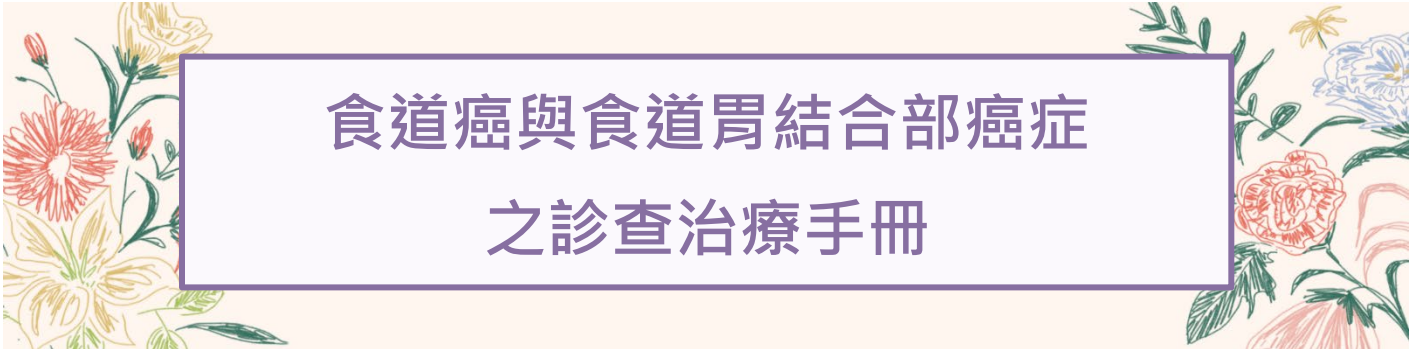




食道癌與食道胃結合部癌症 之診查治療手冊

前言：

食道癌因缺乏初期症狀，多數患者確診時已屆晚期，五年存活率僅約 10%至 30%。其兩大主要病理類型-鱗狀細胞癌與腺癌，在風險因子及癌變機制上截然不同；因此，從局部晚期的化放療策略，到遠端轉移的免疫與標靶療法，皆須依據不同病理分類與期別進行個體化調整。本手冊旨在彙整最新實證醫學指引，期盼協助臨床醫療人員精準掌握治療方針，為病患制定更適切的照護計畫。

目錄：

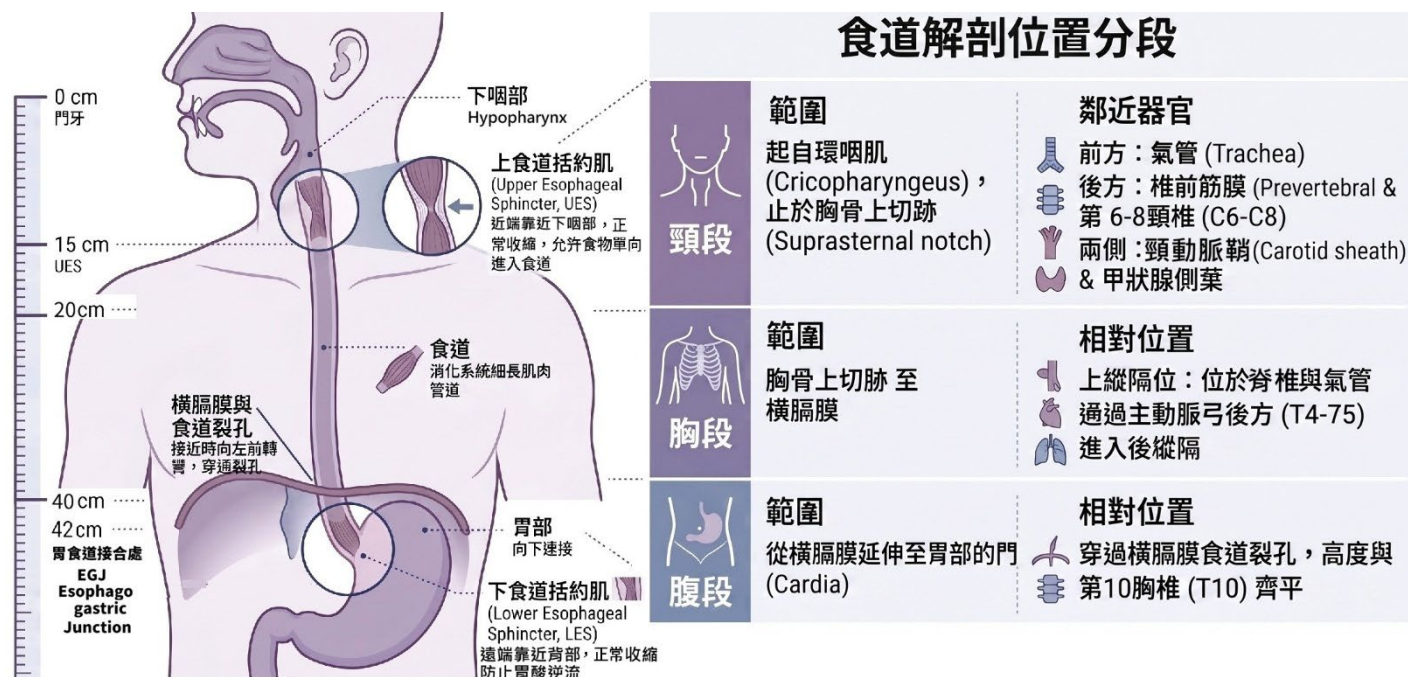
第一章、食道與食道癌總覽	2
第二章、食道癌之臨床表現、診斷與分期評估	14
第三章、局部區域性食道癌之手術與放射治療	26
第四章、局部區域性食道癌之全身性治療	35
第五章、晚期與轉移性食道癌之治療	46
第六章、食道癌患者之追蹤監測與副作用照護	60
結語	68

第一章、食道與食道癌總覽

1.1 食道解剖構造與生理功能

1.1.1 食道解剖構造與分段^[1]

- **食道 (Esophagus)** 是消化系統中一條細長的肌肉管道，負責連接頸部咽部 (Pharynx) 與胃部 (Stomach)。當食道接近橫膈膜 (Diaphragm) 時，會向左前側轉彎，並穿過橫膈膜中間的食道裂孔 (Esophageal hiatus)。
- **食道長度**：約為 23 至 25 公分 (成年人)。
- **括約肌**：食道的近端與遠端各有一處括約肌，分別控制食物在食道中的進與出。
 - **上食道括約肌 (Upper esophageal sphincter, UES)**：又稱為咽食道括約肌 (pharyngoesophageal sphincter)。近端靠近咽部，在正常狀態下保持收縮關閉，並允許食物單向進入食道。
 - **下食道括約肌 (Lower esophageal sphincter, LES)**：又稱為賁門括約肌 (cardioesophageal sphincter)。遠端靠近胃部，在正常狀態下保持收縮關閉，確保食物單向進入胃部，防止胃酸逆流。



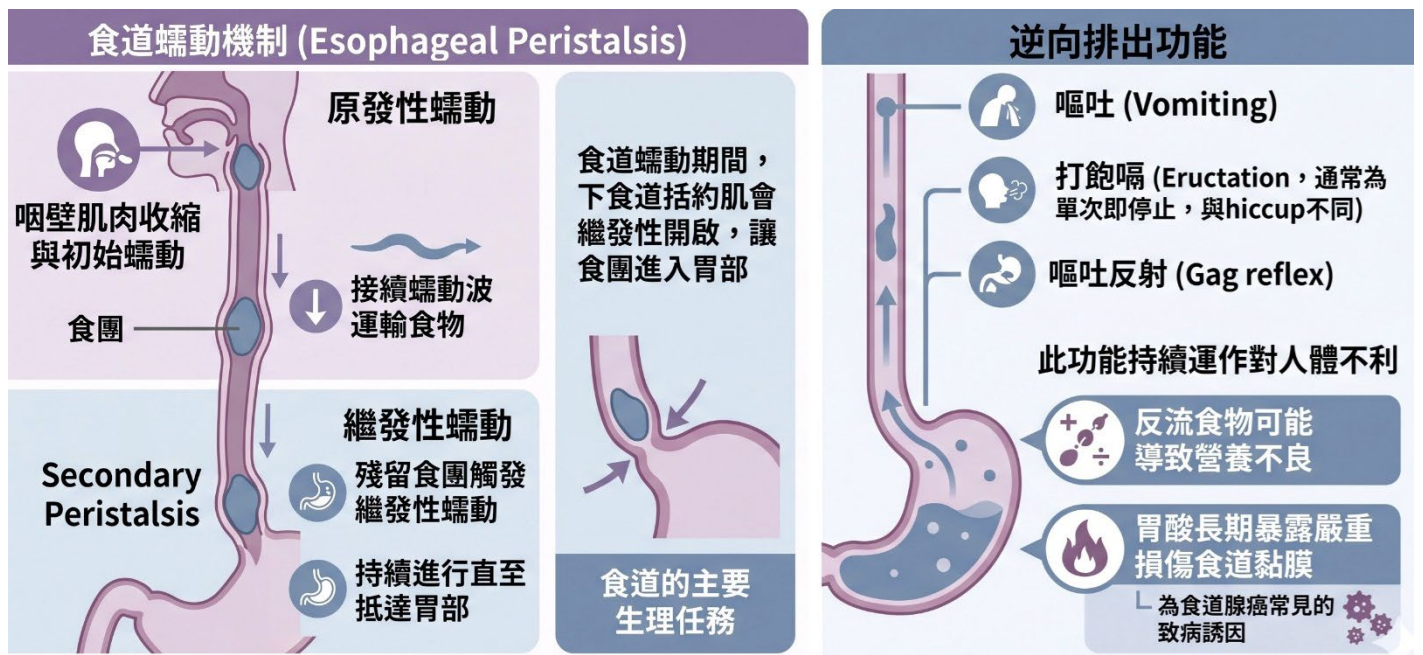
食道可根據上、中、下之解剖位置分為三個區段：頸段、胸段與腹段：

頸段食道

- **範圍**：起自環咽肌 (Cricopharyngeus)，止於胸骨上切跡 (Suprasternal

(Cervical segment)	notch)。 ● 鄰近器官：前方與氣管 (Trachea) 緊貼著，以結締組織與其相連。後方由椎前筋膜 (Prevertebral fascia) 與第 6 至 8 段頸椎 (C6–C8) 連結。而兩側的頸動脈鞘 (Carotid sheath) 與甲狀腺側葉均鄰近食道。
胸段食道 (Thoracic segment)	● 範圍：從胸骨上切跡 (Suprasternal notch) 延伸至橫膈膜。 ● 相對位置：於上縱隔腔 (Superior mediastinum) 中，食道位於脊椎與氣管之間的空間。在第 4 至 5 胸椎 (T4–T5) 椎間盤高度通過主動脈弓後方，隨後進入後縱隔 (Lower mediastinum)。
腹段食道 (Abdominal segment)	● 範圍：從橫膈膜延伸至胃部的門 (Cardia)。 ● 相對位置：此段穿過由橫膈膜右側構成的食道裂孔 (Esophageal hiatus)，高度與第 10 胸椎 (T10) 齊平。

1.1.2 生理功能^[2]



食道蠕動機制 (Esophageal Peristalsis)：

- 食團進入食道主體後，會透過原發性與繼發性蠕動向下推進：
- **原發性蠕動**：在吞嚥的咽部階段，咽壁肌肉的收縮會產生初始蠕動，將食團推過上食道括約肌。這股接續的蠕動波會持續延伸至食道，並完成運輸食物的任務。

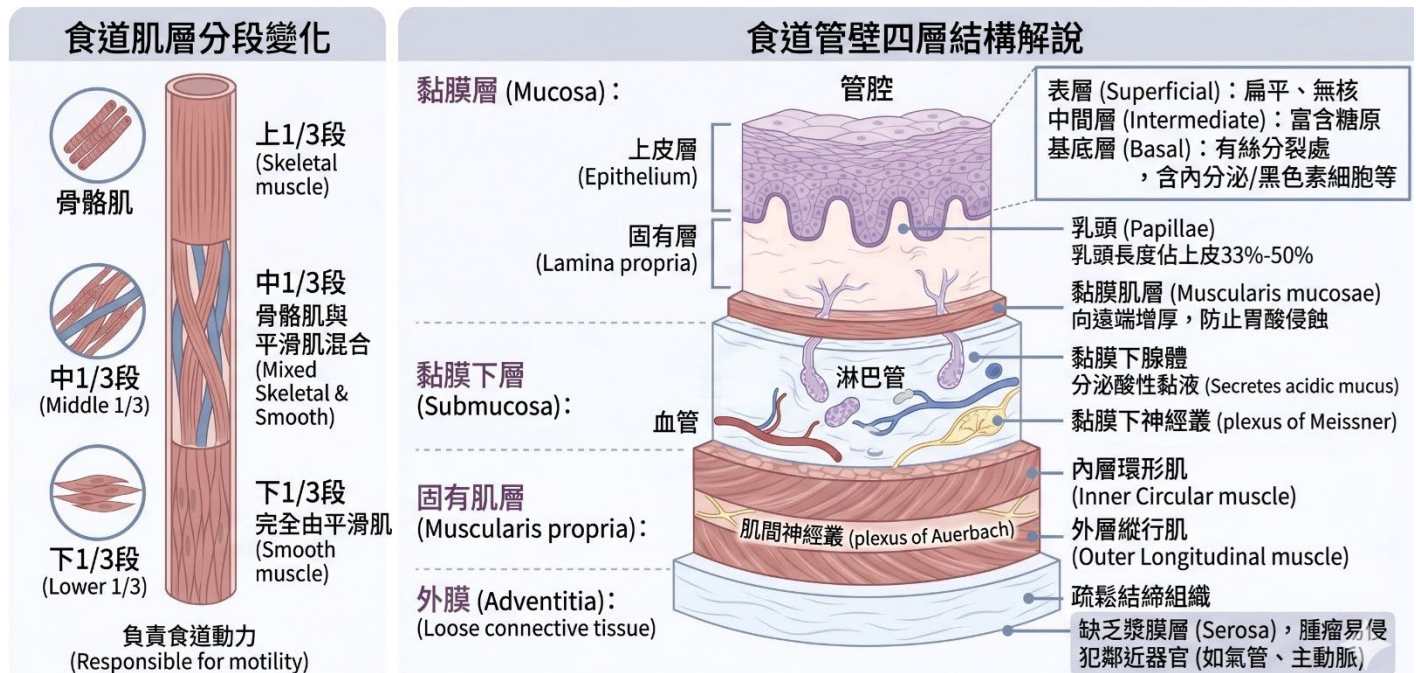
- **繼發性蠕動**：若原發性蠕動未能成功將食團完全送入胃部，殘留食團會觸發繼發性蠕動，此波動作會持續進行，直到食團順利抵達胃部為止。在食道蠕動期間，下食道括約肌會繼發性開啟，讓食團進入胃部，至此完成食道的主要生理任務。

逆向排出功能：

- 食道也能透過嘔吐 (Vomiting)、打飽嗝 (Eructation，通常為單次即停止，與 hiccup 不同) 或嘔吐反射 (Gag reflex) 將物質從胃部反向排出。但這種功能的持續運作是對人體不利的，因為反流的食物可能導致營養不良。且胃酸的長期暴露會嚴重損傷食道黏膜，這也是食道腺癌常見的致病誘因。

1.1.3 食道分段之組織學特徵^[3]

食道的管壁構造由內向外遵循典型的消化道層次，排列為四層同心圓狀結構：黏膜層 (Mucosa)、黏膜下層 (Submucosa)、固有肌層 (Muscularis propria) 以及外膜 (Adventitia)。



食道黏膜層 (Esophageal Mucosa)

這是食道的最內層，直接接觸管腔，可進一步分為以下部分：

- **上皮層 (Epithelium):** 以非角化鱗狀複層上皮細胞 (nonkeratinized stratified squamous epithelium) 為主要組成。此外還含有內分泌細胞、黑色素細胞、Langerhans cells、Merkel cells 及 T 細胞。
 - **表層 (Superficial layer):** 隨著細胞成熟並接近管腔，形態變得更

