

抗癌药物的选择、给药和相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性以及个体患者的差异、既往治疗、营养状况和合并症, 通常需要调整药物剂量和给药计划并开始支持性治疗干预。因此, 抗癌药物的最佳给药需要有丰富的抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理经验的医疗团队给予。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

续



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则-方案和给药计划

转移性或局部晚期癌症的系统性全身治疗（不适用局部治疗）

二线和后续治疗

首选方案

纳武单抗^{e, i}

（用于食管SCC二线治疗）

纳武单抗 240 mg IV, d1, 每14天为一个疗程⁴³

或

纳武单抗 480 mg IV, d1, 每28天为一个疗程

帕博利珠单抗^{e, i}

（PD-L1表达水平CPS≥10的食管SCC的二线治疗）

帕博利珠单抗200 mg IV, d1, 每21天为一个疗程⁴⁴

帕博利珠单抗400 mg IV, d1, 每6周一次⁷⁴

首选方案-继续

雷莫芦单抗 + 紫杉醇

（仅用于腺癌）

雷莫芦单抗 8 mg/kg IV d1、15
紫杉醇80 mg/m², d1、8、15
每28天为一个疗程⁴⁵

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki

（HER2过表达阳性腺癌）

6.4 mg/kg IV, d1
每21天为一个疗程^{n, 46}

紫杉烷类

多西他赛75–100 mg/m² IV, d1
每21天为一个疗程^{36,37}

紫杉醇135–250 mg/m² IV, d1

每21天为一个疗程³²

紫杉醇80 mg/m² IV, 每周一
次, 每28天为一个疗程³³

紫杉醇80 mg/m² IV, d1、8、15, 每28天
为一个疗程⁴⁷

首选方案-继续

伊立替康治疗

伊立替康250–350 mg/m² IV, d1, 每21天为一个疗程⁴⁹

伊立替康150-180 mg/m² IV, d1, 每14天为一个疗程^{47,48}

伊立替康125 mg/m² IV, d1、8, 每21天为一个疗程⁵⁰

氟尿嘧啶 + 伊立替康

伊立替康180 mg/m² IV, d1

亚叶酸400 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶400 mg/m² IV推注, d1、2

氟尿嘧啶1200 mg/m² IV连续输注24小时
每14天为一个疗程⁴⁸

曲氟尿苷替匹嘧啶片（用于EGJ腺癌的三线或后续治疗）

曲氟尿苷替匹嘧啶片35 mg/m², 最大剂量为80 mg/剂
（基于曲氟尿苷组分）
第1-5天和第8-12天PO每日两次, 每28天
重复⁵³

^b亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。根据可获得性, 这些方案可与或不与亚叶酸联合使用。关于甲酰四氢叶酸短缺的重要信息, 请见讨论。

^e见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

ⁱ如果在检查点抑制剂治疗期间无既往肿瘤进展。

^k全身治疗方案的给药和方案是基于已发表文献和临床实践的推断。

ⁿFam-trastuzumab deruxtecan-nxki获批用于转移性HER2阳性乳腺癌, 在第一天以不同剂量5.4 mg/kg IV给药, 每21天为一个疗程。

抗癌药物的选择、给药和相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性以及个体患者的差异、既往治疗、营养状况和合并症, 通常需要调整药物剂量和给药计划并开始支持性治疗干预。因此, 抗癌药物的最佳给药需要有丰富的抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理经验的医疗团队给予。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

续



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则-方案和给药计划

转移性或局部晚期癌症的系统性全身治疗（不适用局部治疗）

二线和后续治疗

其他推荐方案

雷莫芦单抗（仅用于腺癌）

雷莫芦单抗 8 mg/kg IV, d1, 每14

天为一个疗程⁵⁴

伊立替康 + 顺铂

伊立替康65 mg/m² IV, d1、8

顺铂25-30 mg/m² IV, d1、8, 每21天为一个疗程

^{22,55}

氟尿嘧啶 + 伊立替康 + 雷莫芦单抗^b

（仅用于腺癌）

雷莫芦单抗 8 mg/kg IV, d1

伊立替康180 mg/m² IV, d1

亚叶酸400 mg/m² IV, d1

氟尿嘧啶400 mg/m² IV推注, d1

氟尿嘧啶1,200 mg/m² IV连续输注24小

时, d1-2, 每14天为一个疗程⁷⁵

伊立替康 + 雷莫芦单抗

伊立替康150 mg/m² IV, d1

雷莫芦单抗8 mg/kg IV, d1, 每14天为

一个疗程⁵⁷

多西他赛 + 伊立替康

多西他赛35 mg/m² IV, d1、8

伊立替康50 mg/m² IV, d1、8, 每21天为一个疗

程⁵⁸

^b亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。根据可获得性，这些方案可与或不与亚叶酸联合使用。关于甲酰四氢叶酸短缺的重要信息，请见讨论。

^e见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

ⁱ如果在检查点抑制剂治疗期间无既往肿瘤进展。

^k全身治疗方案的给药和方案是基于已发表文献和临床实践的推断。

在某些情况下有用

恩曲替尼或拉罗替尼

（NTRK基因融合阳性肿瘤）

恩曲替尼 600 mg PO每日一次⁵⁹或

拉罗替尼 100 mg PO每日两次⁶⁰

帕博利珠单抗^{e,i}

（MSI-H/dMMR肿瘤或

TMB-高表达（≥10个突变/兆碱基）肿瘤）

帕博利珠单抗200 mg IV, d1, 每21天

为一个疗程⁴⁴

帕博利珠单抗400 mg IV, d1, 每6周一

次⁷⁴

抗癌药物的选择、剂量和给药以及相关毒性的管理是复杂的。由于预期的毒性以及个体患者的变异、既往治疗、营养状况和合并症，通常需要调整药物剂量和给药计划并给以支持性治疗干预。因此，抗癌药物的最佳给予需要有丰富的抗癌药物使用和癌症患者相关毒性管理经验的医疗团队。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则

参考文献

1van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.

2Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314.

3Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2844-2850.

4Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092.

5Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-1168.

6Sharma R, Yang GY, Nava HR, et al. A single institution experience with neoadjuvant chemoradiation (CRT) with irinotecan (I) and cisplatin (C) in locally advanced esophageal carcinoma (LAEC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (Suppl 15):Abstract e15619.

7Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958.

8Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOG4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948-1957.

9Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.

10Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1249-1260.

11Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-1174.

12Urba SG, Orringer MB, Iannettoni M, et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer* 2003;98:2177-2183.

13Li QQ, Liu MZ, Hu YH, et al. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2010;23:253-259.

14Day FL, Leong T, Ngan S, et al. Phase I trial of docetaxel, cisplatin and concurrent radical radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2011;104:265-271.

15Kelly R, Ajani J, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy: first results of the CheckMate 577 study. [abstract]. Presented at the Oral Presentation presented at the ESMO 2020 Annual Meeting; September 19-21, 2020; Virtual Meeting.

16Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-1396.

17Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333.

18Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.

19Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: first results of the CheckMate 649 study. [abstract]. Presented at the Oral Presentation presented at the ESMO 2020 Annual Meeting; September 19-21, 2020; Virtual Meeting.

20Kato K., Sun JM., M. S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 study. [abstract]. Presented at the Presented at ESMO Annual Meeting; September 19-21, 2020; Virtual Meeting.

21Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442.

22Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: a randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:2736-2742.

23Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:518-526.

24Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20:1667-1673.

25Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

[继续](#)

ESOPH-
15 / 17



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

系统性全身治疗原则参考文献

26Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.

27Chung HC, et al First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol* 2021;17:491-501.

28Guimbaud 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 ncologie) Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526.

29Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316-323.

30Petrascu S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998;78:511-514.

31Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37-41.

32Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1086-1091.

33Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:898-902.

34Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-5667.

35Kim JY, Do YR, Park KU, et al. A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:31-36.

36Albertsson M, Johansson B, Friesland S, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. *Med Oncol* 2007;24:407-412.

37Ford ER, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.

38Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21:54-59.

39Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1344-1347.

40Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33:3874-3879.

41Blum Murphy MA, Qiao W, Mewada N, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. *Am J Clin Oncol* 2018;41:321-325.

42Elsaid AA, Elkerm Y. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4014.

43Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1506-1517.

44Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:4138-4148.

45Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;1224-1235.

46Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419-2430.

47Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-4444.

48Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:481-488.

49Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-2314.

50Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814.

51Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol* 2008;31:151-156.

52 Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-69.

53 Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448.

54Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international,

[继续](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

全身治疗原则的参考文献

- 55Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:22-25.
- 56Klempner SJ, Maron SB, Chase L, et al. Initial report of second-line FOLFIRI in combination with ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinomas: a multi-institutional retrospective analysis. *Oncologist* 2019;24:475-482.
- 57Sakai D, Boku N, Kodera Y, et al. An intergroup phase III trial of ramucirumab plus irinotecan in third or more line beyond progression after ramucirumab for advanced gastric cancer (RINDBERG trial). *J Clin Oncol* 2018;36:TPS4138.
- 58Burtness B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1242-124.
- 59Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2019;21:271-282.
- 60Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- 61Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
- 62Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- 63Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
- 64Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.
- 65Goodman KA, Hall N, Bekaii-Saab TS, et al. Survival outcomes from CALGB 80803 (Alliance): a randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:4012.
- 66Javle MM, Yang G, Nwogu CE, et al. Capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy: a phase IB neoadjuvant study for esophageal cancer with gene expression analysis. *Cancer Invest* 2009;27:193-200.
- 67Lee SS, Kim SB, Park SI, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:829-835.
- 68Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
- 69Leong T, Joon DL, Willis D, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the trans-tasman radiation oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:690-695.
- 70Jansen EP, Boot H, Saunders MP, et al. A phase I-II study of postoperative capecitabine-based chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1424-1428.
- 71Lee HS, Choi Y, Hur WJ, et al. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World J Gastroenterol* 2006;12:603-607.
- 72Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37:4006
- 73Wolff K, Wein A, Reulbach U, et al. Weekly high-dose 5-fluorouracil as a 24-h infusion and sodium folinic acid (AIO regimen) plus irinotecan in patients with locally advanced nonresectable and metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus: a phase II trial. *Anticancer Drugs* 2009;20:165-173.
- 74Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020;131:68-75.
- 75Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。



放射治疗原则

一般性原则

- 应由多学科团队（包括外科、放射和肿瘤内科医生、放射科医生、胃肠病医生和病理医生）联合会诊和/或讨论后提出治疗建议。
- **CT扫描、钡餐、EUS、内镜检查报告和FDG-PET或FDG-PET/CT扫描（如可用）**应由多学科团队进行复审。这将可以在模拟定位之前就治疗靶区和射野边界做出循证决策。
- 应使用治疗前诊断检查的所有可用信息用于靶区确定。
- 一般而言，**Siewert I和II型**肿瘤应采用适用于食管癌和**EGJ癌**的放射治疗指南进行放疗。**Siewert III**肿瘤患者可根据医疗机构偏好接受围手术期化疗或术前放化疗，并且根据胃癌的指南，通常更适合接受放疗。这些建议可根据肿瘤块的位置进行修改。

模拟定位和治疗计划

- 应使用**CT**模拟定位和适形治疗计划。调强放射治疗(**IMRT**)或质子束治疗^a适用于需要减少危及器官（例如心脏、肺）剂量但**3-D**技术无法实现的临床情况。
- 最好的治疗体位是仰卧位，因为仰卧位更具有稳定性和重复性。
- 需要治疗近端胃的病变的患者，应在模拟定位和治疗前**3**小时，避免进食大量食物。
- 在临床适当情况下，可使用**IV**和/或口服造影剂进行**CT**模拟定位。
- 强烈建议使用固定装置确保每日摆位的重复性。
- 呼吸运动可能对食管远端和**EGJ**病变有重要影响。当使用**4D-CT**计划或其他运动管理技术时，可以修改边界以解释观察到的运动，如果合理，也可以减少边界。**4D-CT**数据还可用于创建内部靶区(**ITV**)，由此可进行后续临床靶区(**CTV**)和计划靶区(**PTV**)的外扩。
- 在设计**IMRT**计划时，需要仔细确定和涵盖靶区。应考虑胃充盈和呼吸运动变化的不确定性。对于肺等结构，应注意接受低至中等剂量的肺体积，以及接受高剂量的体积。应注意保护可能用于未来管道重建的未受累的胃（即吻合部位）。

^a关于质子束治疗的数据是早期和不断发展的。理想情况下，患者应在临床试验中接受质子束治疗。

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。

[继续](#)

ESOPH-G
1 / 5



放射治疗原则

靶区（一般性原则）：

- 靶区(GTV)应包括放疗计划扫描以及上述一般性原则章节中列出的其他治疗前诊断性检查，确定的原发肿瘤和受累区域淋巴结。
- CTV可能包括显微镜下疾病风险区域。CTV是指原发肿瘤加沿食管、贲门长度上下各外扩3-4 cm，径向外扩1 cm。¹淋巴结CTV应定义为淋巴结GTV外扩0.5-1.5 cm。CTV还应包括选择性淋巴结区域的覆盖，如腹腔干；然而，这一决策将取决于在食管和EGJ中原发肿瘤的位置。
- PTV外扩应为0.5-1 cm。还应考虑呼吸运动引起的不确定性。
- 淋巴结区域放疗的选择，取决于原发肿瘤在食管和EGJ的位置。

颈段食管：考虑治疗锁骨上淋巴结和治疗较高的颈部淋巴结，尤其是淋巴结分期为N1或更高时。

食管近端三分之一：考虑治疗食管旁淋巴结和锁骨上淋巴结。

食管中三分之一：考虑治疗食管旁淋巴结。

食管远端三分之一和EGJ：考虑食管旁、胃小弯、脾淋巴结和腹腔干淋巴结区域。

续

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

参考文献

ESOPH-G
2 / 5



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

放射治疗原则

正常组织耐受量限制

- 治疗计划对于减少危及器官的不必要剂量至关重要。
- 肺剂量可能需要特别注意，尤其是在术前治疗的患者中。我们认为可根据临床情况适当超过这些指南剂量限制。

肺^b

- $V_{40\text{ Gy}} \leq 10\%$
- $V_{30\text{ Gy}} \leq 15\%$
- $V_{20\text{ Gy}} \leq 20\%$
- $V_{10\text{ Gy}} \leq 40\%$
- $V_{05\text{ Gy}} \leq 50\%$
- 平均剂量 < 20 Gy

脊髓

- 最大剂量≤45 Gy

肠

- 最大剂量 < 最大PTV剂量
- $D_{05} \leq 45\text{ Gy}$

心脏

- $V_{30\text{ Gy}} \leq 30\%$ （首选接近20%）
- 平均剂量 < 30 Gy

左肾、右肾

（分别评价）：

- 不超过体积的33%可接受18 Gy
- 平均剂量 < 18 Gy

肝脏

- $V_{20\text{ Gy}} \leq 30\%$
- $V_{30\text{ Gy}} \leq 20\%$
- 平均剂量 < 25 Gy

胃

- 平均剂量 < 30 Gy（如果不在PTV内）
- 最大剂量 < 54 Gy

^b 虽然还没有对最佳标准达成共识，应当强烈建议采用肺部剂量体积直方图（DVH）参数作为接受同步放化疗的食管癌患者出现肺部并发症的预测因子。应尽一切努力使肺受照射的体积和剂量达到最小。主治医师应该意识到，减少 DVH 的方法并不是减少肺并发症的唯一风险因素。需要着重考虑的因素可能还包括放疗后的手术计划、治疗前的肺功能以及相关并发症。将 DVH 参数作为食管癌患者肺部并发症的预测因子是NCCN 成员机构和其它机构积极发展的一个领域。

续

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。



放射治疗原理

RT剂量

- 术前RT: **41.4-50.4 Gy** (1.8-2.0 Gy/天)^c
- 术后RT: **45-50.4 Gy** (1.8-2.0 Gy/天)
- 根治性RT: **50-50.4 Gy** (1.8-2.0 Gy/天)²

更高剂量可能适用于颈段食管癌，尤其是未计划手术时。^d

支持治疗

- 应避免因可管理的急性毒性反应而中断治疗或降低剂量。密切随访和积极支持治疗优于治疗中断。
- 放疗期间，应至少每周对患者进行一次体能状态检查，并记录生命体征、体重和血细胞计数。
- 必要时应在预防的基础上给予止吐药。必要时可给予抗酸剂、质子泵抑制剂和止泻药。
- 如果估计热量摄入 < **1500 kcal/天**，应考虑口服和/或肠内营养。当有指征时，可安置空肠造口管（J管）或鼻饲管，以确保充分的热量摄入。在手术过程中，可放置J型管进行术后营养支持。
- 在整个放化疗和恢复过程中，需要充分的肠内和/或静脉营养支持治疗。

^c由于合并症或其他风险因素不能接受手术风险的患者应接受50-50.4 Gy (1.8-2.0 Gy/天)剂量的放射治疗，因为较低的术前放疗剂量可能是不够的。

^d已发表的研究报告放疗剂量为60-66 Gy (1.8-2.0 Gy/天)。但是，没有随机证据支持该剂量范围超过50-50.4 Gy (1.8-2.0 Gy/天)的任何受益或损害。

[参考文献](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。



放射治疗原则

参考文献

1Gao XS, Qiao X, Wu F, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:389-396.

2Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol 2002;20:1167-1174.

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。



姑息/最佳支持治疗原则¹⁻⁷

最佳支持治疗的目标是预防和减轻痛苦，并为患者及其家属提供尽可能高的生活质量，而不管疾病的阶段或是否需要其他治疗。对于食管癌，为缓解主要症状而采取的干预措施可能会显著延长生命。当采用多学科综合治疗时，结果尤其如此，因此，鼓励采用多学科治疗对食管癌患者进行姑息治疗。^a

吞咽困难

- 评估疾病程度和吞咽障碍的程度，最好通过标准化评分量表并确认吞咽困难的病因

- 吞咽困难分级量表⁸

- 0级：能够进食固体食物，无需特别注意咬合大小或咀嚼
- 1级：能够吞服切成直径小于18 mm的固体食物，并彻底咀嚼
- 2级：能够吞咽半固体食物（婴儿食物的稠度）
- 3级：仅能吞咽液体
- 4级：无法吞咽液体或唾液

- 食管癌引起的吞咽困难最常见的原因是梗阻，但有时可能主要是肿瘤相关的运动障碍。

- 不适合根治性手术的吞咽困难患者应根据症状严重程度考虑缓解其吞咽困难症状。这可以通过多种方式实现，尽管最常用的是置入食管支架。相比之下，由于担心支架相关不良事件可能妨碍未来的根治性手术，通常不建议未来可能接受根治性手术的患者植入支架。

^a对于具有免疫介导毒性的患者，见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南。

续

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

参考文献

ESOPH-H

1 / 3



姑息/最佳支持治疗原则¹⁻⁷

梗阻

• 完全性食管梗阻

- 内镜下管腔恢复，通常通过同时逆行（通过胃造瘘管）和顺行内镜进行
- 如果未进行内镜下管腔恢复或未成功，建立肠内通道以满足补液和营养支持。
 - ◇ 外科或放射引导放置J型管或胃造瘘管
- 外放疗(EBRT)
- 如果可以恢复管腔，允许使用适当的施源器，则可以考虑使用近距离放射治疗代替EBRT。近距离放射治疗应仅由具有食管近距离放射治疗经验的医生进行。
- 光动力疗法(PDT)可有效治疗食管梗阻，但由于相关光过敏和治疗费用昂贵，较少使用。⁹
- 化疗
- 手术有时可能对一些严格挑选的患者有用。

• 重度食管梗阻（仅能吞咽液体）

- 导丝引导下扩张或球囊扩张（扩张恶性狭窄时应谨慎，因为这可能增加穿孔风险）
- 内镜或透视引导下置入部分或完全覆膜的可扩张金属支架。
 - ◇ 有数据表明，较大直径覆膜可扩张金属支架的移位和支架闭塞率较低，但其他并发症的风险增加，如出血和食管-呼吸瘘。¹⁰
 - ◇ 如果可能，支架远端应保持在EGJ上方，以减少反流症状和误吸风险。
- EBRT¹¹和近距离放射治疗均可有效治疗恶性吞咽困难。
 - ◇ 与内镜姑息治疗相比，EBRT或近距离放射治疗的症状缓解起效较慢，但也可能更持久。^{1、12}
- 其他措施如上所述

• 中度食管梗阻（能够吞咽半固体食物）

- 可以考虑上述措施，但应权衡相关风险。

疼痛

• 如果患者出现肿瘤相关疼痛，则应根据NCCN成人癌症疼痛指南评估和治疗疼痛。

- 食管支架置入术后出现严重的不可控制的疼痛，一旦确定疼痛的不可控制性，应通过内窥镜取出支架进行治疗。

[参考文献](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。



姑息/最佳支持治疗原则¹⁻⁷

出血

- 食管癌急性出血可能是继发于肿瘤相关主动脉食管瘘的终末期事件。内镜评估和干预可能导致急性失血，因此应谨慎进行。
 - 如果出血主要来自肿瘤表面，那么内镜下电凝技术（如双极电凝或氩等离子体凝固）可能有助于控制出血；然而，有限的证据表明，虽然内镜治疗最初可能有效，但复发性出血的发生率非常高。¹³
- 食管癌慢性失血
 - EBRT

恶心/呕吐

- 如果患者出现恶心和呕吐，则应根据**NCCN**止吐指南对其进行治疗。
- 恶心、呕吐可能与管腔阻塞有关，故应作内镜或透视检查评价，以确定是否有管腔强化指征。

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

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

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

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

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

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

7Fan Y, Song HY, Kim JH, et al. Evaluation of the incidence of esophageal complications associated with balloon dilation and their management in patients

with malignant esophageal strictures. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:213-218.

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

9Petersen BT, Chuttani R, Croffie J, et al. Photodynamic therapy for 10 gastrointestinal disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:927-932.

White RE, Chepkwony R, Mwachiro M, et al. Randomized trial of small-diameter versus large-diameter esophageal stents for palliation of malignant esophageal 11 obstruction. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:660-665.

Murray LJ, Din OS, Kumar VS, et al. Palliative radiotherapy in patients with esophageal carcinoma: A retrospective review. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:257-12 264. Hanna WC, Sudarshan M, Roberge D, et al. What is the optimal management of 13 dysphagia in metastatic esophageal cancer? *Curr Oncol* 2012;19:e60-66.

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

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

随访原则

- 食管癌和EGJ癌成功治疗后的随访策略仍存在争议，没有高水平的证据可用于指导和制定平衡该队列内获益和风险（包括费用）的诊疗路径。
- 本章节的目的是根据目前可用的回顾性分析文献¹⁻⁶和专家组成员的专业知识，以个性化随访建议制定分期特异性随访指南。希望出现前瞻性数据，我们将能够根据证据提出随访建议。
- 应注意的是，尽管大多数(-90%)复发发生在局部治疗完成后的前2年内，但有时在局部治疗后5年以上仍发现了潜在复发活性。异时性恶性肿瘤（残留食管的第二肿瘤或其他器官中的第二原发性鳞状细胞癌）也是长期存活者需要考虑的因素。
- 下面列出的建议是在完成局部治疗后。

p-0-I期（Tis、T1a和T1b）

早期食管癌随访的差异反映了复发和总生存期的异质性潜力。⁷⁻¹³而根治性切除的Tis和T1a，N0疾病的预后接近非癌症患者，T1b疾病不一样。因此，根据肿瘤侵入深度和治疗方式的不同，随访建议也有所不同。尚未确立根治性切除的各早期食管癌的循证指南。以下建议是基于试验结果和当前实践。

具体随访建议见表1。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

[继续 参考
文献](#)

ESOPH-I
1 / 4



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

随访原则

表1

肿瘤分期	接受的治疗类型	随访建议
Tis或T1a, 有/无BE	内镜下切除术(ER)/消融	- 一旦根除所有肿瘤/高危癌前病变，建议进行内镜随访。 - 第一年应每3个月进行一次上消化道内镜检查(EGD)，第二年应每6个月进行一次，然后无限期每年进行一次。^b - 不建议将影像学检查作为随访工具。
Tis, T1a	食管切除术	尽管切除的目标是切除所有Tis或T1a和Barrett食管(BE)的区域，但未完全切除的BE患者应接受消融，然后如上所述进行内镜随访（Tis/T1a ER/消融）。否则，根据症状按需进行EGD。不建议将影像学检查作为随访工具。
pT1b^a（EUS显示N0）	ER/消融	- 一旦根除所有肿瘤/高危癌前病变，建议进行内镜随访。 - 第一年应每3个月进行一次上消化道内镜检查(EGD)，第二年应每6个月进行一次，然后无限期每年进行一次。EUS检查可与EGD检查一起考虑。如果在随访时诊断为BE、肿瘤或淋巴结恶性病变，则考虑需要进一步治疗。 - 可考虑每12个月进行一次影像学检查（胸部/腹部增强CT，除非禁忌），最长持续3年，然后根据临床指征进行。
T1b, 任何N^a	食管切除术	- 如果患者可能耐受针对复发的额外根治性治疗，应考虑每12个月进行一次影像学检查（胸部/腹部增强CT，除非禁忌），最长持续3年。 - 根据症状和影像学结果，按需要进行EGD检查。 - 尽管切除的目标是切除所有T1b和BE的区域，但未完全切除BE的患者应在第一年每3个月接受一次消融和内镜随访，第二年每4-6个月一次，然后每年一次，持续3年以上。
	放化疗	- 前2年每3-6个月进行一次EGD检查，然后每年进行一次，持续3年以上。在前2年内，应考虑每6-9个月进行一次影像学检查（胸部/腹部增强CT，除非禁忌），然后每年进行一次，直至5年。 - 适合接受挽救性食管切除术的患者也可根据影像学情况接受EUS/FNA检查。

a. T1b的ER/消融可考虑用于浅表疾病或不能手术的患者。

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

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

[继续 参考
文献](#)



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

随访原则

II期或III期(T2-T4、N0-N +、T4b)，采用两联治疗（根治性放化疗）

文献表明，两联治疗后局部区域复发很常见。³因此，**EGD**对这些患者是一种有价值的随访工具。大多数复发（**95%**）发生在**24**个月内。因此，建议对这些患者进行至少**24**个月的随访。³

II期或III期(T2-T4、N0-N +、T4b)，采用三联治疗

文献表明，局部区域复发不常见；因此，不建议进行**EGD**随访。^{1,2,4}复发风险和复发率与手术病理(**yp**)分期相关。例如，**yp III**期患者的复发率（和随访早期发生的复发）远高于**yp 0**期患者（这些患者的复发并不常见）。文献还表明，**90%**的复发发生在手术后**36**个月内；因此，建议随访至少**36**个月。

具体随访建议见表2。

表2

肿瘤分类	接受的治疗类型	随 访建议
T2-T4、N0-N +、T4b	两联治疗（根治性放化疗）	- 如果患者可能耐受针对复发进行额外的根治性治疗，应考虑每6个月进行一次影像学检查（胸部/腹部增强CT检查，除非有禁忌），最长持续2年。 - 前2年每3-6个月进行一次EGD，第3年每6个月进行一次EGD，然后根据临床指征进行EGD。 - 癌胚抗原(CEA)和其他肿瘤标志物的价值尚不清楚。
T2-T4、N0-N +、T4b	三联治疗	- 如果患者可能耐受针对复发进行额外的根治性治疗，应考虑每6个月进行一次影像学检查（胸部/腹部增强CT检查，除非有禁忌），最长持续2年。如果患者出现症状，建议进行计划外随访评估。 - CEA和其他肿瘤标志物的价值尚不清楚。 - 根据临床指征进行EGD随访。

参考文献

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

随访原则

参考文献

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

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A**类。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

生存原则

随访：见ESOPH-9、ESOPH-17和随访原则(ESOPH-I)

- 应结合良好的常规医疗护理进行随访，包括常规健康随访、预防性治疗和癌症筛查。
- 一般而言，治疗结束后超过5年不建议进行常规食管/EGJ癌症特异性随访。
- 年度病史和体格检查是合理的，因为可能发生潜在的第二原发肿瘤（残留食管的第二肿瘤或其他器官中的第二原发性鳞状细胞癌）。

疾病或治疗所致长期后遗症的管理

- 关于常见的生存问题，请见NCCN生存指南

- 食管/EGJ癌症特异性问题：¹⁻⁶

胃肠道问题：⁷⁻¹⁰

- ◇ 营养不良/吸收不良：¹¹⁻¹³

- 应仔细随访食管癌患者的体重和营养状况，认识到前6个月内体重会进行性减轻。
- 随访营养不良，尤其是在手术后最初6个月内^{14,15}
 - 考虑随访维生素B、叶酸、维生素D和钙水平
- 考虑转诊至营养师或营养服务机构进行个体化咨询
- 评估并解决相关的医学和/或社会心理问题

- ◇ 胃排空延迟：¹⁶

- 鼓励少量多餐，增加进食频率（少食多餐5次/天）
- 尽量减少食物中的高脂肪和高纤维素含量
- 考虑转诊至胃肠病科治疗难治性症状^a

- ◇ 倾倒综合征：

- 鼓励全天少食多餐（少食多餐5次/天）
- 摄入高蛋白和高纤维饮食，低碳水化合物或浓缩甜食
- 避免进餐时饮水

- ◇ 反流症状：

- 进食后避免平躺
- 在床上使用泡沫楔形（三角形）枕头，避免夜间全俯卧睡姿
- 考虑质子泵抑制剂，尽管经常是胆汁反流加重引起的反流症状

- ◇ 吞咽困难：

- 评价吻合口狭窄

^a如果在初次手术时未进行排空程序，则考虑注射幽门肉毒毒素。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

