

中国食管鳞癌同步放化疗全程管理专家共识

中国抗癌协会感染性肿瘤专业委员会,中国抗癌协会食管癌专业委员会,
中国抗癌协会中西医整合食管癌专业委员会,中国抗癌协会食管肿瘤整合康复专业委员会

摘要:食管癌是我国第五大致死性肿瘤,每年新发病例和死亡病例均约占全球的一半,其中食管鳞状细胞癌占90%以上,5 a生存率为29.6%。随着放疗技术的进步和化疗方案的优化,同步放化疗在多项临床研究中取得突破,推动食管癌的整体治疗局面发生了根本性改变,国际、国内多个指南将新辅助同步放化疗加手术、根治性同步放化疗或新辅助放化疗后达临床完全缓解,后续密切随访+挽救性手术推荐为局部晚期食管癌的并列选择,为探索局部可切除食管癌患者“保器官”设想提供了理论依据和新的思路。为更好地指导食管癌同步放化疗全程管理,提升食管癌同步放化疗的科学性和规范性,中国抗癌协会感染性肿瘤专业委员会组织国内相关领域专家,经过多轮深入讨论和修改,系统地梳理了国内外最新的指南和循证医学证据,并充分考虑我国临床实践的具体情况,形成本专家共识。

关键词:食管鳞癌;同步放化疗;全程管理;专家共识

中图分类号:R735.1

文献标志码:A

The Expert Consensus on the Whole Processing Management of Concurrent Chemoradiotherapy for Chinese Esophageal Cancer

Infectious Cancer Professional Committee of China Anti-Cancer Association, Esophageal Cancer Committee of China Anti-Cancer Association, Chinese and Western Medicine Integrated Esophageal Cancer Committee of China Anti-Cancer Association, Integrative Rehabilitation Committee of Esophageal Cancer of China Anti-Cancer Association

Abstract: Esophageal cancer is the fourth most lethal tumor in China, accounting for about half of the world's new cases and deaths each year, of which esophageal squamous cell carcinoma accounts for more than 90%, with a 5-year survival rate of 29.6%. With the advancement of radiotherapy technology and optimization of chemotherapy regimen, concurrent chemoradiotherapy has made breakthrough progress which has pushed the overall treatment situation of esophageal cancer to a fundamental change. Several international guidelines recommend neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy plus surgery or definitive concurrent chemoradiotherapy as a side-by-side choice for locally advanced esophageal cancer, which provides a theoretical basis for the “organ preservation” concept for patients with locally resectable esophageal cancer. It provides theoretical basis and new ideas for the concept of “organ preservation” for patients with locally resectable esophageal cancer. In order to better guide the whole processing management of concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer, the Infectious Cancer Committee, Chinese and Western Medicine Integrated Esophageal Cancer Committee and Esophageal Cancer Integrative Rehabilitation Committee of the China Anti-Cancer Association have organized domestic experts in related fields, and after several rounds of in-depth discussions and modifications, systematically sorted out the latest domestic and international guidelines and evidence-based medical evidence, and fully considered the specific conditions of clinical practice in China, to form the present expert consensus.

Key words: esophageal squamous cell carcinoma; concurrent chemoradiotherapy; whole processing management; expert consensus

1 前言

食管癌是全球常见的恶性肿瘤之一,2022

收稿日期:2024-05-24

通信作者:高社干,男,博士,教授,E-mail:gsg112258@163.com

年全球有 51.1 万新发食管癌患者、44.5 万食管癌患者死亡,其中中国新发食管癌病例为 22.4 万、死亡食管癌患者为 18.75 万。根据国家癌症中心发布 2022 年中国恶性肿瘤疾病负担情况显示,食管癌发病率和死亡率在我国恶性肿瘤中分居第 7 位和第 5 位,5 年生存率为 29.6%^[1]。根据组织学类型的不同,食管癌主要包括食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)两种亚型。ESCC 是我国主要病理类型,占 90% 以上,故本共识提及的食管癌均指 ESCC。

对于可手术局部晚期食管癌,新辅助同步放化疗后手术是标准治疗方案,对于不可切除的局部晚期食管癌,根治性同步放化疗是首选方案,部分患者还可通过转化性放化疗再次获得手术切除机会以进一步提高预后。术后辅助放疗对于经过选择的病例可提高局部控制率和生存率。随着放疗技术的快速发展,调强放疗及图像引导放疗等技术在食管癌治疗中得以广泛应用^[2-3]。近年来,免疫联合放疗展现出较好的协同作用和较佳的临床疗效,为 ESCC 患者提供了新的治疗选择。放疗的本质是利用放射线直接杀伤细胞,可通过多种途径增强免疫治疗效果,包括诱导肿瘤细胞免疫原性死亡,形成肿瘤“原位疫苗”,释放抗原,激活机体免疫系统;改变肿瘤微环境,促进抗原提呈,增加免疫细胞的激活,当放疗与免疫治疗联合应用时,获得性抗肿瘤免疫反应得以持续活化,从而发挥抗肿瘤协同作用^[4-7]。放疗是免疫治疗的重要联合手段,在改善患者预后,提高生活质量中均取得较好的效果,然而,放疗联合免疫最佳靶区范围、剂量大小及联合顺序仍是未知的,需要进一步探索。

2 共识制定原则及方法

共识制定遵循世界卫生组织《指南制定手册》和中华医学会《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》的原则与方法^[8-9],符合指南研究与评价工具 II (appraisal of guidelines for research & evaluation II, AGREE II)的要求^[10],进行方法学构建和撰写。

2.1 证据质量分级 证据质量评价整体采用 GRADE 的分级方法。为便于操作,初始证据质量分级将基于 CANMAT2018 指南中的证据等级标准,将初始证据质量分为 1~3 级。见表 1。

表 1 共识证据等级的定义

等级	证据描述
1	可信区间较窄的 Meta 分析,或多个安慰剂/阳性药物对照的双盲随机对照试验且每组样本量大于 30
2	可信区间较宽的 Meta 分析,或单个安慰剂/阳性药物对照的双盲随机对照试验且每组样本量大于 30;至少 1 个安慰剂/阳性药物的双盲随机对照试验且每组样本量介于 10~29(含),或来自卫生系统的管理数据
3	无对照的试验,个案报告或病例系统,或专家意见

2.2 形成推荐意见 针对每个临床问题,证据评价组根据当前证据形成相应的推荐意见以及证据决策表。共识制订组成员根据证据质量、患者偏好和价值观、卫生经济学分析和利弊平衡形成初步的推荐意见并确定推荐强度。通过 1~2 轮德尔菲(Delphi)法和 1~2 轮线上或线下讨论,对推荐意见及其强度达成一致意见。

2.3 规则 若超过 75% 的参与共识投票的专家同意该条推荐意见,则达成共识;对于未达成共识的推荐意见,根据专家意见修改后进行第 2 轮德尔菲共识或讨论,直至达成共识或从共识中删除。推荐意见达成共识后,交由指导委员会审定通过。指导委员会在征得 75% 的共识制订组成员同意的情况下,可对推荐意见存在的重要问题进行修订和完善,并由秘书组如实记录整个修订过程。见表 2。

表 2 共识证据推荐等级的定义

推荐等级	标准
I 级推荐	1 类证据 适应证明确、可及性好、肿瘤治疗价值稳定,纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的诊治措施
	2 类证据 国内外随机对照研究,提供高级别证据,但可及性差或者性价比不高;对于临床获益明显但价格较贵的措施,考虑患者可能获益,也可以作为 II 级推荐;至少 1 个安慰剂/阳性药物的双盲随机对照试验且每组样本量介于 10~29(含),或来自卫生系统的管理数据;专家意见
III 级推荐	3 类证据 对于正在探索的诊治手段,虽然缺乏强有力的循证医学证据,但是专家组具有一定共识的,可以作为 III 级推荐给医疗人员参考