	加扁平，許多細胞呈現無核狀態。 ◦ 中間層 (Intermediate layer)：由富含糖原的鱗狀細胞 (Squamous cells) 組成，細胞質較基底層多 (核質比 N:C 降低)。 ◦ 基底層 (Basal layer)：約 2-3 層細胞，正常情況下有絲分裂僅發生於此層。 ● 固有層 (Lamina propria)：由疏鬆的纖維血管結締組織組成。組織向上突起形成乳頭 (Papillae)，其長度通常佔上皮厚度的 33%至 50%。此層可能含有散在的發炎細胞。 ● 黏膜肌層 (Muscularis mucosae)：由平滑肌組成。自環狀軟骨近端開始，向遠端逐漸增厚。在食道下段，此層有助於防止胃酸侵蝕。
黏膜下層 (Submucosa)	● 由結締組織組成，包含纖維母細胞、膠原蛋白、神經、稀疏的神經叢 (黏膜下神經叢，Meissner plexus)、淋巴管、血管以及黏膜下腺體。 ● 黏膜下腺體 (Submucosal glands)：由黏液細胞環繞中央管腔組成，分泌酸性黏液並經由鱗狀上皮覆蓋的導管排入食道。
固有肌層 (Muscularis propria)	● 此層負責食道的動力。 ● 肌肉組成會隨位置變化：上 1/3 段：由骨骼肌組成。中 1/3 段：骨骼肌與平滑肌混合。下 1/3 段：完全由平滑肌組成。 ● 肌肉結構：內層為環形肌，外層為縱行肌，這種排列可實現節段性收縮與蠕動。 ● 神經調節：肌間神經叢 (Myenteric plexuses) 位於內外肌層之間。
外膜 (Adventitia)	● 由疏鬆且不規則的結締組織組成。 ● 食道大部分僅由筋膜包覆。由於缺乏多數消化器官具備的漿膜層 (Serosa)，將導致食道腫瘤容易侵犯鄰近器官 (如氣管、主動脈)。

1.2 食道癌之病因與風險因子

1.2.1 食道癌之致癌機制^[4]

食道癌分為兩大類型：**食道鱗狀細胞癌 (Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)** 與 **食道腺癌 (Esophageal adenocarcinoma, EAC)**。兩者的病理演進、微環境組成及轉移路徑不同，治療上亦有所差異。(詳見表 1.2)

共同機制與治療特點



- **共同機制**：多種環境壓力，包括抽菸、飲酒、飲食與心理壓力及患者特異性的內在因素，如年齡、性別、基因型與慢性疾病等，在食道鱗狀細胞癌及/或食道腺癌的腫瘤癌變過程均扮演重要腳色。長期暴露會導致部分基因突變，造成抑癌基因表現下降、增生訊號過度表現、甚至是免疫逃避等情形。
- **巴雷特食道症 (Barrett's esophagus, BE) 與食道腺癌關聯**：胃食道逆流造成之長期胃酸暴露，會誘導前驅細胞中的關鍵轉錄因子重組，導致杯狀細胞型態改變 (metaplasia)，這是巴雷特食道症的典型特徵。而帶有特定遺傳性基因異常患者，特別容易因為環境刺激 (如胃酸、肥胖等危險因子) 造成上述的細胞型態改變，最終造成癌化。

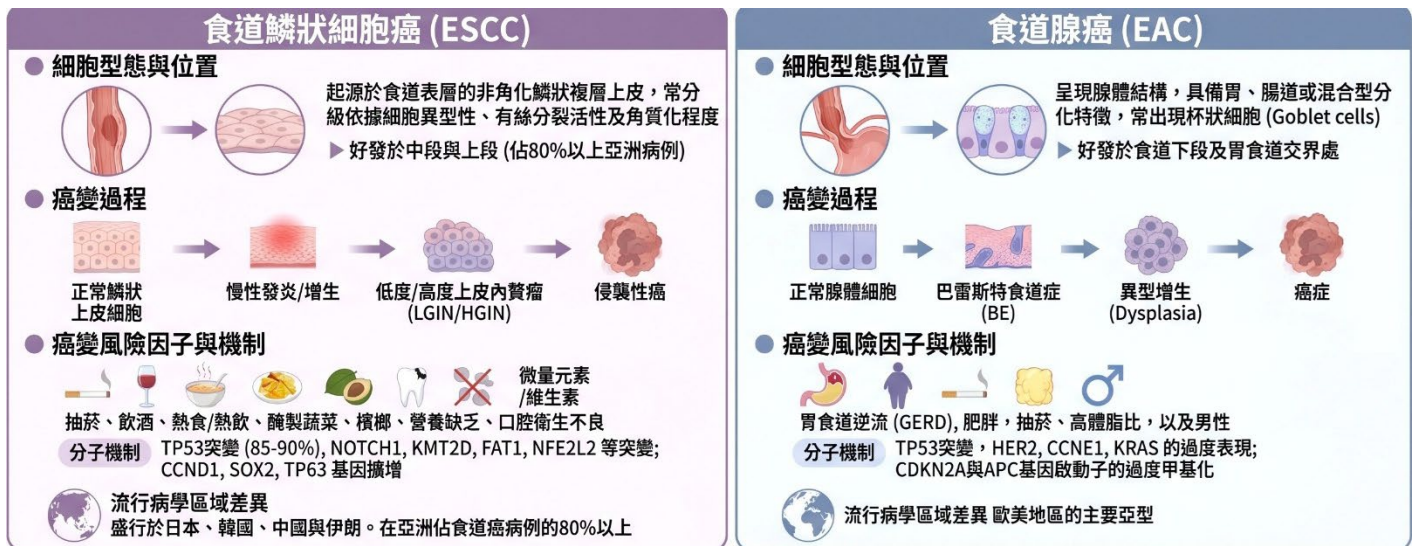


表 1.2 兩大食道癌之差異比較^[4]

	食道鱗狀細胞癌 ESCC	食道腺癌 EAC
細胞型態	起源於食道表層的非角化鱗狀複層上皮，分級依據細胞異型性、有絲分裂活性及角質化程度	呈現腺體結構 (Glandular structures)，具備胃、腸道或混合型分化特徵，常出現杯狀細胞 (Goblet cells)
癌變過程	正常鱗狀上皮細胞 → 慢性發炎/增生 → 低度/高度上皮內贅瘤	正常腺體細胞 → 巴雷特食道症 (Barrett's esophagus, BE) → 異型

	(LGIN/HGIN) → 侵襲性癌	增生 (Dysplasia) → 癌症
癌變分子機制	TP53 突變 (85-90%)、NOTCH1、KMT2D、FAT1、NFE2L2 等突變 常見 CCND1、SOX2、TP63 的基因擴增。	TP53 突變、HER2、CCNE1 與 KRAS 的過度表現 常見 CDKN2A 與 APC 基因啟動子的過度甲基化
好發位置	常見於中段 (約佔 55%) 與上段	常見於食道下段及胃食道交界處
癌變風險因子	抽菸、飲酒、熱食/熱飲、醃製蔬菜、檳榔、營養缺乏 (微量元素/維生素) 以及口腔衛生不良	胃食道逆流 (GERD)、肥胖、抽菸、高體脂比、以及男性
流行病學區域差異	盛行於日本、韓國、中國與伊朗。在亞洲佔食道癌病例的 80%以上	歐美地區的主要亞型
治療共同處	兩者選用的手術術式與化療選擇雷同	
抗體藥物選用差異	免疫療法為主	Trastuzumab、Ramucirumab Zolbetuximab 僅用於腺癌

EAC: Esophageal adenocarcinoma; ESCC: Esophageal squamous cell carcinoma; GERD: gastroesophageal reflux disease.

1.2.2 食道癌之風險因子

食道腺癌 (EAC) 特異性風險因子

獨立風險因子



肥胖與GERD共同促成了
70.3% 的 EAC 病例

BMI的梯度影響 與 早年肥胖

BMI與食道腺癌風險OR



生命早期的肥胖與食道腺癌及胃食道交界處腺癌發展有關

食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 特異性風險因子

主要可干預因子 (菸酒協同作用)

現正吸菸者
風險顯著升高

飲酒過量
每天>3杯風險是
1杯者的4.93倍



其他飲食與生活習慣



嚼食檳榔



食用醃製蔬菜



過燙食物/飲品



高鹽、加工肉類

環境暴露與營養缺乏



環境射線 (X, γ)



化學致癌物

醃製食品亞硝酸胺、
糧食黴菌毒素、焦炭
肉類多環芳香煙



空氣污染 (PM2.5)

每增加10 mcg/m³,
風險增加16%



營養缺乏

缺乏微量元素/維生素



試驗顯示補充β-胡蘿蔔素、
維生素E、硒可降低55歲以下
發病率，老年人療效具爭議



熱壓力 (Heat stress)

TRPV2表現增加 → 血管新生
→ 血管新生 → 腫瘤形成

人口特徵與荷爾蒙



高齡、男性、吸菸史、
低度異型增生
風險增加



男性循環睪固酮
濃度較高者
患癌風險降低約56%



食道腺癌 (EAC) 的特異性風險因子：胃食道逆流 (GERD)、肥胖和菸草使用是食道腺癌的獨立風險因子。肥胖與 GERD 共同促成了 70.3% 的 EAC 病例。

- BMI 的梯度影響：肥胖與 GERD 症狀及食道腺癌風險升高顯著相關。相對於體重正常者，BMI 為 25–30 kg/m² 者的罹癌風險 OR 為 1.52，而 BMI 大於 30 kg/m² 者則 OR 高達 2.78。此外，生命早期的肥胖也與食道腺癌及胃食道交界處腺癌的發展有關。
- 飲食與腸道菌叢：小鼠模型研究顯示，高脂飲食會透過腸道微生物群所引發之發炎反應和幹細胞擴張來加速食道腺癌的進展。相對地，地中海飲食與健康飲食模式則與患癌風險呈負相關。
- 人口特徵與荷爾蒙：高齡、男性、吸菸史及低度異型增生與食道癌的風險增加相關。在男性中，循環睪固酮濃度較高者，其患癌風險可降低約 56%。

食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 的特異性風險因子：飲酒、嚼食檳榔、食用醃製蔬菜、攝取過燙食物或飲品，暴露於 X 射線和 γ 射線、高鹽、加工肉類。

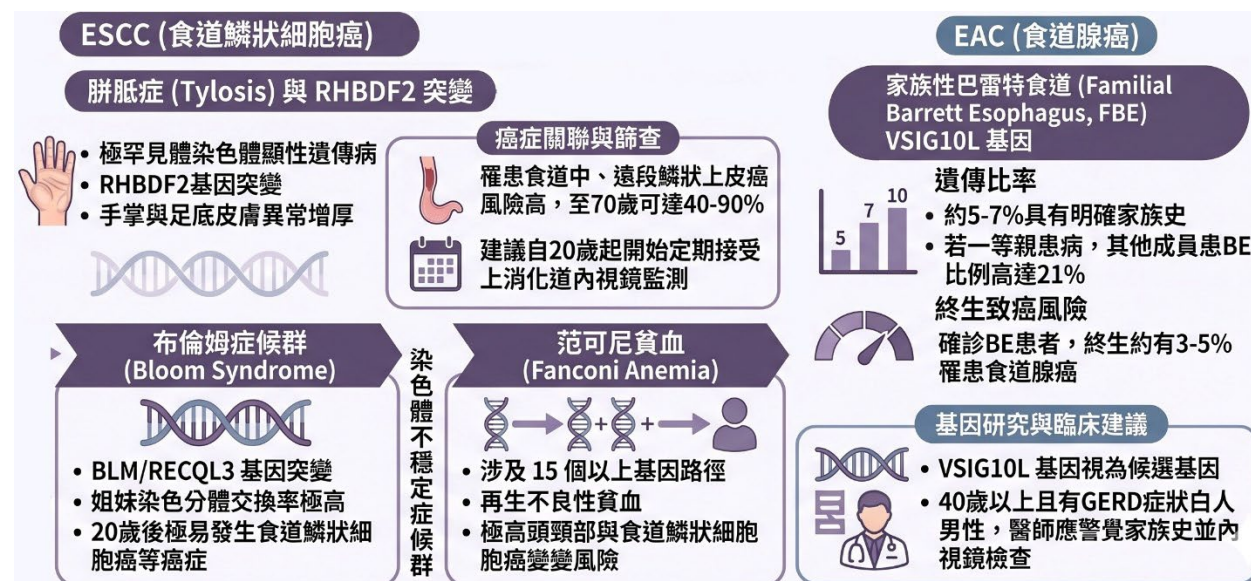
- 菸酒的協同作用：吸菸與飲酒主要的可干預風險因子。研究指出，現正吸菸者風險顯著

升高；而每天飲酒超過三杯的人，風險是每天僅飲一杯者的 4.93 倍。

- **營養與微量元素**：缺乏微量元素和維生素與食道鱗狀細胞癌之風險相關。雖然試驗顯示補充 β -胡蘿蔔素、維生素 E 和硒可降低 55 歲以下人群的發病率，但對老年人的療效仍具爭議。
- **環境暴露因素化學致癌物**：醃製食物中的亞硝胺、糧食中的黴菌毒素及焦炭肉類中的多環芳香烴均可能誘發食道鱗狀細胞癌。
- **空氣污染與熱傷害**：長期暴露於細懸浮微粒 (PM2.5) 環境中，每增加 10 mcg/m³ 的濃度，患食道鱗狀細胞癌的風險便增加 16%。此外環境中的熱壓力 (Heat stress) 會透過增加 TRPV2 表現來促進血管新生與腫瘤形成。

1.2.3 食道癌與遺傳性因子關聯

- 雖然大多數食道癌與環境因素有關，但少部分病例歸因於生殖細胞突變。識別這些遺傳性綜合徵對於早期篩查與家族成員的預防至關重要。



胼胝症 (Tylosis) 與 RHBDF2 突變

胼胝症 (Tylosis) 又稱為局灶性非表皮鬆解性掌蹠角化症

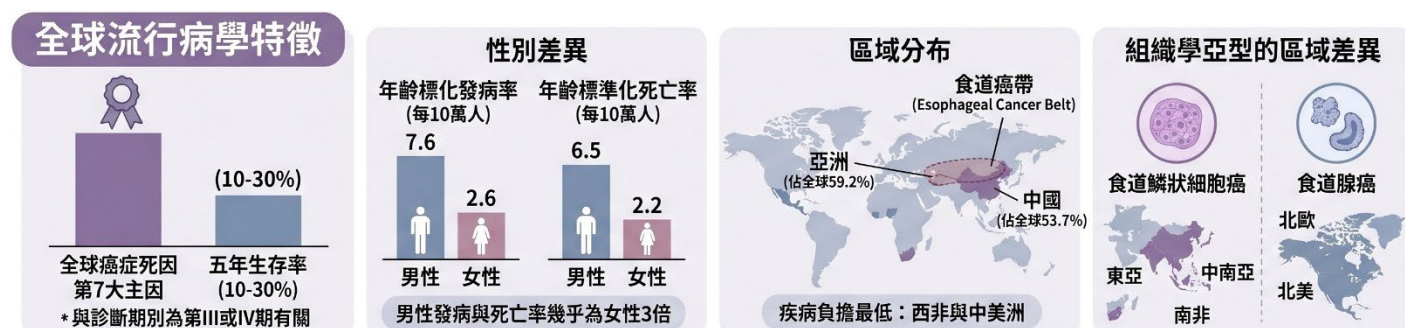
(Palmoplantar Keratoderma, PPK)，是一種極罕見的體染色體顯性遺傳病，由 RHBDF2 基因突變引起。其臨床特徵為手掌與足底皮膚異常增厚。