[继续 参考](#)

[文献](#)

ESOPH-J

1 / 4



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

生存原则

疾病或治疗所致长期后遗症的管理（续）

• 食管/EGJ癌症特异性问题：¹⁻⁶

其他问题：

- ◇ 随访正在接受抗高血压治疗的患者，因为许多首次食管切除术后6个月，体重减轻的患者高血压将得到改善
- ◇ 随访糖耐量异常患者，因为许多首次食管切除术后6个月，体重减轻患者高血糖症状将得到改善
- ◇ 放疗导致的心脏毒性¹⁷⁻²⁰
 - 鼓励与初级保健医生(PCP)合作，进行适龄心脏风险因素的管理/调整（例如，高血压、糖尿病、脂质、肥胖）
 - 鼓励以下健康行为
 - 根据临床指征，考虑转诊至心内科医生进行治疗
- ◇ 化疗导致的神经病变：
 - 仅疼痛性神经病变时考虑度洛西汀（对麻木或刺痛无效）
 - [见NCCN生存指南\(SPAIN-3\)和NCCN成人癌痛指南（PAIN-3至PAIN-5； PAIN-H）](#)
- ◇ 疲乏：
 - 鼓励可耐受的体力活动和节能的锻炼方式
 - 评估并解决相关的医学和/或社会心理问题
 - [见NCCN生存指南\(SFAT-1\)和NCCN癌症相关疲劳指南](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

[继续 参考
文献](#)

ESOPH-J
2 / 4



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

生存原则

健康行为咨询：

• 见NCCN生存指南(HL-1)

- 终生保持健康的体重。
- 采取积极的生活方式，避免不活动。目标：一周的大部分时间，至少进行**30 min**中等强度的活动。基于治疗后遗症（如，神经病变）调整体力活动建议。
- 食用健康饮食，重点是植物来源，并根据治疗后遗症（即倾倒综合征、反流、胃排空延迟）进行必要的调整。
- 限制饮酒。
- 鼓励戒烟。请参阅NCCN戒烟指南。
- 应在PCP护理下或与PCP一起，根据指征进行额外的预防性卫生措施和免疫接种。

癌症筛查建议（一般风险人群）：

- 乳腺癌：见NCCN乳腺癌筛查和诊断指南
- 结直肠癌：见NCCN结直肠癌筛查指南
- 前列腺癌：见NCCN前列腺癌早期检测指南
- 肺癌：见NCCN肺癌筛查指南

生存照护计划和护理协调：

• 见NCCN生存指南（SURV-1至SURV-B）

• 见NCCN癌症相关感染预防和治疗指南

- 鼓励患者终生保持与PCP的治疗关系。肿瘤科医生和PCP应该明确自己在生存照护上的作用并与患者保持良好的沟通。
- 持续生存照护计划^b
 - 接受的治疗信息，包括所有手术、放疗和系统性全身治疗
 - 关于随访护理、随访和筛查建议的信息
 - 治疗后需求相关信息，包括治疗后急性、迟发和长期的与治疗相关的副反应和可能情况下与健康相关的信息（见NCCN各癌症中心癌症治疗指南）
 - 关于肿瘤科医生、PCP和亚专科照护医生在长期照护中的作用以及如果合适的话包括照护转诊时间
 - 健康行为建议（见NCCN生存指南[HL-1]）
 - 持续需求的定期评估和恰当资源的确定

^b来自癌症委员会。癌症治疗的最佳资源（2020年标准）：https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/cancer/coc/optimal_resources_for_cancer_care_2020_standards.ashx和NCCN生存率指南。

[参考文献](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

生存原则

参考文献

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

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A类**。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

美国癌症联合委员会(AJCC) 食管癌和食管胃结合部癌的TNM分期分类（2017年第8版） 鳞状细胞癌和腺癌

表1. *T*、*N*、*M*的定义

T	原发肿瘤
TX	原发肿瘤无法评估
T0	无原发肿瘤证据
Tis	重度不典型增生，定义为恶性肿瘤细胞局限于上皮内未穿透基底膜
T1	肿瘤侵犯粘膜固有层、黏膜肌层或黏膜下层
T1a	肿瘤侵犯粘膜固有层或黏膜肌层
T1b	肿瘤侵犯黏膜下层
T2	肿瘤侵犯固有肌层
T3	肿瘤侵犯外膜
T4	肿瘤侵犯邻近结构
T4a	肿瘤侵犯胸膜、心包、奇静脉、膈肌或腹膜
T4b	肿瘤侵犯其他邻近结构，如主动脉、椎体或气管
N	区域淋巴结
NX	区域淋巴结无法评估
N0	无区域淋巴结转移
N1	一个或两个区域淋巴结转移
N2	3-6个区域淋巴结转移
N3	7个或以上区域淋巴结转移

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

鳞状细胞癌

部位	位置标准
X	位置未知
上段	颈段食管至奇静脉下缘
中段	奇静脉下缘至下肺静脉下缘
下段	下肺静脉下缘至胃，包括胃食管结合部

注：位置定义为食管肿瘤中心所在位置

续

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



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

美国癌症联合委员会(AJCC)

食管癌和食管胃结合部癌的TNM分期分类（2017年第8版）

表2. AJCC预后分期组（鳞状细胞癌）

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

续

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



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

美国癌症联合委员会(AJCC)
食管癌和食管胃结合部癌的TNM分期分类（2017年第8版）

表3. AJCC预后分期组（腺癌）

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

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



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

NCCN证据和共识分类	
1类	基于高水平证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2A类	基于较低水平的证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2B类	基于较低水平的证据，NCCN多数认为干预是适当的。
3类	基于任何证据等级，存在重大NCCN不同意干预是适当的。

除非另有说明，否则所有建议均为**2A类**。

NCCN推荐分类	
首选	基于卓越的疗效、安全性和证据；以及适当的，经济可承受的干预措施。
其他推荐的干预措施	其他干预措施可能疗效欠佳、毒性更大或基于不太成熟数据的推荐；或具有类似结果，但增加了花费成本。
在某些情况下有用	可用于选定（特定）患者群体的其他干预措施（根据建议定义）。

认为所有建议均适当。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

讨论

该讨论符合NCCN食管和食管胃结合部癌指南。最后更新日期：2020年8月14日。

目录

概述.....	MS-2
文献检索标准和指南更新方法.....	MS-2
食管和食管胃结合部癌与风险增加相关的遗传性癌症易感综合征.....	MS-3
肝腺症.....	MS-3
家族性Barrett食管.....	MS-3
Bloom综合征.....	MS-4
Fanconi贫血.....	MS-4
分期.....	MS-4
EGJ腺癌的Siewert分类.....	MS-7
Barrett 食管.....	MS-7
病理学原则和生物标志物检测.....	MS-9
病理检查原则.....	MS-9
生物标记物检测原则.....	MS-11
HER2阳性.评估.....	MS-12
MSI状态和PD-L1表达评估.....	MS-13
液体活检.....	MS-13
手术.....	MS-14
手术方式.....	MS-14
手术原则.....	MS-16
镜下治疗.....	MS-17
镜下治疗原则.....	MS-18
放射治疗.....	MS-20
放射治疗原则.....	MS-21
综合治疗.....	MS-23

术前放化疗.....	MS-23
围手术期化疗.....	MS-26
术前化疗.....	MS-26
根治性放化疗.....	MS-27
术后放化疗.....	MS-28
术后化疗.....	MS-29
局部晚期或转移性疾病的系统性全身治疗.....	MS-29
一线治疗.....	MS-29
二线和后续治疗.....	MS-31
靶向治疗.....	MS-33
曲妥珠单抗.....	MS-33
雷莫芦单抗.....	MS-34
纳武单抗.....	MS-34
帕博利珠单抗.....	MS-35
恩曲替尼和拉罗替尼.....	MS-37
治疗指南.....	MS-38
随访.....	MS-38
附加评估.....	MS-39
初始治疗.....	MS-39
疗效评估和附加管理.....	MS-40
术后管理.....	MS-41
随访/随访.....	MS-41
不可切除的局部晚期、复发性或转移性疾病.....	MS-43
亚叶酸缺乏.....	MS-44
姑息/最佳支持治疗.....	MS-44
生存.....	MS-46
总结.....	MS-47
参考文献.....	MS-49

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

概述

起源于食管和食管胃结合部(EGJ)的上消化道(GI)癌构成了一个主要的全球性健康问题，尤其是在中低收入国家。¹ 食管癌的全球发病率显示明显的地理差异，高发病率和低发病率地区之间存在60倍的差异。² 发病率最高的地区，通常被称为“食管癌带”，从伊朗北部跨越中亚共和国，进入中国北部。^{1,3} 其他高流行地区包括非洲南部和东部以及法国北部。⁴ 在全球范围内，2018年估计有572,000例病例导致超过508,000例死亡，使食管癌成为世界上最常见的第七大癌症和第六大死因。^{5,6} 相比之下，食管癌在北美最不常见。预计在美国2020年有18440人被确诊，16170人死于这种疾病，使食管癌成为世界上最常见的第20位癌症和第11位死因。^{7,8} 然而在过去几年中，美国食管癌的发病率不断增加，生存率仍然很低。

食管癌在组织学上分为鳞状细胞癌(SCC)或腺癌，其病理、肿瘤部位和预后不同。⁹ 与腺癌相比，SCC更易局限在气管分叉附近，倾向于早期淋巴转移，预后较差。^{9,10} SCC是东欧和亚洲最常见的组织病理类型，而腺癌在北美和西欧最常见。吸烟和饮酒是SCC的主要风险因素，而吸烟是腺癌的中度风险因素。戒烟后SCC的风险显著降低，而

即使在戒烟后数年，腺癌仍保持不变。^{14,15} 近几十年来由于烟酒使用减少，SCC在西方较少见，现占美国和西欧所有食管癌的30%。¹

相反，西方食管腺癌的发病率增加可能与肥胖率的上升有关。¹ 高体重指数(BMI)已被确定为食管腺癌的最强危险因素。^{12,16,17} 一项病例对照和队列研究的荟萃分析发现，BMI≥30 kg/m²的人发生食管腺癌的相对风险(2.34; 95%CI, 1.95–2.81)高于BMI为25-30 kg/m²的人(1.71; 95%CI, 1.50–1.96)。¹⁶ 肥胖可以导致胃食管反流病(GERD)的发生，GERD是食管腺癌的主要原因。^{18–20} GERD与Barrett食管的发生相关，Barrett食管是食管正常鳞状上皮的癌前疾病，GERD损害的正常食管鳞状上皮容易通过化生、被柱状或腺上皮取代而发生恶变。²¹ Barrett食管患者发生食管腺癌的风险是一般人群的30~60倍。¹⁹ 年龄大、男性、长期GERD、食管裂孔疝的大小和Barrett食管的长度，与高级别上皮内瘤变和增加食管腺癌发生风险密切相关。^{22–24}

文献检索标准和指南更新方法

在更新该版本的NCCN食管癌和食管胃结合部癌指南之前，对PubMed数据库进行了电子检索，以获得

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

最新指南更新，使用以下检索术语：食管癌、食管鳞状细胞癌、食管腺癌、EGJ癌和胃食管结合部癌。选择PubMed数据库是因为它仍然是医学文献和同行评议的生物医学文献使用最广泛的资源。²⁵

通过选择以英文发表的人体研究，缩小了检索结果的范围。结果局限于以下文献类型：II期临床试验，III期临床试验，IV期临床试验；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统综述和验证研究。

在指南更新会议期间，专家组选择用于审查的关键PubMed文章的数据，以及认为与这些指南相关并由专家组讨论的其他来源的文章，已纳入本版本的讨论部分（例如，打印前的电子出版物、会议摘要）。缺乏高水平证据的建议是基于专家组对低水平证据和专家意见的审查。

NCCN指南制定和更新的完整详情见www.NCCN.org。

食管和食管胃结合部癌与风险增加相关的遗传性癌症易感综合征

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

胼胝症

胼胝症（又称局灶性非表皮松解性掌跖角化病[PPK]或Howel-Evans综合征），是一种非常罕见的常染色体显性遗传综合征，由RHBDF2基因种系突变引起。²⁶ PPK是一组复杂的遗传性综合征，以掌跖皮肤异常增厚为特征。PPK根据皮肤增厚的程度分为弥漫性、点状或局灶性，根据组织学分为表皮松解性或非表皮松解性。局灶性非表皮松解型PPK（胼胝症）与发生食管中段和远端SCC的终生风险较高相关，具有特异性。^{27,28}在胼胝症患者中，食管SCC诊断时的平均年龄为45岁。据报道，到70岁时发生食管SCC的风险为40%~90%。^{29,30}建议对20岁后的胼胝症患者及其家庭成员通过上消化道内镜进行常规筛查。²⁷

家族性Barrett食管

Barrett食管是食管正常鳞状上皮的容易通过化生、被柱状或腺上皮取代而发生恶变的疾病（见下文Barrett食管）。²¹ 家族聚集性Barrett食管、食管或EGJ腺癌，统称为家族性Barrett食管(FBE)。³¹⁻³³对医院一系列的案例做了回顾性分析，5%到7%的Barrett食管和食管腺癌病例，都报道了这两种疾病的家族史。³⁴在一项队列研究中，校正年龄、性别和肥胖后，在研究入组前10年或10年以上家族史被确定为Barrett食管和食管或EGJ腺癌存在的独立预测因子。³² Chak等人的一项研究发现，在Barrett食管或食管腺癌患者一级亲属中，发现了21%的Barrett食管。³⁵此外，

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

在FBE先证者的兄弟姐妹和后代中发现Barrett食管的频率显著高于孤立Barrett食管病例。

FBE可能与一个或多个常染色体显性遗传易感等位基因有关。³⁶有报道发现多种易感基因的种系突变可能与Barrett食管的发生有关；但均未得到证实。^{37,38}由于Barrett食管的发生与GERD密切相关，因此患者可能是GERD遗传导致的Barrett食管。在FBE家族中进展为腺癌的比率异常高，然而由于GERD并不总是能在FBE患者中观察到，因此FBE的发生可能存在其他的遗传因素参与。³⁴最近一项利用全外显子组测序（WES）对来自一个多重、多代FBE家族的四名远亲进行的研究发现，未鉴定基因VSIG10L是FBE易感基因的候选基因，VSIG10L基因是公认的具有维持正常食管内环境稳定的作用。³⁹然而，需要对该人群中VSIG10L突变的流行率进行进一步研究，以便对FBE易感性进行风险分层。

对于GERD患者，尤其是 > 40岁的白人男性，应确定Barrett食管和食管或EGJ腺癌的潜在家族史。对于40岁后的FBE家庭成员，建议通过上消化道内镜检查筛查Barrett食管，尤其是当患者有GERD病史。

Bloom综合征

Bloom综合征(BS)是一种少见的常染色体隐性遗传综合征，属于一组染色体断裂综合征。BS以15q26.1的BLM/RECQL3基因突变为特征，与所有细胞中姐妹染色单体交换率显著升高有关，导致

对多种恶性肿瘤的易感性增加。⁴⁰急性髓性白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、淋巴瘤和肾母细胞瘤是20岁前诊断的主要癌症，而在20岁后诊断的癌症包括食管SCC在内的许多不同器官和部位的癌。^{27,41}BS患者通常在比一般人群患癌的年龄更早。染色体四分体断裂的存在可用于BS的诊断。²⁷可考虑在20岁后进行GERD筛查（伴或不伴内镜检查以检测早期食管癌）。

Fanconi贫血

Fanconi贫血(Fanconi anemia, FA)是一种常染色体隐性遗传病，以先天性畸形、进行性全血细胞减少和易患血液系统恶性肿瘤和实体瘤为特征。²⁷FA是由编码FA通路的15个基因中的一个突变引起的，其中FANCA、FANCC、FANCG和FANCD2最常见。⁴²AML是FA患者中最常见的癌症；然而，FA患者发生头颈部和食管SCC的风险也增加。^{27,43,44}FA患者通过全血细胞减少、染色体断裂和血液学异常（包括贫血、出血和容易瘀伤）进行诊断。核型分析不能识别FA患者，但用丝裂霉素C增强染色体断裂可以识别纯合子。^{27,45}食管内镜检查可考虑作为FA患者的筛查策略。

分期

美国癌症联合委员会(AJCC)采用的肿瘤(T)、淋巴结(N)和转移(M)分期系统是国际公认的癌症分期标准，是影响预后和治疗决策的主要因素。分期建议

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

AJCC癌症分期手册第八版中介绍的食管癌和EGJ癌分期包括临床分期（cTNM；新诊断、尚未治疗的患者）、病理分期（pTNM；接受切除但既往未接受治疗的患者）和新辅助治疗后病理分期（ypTNM；接受术前治疗的患者）。¹⁰第八版还介绍了位于EGJ部位肿瘤分期的修改。使用该系统，即使是EGC，肿瘤中心点位于近端胃 > 2 cm的肿瘤现在也被划分为胃癌。累及EGJ且肿瘤中心点位于近端胃≤2 cm的肿瘤仍将分期为食管癌。

AJCC癌症分期手册第八版为第七版中未提供的食管癌和EGJ癌提供了更多的分期标准，包括纳入新构建的临床(c)和新辅助后病理(yp)分期分组，以满足不同患者的分期需求情况。第八版的分期分组是基于特别大样本量的更新数据和风险调整变量的数量。目前的分期分组是通过由全球食管癌合作组织(WECC)对来自六大洲的22654名患者或进行术前或术后治疗的风险调整随机生存森林分析整理数据来确定的。¹⁰这些数据的使用反映了目前使用术前治疗局部晚期食管癌的偏好，代表了相对于第七版的重大进步，因为第七版完全基于仅接受食管切除术治疗的数据。这些数据导致能够明确定义cTNM和 ypTNM分组和分期。较大的数据集还允许更好地区分SCC和腺癌分期。¹⁰然而，这些数据集的局限性仍然存在，包括缺少患者变量、不同中心临床分期的异质性

以及无法治疗或无法手术的患者（如T4b和M1癌症患者）的代表性较差。此外，用于初始临床分期的确切模式也无法进行分析。尽管如此，第八版AJCC癌症分期手册代表了目前可用的全球最佳临床食管癌分期数据。该数据集的生存分析显示，随着肿瘤大小和深度(pT)、区域淋巴结转移(pN)、远处转移(pM)、组织学分级(G1-4)的增加和年龄增长，生存率降低。^{46,47}食管癌位置越远端，生存率越高。此外，生存期受组织病理学类型的显著影响，SCC的生存期比腺癌差。⁴⁷当比较相同分期时，该较大数据集的分析也显示接受术前治疗的患者与仅接受手术治疗的患者之间，结局存在显著差异，强调了在每种治疗方案中具有单独的p和yp分期分组以更准确地对患者进行分期的重要性。

在食管癌中，患者生存期与病理(p)分期密切相关，无论患者是否接受过术前治疗。¹⁰尽管手术病理产生了最准确的分期，但内镜技术和成像技术如内镜超声(EUS)、CT和18-氟脱氧葡萄糖(FDG)-PET/CT的进步大大提高了临床分期的准确性。⁴⁸一般而言，局部病变的初始分期通常最好结合CT和EUS进行，而远处转移疾病的分期最好用FDG-PET/CT进行评估。⁴⁹术前EUS的局部区域分期提供了极好的cT分期准确性，是唯一能够描述食管壁各层的方法。⁵⁰在49项研究的荟萃分析中，EUS对准确的cT分期食管癌具有极好的敏感性和特异性，但在

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

晚期疾病（cT4肿瘤的合并灵敏度为92%，cT1肿瘤的合并灵敏度为82%）。⁵¹ EUS在区分局限于粘膜的早期肿瘤(cT1a)和延伸到粘膜下层的早期肿瘤(cT1b)方面显示出较差的准确性。⁵¹⁻⁵⁴ 因此，对于早期癌症的准确分期至关重要的内镜下切除(ER)应针对早期肿瘤（cT1a和cT1b≤2 cm）进行，因为它提供了比EUS更准确的肿瘤浸润深度信息。^{55,56} 最终，ER完全切除的癌症分期应为病理分期。¹⁰

口服和IV造影剂的胸部和腹部CT或颅底至大腿中部的FDG-PET/CT可用于确定原发肿瘤的位置及其与其他结构的接近程度。FDG-PET/CT检查食管癌的灵敏度高于单纯CT检查，但除了确定纵隔侵犯外，它在cT分期中的作用有限。⁵⁷ FDG-PET/CT在早期(cT1)肿瘤中的诊断获益特别有限，因为远处转移的患病率较低，FDG-PET假阳性率较高。⁵⁸⁻⁵⁹ FDG-PET/CT鉴别cT1、cT2和cT3肿瘤的能力也有限。尽管FDG摄取强度和cT分期呈正相关，但这种相关性较弱。⁵⁸⁻⁶⁰⁻⁶¹ 因此，作为初始检查的一部分，所有患者均应使用口服和IV造影剂进行胸部/腹部CT扫描（如有临床指征，使用造影剂进行盆腔CT扫描），而FDG-PET/CT应用于无M1疾病证据的患者。

虽然CT和FDG-PET/CT可用于描述区域淋巴结(cN)，但由于其灵敏度较低，这些技术在检测区域淋巴结转移方面并不理想。^{50,60,62-65} CT检测 > 1 cm的肿大淋巴结的总灵敏度为30%-60%。⁴⁸ FDG-PET/CT在局部区域淋巴结评估中的总灵敏度也较低(-51%)，因为这些淋巴结通常被原发肿瘤中的代谢活性所掩盖。⁶⁶ 相比之下，EUS具有

评估淋巴结受累程度具有较高的敏感性（-85%）。⁵¹

此外，EUS-FNA是在EUS中增加细针抽吸(FNA)，在评价cN分期方面显示出比单独EUS或CT扫描更高的灵敏度和准确性，尤其是在评估局部和腹腔淋巴结方面。^{51,67-69} 在一项比较EUS和EUS-FNA用于74例食管癌患者术前cN分期的性能特征的研究中，与单独EUS相比，EUS-FNA更敏感(93% vs. 63%; P = 0.01)和准确(93% vs. 70%; P = 0.02)。⁶⁸ 在另一项比较CT、EUS和EUS-FNA用于125例食管癌患者术前cN分期的性能特征的研究中，EUS-FNA比CT(83% vs. 29%; P < 0.001)更敏感，比CT(87% vs. 51%; P < 0.001)或单独EUS(87% vs. 74%; P = 0.012)更准确。⁶⁹ 此外，对148例接受了EUS-FNA和FDG-PET淋巴结分期的食管癌患者的回顾性分析发现，增加FDG-PET检查并没有改变任何已经完成EUS-FNA的患者的淋巴结分期，表明FDG-PET单独检查局部转移淋巴结的作用有限。⁷⁰

增强CT是检测食管癌远处转移应用最广泛的检查方法，同时FDG-PET/CT对cM疾病分期的敏感性高于单纯CT。^{10,49,60,62,71} FDG-PET检查增加了胸部和腹部CT扫描中可能为隐匿性的远处转移的检查能力，从而允许正确选择手术切除的患者。^{10,49} 在一项129例无明确远处转移的食管癌患者的前瞻性多中心试验中，PET在41%的病例中确定了转移部位，在38%的病例中改变了治疗方案。⁷² 然而，FDG-PET/CT的潜在缺陷包括：在没有静脉造影的情况下进行CT检查时，肝转移的检出率低，FDG-PET检查假阳性率高。⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁴⁻⁶⁵



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

在北美，由于发病率低，早期发现食管癌和EGJ癌的筛查项目没有使用或实践，诊断往往在病程晚期进行。在诊断时，患有癌症的患者中50%超出了原发肿瘤的局部区域范围。不到60%的局部癌症患者可以接受根治性切除。约70%-80%的切除标本在区域淋巴结中存在转移。因此，北美患者在初次诊断时通常为晚期疾病，这反映在该地区食管癌和EGJ癌的生存率较低。

EGJ腺癌的Siewert分类

1996年，Siewert等仅根据肿瘤正中的解剖位置或大多数肿瘤团块位置，将EGJ腺癌分为3型。⁷³ 2000年，这一分类略有变化。⁷⁴ Siewert I型肿瘤目前定义为食管下段腺癌，肿瘤中心位于解剖EGJ上方1-5cm内。Siewert II型肿瘤是真正的贲门癌，肿瘤中心位于EGJ上1 cm内，下2 cm内。Siewert III型肿瘤是指肿瘤正中位于EGJ下2~5 cm之间的贲门下癌，从下方浸润EGJ和食管下段。

在第八版AJCC癌症分期手册中，正中位于胃近端2 cm以内的EGJ肿瘤（Siewert I、II型）归为食管腺癌。¹⁰ 正中位于胃内> 2cm的EGJ肿瘤（Siewert III型）现在采用胃癌分期系统进行分期。一般而言，Siewert I、II型肿瘤应按食管癌和EGJ癌指南处理，而Siewert III型肿瘤更多

根据胃癌指南进行适当管理。可根据个体肿瘤的位置、淋巴结分布和局部控制的具体要求完善治疗决策。然而，Siewert III型肿瘤的治疗方法仍然是一个具有分歧和争论的主题。基于彻底的预处理分期，针对特定患者和肿瘤部位的个体化治疗方法可能是首选。

Barrett食管

Barrett食管是一种正常鳞状食管上皮被易于发生异型增生的化生、柱状或腺上皮所取代。²¹ Barrett食管可进展为低度异型增生(LGD)、重度不典型增生(HGD)，部分病例进展为食管腺癌。¹⁹ 在一项大型病例对照研究中，重度和频繁的GERD症状、夜间GERD症状、和GERD家族史是普通人群发生Barrett食管最密切相关的危险因素。⁷⁵ 最近的系统综述和荟萃分析还确定了肥胖、Barrett食管家族史和性别男性是发生Barrett食管的危险因素。⁷⁶ Barrett食管患者发生食管腺癌的风险高于普通人群。年龄大、男性、长期GERD、食管裂孔疝大小、Barrett食管长度与Barrett食管进展为腺癌密切相关。^{20,22-24,77-79} 此外，生物标志物如非整倍体和p53杂合性缺失也与Barrett食管进展为HGD和/或腺癌的风险增加相关。⁷⁷ 然而，这些生物标志物需要进一步的前瞻性研究，

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

作为Barrett食管患者发生HGD和食管腺癌的风险预测因子。

诊断

对症状严重的GERD患者，尤其是有Barrett食管或食管癌家族史的患者应进行内镜检查。应使用大尺寸的内镜钳进行多次活检(6-8)，以提供足够的材料进行组织学分析。⁸⁰ Barrett食管的位置、长度和环周范围应按照Prague分类进行特征分析，黏膜结节也应仔细记录。⁸¹ 对于化生或LGD患者，可通过组胺受体拮抗剂或质子泵抑制剂(PPI)控制GERD。使用计算机辅助三维分析(WATS 3D)的广域跨上皮取样，这是一种相对较新的取样技术，结合了Barrett食管粘膜的磨损刷活检和计算机辅助病理分析，以突出异常细胞，可能有助于增加Barrett食管患者食管异型增生的检测。在一项多中心前瞻性试验中，Barrett食管患者(n = 160)随机接受活检采样联合WATS或单独活检采样。结果表明，在活检采样中增加WATS是可行的，并检查出了额外的23例HGD/食管腺癌（绝对增加14.4%）。⁸² 另外两项研究报告了相似的结果。^{83,84} 但是，WATS检测Barrett食管患者HGD/腺癌的实用性和准确性需要在更大型的III期随机试验中进行评价。

治疗

ER，要么通过内镜下粘膜切除术(EMR)，要么内镜下粘膜剥离术(ESD)，随后进行射频消融(RFA)

已成为大多数Barrett食管和HGD患者的标准治疗。替代策略包括冷冻消融或光动力疗法(PDT)。⁸⁵⁻⁸⁷ 手术切除适用于HGD和非手术治疗的病变，比如结节或长节段受累。最初关于使用ESD治疗Barrett食管的担忧主要是考虑到增加并发症风险，包括形成狭窄，深部粘膜下剥离。但是，最近的一项回顾性分析发现，与使用EMR随后进行RFA相比，使用ESD的并发症发生率没有升高。⁸⁸ 此外，Yang等人的荟萃分析发现，ESD治疗早期Barrett食管与较高的整块切除率、可接受的安全性和较低的复发率相关。这些数据表明，ESD治疗Barrett食管肿瘤是安全和有效的。⁸⁹

基于随机试验，单独RFA也可能对确诊LGD或HGD的Barrett食管患者有用。⁹⁰⁻⁹³ 在一项多中心随机临床试验中，纳入了136例Barrett食管和LGD患者，在3年的随访中，RFA被发现安全有效地根除LGD，并降低了从LGD到HGD和腺癌的进展率。⁹² 一项该试验长期结果的报道研究证实，在中位随访73个月后，Barrett食管合并LGD的RFA显著降低了恶性进展的风险。⁹⁴ 在一项涉及HGD患者的多中心随机试验中，RFA组完全根除率为81%，对照组为19% (P< 0.001)。⁹⁰