3 食管癌同步放化疗简介

同步放化疗 (concurrent chemoradiotherapy, CCRT) 在食管癌综合治疗中发挥重要作用。对于可手术局部晚期食管癌,国内国际指南均推荐首选、标准治疗方案为新辅助同步放化疗后手术,相较于单纯手术显著提高了总生存 (overall survival, OS) 率,且安全性可靠,国内共识推荐的新辅助同步放化疗 (neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy, nCRT) 方案包括但不限于 CROSS 方案、NEOCRTEC5010 方案等^[11-14];对于不可手术的局部晚期食管癌,根治性同步放化疗 (definitive concurrent chemoradiotherapy, dCRT) 是首选方案,部分患者还可通过转化性放化疗再次获得手术切除机会以进一步提高预后;对于非颈段食管癌拒绝手术或者存在手术禁忌证、风险大的患者,根治性放化疗是标准治疗方案;术后辅助放化疗对于经过选择的病例可提高局部控制率和生存率,如未接受过术前放化疗的 R1、R2 切除者^[15]。尽管 NCCN 指南不推荐食管鳞癌根治术后 R0 切除患者辅助放疗,但《中国食管癌放射治疗指南 (2023 版)》提出,对于淋巴结阳性和 (或) pT3-4aN0 期食管癌推荐行术后放化疗或放疗^[15]。据日本 JCOG0508 研究的结果^[16],对于内镜切除术后切缘阴性的 pT1b 期或有脉管侵犯的 pT1a 期患者行术后同步放化疗,区域淋巴结引流区给予 41.4 Gy,对于切缘阳性者,原发灶给予 50.4 Gy,同步化疗采用 5-氟尿嘧啶联合顺铂方案,ESD+CRT 治疗这类早期 ESCC 患者与食管切除术疗效相当。对于 SM1 为低分化/未分化癌、或神经受累的 pT1a, dCRT 与食管癌切除术均获得国内专家共识的 II 级推荐^[15]。nCRT 联合根治性手术后的辅助放化疗的研究不多,且无大型随机对照研究支持,达 R0 的患者辅助放化疗证据尚不明确,高危患者可能从辅助化疗中获益^[11]。

3.1 诊断与评估

食管癌患者放化疗实施前应依据适应证和禁忌证,综合年龄、体质功能状态、分期、原发灶部位、并发症风险、合并症状态等多方面因素,对患者进行多学科、全面、个体化的评估。基线评估应由 MDT 团队进行,MDT 团队应包括外科、放疗科、内科、影像科、病理科、内镜科、营养科等,有利于实现精准诊断、精准制定治疗计划、确保按照计划顺利实施治疗。治疗过程中应遵循放疗及化疗的疗效判定标准、治疗后病理学评估标准以及患者状况评分 (KPS、ECOG 等),选择适当的影像、内镜及实验室检查进行疗效评估、临床再分期等。治疗结束后应根据个体情况安排随访。

3.1.1 胃镜取活检

推荐意见:黏膜活检取材标本应足够大,深度尽可能达黏膜肌层,根据病灶大小确定活检标本数量,病变直径小于 2.0cm 患者取至少 2 块标本,2.0~3.0cm 至少 3 块标本,超过 3.0cm 至少 4 块标本 (1 类, I 级推荐)。

食管黏膜活检标本取材的正确与否,直接影响病理学的诊断。同一活检部位的第一块标本尤为重要,后续活检因黏膜出血易影响准确性。为了明确内镜所见病变的性质,可选择病变处局部黏膜进行活检。隆起性病灶在其顶部 (充血、糜烂等) 及其基底部 (糜烂、凹凸不平、色泽改变等) 活检,溃疡性病灶在溃疡边缘黏膜隆起的顶部或内侧黏膜多点活检;局部黏膜病灶也可根据染色、放大内镜观察的结果,针对最可疑或最典型的病变部位进行活检。

黏膜活检取材标本应足够大、足量 (≥ 4 块)^[17-19],根据病变情况,在减少活检出血前提下,使用大钳口活检钳或鳄口型活检钳提高活检率[《消化内镜入门及规范操作》],必要时可行超声内镜穿刺活检、诊断性 ESD 以及利用激光共聚焦纤维内镜进行可视化活检^[17]。

3.1.2 病理诊断与分子检测

3.1.2.1 同步放化疗前食管活检标本 内镜活检标本应在标本离体后立即使用 4% 甲醛溶液充分固定,固定液的体积应为标本体积至少 10 倍。标本取材时,应核对患者相关信息如姓名、性别、年龄、住院号、申请单上联号等信息,并核对活检与取材的块数是否相同。取材时应记录标本的块数与大小。病理诊断应明确是否为肿瘤性病变,如果为恶性肿瘤,则需要明确肿瘤的组织学类型和组织学分级,有无伴随的癌前病变 (异型增生/上皮内瘤变) (1 类, I 级推荐)。对于拟采用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的食管鳞状细胞癌患者,应对食管癌组织进行 MMR/MSI 和 PD-L1 (22C3) 检测,以 PD-L1 CPS ≥ 10 作为阳性标准 (1 类, II 级推荐)。如果条件允许,推荐进行食管鳞状细胞癌的 NGS 检测;对于年龄轻、有肿瘤家族史和多原发癌的食管癌患者,推荐进行胚系突变检测 (3 类, III 级推荐)。

3.1.2.2 同步放化疗后食管活检标本 内镜活检标本的处理以及取材等与新辅助治疗前食管活检标本相同。病理诊断应明确是否为肿瘤性病变,如果为恶性肿瘤,则需要明确肿瘤的组织学类型和组织学分级,有无伴随的癌前病变 (异型增生/上皮内瘤变)。还需要记录肿瘤细胞改变包括细胞胞界消失、细胞质肿胀,发生空泡化和嗜酸性变等。肿瘤细胞

核的改变包括多形性、核增大、分叶增多、形状怪异;核染色质呈空泡状,可伴单个或多个嗜酸性核仁。肿瘤间质改变包括瘤床和周围组织间质纤维化、钙化、坏死、伴炎症反应、胆固醇结晶沉积、异物巨细胞反应等改变(1类,I级推荐)。对于拟采用PD-1/PD-L1抑制剂治疗的食管鳞状细胞癌患者,应对食管癌组织进行MMR/MSI和PD-L1(22C3)检测,以PD-L1 CPS $\geq$ 10作为阳性标准(3类,III级推荐)。如果条件允许,推荐进行食管鳞状细胞癌的NGS检测;对于年龄轻、有肿瘤家族史和多原发癌的食管癌患者,推荐进行胚系突变检测(3类,III级推荐)^[20-21]。

3.1.3 临床分期

3.1.3.1 同步放化疗前评估 推荐意见1:对于食管癌初诊时T、N分期,应用超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、食管MRI平扫+增强(I级推荐)、胸部CT平扫+增强(1类,II级推荐);推荐意见2:M分期应用(颈部)胸部/腹部CT平扫+增强(I级推荐)、FDG PET/CT(1类,II级推荐);推荐意见3:若怀疑肝转移者行上腹部MRI平扫+增强扫描(1类,I级推荐)或FDG PET/CT(1类,II级推荐)。

3.1.3.2 T分期 单一的影像学技术提供准确的术前食管癌分期的作用是有限的,在临床实际中食管癌的分期仍然是多种方式的互补组合,包括CT、MRI、FDG PET/CT、内镜超声。CT在T分期的重要作用是识别肿瘤和邻近器官之间脂肪层的消失,评估侵袭的可能性或提示邻近结构的受侵(T4)。其他潜在直接侵犯的征象包括肿瘤与主动脉之间的接触面超过90°,肿瘤引起的包括心脏、支气管或气管后壁的受压推移,以及心包增厚或积液等。使用多平面CT重建有助于更准确地评估食管肿瘤长度。但CT无法区分T1、T2或T3期的食管癌,对T1期肿瘤的判断,准确率为42%^[22]。Yamada等^[23]利用7.0T MRI对食管癌离体标本进行超高分辨率T2WI扫描,发现MRI对浸润深度的可视化精度很高,可以清晰显示正常食管壁的8层结构,并判断食管癌浸润深度的符合率为100%。有研究表明用T2WI结合DWI序列诊断食管癌,T1、T2、T3及T4期的检出率分别为33%、58%、96%和100%^[24]。FDG PET/CT不能提供有关肿瘤侵入深度的信息,在食管癌T分期中的应用有限,此外,炎症性疾病可能会表现为假阳性摄取。

3.1.3.3 N分期 目前,采用CT根据淋巴结的大小、形态、强化程度等判定其是否受侵,淋巴结的短轴大于1 cm被认为是增大,可疑转移。然而已发表

的研究表明,淋巴结肿大通常是不除外反应性淋巴结导致假阳性,而小淋巴结常有微转移。一项荟萃分析显示,以淋巴结短径 >10 mm为标准判定淋巴结转移的灵敏度为50%,特异度为83%^[25]。PET/CT具有高诊断特异性但敏感性低,因此不能用于准确评估N分期。在较小的淋巴结中,检测区域淋巴结转移的敏感性和特异性进一步降低(2~10 mm)。气道炎症、既往肉芽肿病或结节病患者仍可能出现假阳性^[26]。MRI高分辨率对淋巴门结构的显示及DWI可较敏感发现可疑淋巴结,均有助于对转移性淋巴结的检出。还有学者通过ADC值的高低鉴别正常及炎性淋巴结,但结论不尽相同,有待于进一步研究。PET/MR能同时提供肿瘤的代谢和解剖信息,有研究显示PET-MR、EUS、PET/CT和CT在淋巴结分期的准确率分别为83.3%、75.0%、66.7%和50.0%^[27]。Foley等^[26]将EUS、CT、PET/CT检测的无淋巴结转移及淋巴结转移的病例资料与术后病理进行对照分析,结果发现以上检查技术均易出现分期过低的情况。