- **癌症關聯**：此類患者罹患食道中、遠段鱗狀上皮癌的終生風險極高，至 70 歲時發病率可達 40 至 90%。

	● 篩查建議：對於患者及其家族成員，建議自 20 歲起開始定期接受上消化道內視鏡監測。
家族性巴雷特食道 (Familial Barrett Esophagus, FBE)	當巴雷特食道或腺癌在家族中聚集時，稱為 FBE。 ● 家族性比例：約 5-7% 的患者具有明確家族史。研究發現，若家族中有一等親患病，則其他成員患 BE 的比例高達 21%。 ● 終生致癌風險：確診有 BE 之患者，終生約有 3-5% 之風險會罹患食道腺癌。 ● 基因研究：透過全外顯子定序 (WES)，目前已將 VSIG10L 基因視為可能的候選基因。 ● 臨床提醒：對於 40 歲以上且有 GERD 症狀的白人男性，醫師應警覺其家族史，並考慮進行內視鏡檢查。
布倫姆症候群 (Bloom Syndrome) 與范可尼貧血 (Fanconi Anemia)	這兩者皆屬於染色體不穩定症候群。布倫姆綜合徵由 BLM/RECQL3 基因突變引起，導致姐妹染色分體交換率極高。患者在 20 歲後極易發生包括食道鱗狀細胞癌在內的多種癌症。范可尼貧血則涉及 15 個以上的基因路徑，患者除了再生不良性貧血外，亦有極高的頭頸部與食道鱗狀細胞癌變風險。

1.3 食道癌之流行病學與公衛挑戰

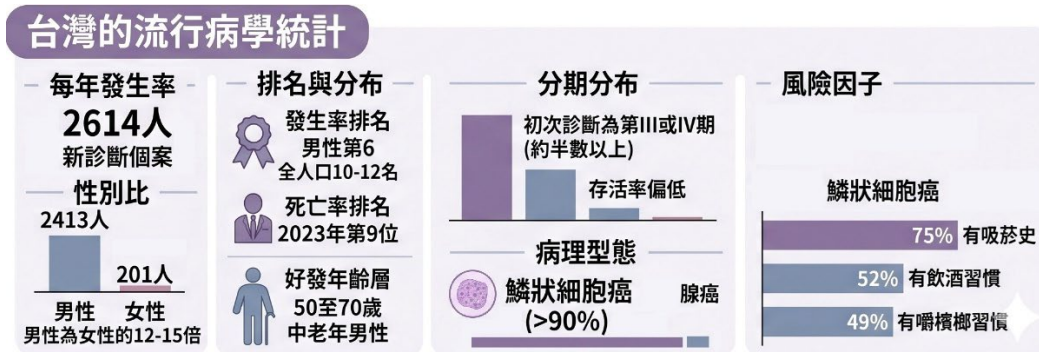
1.3.1 食道癌之全球流行病學特徵^{[4][5]}



- 據 2022 年全球癌症統計數據，食道癌是全球癌症相關死亡的第七大主因。多數國家的食道癌五年生存率僅落於 10-30% 之間，這與診斷時的期別常為第 III 或 IV 期有關。
- 性別差異：男性的發病率與死亡率幾乎是女性的 3 倍。男性與女性的年齡標化發病率分別為每 10 萬人 7.6 人與 2.6 人。年齡標準化死亡率則分別為每 10 萬人 6.5 人與 2.2 人。

- **區域分布**：亞洲因人口密度高，食道癌症佔全球總病例數的 59.2%。其中，光是中國就佔了全球病例總數的 53.7%。**食道癌帶 (Esophageal Cancer Belt)** 之區域自伊朗北部延伸，橫跨中亞直抵中國北部。相較之下，西非與中美洲的疾病負擔最低。
- **組織學亞型的區域差異**：
 - **食道鱗狀細胞癌**：在東亞、中南亞及南非地區最為盛行。
 - **食道腺癌**：在北歐與北美地區的發病率最高。

1.3.2 食道癌在台灣의 流行病學統計^[6]



- **每年發生率**：新診斷個案共 2614 人。
- **性別比**：男性 2413 人，女性 201 人。男性發生率約為女性的 12-15 倍。
- **發生率排名**：食道癌在台灣男性好發癌症中排名第 6，全人口排名則約在 10-12 名。
- **死亡率排名**：食道癌位居台灣 2023 年癌症死因第 9 位。
- **年齡層**：好發於 50 至 70 歲之中老年男性。
- **分期分布**：約半數以上的患者在初次診斷時為第 III 或 IV 期，導致 5 年存活率偏低。
- **病理型態**：台灣食道癌患者中，**鱗狀細胞癌**占比超過 90%。
- **風險因子**：新診斷患者中約 75%有吸菸史、52%有飲酒習慣、49%有嚼檳榔習慣。

1.4 食道癌的預防與篩檢

1.4.1 食道癌預防措施



戒菸與酒精戒除：(主要效果在於預防食道鱗狀細胞癌)

- **戒菸對食道鱗狀細胞癌的效果**：一項統合分析顯示，戒菸時間與罹癌顯著相關。與現職吸菸者 ($RR = 4.18$) 相比，具吸菸史但戒菸的患者罹癌風險較低 ($RR = 2.05$)。且保護效果隨戒菸時間增長而愈發顯著，戒菸 5 年後可觀察到風險明顯下降，而在戒菸 20 年或更久後，其風險會持續降至接近從不吸菸者。^[7]
- **戒菸對食道腺癌的影響**：戒菸對食道腺癌風險的影響較小。前吸菸者的風險 ($RR = 1.66$) 僅略低於現職吸菸者 ($RR = 2.34$)，且風險不會隨戒菸時間顯著下降；即使戒菸長達 20 年，其風險比與未戒菸者無顯著差異 ($RR = 0.71$)。
- **二手菸的影響**：一項中國大型研究指出，環境中的二手菸暴露與從不吸菸者的食道癌風險呈正相關 ($OR = 1.44$)，強調了推行全面無菸政策的重要性。^[8]
- **酒精影響**：拉丁美洲的研究顯示，戒酒 20 年以上的人，其食道鱗狀細胞癌風險比現職飲酒者降低了 54%。然而較高的酒精攝取量與食道腺癌風險並未相關。^[9]

肥胖管理與胃食道逆流控制：(主要效果在於預防食道腺癌)

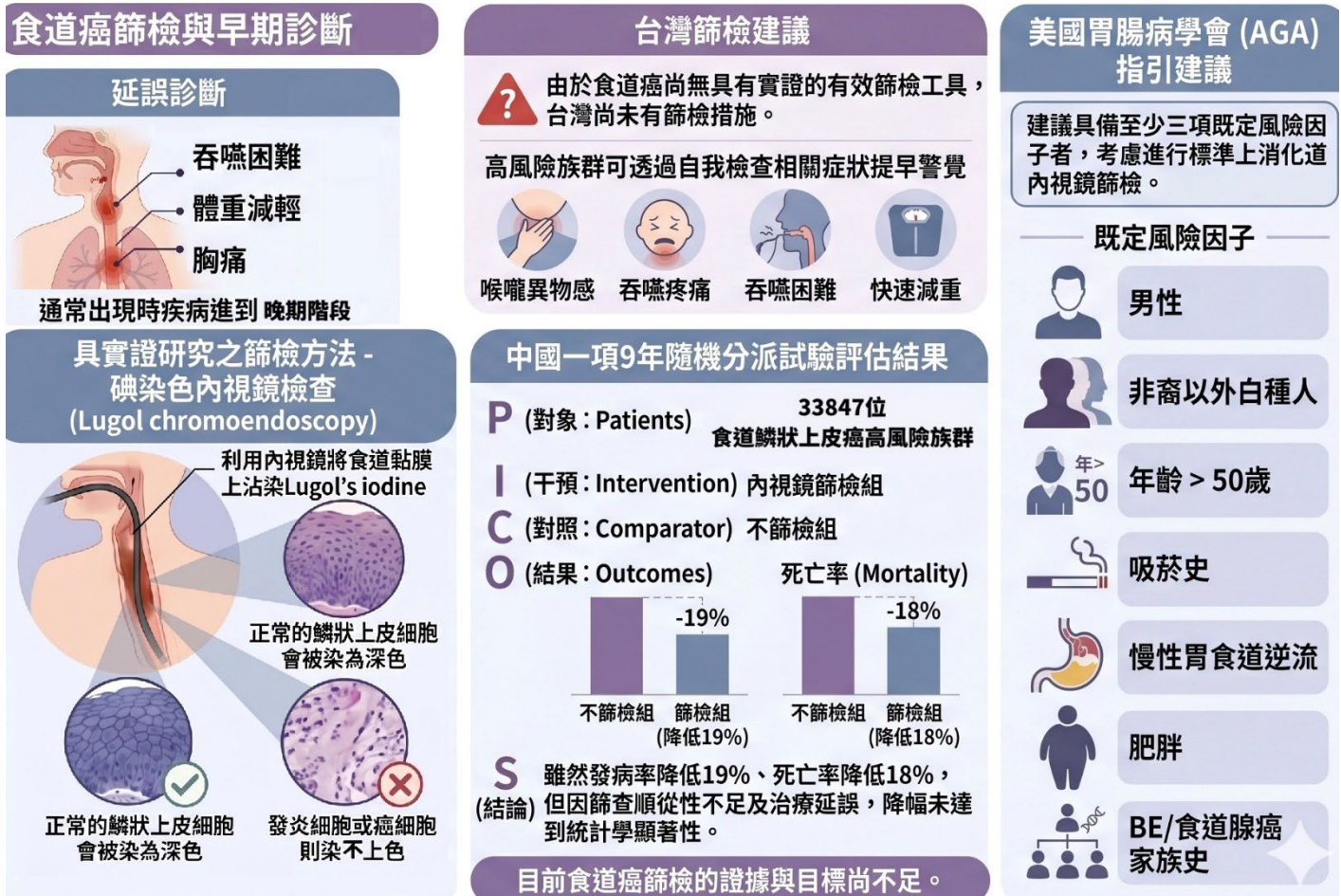
- **生活方式調整**：針對超重者減重、避免誘發食物、建議飯後不要立即躺下，以及鼓勵睡眠時抬高頭部，這些措施可透過減少逆流症狀間接影響食道腺癌風險。
- **針對胃食道逆流之藥物**：PPIs 常被用於減少胃酸，是胃食道逆流的主要藥物療法。一項針對 BE 患者的分析顯示，使用 PPIs 使 BE 患者進展為食道腺癌的風險降低 71%。^[10]

飲食型態改變：

- **避免過度涉入過熱食物與醃漬品**：在盛行飲用極熱飲品與食用醃漬蔬菜的地區，應考慮採取宣導措施，以減輕這些習慣帶來的**食道鱗狀細胞癌**風險。

1.4.2 食道癌篩檢與早期診斷^[4]

延誤診斷原因：由於食道癌的典型症狀如吞嚥困難、體重減輕和胸痛，通常在疾病進展到晚期時才會出現。對於食道腺癌 (EAC) 和食道鱗狀細胞癌 (ESCC)，其發展的多階段特性為二級預防 (包括早期發現與介入) 提供了契機。



- **台灣篩檢建議**：由於食道癌尚無具有實證的有效篩檢工具，台灣尚未有食道癌之篩檢措施。但針對食道癌高風險族群，可透過自我檢查相關症狀，如注意是否有喉嚨異物感、吞嚥疼痛、吞嚥困難、快速減重等來提早警覺。
 - **碘染色內視鏡檢查 (Lugol chromoendoscopy)**：利用內視鏡將食道黏膜上沾染 Lugol's iodine，正常的鱗狀上皮細胞會被染為深色，但發炎細胞或癌細胞則染不上色。
- 中國的一項 9 年隨機分派試驗評估了此項篩檢的效果。雖然篩查組的發病率降低了

19%、死亡率降低了 18%，但因篩查順從性不足及治療延誤，**降幅未達到統計學顯著性**。因此，目前食道癌篩檢的證據與目標尚不足。^[11]

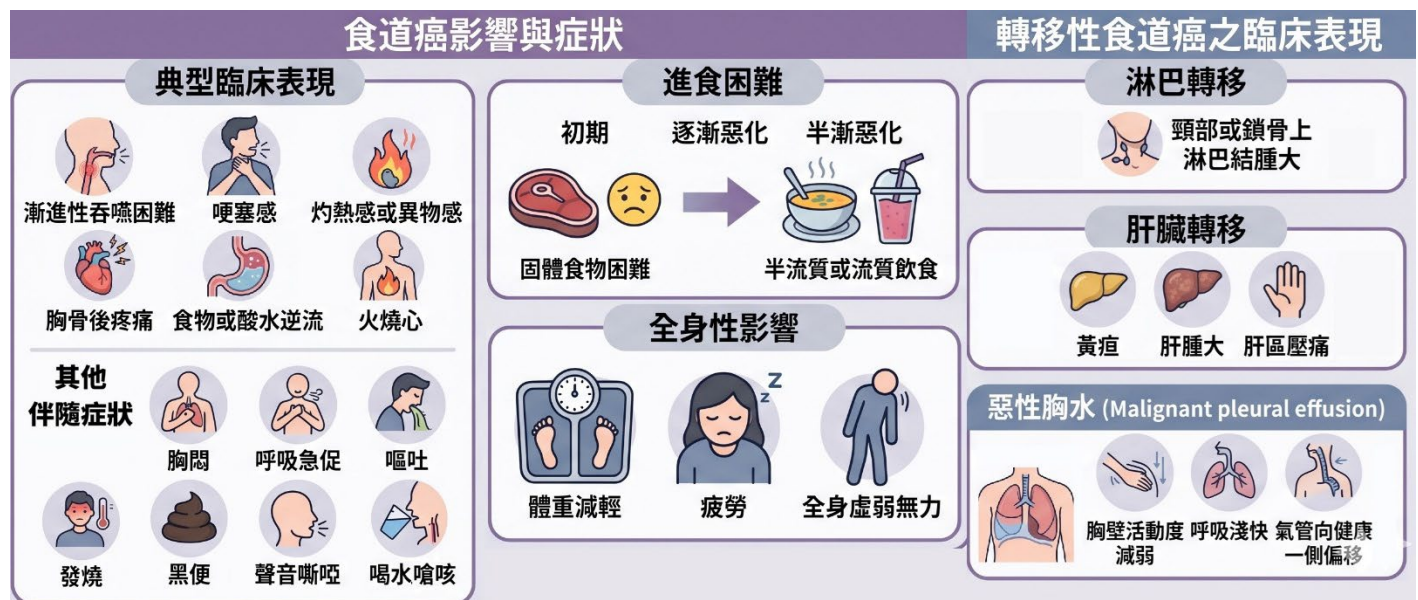
- 美國胃腸病學會 (AGA, American gastroenterological association) 指引建議，具備至少三項既定風險因子者考慮進行標準上消化道內視鏡篩檢。風險因子包括男性、非裔以外白種人、年齡 > 50 歲、吸菸史、慢性胃食道逆流、肥胖或 BE/食道腺癌家族史。^[12]

第二章、食道癌之臨床表現、診斷與分期評估

2.1 食道癌的常見症狀與臨床表現^[4]

2.1.1 食道癌影響與症狀

典型臨床表現包括：漸進性吞嚥困難 (Progressive dysphagia)、哽塞感，以及灼熱感或異物感。患者可能會感到胸骨後疼痛、食物或酸水逆流，以及火燒。



- **進食困難**：患者初期可能僅在攝取固體食物時感到困難，隨後病情會逐漸惡化，進而需要改為半流質或流質飲食。
- **其他伴隨症狀**：包含發燒、胸悶、呼吸急促、嘔吐、黑便、聲音嘶啞，或是喝水時發生嗆咳。
- **全身性影響**：進入晚期後，患者常出現體重減輕、疲勞及全身虛弱無力等症狀。