随访

一些研究表明，Barrett食管进展为食管腺癌的比率远低于以前

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

报告。^{95,96}但是，最近的数据显示在过去25年中，在Barrett食管患者的初次内镜检查中HGD和腺癌的患病率升高。⁹⁷应进行内镜随访和多次活检(6-8)，以评价Barrett食管从化生进展为LGD、HGD或腺癌。在Barrett食管的随访内镜检查过程中，建议使用大的活检钳检测异型增生。⁸⁰

美国胃肠病学会的现行临床指南建议对Barrett食管患者进行内镜随访，根据异型增生的存在和分级确定间隔时间。⁹¹鉴于Barrett食管进展为食管腺癌的风险较低，对无异型增生的患者进行3-5年的内镜随访是合理的。应由具有GI病理学专业知识的第二位病理学家确认是否存在任何等级的异型增生。确诊LGD的患者应接受内镜治疗。如果未进行内镜治疗，建议每年随访一次，直至连续进行两次检查异型增生为阴性，之后可以安排非异型增生的Barrett食管的随访时间和间隔（每3-5年）。如果确诊HGD，患者应接受内镜治疗，除非他们有危及生命的合并症。通常，内镜随访应采用四象限活检，无异型增生患者间隔2 cm，既往异型增生患者间隔1 cm。对于异型增生结果不确定的患者，应在使用抑酸药物治疗3-6个月后重复内镜检查。如果在该检查中证实了“不确定异型增生”，建议随访问隔为12个月。一项回顾性研究发现，Barrett食管不典型增生与Barrett食管伴LGD的进展为腺癌的风险相似。⁹⁸最近一项系统综述和荟萃分析得出了相同的结论。⁹⁹

因此，对这些患者的随访应遵循LGD的建议。

病理学原则和生物标志物检测

病理学原则和生物标志物检测在食管癌和EGJ癌的诊断、分类和分子特征中发挥重要作用。基于组织学亚型和分子特征的分类有助于提高早期诊断，并对治疗有指导意义。在食管癌发生过程中会发生遗传畸变的累积，包括生长因子和/或受体的过度表达、DNA损伤反应的改变和基因组稳定性的丧失。这些通路的特征使分子病理学的应用能够帮助食管癌和EGJ癌的诊断、分类和治疗。分子检测的实施，尤其是人表皮生长因子受体2(HER2)状态的分析，已经对临床实践和患者护理产生了重大影响。

病理学原则

应确立食管SCC或腺癌的特异性诊断，用于分期和治疗目的。混合腺鳞癌和未另行说明的癌采用SCC的TNM系统进行分期。¹⁰除组织学类型外，病理报告（不考虑标本类型）应包括肿瘤侵袭和病理分级的详细信息，这是分期所必需的。手术活检标本的病理报告也应记录是否存在Barrett食管。显示Barrett食管伴疑似异型增生的活检应由第二位专家GI病理学家进行审查以确认。⁹¹出于分期目的，将伴有HGD的Barrett食管报告为上皮内瘤变（异型增生）(Tis)。¹⁰

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

以ER标本为例，还应报告肿瘤浸润深度、是否存在淋巴血管浸润(LVI)以及黏膜和深缘的状态。既往未接受过放化疗的食管切除术标本的病理学报告应包括ER标本的所有要素加上肿瘤正中点相对于EGJ的位置、肿瘤是否穿过EGJ、淋巴结状态和恢复的淋巴结数量。在既往接受过放化疗且无明显肿瘤残留的食管切除术病例中，应彻底采样肿瘤部位，提交整个EGJ或溃疡/肿瘤床进行标本。病理学报告应包括无既往放化疗的食管切除术的所有要素，以及治疗反应的评估。

疗效评估

应报告原发肿瘤对既往化疗和/或RT的反应。食管癌患者诱导治疗后病理完全缓解(pCR)和肿瘤组织学消退的预后意义已在几项研究中得到证实。¹⁰⁰⁻¹⁰⁶术前治疗后切除标本中残留的原发性肿瘤与SCC和食管腺癌的总生存期(OS)均较短相关。^{101,103,107,108}在一项接受术前放化疗后再进行食管切除术的235例食管局部癌或EGJ患者的回顾性研究发现，治疗后病理分期是生存结局的最佳预测因素。¹⁰⁷

尽管食管癌疗效评分系统尚未被统一采用，但专家组建议美国病理学家学会(CAP)食管癌癌症方案中使用改良的Ryan方案，因为它通常在病理学家中提供良好的可重复性。^{109,110}建议采用以下方案：0（完全缓解；无活癌细胞，包括

淋巴结）；1（接近完全缓解；单细胞或罕见的小群癌细胞）；2（部分缓解；残留癌细胞有明显的肿瘤消退，但多于单细胞或罕见的小群癌细胞）；和3（反应差或无反应；广泛残留癌症无明显的肿瘤消退）。由于残留淋巴结转移对生存期的影响，建议将淋巴结纳入评分。¹¹¹放化疗后可能存在可测量的无细胞粘蛋白池，这不应该解释为肿瘤残留。

FDG-PET扫描在疗效评估中的作用

在许多局部晚期食管癌或EGJ癌患者的研究中，通过PET扫描后18-FDG标准摄取值(SUV)的降低来衡量术前治疗后代谢反应的预后意义。¹¹²⁻¹³⁷在许多回顾性研究中，治疗后PET扫描显示FDG SUV减少是与病理反应和生存率提高相关的预测因素。¹¹²⁻¹²³然而，用于区分代谢反应者和无反应者的FDG SUV在治疗前和治疗后扫描之间减少的临界值以及FDG SUV在治疗前和治疗后扫描之间的百分比变化在不同研究之间差异很大。在Cerfolio等人的一项研究中，食管癌的SUV中位数在完全病理反应的患者中下降了72%，在部分反应的患者中下降了58%，在病理反应轻微的患者中下降了37%。¹¹⁶在这项研究中，当治疗前后FDG-PET扫描的SUV下降超过64%（P=0.003）时，患者可能是完全的病理反应者。在一项类似的研究中，Smith等人报告，与SUV下降<50%的患者相比，SUV下降>50%的患者有12个月无病生存率（DFS）优势（93% vs. 43%，P=0.025）。¹¹⁷无论使用何种临界值，这些研究都得出结论，FDG-PET

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

可以预测接受术前治疗的食管癌患者的病理反应和生存率。

FDG-PET的预后意义也在前瞻性研究中进行了评价。¹²⁴⁻¹²⁹ 然而，除了包括110例EGJ局部晚期腺癌患者的MUNICON II试验，其他许多前瞻性研究都受到样本量较小的限制。¹²⁵ 在MUNICON II研究中，代谢应答者定义为术前治疗后SUV降低 $\geq 35\%$ 的患者。中位随访2.3年后，代谢应答者未达到中位OS，而无应答者的中位OS为25.8个月（ $P=0.015$ ）。代谢应答者和非应答者的中位无事件生存期(EFS)分别为29.7个月和14个月（ $P=0.002$ ）。在58%的代谢应答者中观察到主要的组织学缓解（ $<10\%$ 的残留癌），但在无应答者中观察到0%。本研究前瞻性地证明，FDG-PET测定的代谢反应可预测术前治疗后胃食管癌患者的病理反应和生存率。其他研究报告了类似的结果。¹³⁸⁻¹⁴⁰

II期CALGB 8083试验的结果表明，根据FDG-PET扫描结果在术前放化疗期间改变化疗方案，可提高257例可切除食管癌和EGJ腺癌患者的pCR率。¹⁴¹ 患者接受了基线FDG-PET，然后随机接受两种诱导化疗方案中的一种（改良FOLFOX6或紫杉醇/卡铂）。重复FDG-PET扫描无应答者（SUV降低 $\leq 35\%$ ）在研究期间交叉至替代化疗方案放化疗（50.4 Gy/28次），而FDG-PET应答者（SUV下降 $> 35\%$ ）继续接受相同的方案。中位随访35.9个月后，2年OS率为52.4%，中位OS为27.4个月。¹⁴² 本研究有

相当大的局限性，完整的结果尚未在同行评议的期刊上发表。仅88例患者的pCR数据可用。无论诱导化疗是否改变，FDG-PET应答者的pCR率均高于FDG-PET无应答者。OS方面的总体结局非常差；具有更好治疗策略的III期研究可能解决该问题。

相反，其他研究曾报道FDG-PET除检测远处转移外，评估食管癌患者术前治疗反应的效用有限。¹³⁰⁻¹³⁷ 然而，在许多研究中，FDG-PET要么在再次手术治疗期间进行，要么在术前治疗完成后不久进行，这可能反映了辐射的炎症效应，掩盖了肿瘤特异性代谢变化。^{135,145} 放疗和放化疗常引起食管局部炎症反应。这些炎症性病变中FDG的摄取通常会导致PET扫描的假阳性结果。因此，由于辐射诱导的炎症导致FDG摄取增加，限制了FDG-PET在食管癌早期反应评估中的应用。¹⁴⁵ 为了减少因炎症引起的假阳性结果的发生率，指南建议FDG-PET/CT（首选）或FDG-PET应在术前治疗完成后至少5至8周进行。然而，指南警告说，治疗后的FDG-PET结果不应用于选择患者进行手术，因为FDG-PET无法区分显微镜下的残留疾病。^{112, 114, 132}

生物标志物检测的原则

目前，HER2状态、微卫星不稳定性(MSI)状态、程序性死亡配体1(PD-L1)表达和NTRK基因融合的分子检测用于局部晚期、不可切除或转移性食管癌和EGJ癌的临床管理。当有限的

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

组织可用于检测、单一生物标志物的连续检测或使用有限的分子诊断组合可能会迅速耗尽样本。在这些情况下，在CLIA批准的环境中通过经验证的二代测序(NGS)试验进行的全面基因组分析可用于鉴定HER2扩增、MSI和NTRK基因融合。需要注意的是，NGS有几个固有的局限性，因此只要可能，应使用金标准检测（IHC/FISH/靶向PCR）。

HER2阳性的评估

HER2基因或蛋白的过表达或扩增与食管癌和EGJ癌的发生有关。¹⁴⁶然而，与乳腺癌不同的是，HER2状态在食管癌和EGJ癌中的预后意义尚不清楚。有研究报道HER2阳性与肿瘤浸润和淋巴结转移相关，因而提示预后不良。^{147,148} HER2阳性似乎也与食管SCC患者较差的生存期相关。¹⁴⁹虽然还需要进一步的研究来评估HER2状态在食管癌中的预后意义，但在化疗方案中加入HER2单克隆抗体是HER2阳性转移性疾病患者有前景的治疗选择。

报告的食管癌和EGJ癌中HER2阳性率差异很大(2%-45%)¹⁴⁷，在食管腺癌(15%-30%)中比SCC(5%-13%)中更为常见。¹⁴⁹⁻¹⁵¹此外，据报告，EGJ腺癌患者的HER2阳性率高于胃腺癌患者。¹⁵²⁻¹⁵⁴ HER-EAGLE研究检测了近5000例胃或EGJ腺癌患者的大型多国人群中HER2阳性率，报告显示14.2%的样本为HER2阳性。¹⁵⁵男性HER2阳性率显著高于女性，EGJ肿瘤HER2阳性率显著高于胃肿瘤，肠道亚型HER2阳性率显著高于弥漫

型。在评估HER2阳性晚期EGJ或胃癌患者化疗基础上加用曲妥珠单抗的ToGA试验中，EGJ和胃癌患者的HER2阳性率分别为33%和21%。¹⁵⁶因此，根据组织学亚型和原发肿瘤位置对胃食管癌进行分类可能对治疗有意义。

如果证实或怀疑转移性疾病，建议在诊断时对食管或EGJ腺癌患者进行HER2检测。根据CAP、美国临床病理学会(ASCP)和美国临床肿瘤学会(ASCO)的HER2检测指南，¹⁵⁷ NCCN指南建议使用免疫组织化学(IHC)和原位杂交(ISH)技术（如需要）评估食管癌和EGJ癌的HER2状态。NGS提供了同时评估众多突变的机会，以及扩增、缺失、融合、肿瘤突变负荷和MSI状态等其他分子事件。当可用于检测的诊断组织有限且患者无法接受额外检测时，可以考虑使用NGS代替单一生物标志物的序贯检测。应该注意的是，NGS有几个固有的局限性，因此在可能的情况下，应使用金标准检测(IHC/ISH)。IHC评价肿瘤细胞的膜免疫染色，包括染色强度和程度以及免疫反应性肿瘤细胞的百分比，评分范围为0（阴性）至3+（阳性）。2008年，Hofmann等对这4层评分系统进行了改进，通过对切除标本使用≥10%免疫反应性肿瘤细胞的临界值来评估胃癌中的HER2状态。^{154,158}在随后的验证研究中（n = 447前瞻性诊断胃癌标本），该评分系统发现在不同病理学家之间具有可重复性。¹⁵⁹因此，专家组建议采用这种改进的HER2评分系统。评分为0（< 10%的癌细胞中的膜反应性）或1+（微弱

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

≥10%的癌细胞中的膜反应性)被认为是HER2阴性。评分为2+ (≥10%的癌细胞中存在弱至中度膜反应性)被认为是模棱两可的,应通过荧光原位杂交(FISH)或其他ISH方法进行额外检查。FISH/ISH结果表示为至少20个癌细胞(HER2:CEP17)细胞核内HER2基因拷贝数与17号染色体着丝粒(CEP17)数之间的比率。或者,FISH/ISH结果可以表示为每个细胞的HER2拷贝数平均值。IHC评分为3+ (≥10%的癌细胞中有较强的膜反应性)或IHC评分为2+, FISH/ISH阳性(HER2: CEP17比值≥2或平均值HER2拷贝数≥6个信号/细胞)视为HER2阳性。

HER2 IHC结果阳性(3+)或阴性(0或1+)不需要进一步的ISH检测。见病理学原则和生物标志物检测的原则:评估食管癌和食管胃结合部癌中HER2的过表达或扩增-诊疗路径中的表3以获得更多信息。

MSI状态和PD-L1表达评估

美国食品药品监督管理局(FDA)首次批准帕博利珠单抗用于不可切除或转移性MSI-H(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)的实体瘤的二线或后续治疗。¹⁶⁰因此,如果记录或怀疑转移性疾病,应评估所有食管癌和EGJ癌患者的MSI-H/dMMR状态。通过IHC染色评估MMR状态,以测量参与DNA错配修复的蛋白(即MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)的表达水平。¹⁶¹通过聚合酶链反应(PCR)评估MSI,以测量微卫星标记(即BAT25、BAT26、MONO27、NR21、NR24)的基因表达水平。¹⁶²MMR蛋白的IHC和MSI状态的PCR测量DDR(DNA损伤反应)功能缺陷引起的不同生物学功能。对福尔马林固定、石蜡

包埋(FFPE)组织上进行检测,结果解释为MSI-H或dMMR,根据[CAP DNA错配修复生物标志物报告指南](#)。¹⁶³MSI-H或dMMR肿瘤患者应转诊至遗传学顾问进行进一步评估。

此外,FDA已批准帕博利珠单抗作为PD-L1表达水平(综合阳性评分(CPS)≥10)的食管SCC肿瘤的二线治疗选择,以及作为PD-L1表达水平(CPS≥1)的EGJ腺癌肿瘤的三线或后续治疗选择(通过FDA批准的伴随诊断试验确定)。¹⁶⁴⁻¹⁶⁷伴随诊断试验是使用抗PD-L1抗体的定性IHC试验,用于检测FFPE肿瘤组织中的PD-L1蛋白水平。将PD-L1染色细胞(即肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞)的数量除以评价的存活肿瘤细胞总数,再乘以100,即可确定CPS。如果证实或怀疑有转移性疾病,建议所有食管癌或EGJ癌患者进行PD-L1检测。

液体活检

实体瘤的基因组改变可以通过评估血液中的循环肿瘤DNA(ctDNA)来识别,因此是一种“液体活检”形式。^{148,168}液体活检更常用于晚期疾病患者的疾病随访和管理。检测食管癌和EGJ癌DNA脱落的突变/改变可以确定治疗反应谱改变的靶向改变或克隆的进化。在一项对55例晚期胃食管腺癌患者的基因组改变进行分析的研究中,69%的患者发生≥1次特征性改变,理论上可靶向的FDA批准的药物(适应症或非适应症)。¹⁴⁸因此,对于某些患者,可以考虑在CLIA批准的实验室中使用经验证的基于NGS的全面基因组图谱分析进行检测。

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

应谨慎解释阴性结果，因为这并不排除肿瘤突变或扩增的存在。液体活检平台正处于早期研发阶段，在被认为是标准治疗之前，还需要更多的研究。

手术

手术是局部食管癌和EGJ癌治疗的主要组成部分。近年来，分期技术、患者选择、术后护理和手术经验的改进使手术并发症和死亡率显著降低。此外，随机试验表明，术前放化疗¹⁶⁹和围手术期化疗¹⁷⁰显著改善了可切除、局部晚期食管癌和EGJ癌患者的生存期。

手术入路

食管切除的类型取决于肿瘤位置以及食管代替物的可用选择。几种手术技术可用于可切除食管癌或EGJ癌患者的食管切除术。¹⁷¹经胸和经裂孔食管切除术这两种最常见的手术方法详述如下。NCCN指南强调，食管切除术应始终由经验丰富的外科医生在拥有大量患者的中心进行。¹⁷²

经胸食管切除术

Ivor Lewis食管切除术（右侧开胸术和剖腹术）¹⁷³和McKeown食管切除术（右侧开胸术后剖腹术和颈部吻合术）¹⁷⁴是经胸食管切除术的两个标准选择。Ivor Lewis食管切除术是经胸食管切除术最常用的手术，使用剖腹手术和右侧

开胸，奇静脉或奇静脉上方行上胸食管胃吻合。¹⁷³游离胃作为管道，清扫腹腔和胃左淋巴结，分离胃左动脉，保留胃网膜和胃右动脉。这种入路可用于远端胸部病变，但用于食管中段的肿瘤近端食管边缘将不足。

McKeown食管切除术，在颈部区域吻合，在实施上相似，优势是适用于胸上、中和下段食管肿瘤。

经裂孔食管切除术

经裂孔食管切除术（开腹和颈部吻合）采用腹部和左颈部切口。¹⁷⁵在Ivor Lewis食管切除术中将胃作为替代消化道使用。该术式经腹部切口完成，经后纵隔引出管胃，颈部切口外置行食管胃吻合。这种方法可用于任何胸部位置的病变；然而，邻近气管的大的、中段食管肿瘤的经裂孔剥离是困难的，可能是危险的。在一项涉及220名中下段食管或胃腺癌患者的前瞻性试验中，贲门、经裂孔食管切除术的术后并发症发生率低于经胸食管切除术联合扩大整块淋巴结清扫术。¹⁷⁶在一项基于人群的大型研究中，评估了经胸和经裂孔食管切除术后的结局，经裂孔食管切除术提供了早期生存优势。然而，两种手术方法的长期生存率是相似的。¹⁷⁷尽管长期生存差异尚未得到证实，但许多专家认为，与经食管裂孔食管切除术相关的下淋巴结切除术是一种不太有效的肿瘤学方法。然而，

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

经食管裂孔食管切除术可能与改善健康相关的生活质量有关。在一项111例下1/3食管或EGJ癌患者的研究中，接受经食管裂孔食管切除术的患者在术后6个月具有更好的角色功能（不同角色的功能能力，如体育活动和成就信念）（ $P = 0.046$ ）和较少的恶心/呕吐（ $P = 0.045$ ），术后12个月时呼吸困难（ $P = .029$ ）和便秘（ $P = .003$ ）高于经胸组。¹⁷⁸然而，这将需要在更大规模的研究中得到证实。

经胸或胸腹食管切除术

左经胸或胸腹联合食管切除术采用经第八肋间的连续腹部和左胸切口。¹⁷⁹如前所述游离胃作为替代消化道，通过左侧开胸术完成食管切除术。食管胃吻合在左胸进行，通常在下肺静脉正上方，如果管胃经隧道穿过主动脉弓后吻合，可进行更高位置的吻合。这种方法可用于食管远端的病变，特别是体积较大的肿瘤。¹⁷⁹

微创食管切除术

微创食管切除术(MIE)策略包括微创Ivor Lewis食管切除术（腹腔镜和小的右侧开胸术）和微创McKeown食管切除术（右侧胸腔镜、小的剖腹/腹腔镜和颈部吻合）。MIE策略可能与术后死亡率降低、恢复时间缩短和长期生存率增加相关。在一项包含104例HGD或食管中远段癌患者的II期多中心前瞻性研究中，Ivor Lewis MIE策略被证明是安全可行的，因为

围手术期死亡率低(2.1%)和良好的肿瘤学结果证实了这一点。¹⁸⁰ 另一项涉及222名患者的MIE研究（主要采用胸腔镜手术）报告死亡率仅为1.4%，平均住院时间仅为7天，明显低于大多数开放式手术。¹⁸¹ 然而，值得注意的是，该研究62%的患者为早期疾病。在报告长期结局的研究的系统性综述和荟萃分析中，与开放性食管切除术相比，患者在MIE后的5年全因死亡率低18%。¹⁸² 在115例食管癌或EGJ癌患者的多中心随机试验中，接受MIE手术的患者的肺部感染率显著低于接受开放手术的患者。¹⁸³ 一项随机对照试验发现，外科医生将腹腔镜腹腔入路与开胸术相结合的混合MIE方法的术后并发症发生率较低。¹⁸⁴ 然而，3年OS或DFS均未观察到统计学显著差异。对551例患者的回顾性分析显示，接受MIE的患者（ $n=145$ ）与接受开放性食管切除术的患者相比，DFS和OS率显著改善（ $n=406$ ；3年DFS率，81.7 vs. 69.3%， $P = 0.021$ ；3年OS率，89.9 vs. 79.2%， $P = 0.007$ ）。¹⁸⁵ 对于某些曾接受过腹部手术、肿瘤较大和/或体积较大、胃管可能无法使用、淋巴结清扫困难的患者，开放性食管切除术可能优于MIE。尽管MIE是食管癌患者不断发展的治疗选择，但在可能的情况下，用MIE替代侵入性开放手术是合理的，尤其是在老年患者或有明显合并症的患者中。¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

机器人辅助MIE是一种新兴技术，提供了现实的三维(3D)视图，有助于在狭窄的工作环境中进行解剖；但是，其价格昂贵，通常需要更长的手术时间。¹⁸⁹



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

与传统MIE相比，机器人辅助MIE的安全性和可行性在系统回顾和荟萃分析中进行了分析，报告了两种技术的R0切除率、30天和90天死亡率、术后并发症和住院时间相似。¹⁸⁹ 在一项涉及112例患者的随机对照试验中，与开放性食管切除术相比，机器人辅助MIE与术后和心肺并发症百分比比较低、疼痛减轻、功能恢复改善和术后生活质量较好相关。¹⁹⁰ 在40个月的中期随访中，肿瘤学结局具有可比性。另一项涉及106名患者的前瞻性试验也报告，与开放性食管切除术相比，接受机器人辅助MIE的患者的术后疼痛严重程度较低，肺部和感染并发症减少。¹⁹¹ 然而，需要更大规模的随机对照研究来评价机器人辅助MIE在食管癌患者中的受益和风险。

吻合和导管选择

吻合的最佳位置一直存在争议。颈部吻合的潜在优势包括食管切除更广泛、避免开胸术的可能性、反流症状不太严重、吻合口漏相关并发症不太严重。

胸部吻合的优势可能包括吻合口漏的发生率较低、狭窄率较低和左侧返神经损伤率较低。在一项前瞻性随机试验中，当以标准化方式进行时，食管切除术后的颈部和胸部吻合同样安全。¹⁹² 胃导管是广大食管外科医师食管重建的首选。¹⁹³ 结肠间置术通常只适用于既往接受过胃部手术或其他可能断流胃的手术的患者。¹⁹⁴

手术原则

应对所有患者进行评价，以确定其医学健康状况是否足以耐受全身麻醉和腹部和/或胸外科大手术。¹⁹⁵ 手术前应进行临床分期，通过胸部和腹部CT扫描、全身FDG-PET（首选全身FDG-PET/CT扫描）和EUS评估可切除性。⁴⁹ 对于所有医学上适合的可切除食管癌患者（距环咽 > 5 cm），应考虑食管切除术。距环咽 < 5 cm的颈段或颈胸段食管癌应行根治性放化疗。诱导治疗前或治疗期间有明显吞咽困难和/或体重减轻的患者应考虑肠内营养支持。对于术前营养支持，空肠造口营养管优于胃造口营养管，因为放置胃造口管可能会损害用于重建的胃导管的完整性。

应在所有累及EGJ的腺癌患者中评估Siewert肿瘤类型。Siewert I型和II型肿瘤的手术方法与上述方法相似。Siewert III型肿瘤被认为是胃癌，NCCN胃癌指南描述了这些肿瘤的手术方法。^{73,196,197} 在某些情况下，可能需要额外的食管切除以获得足够的手术切缘。腹腔镜检查可用于部分选择性患者，以检测影像学隐匿性转移性疾病，尤其是Siewert II型和III型肿瘤患者。¹⁹⁸ 在无可见腹膜转移的情况下，腹腔细胞学检查阳性与EGJ腺癌患者的不良预后相关。¹⁹⁹ 晚期肿瘤或淋巴结阳性肿瘤患者应考虑用腹腔冲洗液进行腹腔镜分期。

淋巴结清扫（淋巴结切除术）可采用标准或扩大（整块）技术。切除的淋巴结数量已被证明是术后生存率的独立预测因素

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

食管切除术。^{200,201} 在对SEER数据库中4882例患者的回顾性分析中，与检查0-11个淋巴结的患者相比，检查≥12个淋巴结的诊断浸润性食管癌的患者死亡率显著降低；检查≥30个淋巴结的患者死亡率在任何组中最低。²⁰² 来自WECC数据库的一份报告分析了4627例未接受术前治疗的食管切除术患者，表明所有淋巴结阳性癌症患者淋巴结切除术范围越大，生存率越高。²⁰¹ 基于这项研究，淋巴结阳性癌症的最佳淋巴结切除术是pT1的10个淋巴结、pT2的15个淋巴结和pT3/T4的29至50个淋巴结。因此，NCCN指南建议，在未接受术前放化疗的食管切除术患者中，应进行彻底的淋巴结清扫，以识别所有淋巴结，至少提交15个淋巴结进行病理学评价和充分淋巴结分期。术前放化疗后切除和检查的最佳淋巴结数量尚不清楚，尽管Guo等人最近的一项研究表明，切除13至29个淋巴结与接受术前放化疗的局部晚期食管SCC患者的无进展生存期(PFS)和OS改善相关。²⁰³ 然而，重要的是要注意，广泛淋巴结切除术(> 29个淋巴结)似乎与这些患者的生存率增加无关。^{203,204} 最近发表的一项荟萃分析表明，无论患者是否接受术前治疗，食管切除术的淋巴结切除数量增加均具有生存获益。²⁰⁵ 因此，NCCN指南也建议对接受术前治疗的食管癌患者切除至少15个淋巴结。

Tis或T1a肿瘤患者可接受内镜治疗（见下文）。ER后深部切缘阳性或肿瘤侵入黏膜下层(T1b)或更深的患者可采用食管切除术治疗。T1-T3肿瘤患者被认为是

潜在可切除的，即使存在区域淋巴结转移，尽管肿瘤体积较大和/或多站淋巴结受累的患者OS较差。累及心包、胸膜或膈肌的T4a肿瘤可能可切除；但伴有远处转移包括非区域淋巴结受累的T4a肿瘤、伴有锁骨上淋巴结受累的EGJ肿瘤和累及心脏、大血管、气管或邻近器官包括肝、胰、肺和脾的T4b肿瘤则被认为不可切除。

手术通常以治愈为目的进行，但可作为吞咽困难或瘘管姑息治疗的一部分。然而，对于明确不可切除或晚期癌症伴合并症（包括重度心脏或肺部疾病）的患者，应尽可能避免姑息性切除。这些患者可能从非侵入性姑息性干预中获益。颈部食管癌患者如果无远处复发，在根治性放化疗后发生局部可切除复发或无法治疗的狭窄情况下，也可考虑行姑息性食管切除术。²⁰⁶

内镜治疗

内镜治疗包括ER（EMR或ESD）和内镜消融（冷冻消融或RFA）已被用作早期食管癌和EGJ癌手术治疗的替代方法，治疗相关并发症的发病率远低于手术切除。几项回顾性研究已经证明，ER和内镜消融术是经选择的Barrett食管和早期食管癌或EGJ癌患者的有效治疗选择。²⁰⁷⁻²¹⁰ 在对1458例T1N0食管癌患者进行的SEER数据库分析中，手术或内镜治疗（EMR、RFA、冷冻消融或PDT）后的OS率相似。然而，接受内镜治疗的患者癌症特异性生存率提高，