3.1.3.4 M分期 食管癌远处转移性疾病的评估通常采用颈部、胸部、腹部CT。肺内小结节很难明确是否为转移,尤其是在没有既往影像学对照的情况下。PET/CT可改善远处转移的检测。PET/CT在肿瘤的M分期(远处转移)上具有明显优势^[28],所以PET/CT对诊断晚期食管癌很有帮助,有研究表明其诊断IV期食管癌的敏感性为67%,特异性为97%^[29]。在一项多中心前瞻性队列研究中,PET/CT导致24%的患者临床分期结果发生变化,包括15.1%的患者分期升级至IV期。PET/CT也可能显示其他位置疾病或在主要分期或治疗反应评估期间CT结果模棱两可时帮助确认转移性疾病。

3.1.3.5 超声内镜 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)是检测食管癌T分期最敏感的检测方法,它影响着相当一部分早期癌症患者最佳肿瘤治疗方案的制定,该方案能适当平衡手术、化疗和放疗的风险和收益。2023版CSCO指南推荐超声内镜对于食管癌内镜病理检查确诊者,可进行相应的分期评估。对于局部黏膜内癌有时需要内镜切除(endoscopic resection, ER)作为组织学分期或治疗;EUS评估可在患者暴露于ER风险之前发现可疑淋巴结,EUS使用恶性淋巴结影像学诊断标准或使用细针穿刺活检(fine needle aspiration, FNA)、细针组织活检(fine needle biopsy, FNB)对局部区域肿大淋巴结进行分期。对于浅表型食管癌及病变深度 ≤ 2 cm的进展期食管癌,微型超声探头可进行明确的T

分期,但无法进行N分期;对于病变深度大于2 cm的进展期食管癌,建议使用环形扫描式超声内镜进行T分期,而对于某些不典型肿大的淋巴结,可使用线阵扫描式超声胃镜对淋巴结进行FNA/FNB,从病理层面以获得更明确的N分期^[30-31]。

3.1.4 营养评估

推荐意见:对于所有食管癌患者,在入院后48 h内均应常规由营养专业人员完成营养状况评估,营养状况评估工具为PG-SGA(1类,I级推荐)。

食管癌是营养不良发病率最高的恶性肿瘤,营养不良会降低食管癌细胞对放化疗的敏感性,延长住院时间,增加医疗费用,降低患者生活质量。对食管癌患者进行营养诊断的目的是发现有无营养不良并判断营养不良的严重程度。食管癌患者完整的营养诊断包括三级:营养风险筛查、营养评估、综合评价。对于所有的食管癌患者,一经明确诊断,应在入院后24 h内由医师完成初步地营养风险筛查(NRS2002)。中国肿瘤营养治疗指南推荐,食管癌患者无论其NRS2002筛查结果如何,均应常规进行营养评估,因为营养筛查对这些人群有较高的假阴性率。营养评估建议入院后48 h内由营养专业人员完成。患者主观整体评估(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)是一种专门为肿瘤患者设计的营养状况评估工具,得到美国营养师协会的广泛推荐,目前已经成为我国卫生行业标准。PG-SGA由患者自我评估及医务人员评估两部分组成,其中自我评估包括体质量、摄食情况、症状、活动和身体功能4个方面,医务人员评估包括疾病与营养需求的关系、代谢方面的需要和体格检查3个方面。评估结果分为定性评估和定量评估两种。定性评估将肿瘤患者的营养状况分为营养良好、可疑或中度营养不良、重度营养不良3类。定量评估将患者分为0~1分(营养良好),2~3分(可疑或轻度营养不良),4~8分(中度营养不良),≥9分(重度营养不良)。综合评价包括应激程度、炎症反应、能耗水平、代谢状况、器官功能、人体组成、心理状况等方面。其中,人体成分分析对肿瘤病人营养不良治疗动态观察的过程评估具有重要意义。出于经济学和成本—效益因素考虑,轻、中度营养不良患者可不常规进行综合评价,重度营养不良患者应该常规实施综合评价。

3.1.5 心理评估

食管癌病程不同阶段及手术、放化疗过程中,患者容易出现焦虑、抑郁等不良情绪,研究显示其发生率为48.9%和46.7%,对于多数患者来说,焦虑症状

是对恶性肿瘤本身及其治疗的反应,导致心理痛苦水平增高;同时放疗和化疗引起的不良反应,如恶心呕吐、疲乏等症状,常常加重患者的焦虑情绪。周期性化疗中会出现预期性恶心呕吐,与精神因素有关,这种恶心呕吐往往伴随焦虑、抑郁。

3.2 新辅助同步放化疗

推荐意见1:食管癌新辅助同步放化疗放疗剂量:40~50.4 Gy(1类,I级推荐)。推荐意见2:食管癌新辅助同步放化疗的化疗方案:卡培他滨,XELOX,TP,PF,NP(1类,I级推荐)。推荐意见3:食管癌新辅助同步放化疗后6~8周手术(1类,I级推荐)。

3.2.1 放疗

目前,除了部分cT1b-2N0低风险患者可经多学科评估后直接行手术治疗之外,多数需要进行围术期综合治疗。食管癌术前新辅助模式主要包括同步放化疗及单纯化疗,但同步放化疗为优先推荐^[32]。CMISG1701研究表明,尽管远期预后差异无统计学意义,新辅助同步放化疗组患者术后病理完全缓解率优于新辅助单纯化疗组^[33]。新辅助放疗剂量方面,CROSS和NEOCRTEC5010研究均提示较低剂量放疗(40~41.4 Gy)的有效性,国内共识推荐新辅助放疗的放疗剂量为40.0~50.4 Gy/20~28 F^[11]。对于新辅助治疗后、经充分评估可耐受手术的患者,推荐新辅助同步放化疗后6~8周实施食管癌根治术^[11,32]。

危及器官剂量限制:术前放疗的患者,建议先按根治性处方剂(如95% PTV 50.4 Gy)进行正常组织评估,再按术前处方剂量执行,同时确定正常组织的实际受量。见表3。

表3 危及器官剂量限制

器官	耐受剂量限量
双肺	Dmean≤14~16 Gy, V20≤28%, V30≤20%;同步放化疗 V20≤25%;已行免疫药物治疗的患者肺受量尽量低
心脏	V30≤40%, V40≤30%
脊髓	Dmax≤45 Gy
胃	Dmax≤55~60 Gy, V40≤40%
小肠	Dmax≤55 Gy, V40≤40%
双肾	V20≤30%
肝	V30≤0%

放疗技术建议常规推荐调强放疗技术,有条件的单位可以选择质子照射。推荐原发灶大体肿瘤体

积(gross target volume, GTV),包括原发肿瘤(GTV_p)和转移淋巴结(GTV_n), GTV_p的勾画需基于多模态融合图像及超声内镜等, GTV_n指CT、MRI显示短径 ≥ 10 mm(食管旁、食管气管沟 ≥ 5 mm),或PET/CT阳性,或者低于上述标准,但淋巴结有明显坏死,环形强化、强化程度与原发灶相仿、偏心钙化者。临床靶区(clinical target volume, CTV): GTV_p到CTV_p上下外扩3.0 cm,环周外扩0.5 cm。推荐GTV_n环周外扩0.5~1.0 cm以包括亚临床受累区域;如没有包膜外侵,则CTV_n需要对外放后包括肌肉、骨骼、大血管及心脏等解剖结构进行修正。CTV_n以IFI为主,存在跳跃性淋巴结转移时(CTV_n距离CTV_p超过3 cm)可不与CTV_p衔接,单独勾画。计划靶区(planning target volume, PTV)根据各中心质控数据自行决定CTV外放范围。

3.2.2 化疗

CROSS的研究采取TC(紫杉醇、卡铂)方案,而NEOCRTEC5010采取的是NP(长春瑞滨、顺铂)方案。在其他一些新辅助化疗的研究中,也有PF方案、DCF方案等。一项纳入134例患者的研究对比了PF方案和TP方案在局部可切除食管癌和胃食管交界处癌患者的nCRT术后死亡率、并发症、毒性和病理反应等的研究,结果提示:两种nCRT方案都是有效和安全的;两组在术后死亡率、并发症、毒性和病理反应方面均无显著差异;但鳞癌更倾向于PF方案^[34-36]。