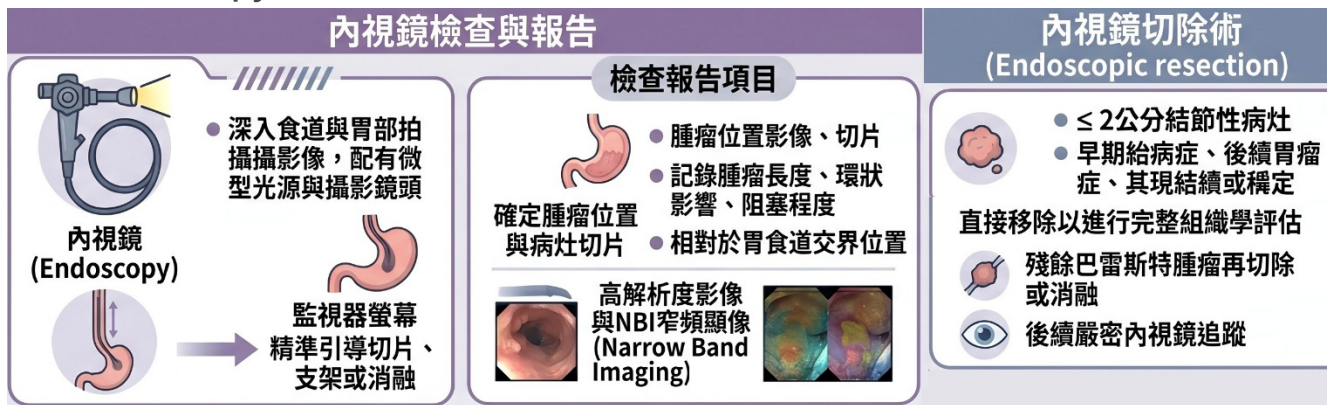
2.1.2 轉移性食道癌之臨床表現

癌症侵犯鄰近器官，可能會出現以下症狀：

- **淋巴轉移**：頸部或鎖骨上淋巴結腫大。
- **肝臟轉移**：出現黃疸、肝腫大或肝區壓痛，可能代表癌症已侵犯肝臟。
- **惡性胸水 (Malignant pleural effusion)**：若觀察到胸壁活動度減弱、呼吸淺快，以及氣管向健康一側偏移，則可能是**肋膜腔轉移**的指標。

2.2 食道癌的診斷^[13]

內視鏡 (Endoscopy) 已成為診斷、分期、治療及追蹤食道癌症患者的重要工具。



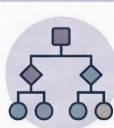
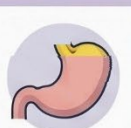
2.2.1 食道癌診斷流程

- **內視鏡檢查**：從口腔進入的長管狀儀器能深入食道與胃部拍攝影像。內視鏡的一端配有微型光源與攝影鏡頭，可將影像傳輸至監視器螢幕上，協助醫師精準引導進行切片、放置支架或執行消融手術。
 - **檢查報告項目**：完整的內視鏡檢查須涵蓋腫瘤位置之影像並完成切片，且應詳細紀錄腫瘤相對於胃食道交界處的位置、腫瘤長度、環狀影響程度以及阻塞程度。
 - **優勢**：能確定食道腫瘤的位置，並對任何可疑病灶進行切片。
- **影像技術**：高解析度影像與窄頻顯像技術 (Narrow band imaging, NBI) 可強化檢查時的視覺化效果，提升對食道癌病灶與 BE 的檢出率。臨床上可考慮使用內視鏡透明帽 (Cap) 來改善胃食道交界處的視野。
- **切片準則**：需使用內視鏡切片鉗進行**多次切片 (6 至 8 塊)**，以提供足夠的檢體進行組織學與分子檢測分析。在巴雷特食道的追蹤監測中，建議使用較大的切片鉗以利偵測異型增生。
- **內視鏡切除術 (Endoscopic resection)**：若發現 ≤ 2 公分的結節性病灶 (早期癌症：Tis, T1a 或 T1b)，強烈建議**直接透過內視鏡切除術**移除，以進行完整的組織學評估。在完成內視鏡切除術後，需針對殘餘的巴雷特食道進行進一步切除或消融治療，且後續需進行

嚴密的內視鏡追蹤。

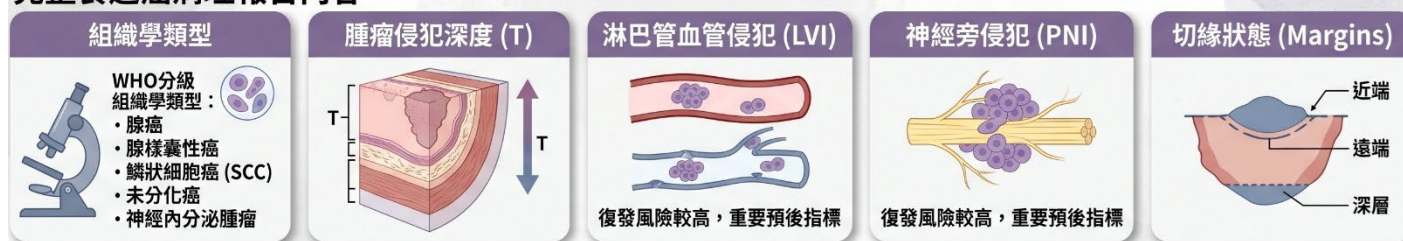
2.2.2 胃食道交界處腫瘤之判定^[14]

- **Siewert 分類定位**：針對胃食道交界處 (GEJ) 腫瘤之解剖學定位，Siewert 分類法根據解剖學位置將 EGJ 腺癌分為三類：
 - Type I 與 Type II 在分類上屬於食道癌
 - 而 Type III 則歸類為胃癌

Siewert 類型	病灶解剖位置	臨床處置原則
Siewert Type I		
	EGJ 上方 1 至 5 cm 之間	 ● 按 食道癌 指引處置，通常採行食道切除術 ● 歸類為 食道癌
Siewert Type II		
	EGJ 上方 1 cm 至下方 2 cm 之間 (真性賁門癌)	 ● 按 食道癌 指引處置，手術療法視情況而定 ● 歸類為 食道癌
Siewert Type III		
	EGJ 下方 2 cm 至 5 cm 之間 (賁門下癌)	 ● 按 胃癌 指引處置，通常涉及全胃切除或遠端食道切除 ● 歸類為 胃癌
Siewert 類型	病灶解剖位置	臨床處置原則
Siewert Type I	EGJ 上方 1 至 5 cm 之間	按 食道癌 指引處置，通常採行食道切除術。
Siewert Type II	EGJ 上方 1 cm 至下方 2 cm 之間	真性賁門癌。按 食道癌 指引處置，手術療法視情況而定。
Siewert Type III	EGJ 下方 2 cm 至 5 cm 之間	賁門下癌。按 胃癌 指引處置，通常涉及全胃切除或遠端食道切除。

2.2.3 食道癌的病理學分類與結果^[15]

完整食道癌病理報告內容



完整食道癌病理報告內容包括：

- **組織學類型**：根據 WHO 最新的食道癌組織學分類，包含五大類別：
 - 腺癌 (Adenocarcinoma)、腺樣囊性癌 (Adenoid cystic carcinoma)、鱗狀細胞癌 (Squamous cell carcinoma, SCC)、未分化癌 (Undifferentiated carcinoma) 以及神經內分泌腫瘤 (Neuroendocrine neoplasms)。
 - 其中鱗狀細胞癌 (SCC) 與腺癌 (AC) 是食道癌最常見的兩大類型
- **腫瘤侵犯深度 (T)**。
- **淋巴管血管侵犯 (Lymphovascular invasion, LVI) 與神經旁侵犯 (Perineural invasion, PNI)**：若有以上任一項復發風險較高，為預後之重要指標。
- **切緣狀態 (Margins)**：包含近端、遠端與深層切緣。

食道癌病理學與臨床特徵對照

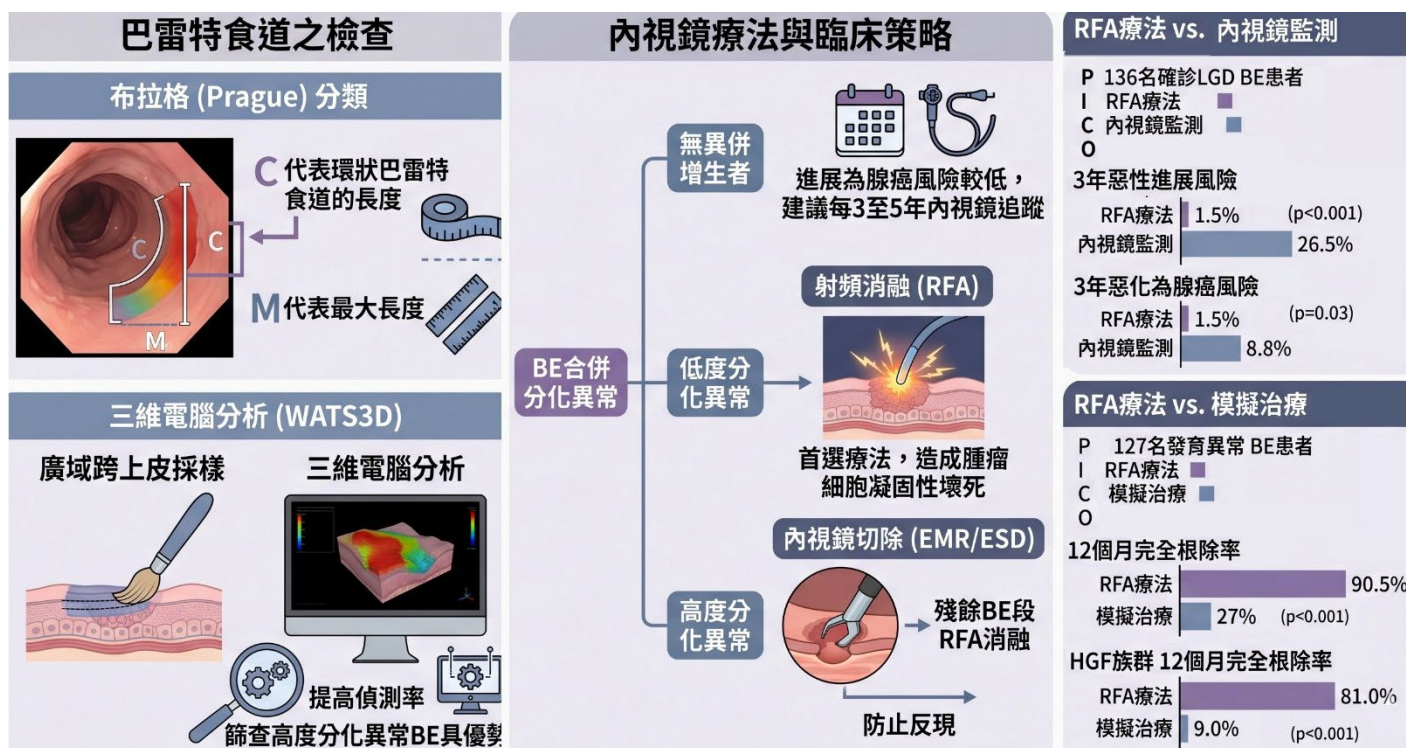
	食道鱗狀細胞癌 (ESCC)	食道腺癌 (EAC)	腺樣囊性癌	神經內分泌癌
組織學分級	 Grade 1 (分化良好) 分化良好，低、亦型性能度，形成的角質質珍珠 Grade 2 (中度分化) 這些常化化結構，非常位性與份活分類，偶合硬硬表面 Grade 3 (分化不完全) 基礎蛋道細胞變異，結構不足難，中心死配，多少角角質化	 病理特徵 - 可表現為胃型、腸型或混合型分化 - 基底層前驅細胞轉移為柱狀上皮 - 染色：CK7(+), CK19(+), CK20(-) 組織學分級 Grade 1 整形成分級 > 95% Grade 2 細胞球成分級 51-95% Grade 3 不整形成分級 < 50%	 由上皮和肌上皮細胞組成	 具神經內分泌分化特徵的上皮腫瘤
臨床特徵	 常見於食道中段，其次為食道下段	 常見於食道下段和食道胃交界處	 僅佔食道癌的 0.1%	 佔胃腸胰神經內分泌癌的 0.04-0.1%

表 2.2.2 食道癌之病理學分類

	病理特徵	臨床特徵
食道鱗狀細胞癌 (ESCC)	組織學分級：依據細胞非典型程度、有絲分裂活性以及角質化的表現分為： Grade 1：分化良好。細胞增大、細胞質呈嗜酸性、有角化珠形成，且異型性極小、有絲分裂活性低 Grade 2：中度分化。組織結構紊亂、有絲分裂頻	常見於食道中段，其次為食道下段

	繁，表層細胞偶見局部硬化 Grade 3：分化不完全。由基底樣細胞組成不規則巢狀結構，常伴有中央壞死，極少見角質化	
食道腺癌 (EAC)	可表現出胃型、腸型或混合型分化。基底層的前驅細胞會發生細胞型態轉移，成為柱狀上皮表型細胞。染色上 CK7 與 CK19 陽性，CK20 為陰性。 Grade 1：分化良好的腺體結構佔 95%以上 Grade 2：腺體結構 51-95% Grade 3：腺體結構少於 50%	常見於食道下段和食道胃交界處
腺樣囊性癌	由上皮和肌上皮細胞組成，通常排列成腺樣或小管狀結構	僅佔食道癌的 0.1%
神經內分泌癌	具有神經內分泌分化特徵的罕見上皮腫瘤	佔胃腸胰神經內分泌癌的 0.04–0.1%

2.2.4 巴雷特食道之檢查與內視鏡療法^[13]



- 布拉格 (Prague) 分類：內視鏡檢查時應記錄布拉格分類法 (C 代表環狀巴雷特食道的從遠端至近端的長度，M 代表最大長度)。

- **三維電腦分析 (WATS3D, Wide area transepithelial sampling with 3D analysis)**：為了提高偵測率，**廣域跨上皮採樣結合三維電腦分析**被證實比傳統隨機活檢更能偵測到 BE 之存在，特別是在**篩查高度分化異常之巴雷特食道 (BE with high-grade dysplasia, HGD)** 時具優勢。

根據美國胃腸科醫學會指引建議，當 BE 合併分化異常時，臨床策略應積極採取內視鏡消融與或切除：

- **無異型增生者**：進展為腺癌的風險較低，建議每 3 至 5 年進行一次內視鏡追蹤。
- **低度分化異常 (low-grade dysplasia)**：射頻消融 (Radiofrequency ablation, RFA) 是首選療法。利用交流電在針尖產生熱能，造成腫瘤細胞凝固性壞死。
- **高度分化異常 (high-grade dysplasia)**：建議使用內視鏡切除 (Endoscopic mucosal resection, EMR 或 Endoscopic submucosal dissection, ESD) 針對可見病灶，隨後對殘餘 BE 段進行 RFA 消融以防止復發。

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
RFA 療法 vs. 內視鏡監測	第三期 RCT (SURF Trial) [16]	136 名確診 LGD BE 患者	3 年惡性進展風險: 1.5% vs. 26.5% (p<0.001)* 3 年惡化為腺癌風險: 1.5% vs 8.8% (p=0.03)*
RFA 療法 vs. 模擬治療	第三期 RCT (NCT00282672)[17]	127 名發育異常 BE 患者	12 個月完全根除率: 90.5% vs. 27% (p<0.001)* [HGD 族群] 12 個月完全根除率: 81.0% vs 9.0% (p<0.001)*

BE: Barrett esophagus; HGD: high-grade dysplasia; LGD: low-grade dysplasia; RCT: randomized controlled trial. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異。

2.3 食道癌的檢查與評估^[13]

基礎臨床評估



病史詢問與體理檢查
包含食道癌與巴雷特食道之家族病史。



血液檢查
全血球計數 (CBC) 與全套生化分析。



營養評估與諮詢
由於食道癌常導致吞嚥困難，營養支持對預後至關重要。



戒菸衛教、諮詢與藥物治療
視患者需求提供。

影像檢查



胸部/腹部電腦斷層 (CT)
首選初始檢查，建議包含胸部與腹部的含顯影劑掃描。對於發現 1 cm 以上的腫大淋巴結有效，但在微小轉移的偵測力較差。



FDG-PET/CT
範圍從顱底至大腿中段。適用於尚未發現遠端轉移 (M1) 證據的患者。



內視鏡超音波 (EUS)

適用於無遠端轉移且非不可切除之患者，用以評估腫瘤浸潤深度與局部淋巴結侵犯程度。

- 優點：是評估 T 臨床分期最準確的方法，能清晰呈現食道壁各個層次。
- 限制：在區分 cT1a (限於黏膜層) 與 cT1b (侵入黏膜下層) 方面準確性不足。因此對於疑似 T1 的病灶，指引建議直接進行內視鏡切除，以獲取精確的病理分期。
- N 分期：在評估淋巴結侵犯方面具有高敏感性 (約 85%)，若結合細針抽吸 (EUS-assisted fine needle biopsy)，準確性可提升至 90% 以上。



支氣管鏡檢查

若腫瘤位於 (若腫瘤位於或高於氣管隆突 (Carina) 且無遠端轉移證據時需進行。



腹腔鏡 (Laparoscopy)