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

降低了术后并发症发病率，支持使用内镜治疗作为早期疾病患者的有效治疗选择。²⁰⁹

EMR在日本广泛用于治疗早期食管SCC，在西方国家被接受用于治疗Barrett食管和浅表腺癌。²¹¹⁻²¹⁴ 完全Barrett根治性切除EMR(CBE-EMR)已被证明是Barrett食管和HGD患者的高效的长期治疗选择。²¹⁵⁻²¹⁹ ESD也被确定为早期食管癌和EGJ癌患者的安全有效手术，整块切除率高，主要并发症发生率低。²²⁰⁻²²³ 回顾性研究报告，在早期食管SCC患者中，ESD的整块切除和局部复发率显著优于EMR。^{224,225}

单独RFA或联合ER是彻底根除残留的异型增生或Barrett食管的有效治疗选择。^{90,94,207,208,226-229} 据报告，内镜冷冻消融在Barrett食管和早期食管癌患者中安全且耐受良好。^{230,231} 吡吩姆钠或5-氨基乙酰丙酸PDT在Barrett食管和HGD患者中产生了极好的长期结果。然而，由于潜在的长期并发症，使用PDT作为食管癌的内镜治疗正在失去普及。

内镜检查原则

内镜检查已成为食管癌和EGJ癌患者诊断、分期、治疗和随访的重要工具。大多数内镜手术是在内镜医师、护士、麻醉护士或麻醉师提供的清醒镇静或随访麻醉的辅助下进行的。内镜检查过程中存在误吸风险的一些患者可能需要全身麻醉。内镜手术最好在有经验医生的中心进行。

诊断

进行诊断性内镜检查以确定食管肿瘤的存在和位置，并对可疑病变进行活检。应仔细记录肿瘤相对于牙齿和EGJ的位置、肿瘤的长度、梗阻程度和环周受累的范围，以协助治疗计划。肿瘤长度已被确定为食管腺癌患者长期生存的独立预测因素，与肿瘤长度 > 2 cm的患者相比，肿瘤长度≤2 cm的患者的5年生存率有所提高。²³⁵ 高分辨率内窥镜成像和窄带成像可用于增强内窥镜检查过程中的可视化效果，提高对食管和胃病变的检测。²³⁶⁻²³⁸ 应使用标准尺寸的内镜钳进行多次钳取活检(6-8)，以提供足够的材料进行组织学分析。¹⁰⁹ 细胞学刷检或冲洗在初步诊断中很少足够，但可用于确认治疗后的持续性疾病（译者注：残留病灶）。

局部结节的ER应在病变早期进行，以提供浸润深度、分化程度和LVI存在的准确信息。²³⁹⁻²⁴¹ 肿瘤浸润深度、LVI证据和切缘状态已被确定为OS的最强预测因素。当病变被完全切除且组织病理学评估显示延伸不深于浅表粘膜下层和阴性深部边缘时，²⁴²⁻²⁴⁴ ER可完全切除。但低分化肿瘤、黏膜下深部浸润和（或）LVI患者淋巴结受累风险明显增高。^{242, 245, 246}

分期

治疗前应进行EUS检查，以提供肿瘤浸润深度（T）、存在异常或肿大的淋巴结（N）



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

以及远处转移迹象（如周围器官的病变（M））的证据。^{51,52} EUS很容易识别纵隔和胃周淋巴结，这些区域的淋巴结肿大、低回声（暗）、均匀、边界清楚和圆形结构，提示存在恶性或炎性淋巴结。这种诊断的准确性随着特征的结合而显著增加，但也可以通过使用FNA活检进行细胞学评估来证实。⁶⁷⁻⁶⁹ 建议在EUS前进行CT和FDG-PET扫描，以熟悉FNA活检的淋巴结分布。可疑淋巴结的FNA应在不穿过原发灶或大血管区域的情况下进行。在进行EUS分期时，阻塞性肿瘤可能增加穿孔的风险。使用导丝引导的EUS探头或迷你探头可以进行EUS分期，并降低穿孔风险。在某些情况下，扩张恶性狭窄以完成分期可能是适当的，但扩张后穿孔的风险增加。

ER被推荐用于小结节性病变(≤ 2 cm)，因为它提供了比EUS更准确的浸润深度信息。^{55,56} 考虑继续进一步治疗（如消融或手术切除），或考虑ER根治性切除，将取决于ER标本的最终病理评估。

治疗

内镜治疗的目标是完全切除或根除早期疾病和Barrett食管。早期癌症患者首选内镜治疗，因为内镜治疗后淋巴结转移、局部或远处复发和食管癌死亡的风险相对较低。然而，对于食管切除术的相对风险与并发淋巴结疾病的可能性，患者和外科医生之间应进行彻底和详细的讨论，

尤其是在肿瘤较大或浸润较深的情况下。

早期疾病（即pTis、pT1a，选择无LVI的浅表pT1b）和HGD可以通过ER和/或消融进行有效治疗。^{243,247-251} 评估结节状态、侧向扩散、多灶性疾病和淋巴结转移的完整特征对于决定内镜下消融和/或ER治疗非常重要。

^{90,231,234,252} 应切除结节或溃疡区域，而不是消融。完全平坦的小鳞状细胞病变(≤ 2 cm)Tis或HGD以及与平坦型HGD相关的Barrett食管应使用ER治疗，因为ER可提供更准确的组织学评估。⁵⁶ ER后应进行残留Barrett食管的消融治疗。²¹⁰ 较大的扁平病变(> 2 cm)也可以通过ER有效治疗，但这与更大的并发症风险相关。^{227,253} 此类病变可以通过单独消融进行有效治疗；但是，单独通过消融治疗鳞状细胞HGD的可用数据较少。^{90、207、208、210、231、253}

内镜治疗在姑息治疗中也起一定作用。食管扩张可使用扩张球囊或探条进行，以暂时缓解肿瘤阻塞或狭窄。但是，必须谨慎避免过度扩张，因为这可能导致穿孔。通过内镜下肿瘤消融、PDT和冷冻消融或内镜下置入自膨式金属支架(SEMS)可长期缓解吞咽困难。²⁵⁴ 厌食、吞咽困难或营养不良的长期缓解可通过内镜或x线辅助放置胃造口或空肠造口管来实现。但是，在食管切除术之前应避免放置胃造瘘管，因为它可能损害胃血管系统并干扰胃作为导管的使用。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

随访

食管癌和EGJ癌治疗后的内镜随访需要仔细关注粘膜表面变化和任何可视异常的多次活检的详细信息。EUS检测疾病复发的敏感性较高。^{255,256}如果在横断面成像上观察到可疑淋巴结或壁增厚区域，应进行EUS-FNA。需要注意的是，在化疗或RT后，EUS检查准确确定疾病当前分期的能力降低。²⁵⁷同样，活检可能无法准确检测化疗或RT后是否存在残留疾病。²⁵⁸对于考虑不手术的患者，可以考虑将评估内镜检查和活检推迟至术前治疗完成后≥6周。

内镜随访应包括寻找是否存在Barrett食管和四象限活检，以检测残留或复发性异型增生。应考虑使用射频消融(RFA)或冷冻消融对残余或复发性HGD和LGD进行消融。不建议使用消融治疗非异型增生Barrett食管。完成ER或早期疾病消融后的内镜随访应在治疗完成后继续进行。活检建议使用新鳞状粘膜上皮，即使不存在粘膜上皮的异常，因为鳞状粘膜下方偶尔可能存在异型增生。

放射治疗

一些有根据的系列研究报告了单独使用RT治疗具有不良特征的食管癌患者的结果，例如cT4肿瘤患者或医学上不适合手术的患者。²⁵⁹⁻²⁶¹总体而言，单独接受常规剂量RT治疗的患者的5年生存率为0%-10%。²⁵⁹⁻²⁶¹ Shi等人报告说，在总剂量为68.4 Gy的情况下，

采用后程加速分割的5年生存率为33%。²⁶²然而，在RTOG 85-01试验中，单纯RT组用常规技术每天2 Gy接受64 Gy的所有患者均在3年内死于癌症。²⁶³在辅助治疗中，随机试验未显示术前或术后RT的生存优势。²⁶⁴⁻²⁶⁶食管癌协作组的荟萃分析未显示术前RT的生存优势的明确证据。²⁶⁷因此，专家组建议，单独RT通常应保留用于缓解或医学上无法接受化疗的患者。

近距离放疗也是一种姑息治疗方式，局部控制率为25%-35%，中位生存时间约为5个月。在一项随机试验中，Sur等人报告称与体外放射治疗(EBRT)相比，高剂量近距离放射治疗的局部控制率或生存率不存在任何显著差异。²⁶⁸在RTOG 92-07试验中，75例患者接受了RTOG 85-01联合模式方案（氟尿嘧啶和顺铂联合50 Gy（EBRT），随后接受了腔内推量。²⁶⁹局部失败率为27%，急性毒性率为58%（3级）、26%（4级）和8%（5级）。治疗相关食管瘘的累积发生率为每年18%，粗发生率为14%。因此，在RT或联合模式治疗的基础上增加腔内近距离放射治疗的额外受益，尽管是合理的，但是仍不清楚。替代RT技术，如缺氧细胞增敏剂和超分割，也未对食管癌或EGJ癌患者产生明显的生存优势。术中RT替代EBRT治疗食管癌的经验有限。²⁷⁰

调强放疗(IMRT)也在食管癌患者中进行了研究。²⁷¹⁻²⁷⁴回顾性研究比较了食管癌患者的3D适形RT(3D-CRT)与IMRT，结果显示IMRT具有优越的剂量适形度和均匀性，并降低了肺和心脏的RT辐射剂量。^{271,272}此外，Roeder等人报告IMRT联合同步

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

化疗在食管癌的根治性治疗中是可行的，并产生良好的结果，毒性可接受，对皮肤、肺和心脏的副作用较低。²⁷⁴ 食管SCC淋巴结阳性患者术后IMRT同步化疗的II期试验也显示该方案安全有效，1年OS和PFS率分别为91.2%和80.4%，毒副反应可控。²⁷⁵ 等待使用该方案的III期试验结果。

质子束治疗(PBT)是一种新兴的RT技术，可进一步保留正常组织。质子的最小出口剂量超过靶区，这限制了邻近器官暴露在辐射中。因此，使用PBT可以通过限制心肺毒性同时靶区高剂量来提高治疗比率。²⁷⁷⁻²⁷⁹ 对10例食管癌患者IMRT、3D-CRT和PBT的直接比较显示，PBT显著降低了心肺各体积的辐射剂量。²⁸⁰ 此外，PBT在降低平均肺/心脏辐射剂量方面始终优于IMRT，尤其是当优化某些参数（如射束排列和加权）以增强正常组织保留时。²⁷⁶ 一项随机分配145例患者接受IMRT或PBT的IIb期试验报告，PBT降低了不良事件的风险和严重程度，同时保持了相似的3年PFS率（IMRT为50.8%，PBT为51.2%）和3年OS率（两者均为44.5%）。²⁸¹ PBT还与术后并发症发生率较低相关，包括肺部、心脏、GI和伤口并发症，以及住院时间缩短。^{282,283} 然而，关于PBT的数据是早期和不断发展的。因此，NCCN指南建议食管癌患者在临床试验中接受PBT治疗。一项正在进行的比较PBT与光子治疗食管癌患者的III期研究目前正在招募患者（临床试验ID：NCT03801876）。

调强质子束治疗(IMPT)也称为笔形束扫描，是最近的技术进步，使用磁体引导质子束朝向靶区。²⁸³ 来自梅奥诊所的一项研究显示，在远端食管癌患者中，与IMRT相比，使用IMPT显著改善了肺、心脏、肾脏、肝脏和小肠的保留。²⁸³ 此外，一项在远端食管癌或EGJ癌患者中比较IMPT与普通PBT的研究发现，IMPT与心脏和肝脏平均RT剂量的显著降低相关。²⁸⁴ 但是，支持使用IMPT的证据目前仅限于剂量测定比较。需要IMPT治疗食管癌的临床结局，前瞻性评价正在进行中。

放射治疗原则

一般指导原则

RT（术前、术后或姑息性）可以是食管癌和EGJ癌治疗的一个组成部分。一般而言，Siewert I型和II型肿瘤应采用适用于食管癌和EGJ癌的RT指南进行管理。Siewert III型肿瘤通常更适合采用适用于胃癌的RT指南进行管理（见NCCN胃癌指南）。可根据肿瘤块的位置修改这些建议。专家组建议由多学科团队参与，该团队应包括内科医生、放疗科医生、肿瘤外科医生、放射科医生、胃肠科医生和病理科医生，以确定最佳治疗建议。治疗前诊断研究的所有可用信息（EUS、内窥镜检查报告和FDG-PET或FDG-PET/CT扫描）应由多学科团队进行审查，并在模拟前用于确定靶区和射野边界。可适当使用图像引导来增强临床靶向性。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

专家组推荐术前放疗的剂量范围为**41.4~50.4 Gy**。术后放疗的推荐剂量范围为**45~50.4 Gy**。非手术患者应接受**50至50.4 Gy**，因为较低剂量可能不充分。此外，当未计划手术时，较高剂量(**60-66 Gy**)可能适用于颈段食管肿瘤。²⁸⁵然而，随机试验中没有证据支持该较高剂量范围的额外获益。²⁸⁶所有RT剂量应每天分次输送**1.8至2 Gy**。仰卧位治疗患者是最佳的，因为这种设置通常更稳定和可重现。

模拟和治疗计划

应使用CT模拟和适形治疗计划。临床适当时，可使用IV和/或口服造影剂进行CT模拟，以帮助定位靶区。为了重现性，强烈建议使用固定装置。呼吸运动对于远端食管和EGJ病变可能特别显著。当使用**4D-CT**计划或其他运动管理技术时，可以修改边界以解释观察到的呼吸运动，如果合理，也可以减少。**4D-CT**数据还可用于创建内部靶区(ITV)，由此可进行后续临床靶区(CTV)和计划靶区(PTV)的外扩。一项涉及**15例**食管癌患者的小型试验评价了**4D-PET/CT**在PTV勾画中的应用。²⁸⁷重叠分析证明，**4D-PET/CT**勾画的PTV中约**20%**不包括在**4D-CT**勾画的PTV中。使用**4D-CT**可能导致靶区覆盖不足和潜在几何误差。但是，**4D-PET/CT**用于PTV勾画的潜在价值需要在食管癌和EGJ癌患者的更大型随机试验中得到证实。

IMRT或PBT可用于需要降低危及器官剂量且无法通过**3D**技术实现的临床环境。^{271,272}在设计IMRT计划时，需要仔细定义和包含靶区。在为危及器官（如肺）设计IMRT时，应注意接受低至中等剂量的体积，以及接受高剂量的体积。此外，可能用于未来重建的未受累胃也应免于高剂量。还应考虑胃充盈和呼吸运动变化的不根治性。应指导患者在模拟和治疗前**3小时**避免摄入大量食物。

靶区

大体肿瘤体积(GTV)应包括上述治疗前诊断研究确定的原发肿瘤和受累区域淋巴结。CTV包括有显微镜下病变风险的区域，定义为原发肿瘤上下外扩**3~4 cm**和径向外扩**1 cm**。²⁸⁸淋巴结CTV包括淋巴结GTV外扩**0.5-1.5 cm**。CTV还应包括选择性淋巴结区域的覆盖，如腹腔干；然而，这一决定取决于原发肿瘤的位置。PTV应包括CTV并外扩**0.5至1 cm**。

正常组织耐受性和剂量限制

治疗计划对于减少危及器官（肝脏、肾脏、脊髓、心脏和肺）不必要的RT剂量和限制接受高RT剂量的危及器官体积至关重要。应特别注意将左心室的RT剂量保持在最低限度。此外，应强烈考虑使用肺剂量-体积直方图(DVH)参数作为同步放化疗患者肺部并发症的预测因素，尽管在

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

最佳标准尚未出现。NCCN成员机构正在积极制定DVH参数的最佳标准。尽管应尽一切努力将危及器官的RT剂量降至最低，但人们认识到，可根据临床情况适当超过这些指南推荐剂量。

支持性治疗

通过积极的支持治疗仔细随访和管理急性毒性对于避免治疗中断或剂量降低至关重要。在RT治疗过程中，应每周至少测量一次患者的生命体征、体重和血细胞计数。

适当时应给予预防性止吐药。此外，必要时可给以抗酸剂、PPI和止泻药。如果估计的热量摄入不足（< 1500 kcal/天），应考虑口服和/或肠内营养。如有临床指征，可放置喂养空肠造瘘管或鼻饲管。

在整个放化疗和恢复过程中，需要充分的肠内和/或IV水合作用。

综合治疗

与单纯切除相比，联合模式治疗已被证明可显著增加伴有局部区域疾病的食管癌和EGJ癌患者的生存率。²⁸⁹⁻²⁹¹术前放化疗是局限性可切除疾病的首选方法。¹⁶⁹围手术期化疗和术前化疗是胸段食管腺癌或EGJ的替代方案。²⁹²⁻²⁹⁴其他治疗选择包括术后放化疗^{295,296}和术后化疗。²⁹⁷对于不可切除或拒绝手术的患者，应保留根治性放化疗。^{286,298-300}

术前放化疗

与术前化疗或单纯手术相比，术前放化疗与局部食管癌患者OS、DFS和pCR改善相关。³⁰¹⁻³⁰⁷多中心III期随机CROSS试验（同类中最大的试验）的结果显示，与单独手术相比，紫杉醇和卡铂术前放化疗显著改善可切除(T2-T3, N0-1, M0)食管癌或EGJ癌患者的OS和DFS（N = 366；75%患有腺癌，23%患有SCC）。¹⁶⁹术前放化疗组(n = 178)的中位OS为49个月，而单纯手术组为24个月（n = 188；风险比[HR]= 0.657；95%CI, 0.495–0.871；P = 0.003）。术前放化疗组的R0切除率也高于单纯手术组(92% vs. 69%；P < 0.001)。术前放化疗组的1、2、3和5年OS率分别为82%、67%、58%和47%，而单纯手术组分别为70%、50%、44%和34%。尽管SCC患者的pCR率高于腺癌患者(49% vs. 23%;P = 0.008),但组织学亚型不是生存的预后因素。¹⁶⁹最短随访24个月后，术前放化疗组的总体复发率为35%，而单纯手术组为58%。³⁰⁸此外，术前放化疗显著降低了局部区域复发率，从34%降至14%(P < 0.001)，腹膜转移癌从14%降至4%(P < 0.001)。³⁰⁸重要的是，在参与CROSS试验的患者中，与单纯手术相比，术前放化疗对术后健康相关生活质量没有负面影响。³⁰⁹一项报告CROSS试验长期结果的研究验证了术前放化疗组的中位OS得到显著改善。³¹⁰中位随访84.1个月后，术前放化疗组的中位OS为48.6个月，而单纯手术组为24个月（HR = 0.68；95%CI, 0.53-0.88；P

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

= 0.003)。术前放化疗组SCC患者的中位OS为81.6个月，单纯手术组为21.1个月 ($P = 0.008$)；对于腺癌患者，中位OS分别为43.2个月和27.1个月 ($P = 0.038$)。这些研究结果证实了紫杉醇和卡铂术前放化疗治疗可切除的食管癌或EGJ癌患者的生存获益。因此，专家组建议将紫杉醇和卡铂联合治疗作为术前放化疗的1类首选方案。

专家组还建议将氟尿嘧啶和奥沙利铂(FOLFOX)作为术前放化疗的1类首选方案。在一项涉及93例临床分期为II期或III期食管腺癌患者的单臂II期SWOG试验中评价了术前FOLFOX联合RT的疗效和安全性。³¹¹ 26例患者(28%)达到pCR(95%CI, 19.1–38.2%)，19.4%的患者发生4级治疗相关毒性。在中位随访39.2个月时，中位OS和3年OS的估计值分别为28.3个月和45.1%。38例II-IV期食管腺癌患者的小型试验也表明，FOLFOX联合放疗在术前是安全有效的，38%的患者达到pCR。³¹² PROTECT是一项正在进行的随机II期试验，将在可切除的IIB-III期SCC或腺癌组织学食管癌和EGJ癌患者中比较FOLFOX与紫杉醇和卡铂的术前放化疗，两者均联合同步放疗(41.4 Gy)。³¹³ 本试验将直接比较可切除、局部晚期食管癌或EGJ癌两种术前放化疗标准。推荐患者参与本试验（临床试验ID：CT02359968）。术前放化疗的其他推荐方案包括氟尿嘧啶和顺铂（1类）、^{314,315}伊立替康和顺铂（2B类）、³¹⁶紫杉醇和氟尿嘧啶（氟尿嘧啶或

卡培他滨[2B类]）。³¹⁷ CALGB 9781是一项前瞻性III期试验，将I–III期食管癌患者($n = 56$)随机分配接受术前氟尿嘧啶和顺铂放化疗后手术($n = 30$)或单纯手术($n = 26$)。³¹⁴ 中位随访6年，术前放化疗组中位OS为4.5年，单纯手术组为1.8年 ($P = 0.002$)。接受术前放化疗的患者5年OS率也有所改善(39% vs. 16%)。该试验的结果反映了使用氟尿嘧啶和顺铂术前放化疗治疗食管癌的长期生存优势。在一项涉及局部晚期食管癌患者($n = 44$)的单机构回顾性试验中，伊立替康和顺铂显示出中度活性。³¹⁶ 患者均行R0切除，pCR率为25%。中位DFS和OS分别为24个月和34个月，3年OS率为46%。

食管SCC患者术前放化疗的有效性存在争议。Stahl等人的一项试验将172例食管SCC患者随机分配接受诱导化疗后术前放化疗加手术或诱导化疗后单纯放化疗。³¹⁸ 术前放化疗组2年PFS率(64.3%)虽优于单纯放化疗组(40.7%)，但OS无差异。此外，术前放化疗组的治疗相关死亡率显著高于单纯放化疗组（分别为12.8% vs. 3.5%）。中位随访时间为10年的长期结果也显示两组的生存率无明显差异。³¹⁹ FFCD 9102试验还表明，在放化疗基础上加用手术与单纯加用放化疗相比，对初始放化疗治疗有效的食管局部晚期SCC患者几乎没有益处。³¹⁵ 比较随机对照试验的荟萃分析



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

放化疗加手术与单纯放化疗治疗至少T3和（或）N + 胸段食管癌患者（93%合并SCC）。³²⁰ 作者得出结论，在局部晚期食管SCC放化疗的基础上加用手术对OS的影响很小，并且可能与较高的治疗相关死亡率相关。增加手术可能会延迟局部复发；然而，在纳入的研究中尚未明确定义该终点。相反，一项随访研究分析了FFCD 9102试验中不适合随机化的患者（即，对初始放化疗无临床反应的患者）的长期结局，发现接受手术的临床无应答者的中位OS长于非手术患者（分别为17个月和5.5个月）。³²¹ 但是，荟萃分析应被视为假设生成，不能改变治疗标准。

最近的一项III期试验(NEOCRTEC5010)在局部晚期食管SCC患者中比较了术前放化疗加手术(n = 224)与单纯手术(n = 227)的安全性和生存结局。³²² 与单纯手术组相比，术前放化疗组R0切除率高（98.4% vs. 91.2%；P = 0.002），中位OS改善（100.1个月 vs. 66.5个月；HR = 0.71；95%CI, 0.53-0.96；P = 0.025），DFS延长（100.1个月 vs. 41.7个月；HR = 0.58；95%CI, 0.43-0.78；P < 0.001）。两组之间的术后并发症发生率相似。该试验表明，在局部晚期食管SCC患者中，与单纯手术相比，术前放化疗可改善生存期，且毒性可接受。

术前序贯化疗和放化疗

在局部晚期食管癌和EGJ癌患者的临床试验中也评价了术前诱导化疗后同步放化疗。³²³⁻³³¹在III期研究中，

Stahl等在119例局部晚期食管下段腺癌或EGJ患者中比较了术前化疗（氟尿嘧啶和顺铂）与术前化疗后采用相同方案同步放化疗。³²⁷ 患者随机接受化疗后手术（A组）或化疗后放化疗和手术（B组）。B组患者达到pCR的概率较高（分别为15.6% vs. 2.0%）和切除时无瘤淋巴结（分别为64.4% vs. 37.7%）高于A组患者。B组患者的3年OS率也有所改善（A组为47.4% vs. 27.7%）。尽管该研究因入组率低而提前关闭，且未达到统计学显著性，但与术前单独化疗相比，EGJ腺癌患者术前序贯化疗和放化疗有生存优势趋势。

在一项II期研究中，术前伊立替康和顺铂联合化疗，然后同时采用相同方案放化疗，可切除、局部晚期胃和EGJ腺癌患者的缓解率为中度缓解。³²⁸ 65%的患者实现了R0切除，中位OS和精算2年生存率分别为14.5个月和35%。³²⁸在另一项评价伊立替康和顺铂术前化疗后同步放化疗的II期试验中，pCR率(16%)相对较低，R0切除率(69%)、PFS（15.2个月）和OS（31.7个月）与II期试验中术前放化疗观察到的结果相当或略差。³³⁰

在II期SAKK 75/02试验中，术前多西他赛和顺铂化疗后相同方案放化疗对SCC或食管腺癌患者有效（n= 66）。57例手术患者中，其中52例达到R0切除。中位OS和EFS分别为36.5个月和22.8个月。³²⁹然而，另一项II期试验的结果

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

表明相同方案术前放化疗前诱导化疗（奥沙利铂和氟尿嘧啶）导致食管癌患者的pCR率无显著增加，OS未延长。³³¹因此，术前放化疗前的诱导化疗是可行的，可能适用于选定的患者。但这种方法有待III期随机临床试验进一步评价。

围手术期化疗

具有里程碑意义的III期MAGIC试验首次证实了胃食管癌围手术期化疗的生存获益。³³²本研究比较了表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶(ECF)围手术期化疗与单独手术，确定围手术期化疗可改善非转移性II期及以上胃或EGJ腺癌患者的PFS和OS。在随机对照II/III期FLOT4试验中，Al-Batran等在可切除的非转移性胃或EGJ腺癌（≥cT2和/或N+）患者中比较了氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和多西他赛(FLOT)围手术期化疗与标准ECF方案。^{170,293}在研究的II期部分，265例患者被随机分配接受3个术前和术后ECF疗程(n = 137)或4个术前和术后FLOT疗程(n = 128)。结果显示，FLOT达到pCR的患者明显高于ECF（16%；95%CI，10-23 vs. 6%；95%CI，3-11；P = 0.02）。²⁹³此外，FLOT与发生至少一起3-4级不良事件的患者百分比降低相关，包括中性粒细胞减少、白细胞减少、恶心、感染、疲乏和呕吐（ECF组40%的患者vs. FLOT组25%的患者）。在试验的III期部分，716例患者随机接受FLOT(n = 356)或ECF(n = 360)。¹⁷⁰结果显示，与ECF组相比，FLOT组的中位OS增加（50个月 vs. 35个月；HR=0.77；95%CI，0.63-0.94）。

两组发生严重化疗相关不良事件的患者百分比相同（ECF组27% vs. FLOT组27%）。因此，在这种情况下不应再推荐ECF。但是，由于FLOT方案具有相当大的毒性，专家组建议将其用于体能状态良好的选定患者。对于大多数体能状态为良好至中度的患者，首选的围手术期方案是FOLFOX。

在FNCLCC ACCORD 07试验（n = 224例患者；75%为食管下段腺癌或EGJ）中，Ychou等人报告围手术期氟尿嘧啶和顺铂化疗显著增加可切除癌症患者的根治性切除率、DFS和OS。²⁹²中位随访5.7年，围手术期化疗组患者5年OS率为38%，单纯手术组患者5年OS率为24%(P = 0.02)。相应的5年DFS率分别为34%和19%。尽管本试验因入组率低而提前终止，但专家组认为，围手术期氟尿嘧啶和顺铂是局部晚期可切除食管癌或EGJ癌患者的可行治疗选择。

术前化疗

临床试验研究了局部晚期食管癌术前单独化疗的情况。^{294,333-335}在医学研究委员会OEO2试验中，802例潜在可切除的食管癌患者被随机分配接受两个疗程的术前氟尿嘧啶和顺铂治疗，随后接受手术或单纯手术。³³³术前化疗组中位生存期为16.8个月，而单纯手术组为13.3个月，2年生存率分别为43%和34%。

长期随访证实了术前氟尿嘧啶和顺铂化疗的生存获益，术前化疗组5年生存率为23%，而单纯手术组为17.1%。

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

($HR = 0.84$; 95%CI, 0.72–0.98; $P = 0.03$).^{333,334} 医学研究委员会OEO5试验在897例食管下段或EGJ腺癌患者中比较了术前化疗2个疗程氟尿嘧啶和顺铂与4个疗程表柔比星、奥沙利铂和卡培他滨(ECX)后手术。尽管使用ECX有延长PFS和DFS的趋势，但这并未转化为OS获益。²⁹⁴ 此外，ECX的毒性高于氟尿嘧啶和顺铂（47% vs. 30%，3-4级毒性； $P < 0.001$ ）。

OEO2试验证明，术前接受氟尿嘧啶和顺铂化疗的患者2年生存率和中位生存时间增加。然而，另一项大型随机试验未能证明该方案的生存优势。在INT-113试验中，随机接受术前氟尿嘧啶和顺铂或单独手术的可切除食管癌患者($n = 440$)在中位随访55.4个月后显示中位生存期无差异（14.9 vs. 16.1个月； $P = 0.53$ ）。³³⁶ 本试验的长期结果证实，与单纯手术治疗的患者相比，术前接受过氟尿嘧啶和顺铂治疗的患者5年OS无差异。³³⁷ 专家组并不强烈支持氟尿嘧啶和顺铂作为最佳术前策略，因此在指南中将其列为2B类建议。