另一项对比PF方案和TC方案在局部晚期食管癌和食管胃结合部癌患者的nCRT中耐受性和疗效比较的研究,纳入了124例患者(97%是食管癌,91%是食管鳞癌),结果提示:TC方案的毒性低于PF方案,但两者疗效相当^[37]。另一项纳入142例患者对比PF方案和TC方案在局部晚期食管癌患者nCRT中的研究发现,PF方案在病理完全缓解率(OR 2.68; $P=0.032$)、术后无复发率(HR 0.39; $P=0.003$)和生存期(HR 0.46; $P=0.016$)方面优势明显^[38]。一项DCF方案在局部晚期食管鳞癌nCRT中的应用的研究纳入30例患者,结果显示:17例患者在原发肿瘤中观察到完全病理缓解(pathologic complete response, pCR),14例患者在原发肿瘤和淋巴结中同时观察到pCR;3年OS率为62.2%,pCR患者的3年OS率为84%。结果提示:DCF方案在局部晚期食管鳞癌nCRT中具有较高的pCR率^[39]。日本的一项Meta分析比较了nCRT中常用的PF方案和TP方案,结果提示:在nCRT方案中,TP方案更优于PF

方案,尤其是在鳞癌中^[40]。

3.3 根治性同步放化疗

推荐意见1:食管癌根治性同步放化疗放疗剂量:50~50.4 Gy(1类, I级推荐);推荐意见2:食管癌根治性同步放化疗的化疗方案:TP、TC、PF、卡培他滨、XELOX、FolFox(1类, I级推荐);推荐意见3:身体条件好者,推荐同步放化疗结束后增加两个周期巩固化疗(1类, I级推荐)。

3.3.1 放疗

一项随机对照研究评估了不可手术的食管鳞状细胞癌患者根治性同步放化疗60 Gy和50 Gy剂量的疗效和安全性,将319名IIA~IVA期食管鳞癌患者按1:1随机分组,与50 Gy组相比,60 Gy组具有相似的生存终点,但严重肺炎发生率更高^[41]。

You等对比了高剂量(HD)IMRT(59.4 Gy)与标准剂量(SD)IMRT(50.4 Gy)调强放疗联合紫杉醇加卡铂治疗胸段食管鳞癌的疗效及安全性,HD组中的71名患者和SD组中的73名患者被纳入分析,结果显示,HD组和SD组的mOS分别为28.1个月和26.0个月($P=0.54$),59.4 Gy的剂量并不能提高生存率^[42]。

ARTDECO研究,分析了食管癌dCRT中原发灶剂量递增对局部肿瘤控制的影响。共纳入260例患者,鳞癌占61.9%,将其随机分为SD为50.4 Gy,对肿瘤和区域淋巴结进行照射,HD为61.6 Gy,对原发肿瘤进行照射。结果显示,高剂量组未改善3年PFS率或OS率。食管腺癌和食管鳞癌均未观察到剂量效应,并且高剂量组的毒性仍然呈上升趋势^[43]。

3.3.2 化疗

NCT01591135研究比较了紫杉醇加5-氟尿嘧啶与顺铂加5-氟尿嘧啶方案在根治性同步放化疗治疗局部晚期食管鳞癌中的应用,纳入了436例患者,结果显示:TF组3a的OS率、PFS率与PF组无显著性差异,与PF相比,TF组急性3级及以上贫血、血小板减少、厌食、恶心、呕吐、疲劳发生率显著降低($P<0.05$),急性3级及以上白细胞减少、放射性皮炎、放射性肺炎发生率较高($P<0.05$)^[44]。

NCT02459457研究,纳入了321例患者,比较了TP、TC、TF方案在根治性同步放化疗治疗局部晚期食管鳞癌中的应用,结果提示:在局部晚期ESCC患者的根治性放化疗中,TF并没有显示出优于TP或TC方案的OS优势^[45]。与TF或TC组相比,TP组血液学和胃肠道毒性作用发生率更高。

NCT02813967研究,纳入了298例患者,结果提

示同步放化疗联合 S-1 在老年食管癌患者中是可耐受的,并且比单独放疗提供了显著的益处^[46]。NCT02969473 研究,比较了 DP、PF 方案在根治性同步放化疗治疗局部晚期食管鳞癌中的应用,纳入了 86 例患者,结果显示:PF 组 5 年 OS 率为 62.9%,DP 组 5 a 的 OS 率为 52.7%, $P=0.131$)。PF 组和 DP 组年 PFS 率分别为 43.9%、40.0% ($P=0.398$)^[47]。结果提示:DP 方案的 dCRT 并没有改善 ESCC 患者的治疗反应、OS 或 PFS。

CRTCOESC^[48] 比较了单药卡培他滨、XELOX、PF 方案在根治性同步放化疗治疗局部晚期食管鳞癌中的应用,纳入了 246 例患者,结果提示:对于不能手术的局部晚期 ESCC,卡培他滨或 XELOX 在 dCRT 中与 PF 相当,但卡培他滨的 ≥ 3 级 AE 发生率显著低于 PF;另外,该研究同时报道了巩固化疗组较非巩固化疗组显著改善生存。

3.3.3 术后辅助治疗

推荐意见:推荐接受过新辅助化疗的 R0 切除、未接受新辅助治疗 R0 切除术后 pT4aN0M0、R1、R2 切除者可进行术后辅助同步放化疗(2 类,II 级推荐)。回顾性研究表明,术后辅助同步放化疗比术后辅助放疗更能提高有淋巴结转移患者的 OS 率和无病生存率^[49]。一项纳入 2 165 例食管癌患者的荟萃分析表明,术后辅助同步放化疗可显著提高食管癌特别是鳞癌患者的 OS 率并明显降低其局部复发率,且不良反应可耐受^[50],但仍需前瞻性 III 期临床试验进一步验证。

3.3.4 同步放化疗后疗效评价

推荐意见 1:放化疗后评估肿瘤及淋巴结缩小情况:颈部/胸部/腹部增强 CT(1 类,I 级推荐),FDG PET/CT 及 MRI 平扫加增强扫描(1 类,II 级推荐);如怀疑颅脑转移者:头颅 MRI 平扫+增强(1 类,I 级推荐);推荐意见 2:放化疗后早期疗效评价:FDG PET/CT 及 MRI 定量技术(DWI 等)(1 类,I 级推荐)。

推荐经新辅助放化疗后肿瘤达到临床完全缓解(cCR),且胃镜下观察及深咬活检的病理结果均未提示肿瘤残存,后续可考虑密切随访观察。如出现局部复发,建议积极评估挽救性 ER 或挽救性食管癌切除术的可能。按照 SANO 研究^[51],第一次评价 cCR 在放疗后 4-6 周,采用胃镜深咬活检。第二次评价在第一次评价后 6-8 周,采用 PET/CT 及胃镜活检,有可疑淋巴结者用腔内超声引导下细针穿刺。然后 PET/CT 及胃镜活检复查频率为第 1 年每 3 个月 1 次,第 2 年每 4 个月 1 次,第 3 年每 0.5 a 1 次。

第 4、5 年每年 1 次。

放化疗后残余肿瘤组织与局部炎症反应、辐射诱导的水肿和纤维化难以区分,导致 CT 评估存在一定的局限性,CT 在食管癌新辅助治疗后是否处于 pCR 状态的诊断敏感性仅为 35%,特异性为 83%^[52]。PET/CT 可通过观察治疗后 SUV 值,可以有效预测病人的预后情况,有研究发现诱导化疗后某个时间点 SUVmax 下降幅度较基线超过 35%,FDG PET/CT 与 EAC 和 SCC 的预后改善相关。Cong 等^[53] Meta 分析结果发现 PET/CT 预测食管癌患者放化疗病理反应灵敏度为 90%,特异度为 65%。

MRI 在治疗反应评估中的作用引起了越来越多的关注。在一项针对 24 名患者的研究中,Borggreve 等^[54]发现在新辅助化疗第二周进行 DWI 最能预测完全病理反应。肿瘤细胞大量坏死致扩散受限程度减轻,表现为 DWI 信号下降和 ADC 值升高。XinXu 等^[55]通过测定 54 例食管癌病人在放化疗后食管癌肿瘤组织的 ADC 值,发现其在治疗前后有显著的变化且治疗期间 ADC 值上升越早说明治疗效果越佳,相较于治疗前的 ADC 值,治疗后的 ADC 值可能与治疗反应和预后的关系更密切。Cheng 等^[56]在 Meta 分析中综述了治疗前后 ADC 改变量对食管癌放化疗早期反应的预测价值,其灵敏度为 93%,特异度为 85%。