對特定患者 (特別是胃食道交界處 Siewert II 型與 III 型) 有助於發現影像學無法察覺的微小轉移病灶。在無肉眼可見腹膜轉移的情況下，腹膜細胞檢體陽性與預後不良相關。晚期或淋巴結陽性患者應考慮進行腹腔鏡分期並配合腹膜沖洗。

2.3.1 基礎臨床評估

- 病史詢問與理學檢查：包括食道癌與巴雷特食道之家族病史
- 全血球計數 (CBC) 與全套生化分析
- 營養評估與諮詢：由於食道癌常導致吞嚥困難，營養支持對預後至關重要。
- 戒菸衛教、諮詢與藥物治療：視患者需求提供。

2.3.2 影像檢查

以下為除了內視鏡以外，懷疑是食道癌患者建議的影像檢查：

- 胸部/腹部電腦斷層 (CT)：首選初始檢查，建議包含胸部與腹部的含顯影劑掃描。CT 對於發現 1 cm 以上的腫大淋巴結有效，但在微小轉移的偵測力較差。
- 內視鏡超音波 (Endoscopic ultrasound, EUS)：適用於無遠端轉移且非不可切除之患者，用以評估腫瘤浸潤深度與局部淋巴結侵犯程度。
 - 優點：是評估 T 臨床分期最準確的方法，能清晰呈現食道壁各個層次。
 - 限制：在區分 cT1a (限於黏膜層) 與 cT1b (侵入黏膜下層) 方面準確性不足。因此對於疑似 T1 的病灶，指引建議直接進行內視鏡切除，以獲取精確的病理分期。
 - N 分期：在評估淋巴結侵犯方面具有高敏感性 (約 85%)，若結合細針抽吸 (EUS-assisted fine needle biopsy)，準確性可提升至 90% 以上。

- **FDG-PET/CT**：範圍從顱底至大腿中段。適用於尚未發現遠端轉移 (M1) 證據的患者。
- **支氣管鏡檢查**：若腫瘤位於或高於氣管隆突 (Carina) 且無遠端轉移證據時需進行。
- **腹腔鏡 (Laparoscopy)**：對特定患者 (特別是胃食道交界處 Siewert II 型與 III 型) 有助於發現影像學無法察覺的微小轉移病灶。在無肉眼可見腹膜轉移的情況下，**腹膜細胞檢體陽性與預後不良相關**。晚期或淋巴結陽性患者應考慮進行腹腔鏡分期並配合腹膜沖洗。

2.3.3 分子檢測^[13]

 所有新診斷患者之常規測試 MSI-H/dMMR檢測  • 考慮使用 Pembrolizumab • 對免疫檢查點抑制劑常展現出卓越且持久反應	PD-L1與綜合陽性分數 (CPS)  CPS公式 PD-L1陽性的腫瘤細胞、淋巴球與巨噬細胞佔總存活腫瘤細胞的比例 x 100 臨床切點 腺癌：CPS ≥ 5 (Nivolumab+化療) SCC：CPS ≥ 10 (Pembrolizumab或Nivolumab)	次世代基因定序 (NGS)  • 當組織樣本不足時 • 同時測試： ◦ HER2擴增 ◦ MSI狀態 ◦ TMB (高腫瘤突變負荷) • 基因變異： - NTRK融合 - RET融合 - BRAF V600E突變	ctDNA (循環腫瘤DNA) - 液體切片  • 監測疾病進展與捕捉抗藥性突變 • 約69%患者可發現可靶向基因變異 • 陰性結果不可作為排除依據
針對確認或懷疑為晚期/轉移性腺癌患者	 HER2 (ERBB2) 檢測 往後是否能使用 Anti-HER2單株抗體	 CLDN18.2檢測 往後是否能使用 Zolbetuximab	

針對所有新診斷患者，建議進行下列常規測試：

- **MSI-H/dMMR 檢測：**
 - 對於考慮使用 Pembrolizumab 的患者，必須確認其微衛星不穩定 (MSI) 狀態。
 - MSI-H 患者對免疫檢查點抑制劑常展現出卓越且持久的反應。
- **PD-L1 與綜合陽性分數 (CPS)：**
 - **CPS 公式：**計算 PD-L1 陽性的腫瘤細胞、淋巴球與巨噬細胞佔總存活腫瘤細胞的比例再乘以 100。
 - **臨床切點：**對於腺癌，CPS ≥ 5 通常是使用 Nivolumab 合併化療的一線指引；對於 SCC，CPS ≥ 10 則是使用 Pembrolizumab 或 Nivolumab 的重要參考值。
- **次世代基因定序 (NGS) 與液體切片 (Liquid Biopsy)：**
 - **次世代基因定序：**當組織樣本不足時可同時檢測 HER2 擴增、MSI 狀態、TMB (高腫瘤突變負荷)、NTRK 融合、RET 融合以及 BRAF V600E 突變。

- **ctDNA (循環腫瘤 DNA)**：液體切片在監測疾病進展與捕捉抗藥性突變方面具有重要潛力。研究顯示約 69% 的患者可透過液體切片發現可靶向的基因變異，但陰性結果不可作為排除依據。

針對確認或懷疑為晚期/轉移性腺癌 (Adenocarcinoma) 的患者：

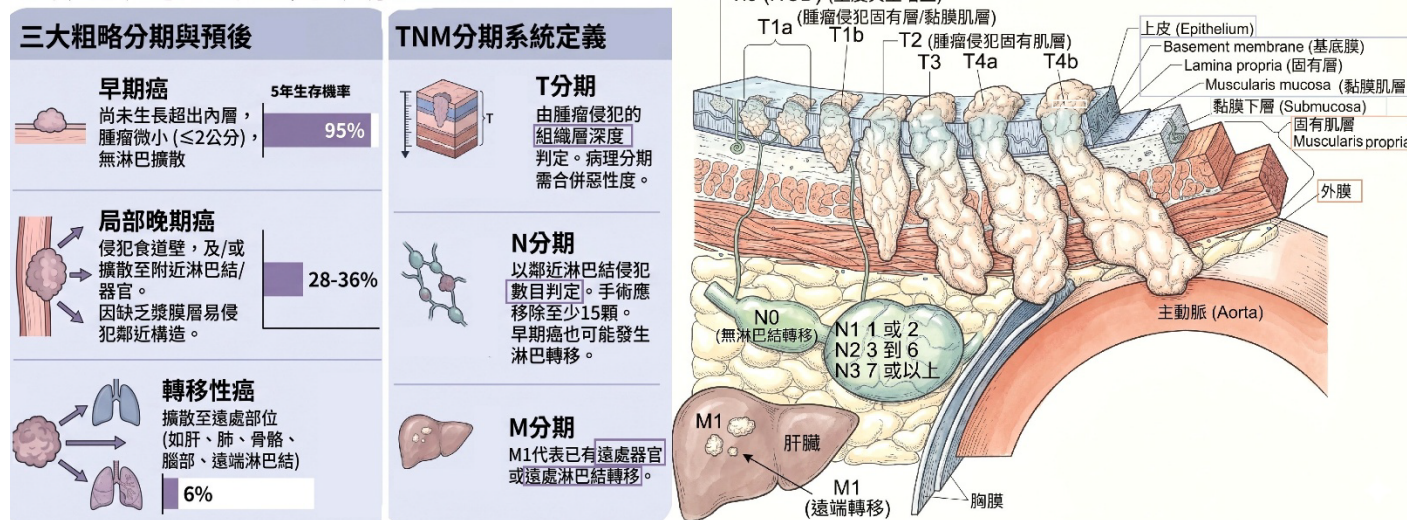
- **HER2 (ERBB2) 檢測**。與往後是否能使用 Anti-HER2 單株抗體有關。
- **CLDN18.2 檢測**。與往後是否能使用 Zolbetuximab 有關。

2.4 食道癌症之分期^{[18][19]}

食道癌三大粗略分期與預後：(2.4.3 章會詳細介紹各分期)

- **早期癌 (Early-stage cancer)**：癌症尚未生長超出食道內層。腫瘤可能非常小 (2 公分或更小)，且未擴散至任何淋巴結。五年生存率可高達 95%。
- **局部晚期癌 (Locoregional or locally advanced cancer)**：癌症已侵犯食道壁，及/或擴散至食道附近或與其直接接觸的淋巴結或器官。由於食道缺乏漿膜層 (Serosa)，此階段的腫瘤極易侵犯鄰近的重要構造。五年生存率約 28–36%。
- **轉移性癌 (Metastatic cancer)**：癌症已擴散至身體的其他部位。最常見的轉移部位包括：肝臟、遠端淋巴結、肺部、骨骼與腦部。五年生存率僅 6%。

食道癌症之分期



2.4.1 食道癌 TNM 分期系統定義

- **T 分期**：由腫瘤侵犯的組織層深度判定。若為病理分期則需合併惡性度判定。
- **N 分期**：以鄰近淋巴結侵犯數目判定，根治性手術中應至少移除 15 顆淋巴結 (淋巴結清

除術) 以進行精確分期。食道壁內有豐富的淋巴網絡，因此即使是早期癌症也可能發生淋巴轉移。

- **M 分期**：M1 代表已有遠處器官或遠處淋巴結轉移。

表 2.4.1 食道癌 TNM 分期標準

T 分期	定義	N 分期	定義
Tis	高度分化異常 (HGD)，癌細胞未生長超過上皮層	N0	鄰近淋巴結未發現癌症
T1	T1a：腫瘤侵犯固有層或黏膜肌層 T1b：腫瘤侵犯黏膜下層	N1	1 至 2 顆鄰近淋巴結有癌症
T2	腫瘤侵犯固有肌層	N2	3 至 6 顆鄰近淋巴結有癌症
T3	腫瘤侵犯食道外膜層	N3	7 顆或更多鄰近淋巴結有癌症
T4	腫瘤穿透食道壁並侵犯鄰近結構 T4a：侵犯如胸膜、心包膜、奇靜脈、橫膈膜或腹膜等結構 T4b：侵犯如主動脈、脊柱、心臟或氣管等重要結構 (不可手術切除)	M 分期	遠端轉移定義
		M0	無遠處轉移
		M1	癌症已擴散至遠處器官或淋巴結 (常見於肝、肺、遠處淋巴結)

2.4.2 腫瘤惡性度 (Grade)

腫瘤惡性度描述了顯微鏡下的細胞分化程度。

- **生長速度**：高惡性度 (Higher-grade) 通常比低分級的生長與擴散速度更快。
- **惡性度標準**：以 GX 表示無法確定分級，隨後按照分化程度分為 G1、G2 與 G3。
 - **G1 (分化良好)**：癌細胞看起來與正常細胞相似。
 - **G2 (中度分化)**：介於 G1 與 G3 之間。
 - **G3 (分化不良或未分化)**：癌細胞看起來與正常細胞極為不同。這是食道癌中最高的級別。

2.4.3 食道癌總期別 (Staging)

AJCC 第八版癌症分期手冊對食道癌與 EGJ 癌症的分期邏輯進行了重大更新，並特別區分了

臨床分期 (cTNM)、病理分期 (pTNM)以及術前輔助治療後的病理分期 (ypTNM)。

- **臨床期別 (Clinical Stage)**：手術前根據內視鏡超音波 (EUS)、影像檢查或切片結果判定的期別。
- **病理期別 (Pathologic Stage)**：手術切除食道及淋巴結後，根據檢體獲得的更準確評估，用於決定術後治療療法。

表 2.4.3：兩類食道癌之臨床期別 (cTNM) 與病理期別 (pTNM)

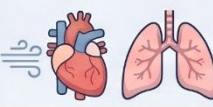
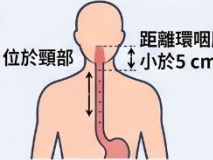
臨床期別 cTNM	食道鱗狀細胞癌	食道腺癌
第 0 期	TisN0M0	Tis, N0, M0
第 I 期	T1N0-N1, M0	T1, N0, M0
第 II 期	T2N0-N1, M0 或 T3, N0, M0	第 IIA 期: T1 N1M0 第 IIB 期: T2N0M0
第 III 期	T3N1, M0 或 T1-T3, N2, M0	T2N1M0、T3N0-N1M0
第 IVA 期	T4N0-N2M0 或 任何 T,N3M0	T1-T4aN2M0 或 T4bN0-N2M0 或 任何 T, N3M0
第 IVB 期	任何 T, 任何 N, M1	任何 T, 任何 N, M1
病理期別 pTNM	食道鱗狀細胞癌	食道腺癌
第 0 期	TisN0M0	TisN0M0
第 IA 期	T1aN0M0, GX/G1	T1aN0M0, GX/G1
第 IB 期	T1aN0, M0, G2-G3 ; T1bN0M0 ; T2N0M0, G1	T1aN0M0, G2 ; T1bN0M0GX/G1/G2
第 IC 期	(無此期別)	T1N0M0, G3 ; T2N0M0, G1-G2
第 IIA 期	T2N0, M0, G2-G3/GX ; T3, N0, M0, G1 (全食道) 或 G2-G3 (下 段)	T2N0M0, GX/G3
第 IIB 期	T3N0M0 (中上段 G2-G3 或任何 部位 GX) ; T1N1M0	T1N1M0 ; T3N0M0

第 IIIA 期	T1N2M0 ; T2N1M0
第 IIIB 期	T2N2M0 ; T3N1-N2M0 ; T4aN1-2M0
第 IVA 期	T4aN2M0 ; T4bN0-N2M0 ; 任何 T, N3M0
第 IVB 期	任何 T, 任何 N, M1

第三章、局部區域性食道癌之手術與放射治療

- 手術是局限性食道及胃食道交界處癌達治癒的主要手段。隨著外科技術的微創化，術後併發症的預防與營養管理已成為護理與臨床監測的重點。
- 而針對可切除的局部晚期食道癌，術前化放療是標準療法，能提升後續手術切緣陰性率(或 R0 切除率)。

3.1 手術原則^[13]

術前病患功能評估		可切除性 (Resectability) 評估																
心肺功能  所有患者在接受手術前，必須確認其心肺功能足以耐受重大胸腹部手術。		臨床分期檢查  胸部與腹部電腦斷層 全身FDG-PET 內視鏡超音波 手術前必須進行臨床分期以評估腫瘤的可切除性。																
解剖限制  位於頸部或距離環咽肌小於5 cm 的癌症，通常不建議手術，而應接受根治性化放療。 化學治療 放射治療		各分期腫瘤可切除性與治療																
營養支持  護理師在監測吞嚥困難與體重減輕時，應主動建議營養介入。  建議使用空腸造口餵食管 (J-tube) 不建議使用胃造口餵食管 (G-tube) 放置胃造口管可能會損害重建的胃管 (Gastric conduit) 完整性。		<table border="1"><thead><tr><th>腫瘤分期</th><th>切除可行性</th><th>臨床建議療法</th></tr></thead><tbody><tr><td>Tis或T1a</td><td>高度可切除性</td><td>內視鏡切除術 (Endoscopic resection)</td></tr><tr><td>T1b至T3</td><td>潛在可切除性</td><td>手術 + 術前輔助治療</td></tr><tr><td>T4a (心包、胸膜、膈肌)</td><td>具備潛在可切除性</td><td>多學科討論 評估手術利弊</td></tr><tr><td>T4b (心臟、大血管、氣管)</td><td>不可切除</td><td>建議根治性化放療</td></tr></tbody></table>		腫瘤分期	切除可行性	臨床建議療法	Tis或T1a	高度可切除性	內視鏡切除術 (Endoscopic resection)	T1b至T3	潛在可切除性	手術 + 術前輔助治療	T4a (心包、胸膜、膈肌)	具備潛在可切除性	多學科討論 評估手術利弊	T4b (心臟、大血管、氣管)	不可切除	建議根治性化放療
腫瘤分期	切除可行性	臨床建議療法																
Tis或T1a	高度可切除性	內視鏡切除術 (Endoscopic resection)																
T1b至T3	潛在可切除性	手術 + 術前輔助治療																
T4a (心包、胸膜、膈肌)	具備潛在可切除性	多學科討論 評估手術利弊																
T4b (心臟、大血管、氣管)	不可切除	建議根治性化放療																