根治性放化疗

鉴于CROSS试验中报告的紫杉醇和卡铂联合作为术前放化疗方案的疗效和安全性，¹⁶⁹ NCCN专家组还建议将该方案作为根治性放化疗的首选方案。在一项回顾性比较中，与顺铂和伊立替康相比，紫杉醇和卡铂的根治性放化疗在不可切除食管癌患者中产生了更好的OS、疾病特异性生存期、局部控制和缓解率

。³³⁸ FOLFOX方案以及氟尿嘧啶和顺铂联合治疗也在临床试验中被证实为有效的根治性放化疗方案。在一项涉及早期食管SCC或腺癌(cT1–cT3、N0–1、M0)患者的随机试验(RTOG 85-01)中，研究了氟尿嘧啶和顺铂放化疗与单独RT（均未切除）的疗效。^{263,339} 与仅接受RT的患者相比，接受放化疗的患者的中位生存期（14个月 vs. 9个月）和5年OS(27% vs. 0%)均显著改善，预计8年和10年生存率分别为22%和20%。放化疗组作为首发失败部位的局部失败（定义为局部持续存在加复发）发生率也较低（47% vs. 单纯RT组65%）。一项随访试验(INT-0123)比较了相同化疗方案（氟尿嘧啶和顺铂）使用的两种不同RT剂量。²⁸⁶ 在这项试验中，218例SCC(85%)或腺癌(15%)(cT1–cT4, N0–1, M0)食管癌患者被随机分配接受50.4 Gy的标准RT剂量或更高剂量的64.8 Gy。在高剂量和标准剂量RT组之间，未观察到中位生存期（13个月 vs. 18个月）、2年OS(31% vs. 40%)或局部区域失败(56% vs. 52%)率的显著差异。这些结果支持使用50~50.4 Gy剂量的RT进行根治性放化疗。

在一项随机III期试验(PRODIGE5/ACCORD17)中，267例不可切除的食管癌或医学上不适合手术的患者随机接受根治性放化疗，FOLFOX或氟尿嘧啶和顺铂。²⁹⁸ FOLFOX组的中位PFS为9.7个月，而氟尿嘧啶和顺铂组为9.4个月（ $P=0.64$ ）。²⁹⁸ 尽管与氟尿嘧啶和顺铂相比，FOLFOX根治性放化疗与PFS获益无关，但研究者认为FOLFOX可能是

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

局部食管癌可能不适合手术治疗患者更合适的选择。随访6个月后，最新的分析显示接受FOLFOX根治性放化疗的与接受氟尿嘧啶和顺铂治疗的患者，健康相关生活质量无显著差异。³⁴⁰因此，FOLFOX和氟尿嘧啶加顺铂均为根治性放化疗的1类首选建议，尽管FOLFOX的治疗相关不良事件较少。

也有报道证实了采用其他化疗方案的根治性放化疗的疗效。^{299,300,341}在一项59例食管SCC患者的小型研究中，多西他赛和顺铂根治性放化疗的总缓解率较高(ORR) (98.3%; 71%完全缓解)和23个月的中位OS。²⁹⁹患者的3年局部PFS、总体PFS和OS率分别为60%、29%和37%。在一项II期试验中，紫杉醇和顺铂放化疗耐受性良好，19%的局部食管癌患者达到组织学完全缓解。³⁴¹中位OS为24个月，1年、2年和3年生存率分别为75%、50%和34%。因此，顺铂联合多西他赛或紫杉醇是根治性放化疗的推荐方案。伊立替康和顺铂³¹⁶或紫杉醇和氟尿嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）³¹⁷的根治性放化疗是2B类建议。

术后放化疗治疗

具有里程碑意义的INT-0116试验研究了手术后化疗加放化疗对可切除胃腺癌或EGJ患者生存的有效性。^{295,296}在这项试验中，556例患者（IB–IV期，M0期）被随机分配接受手术，随后接受术后化疗加放化疗（n = 281；同步放化疗前后同一方案，氟尿嘧啶加亚叶酸）

或单纯手术(n = 275)。²⁹⁶大多数患者为T3或T4肿瘤(69%)和淋巴结阳性(85%)。中位随访5年后，单纯手术组的中位OS为27个月，而术后化疗加放化疗组为36个月（*P* = .005）。术后化疗加放化疗组的3年OS(50% vs. 41%)和无复发生存率(RFS)(48% vs. 31%)也优于单纯手术组。放化疗组作为首发失败部位的局部失败也有下降（19% vs. 29%）。中位随访>10年，术后放化疗患者生存率仍有改善。²⁹⁵此外，回顾性分析的数据显示，在未接受新辅助化疗的EGJ腺癌和阳性淋巴结患者(n = 211)中，根据INT-0116方案进行的术后放化疗改善了根治性切除后的3年DFS率（37%vs.单独手术后的24%）。³⁴²

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

在另一项评价预后较差的食管和EGJ患者接受顺铂和氟尿嘧啶术后放化疗的试验中

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

对于淋巴结阳性T3或T4肿瘤患者，腺癌的4年OS、RFS、远处转移控制和局部区域控制的预测率分别为51%、50%、56%和86%，优于在这些患者中单独手术观察到的结果。³⁴³ 最近对2165例食管癌患者的荟萃分析显示，与术后非放化疗治疗（术后单纯化疗、术后单纯放疗或观察）相比，术后放化疗显著改善了OS，并显著降低了局部区域复发率。³⁴⁴ 然而，这些组之间的远处转移率没有差异。作者得出结论，术后放化疗产生了显著的生存获益，并改善了局部区域控制，毒性可耐受。但是，荟萃分析的结果应被视为假设生成，不能改变治疗标准。淋巴结阳性的局部食管癌患者，增加术后放化疗与患者的生存获益相关，^{345,346} 但值得注意的是，食管癌患者的随机试验并未证明术后放化疗与单纯手术相比的疗效。

术后化疗

术后化疗在治疗可切除食管癌和EGJ癌中的价值仍不确定，因为缺乏证明生存获益的III期随机对照试验。卡培他滨和奥沙利铂术后化疗的数据来自III期CLASSIC试验，涉及II期或IIIB期胃癌患者。^{297,347} 在本研究中，未接受术前治疗的患者被随机分配接受单纯胃切除术联合D2淋巴结清扫(n = 515)或胃切除术联合D2淋巴结清扫术后化疗(n = 520)。之后中位随访34.2个月，术后化疗

对于所有分期患者，与单独手术(59%)相比，卡培他滨和奥沙利铂显著改善了3年DFS(74%) ($P < 0.0001$)。³⁴⁷ 中位随访62.4个月后，术后化疗组5年DFS率估计为68%，而单纯手术组为53%；相应的5年OS率估计分别为78%和69%。²⁹⁷ 基于这些数据，专家组推荐卡培他滨和奥沙利铂作为未接受术前治疗的可切除食管癌或EGJ癌患者术后化疗的选择。专家组还支持在这种情况下使用FOLFOX。

局部晚期或转移性疾病的系统性全身治疗

一线治疗

全身治疗可缓解局部晚期或转移性食管癌或EGJ癌患者的症状、改善生存期并提高生活质量。³⁴⁸⁻³⁵⁰ 晚期患者首选双药细胞毒方案，因为毒性较低。三药细胞毒方案应仅用于PS良好且可接受定期毒性评估的身体条件可耐受的患者。由于毒性较低，奥沙利铂通常优于顺铂。对于HER2阳性转移性腺癌患者，指南建议在一线化疗的基础上加用曲妥珠单抗联合氟尿嘧啶和铂类药物（联合顺铂为1类推荐；¹⁵⁴联合其他铂类药物为2A类推荐）。FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的适合替代品。不推荐曲妥珠单抗与蒽环类药物联合使用。有关曲妥珠单抗的更多信息，请见下文的靶向治疗。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

一线全身治疗的首选方案包括氟尿嘧啶（氟尿嘧啶或卡培他滨）联合奥沙利铂³⁵¹⁻³⁵³或顺铂。^{351,354-356}德国研究组进行的一项III期试验在既往未经治疗的晚期胃或EGJ腺癌患者(n = 220)中比较了氟尿嘧啶和顺铂与FOLFOX治疗。³⁵¹结果显示，与氟尿嘧啶和顺铂(FLP)相比，FOLFOX（简称FLO）的毒性显著降低，并表现出中位PFS改善的趋势（5.8个月 vs. 3.9个月； $P = 0.77$ ）。然而，两组的中位OS无显著差异（分别为10.7个月和8.8个月）。有趣的是，与FLP相比， > 65 岁(n = 94)患者FOLFOX表现更优，缓解率(41.3% vs. 16.7%； $P = 0.12$)、至治疗失败时间（5.4 vs. 2.3个月； $P < 0.001$ ）、PFS（6.0 vs. 3.1个月； $P = 0.029$ ）和OS（13.9 vs. 7.2个月）。因此，与氟尿嘧啶加顺铂相比，FOLFOX的毒性降低，疗效相似，也可能与老年患者的疗效改善相关。

使用铂类药物联合卡培他滨作为晚期或转移性食管癌或EGJ癌一线治疗方案的建议已从涉及晚期胃癌患者的试验中外推。^{353,356-358}一项评价卡培他滨和顺铂(XP)联合治疗与氟尿嘧啶和顺铂(FP)相比的疗效的III期随机试验(ML17032)发现，卡培他滨作为晚期胃癌患者的一线治疗不劣于氟尿嘧啶。³⁵⁶两项II期试验得出结论，卡培他滨联合奥沙利铂作为晚期胃癌的一线疗法是有效的，耐受性良好。^{357,358}此外，一项荟萃分析的结果表明，与接受基于氟尿嘧啶的联合治疗的患者相比，接受基于卡培他滨的联合治疗的晚期胃癌患者的OS优于氟尿嘧啶组，尽管治疗之间的PFS无显著差异

观察的。³⁵⁹因此，卡培他滨和奥沙利铂也是晚期食管癌或EGJ癌患者一线治疗的首选方案。GO2 III期试验表明，低剂量卡培他滨和奥沙利铂方案（标准剂量的60%）在PFS方面具有非劣效性，在老年和/或虚弱的晚期胃癌患者(n = 514)中，毒性显著降低，总体治疗效用更佳。³⁶⁰因此，对于患有晚期或转移性疾病的老年和/或虚弱患者，推荐该低剂量方案作为标准剂量卡培他滨和奥沙利铂的替代方案。见系统^{性全身治疗原则-方案和给药计划}在诊疗路径中推荐对该方案进行调整。

已在涉及晚期或转移性胃食管癌患者的临床试验中广泛探索了含伊立替康方案的一线治疗。³⁶¹⁻³⁶⁷在晚期胃或EGJ腺癌患者中比较氟尿嘧啶和伊立替康(FOLFIRI)与顺铂和氟尿嘧啶的随机III期研究结果(n = 337)表明，FOLFIRI在PFS方面不劣于CF（FOLFIRI组6个月和9个月的PFS分别为38%和20%，CF组分别为31%和12%），但不包括OS（9个月 vs. 8.7个月）或至进展时间（5个月 vs. 4.2个月）。³⁶²FOLFIRI也与更有利的毒性特征相关。最近的一项III期试验（法国组间研究）在晚期或转移性胃或EGJ腺癌患者(n = 416)中比较了FOLFIRI与ECF作为一线治疗。³⁶⁷中位随访31个月后，FOLFIRI组的中位至治疗失败时间显著长于ECF组（5.1个月 vs. 4.2个月； $P = 0.008$ ）。³⁶⁷然而，中位PFS无显著差异（5.3个月 vs. 5.8个月； $P = 0.96$ ）、中位OS（9.5个月 vs. 9.7个月； $P = 0.95$ ）或缓解率(39.2% vs. 37.8%)。重要的是，FOLFIRI的毒性低于ECF，耐受性优于ECF。II期试验

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

Wolff et al表明，FOLFIRI在局部晚期或转移性SCC或食管腺癌患者中也具有活性(n = 25)。³⁶³ 33%的患者达到部分缓解；38%的患者疾病稳定，8%的患者疾病进展。食管腺癌和SCC患者的中位生存期分别为20个月和10个月。因此，NCCN专家组建议FOLFIRI作为晚期或转移性食管或EGJ腺癌患者的一线治疗选择。

DCF在局部晚期或转移性胃食管癌患者中也显示出活性。^{368,369} 一项国际III期研究(V325)将445例未经治疗的晚期胃癌或EGJ癌患者随机分配至接受DCF或顺铂 + 氟尿嘧啶(CF)治疗，结果显示在CF基础上加用多西他赛可显著改善至疾病进展时间、OS和ORR。然而，DCF与毒性增加相关，包括骨髓抑制和感染并发症。³⁶⁹与V325研究中评估的DCF方案相比，剂量改良DCF方案已证明在晚期胃食管癌患者的临床试验中提高了安全性。³⁷⁰⁻³⁷³ 在随机II期研究中，剂量改良DCF方案的毒性低于标准DCF，并且在既往未经治疗的转移性胃或EGJ腺癌患者中也与中位OS改善相关(18.8个月 vs. 12.6个月；P = 0.007)。³⁷¹在另一项评价多西他赛联合奥沙利铂联合或不联合氟尿嘧啶或卡培他滨输注治疗转移性或局部复发性胃或EGJ腺癌患者的随机II期试验中，与多西他赛和奥沙利铂(分别为23%、4.5个月和9个月)或多西他赛、奥沙利铂和卡培他滨(分别为26%、5.6个月和11.3个月)相比，多西他赛、奥沙利铂和氟尿嘧啶具有更好的安全性特征，且缓解率更高，中位PFS和OS更长(分别为47%、7.7个月和14.6个月)。³⁷⁰此外，

与多西他赛和奥沙利铂(37%)或多西他赛、奥沙利铂和卡培他滨(38%)治疗组相比，多西他赛、奥沙利铂和氟尿嘧啶治疗组的3-4级毒性发生率较低(25%)。

因此，由于担心毒性，应使用剂量调整DCF或其他DCF调整作为一线治疗标准DCF方案的替代方案。一线治疗的其他推荐方案包括紫杉醇联合顺铂或卡铂、³⁷⁴⁻³⁷⁶多西他赛联合顺铂、^{368,377}或单药氟尿嘧啶(氟尿嘧啶或卡培他滨)、^{355,378,379}多西他赛、^{348,380}或紫杉醇。^{381,382}联合多西他赛、卡铂和氟尿嘧啶³⁷³以及ECF³⁸³和ECF修改^{384,385}，这种情况下是2B类推荐。

二线和后续治疗

二线或后续治疗方案的选择取决于既往治疗和体能状态。基于现有数据和FDA批准，指南已纳入靶向治疗雷莫芦单抗(EGJ腺癌为1类；食管腺癌为2A类)单药或联合紫杉醇(首选)作为二线或后续治疗的治疗选择。^{386,387}雷莫芦单抗联合FOLFIRI也是腺癌的一种选择，在某些情况下可能有用(2B类)。³⁸⁸纳武单抗是食管SCC的首选二线治疗选择(1类)。已纳入389例帕博利珠单抗作为MSI-H/dMMR肿瘤的首选二线或后续治疗选择。^{161,390,391}帕博利珠单抗也被纳入作为PD-L1表达水平(CPS≥10, 1类)¹⁶⁶的食管SCC的首选二线治疗选择，并作为PD-L1表达水平(CPS≥1)。¹⁶⁵食管和EGJ腺癌的首选三线或后续治疗选择恩曲替尼或拉罗替尼被推荐用作二线或NTRK基因融合阳性肿瘤的后续治疗。^{392,393}见

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

以下靶向治疗旨在获得更多关于雷莫芦单抗、纳武单抗、帕博利珠单抗、恩曲替尼和拉罗替尼的信息。

1类推荐二线或后续治疗的首选化疗方案包括多西他赛单药治疗，^{348,380} 紫杉醇，^{381,382,394} 和伊立替康。^{349,394-396} 在一项随机III期试验(COUGAR-02)中，与单独控制症状的姑息治疗相比，多西他赛单药治疗显示显著延长12个月的OS（分别为5.2个月 vs. 3.6个月；HR = 0.67；P = 0.01）。³⁴⁸ 此外，接受多西他赛的患者报告疼痛、恶心、呕吐、吞咽困难和便秘较少。一项比较晚期胃癌患者二线紫杉醇治疗和伊立替康治疗的随机III期试验发现，两组的OS相似（紫杉醇组9.5个月vs.伊立替康组8.4个月；HR = 1.13；P = 0.38）。因此，多西他赛、紫杉醇和伊立替康单药均被推荐为晚期胃食管癌的首选二线治疗选择。

FOLFIRI二线治疗在转移性胃食管癌患者中也显示有效且耐受良好。

^{395,397,398} 一项在难治性或复发性食管癌或胃癌患者(n = 40)中研究FOLFIRI疗效和毒性的II期试验报告ORR为29%，中位OS为6.4个月。另一项II期试验报告了类似的结果，在二线背景下接受FOLFIRI治疗的晚期胃癌患者(n = 59)中，ORR为20%，OS为6.7个月。³⁹⁵ 此外，在对多西他赛化疗耐药的转移性胃癌或EGJ癌患者队列中，FOLFIRI被证明是一种有效和安全的治疗选择。³⁹⁹ 本研究中，ORR为22.8%，中位PFS和OS分别为3.8个月和6.2个月。最常见的3-4级毒性为中性粒细胞减少(28.5%)和腹泻(14.5%)。因此，FOLFIRI被认为是首选的治疗方案，如果它以前没有用于一线治疗，那么它可以安全地用于二线

治疗。二线或后续治疗的其他推荐联合化疗方案包括伊立替康和顺铂^{352,361} 以及伊立替康和多西他赛（2B类）。³⁶⁴

曲氟尿苷替匹嘧啶片方案于2019年获得FDA批准，用于治疗既往接受过治疗的复发性或转移性胃和EGJ腺癌，⁴⁰⁰最初在日本进行的一项II期试验中进行了研究，该试验报告中位OS为8.7个月，疾病控制率为65.5%。⁴⁰¹ 在全球III期TAGS试验中，507例既往接受过多线治疗的转移性胃癌或EGJ癌患者以2:1的比例随机接受曲氟尿苷替匹嘧啶片加最佳支持治疗(n = 337)或安慰剂加最佳支持治疗(n = 170)。⁴⁰² 本研究报告，与安慰剂相比，曲氟尿苷替匹嘧啶片方案的中位OS改善了2.1个月（5.7 vs. 3.6个月）（HR = 0.69；95%CI, 0.56-0.85；P = 0.0003）。曲氟尿苷替匹嘧啶片组的PFS显著延长（2.0 vs. 1.7个月；HR = 0.57；95%CI, 0.47-0.70；P < 0.0001）。最常报告的与曲氟尿苷替匹嘧啶片方案相关的3-4级毒性为中性粒细胞减少(38%)、白细胞减少(21%)、贫血(19%)和淋巴细胞减少(19%)。年龄≥65岁的患者中度肾损害的发生率高于总体研究人群(31% vs. 17%)。⁴⁰³ 在转移性EGJ腺癌患者(n = 145)的亚组分析中观察到中位OS和PFS改善及相似的安全性特征。⁴⁰⁴ 建议将曲氟尿苷替匹嘧啶片作为复发性或转移性EGJ腺癌患者三线或后续治疗的1类首选推荐治疗选择。然而，曲氟尿苷替匹嘧啶片未导致任何部分或完全缓解，并产生了显著的3-4级毒性。因此，这种治疗方法应该被考虑用于非常有选择性的肿瘤包块较小的EGJ腺癌患者群体，这些患者症状轻微或没有症状，并且能够吞咽药片。

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

靶向治疗

目前，曲妥珠单抗、雷莫芦单抗和帕博利珠单抗三种靶向治疗药物已被FDA批准用于晚期食管癌和EGJ癌。^{160,164,405-407} 曲妥珠单抗治疗基于HER2状态检测。¹⁴¹ 帕博利珠单抗治疗基于MSI和/或PD-L1表达检测。

^{161,165,390,391,408} 纳武单抗最近获得FDA批准用于治疗晚期食管SCC，无论肿瘤PD-L1表达水平如何。⁴⁰⁹ 此外，原肌球蛋白受体激酶(TRK)抑制剂恩曲替尼和拉罗替尼已获得FDA批准用于治疗NTRK基因融合阳性实体瘤。^{410,411}

曲妥珠单抗

ToGA试验是第一个评价曲妥珠单抗在HER2阳性晚期胃和EGJ腺癌中的疗效和安全性的随机前瞻性III期试验。¹⁵⁴ 在这项试验中，594例HER2阳性、局部晚期、复发性或转移性胃或EGJ腺癌患者随机接受曲妥珠单抗联合化疗（顺铂联合氟尿嘧啶或卡培他滨）或单独化疗。¹⁵⁴ 大多数患者患有胃癌（曲妥珠单抗组为80%，化疗组为83%）。两组中位随访时间分别为19个月和17个月。结果显示，HER2阳性患者在化疗基础上加用曲妥珠单抗可显著改善中位OS（分别为13.8个月和11个月； $P = 0.046$ ）。本研究确定曲妥珠单抗联合顺铂和氟尿嘧啶作为HER2阳性转移性胃食管腺癌患者的标准治疗。在后续亚组分析中，在化疗中添加曲妥珠单抗可进一步改善IHC 2+和FISH阳性或IHC 3+肿瘤患者的OS，（ $n = 446$ ；16个月 vs. 11.8个月； $HR = 0.65$ ），与IHC 0或1+和FISH阳性肿瘤患者相比

（ $n = 131$ ；10个月 vs. 8.7个月； $HR = 1.07$ ）。

II期HERXO试验评估了曲妥珠单抗联合卡培他滨和奥沙利铂一线治疗HER2阳性晚期胃或EGJ腺癌患者（ $n = 45$ ）。⁴¹² 中位随访13.7个月时，PFS和OS分别为7.1和13.8个月，8.9%、37.8%和31.1%的患者达到完全缓解、部分缓解和疾病稳定。最常报告的≥3级不良事件为腹泻(26.6%)、疲乏(15.5%)、恶心(20%)和呕吐(13.3%)。在一项34例患者的回顾性研究中，HER2阳性转移性胃或EGJ腺癌，曲妥珠单抗联合改良FOLFOX方案(mFOLFOX6)与顺铂加氟尿嘧啶方案相比，改善了既往未经治疗的HER2阳性肿瘤患者的耐受性。⁴¹³ 该方案的ORR为41%，中位PFS和OS分别为9.0个月和17.3个月。最常见的3-4级毒性为中性粒细胞减少(8.8%)和神经病变(17.6%)。这些结果表明，曲妥珠单抗联合卡培他滨和奥沙利铂或联合改良FOLFOX是HER2阳性胃食管癌患者安全性特征可接受的有效方案。

对于HER2阳性疾病患者，曲妥珠单抗应与氟嘧啶和铂类药物联合应用（与顺铂联合的1类推荐；¹⁵⁴ 与其他铂类药物联合使用是2A类推荐）于一线化疗。FDA批准的生物类似药是曲妥珠单抗的合适替代品。曲妥珠单抗可能与其他化疗药物联合用于一线治疗，但不推荐与蒽环类药物联合使用。二线治疗中不应继续使用曲妥珠单抗。⁴¹⁴

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

雷莫芦单抗

雷莫芦单抗是一种VEGFR-2抗体，在两项III期临床试验中，在既往接受过治疗的晚期或转移性胃食管癌患者中显示了良好的结果。^{386,387} 一项国际随机多中心III期试验(REGARD)证明了雷莫芦单抗在一线化疗后进展的晚期胃或EGJ腺癌患者中的生存获益。³⁸⁶ 在本研究中，355例患者随机接受雷莫芦单抗($n = 238$)或安慰剂($n = 117$)治疗。接受雷莫芦单抗治疗的患者的中位OS为5.2个月，而安慰剂组为3.8个月($P = .047$)。雷莫芦单抗组的高血压发生率高于安慰剂组(16% vs. 8%)，而其他不良事件的发生率相似。

国际III期RAINBOW试验在一线化疗后进展的转移性胃或EGJ腺癌患者($n = 665$)中评价了紫杉醇联合或不联合雷莫芦单抗。³⁸⁷ 随机接受雷莫芦单抗联合紫杉醇治疗的患者($n = 330$)的中位OS (9.63个月)显著长于接受紫杉醇单药治疗的患者($n = 335$; 7.36个月; $P < 0.0001$)。中位PFS分别为4.4个月和2.86个月，雷莫芦单抗联合紫杉醇的ORR为28%，而紫杉醇单药为6%($P = 0.0001$)。雷莫芦单抗 + 紫杉醇组中性粒细胞减少和高血压更常见。基于这两项研究的结果，FDA批准雷莫芦单抗（单药或联合紫杉醇）用于治疗铂类或氟尿嘧啶类为基础的化疗一线治疗难治或治疗后进展的晚期胃或EGJ腺癌患者。暴露-反应分析显示，在两项研究中，雷莫芦单抗是OS和PFS的显著预测因子。⁴¹⁵ 指南推荐雷莫芦单抗作为单药（EGJ腺癌为1类；食管腺癌为2A类）或与

紫杉醇（首选）联合作为晚期或转移性食管或EGJ腺癌患者二线或后续治疗的治疗选择。^{386,387}

雷莫芦单抗联合FOLFIRI可作为二线治疗的选择或某些情况下的后续治疗选择（2B类）。在29例接受FOLFIRI + 雷莫芦单抗二线治疗的晚期胃或EGJ腺癌患者的多机构回顾性分析中，ORR为23%，疾病控制率为79%。³⁸⁸ 患者的中位PFS为6个月，中位OS为13.4个月。6个月和12个月OS分别为90%和41%。未观察到新的安全警示，因此FOLFIRI + 雷莫芦单抗是雷莫芦单抗 + 紫杉醇的一种安全、无神经毒性的替代方案。

在国际III期RAINFALL试验中，645例晚期胃食管腺癌患者随机接受卡培他滨和顺铂联合雷莫芦单抗($n = 326$)或安慰剂($n = 319$)一线治疗。⁴¹⁶ 初步结果显示，与安慰剂相比，接受雷莫芦单抗治疗的患者的中位PFS显著延长（分别为5.7个月 vs. 5.4个月; $P = 0.011$ ）。然而，加用雷莫芦单抗未观察到中位OS改善（11.2 vs. 10.7个月; $P = 0.68$ ）。这些结果表明，加用雷莫芦单抗可能不会降低初治转移性胃食管腺癌患者的疾病进展或死亡风险。因此，目前不建议在一线化疗的基础上加用雷莫芦单抗。

纳武单抗

纳武单抗是一种单克隆PD-1抗体，于2020年6月获得FDA批准，用于治疗既往接受过氟尿嘧啶和铂类药物化疗后不可切除的晚期、复发性或转移性食管SCC患者。⁴⁰⁹ 此次批准是基于国际III期ATTRACTION-3试验的结果，该试验比较了

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

nivolumab与至少一种基于氟嘧啶和铂的方案的晚期食管鳞癌难治或不耐受患者的化疗。³⁸⁹患者(n = 419)以1:1的比例随机接受纳武单抗或研究者选择的化疗（多西他赛或紫杉醇）。与接受化疗的患者相比，接受纳武单抗的患者中位OS显著改善（10.9 vs. 8.4个月；P = 0.019）。重要的是，无论肿瘤PD-L1表达水平如何，均观察到OS获益。纳武单抗组的ORR为19.3%，化疗组为21.5%，中位缓解持续时间分别为6.9和3.9个月。纳武单抗组18%的患者发生3-4级治疗相关不良事件，最常见的是贫血，化疗组63%的患者发生3-4级治疗相关不良事件，最常见的是中性粒细胞计数下降。由于与化疗相比，纳武单抗与OS显著改善和有利的安全性特征相关，因此它代表了既往接受过治疗的晚期食管SCC患者的一种新的有效二线治疗选择。本试验的数据目前正在接受进一步分析和长期结局随访（临床试验ID：NCT02569242）。

帕博利珠单抗

帕博利珠单抗是一种单克隆PD-1抗体，2017年获得FDA加速批准，用于治疗既往治疗后进展且无满意替代治疗选择的不可切除或转移性MSI-H或dMMR实体瘤患者。¹⁶⁰这项研究是首次在组织和部位不可知情况下，批准的基于149名MSI-H/dMMR癌症患者（90名患者患有结直肠癌）的数据，这些患者参与了五项多中心单臂临床试验。帕博利珠单抗治疗有效的患者中，ORR为39.6%，78%的缓解持续时间≥6个月。有11例完全缓解和48例部分缓解，ORR与癌症类型无关。