有文献表明,在 nCRT 完成 12 周后,EUS 测量残余厚度和残余面积能充分检测出 TRG3-4 残余病变,敏感性接近 90%。因此,残余厚度和残余面积可能有助于食管癌 CRT 后的评价^[57]。但其准确性、诊断和预后价值存在显著局限性。这可能是因为肿瘤破坏后经常出现异常的食管结构,放化疗也可能诱发淋巴反应,导致淋巴结肿大。试图将食管壁破坏与残留肿瘤与治疗引起的炎症、纤维化和/或瘢痕形成相鉴别是一项巨大挑战^[58]。目前的文献表明,内镜活检、EUS 和 18F-FDG PET(-CT)作为检测食管癌 nCRT 后残留病灶的单一方法的准确性不足^[59],应综合利用这些手段来评估。

3.3.5 同步放化疗后巩固治疗

推荐意见:对于局部进展期食管癌患者,根治性同步放化疗后的巩固治疗推荐使用 PD-1 抑制剂单药,如卡瑞利珠单抗(2 类,III 级推荐)。

河北医科大学第四医院王军教授牵头开展的一项卡瑞利珠单抗用于局部进展期食管癌确定性同步放化疗后巩固治疗的临床研究,该中期分析结果^[60]入选了 2022 年欧洲肿瘤内科学会(european society for medical oncology,ESMO)年会壁报。研究的中位

随访时间达 17 个月,疾病控制率 (disease control rate, DCR) 达 88.9%。安全性方面,未观察到 3~4 级 AE,总体来看,免疫治疗耐受性良好且易于管理。此研究的积极结果,为进一步探索局晚期不可切食管鳞癌患者根治性同步放化疗后卡瑞利珠单抗巩固治疗的新组合方案奠定了良好基础。

3.4 同步放(化)疗联合治疗

推荐意见 1:对于可切除的局部晚期食管癌患

者,新辅助同步放化疗联合免疫治疗可获得较高 pCR 率,新辅助放疗联合免疫 pCR 率不降低的情况下,毒副作用明显下降(3 类,III 级推荐);推荐意见 2:对于不可切除局部晚期食管癌患者,同步放化疗是标准治疗模式,放化疗联合免疫可在选择的患者中进行(3 类,III 级推荐)。

可切除局部晚期食管癌,见表 4。

表 4 免疫联合放化疗新辅助治疗可切除局晚期食管癌研究汇总

研究名称	研究类型	方 案	样本量/例	研究结果
PALACE-1 ^[61]	II 期	Pembro+放化疗 5 周(卡铂 AUC 2 +紫杉醇+放疗 41.4 Gy, 23×1.8 Gy)	20(手术 18)	PCR:55.60%,MPR:89%
SCALE-1 ^[62]	II 期	特瑞普利单抗联合短程放化疗	23	pCR 率为 55%,MPR 率为 80%
PERFECT ^[63]	II 期	CROSS 方案同步及序贯阿替利珠单抗治疗	40(食管腺癌)	pCR:25%
NCT02844075 ^[64]	II 期	新辅助同步放化疗(紫杉醇+顺铂)联合帕博利珠单抗	28	术后原发灶的 pCR 率为 46.1%,术后维持帕博利珠单抗治疗,1 年生存率为 89.3%
NEOCRTEC1901 ^[65]	II 期	特瑞普利单抗+放化疗 4 周(顺铂+紫杉醇+放疗 44 Gy, 20×2.2 Gy)	44(手术 42)	pCR:50.00%,R0 切除率:98%
ZOU 等 ^[66]	II 期	替雷利珠单抗联合新辅助同步放化疗	26	pCR 为 42.8%,MPR 为 66.6%
LI 等 ^[67]	Ib 期	托利帕利单抗+放疗 41.4 Gy	22(手术 19)	pCR 为 47.4%,MPR 为 68.4%

同步放化疗是不可切除局部晚期食管癌患者的标准治疗方案,但局部晚期食管癌根治性同步放化疗的局部复发率相对较高,5 a 生存率低,疗效仍待进一步提高。局部放疗可促进机体的抗肿瘤免疫反应,放化疗联合免疫治疗有可能进一步提高治疗疗效。目前,已经开展多个免疫联合放化疗治疗不可切除局部晚期食管癌患者的临床研究。

山东省肿瘤医院李宝生教授团队报告了一项 Ib 期研究,应用托利帕利单抗联合放疗 41.4 Gy 新辅助治疗局晚期食管鳞癌,入组 22 例,19 例接受手术, pCR 为 47.4%,MPR 为 68.4%^[67]。天津市肿瘤医院庞青松教授团队开展了卡瑞利珠单抗联合同步放化疗治疗局晚期食管鳞癌 Ib 期临床研究^[68],入组 20 例局晚期食管癌患者,研究结果显示,卡瑞利珠单抗联合同步放化疗的 2 a 无进展生存期 (progression free survival, PFS) 率达 65%,2 a 的 OS 率达 69.6%。并且未观察到因免疫和放化疗方案联合产生的新的不良反应,安全性可控。Xi 等^[69]采用特瑞普利单抗联合根治性放化疗治疗 42 例未经治疗、不可切除的

II~IVA 期 ESCC 患者,研究结果显示,中位 PFS 为 12.2 m,1 年的 OS 和 PFS 分别为 78.4%和 54.5%。

中山大学附属第一医院彭芳教授团队开展的“诱导化疗联合卡瑞利珠单抗序贯同步放化疗治疗不可切除局晚期食管鳞癌的单臂 II 期研究”^[70],纳入 49 例不可切除局晚期食管鳞癌患者,首先接受 2 个周期的卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂的诱导治疗,序贯 dCRT,研究结果显示,6 个月和 1 a 的 PFS 率分别为 93.3%和 74.2%。1 a 的 OS 率为 87.6%。研究初步显示出诱导化疗联合免疫治疗序贯 dCRT 的有效性。一项度伐利尤单抗 (durvalumab) 和替西木单抗 (tremelimumab) 联合根治性同步放化疗治疗不可切除局晚期食管癌,入组 40 例患者,2 a 的 PFS 率 57.5%,2 a 的月 OS 率 75.0%,PD-L1 阳性者 PFS 和 OS 均高于阴性者可显著延长不可切除局晚期 ESCC 患者^[71]。

根据目前临床试验显示,免疫同步放化疗相比于传统放化疗治疗局部晚期食管癌的疗效进一步提高,患者耐受性良好且毒性可控。目前 III 期随机对

照研究(如 ESCORT-CRT、KEYNOTE975、RATIONALE311、KUNLUN 等)正在进行中^[72-74],结果有望改变局晚期食管癌治疗模式。

3.5 治疗相关毒副反应管理

推荐意见 1:食管癌放疗期间可常规给予黏膜修复剂治疗,及时给予止痛,营养支持,静脉抗炎等,保障顺利完成放疗(1类,III级推荐);推荐意见 2:对于局部晚期食管癌,尤其 T4 期,放疗前充分告知食管瘘、大出血风险,可降低单次剂量,增加复查食管造影检查频次(1类,III级推荐);推荐意见 3:对于高龄、肺功能差、肺体积小及靶区范围大的患者,评估放疗计划时,尽量降低肺受照射剂量(1类,III级推荐)。

治疗相关毒副反应的管理是肿瘤治疗的重要内容,涉及包括化疗、放疗、免疫治疗在内的治疗相关不良反应管理,最终目的是减轻痛苦、提高生活质量及治疗依从性、延长疾病控制时间。某些治疗相关毒副反应可能快速进展,短时间内危及生命,应尤为重视。其重点在于预防,治疗前应充分评估,对于风险较高的患者,某些治疗选择应谨慎。

3.5.1 放疗相关毒副反应

3.5.1.1 放射性食管黏膜炎 多数患者表现为放疗中期出现吞咽不适,逐渐为吞咽疼痛,随着放疗进行症状逐渐加重,多出现于放疗剂量达到 30~40 Gy 时,主要为放射线导致食管黏膜水肿、糜烂,特别放疗期间合并全身化疗者,吞咽疼痛症状更加明显,且容易早期出现。处理方法:可给予患者口服食管黏膜修复药物;如:生长因子类药物,配制漱口液(含有多卡因药物),症状明显者,严重影响进食,可给予静脉激素,预防性抗生素治疗等,可减轻放疗急性黏膜反应,同时可予以患者营养餐加强营养支持治疗。