3.1.1 術前病患功能評估

所有患者在接受手術前，必須確認其心肺功能足以耐受重大胸腹部手術。

- **解剖限制**：位於頸部或距離環咽肌小於 5 cm 的癌症，通常不建議手術，而應接受根治性化放療。
- **營養支持**：護理師在監測吞嚥困難與體重減輕時，應主動建議營養介入。對於需要術前導引治療的患者，建議使用空腸造口餵食管 (J-tube)，而非胃造口餵食管 (G-tube)。因為放置胃造口管可能會損害用於重建的胃管 (Gastric conduit) 完整性。

3.1.2 可切除性 (Resectability) 評估

- **術前可切除性評估**：手術前必須進行臨床分期以評估腫瘤的可切除性，檢查項目應包括

胸部與腹部電腦斷層、全身 FDG-PET 以及內視鏡超音波。

表 3.1.2 各分期腫瘤之可切除性

腫瘤分期	切除可行性評估	臨床建議療法
Tis 或 T1a	高度可切除性	內視鏡切除術 (Endoscopic resection)
T1b 至 T3	潛在可切除性	建議手術 + 術前輔助治療
T4a (心包、胸膜、膈肌)	具備潛在可切除性	多學科討論評估手術利弊
T4b (心臟、大血管、氣管)	不可切除	建議根治性化放療

3.2 內視鏡療法^[20]

- 內視鏡療法 (Endoscopic Therapies)：利用內視鏡複合式的金屬器械或探頭，達到將局部病灶切除或消融的效果。此方法對於極早期 (T1a 或 HGD) 的食道癌，可達到與開放術式手術相當的存活率，且保留了食道功能，大幅改善患者生活品質。

內視鏡切除術 (Endoscopic resection) - EMR 與 ESD 比較			
	內視鏡黏膜切除術 (EMR)	內視鏡黏膜下剝離術 (ESD)	內視鏡消融治療 (Endoscopic ablation)
切除方式	圈套器 	電刀 	包含射頻消融 (RFA) 或冷凍治療。
切除深度	食道黏膜層 (Mucosa) 與部分淺層黏膜下層 (Submucosa) 	食道黏膜層 (Mucosa) 與完整的黏膜下層 (Submucosa) 	
切除完整性	大病灶易碎片化，影響病理判斷。 	整塊切除率高，能完整移除大片病灶 	通常用於內視鏡切除術後處理剩餘的巴雷特食道組織，以預防異型增生復發。
病理分期精確度	若不完整，難以準確評估切緣 	提供完整組織樣本，早期癌精確分期最具價值 	
復發風險	較高 	較低，邊緣清除更徹底 	ESD整塊切除率優於EMR (對於鱗狀細胞癌)，能降低復發率。
併發症	手術時間短，併發症相對少 	手術時間長，風險含穿孔或食道狹窄 	
適用病灶	較小 (< 1.5 cm) 且侷限性 	較大 (> 2 cm)、位置難或深層侵犯 	
臨床地位	早期巴雷特食道症病灶或小型息肉 	早期食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 及特定腺癌標準微創療法 	

3.2.1 內視鏡切除術 (Endoscopic resection)

- 內視鏡黏膜切除術 (Endoscopic mucosal resection, EMR)：將溶液注射入黏膜下層，病灶隆起後以圈套器 (Snare) 套索。最後再以電燒方式切除被套索之病灶。同時避免對於深層組織的傷害。適用於侷限性病變。

- **內視鏡黏膜下剝離術 (Endoscopic submucosal dissection, ESD)**：術前使用內視鏡染色以確認邊緣後，利用電刀在病灶邊緣至少 5 mm 處進行點狀標記。隨後於標記點的黏膜下 (submucosa) 注射溶液，並使病灶變形。醫師再沿著標記點進行環狀切開，最後需在黏膜下間隙使用電刀，將整個病灶從固有肌層上剝離。
- **整塊切除率 (En-bloc resection rate) 比較**：由於 ESD 切除了病灶下完整的黏膜下層 (Submucosa)，對於鱗狀細胞癌，ESD 的整塊切除率優於 EMR，能降低復發率。

表 3.2.1 兩種內視鏡切除術比較

	內視鏡黏膜切除術 (EMR)	內視鏡黏膜下剝離術 (ESD)
切除方式	圈套器	電刀
切除深度	食道黏膜層 (Mucosa) 與部分淺層黏膜下層 (Submucosa)	食道黏膜層 (Mucosa) 與完整的黏膜下層 (Submucosa)
切除完整性	對於大病灶易產生碎片化切除，影響病理判斷。	整塊切除率高，能完整移除大片病灶
病理分期精確度	若切除不完整則難以準確評估切緣	能提供完整的組織樣本，對於早期癌的精確分期最具價值
復發風險	較高	較低，能達到更徹底的邊緣清除
併發症	手術時間短，併發症相對較少	手術時間較長，風險包含穿孔或食道狹窄
適用病灶	適用於較小 (< 1.5 cm) 且局限性的病變	適用於較大 (> 2 cm)、位置較難處理或可能涉及較深層侵犯的病灶
臨床地位	早期巴雷特食道症病灶或小型息肉	早期食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 及特定腺癌的標準微創療法

3.2.2 內視鏡消融治療 (Endoscopic ablation)：

- 包含射頻消融 (RFA) 或冷凍治療。通常用於內視鏡切除術後處理剩餘的巴雷特食道組織，以預防異型增生復發。

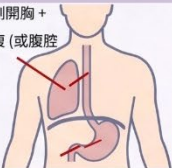
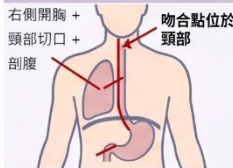
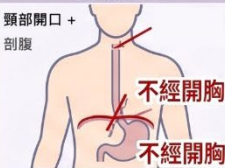
3.2.3 緩和性內視鏡療法

對於不可切除或復發的患者，內視鏡療法在緩解症狀上扮演關鍵角色。

- **自擴式金屬支架 (Self-expandable metallic stent, SEMS)**：能長期緩解患者吞嚥困難。但若患者未來仍有手術機會，應謹慎放置支架，以避免組織纖維化影響重建。
- **內視鏡擴張術**：對於良性或惡性狹窄，可使用 **Savary 擴張器** 或 **氣囊擴張術**，以短期緩解吞嚥困難。但需注意惡性組織擴張時的穿孔風險。
 - **Savary 擴張器**：採錐形漸寬設計的柔性擴張桿，在導線指引下通過狹窄段，利用桿身管徑的逐漸遞增，由淺入深地逐步撐開患部。
 - **氣囊擴張術**：將氣囊導管置入狹窄處，透過充氣產生的均勻徑向壓力，由內而外將管腔撐開，以達到擴張效果。

3.3 食道切除術式 (Esophagectomy)^[21]

食道切除術按照術後接合 (anastomosis) 之解剖位置分為三大類：

三大術式依接合解剖位置分類			微創技術與關鍵臨床試驗												
Ivor Lewis術式 (胸腔接合) 右側開胸 + 剖腹 (或腹腔鏡)  - 最常採用術式 - 適用中下段食道癌 - 吻合點位於胸腔 - 提供中下段食道與縱隔淋巴結視野 - 優點：胃充分游離、腹腔及縱隔淋巴清掃	McKeown術式 (頸部接合) 右側開胸 + 頸部切口 + 剖腹  - 適用上段食道癌 - 吻合點位於頸部 - 提供最廣泛全食道視野 - 提供更寬裕近端手術切緣	經食道裂孔術式 (Transhiatal Esophagectomy, 頸部接合) 頸部開口 + 剖腹  - 醫師透過橫膈膜裂孔與頸部鈍性分離 - 吻合點位於頸部 - 適用於體能較差或食道胃交界處(EGJ)腺癌 - 優點：避免開胸併發症 - 缺點：縱隔腔淋巴結清除範圍受限	 微創技術 (MIE / RAMIE) 微創技術 (MIE / RAMIE)，控節。MIE是主流 - 混合微創 (Hybrid MIE): 腹腔鏡 + 傳統開胸 - 機器人輔助 (RAMIE): 3D高畫質視野、精細操作 對喉返神經影響低、減少術後疼痛 <table><tr><td>Key 結果</td><td>院內肺部感染率：12% vs 34% (MIE更低) 3年總生存率(OS)：50.5% vs 40.4% (p>0.05)</td></tr><tr><td>結論</td><td>長期存活率相同，併發症顯著較少</td></tr></table> <table><tr><td>Key 結果</td><td>30天主要併發症：36% vs 64% (Hybrid更低) 5年總生存率(OS)：59% vs 47%</td></tr><tr><td>結論</td><td>Hybrid MIE 顯著降低重大併發症</td></tr></table> <table><tr><td>手術 結果</td><td>手術相關併發症：59% vs 80% (RAMIE更低，尤其肺部/心臟) 5年總生存率(OS)：41% vs 40% (p>0.05)</td></tr><tr><td>結論</td><td>RAMIE 降低整體手術併發症</td></tr></table>	Key 結果	院內肺部感染率：12% vs 34% (MIE更低) 3年總生存率(OS)：50.5% vs 40.4% (p>0.05)	結論	長期存活率相同，併發症顯著較少	Key 結果	30天主要併發症：36% vs 64% (Hybrid更低) 5年總生存率(OS)：59% vs 47%	結論	Hybrid MIE 顯著降低重大併發症	手術 結果	手術相關併發症：59% vs 80% (RAMIE更低，尤其肺部/心臟) 5年總生存率(OS)：41% vs 40% (p>0.05)	結論	RAMIE 降低整體手術併發症
Key 結果	院內肺部感染率：12% vs 34% (MIE更低) 3年總生存率(OS)：50.5% vs 40.4% (p>0.05)														
結論	長期存活率相同，併發症顯著較少														
Key 結果	30天主要併發症：36% vs 64% (Hybrid更低) 5年總生存率(OS)：59% vs 47%														
結論	Hybrid MIE 顯著降低重大併發症														
手術 結果	手術相關併發症：59% vs 80% (RAMIE更低，尤其肺部/心臟) 5年總生存率(OS)：41% vs 40% (p>0.05)														
結論	RAMIE 降低整體手術併發症														

- **Ivor Lewis 術式 (胸腔接合)**：手術切口處包含右側開胸 (或胸腔鏡) 加上剖腹 (或腹腔鏡)，並於胸腔內進行吻合，屬於最常採用的術式。該術式能提供中下段食道與縱隔腔淋巴結的極佳視野，吻合點位於胸腔。優點是能充分游離胃部並清掃腹腔及縱隔淋巴結，適用於中下段食道癌。
- **McKeown 術式 (頸部接合)**：手術切口處包含右側開胸 + 剖腹 + 頸部切口，並於頸部吻合。它提供了最廣泛的全食道視野，這使其適用於上段食道癌，且能提供更寬裕的近端手術切緣。
- **經食道裂孔術式 (Transhiatal Esophagectomy, 頸部接合)**：手術切口包含剖腹 (或腹腔鏡) 及頸部，不經開胸。醫師透過橫膈膜裂孔與頸部進行鈍性分離，其優點是避免了開胸

手術的併發症，但缺點是縱隔腔淋巴結清除範圍受限。對於體能狀態較差或食道胃交界處 (EGJ) 腺癌患者，這是一個較安全的替代療法。

3.3.1 微創與機器人輔助手術 (MIE and RAMIE)

相較於傳統開放式手術 (開胸&剖腹)，微創技術已成為現代食道癌手術的主流。

- **混合微創 (Hybrid minimally invasive esophagectomy, hybrid MIE)**：腹腔部分以腹腔鏡手術進行操作；而胸腔部手術則以傳統開胸手術完成。
- **機器人輔助 (Robotic assisted minimal invasive esophagectomy, RAMIE)**：以影像提供 3D 高畫質視野與精細操作，對喉返神經的影響可能較低，且能顯著減少術後疼痛。

以下所列的關鍵試驗結果，定義了微創手術的地位：

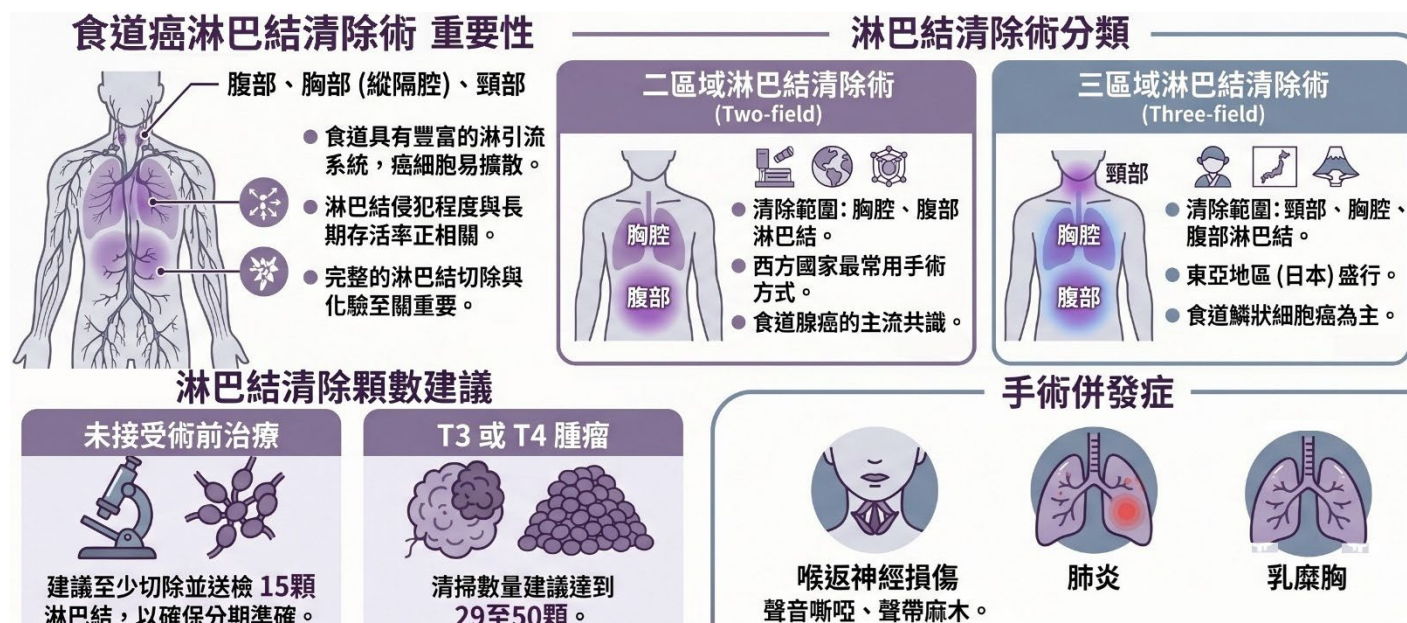
- **TIME 試驗**：證實微創食道切除術，能達到與開放式手術相同之長期存活率，且併發症顯著較少。^[22]
- **MIRO 試驗 (混合微創 vs. 傳統開放式)**：混合式微創顯著降低了重大併發症，且其 5 年生存率雖有改善趨勢，但未達統計顯著。^[23]
- **ROBOT 試驗 (RAMIE vs. 傳統開放式)**：機器人手術降低了整體手術併發症風險，其中肺部與心臟併發症顯著低於開放式手術。而兩者 5 年生存率相當。^[24]

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
MIE (胸腔鏡+腹腔鏡) vs. OE (開放手術)	Open-label RCT (TIME trial) ^[22]	115 名可切除食道癌患者	院內肺部感染率: 12% vs 34% (RR: 0.35; p=0.005)* 3 年 OS: 50.5% vs 40.4% (HR: 0.8; p=0.207)
Hybrid MIE vs. OE	第 III 期 open-label RCT (MIRO trial) ^[23]	207 名食道中下段腺癌/鱗癌患者	30 天內主要併發症: 36% vs. 64% (OR: 0.31; p=0.001)* 5 年 OS: 59% vs. 47% (HR: 0.71; 95%CI: 0.48-1.06)
RAMIE vs. OE	Open-label RCT (ROBOT trial) ^[24]	112 名可切除胸腔內食道癌患者	手術相關併發症: 59% vs 80% (RR: 0.74; p=0.02)* 5 年 OS: 41% vs 40% (p=0.827)