FDA批准纳入的试验之一是KEYNOTE-016，这是一项多中心II期试验，评估了41例转移性dMMR结直肠癌、pMMR结直肠癌或dMMR非结直肠癌患者（至少接受过两次化疗）的帕博利珠单抗活性。^{161,390}第20周时，dMMR非结直肠癌患者(n = 9)的免疫相关ORR为71%，免疫相关PFS率为67%。³⁹⁰中位PFS为5.4个月，未达到OS。临床关注的不良事件包括皮疹或瘙痒(24%)、甲状腺功能异常(10%)和无症状性胰腺炎(15%)，与涉及帕博利珠单抗的其他试验中报告的结果相似。在扩展数据分析中 在代表12种不同癌症类型（包括胃食管癌）的86例dMMR肿瘤患者中，ORR为53%，21%的患者达到完全缓解。¹⁶¹最近发表的KEYNOTE-158试验在233例既往接受过治疗的晚期非结直肠MSI-H/dMMR癌症患者（24例胃癌患者）中检测了帕博利珠单抗的疗效。³⁹¹中位随访13.4个月后，ORR为34.3%。中位PFS和OS分别为4.1和23.5个月。14.6%的患者发生3-5级治疗相关不良事件，包括1例致死性肺炎。

FDA于2017年再次批准帕博利珠单抗用于治疗既往接受过二线或以上治疗（包括含氟嘧啶和铂的化疗以及HER2靶向治疗（如适用））后疾病进展的复发性、局部晚期或转移性PD-L1阳性(CPS≥1)胃或EGJ腺癌患者。¹⁶⁴本次批准是基于两项KEYNOTE研究（KEYNOTE-012和KEYNOTE-059）的结果。KEYNOTE-012是在PD-L1阳性复发性或转移性胃或EGJ腺癌患者中评价帕博利珠单抗的多中心Ib期研究。⁴¹⁷ ORR为22%，13%的患者发生3-4级治疗相关

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

不良事件包括疲乏、类天疱疮、甲状腺功能减退症、周围感觉神经病变和肺炎。该试验的结果证明了在II期KEYNOTE-059试验队列1中进行帕博利珠单抗单药治疗研究的合理性，该试验纳入了259例既往接受过二线或以上治疗后进展的胃或EGJ腺癌患者。¹⁶⁵在PD-L1阳性肿瘤患者(n = 143)中，ORR为15.5%，2%的患者达到完全缓解。中位缓解持续时间为16.3个月。1年和2年OS分别为24.6%和12.5%。⁴¹⁸

涉及KEYNOTE-059试验队列2和队列3的研究检测了一线帕博利珠单抗联合氟尿嘧啶和顺铂或单药治疗的疗效。⁴¹⁹⁻⁴²¹中位随访13.8个月和17.5个月后，联合治疗队列的ORR为60%，单药治疗队列为25.8%。⁴²²联合治疗队列中76%的患者发生3-4级治疗相关不良事件，而单药治疗队列中22.6%的患者发生3-5级治疗相关不良事件，包括1例归因于肺炎的死亡。队列2和队列3的中位随访时间分别为14个月和21个月后，确认ORR为73.3%和25.8%。⁴¹⁸队列2的1年和2年生存率分别为52%和32%，队列3的1年和2年生存率分别为63.6%和40.1%。3-5级治疗相关不良事件的发生率分别为80%和26%。这些结果表明，作为PD-L1阳性晚期胃癌和EGJ癌的一线治疗，帕博利珠单抗单药治疗或与顺铂和氟尿嘧啶联合治疗表现出良好的抗肿瘤活性和可接受的毒性。还将在III期随机KEYNOTE-590试验中研究帕博利珠单抗联合顺铂和氟尿嘧啶的一线治疗，该试验正在积极招募晚期食管腺癌、食管SCC和EGJ腺癌受试者（临床试验ID：NCT03189719）。⁴²³

III期KEYNOTE-061试验直接比较了在使用氟嘧啶和铂类药物联合一线治疗后进展的进展期胃癌或EGJ癌患者中，帕博利珠单抗的单一治疗与化疗。⁴²⁴PD-L1阳性肿瘤(CPS≥1)患者随机接受帕博利珠单抗(n = 196)或标准剂量紫杉醇(n = 199)。帕博利珠单抗组的中位OS为9.1个月，紫杉醇组为8.3个月 ($P = 0.0421$)。中位PFS分别为1.5个月和4.1个月。接受帕博利珠单抗治疗的患者中有14%发生3-5级治疗相关不良事件，而接受紫杉醇治疗的患者为35%。因此，虽然与紫杉醇相比，帕博利珠单抗作为晚期PD-L1阳性胃癌或EGJ癌的二线治疗并没有显著改善OS，但帕博利珠单抗安全性更好，患者耐受性更好。Doi等人最近分析了KEYNOTE-028试验的晚期食管癌队列(n=23)的初步数据。这是一项在一线治疗失败的PD-L1阳性晚期实体瘤患者中开展的帕博利珠单抗多队列Ib期试验。⁴²⁵在SCC或食管腺癌或EGJ患者中，ORR为30%，中位缓解持续时间为15个月。根据组织学亚型，SCC患者的ORR为28%，腺癌患者的ORR为40%。中位PFS为1.8个月，6个月和12个月PFS率分别为30%和22%。中位OS为7个月，6个月和12个月OS率分别为60%和40%。17%的患者发生3级免疫介导的不良事件，包括食欲下降和淋巴细胞计数下降，但未报告4级不良事件。

2019年，基于KEYNOTE-180和KEYNOTE-181试验的结果，FDA批准帕博利珠单抗用于PD-L1表达水平(CPS≥10)的食管SCC的二线治疗。¹⁶⁷在评价帕博利珠单抗的II期单臂KEYNOTE-180试验中

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

在121例既往接受≥2线治疗后疾病进展的患者中进行的单药治疗，所有患者的ORR为9.9%。⁴²⁶ 食管SCC患者(n = 63)的ORR为14.3%，腺癌患者(n = 58)为5.2%，PD-L1阳性肿瘤患者(n = 58)为13.8%，PD-L1阴性肿瘤患者(n = 63)为6.3%。总体而言，12.4%的患者发生3-5级治疗相关不良事件，5例患者因毒性而停止治疗。长期结果证明了帕博利珠单抗在该治疗人群中的持久临床获益。⁴²⁷ 这些结果证明了帕博利珠单抗作为PD-L1高表达的食管癌强化预治疗的三线或后续治疗的疗效和耐受性。III期KEYNOTE-181试验在628例晚期SCC或食管或EGJ腺癌患者中评价了帕博利珠单抗与研究者选择的化疗（多西他赛、紫杉醇或伊立替康）作为二线治疗。¹⁶⁶ 患者

（401例SCC患者和222例PD-L1 CPS≥10患者）随机接受帕博利珠单抗或化疗肿瘤，并按组织学（SCC vs.腺癌）和地区（亚洲vs. 世界其他地区）分层。与PD-L1 CPS≥10的食管SCC肿瘤患者化疗相比，帕博利珠单抗显著改善了中位OS（9.3 vs. 6.7月；P = 0.007）和12个月OS率(43%vs. 20%)。与化疗相比，帕博利珠单抗发生3-5级治疗相关不良事件的患者更少（18%vs.41%）。这些数据表明，帕博利珠单抗可能是PD-L1 CPS≥10的晚期食管SCC患者的有效二线治疗，在安全性方面比化疗更有利。

基于KEYNOTE试验，帕博利珠单抗在既往接受过治疗的PD-L1阳性或MSI-H/dMMR晚期胃食管腺癌患者中显示出可管理的毒性和有前景的抗肿瘤活性。帕博利珠单抗治疗胃食管癌的其他试验正在进行中。

请访问<https://keynoteclinicaltrials.com>更多关于正在进行的

帕博利珠单抗在胃癌、食管癌或EGJ癌患者中试验的信息。

恩曲替尼和拉罗替尼

基因融合涉及NTRK1, NTRK2或NTRK3编码TRK融合蛋白(TRKA、TRKB、TRKC)，其激酶功能增强，并参与许多实体瘤的发生，包括头颈部、甲状腺、软组织、肺和结肠。^{393,428} 尽管被认为在胃食管癌中极为罕见，但一份病例报告提供的证据表明NTRK基因融合确实发生在胃腺癌中，可能与侵袭性表型有关。⁴²⁹⁻⁴³¹ 食管癌或EGJ癌中NTRK基因融合的病例报告尚未发表。

2018年，FDA加速批准TRK抑制剂拉罗替尼用于治疗携带NTRK融合基因且无已知获得性耐药突变、转移或手术切除可能导致重度发病、无满意替代治疗或治疗后癌症进展的成人和儿童（≥12岁）实体瘤患者。⁴¹¹ 这是有史以来第二次在组织和部位不可知情况下，基于3项多中心单臂临床试验的数据，FDA批准治疗癌症的药物。明确的NTRK基因融合阳性癌症患者被纳入三个前瞻性的方案之一：涉及成人的I期试验（LOXO-TRK-14001）、涉及儿童的I-II期试验（SCOUT）和涉及青少年和成人的II期试验（NAVIGATE）。这3个方案共入组393例携带NTRK融合基因的不可切除或转移性实体瘤患者，其在全身治疗后出现疾病进展并接受拉罗替尼治疗。最常见的癌症类型为唾液腺肿瘤(22%)、软组织肉瘤(20%)、婴儿纤维肉瘤(13%)和

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

甲状腺癌(9%)。3项试验的ORR为75%，完全缓解率为22%。在平均9.4个月的随访中，86%的有反应的患者要么继续使用拉罗替尼治疗，要么接受了手术治疗。1年时，71%的患者持续缓解中，55%的患者保持无进展。73%的患者的缓解持续时间≥6个月，63%的患者≥9个月，39%的患者≥12个月。在进行数据分析时，尚未达到中位缓解持续时间和PFS。不良事件主要为1级，最常见的是天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平升高、呕吐、便秘和头晕。SCOUT（临床试验ID: [NCT02637687](#)）和NAVIGATE（临床试验ID: [NCT02576431](#)）试验仍在积极招募患有NTRK基因融合阳性肿瘤。

2019年，FDA批准第二种TRK抑制剂恩曲替尼用于与拉罗替尼相同的适应症，以及用于ROS1阳性的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。⁴¹⁰ 恩曲替尼用于治疗NTRK基因融合阳性肿瘤的批准是基于3项多中心、单组、I期和II期临床试验的数据。共54例≥18岁转移性或局部晚期NTRK基因融合阳性实体瘤患者入组这3个方案之一（ALKA-372-001、STARTRK-1或STARTRK-2）。³⁹²最常见的癌症类型为肉瘤、NSCLC、乳腺样分泌癌、乳腺癌、甲状腺癌和结直肠癌。3项研究的ORR为57%，完全缓解率为7%。68%患者的缓解持续时间≥6个月，45%患者的缓解持续时间≥12个月。中位缓解持续时间为10个月。最常见的3-4级治疗相关不良事件为体重增加和贫血，而与治疗相关的最常见严重不良事件为神经系统疾病。STARTRK-2（临床试验ID:

[NCT02568267](#)）仍在积极招募NTRK基因融合阳性肿瘤患者。

这些数据表明，恩曲替尼和拉罗替尼在NTRK基因融合阳性肿瘤患者中作用持久且有临床意义的缓解，且安全性特征可管理。因此，对于NTRK基因融合阳性实体瘤患者，建议将恩曲替尼和拉罗替尼作为二线或后续治疗选择。

治疗指南

食管癌和EGJ癌患者的管理需要几个学科的专业知识，包括外科肿瘤学、内科肿瘤学、胃肠病学、放射肿瘤学、放射学和病理学。此外，营养服务、社会工作者、护士、姑息治疗专家和其他支持学科的存在也是需要的。因此，专家组相信，基础建设能够鼓励所有学科的成员做出多学科治疗决策，以照顾食管癌和胃癌患者。多学科专家组提出的建议可被视为对患者主要治疗医师组的建议。更多信息见诊疗路径中食管癌多学科团队方法原则。

随访

新诊断的患者应接受完整的病史和体格检查、全血细胞计数(CBC)、生化和上消化道内镜检查与原发肿瘤的活检。正确诊断SCC或腺癌需要进行组织学评价；如适用，应明确记录EGJ和贲门的肿瘤累及程度。还应进行胸部和腹部CT扫描（口服和IV造影剂）



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

。当有临床指征时，应进行盆腔CT造影检查。如果转移性疾病不明显，建议进行EUS和从颅底至大腿中部FDG-PET/CT评价。ER对于早期癌症（T1a或T1b）的准确分期至关重要；早期癌症最好通过ER诊断。ER也可能是早期疾病的治疗药物。如果记录到转移性疾病或疑似转移性疾病，建议在诊断时进行MSI(PCR)、MMR(IHC)、HER2和PD-L1检查。应根据临床指征进行转移性疾病活检。Siewert肿瘤类型的评估也应作为所有EGJ腺癌患者初始检查的一部分纳入。^{73,74} 如果肿瘤位于隆突处或隆突上方，且无转移性疾病证据，应进行支气管镜检查（包括任何异常的活检和冲洗液的细胞学检查）。对于上消化道无法可视化检查的患者，上消化道双对比钡剂研究是一种替代方案。建议所有患者进行营养评估和咨询以及戒烟建议、咨询和药物治疗（如有指征）。指南还建议筛查食管癌或EGJ癌家族史。对于有家族史或已知与食管癌和EGJ癌相关的高危综合征的患者，建议转诊至癌症遗传学专业人员处。见食管癌和食管胃结合部(EGJ)癌的遗传风险评估原则在诊疗路径中获取更多信息。

初步检查能够将患者分为两个临床分期组：

- 局部癌症（I-III期）
- 转移性癌症（IV期）

附加评估

有必要进行额外的评估以评估患者的医疗状况、耐受大手术的能力和切除的可行性。这些评估可能包括肺功能检查、心脏检查和营养评估。如果没有转移性疾病的证据，EGJ腺癌可选择腹腔镜检查。如果计划将结肠间置术作为外科手术的一部分，则可能需要进行结肠镜检查。只有在计划进行结肠间置术的选定患者中，才应考虑进行肠系膜上动脉血管造影。

附加评估可将局部区域性癌症患者进一步分为以下组：

- 医学上适合手术治疗
- 不能手术的患者（身体条件无法耐受大手术或拒绝手术的患者）

术前营养支持的手术患者应考虑使用肠饲管。首选空肠造瘘管，但对于接受根治性放化疗的颈段食管肿瘤患者或疾病边缘可切除的患者，可考虑使用经皮胃造瘘管。在放置经皮胃造瘘管之前，建议多学科专家参与。在放置饲管之前，应与外科医生讨论饲管的入路、时间和位置。

初始治疗

医学上适合手术的患者：鳞状细胞癌

内镜治疗（ER伴或不伴消融）是pTis或pT1a肿瘤患者的首选主要治疗选择。pTis肿瘤患者可单纯消融治疗。现有证据表明，ER后的消融可能对完全

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

切除早期食管鳞状细胞癌有效。^{207,432} 食管切除术也适用于广泛pTis或pT1a肿瘤患者，尤其是消融ER不能充分控制的结节性疾病患者。²⁴² 对于pT1b、N0肿瘤和cT1b–cT2、N0低风险病变（直径 < 3 cm和高分化）患者，食管切除术是推荐的主要治疗选择。对于cT2、N0高危病变（LVI，≥3 cm，低分化）和cT1b–cT2、N + 或cT3–cT4a、任何N肿瘤患者，建议术前放化疗（针对非颈段食管）和根治性放化疗（针对颈段食管）。^{315,318} 疑似阳性淋巴结的组织学确诊是可行的。对于拒绝手术的患者，根治性放化疗是合适的选择。^{286,339,433} 对于cT4b（不可切除）肿瘤患者也推荐根治性放化疗，偶尔有利于部分患者能手术切除。⁴³⁴ 在侵犯气管、大血管或心脏的情况下，可考虑单纯化疗。

医学上适合手术的患者：腺癌

pTis、pT1a或pT1b、N0腺癌患者的主要治疗选择与上述SCC相似。一些浅表性pT1b肿瘤可能通过ER控制，然后消融，而侵袭性更强的pT1b肿瘤，尤其是ER消融不能充分控制的结节性疾病，可能需要食管切除术。²⁴² 食管切除术也适用于cT1b–cT2、N0低风险病变（直径 < 3 cm且分化良好）患者。cT2、N0高危病变（LVI，≥3 cm，低分化）和cT1b–cT2、N + 或cT3–cT4a患者任何N肿瘤患者的初始治疗方案推荐：术前放化疗（1类；首选）、¹⁶⁹根治性放化疗（仅针对拒绝手术的患者）、^{286,298,339}围手术期化疗、^{170,292}或术前化疗。²⁹⁴ 疑似阳性淋巴结的组织学确诊是可行的。对于cT4b（不可切除）肿瘤患者也推荐根治性放化疗，

偶尔有利于部分患者能手术切除。⁴³⁴ 在侵犯气管、大血管或心脏的情况下，可考虑单纯化疗。

不能手术的患者

对于pTis、pT1a或pT1b、N0 SCC或腺癌肿瘤患者，内镜治疗（ER伴或不伴消融）是推荐的主要治疗选择。如果ER完全切除了所有病变，则可能不需要进行消融。单独消融可能是pTis肿瘤患者的适当选择。对于cT1b–cT4b的不能手术的患者，建议进行根治性放化疗。姑息性RT或姑息性/最佳支持治疗是无法耐受放化疗的不能手术患者的适当选择。

疗效评估和附加管理

其他治疗选择是基于对初始治疗反应的评估。FDG-PET/CT扫描可用于放化疗后患者的评价，以检查远处淋巴和血行转移。^{57, 66} 因此，应在术前治疗完成后≥5-8周和手术前进行FDG-PET/CT（首选）或FDG-PET扫描评估。

建议使用造影剂进行胸部/腹部CT扫描，但如果进行了FDG-PET/CT，则不需要。如果有临床指征，可考虑对远端病变进行造影盆腔CT检查。建议在根治性放化疗后进行上消化道内镜检查和活检，但如果计划进行手术，则在术前放化疗后可选择进行。

对于术前放化疗后无疾病证据的患者，建议进行食管切除术（腺癌首选）或随访（2B类）。术前放化疗后局部病变持续存在者首选食管切除术。患者

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

对于根治性放化疗后无疾病证据的患者，应通过随访进行管理，而对于根治性放化疗后局部疾病持续存在的患者，首选食管切除术。或者，术前或根治性放化疗后局部疾病持续存在或不可切除/转移性疾病的患者可通过姑息性/最佳支持治疗进行管理。

术后管理

术后管理基于手术切缘、肿瘤病理分期、淋巴结状态、组织学和既往治疗。尚未在食管癌患者的随机试验中确定术后管理的组成部分。使用术后放化疗和术后化疗的现有证据来自涉及胃癌患者的前瞻性随机试验。²⁹⁵⁻²⁹⁷

未接受术前放化疗的SCC患者

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

术前接受过放化疗的SCC患者

建议对R0切除的患者进行随访，无论其淋巴结状态如何。R1或R2切除的患者应观察至疾病进展或接受姑息治疗。

未接受术前放化疗或化疗的腺癌患者

对于R0切除和淋巴结状态阴性的患者，建议进行随访。放化疗是pT3–pT4a肿瘤患者或选择食管下段或EGJ有高危特征的pT2肿瘤患者（2B类）的替代方案。^{295,296}高危因素包括低分化或高级别肿瘤、LVI、神经周围浸润或年龄< 50岁。对于R0切除和淋巴结状态阳性的患者，建议放化疗^{295,296}或化疗。R1切除的患者应接受放化疗，而R2切除的患者可接受放化疗或姑息治疗。

术前接受过放化疗或化疗的腺癌患者

对于术前接受过化疗或放化疗的R0切除患者，建议观察至疾病进展，无论其淋巴结状态如何。对于R0、淋巴结阴性或淋巴结阳性患者，如果围手术期接受化疗，则为1类建议。基于目前的数据，不建议对R0切除后的淋巴结阳性患者进行辅助放化疗。

如果术前未接受放化疗，R1或R2切除的患者应接受放化疗。或者，R1切除的患者可以观察至疾病进展或考虑再次切除。姑息治疗是R2切除患者的替代方案。

随访/随访

应对所有患者进行系统随访。然而，食管癌和EGJ癌局部治疗成功后的随访策略

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

仍然存在争议，没有高水平的证据来指导这群人平衡获益和风险（包括成本）的诊疗路径。本指南中提供的分期特定随访策略基于回顾性研究的当前可用证据^{308,435-439}和专家共识。尽管约90%的复发发生在局部治疗完成后的前2年内，但有时在局部治疗后5年以上已确认有可能发生的复发。因此，虽然通常不建议在治疗结束后超过5年进行常规食管/EGJ癌症特异性随访，但可根据风险因素和合并症，考虑在5年后进行额外随访。早期疾病随访的差异反映了复发和OS的异质性。^{210,440-445}例如，虽然根治性切除的Tis和T1a，N0疾病的预后接近非癌症人群，但T1b疾病的表现并不佳。因此，随访建议因浸润深度以及患者接受的治疗方式而异。

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

0-I期（Tis、T1a和T1b）

尚未针对根治性切除的早期食管癌的所有分期建立循证指南。指南中概述的随访建议是基于试验的现有证据和当前实践。对于早期（Tis、T1a和T1b）肿瘤经ER/消融或放化疗治疗的患者，

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

具体建议见随访原则-诊疗路径表1。

II-III期（T2-T4a，N0-N+，T4b）

双联治疗（根治性放化疗）后局部复发很常见，⁴³⁸使EGD成为这些患者有价值的随访工具。由于大多数复发(95%)发生在完成局部治疗后2年内，建议对T2-T4b、双联治疗后的任何N患者进行至少24个月的常规随访。如果患者可能耐受针对复发的额外根治性治疗，则应考虑每6个月进行一次影像学检查（胸部/腹部增强CT，除非禁忌），最长持续2年。⁴³⁸前2年应每3-6个月进行一次EGD，第3年应每6个月进行一次，然后根据临床指征进行。

由于大多数复发(90%)发生在术后3年内，建议对T2-T4b、三联治疗后的任何N患者进行至少36个月的常规随访。然而，由于三联治疗后局部区域复发相对少见，并且大多数管腔复发可通过常规影像学检查检测到，因此EGD随访应仅在临床指征时进行。^{308,436,437}应考虑每6个月进行一次影像学检查（使用造影剂的胸部/腹部CT，除非禁忌使用），持续至少2年，

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

如果患者可能耐受额外的复发根治性治疗。如果患者出现症状，建议进行计划外评价。

见随访原则-在诊疗路径中表2进行具体建议。

不可切除、局部晚期、复发性或转移性疾病

当既往放化疗后发生局部复发时，临床医生应确定患者在医学上是否适合手术，以及复发是否可切除。如果符合这两个标准，食管切除术仍然是一种选择。对于既往食管切除术后局部复发且既往未接受过放化疗的患者，建议选择同步放化疗（首选）、手术、化疗和姑息治疗/最佳支持治疗。身体条件无法耐受大手术和发生不可切除或转移复发的患者应接受姑息治疗。如果之前未进行，现考虑转移性疾病或疑似转移性疾病，建议在诊断时进行MSI(PCR)、MMR(IHC)、HER2和PD-L1检查。

姑息治疗和最佳支持治疗始终适用于不可切除的局部晚期、复发性或转移性疾病患者。单独或联合全身治疗提供姑息/最佳支持治疗的决定取决于患者的体能状态。美国东部肿瘤协作组体能状态量表(ECOG PS)和Karnofsky体能状态量表(KPS)常用于评估癌症患者的体能状态。⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸ ECOG PS评分较高的患者被认为体能状态较差，而KPS评分较低与大多数严重疾病的生存期较差相关。KPS评分< 60%或ECOG PS评分≥3的患者应仅接受姑息/最佳支持治疗。

对于体能状态较好（KPS评分≥60%或ECOG PS评分≤2）的患者，除姑息/最佳支持治疗外，还可提供全身治疗。

在胃癌试验纳入的食管或EGJ腺癌患者的小队列中证实了全身治疗与单独姑息/最佳支持治疗相比的生存获益。^{348,349} 在一项III期随机试验中，在最佳支持治疗的基础上加用多西他赛与晚期食管腺癌患者的生存获益相关（n= 33）、EGJ(n = 59)或胃(n = 76)，这些患者在以铂类和氟尿嘧啶为基础的联合化疗治疗6个月内进展。³⁴⁸ 在中位随访12个月后，多西他赛和最佳支持治疗组患者的中位OS为5.2个月，而单独最佳支持治疗组为3.6个月(P = 0.01)。在另一项随机化III期研究中，在转移性或局部晚期胃或EGJ腺癌患者(n = 40)中，与单独最佳支持治疗相比，二线加用伊立替康化疗显著延长了OS。³⁴⁹ 伊立替康和最佳支持治疗组的中位生存期为4个月，而单独最佳支持治疗组为2.4个月。然而，由于入组不佳，研究提前关闭。

Cochrane数据库系统回顾了五项随机对照试验，涉及750例晚期食管癌或EGJ癌患者，结果表明，与单独接受最佳支持治疗的患者相比，接受化疗和/或靶向治疗和最佳支持治疗的患者在OS方面具有优势。³⁵⁰ 多项研究发现唯一一种同时改善OS和PFS的单药是雷莫芦单抗。尽管增加姑息性化疗或靶向治疗增加了≥3级不良事件的频率，但治疗相关死亡未增加。重要的是，患者报告的生活质量通常随着系统治疗



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

和最佳支持治疗的增加而提高。因此，在最佳支持治疗的基础上加用全身治疗可以改善晚期食管癌或EGJ癌患者的生活质量，并可能延长生存期。

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

亚叶酸缺乏

亚叶酸适用于某些基于氟尿嘧啶的治疗方案。但目前美国甲酰四氢叶酸短缺。⁴⁴⁹在这些情况下，没有具体的数据来指导管理，所有提出的策略都是经验性的。一种是使用左亚叶酸钙，欧洲常用。200 mg/m²的左亚叶酸钙剂量相当于400 mg/m²的标准亚叶酸。另一种选择是在所有患者中使用较低剂量的甲酰四氢叶酸，因为基于在结直肠癌患者中进行的几项研究，较低剂量可能与较高剂量同样有效。⁴⁵⁰⁻⁴⁵²然而，专家组建议在亚叶酸不可用的情况下使用这些不含亚叶酸的方案。

姑息/最佳支持治疗

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

鼓励对食管癌和EGJ癌患者进行姑息/最佳支持治疗。

吞咽困难

吞咽困难是食管癌患者最常见的症状，尤其是局部晚期患者。吞咽困难最常由梗阻引起，但也可能与肿瘤相关的运动障碍有关。评估疾病程度和吞咽障碍的严重程度，最好通过标准化评分量表，⁴⁵³对于使用适当的干预措施以长期缓解食管癌患者的吞咽困难至关重要。尽管有各种治疗方案可用于治疗吞咽困难，但最佳治疗仍存在争议。强烈鼓励对食管癌相关吞咽困难进行个体化管理。不适合根治性手术的吞咽困难患者应考虑缓解其症状。吞咽困难的姑息治疗可以通过多种方式实现，尽管置入永久性或暂时性SEMS是最常见的，并且可以达到长期结果。²⁵⁴但是，指南强调，由于担心支架相关不良事件可能妨碍未来的根治性手术，通常不建议手术候选者植入支架。

一项涉及45例食管癌患者的临床试验发现，与永久性支架置入相比，临时置入SEMS联合同步RT显著减少了发生≥1级并发症的患者数(P = 0.042)，并增加了PFS和OS率（分别为P = 0.005和P = 0.001）。⁴⁵⁴另外，已证明覆膜支架的缓解效果明显优于传统裸金属支架，因为肿瘤生长速率降低，这反过来又与较低的吞咽困难内镜再介入率相关。²⁵⁴然而，预防复发性梗阻的最佳覆盖范围尚不清楚。在最近的一项试验中

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

在随机接受完全覆盖或部分覆盖SEMS的98例恶性吞咽困难患者中，两种支架类型的复发性梗阻无显著差异（完全覆盖SEMS为19%，部分覆盖SEMS为22%； $P = 0.65$ ）。⁴⁵⁵复发性梗阻的时间和不良事件发生率也相似。最近另一项研究支架移位的试验发现，两种支架类型之间的移位距离或移位频率均无显著差异。⁴⁵⁶然而，根据Watson和Ogilvie吞咽困难评分，完全覆盖支架有改善吞咽困难的趋势（分别为 $P=0.081$ 和 $P=0.067$ ）。这些结果表明，与部分覆膜SEMS相比，完全覆膜SEMS可能不会降低复发性梗阻或支架移位率，但在缓解吞咽困难方面可能更有效。

有效缓解食管癌患者吞咽困难所需的最佳支架直径也未知。虽然有数据表明，大直径覆膜可膨胀金属支架的移行率和再阻塞率较低，但支架相关并发症的风险较高。在一项前瞻性试验中，100例患有不可切除的食管癌的患者被随机分配接受具有18 mm或23 mm轴直径但设计相同的SEMS，并随访直至死亡。两组中有95%的患者在支架植入后解决了吞咽困难。⁴⁵⁸两组的不良事件发生率相似，但小直径组的生存期有延长趋势（中位生存期，5.9 vs. 3个月； $P = 0.10$ ）。6个月后，小直径组和大直径组的复发性吞咽困难累积发生率分别为38%和47%（ $P = 0.23$ ）。这些数据表明，小直径和大直径食管SEMS提供了相似的吞咽困难缓解，使用小直径支架有增加生存率的趋势。