3.5.1.2 食管瘘及出血 放疗前肿瘤体积巨大(尤其 T4 期^[75]),侵犯气管、大血管等纵隔器官,放疗期间由于肿瘤退缩过快,新生组织来不及修复,可出现食管-气管瘘或者食管纵隔瘘或大出血。研究显示更低的体质指数(低于 $20 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$)是发生食管瘘的独立危险因素^[76]。处理方法:对于发生食管瘘的患者,应终止放疗,可给予留置鼻饲营养管,加强抗感染对症治疗,必要时行食管或者气管内支架治疗。

3.5.1.3 放射性气管炎 对于肿瘤靶区临近气管,放疗期间气管受射线照射,患者可能出现咳嗽,咳痰。处理方法:但多数患者症状轻微,一般无须特殊处理,刺激性咳嗽明显者可给予止咳,雾化对症治疗。

3.5.1.4 放射性肺炎 根据靶区大小,及肺 V5 和 V20 的不同,放疗期间患者可能出现不同程度的咳

嗽,咳痰,胸闷症状,CT 表现为与放疗靶区一致的肺间质改变。处理方法:对于高龄,肺功能差的患者,放疗前审核放疗计划时应严格控制肺受照射剂量,出现明显症状者可给予激素、抗生素、平喘、化痰等对症治疗。

3.5.1.5 皮肤放射反应 食管癌放疗为深层 X 射线,多数患者出现皮肤轻微色素沉着,对于颈部或者锁骨上淋巴结转移,因皮肤剂量高,皮肤色素沉着明显,局部可有红肿。处理方法:可给予患者局部外用生长因子治疗,注意保护皮肤。

3.5.1.6 骨髓抑制 由于胸骨或椎骨中红骨髓受射线照射,放疗过程中可能出现骨髓抑制。处理方法:出现轻中度骨髓抑制,给予粒细胞刺激因子治疗,合并同步化疗出现重度骨髓抑制,需放疗暂停,给予升白,必要给予预防性抗感染治疗。

3.5.1.7 放射性心脏损伤 心肌或心脏大血管受到射线照射后,导致的心血管损伤,引起一系列并发症,包括心律失常、缺血性心脏病,冠状动脉粥样硬化等。处理方法:放疗结束后需定期监测心肌酶、心脏彩超、心电图、冠脉造影检查等。有症状者行心肌 MRI。

3.5.1.8 食管狭窄 食管黏膜狭窄瘢痕化改变:约 34% 的患者放疗后会出现 2 级狭窄,6% 的患者可能出现 3 级狭窄^[77],表现为放疗结束后长期吞咽不畅,胃镜检查见食管黏膜纤维化改变。处理方法:症状明显者,可行内镜下扩张、氩气刀治疗等。

3.5.2 化疗相关毒副反应

化疗常见的不良反应包括:恶心、呕吐、脱发、食欲不振、骨髓抑制、肝肾功损伤、口腔黏膜炎等。

3.5.2.1 手足综合征 通常是由化疗药物引起的一种皮肤毒性反应,大多数的患者有触物感痛的前兆,手掌和足底通常有刺痛感,几天之内可相继出现红斑、隆突,甚至出现脱皮和溃疡等。应对措施:在化疗期间通过用冰袋贴附在手腕和踝关节部位能够明显降低手足综合征的发生率和严重程度。避免接触热的东西,如日光照射和热水;穿宽松的衣服和舒适、透气的鞋袜;避免对皮肤产生不必要的压迫等。

3.5.2.2 外周神经炎 最常见的症状是手脚麻木,可引起手脚麻木的药物如紫杉醇、顺铂、奥沙利铂、多西他赛、来那度胺、沙利度胺、长春新碱等。应对措施:尽量应用中心静脉导管(PICC 置管、深静脉置管、输液港等);用药过程中佩戴手套,避免接触金属物品及床栏,以免冷刺激诱发肢端麻木,洗漱应使用温开水,水果加温后再食用;建议患者夏天尽量不吹电扇、空调,冬季注意保暖,尤其是手脚,可穿戴厚袜

子、手套;糖尿病患者需控制血糖,饮酒者应戒酒,避免加重神经病变。

3.5.2.3 肝肾功能损伤 发病率很低,通常在给药后1~4周观察到,常表现为药物性肝炎、胆红素升高、转氨酶升高等。化疗药物绝大多数通过肾脏代谢排出,导致的肾脏毒性反应主要包括血清肌酐、尿素氮上升。可表现为泡沫尿和管型尿,继而发生氮质血症、肾功能减退,严重时可出现急性肾衰和尿毒症等。应对措施:在化疗期间,遵医嘱定期检测肝肾功能,发现问题及时处理;化疗前或化疗过程中适当使用保肝药物;疗前后宜多饮水,保证足够尿量以促进药物排泄,减轻肾毒性;当情况严重的患者,应在医生指导下减少药物剂量或停药,待情况缓解后,再恢复用药或更换化疗药。

3.5.2.4 恶心呕吐、食欲下降 肿瘤患者在化疗过程最常见的不良反应,会对患者造成心理和生理上的不良影响,如食欲减退、对化疗的恐惧等,严重的甚至会出现电解质紊乱,导致化疗无法正常进行,影响疗效。应对措施:年轻、妊娠期呕吐史、胃肠道肿瘤等患者化疗前可遵医嘱预防性应用止吐剂及安定、异丙嗪、地塞米松、胃复安等药物;建议患者在给药前2~3 h进食,化疗前的30 min不再进食。

3.5.2.5 乏力 是恶性肿瘤病人持续时间最长的伴随症状,也是维持正常生活的一大障碍,加强疲乏的护理可有助于提高自身的自理能力及生活质量。应对措施:学会自我放松疗法,学会自我调整;学会与家人沟通,寻求帮助;调整心态;合理的营养摄入,多饮水;提高睡眠质量,生活有节律;适当的有氧运动,如步行、做操等等。

3.5.3 免疫治疗相关不良反应

推荐参考免疫治疗相关其他指南或共识。

4 随访

食管癌患者的治疗不仅应着眼于疾病本身的对因治疗,还需具备整体思维,通过包括姑息性放化疗、减症手术、介入、内镜等多种手段的姑息治疗和营养、心理、康复治疗相关的指导,满足患者整体康复的需求、提供最理想的治疗,实现治疗“肿瘤”和“患者”的双重目标。食管癌患者完成既定的抗肿瘤治疗计划后,还需密切监测、制定随访计划。

推荐外科治疗术后2 a内3个月复查1次,2~5 a每半年复查1次,5 a以后每年复查1次。复查项目包括颈/胸/腹部CT或颈部及腹部超声及各项实验室检查。上消化道造影、全身PET/CT、骨扫描、颅脑MRI等影像学检查与上消化道内镜检查可根据患者术后病情变化作为选择性检查项目。随访期间发

现可疑复发或转移病灶,可酌情行病理学活检明确诊断。

对于术后辅助放疗后的随访,推荐于术后辅助放疗结束后3个月开始随访,推荐频次为初始2 a内3个月复查1次,2~5 a每半年复查1次,5 a以后每年复查1次。包括增强CT(包含颈部、胸部及腹部区域)及血常规、生化等实验室检查。上消化道造影、全身PET/CT、骨扫描、颅脑MRI可根据病情选择;随访期间若发现吻合口、区域淋巴结或远隔脏器可疑转移灶,酌情可考虑行上消化道内镜检查、纤维支气管镜检及EBUS-TBNA或EUS-FNA区域肿大淋巴结等有创性检查。根治性放化疗后的随访,推荐于根治性放化疗结束后1~2个月开始,复查频次及内容同上。

5 展望

本共识明确了同步放化疗在食管癌的地位、现状,明确了食管癌围手术期免疫联合同步放化疗、局部晚期根治性同步放化疗联合免疫治疗以及晚期食管癌同步放化疗联合免疫治疗的作用,然而同步放化疗和免疫的联合时机、治疗顺序、放疗剂量靶区范围等尚需进一步优化。目前尚缺乏充分的循证医学证据,因此迫切需要结合食管癌免疫联合同步放化疗最新的研究数据,推动食管癌的精准治疗和多学科整合治疗,为食管癌患者带来更多生存获益。

编写专家组成员

学术顾问

樊代明 中国工程院

王洛伟 上海长海医院

李宝生 山东省肿瘤医院

于振涛 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院

李 印 中国医学科学院肿瘤医院

陈克能 北京大学肿瘤医院

韩泳涛 四川省肿瘤医院

组长

高社干 河南科技大学第一附属医院

毛友生 中国科学院肿瘤医院

郑玉玲 河南省中医院

洪 流 空军军医大学西京医院

陈小兵 河南省肿瘤医院

执笔专家(按姓氏拼音排序)