MIE: minimally invasive esophagectomy; OE: open transthoracic esophagectomy; OR: odds ratio; RAMIE: Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy; RCT: randomized controlled trial; RR: relative risk. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異。

3.4 淋巴結清除術 (Lymphadenectomy)

食道具有非常豐富的淋巴引流系統，這意味著癌細胞極易擴散至不同區域的淋巴結，包括腹部、胸部 (縱隔腔) 及頸部。淋巴結侵犯的程度與患者的長期存活率負相關，因此完整的淋巴結切除與化驗，對於病人的長期存活至關重要。



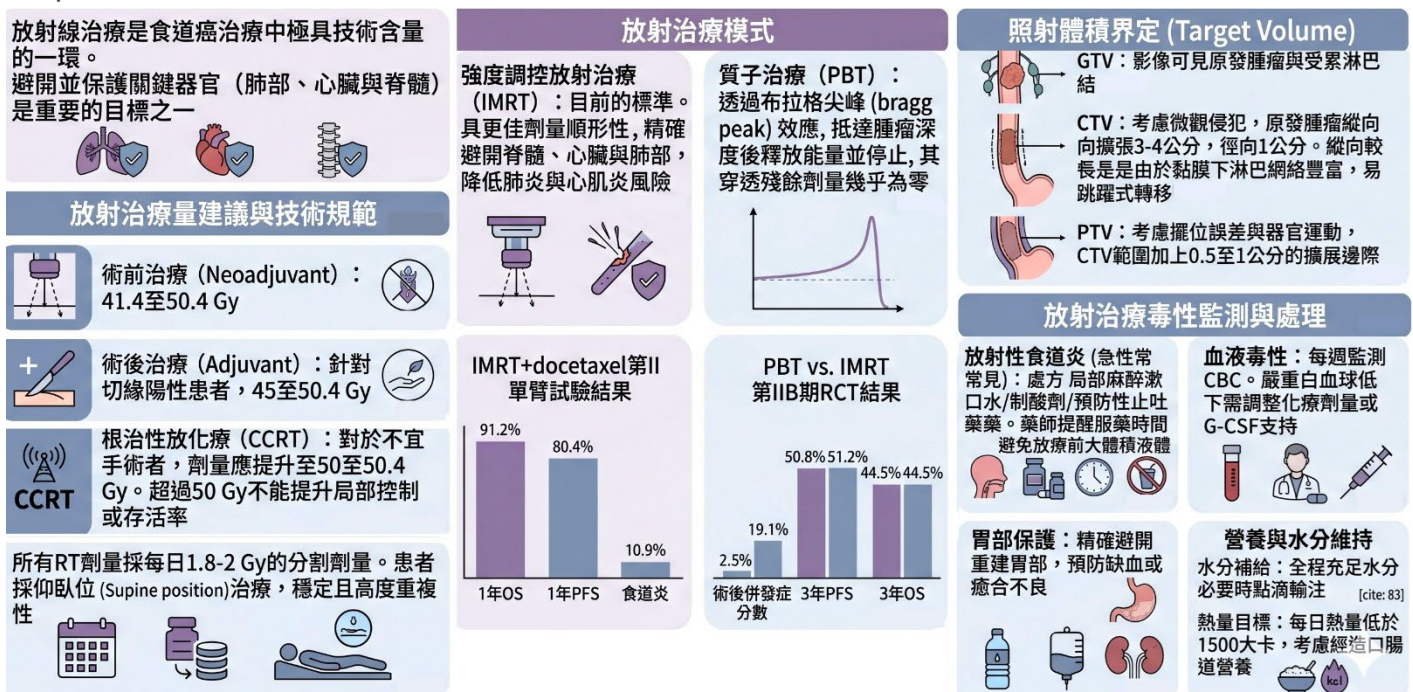
- 淋巴結清除術分類：
 - 二區域淋巴結清除術 (Two-field)：清除腹部與胸腔的淋巴結。這是西方國家最常用的手術方式，也是目前治療食道腺癌的主流共識。
 - 三區域淋巴結清除術 (Three-field)：清除範圍涵蓋腹部、胸腔及頸部。此法在東亞地區 (尤其是日本) 較為盛行，因該地區的患者多以食道鱗狀細胞癌為主。
- 淋巴結清除顆數：對於未接受術前治療的患者，建議至少切除並送檢 15 顆淋巴結以確保分期的準確。對於 T3 或 T4 腫瘤，清掃數量甚至可能需要達到 29 至 50 顆。
- 併發症：喉返神經損傷 (導致聲音嘶啞或聲帶麻痺)、肺炎、乳糜胸。

3.5 食道癌之放射治療

放射線治療是食道癌治療中極具技術含量的一環。由於食道周圍器官包括肺部、心臟與脊髓，避開並保護關鍵器官是放射治療重要的目標之一。

3.5.1 放射治療量建議與技術規範

- 術前治療 (Neoadjuvant)：建議劑量為 41.4 至 50.4Gy。
- 術後治療 (Adjuvant)：針對切緣陽性患者，建議劑量為 45 至 50.4Gy。
- 根治性放化療 (CCRT)：對於不宜手術者，劑量應提升至 50 至 50.4Gy。研究證實，超過 50 Gy 的劑量並不能進一步提升局部控制率或存活率。
- 給藥方式：所有 RT 劑量均應採每日 1.8-2 Gy 的分割劑量。建議患者採仰臥位 (Supine position) 治療，因為此姿勢通常更穩定且具高度重複性。



3.5.2 放射治療模式

- 強度調控放射治療 (Intensity modulated radiation therapy, IMRT) 為目前的標準放射模式。相較於三度空間順形放療 (3D-Conformal Radiation Therapy)，IMRT 具備更佳的劑量順形性，能更精確地避開脊髓、心臟與肺部，進而降低肺炎與心肌炎的風險。
- 質子治療 (Proton Beam Therapy, PBT)：透過布拉格峰 (bragg peak) 效應，質子束在抵達腫瘤深度後會釋放能量並立即停止，其後穿透之殘餘劑量幾乎為零。
 - 一項 IIb 期隨機試驗顯示，PBT 與 IMRT 相比，不良事件的風險與嚴重程度顯著較

低，且 3 年生存率相當。

表 3.5.2 放射治療模式相關試驗

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
CCRT (IMRT + docetaxel)	第 II 期單臂試驗 ^[25]	46 位淋巴結陽性食道鱗狀細胞癌患者	1 年 OS: 91.2% 1 年 PFS: 80.4% 食道炎: 10.9%
PBT vs. IMRT	第 IIB 期 RCT ^[26]	107 名局部晚期食道癌患者	術後併發症分數: 2.5% vs. 19.1%* 3 年 PFS: 50.8% vs. 51.2% 3 年 OS: 44.5% vs. 44.5%

CCRT: concurrent chemoradiotherapy; IMRT: intensity modulated radiation therapy; OS: median overall survival; PFS: progression-free survival; RCT: randomized controlled trial. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異。

3.5.3 照射體積界定 (Target Volume)

放療照射範圍體積之界定，應掌握以下目標原則：

- **腫瘤粗體積 (Gross Tumor Volume, GTV)**：影像可見的原發腫瘤與受累淋巴結。
- **臨床目標體積 (Clinical Target Volume, CTV)**：考慮微觀侵犯，通常為原發腫瘤位置縱向擴張 3-4 公分，徑向則擴張 1 公分。縱向目標長度較長，是由於食道具有豐富的黏膜下淋巴網絡，癌細胞容易沿著長軸進行跳躍式轉移。
- **治療計畫目標體積 (Planning Target Volume, PTV)**：考慮擺位誤差與器官運動，包含 CTV 範圍再加上 0.5 至 1 公分的擴展邊際。

3.5.4 放射治療毒性監測與處理

- **放射性食道炎**：這是最常見的急性副作用。住院醫師應處方局部麻醉漱口水或制酸劑或是預防性止吐藥。藥師需提醒患者注意服藥時間，避免在放療前立即攝入大體積液體。
- **血液毒性**：放療期間應每週監測 CBC。若出現嚴重白血球低下，藥師應建議調整化療劑量或給予 G-CSF 支持。
- **胃部保護**：對於計畫行胃管重建的患者，放射治療計畫應精確避開未受累的胃部區域，以預防術後胃管缺血或吻合口癒合不良。

營養與水分維持

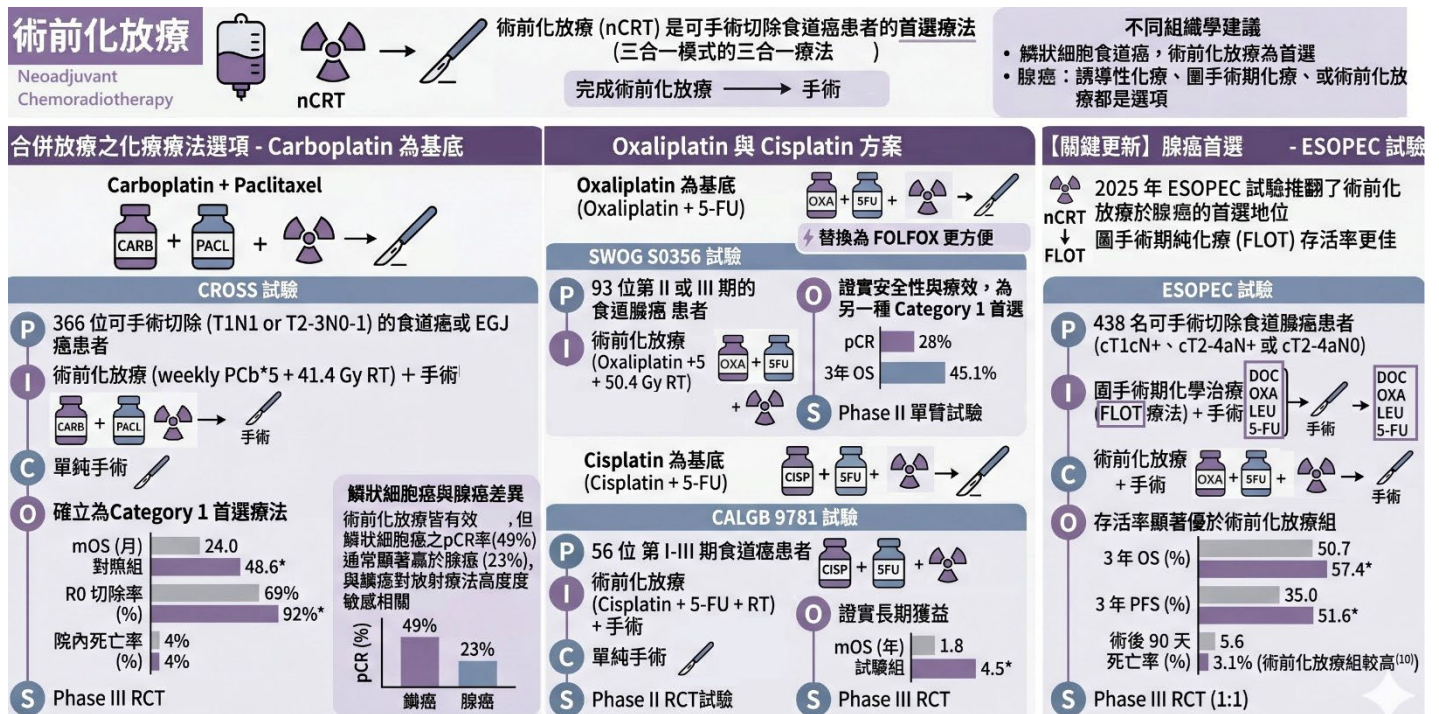
- **水分補給**：化放療全程需確保充足的水分補給，必要時進行點滴輸注，以預防腎損傷。
- **熱量目標**：若每日熱量攝取低於 1500 大卡，應立即考慮經造口給予腸道營養補給。

第四章、局部區域性食道癌之全身性治療

- 術前療法 (Neoadjuvant therapy)：針對局部區域性食道癌 (Loco-regional Disease)，單純的手術切除已不再是唯一的標準。術前療法結合化學治療與放射治療的綜合模式，已顯著提升了此類患者的長期生存率。
- 理論基礎：透過術前治療降低腫瘤分期 (Downstaging)，增加術後 R0 切除的機率，並提早清除循環中的微小轉移細胞。

4.1 術前化放療 (Neoadjuvant Chemoradiation Therapy)

- 術前化放療：為可手術切除 (Resectable) 之食道癌患者的首選療法。完成術前放化療後，接著需進行手術。此為三模組式的療法 (Tri-modality therapy)。
- 不同組織學之建議：
 - 鱗狀細胞食道癌：術前化放療為首選療法。
 - 腺癌：誘導性化療、圍手術期化療、或是術前放化療都是選項之一。



4.1.1 合併放療之化療療法選項

- 以 Carboplatin 為基底 (Carboplatin + Paclitaxel) 的術前放化療：CROSS 試驗比較可手術切除的食道癌或 EGJ 癌患者，術前是否接受術前放化療之效果。結果顯示，術前放

化療組中位數生存期達 48.6 個月，且顯著降低了區域復發率與腹膜轉移率。^[27]

- **試驗意義**：確立 **Carboplatin + Paclitaxel** 為術前化放療的 Category 1 首選療法。
- **鱗狀細胞癌之 pCR 率**：雖然術前放化療組對於鱗癌與腺癌皆有效，但鱗細胞癌患者的 pCR 率 (49%) 顯著高於腺癌 (23%)，這與鱗癌對放射療法具高度敏感性相關。
- **以 Oxaliplatin 為基底 (Oxaliplatin + 5-FU) 的術前放化療**：SWOG S0356 試驗證實了 Oxaliplatin + 5-FU 療法在術前放化療中的安全性與療效，為另一種 Category 1 首選。^[28] 另外 NCCN 指引提及替換為 FOLFOX 的施打方式，較原試驗之打法更為方便。
- **以 Cisplatin 為基底 (Cisplatin + 5-FU) 的術前放化療**：CALGB 9781 試驗證實了 Cisplatin + 5-FU 的術前放化療，相較於單純手術能達到長期獲益。然而此試驗樣本數較小，證據等級較低。^[29]
- **腺癌之建議**：2025 年 ESOPEC 試驗結果則挑戰了術前放化療於腺癌的首選地位。手術前後施打 FLOT 純化療療法，其存活率顯著優於術前放化療組。且術後 90 天死亡率於術前放化療組較高。^[30] (4.2 章將詳細提及)

表 4.1 術前放化療 (Neoadjuvant Chemoradiotherapy) 之關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
術前化放療 (weekly PCb*5 + 41.4 Gy RT) + 手術 vs. 單純手術	第 III 期 RCT (CROSS 試驗) ^[27] (1:1)	366 位可手術切除 (T1N1 or T2-3N0-1) 的食道癌或 EGJ 癌患者 (75%為腺癌, 25%為鱗狀上皮癌)	mOS: 48.6 vs. 24.0 個月 (HR: 0.68, p=0.003)* R0 切除率: 92% vs. 69% (p=0.001)* 院內死亡率: 4% vs. 4%
術前化放療 (Oxaliplatin + 5-FU + 50.4 Gy RT)	第 II 期單臂試驗 (SWOG S0356 試驗) ^[28]	93 位第 II 或 III 期的食道腺癌患者	pCR: 28% (95%CI: 19.1-38.2) 3 年 OS: 45.1%
術前化放療 (Cisplatin + 5-FU + RT) + 手術 vs. 單純手術	第 III 期 RCT (CALGB 9781 試驗) ^[29] (1:1)	56 位第 I-III 期食道癌患者	mOS: 4.5 vs. 1.8 年 (p=0.002)*
圍手術期化學治療	第 III 期 RCT	438 名可手術切除之食	3 年 OS: 57.4% vs. 50.7%