最近的一项III期随机对照试验比较了220例食管癌患者放疗

与单纯放疗缓解恶性吞咽困难的疗效。⁴⁵⁹姑息性放化疗与单纯放疗相比，吞咽困难缓解的患者百分比略有增加，但无统计学意义（45% vs. 35%； $P = 0.13$ ），PFS（4.1 vs. 3.4个月； $P = 0.58$ ）和OS（6.9 vs. 6.7个月； $P = 0.88$ ）。然而，接受放化疗的患者3-4级毒性发生率显著高于接受单纯放疗的患者（36% vs. 16%； $P = 0.0017$ ）。因此，对于不适合SEMS置入的食管癌患者（包括将接受手术干预的患者），可以使用短疗程的单独RT来缓解吞咽困难症状。

阻塞

对于重度食管梗阻患者（仅能吞咽液体），治疗选择包括如上所述在内镜或X线透视引导下置入完全或部分覆盖的SEMS，以及内镜下管腔增强（导丝引导扩张或球囊扩张）。扩张恶性狭窄时应谨慎，因为这可能与穿孔风险增加相关。⁴⁶⁰对于食管完全梗阻的患者，指南建议内镜下恢复管腔，通常通过同时逆行（通过胃造口道）和顺行内镜进行。如果未进行内镜下管腔恢复或不成功，可能需要通过手术或影像学方式置入空肠造口术或胃造瘘管以提供充分的水合作用和营养。缓解食管梗阻的其他选择包括EBRT、化疗或手术（在选定患者中）。如果可以恢复管腔，允许使用适当的治疗探头来减少粘膜表面的过量RT剂量，则可以考虑近距离放射治疗而不是EBRT。与使用金属支架相比，单剂量近距离放射治疗的并发症更少，阻塞的长期缓解更好。⁴⁶¹但近距离治疗应仅由

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

具有食管近距离放射治疗经验的医师。PDT可有效治疗食管梗阻，但由于相关的光敏性和费用，较少进行。

疼痛

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

出血

食管癌急性出血可能代表继发于肿瘤相关主动脉-食管瘘的临终前事件。主要发生在肿瘤表面的出血可以通过内镜电凝技术进行控制，例如双极电凝或氩等离子体凝固。然而，有限的证据表明，虽然内镜治疗最初可能有效，但内镜干预可能导致突然放血，并与较高的复发性出血率相关。⁴⁶²食管癌慢性失血可通过EBRT治疗。

恶心和呕吐

出现恶心和呕吐的患者应根据NCCN止吐指南进行治疗。恶心、呕吐可能与管腔阻塞有关，因此应进行内镜或X线透视评价，以确定是否有管腔增强指征。

生存

除与所有癌症患者相关的生存护理外（见NCCN生存指南），食管癌和EGJ癌

由于疾病和治疗的性质，患者有特殊的长期护理需求。因此，筛查和管理长期后遗症对所有食管癌和EGJ癌症患者都很重要。但是，由于缺乏大型随机试验，专家组提供的生存管理建议是基于较小的研究和临床经验。生存护理计划应包括将护理转移到初级保健医生的适当时间，并在整个生命过程中与初级保健医生保持治疗关系。肿瘤学团队和初级保健医生应明确描述生存护理中的作用，并将这些作用传达给患者。一般而言，治疗结束后超过5年不建议进行常规食管/EGJ癌症特异性随访。应结合良好的常规医疗护理进行随访，包括常规健康维护、预防护理和癌症筛查。年度病史和体格检查是合理的，因为可能存在潜在的第二原发癌（残留食管中的第二癌或单独器官中的第二原发性SCC）。应建议食管癌和EGJ癌症患者保持健康的体重，采取积极的生活方式，食用以植物为基础来源的健康饮食，并限制酒精摄入。还应酌情鼓励戒烟。应根据指示在初级保健医生的护理下或与初级保健医生联合进行额外的预防性健康措施和免疫接种。

食管癌和EGJ癌症患者面临的常见问题包括GI问题、化疗诱导的神经病变、RT诱导的心脏毒性和疲劳。接受食管切除术的食管癌和EGJ癌患者存在临床相关长期健康问题的特殊风险，尤其是GI相关问题，已证明其会对患者的生活质量产生负面影响。⁴⁶³⁻⁴⁶⁶几项研究表明，存活者经常发生GI功能障碍，如

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

营养不良/吸收不良、吞咽困难、倾倒综合征、胃排空延迟和食管切除术后反流症状，通常在术后持续多年。⁴⁶³⁻⁴⁷¹ 由于GI功能障碍，接受食管切除术的患者由于频繁的维生素和矿物质缺乏而具有独特的营养需求。^{469,472} 研究表明，食管切除术后体重明显减轻和长期缺乏维生素B12、叶酸、维生素D和钙是常见的。^{469,472-475} 因此，应仔细随访食管癌患者的体重和营养状况，认识到前6个月内体重会进行性减轻。用胃导管替代食管后胃排空延迟是食管切除术后另一种常见的GI相关长期后遗症，影响多达37%的患者。^{468,470} 应鼓励患者少食多餐（每天5次少量餐），以及尽量减少饮食中的脂肪和纤维含量。难治性症状应考虑转诊至消化内科。

放化疗治疗由于食管与心脏非常接近，使存活者面临RT诱导心脏毒性的风险。⁴⁷⁶⁻⁴⁷⁸ 利用SEER数据库研究RT在食管癌患者中的晚期心脏毒性作用的研究显示，与未接受RT的患者相比，接受RT作为初始治疗一部分的患者发生心脏相关死亡的风险增加。^{477,478} 接受放疗是心脏相关死亡的单因素(HR = 1.53; P < 0.0001)和多变量(HR = 1.62; P < 0.0001)预测因素。⁴⁷⁷ 诊断后8个月，心脏相关死亡的风险显著增加(P < 0.05)，心脏相关死亡的中位时间为289个月。^{477,478} 因此，RT后应仔细随访食管癌患者的心脏健康。该专家组建议肿瘤治疗医生、初级治疗医生和心脏病医生之间进行协调，以根据临床指征管理心脏毒性。

此外，度洛西汀可有效治疗疼痛性化疗诱导的神经病变。但是，应注意的是，度洛西汀对麻木或刺痛无效。

专家专家组建议制定一项生存护理计划，该计划应包括所接受治疗（手术、放疗和全身治疗）、随访护理、随访、筛查建议以及急性、晚期和长期治疗相关影响和健康风险的治疗后需求等信息。肿瘤医生、初级保健医生和亚专科保健医生在生存护理计划中的角色应明确界定。长期生存护理计划还应包括对持续需求的定期评估和适当资源的确定，包括适当的护理转移时间。

总结

食管癌和EGJ癌在世界许多地区很常见。SCC是东欧和亚洲最常见的组织学类型，而腺癌在北美和西欧越来越常见类型。吸烟和饮酒是发生食管SCC的主要危险因素。肥胖、GERD和Barrett食管是发生食管腺癌或EGJ的主要危险因素。此外，一些遗传性癌症易感综合征与发生食管癌和EGJ癌的风险增加相关。对于有遗传倾向的个体，建议转诊至癌症遗传学专业医生。NCCN专家组强烈建议对所有食管癌和EGJ癌患者进行多学科团队管理。最佳支持治疗是治疗不可或缺的一部分，尤其是在局部晚期或转移性疾病患者中。

ER（伴或不伴消融）推荐用于早期（Tis、T1a或浅表性T1b）肿瘤患者。首选食管切除术

NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

医学上适合的T1b–T2、N0低风险病变患者的主要治疗选择。对于医学上适合的局部晚期可切除肿瘤患者（T2，N0高危病变，T1b–T2，N + 和T3–T4a，任何N肿瘤），主要治疗选择包括术前放化疗（1类，首选）、根治性放化疗（仅在非手术候选者或拒绝手术的患者中）或术前/围手术期化疗（仅针对腺癌）。对于T4b（不可切除）肿瘤患者，根治性放化疗是推荐的治疗选择，单独化疗保留用于侵入心脏、气管或大血管的情况。对于拒绝手术的患者和不能耐受化疗和RT的非手术候选者，也建议采用根治性放化疗。对于不可切除和/或转移性疾病患者，应给予最佳支持治疗和姑息治疗，伴或不伴全身治疗。取决于体能状态。

对于未接受术前治疗的腺癌患者，专家组已将术后放化疗作为淋巴结阳性Tis–T4a肿瘤、淋巴结阴性T3–T4a肿瘤患者R0切除后的一种选择，并选择部分T2、N0肿瘤和具有高风险特征的患者（2B类）。在这种情况下，还建议所有R1或R2切除患者进行术后放化疗。对于术前接受化疗的所有腺癌患者，建议在R0切除后进行术后化疗，无论淋巴结状态如何（1类）。

靶向治疗在晚期食管癌和EGJ癌患者的治疗中产生了令人鼓舞的结果。曲妥珠单抗联合化疗被推荐为HER2阳性转移性腺癌患者的一线治疗。雷莫芦单抗作为单一药物或与紫杉醇（首选）联合使用，以及帕博利珠单抗（用于MSI-H/dMMR肿瘤），作为转移性疾病患者二线或后续治疗的选择。帕博利珠单抗

也被纳入作为PD-L1表达水平(CPS≥10)的食管SCC的二线治疗选择，以及作为PD-L1表达水平(CPS≥1)的食管和EGJ腺癌的三线或后续治疗选择。新增加的靶向治疗包括纳武单抗作为食管SCC的首选二线治疗选择，恩瑞替尼和拉罗替尼作为二线或后续治疗NTRK基因融合阳性肿瘤。

NCCN食管和食管胃结合部癌指南为食管和EGJ癌患者的管理提供了一种基于证据和共识的治疗方法。该专家组鼓励食管癌和EGJ癌症患者参加设计良好的临床试验，研究新型治疗策略，以实现进一步发展。



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

参考文献

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:16-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667886>.
2. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol* 2001;30:1415-1425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821356>.
3. Zhao JK, Wu M, Kim CH, et al. Jiangsu Four Cancers Study: a large case-control study of lung, liver, stomach, and esophageal cancers in Jiangsu Province, China. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:357-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275735>.
4. Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;76:S1367-1369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14530066>.
5. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: oesophagus cancer fact sheet. 2018. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>. Accessed March 11, 2020.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912902/>.
8. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: United States of America cancer fact sheet. 2018. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/840-united-states-of-america-fact-sheets.pdf>. Accessed March 11, 2020.
9. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol* 2007;17:38-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17185196>.
10. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC cancer staging manual* (ed 8). New York, NY: Springer; 2017.
11. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85:340-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10652424>.
12. Engel LS, Chow W-H, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1404-1413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13130116>.
13. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007;165:1424-1433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17420181>.
14. Cook MB, Kamangar F, Whitman DC, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1344-1353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716718>.
15. Wang QL, Xie SH, Li WT, Lagergren J. Smoking cessation and risk of esophageal cancer by histological type: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29933436>.
16. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:609-617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898040>.
17. Ryan AM, Duong M, Healy L, et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

Cancer Epidemiol 2011;35:309-319. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470937>.

18. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. CA Cancer J Clin 2013;63:232-248. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818335>.

19. Cossentino MJ, Wong RK. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. Semin Gastrointest Dis 2003;14:128-135. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14653412>.

20. Cameron AJ, Romero Y. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. Gut 2000;46:754-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10807883>.

21. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. N Engl J Med 2009;361:2548-2556. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032324>.

22. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. Dig Dis Sci 2003;48:1537-1541. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12924649>.

23. Anandasabapathy S, Jhamb J, Davila M, et al. Clinical and endoscopic factors predict higher pathologic grades of Barrett dysplasia. Cancer 2007;109:668-674. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211862>.

24. Chandrasekar VT, Hamade N, Desai M, et al. Significantly lower annual rates of neoplastic progression in short- compared to long-segment non-dysplastic Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy 2019;51:665-672. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30939618>.

25. Jones RH, Vasey PA. Part I: testicular cancer-management of early disease. Lancet Oncol 2003;4:730-737. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662429>.

26. Blaydon DC, Etheridge SL, Risk JM, et al. RHBDF2 mutations are associated with tylosis, a familial esophageal cancer syndrome. Am J Hum Genet 2012;90:340-346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265016>.

27. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. J Natl Cancer Inst Monogr 2008:1-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559331>.

28. Ellis A, Risk JM, Maruthappu T, Kelsell DP. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. Orphanet J Rare Dis 2015;10:126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419362>.

29. Ellis A, Field JK, Field EA, et al. Tylosis associated with carcinoma of the oesophagus and oral leukoplakia in a large Liverpool family--a review of six generations. Eur J Cancer B Oral Oncol 1994;30B:102-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8032299>.

30. Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, et al. Linkage of an American pedigree with palmoplantar keratoderma and malignancy (palmoplantar ectodermal dysplasia type III) to 17q24. Literature survey and proposed updated classification of the keratodermas. Arch Dermatol 1996;132:640-651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8651714>.

31. Chak A, Ochs-Balcom H, Falk G, et al. Familial aggregation in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:1668-1673. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985029>.

32. Chak A, Lee T, Kinnard MF, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. Gut 2002;51:323-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171951>.

33. Verbeek RE, Spittuler LF, Peute A, et al. Familial clustering of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in a European cohort. Clin



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

Gastroenterol Hepatol 2014;12:1656-1663. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480679>.

34. To H, Clemons NJ, Duong CP, et al. The genetics of Barrett's esophagus: a familial and population-based perspective. Dig Dis Sci 2016;61:1826-1834. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26971090>.

35. Chak A, Faulx A, Kinnard M, et al. Identification of Barrett's esophagus in relatives by endoscopic screening. Am J Gastroenterol 2004;99:2107-2114.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15554988>.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200424>.

37. Orloff M, Peterson C, He X, et al. Germline mutations in MSR1, ASCC1, and CTHRC1 in patients with Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. JAMA 2011;306:410-419. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791690>.

38. Ek WE, Levine DM, D'Amato M, et al. Germline genetic contributions to risk for esophageal adenocarcinoma, Barrett's esophagus, and gastroesophageal reflux. J Natl Cancer Inst 2013;105:1711-1718. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24168968>.

39. Fecteau RE, Kong J, Kresak A, et al. Association between germline mutation in VSIG10L and familial Barrett neoplasia. JAMA Oncol 2016;2:1333-1339. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467440>.

40. Arora H, Chacon AH, Choudhary S, et al. Bloom syndrome. Int J Dermatol 2014;53:798-802. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602044>.

41. Cunliffe C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's syndrome: clinical spectrum, molecular pathogenesis, and cancer predisposition. Mol Syndromol

2017;8:4-23. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28232778>.

42. de Winter JP, Joenje H. The genetic and molecular basis of Fanconi anemia. Mutat Res 2009;668:11-19. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19061902>.

43. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. Haematologica 2008;93:511-517. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322251>.

44. van Zeeburg HJT, Snijders PJF, Wu T, et al. Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. J Natl Cancer Inst 2008;100:1649-1653. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001603>.

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

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

47. Rice TW, Gress DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67:304-317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28556024>.

48. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. Radiographics 2009;29:403-421. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325056>.

49. Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, et al. Esophageal carcinoma: current concepts in the role of imaging in staging and management. Can



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

Assoc Radiol J 2015;66:130-139. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770628>.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

63. Takizawa K, Matsuda T, Kozu T, et al. Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: a comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1687-1691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19788609>.

64. Walker AJ, Spier BJ, Perlman SB, et al. Integrated PET/CT fusion imaging and endoscopic ultrasound in the pre-operative staging and



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

evaluation of esophageal cancer. Mol Imaging Biol 2011;13:166-171.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20379789>.

65. Findlay JM, Bradley KM, Maile EJ, et al. Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. Br J Surg 2015;102:1488-1499.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458070>.

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

67. Bergman JJ. The endoscopic diagnosis and staging of oesophageal adenocarcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20:843-866.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997165>.

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

69. Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, et al. Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. Gastroenterology 2003;125:1626-1635. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724814>.

70. Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. Gastrointest Endosc 2009;69:1210-1217. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012886>.

71. van Westreenen HL, Heeren PA, van Dullemen HM, et al. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. J Gastrointest Surg 2005;9:54-61. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15623445>.

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

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

74. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. Ann Surg 2000;232:353-361. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973385>.

75. Bakr O, Zhao W, Corley D. Gastroesophageal reflux frequency, severity, age of onset, family history and acid suppressive therapy predict Barrett esophagus in a large population. J Clin Gastroenterol 2018;52:873-

879. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29356784>.

76. Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2019;90:707-717. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31152737>.

77. Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. Am J Gastroenterol 2010;105:1490-1502. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20104216>.

78. Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;7:1046-1055. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29199147>.

Hamade N, Vennelaganti S, Parasa S, et al. Lower annual rate of progression of short-segment vs long-segment Barrett's esophagus to



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

esophageal adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;17:864-868. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30012433>.

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

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

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

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

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

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

86. Nealis TB, Washington K, Keswani RN. Endoscopic therapy of esophageal premalignancy and early malignancy. J Natl Compr Canc

Netw 2011;9:890-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900219>.

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

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

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

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

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

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

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



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

94. Pouw RE, Klaver E, Phoa KN, et al. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: long-term outcome of a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32217112>.
95. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-1057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680910>.
96. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-1383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995385>.
97. Desai M, Lieberman DA, Kennedy KF, et al. Increasing prevalence of high-grade dysplasia and adenocarcinoma on index endoscopy in Barrett's esophagus over the past 2 decades: data from a multicenter U.S. consortium. *Gastrointest Endosc* 2019;89:257-263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342028>.
98. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol* 2001;32:379-388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331954>.
99. Krishnamoorthi R, Mohan BP, Jayaraj M, et al. Risk of progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020;91:3-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31421077>.
100. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001;91:2165-2174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391598>.
101. Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, et al. Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 2005;104:1349-1355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16130133>.
102. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg* 2005;242:684-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244542>.
103. Brucher BL, Becker K, Lordick F, et al. The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer* 2006;106:2119-2127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607651>.
104. Langer R, Ott K, Feith M, et al. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2009;22:1555-1563. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801967>.
105. Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, et al. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1159-1167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20140529>.
106. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE, et al. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:2068-2073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592699>.
107. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer* 2005;103:1347-1355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15719440>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

120. Wieder HA, Brucher BLD, Zimmermann F, et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:900-908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990646>.

121. Song SY, Kim JH, Ryu JS, et al. FDG-PET in the prediction of pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

advanced, resectable esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1053-1059. Available at:

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

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

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

123. Kim MK, Ryu J-S, Kim S-B, et al. Value of complete metabolic response by (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. Eur J Cancer 2007;43:1385-1391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512192>.

124. Levine EA, Farmer MR, Clark P, et al. Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer. Ann Surg 2006;243:472-478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16552197>.

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

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

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

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

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

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

128. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. Ann Oncol 2002;13:361-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996465>.

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

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

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

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

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

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

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

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

133. Schmidt M, Bollschweiler E, Dietlein M, et al. Mean and maximum standardized uptake values in [18F]FDG-PET for assessment of histopathological response in oesophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma after radiochemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:735-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096843>.

134. Malik V, Lucey JA, Duffy GJ, et al. Early repeated 18F-FDG PET scans during neoadjuvant chemoradiation fail to predict histopathologic response or survival benefit in adenocarcinoma of the esophagus. J Nucl Med 2010;51:1863-1869. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078796>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

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

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

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

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

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

140. Tandberg DJ, Cui Y, Rushing CN, et al. Intratreatment response assessment with 18F-FDG PET: correlation of semiquantitative PET features with pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:1002-1007. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30055238>.

141. Goodman K, Niedzwiecki D, Hall N, et al. Initial results of CALGB 80803 (Alliance): a randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol*

2017;35:1. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.1.

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

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

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

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

146. Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:691-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646280>.

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

148. Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, et al. Analysis of circulating tumor DNA and clinical correlates in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

2018;24:6248-6256. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348637>.

149. Dreilich M, Wanders A, Brattstrom D, et al. HER-2 overexpression (3+) in patients with squamous cell esophageal carcinoma correlates with poorer survival. *Dis Esophagus* 2006;19:224-231. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16866851>.

150. Reichelt U, Duesedau P, Tsourlakakis MC, et al. Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus. *Mod Pathol* 2007;20:120-129. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143264>.

151. Schoppmann SF, Jesch B, Friedrich J, et al. Expression of Her-2 in carcinomas of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1868-1873. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107094>.

152. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19:1523-1529. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18441328>.

153. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005;16:273-278. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668283>.

154. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728210>.

155. Kim WH, Gomez-Izquierdo L, Vilardell F, et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer: results of the large, multinational HER-EAGLE study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26:239-245. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490762>.

156. Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009;27:4556. Available at:

<http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15s.4556>.

157. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017;35:446-464. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129524>.

158. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422971>.

159. Ruschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer: guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010;457:299-307. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665045>.

160. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017. Available at:

<https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>. Accessed February 21, 2020.

161. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.

Murphy KM, Zhang S, Geiger T, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J Mol Diagn* 2006;8:305-311. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16825502>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

163. Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broaddus RR, Shi C. Template for reporting results of DNA mismatch repair testing in patients being considered for checkpoint inhibitor immunotherapy. College of American Pathologists 2018. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-general-dnamismatchrepair-18biomarker-1001.pdf>.

164. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for advanced gastric cancer. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm577093.htm>. Accessed February 21, 2020.

165. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-59 trial. JAMA Oncol 2018;4:e180013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543932>.

166. Kojima T, Muro K, Francois E, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: phase III KEYNOTE-181 study. J Clin Oncol 2019;37:2. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.2.

167. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for advanced esophageal squamous cell cancer. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-esophageal-squamous-cell-cancer>. Accessed March 12, 2020.

168. Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. Clin Cancer Res 2019;25:7035-7045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31383735>.

169. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-2084. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>.

170. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 2019;393:1948-1957. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982686>.

171. Ng T, Vezeridis MP. Advances in the surgical treatment of esophageal cancer. J Surg Oncol 2010;101:725-729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20512949>.

172. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. N Engl J Med 2002;346:1128-1137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948273>.

173. Visbal AL, Allen MS, Miller DL, et al. Ivor Lewis esophagogastrectomy for esophageal cancer. Ann Thorac Surg 2001;71:1803-1808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426751>.

174. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. Br J Surg 1976;63:259-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1276657>.

175. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. Ann Surg 2007;246:363-372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717440>.

176. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. N Engl J Med 2002;347:1662-1669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12444180>.

177. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, et al. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. Ann Thorac Surg 2008;85:424-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222237>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

178. Kauppila JH, Johar A, Gossage JA, et al. Health-related quality of life after open transhiatal and transthoracic oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 2018;105:230-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405281>.

179. Forshaw MJ, Gossage JA, Ockrim J, et al. Left thoracoabdominal esophagogastrectomy: still a valid operation for carcinoma of the distal esophagus and esophagogastric junction. *Dis Esophagus* 2006;19:340-345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16984529>.

180. Luketich JD, Pennathur A, Franchetti Y, et al. Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multicenter trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study. *Ann Surg* 2015;261:702-707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25575253>.

181. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 2003;238:486-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14530720>.

182. Gottlieb-Vedi E, Kauppila JH, Malietzis G, et al. Long-term survival in esophageal cancer after minimally invasive compared to open esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019;270:1005-1017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30817355>.

183. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1887-1892. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552194>.

184. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med* 2019;380:152-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30625052>.

185. Yamashita K, Watanabe M, Mine S, et al. Minimally invasive esophagectomy attenuates the postoperative inflammatory response and improves survival compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer: a propensity score matched analysis. *Surg Endosc* 2018;32:4443-4450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29644466>.

186. Perry Y, Fernando HC, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy in the elderly. *JSLS* 2002;6:299-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12500826>.

187. Decker G, Coosemans W, De Leyn P, et al. Minimally invasive esophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:13-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952454>.

188. Levy RM, Wizorek J, Shende M, Luketich JD. Laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy. *Adv Surg* 2010;44:101-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919517>.

189. Jin D, Yao L, Yu J, et al. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy versus the conventional minimally invasive one: a meta-analysis and systematic review. *Int J Med Robot* 2019;15:e1988. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30737881>.

190. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2019;269:621-630. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30308612>.

191. Sarkaria IS, Rizk NP, Goldman DA, et al. Early quality of life outcomes after robotic-assisted minimally invasive and open esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2019;108:920-928. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31026433>.

192. Walther B, Johansson J, Johnsson F, et al. Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

stapled intrathoracic anastomosis. Ann Surg 2003;238:803-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14631217>.

193. Urschel JD, Blewett CJ, Bennett WF, et al. Handsewn or stapled esophagogastric anastomoses after esophagectomy for cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Dis Esophagus 2001;14:212-217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869322>.

194. Klink CD, Binnebosel M, Schneider M, et al. Operative outcome of colon interposition in the treatment of esophageal cancer: a 20-year experience. Surgery 2010;147:491-496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004440>.

195. Steyerberg EW, Neville BA, Koppert LB, et al. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. J Clin Oncol 2006;24:4277-4284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963730>.

196. Rusch VW. Are cancers of the esophagus, gastroesophageal junction, and cardia one disease, two, or several? Semin Oncol 2004;31:444-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297937>.

197. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Scand J Surg 2006;95:260-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17249275>.

198. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, et al. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. Eur J Surg Oncol 2007;33:988-992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344017>.

199. Nath J, Moorthy K, Taniere P, et al. Peritoneal lavage cytology in patients with oesophagogastric adenocarcinoma. Br J Surg 2008;95:721-726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18412292>.

200. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph

nodes. Ann Surg 2008;248:979-985. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092342>.

201. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. Ann Surg 2010;251:46-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032718>.

202. Groth SS, Virnig BA, Whitson BA, et al. Determination of the minimum number of lymph nodes to examine to maximize survival in patients with esophageal carcinoma: data from the Surveillance Epidemiology and End Results database. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:612-620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19709685>.

203. Guo JC, Lin CC, Huang TC, et al. Number of resected lymph nodes and survival of patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma receiving preoperative chemoradiotherapy. Anticancer Res 2018;38:1569-1577. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29491087>.

204. Koen Talsma A, Shapiro J, Looman CW, et al. Lymph node retrieval during esophagectomy with and without neoadjuvant chemoradiotherapy: prognostic and therapeutic impact on survival. Ann Surg 2014;260:786-792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25379850>.

205. Visser E, Markar SR, Ruurda JP, et al. Prognostic value of lymph node yield on [College of American Pathologists overall survival](#) in esophageal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2019;269:261-268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29794846>.

206. Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:175-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11782772>.

207. Bergman JJ, Zhang YM, He S, et al. Outcomes from a prospective trial of endoscopic radiofrequency ablation of early squamous cell



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

neoplasia of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1181-1190.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839994>.

208. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-468. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679712>.

209. Berry MF, Zeyer-Brunner J, Castleberry AW, et al. Treatment modalities for T1N0 esophageal cancers: a comparative analysis of local therapy versus surgical resection. *J Thorac Oncol* 2013;8:796-802.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614244>.

210. Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652-660. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269290>.

211. Ell C, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670-677. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10734018>.

212. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg* 2001;25:424-431. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11344392>.

213. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002839>.

214. Conio M, Repici A, Cestari R, et al. Endoscopic mucosal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: an Italian experience. *World J Gastroenterol* 2005;11:6650-6655.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425359>.

215. Seewald S, Akaraviputh T, Seitz U, et al. Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: a new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003;57:854-859. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12776032>.

216. Larghi A, Lightdale CJ, Ross AS, et al. Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy* 2007;39:1086-1091. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701854>.

217. Lopes CV, Hela M, Pesenti C, et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007;21:820-824. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17294308>.

218. Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK, et al. Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: a U.S. Multicenter Registry. *Gastrointest Endosc* 2008;68:35-40. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355819>.

219. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma--an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2684-2692. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690526>.

220. Repici A, Hassan C, Carlino A, et al. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc* 2010;71:715-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20363414>.

221. Ono S, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:162-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22624067>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

222. Higuchi K, Tanabe S, Azuma M, et al. A phase II study of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms (KDOG 0901). *Gastrointest Endosc* 2013;78:704-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680178>.

223. Omae M, Fujisaki J, Horiuchi Y, et al. Safety, efficacy, and long-term outcomes for endoscopic submucosal dissection of early esophagogastric junction cancer. *Gastric Cancer* 2013;16:147-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22692465>.

224. Takahashi H, Arimura Y, Masao H, et al. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc* 2010;72:255-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541198>.

225. Teoh AY, Chiu PW, Yu Ngo DK, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection in management of superficial squamous esophageal neoplasms outside Japan. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e190-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20844363>.

226. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:23-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602454>.

227. van Vilsteren FGI, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut* 2011;60:765-773. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21209124>.

228. Alvarez Herrero L, van Vilsteren FGI, Pouw RE, et al. Endoscopic radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for early neoplasia in Barrett's esophagus longer than 10 cm. *Gastrointest Endosc* 2011;73:682-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292262>.

229. Neuhaus H, Terheggen G, Rutz EM, et al. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2012;44:1105-1113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968641>.

230. Dumot JA, Vargo JJ, 2nd, Falk GW, et al. An open-label, prospective trial of cryospray ablation for Barrett's esophagus high-grade dysplasia and early esophageal cancer in high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 2009;70:635-644. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19559428>.

231. Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2010;71:680-685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20363409>.

232. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2005;62:488-498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16185958>.

233. Pech O, Gossner L, May A, et al. Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2005;62:24-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990815>.

234. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2007;66:460-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643436>.

235. Gaur P, Sepesi B, Hofstetter WL, et al. Endoscopic esophageal tumor length: A prognostic factor for patients with esophageal cancer. *Cancer* 2011;117:63-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803613>.

236. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, et al. Novel endoscopic observation in Barrett's oesophagus using high resolution magnification



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

endoscopy and narrow band imaging. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:501-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17635385>.

237. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, Ragunath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. Endoscopy 2010;42:351-359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200809>.

238. Yu T, Geng J, Song W, Jiang Z. Diagnostic accuracy of magnifying endoscopy with narrow band imaging and its diagnostic value for invasion depth staging in esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29888281>.

239. Maish MS, DeMeester SR. Endoscopic mucosal resection as a staging technique to determine the depth of invasion of esophageal adenocarcinoma. Ann Thorac Surg 2004;78:1777-1782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15511474>.

240. Larghi A, Lightdale CJ, Memeo L, et al. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2005;62:16-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990814>.

241. Thomas T, Singh R, Ragunath K. Trimodal imaging-assisted endoscopic mucosal resection of early Barrett's neoplasia. Surg Endosc 2009;23:1609-1613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296171>.

242. Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM, et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. Ann Thorac Surg 2009;87:1048-1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324126>.

243. Leggett CL, Lewis JT, Wu TT, et al. Clinical and histologic determinants of mortality for patients with Barrett's esophagus-related T1

esophageal adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:658-664. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25151255>.

244. Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, et al. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. J Natl Cancer Inst 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031273>.

245. Westterterp M, Koppert LB, Buskens CJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. Virchows Arch 2005;446:497-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15838647>.

246. Ancona E, Rampado S, Cassaro M, et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. Ann Surg Oncol 2008;15:3278-3288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18726651>.

247. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, et al. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. Endoscopy 2010;42:1030-1036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960392>.

248. Leers JM, DeMeester SR, Oezcelik A, et al. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma a retrospective review of esophagectomy specimens. Ann Surg 2011;253:271-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119508>.

249. Cen P, Hofstetter WL, Correa AM, et al. Lymphovascular invasion as a tool to further subclassify T1b esophageal adenocarcinoma. Cancer 2008;112:1020-1027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18205187>.

250. Lee L, Ronellenfisch U, Hofstetter WL, et al. Predicting lymph node metastases in early esophageal adenocarcinoma using a simple scoring system. J Am Coll Surg 2013;217:191-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659947>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

251. Nentwich MF, von Loga K, Reeh M, et al. Depth of submucosal tumor infiltration and its relevance in lymphatic metastasis formation for T1b squamous cell and adenocarcinomas of the esophagus. *J Gastrointest Surg* 2014;18:242-249; discussion 249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091912>.

252. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1200-1206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18460553>.

253. Chadwick G, Groene O, Markar SR, et al. Systematic review comparing radiofrequency ablation and complete endoscopic resection in treating dysplastic Barrett's esophagus: a critical assessment of histologic outcomes and adverse events. *Gastrointest Endosc* 2014;79:718-731. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462170>.

254. Vakil N, Morris AI, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1791-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11419831>.

255. Muller C, Kahler G, Scheele J. Endosonographic examination of gastrointestinal anastomoses with suspected locoregional tumor recurrence. *Surg Endosc* 2000;14:45-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653235>.

256. van der Bogt RD, Noordman BJ, Krishnadath KK, et al. Endoscopic ultrasound measurements for detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Endoscopy* 2018;51:326-332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30497088>.

257. Ribeiro A, Franceschi D, Parra J, et al. Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1216-1221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16771940>.

258. Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;249:764-767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387328>.

259. Newaishy GA, Read GA, Duncan W, Kerr GR. Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Clin Radiol* 1982;33:347-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7075142>.

260. Okawa T, Kita M, Tanaka M, Ikeda M. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:49-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2745207>.

261. Sun DR. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:329-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2921133>.

262. Shi XH, Yao W, Liu T. Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. *Radiother Oncol* 1999;51:21-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386713>.

263. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-1598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1584260>.

264. Wang M, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:325-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2646253>.

265. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

Research. Surg Gynecol Obstet 1991;173:123-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1925862>.

266. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. Radiother Oncol 1992;24:108-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1496141>.

267. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:579-583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635705>.

268. Sur RK, Donde B, Levin VC, Mannell A. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:447-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457834>.

269. Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:593-599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112458>.

270. Hosokawa M, Shirato H, Ohara M, et al. Intraoperative radiation therapy to the upper mediastinum and nerve-sparing three-field lymphadenectomy followed by external beam radiotherapy for patients with thoracic esophageal carcinoma. Cancer 1999;86:6-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10391557>.

271. Fu W-H, Wang L-H, Zhou Z-M, et al. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. World J Gastroenterol 2004;10:1098-1102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069706>.

272. Chandra A, Guerrero TM, Liu HH, et al. Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for

distal esophageal cancer. Radiother Oncol 2005;77:247-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298001>.

273. Mayo CS, Urie MM, Fitzgerald TJ, et al. Hybrid IMRT for treatment of cancers of the lung and esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:1408-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262730>.

274. Roeder F, Nicolay NH, Nguyen T, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy as definitive treatment of locally advanced esophageal cancer. Radiat Oncol 2014;9:191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25175056>.

275. Tao H, Zhou Y, Yao C, et al. Phase II trial of intensity-modulated radiotherapy concurrent with chemotherapy for postoperative node-positive esophageal squamous cell carcinoma. Oncol Res 2017;25:1357-1362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28315293>.

276. Wang J, Palmer M, Bilton SD, et al. Comparing proton beam to intensity modulated radiation therapy planning in esophageal cancer. Int J Part Ther 2015;1:866-877. Available at: <https://www.theijpt.org/doi/pdf/10.14338/IJPT-14-00018.1>.

277. Lin SH, Komaki R, Liao Z, et al. Proton beam therapy and concurrent chemotherapy for esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:345-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417808>.

278. Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:707-714. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191334>.

279. Warren S, Partridge M, Bolsi A, et al. An analysis of plan robustness for esophageal tumors: comparing volumetric modulated arc therapy plans and spot scanning proton planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:199-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084641>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

280. Ling TC, Slater JM, Nookala P, et al. Analysis of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), proton and 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) for reducing perioperative cardiopulmonary complications in esophageal cancer patients. *Cancers (Basel)* 2014;6:2356-2368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489937>.

281. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:1569-1579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32160096>.

282. Wang J, Wei C, Tucker SL, et al. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:885-891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845841>.

283. Chuong MD, Hallemeier CL, Jabbour SK, et al. Improving outcomes for esophageal cancer using proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:488-497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084662>.

284. Yu J, Zhang X, Liao L, et al. Motion-robust intensity-modulated proton therapy for distal esophageal cancer. *Med Phys* 2016;43:1111-1118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936698>.

285. Wang S, Liao Z, Chen Y, et al. Esophageal cancer located at the neck and upper thorax treated with concurrent chemoradiation: a single-institution experience. *J Thorac Oncol* 2006;1:252-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409865>.

286. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-1174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870157>.

287. Scarsbrook A, Ward G, Murray P, et al. Respiratory-gated (4D) contrast-enhanced FDG PET-CT for radiotherapy planning of lower oesophageal carcinoma: feasibility and impact on planning target volume.

BMC Cancer 2017;17:671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28978306>.

288. Gao XS, Qiao X, Wu F, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:389-396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236963>.

289. Coccolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg* 2018;51:120-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29413875>.

290. Al-Batran SE, Lorenzen S. Management of locally advanced gastroesophageal cancer: still a multidisciplinary global challenge? *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31:441-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501086>.

291. Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4110-4117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17827461>.

292. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444866>.

293. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1697-1708. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776843>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

294. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1249-1260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784312>.

295. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585691>.

296. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547741>.

297. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-1396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439693>.

298. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556041>.

299. Li QQ, Liu MZ, Hu YH, et al. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2010;23:253-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732130>.

300. Day FL, Leong T, Ngan S, et al. Phase I trial of docetaxel, cisplatin and concurrent radical radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2011;104:265-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157450>.

301. Iyer R, Wilkinson N, Demmy T, Javle M. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:665-673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197012>.

302. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003;185:538-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781882>.

303. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194636>.

304. Ma HF, Lv GX, Cai ZF, Zhang DH. Comparison of the prognosis of neoadjuvant chemoradiotherapy treatment with surgery alone in esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:3441-3447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29942136>.

305. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684205>.

306. Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, et al. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;90:892-898; discussion 898-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20732514>.

307. Zhao X, Ren Y, Hu Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: a meta-analysis based on clinical trials. *PLoS One* 2018;13:e0202185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30138325>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

308. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. J Clin Oncol 2014;32:385-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419108>.

309. Noordman BJ, Verdam MGE, Lagarde SM, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on health-related quality of life in esophageal or junctional cancer: results from the randomized CROSS trial. J Clin Oncol 2018;36:268-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161204>.

310. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:1090-1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254683>.

311. Leichman LP, Goldman BH, Bohanes PO, et al. S0356: a phase II clinical and prospective molecular trial with oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy before surgery for patients with esophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol 2011;29:4555-4560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025151>.

312. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. J Clin Oncol 2002;20:2844-2850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065561>.

313. Messenger M, Mirabel X, Tresch E, et al. Preoperative chemoradiation with paclitaxel-carboplatin or with fluorouracil-oxaliplatin-folinic acid (FOLFOX) for resectable esophageal and junctional cancer: the PROTECT-1402, randomized phase 2 trial. BMC Cancer 2016;16:318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27194176>.

314. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. J Clin

Oncol 2008;26:1086-1092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309943>.

315. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 2007;25:1160-1168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401004>.

316. Sharma R, Yang GY, Nava HR, et al. A single institution experience with neoadjuvant chemoradiation (CRT) with irinotecan (I) and cisplatin (C) in locally advanced esophageal carcinoma (LAEC). J Clin Oncol 2009;27:e15619. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15s.e15619>.

317. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. J Clin Oncol 2006;24:3953-3958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921048>.

318. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 2005;23:2310-2317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800321>.

319. Stahl M, Wilke H, Lehmann N, Stuschke M. Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus. J Clin Oncol 2008;26:4530. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.4530.

320. Vellayappan BA, Soon YY, Ku GY, et al. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2017;8:CD010511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829911>.

321. Vincent J, Mariette C, Pezet D, et al. Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCD 9102 phase III trial: Chemoradiation



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

followed by surgery versus chemoradiation alone. Eur J Cancer 2015;51:1683-1693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26163097>.

322. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. J Clin Oncol 2018;36:2796-2803. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30089078>.

323. Ajani JA, Komaki R, Putnam JB, et al. A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. Cancer 2001;92:279-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11466680>.

324. Swisher SG, Ajani JA, Komaki R, et al. Long-term outcome of phase II trial evaluating chemotherapy, chemoradiotherapy, and surgery for locoregionally advanced esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:120-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12909224>.

325. Ajani JA, Walsh G, Komaki R, et al. Preoperative induction of CPT-11 and cisplatin chemotherapy followed by chemoradiotherapy in patients with locoregional carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. Cancer 2004;100:2347-2354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160337>.

326. Henry LR, Goldberg M, Scott W, et al. Induction cisplatin and paclitaxel followed by combination chemoradiotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel before resection in localized esophageal cancer: a phase II report. Ann Surg Oncol 2006;13:214-220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418887>.

327. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J

Clin Oncol 2009;27:851-856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139439>.

328. Rivera F, Galan M, Tabernero J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:1430-1436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540072>.

329. Ruhstaller T, Widmer L, Schuller JC, et al. Multicenter phase II trial of preoperative induction chemotherapy followed by chemoradiation with docetaxel and cisplatin for locally advanced esophageal carcinoma (SAKK 75/02). Ann Oncol 2009;20:1522-1528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465425>.

330. Ilson DH, Minsky BD, Ku GY, et al. Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer. Cancer 2012;118:2820-2827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990000>.

331. Ajani JA, Xiao L, Roth JA, et al. A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. Ann Oncol 2013;24:2844-2849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975663>.

332. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822992>.

333. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2002;359:1727-1733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12049861>.

334. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

esophageal cancer. J Clin Oncol 2009;27:5062-5067. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770374>.

335. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. BMC Cancer 2011;11:181-181. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595951>.

336. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med 1998;339:1979-1984. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869669>.

337. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. J Clin Oncol 2007;25:3719-3725. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704421>.

338. Ruppert BN, Watkins JM, Shirai K, et al. Cisplatin/Irinotecan versus carboplatin/paclitaxel as definitive chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer. Am J Clin Oncol 2010;33:346-352. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841574>.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235156>.

340. Bascoul-Molle C, Gourgou S, Galais MP, et al. Health-related quality of life results from the PRODIGE 5/ACCORD 17 randomised trial of FOLFOX versus fluorouracil-cisplatin regimen in oesophageal cancer. Eur J Cancer 2017;84:239-249. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829992>.

341. Urba SG, Orringer MB, Iannettoni M, et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with

locoregional esophageal carcinoma. Cancer 2003;98:2177-2183.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14601087>.

342. Kofoed SC, Muhic A, Baeksgaard L, et al. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. Scand J Surg 2012;101:26-31. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414465>.

343. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, et al. Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. J Thorac Oncol 2009;4:1264-1269. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19668013>.

344. Kang J, Chang JY, Sun X, et al. Role of postoperative concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis of 2165 patients. J Cancer 2018;9:584-593. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29483964>.

345. Bedard EL, Inculet RI, Malthaner RA, et al. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. Cancer 2001;91:2423-2430. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413534>.

346. Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, et al. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:1590-1596. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14666038>.

347. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet 2012;379:315-321. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226517>.

348. Ford ER, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:78-86. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332238>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

349. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-2314. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742485>.

350. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD004063. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29182797>.

351. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349393>.

352. Enzinger PC, Burtneiss BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: a randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:2736-2742. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382098>.

353. Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:518-526. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22243774>.

354. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20:1667-1673. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549707>.

355. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin

(LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514373>.

356. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153121>.

357. Park YH, Lee JL, Ryoo BY, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:623-629. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522863>.

358. Luo HY, Xu RH, Wang F, et al. Phase II trial of XELOX as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy* 2010;56:94-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357440>.

359. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1529-1534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474114>.

360. Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): the GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37:4006. Available at:

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4006.

361. Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:22-25. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685830>.

362. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol 2008;19:1450-1457. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558665>.

363. Wolff K, Wein A, Reulbach U, et al. Weekly high-dose 5-fluorouracil as a 24-h infusion and sodium folinic acid (AIO regimen) plus irinotecan in patients with locally advanced nonresectable and metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus: a phase II trial. Anticancer Drugs 2009;20:165-173. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125117>.

364. Burtneß B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. Ann Oncol 2009;20:1242-1248. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429872>.

365. Lustberg MB, Bekaii-Saab T, Young D, et al. Phase II randomized study of two regimens of sequentially administered mitomycin C and irinotecan in patients with unresectable esophageal and gastroesophageal adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2010;5:713-718. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354452>.

366. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol 2010;21:71-77. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605504>.

367. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase iii study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French Intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol 2014;32:3520-3526. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287828>.

368. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol 2005;23:5660-5667. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110025>.

369. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991-4997. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075117>.

370. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. Ann Oncol 2015;26:149-156. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416687>.

371. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. J Clin Oncol 2015;33:3874-3879. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438119>.

372. Blum Murphy MA, Qiao W, Mewada N, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. Am J Clin Oncol 2018;41:321-

325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908161>.

373. Elsaid AA, Elkerm Y. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. J Clin Oncol 2005;23:4014. Available at:

http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4014.

374. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. Cancer J 2000;6:316-323. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11079171>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

375. Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. Br J Cancer 1998;78:511-514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716036>.

376. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. Am J Clin Oncol 2003;26:37-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576922>.

377. Kim JY, Do YR, Park KU, et al. A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2010;66:31-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19763571>.

378. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). J Clin Oncol 2003;21:54-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506170>.

379. Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. Ann Oncol 2004;15:1344-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319239>.

380. Albertsson M, Johansson B, Friesland S, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. Med Oncol 2007;24:407-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917090>.

381. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. J Natl Cancer Inst 1994;86:1086-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912736>.

382. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. Ann Oncol 2007;18:898-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351256>.

383. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 2002;20:1996-2004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956258>.

384. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. Br J Cancer 2005;92:1976-1983. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928658>.

385. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172173>.

386. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2014;383:31-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094768>.

387. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1224-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240821>.

388. Klempner SJ, Maron SB, Chase L, et al. Initial report of second-line FOLFIRI in combination with ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinomas: a multi-institutional retrospective analysis. Oncologist 2019;24:475-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470690>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

389. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1506-1517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31582355>.

390. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.

391. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.

392. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.

393. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

394. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-4444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190112>.

395. Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy.

Cancer Chemother Pharmacol 2013;71:481-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192279>.

396. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610178>.

397. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol* 2008;31:151-156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391599>.

398. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679122>.

399. Maugeri-Sacca M, Pizzuti L, Sergi D, et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32:67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330513>.

400. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Lonsurf for recurrent, metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm632032.htm>. Accessed March 6, 2020.

401. Bando H, Doi T, Muro K, et al. A multicenter phase II study of TAS-102 monotherapy in patients with pre-treated advanced gastric cancer (EPOC1201). *Eur J Cancer* 2016;62:46-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208903>.

402. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

2018;19:1437-1448. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355453>.

403. Shitara K, Doi T, Hosaka H, et al. Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in patients (pts) aged ≥65 years with metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer (mGC/mGEJC): subgroup analysis from TAGS. J Clin Oncol 2019;37:4037. Available at:

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4037.

404. Mansoor W, Arkenau H-T, ALSINA M, et al. Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in patients (pts) with metastatic gastroesophageal junction cancer (mGEJC): subgroup analysis from TAGS. J Clin Oncol 2019;37:4038. Available at:

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4038.

405. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves trastuzumab (Herceptin) 2010. Available at: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170113081145/http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffice/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm230418.htm>. Accessed February 21, 2020.

406. U.S. Food and Drug Administration. Ramucirumab in combination with paclitaxel. 2014. Available at: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111231651/http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm421930.htm>. Accessed February 21, 2020.

407. U.S. Food and Drug Administration. Ramucirumab. 2014. Available at: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111231700/http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm394260.htm>. Accessed February 21, 2020.

408. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in mismatch repair deficient non-colorectal gastrointestinal cancers. J Clin Oncol 2016;34:195. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.34.4_suppl.195.

409. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab for esophageal squamous cell carcinoma. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves->

[nivolumab-esophageal-squamous-cell-carcinoma](https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-esophageal-squamous-cell-carcinoma). Accessed July 14, 2020.

410. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>. Accessed July 14, 2020.

411. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions>. Accessed July 14, 2020.

412. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. Cancer Chemother Pharmacol 2019;83:1175-1181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30927036>.

413. Soularue E, Cohen R, Tournigand C, et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. Bull Cancer 2015;102:324-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25744576>.

414. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). J Clin Oncol 2020;38:1919-1927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32208960>.

415. Tabernero J, Ohtsu A, Muro K, et al. Exposure-response analyses of ramucirumab from two randomized, phase III trials of second-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. Mol Cancer Ther 2017;16:2215-2222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716815>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

416. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:420-435. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30718072>.

417. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:717-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157491>.

418. Wainberg ZA, Yoon HH, Catenacci DVT, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) alone or in combination with chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer: long-term follow up from KEYNOTE-059. *J Clin Oncol* 2019;37:4009. Available at:

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4009.

419. Bang Y-J, Muro K, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort 2: safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:4012. Available at:

http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4012.

420. Wainberg ZA, Jalal S, Muro K, et al. KEYNOTE-059 update: efficacy and safety of pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *Ann Oncol* 2017;28:v605-v649. Available at:

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx440.020>.

421. Catenacci DV, Wainberg Z, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort 3: safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy for first-line treatment of patients (pts) with PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *Ann Oncol* 2017;28:suppl_3. Available at:

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx302.008>.

422. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with

advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 2019;22:828-837. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911859>.

423. Kato K, Shah MA, Enzinger P, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol* 2019;15:1057-1066. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30735435>.

424. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:123-133. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29880231>.

425. 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 Clin Oncol* 2018;36:61-67. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29116900>.

426. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: the phase 2 KEYNOTE-180 study. *JAMA Oncol* 2018;5:546-550. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30570649>.

427. Kato K, Kojima T, Hochhauser D, et al. Pembrolizumab in previously treated metastatic esophageal cancer: longer term follow-up from the phase 2 KEYNOTE-180 Study. *J Clin Oncol* 2019;37:4032. Available at:

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4032.

428. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32:147-153. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171197>.

429. Arnold A, Daum S, von Winterfeld M, et al. Analysis of NTRK expression in gastric and esophageal adenocarcinoma (AGE) with pan-



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

TRK immunohistochemistry. Pathol Res Pract 2019;215:152662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31575452>.

430. Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. JCO Precis Oncol 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30637364>.

431. Shinozaki-Ushiku A, Ishikawa S, Komura D, et al. The first case of gastric carcinoma with NTRK rearrangement: identification of a novel ATP1B-NTRK1 fusion. Gastric Cancer 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32189226>.

432. van Vilsteren FG, Alvarez Herrero L, Pouw RE, et al. Radiofrequency ablation for the endoscopic eradication of esophageal squamous high grade intraepithelial neoplasia and mucosal squamous cell carcinoma. Endoscopy 2011;43:282-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21455869>.

433. Burmeister BH, Dickie G, Smithers BM, et al. Thirty-four patients with carcinoma of the cervical esophagus treated with chemoradiation therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:205-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680872>.

434. Meerten EV, Rij Cv, Tesselaar ME, et al. Definitive concurrent chemoradiation (CRT) with weekly paclitaxel and carboplatin for patients (pts) with irresectable esophageal cancer: a phase II study. J Clin Oncol 2010;28:e14508. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e14508.

435. Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. J Thorac Oncol 2013;8:1558-1562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389438>.

436. Sudo K, Taketa T, Correa AM, et al. Locoregional failure rate after preoperative chemoradiation of esophageal adenocarcinoma and the outcomes of salvage strategies. J Clin Oncol 2013;31:4306-4310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145339>.

437. Dorth JA, Pura JA, Palta M, et al. Patterns of recurrence after trimodality therapy for esophageal cancer. Cancer 2014;120:2099-2105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711267>.

438. Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, et al. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. J Clin Oncol 2014;32:3400-3405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225435>.

439. Taketa T, Sudo K, Correa AM, et al. Post-chemoradiation surgical pathology stage can customize the surveillance strategy in patients with esophageal adenocarcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:1139-1144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099446>.

440. Manner H, Rabenstein T, Pech O, et al. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). Endoscopy 2014;46:6-12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24353120>.

441. Katada C, Muto M, Manabe T, et al. Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR. Gastrointest Endosc 2005;61:219-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15729229>.

442. Haidry RJ, Butt MA, Dunn J, et al. Radiofrequency ablation for early oesophageal squamous neoplasia: outcomes from United Kingdom registry. World J Gastroenterol 2013;19:6011-6019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106401>.

443. Perry KA, Walker JP, Salazar M, et al. Endoscopic management of high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma: experience in a large academic medical center. Surg Endosc 2014;28:777-782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122245>.

444. Yasuda K, Choi SE, Nishioka NS, et al. Incidence and predictors of adenocarcinoma following endoscopic ablation of Barrett's esophagus. Dig Dis Sci 2014;59:1560-1566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395382>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

445. Pasricha S, Bulsiewicz WJ, Hathorn KE, et al. Durability and predictors of successful radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1840-1847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24815329>.

446. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, ed. Evaluation of Chemotherapeutic Agents. New York Columbia University Press; 1949:199-205.

447. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>.

448. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. J Clin Oncol 1984;2:187-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6699671>.

449. U.S. Food and Drug Administration. Current and resolved drug shortages and discontinuations reported to FDA. 2018. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/>. Accessed January 8, 2020.

450. Reynolds J, Chamberland-Tremblay A, Herrington JD, et al. High- versus low-dose leucovorin in the modified FOLFOX6 regimen for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Oncol Pharm Pract 2017;23:173-178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786027>.

451. Clarke S, Goldstein D, Mitchell P, et al. Modification of leucovorin dose within a simplified FOLFOX regimen improves tolerability without compromising efficacy. Clin Colorectal Cancer 2007;6:578-582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681104>.

452. QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. Lancet

2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.

453. Blazeby JM, Williams MH, Brookes ST, et al. Quality of life measurement in patients with oesophageal cancer. Gut 1995;37:505-508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7489936>.

454. Shin JH, Song HY, Kim JH, et al. Comparison of temporary and permanent stent placement with concurrent radiation therapy in patients with esophageal carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2005;16:67-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640412>.

455. Didden P, Reijm AN, Erler NS, et al. Fully vs. partially covered self expandable metal stent for palliation of malignant esophageal strictures: a randomized trial (the COPAC study). Endoscopy 2018;50:961-971. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29895072>.

456. Persson J, Smedh U, Johnsson A, et al. Fully covered stents are similar to semi-covered stents with regard to migration in palliative treatment of malignant strictures of the esophagus and gastric cardia: results of a randomized controlled trial. Surg Endosc 2017;31:4025-4033. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28236016>.

457. Verschuur EM, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Effect of stent size on complications and recurrent dysphagia in patients with esophageal or gastric cardia cancer. Gastrointest Endosc 2007;65:592-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383456>.

458. White RE, Chepkwony R, Mwachiro M, et al. Randomized trial of small-diameter versus large-diameter esophageal stents for palliation of malignant esophageal obstruction. J Clin Gastroenterol 2015;49:660-665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25992812>.

459. Penniment MG, De Ieso PB, Harvey JA, et al. Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advanced oesophageal cancer: a multicentre randomised controlled trial (TROG 3. 01). Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:114-124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29248399>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

460. Fan Y, Song HY, Kim JH, et al. Evaluation of the incidence of esophageal complications associated with balloon dilation and their management in patients with malignant esophageal strictures. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:213-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22194500>.

461. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497-1504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15500894>.

462. Sheibani S, Kim JJ, Chen B, et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:144-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710797>.

463. Jacobs M, Macefield RC, Elbers RG, et al. Meta-analysis shows clinically relevant and long-lasting deterioration in health-related quality of life after esophageal cancer surgery. *Qual Life Res* 2014;23:1097-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129668>.

464. Donohoe CL, McGillicuddy E, Reynolds JV. Long-term health-related quality of life for disease-free esophageal cancer patients. *World J Surg* 2011;35:1853-1860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21553202>.

465. Wikman A, Johar A, Lagergren P. Presence of symptom clusters in surgically treated patients with esophageal cancer: implications for survival. *Cancer* 2014;120:286-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24555183>.

466. Anandavadivelan P, Wikman A, Johar A, Lagergren P. Impact of weight loss and eating difficulties on health-related quality of life up to 10 years after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 2018;105:410-418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29160918>.

467. Ginex P, Thom B, Jingeleski M, et al. Patterns of symptoms following surgery for esophageal cancer. *Oncol Nurs Forum* 2013;40:E101-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615143>.

468. Deldycke A, Van Daele E, Ceelen W, et al. Functional outcome after Ivor Lewis esophagectomy for cancer. *J Surg Oncol* 2016;113:24-28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26525826>.

469. Heneghan HM, Zaborowski A, Fanning M, et al. Prospective study of malabsorption and malnutrition after esophageal and gastric cancer surgery. *Ann Surg* 2015;262:803-808. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583669>.

470. Lee HS, Kim MS, Lee JM, et al. Intrathoracic gastric emptying of solid food after esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:443-447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039182>.

471. Schandl A, Lagergren J, Johar A, Lagergren P. Health-related quality of life 10 years after oesophageal cancer surgery. *Eur J Cancer* 2016;69:43-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27816831>.

472. Baker M, Halliday V, Williams RN, Bowrey DJ. A systematic review of the nutritional consequences of esophagectomy. *Clin Nutr* 2016;35:987-994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411750>.

473. D'Journo XB, Ouattara M, Loundou A, et al. Prognostic impact of weight loss in 1-year survivors after transthoracic esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus* 2012;25:527-534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22121887>.

474. Ouattara M, D'Journo XB, Loundou A, et al. Body mass index kinetics and risk factors of malnutrition one year after radical oesophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1088-1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22334635>.



NCCN指南 2021.4版

食管癌和食管胃结合部癌

475. Martin L, Lagergren P. Long-term weight change after oesophageal cancer surgery. Br J Surg 2009;96:1308-1314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19847871>.

476. Beukema JC, van Luijk P, Widder J, et al. Is cardiac toxicity a relevant issue in the radiation treatment of esophageal cancer? Radiother Oncol 2015;114:85-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25554226>.

477. Frandsen J, Boothe D, Gaffney DK, et al. Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. J Gastrointest Oncol 2015;6:516-523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487946>.

463. Gharzai L, Verma V, Denniston KA, et al. Radiation therapy and cardiac death in long-term survivors of esophageal cancer: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Result database. PLoS One 2016;11:e0158916. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27428362>.