葛 红 河南省肿瘤医院

黄 伟 山东省肿瘤医院

黄文斌 河南科技大学第一附属医院

贾瑞诺 河南科技大学第一附属医院

居来提·艾尼瓦尔

新疆医科大学第一附属医院

冷雪峰 四川省肿瘤医院

李小安 绵阳市中心医院

李敬霞 河南科技大学第一附属医院

刘怀民 河南省肿瘤医院

万里新 南阳市中心医院

王 勉 空军军医大学西京医院

王 鑫 郑州大学第一附属医院

王 峰 郑州大学第一附属医院

王 涛 河南中医药大学第一附属医院

杨 弘 中山大学肿瘤防治中心

周福有 安阳市肿瘤医院

秘书组组长

贾瑞诺 河南科技大学第一附属医院

秘书组成员(按姓氏拼音排序)

董彩红 河南科技大学第一附属医院

段梅艳 河南科技大学第一附属医院

谷变利 河南科技大学第一附属医院

贺春雨 河南省肿瘤医院

李新瑜 河南科技大学第一附属医院

刘秀勤 河南科技大学第一附属医院

刘 彪 河南科技大学第一附属医院

孟祥瑞 郑州大学第一附属医院

时振国 河南科技大学第一附属医院

单探幽 河南科技大学第一附属医院

石林林 河南科技大学第一附属医院

孙明亮 河南科技大学第一附属医院

苏琳楠 江苏恒瑞医药股份有限公司

王子琪 河南科技大学第一附属医院

王晓娟 河南科技大学第一附属医院

王聪聪 江苏恒瑞医药股份有限公司

张军千 河南科技大学第一附属医院

周超峰 河南省中医院

张梦曦 河南科技大学第一附属医院

张琦炜 洛阳市第六人民医院

杨宁波 河南科技大学第一附属医院

杨丹妮 河南科技大学第一附属医院

袁明珠 河南科技大学第一附属医院

参考文献:

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231.
- [2] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中华医学会放射肿瘤治疗学分会,中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会.中

国食管癌放射治疗指南(2023年版)[J].国际肿瘤学杂志,2024,51(1):1-20.

- [3] GONG L, BAI M, GUO XF, et al. CACA guidelines for holistic integrative management of esophageal carcinoma [J]. Holistic Integrative Oncology, 2023, 2(1):1-43.
- [4] ZHANG J,DANG F,REN J,et al. Biochemical aspects of PD-L1 regulation in cancer immunotherapy [J]. Trends in Biochemical Sciences,2018, 43(12):1-29.
- [5] HERRERA FG,BOURHIS J,COUKOS G. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice[J]. CA Cancer J Clin,2017, 67(1):65-85.
- [6] WANG R,LIU S,CHEN B,et al. Recent advances in combination of immunotherapy and chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2022,14(20):1-11.
- [7] NGWA W,IRABOR OC,SCHOENFELD JD,et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect [J]. Nat Rev Cancer,2018,18(5):313-322.
- [8] 杨克虎.世界卫生组织指南制定手册[M].兰州:兰州大学出版社,2013:75.
- [9] 陈耀龙,杨克虎,王小钦,等.中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J].中华医学杂志,2022,102(10):697-703.
- [10] 谢利民,王文岳.《临床指南研究与评价系统II》简介[J].中西医结合学报,2012,10(2):160-165.
- [11] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中华医学会放射肿瘤治疗学分会,中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会.中国食管鳞状细胞癌新辅助放射治疗专家共识[J].国际肿瘤学杂志,2023,50(3):129-137.
- [12] 杨家璇,高麟芮,肖泽芬,等.放射治疗在食管癌综合治疗中的作用进展[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2023,9(2):1-10.
- [13] EYCK B M,VAN LANSCHOT J J B,HULSHOF M,et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial [J]. J Clin Oncol,2021,39(18):1995-2004.
- [14] YANG H, LIU H, CHEN Y, et al. Long-term efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: the NEOCRTEC5010 randomized clinical trial [J]. JAMA Surg, 2021,156(8):721-729.
- [15] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中华医学会放射肿瘤治疗学分会,中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会.中国食管癌放射治疗指南(2023年版)[J].国际肿瘤学杂志,2024,51(1):1-20.
- [16] MINASHI K, NIHEI K, MIZUSAWA J, et al. Efficacy of endoscopic resection and selective chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma [J]. Gastroenterology, 2019,157(2):382-390.
- [17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.食管癌诊疗指南(2022年版)[J].中华消化外科杂志,2022,21

- (10):1247-1268.
- [18] 中华医学会消化内镜学分会病理学协作组.中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案)[J].中华消化内镜杂志,2014,31(9):481-485.
- [19] 陈晓宇.胃肠道活检和手术标本的病理检查要点[J].胃肠病学,2012,17(11):641-645.
- [20] 蒋动先,侯英勇.食管鳞状细胞癌新辅助治疗的临床病理评估问题[J].中华病理学杂志,2023,52(1):95-100.
- [21] LI B,WANG Y,YU H,et al. Pattern of tumor regression after neoadjuvant chemoinmunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Thorac Dis,2023,15(10):5517-5524.
- [22] LI Z , RICE T W. Diagnosis and staging of cancer of the esophagus and esophagogastric junction[J].Surgical Clinics of North America, 2012, 92(5):1105-1126.
- [23] YAMADA I,HIKISHIMA K,MIYASAKA N,et al. Esophageal carcinoma: Ex vivo evaluation with diffusion-tensor MR imaging and tractography at 7 T [J]. Radiology, 2014, 272(1):164-173.
- [24] VAN ROSSUM P S N,VAN LIER A,LIPS I M,et al. Imaging of oesophageal cancer with Fdg-PET/CT and MRI [J]. Clinical Radiology,2015,70(1):81-95.
- [25] SCHRÖDER W,BALDUS S E,MÖNIG S P,et al. Lymph node staging of esophageal squamous cell carcinoma in patients with and without neoadjuvant radiochemotherapy: histomorphologic analysis [J]. World J Surg,2002,26(5):584-587.
- [26] FOLEY K G,CHRISTIAN A,FIELDING P,et al. Accuracy of contemporary oesophageal cancer lymph node staging with radiological-pathological correlation [J]. Clin Radiol,2017,72(8):693.
- [27] KARAOSMANO Ğ LU A D,BLAKE M A. Applications of PET/CT in patients with esophageal cancer [J]. Diagn Interv Radiol,2012,18(2):171-182.
- [28] TANGOKU A,YAMAMOTO Y,FURUKITA Y,et al. The new era of staging as a key for an appropriate treatment for esophageal cancer [J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg,2012,18(3):190-199.
- [29] VOLLENBROCK S E,NOWEE M E,VONCKEN F E M,et al. Gross tumor delineation in esophageal cancer on MRI compared with (18) F-FDG-PET/CT [J]. Adv Radiat Oncol, 2019, 4(4):596-604.
- [30] ISHIHARA R,MUTO M. Current status of endoscopic detection, characterization and staging of superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2022,52(8):799-805.
- [31] CHOI J,CHUNG H,LEE A, et al. Role of endoscopic ultrasound in selecting superficial esophageal cancers for endoscopic resection [J]. Ann Thorac Surg, 2021,111(5):1689-1695.
- [32] 国家癌症中心,中国医师协会胸外科医师分会,中华医学会胸心血管外科学分会,等.中国可切除食管癌围手术期诊疗实践指南(2023版)[J]. 中华医学杂志,2023,103(33):2552-2570.
- [33] TANG H,WANG H,FANG Y,et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a prospective multicenter randomized clinical trial [J]. Ann Oncol, 2023, 34(2):163-172.
- [34] EYCK BM,VAN LANSCHOT JJB,HULSHOF MCCM,et al. Tenyear outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial[J]. J Clin Oncol,2021,39(18):19952004.
- [35] YANG H,LIU H,CHEN Y,et al. Longterm efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: the NEOCRTEC5010 randomized clinical trial [J]. JAMA Surg, 2021,156(8):721729.
- [36] LORENZ E,WEITZ A,REINSTALLER T,et al. Neoadjuvant radiochemotherapy with cisplatin/5-fluorouracil or carboplatin/paclitaxel in patients with resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction-comparison of postoperative mortality and complications, toxicity, and pathological tumor response[J]. Langenbecks Arch Surg, 2023,408(1):429.
- [37] TAMTAI A,JIARPINITNUN C,HIRANYATHEB P, et al. Tolerability and efficacy of concurrent chemoradiotherapy comparing carboplatin/paclitaxel versus platinum/5-FU regimen for locally advanced esophageal and esophagogastric junction cancers[J]. Med Oncol, 2017,34(9):157.
- [38] HAISLEY KR,HART KD,NABAVIZADEH N,et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with concurrent cisplatin/5-fluorouracil is associated with increased pathologic complete response and improved survival compared to carboplatin/paclitaxel in patients with locally advanced esophageal cancer [J]. Dis Esophagus, 2017,30(7):1-7.
- [39] SASAKI K,UCHIKADO Y,OMOTO I, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-RT) for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019,83(3):581-587.
- [40] HUANG TC,HSU CH,LIN CC,et al. Systematic review and network meta-analysis: neoadjuvant chemoradiotherapy for locoregional esophageal cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2015,45(11):1023-1028.
- [41] XU YJ,DONG BQ,ZHU WG,et al. A phase III multicenter randomized clinical trial of 60 Gy versus 50 Gy radiation dose in concurrent chemoradiotherapy for inoperable esophageal squamous cell carcinoma [J]. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research,2022,28(9):1792-1799.
- [42] YOU J,ZHU S,LI J,et al. High-dose versus standard-dose intensity-modulated radiotherapy with concurrent paclitaxel plus carboplatin for patients with thoracic esophageal squamous cell

- carcinoma: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 superiority trial [J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2023, 115(5): 1129–1137.
- [43] HULSHOF M, GEIJSEN E D, ROZEMA T, et al. Randomized study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ARTDECO Study)[J]. *Journal of clinical oncology: an official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2021, 39(25): 2816–2824.
- [44] CHEN Y, YE J, ZHU Z, Et al. Comparing paclitaxel plus fluorouracil versus cisplatin plus fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: a randomized, multicenter, phase III clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(20): 1695–1703.
- [45] AI D, YE J, WEI S, et al. Comparison of 3 paclitaxel-based chemoradiotherapy regimens for patients with locally advanced esophageal squamous cell cancer: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(2): 1–12.
- [46] JI Y, DU X, ZHU W, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy with s-1 vs radiotherapy alone for older patients with esophageal cancer: a multicenter randomized phase 3 clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(10): 1459–1466.
- [47] JIANG H, MAKELIKE K, CHEN B, et al. Definitive concurrent chemoradiotherapy with docetaxel plus cisplatin versus 5-fluorouracil plus cisplatin in patients with esophageal squamous cell carcinoma: long-term follow-up results of a phase II randomized controlled trial [J]. *Radiat Oncol*, 2023, 18(1): 150.
- [48] JIA R, SHAN T, ZHENG A, et al. Capecitabine or capecitabine plus oxaliplatin versus fluorouracil plus cisplatin in definitive concurrent chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (CRTCOESC): a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 6: JCO2302009.
- [49] CHEN JQ, PAN JJ, LIU J, et al. Postoperative radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(4): 671–677.
- [50] KANG JJ, CHANG JY, SUN X, et al. Role of postoperative concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis of 2165 patients [J]. *J Cancer*, 2018, 9(3): 584–593.
- [51] MAKOTO TAHARA, ATSUSHI OHTSU, SHUICHI HIRONAKA, et al. Clinical impact of criteria for complete response (CR) of primary site to treatment of esophageal cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2005, 35(6): 316–323.
- [52] VAN WESTREENEN H L, WESTERTERP M, BOSSUYT P M, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18): 3805–3812.
- [53] CONG L, WANG S, GAO T, et al. The predictive value of 18F-Fdg PET for pathological response of primary tumor in patients with esophageal cancer during or after neoadjuvant chemoradiotherapy: a meta-analysis [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(12): 1118–1126.
- [54] BORGGREVE A S, HEETHUIS S E, BOEKHOFF M R, et al. Optimal timing for prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy with diffusion-weighted MRI in patients with esophageal cancer [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(4): 1896–1907.
- [55] XU X, SUN Z Y, WU H W, et al. Diffusion-weighted MRI and (18)F-Fdg PET/CT in assessing the response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 132.
- [56] CHENG B, YU J. Predictive value of diffusion-weighted mr imaging in early response to chemoradiotherapy of esophageal cancer: a meta-analysis [J]. *Dis Esophagus*, 2019, 32(4): d0y065.
- [57] VAN DER BOGT RD, NOORDMAN BJ, KRISHNADATH KK, et al. Endoscopic ultrasound measurements for detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer [J]. *Endoscopy*, 2019, 51(4): 326–332.
- [58] COSGROVE ND, MULLADY DK. Endoscopic evaluation of the esophageal cancer patient after chemoradiotherapy for persistent/recurrent cancer [J]. *Dis Esophagus*, 2018, 31(7): d0y023.
- [59] EYCK BM, ONSTENK BD, NOORDMAN BJ, et al. Accuracy of detecting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Surg*, 2020, 271(2): 245–256.
- [60] WANG J, CHENG Y, WU Y, et al. 1262TIP Efficacy and safety of consolidative camrelizumab following definitive concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell cancer [J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33: S1124.
- [61] LI C, ZHAO S, ZHENG Y, et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1) [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144(1): 232–241.
- [62] VAN DEN ENDE T, DE CLERCQ NC, VAN BERGE HENEGOUWEN MI, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy combined with atezolizumab for resectable esophageal adenocarcinoma: a single-arm phase II feasibility trial (PERFECT) [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(12): 3351–3359.
- [63] HONG MH, KIM H, PARK SY, et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(15_suppl): 4027–4027.
- [64] JIANG N, ZHANG J, GUO Z, et al. Short-course neoadjuvant radiotherapy combined with chemotherapy and toripalimab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (SCALE-1): a single-arm phase Ib clinical trial [J]. *J*

- Immunother Cancer, 2024,12(1):e008229.
- [65] CHEN R, LIU Q, LI Q, et al. A phase II clinical trial of toripalimab combined with neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (NEOCRTEC1901)[J]. E Clinical Medicine, 2023,62:1-9.
- [66] LIU Y, BAO Y, YANG X, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy combined with chemoradiotherapy or chemotherapy in esophageal cancer: asystematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol,2023,14:1-18.
- [67] MINGHAO LI, HONGFU SUN, WENFENG YANG, et al. A Phase 1b Clinical Trial of Neoadjuvant Radio-immunotherapy for Esophageal Squamous Cell Cancer[J]. Int J Radiation Oncol Biol Phys,2024,119:896-901.
- [68] ZHANG W, YAN C, ZHANG T, et al. Addition of camrelizumab to docetaxel, cisplatin, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase 1b study[J]. Oncoimmunology, 2021,10(1):1-12.
- [69] ZHU Y, WEN J, LI Q, et al. Toripalimab combined with definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma (EC-CRT-001): a single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2023,24(4):371-382.
- [70] PENG F, BAO Y, CHENG C, et al. Induction chemotherapy plus camrelizumab followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ImpactCRT): A single-arm, phase II trial, 2023,41(16_suppl):e16067-e16067.
- [71] PARK S, OH D, CHOI YL, et al. Durvalumab and tremelimumab with definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer, 2022, 128(11):2148-2158.
- [72] SHAH MA, BENNOUNA J, DOI T, et al. KEYNOTE-975 study design: a phase III study of definitive chemoradiotherapy plus pembrolizumab in patients with esophageal carcinoma[J]. Future Oncol,2021,17(10):1143-1153.
- [73] YU R, WANG W, LI T, et al. RATIONALE 311: tislelizumab plus concurrent chemoradiotherapy for localized esophageal squamous cell carcinoma[J]. Future Oncol, 2021, 17(3): 4081-4089.
- [74] WANG L, CHEN M, KATO K, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, global study of durvalumab with and after chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable esophageal squamous cell carcinoma: KUNLUN[J]. 2022 ASCO-GI abstract TPS373, 2022,4(4_suppl):378.
- [75] TANIYAMA TK, TSUDA T, MIYAKAWA K, et al. Analysis of fistula formation of T4 Esophageal cancer patients treated by chemoradiotherapy[J]. Esophagus, 2020, 17(1): 67-73.
- [76] WATANABE S, OGINO I, KUNISAKI C, et al. Relationship between nutritional status and esophageal fistula formation after radiotherapy for esophageal cancer[J]. Cancer Radiother, 2019, 23(3): 222-227.
- [77] NISHIBUCHI I, MURAKAMI Y, KUBO K, et al. Temporal changes and risk factors for esophageal stenosis after salvage radiotherapy in superficial esophageal cancer following non-curative endoscopic submucosal dissection[J]. Radiother Oncol, 2022, 166: 65-70.