(FLOT 療法) + 手術 vs. 術前化放療 + 手術	(ESOPEC 試驗) ^[30] (1:1)	道腺癌患者 (cT1cN+、cT2-4aN+ 或 cT2-4aN0)	(HR: 0.70; p=0.01)* 3 年 PFS: 51.6% vs. 35.0% (HR: 0.66; 95%CI: 0.51-0.85)* 術後 90 天死亡率: 3.1% vs. 5.6%
Carboplatin + Paclitaxel 療法 (QW · 共五次)			
Paclitaxel 50 mg/m ² IV QW Carboplatin AUC 2 IV QW			
原始 Oxaliplatin + 5-FU 療法 (可替換為 FOLFOX)			
Oxaliplatin: 85 mg/m ² on D1, D15, D29 Fluorouracil: 150 mg/m ² /day CIF for 24-hrs on D8-D43 [替代性 FOLFOX] Q2W · 共兩療程 (較易施打) Oxaliplatin 85 mg/m ² IV on D1 Q2W Leucovorin 400 mg/m ² IV on D1 5-FU 400 mg/m ² IV bolus + 2400 mg/m ² CIF over 46H Q2W			
Cisplatin/5-FU 療法 (Week 1 & Week 5)			
Cisplatin: 100 mg/m ² IV QD on W1 & W5 5-FU: 1000 mg/m ² /day IV D1-D4 on W1 & W5			

mOS: median overall survival; PCb: carboplatin + paclitaxel; pCR: pathological complete response; PFS: progression-free survival; RCT: randomized controlled trial. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異

4.2 誘導化療 (Induction Chemotherapy)

- 誘導化療 (Induction Chemotherapy) 定義與適用性：於同步化放療之前施打。目前證據支持其應用於腺癌 (Adenocarcinoma)，並結合以 PET 為基礎的反應導向治療。
- 誘導化療之依據：
 - 解決遠端復發問題：由於術前同步放化療後合併手術，將有較高之遠端復發機會 (Distant relapse)，誘導化療能早期處理微小轉移病灶。
 - 克服耐受性瓶頸：患者在完成三重模式治療 (即放療+化療+手術) 後，通常對術後輔助化療的耐受性極差。

4.2.1 誘導化療之早期治療反應

- **MUNICON 試驗** 探討利用剛開始誘導治療 14 天後 PET 結果，作為早期預測指標。^[31]
 - PET 治療反應良好定義：如果病患在首次誘導化療 14 天後，PET 標準化攝取值 (SUV) 下降幅度 $\geq 35\%$ ，則預示著較好的病理反應與生存預後。
 - 反應不佳者 (SUV 下降幅度 $< 35\%$)：則建議停止誘導療法，轉而直接進行手術。
- 治療反應不佳患者更換療法之策略：CALGB 80803 試驗則利用 PET 反應來決定是否在放療期間更換化療療法 (本試驗於誘導療法 2 療程結束後追蹤 PET)。對於 PET 顯示對誘導化療無反應的患者中，更換療法 (如：從 FOLFOX 換成 Carboplatin/Paclitaxel) 可以將 pCR 比率提升至與反應者相當的水準。這強調了早期 PET 追蹤在個人化治療決策中的導航作用。^[32]



表 4.2.1 以 PET 評估早期治療反應之相關試驗

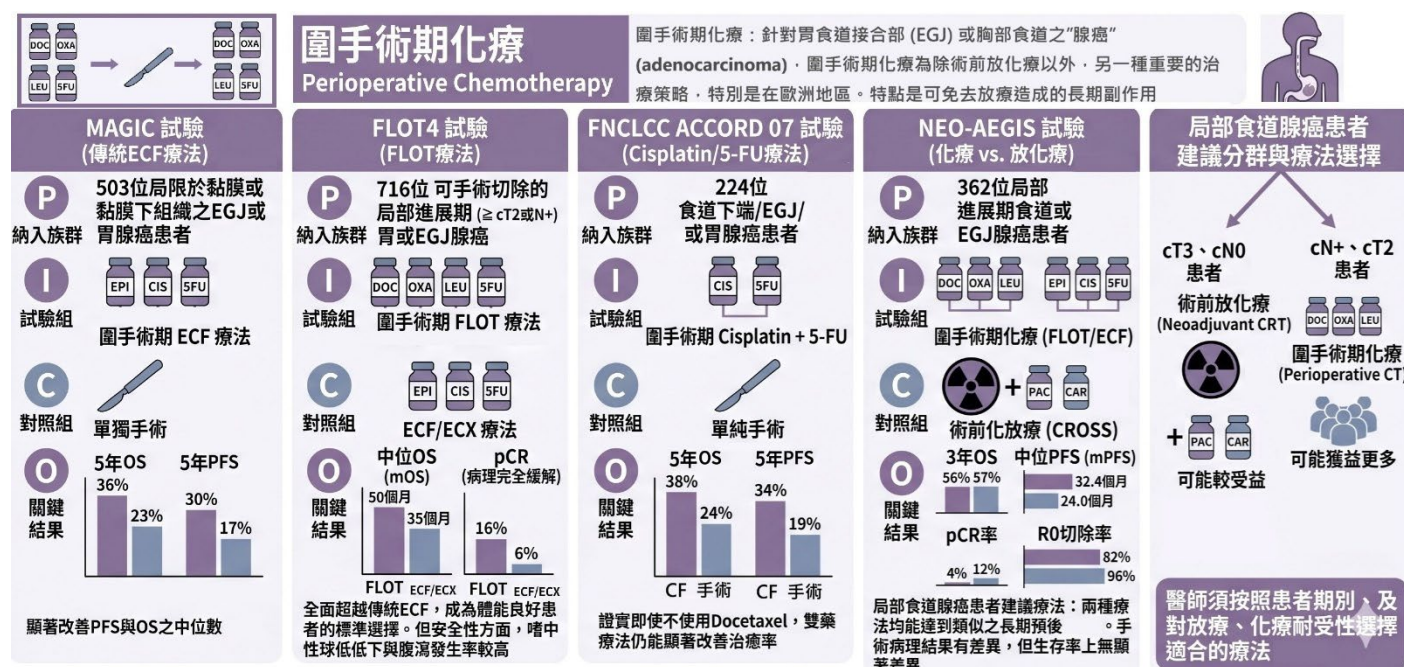
試驗方式	試驗設計	納入族群	關鍵結果
按照早期 PET 反應決定是否續用誘導化療	第 II 期試驗 (MUNICON) ^[31]	110 名局部晚期 EGJ 腺癌	反應率: 49% PET 有反應者 mOS: NR PET 無反應者 mOS: 25.8 個月
依誘導療法後 PET 反應決定	第 II 期 RCT (CALGB	241 名食道/EGJ 腺癌患者	FOLFOX 有反應者 pCR: 40.3% CP 有反應者 pCR: 14.1%

是否切換療法	80803) [32]		FOLFOX 無反應者換 CP 療法後之 pCR: 18.0% CP 療法無反應者換 FOLFOX 後之 pCR: 20.0%
--------	-------------	--	--

EGJ: esophagogastric junction; NR: not reached; pCR: pathological complete response; PET: positron emission tomography; RCT: randomized controlled trial.

4.3 圍手術期化療 (Perioperative Chemotherapy)

圍手術期化療：針對胃食道接合部 (EGJ) 或胸部食道之“腺癌” (adenocarcinoma)，圍手術期化療為除術前放化療 (Neoadjuvant chemoradiotherapy) 以外，另一種重要的治療策略，特別是在歐洲地區。特點是可免去放療造成的長期副作用。



- 傳統 ECF 療法：第三期 MAGIC 試驗，比較圍手術期 ECF 療法 (Epirubicin、Cisplatin、5-FU) 與單獨手術之治療效果，結果顯示 ECF 療法的加入，能顯著改善非轉移性第二期以上胃或 EGJ 腺癌患者的 PFS 與 OS 之中位數。[33]
- FLOT 療法：FLOT4 試驗比較圍手術期使用 FLOT 療法，與傳統 ECF 療法之療效差異。結果顯示 FLOT 療法全面超越了傳統的 ECF 療法，成為體能狀態良好患者的標準圍手術期選擇。但安全性方面，其嗜中性球低下與腹瀉發生率較高。對於年齡較大或體能較差的患者，通常優先選擇毒性較輕的 FOLFOX 療法。[34]
- Cisplatin/5-FU 療法：ACCORD 07 試驗證實即使不使用 Docetaxel，圍手術期給予

Cisplatin/5-FU 雙藥療法仍能顯著改善治癒率。^[35]

- **圍手術期化療之實證：NEO-AEGIS 試驗**比較局部食道腺癌患者使用術前放化療，或是圍手術期化療效果。^[36]
 - **手術病理結果有差異，但生存率上無顯著差異**：儘管圍術期化療組 pCR 與 R0 切除率顯著較低，但最終的生存數據卻與放化療組別高度相似。
 - **局部食道腺癌患者建議療法**：針對此類患者，兩種療法均能達到類似之長期預後。在分群分析中顯示，cT3、cN0 患者可能較受益於術前放化療；而 cN+、cT2 患者則可能在圍手術期化療中獲益更多。醫師須按照患者期別、及對放療、化療耐受性選擇適合的療法。

表 4.3 圍手術期化療之關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
圍手術期 ECF 療法 vs. 單獨手術	第 III 期 RCT (MAGIC 試驗) ^[33]	503 位局限於黏膜或黏膜下組織之 EGJ 或胃腺癌患者	5 年 OS: 36% vs. 23% (HR: 0.75; p=0.009)* 5 年 PFS: 30% vs. 17% (HR: 0.66; p<0.001)*
FLOT 療法 vs. ECF/ECX 療法	第 III 期 RCT (FLOT4 試驗) ^[34]	716 位可手術切除的局部進展期 (≥cT2 或 N+) 胃或 EGJ 腺癌	mOS: 50 vs. 35 個月 (HR: 0.77; 95%CI: 0.63-0.94)* pCR: 16% vs. 6% 因副作用住院率: 25% vs 26%
圍手術期 Cisplatin + 5-FU vs. 單純手術	第 III 期 RCT (FNCLCC ACCORD 07 試驗) ^[35]	224 位食道下端/EGJ/或胃腺癌患者	5 年 OS: 38% vs. 24% (HR: 0.69; p=0.02)* 5 年 PFS: 34% vs. 19% (HR: 0.65; p=0.003)*
圍手術期化療 (FLOT/ECF) vs. 術前放化療 (CROSS)	第 III 期 RCT (NEO-AEGIS 試驗) ^[36]	362 位局部進展期食道或 EGJ 腺癌患者	3 年 OS: 56% vs. 57% (HR: 1.03; p=0.82) mPFS: 32.4 vs. 24.0 個月 (HR: 0.89; p=0.41) pCR 率: 4% vs. 12% R0 切除率: 82% vs. 96%

ECF/ECX 療法劑量 (Q3W · 術前 3 週期 + 術後 3 週期)^[33]

Epirubicin: 50 mg/m² IV bolus on D1

Cisplatin: 60 mg/m² IV on D1

5-FU: 200 mg/m²/day CIF with portable infusion pump on D1-D21 or Capecitabine 625 mg/m² PO BID on D1-D21

FLOT 療法劑量 (Q2W · 術前 4 週期 + 術後 4 週期)^[34]

Docetaxel: 50 mg/m² IV on D1

Oxaliplatin: 85 mg/m² on D1

Leucovorin: 200 mg/m² on D1

5-FU: 2600 mg/m² CIF for 24-hrs on D1

Cisplatin/5-FU 療法劑量 (Q28D · 術前 2-3 療程 · 術後 3-4 療程)^[35]

Cisplatin: 100 mg/m² IV on D1

5-FU: 800 mg/m²/day CIF on D1-D5

EGJ: esophagogastric junction; HR: hazard ratio; OS: overall survival; pCR: pathological complete response; RCT: randomized controlled trial. *表示統計學上具顯著差異

4.4 手術後的輔助治療策略 (Adjuvant Therapy)

手術後的病理報告結果決定了
是否需追加輔助療法

1. 術後治療反應評估 (Modified Ryan 評分系統)



NCCN 指引建議使用此系統評估術後病理報告中
殘留癌細胞程度，判斷預後。

評分 (Grade)	病理報告表現	臨床意義
Score 0 (完全反應 CR)	無可見活性癌細胞 (含淋巴結)，pCR	最佳預後指標， 存活率最高
Score 1 (近乎完全反應 near CR)	僅見極少數單個或 小群癌細胞	預後良好
Score 2 (部分反應 PR)	癌細胞雖減少但 仍明顯存在	具復發風險
Score 3 (反應不佳/無反應)	廣泛殘餘癌組織， 無明顯退縮	預後最差

病理切片中若存有殘留腫瘤(腺癌或鱗癌)，均與
較短 OS 相關。
Acellular mucin pools 不應判定為殘餘腫瘤。

手術後的輔助治療策略 (Adjuvant Therapy)

2. 術後免疫輔助治療 (針對有殘留病灶者)

對於已接受術前化療且術後仍有殘留癌細胞
(residual disease) 者。此類患者缺乏有效的術
後輔助化療或放療。

CheckMate-577 試驗 (術後免疫療法)

P (納入族群)	794 位 II-III 期食道/EGJ 癌， 接受 CCRT 與手術後有殘留病灶
I (試驗組)	Nivolumab 240 mg IV Q2W， 持續一年或直到復發。 能將復發風險降低 31%。
C (對照組)	安慰劑
O (關鍵結果)	中位無病生存期 (mDFS) Nivolumab: 22.4 個月 安慰劑: 11.0 個月 HR: 0.69; p < 0.001. G3/4 AEs: 13% vs. 6%.

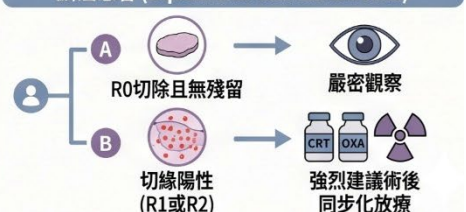
3. 針對未受術前治療患者的後續管理

腺癌患者 (Adenocarcinoma)
若術前未接受任何治療，應考慮術後輔助化療。

CLASSIC 試驗 (胃癌經驗)

P (納入族群)	1035 位 II-III 期胃癌，經根治性 D2 胃切除術
I (試驗組)	術後 8 週期 XELOX (Capecitabine + Oxaliplatin)
C (對照組)	無術後療法
O (關鍵結果)	3 年無病生存率 (3 年 DFS) XELOX: 74% 無術後療法: 59% HR: 0.56; p < 0.0001. G3/4 AEs: 56% vs. 6%.

鱗癌患者 (Squamous Cell Carcinoma)



4.4.1 術後治療反應評估：Modified Ryan 評分系統

對於接受過術前化放療 (Neoadjuvant chemoradiotherapy) 與手術的患者，NCCN 指引建議使用 **Modified Ryan 評分系統**，以評估手術後病理報告中，**殘留癌細胞的程度**。藉以判斷患者之預後。^[37]

- 病理切片中若存有殘留腫瘤，無論是腺癌或鱗狀細胞癌，均與較短的 OS 顯著相關。
- 放化療後產生病理上的 **Acellular mucin pools** 不應判定為殘餘腫瘤。
- 病理報告中的 0 分意涵：Complete response 即為臨床上追求的 pCR (pathological Complete Response)。達到 pCR 的患者，其五年存活率通常顯著高於其他評分。

評分 (Grade)	病理報告表現	臨床意義
Score 0	完全反應 (CR, complete response)：無可見活性癌細胞，包含淋巴結	最佳預後指標 存活率最高
Score 1	近乎完全反應 (near CR)：僅見極少數單個或小群癌細胞	預後良好
Score 2	部分反應 (Partial response)：癌細胞雖有減少但仍明顯存在	具復發風險
Score 3	反應不佳或無反應 (Poor or no response)：廣泛殘餘癌組織，無明顯退縮	預後最差

4.4.2 術後免疫輔助治療 (Adjuvant Immunotherapy)

- 術後輔助療法：對於已接受術前化放療患者，若手術後之病理報告中仍有殘留癌細胞 (residual disease)，臨床上缺乏有效的術後輔助化療或放療。
- 術後輔助免疫療法：CheckMate-577 試驗則證實於此類患者施打 Nivolumab，能將復發風險降低 31%。此療法建議劑量為 240 mg IV Q2W，持續治療長達一年或直到疾病復發。^[38]

4.4.3 針對未受術前治療患者的後續管理

- 腺癌患者：
 - 術後輔助化療 (Adjuvant Chemotherapy)：若手術前未接受任何術前治療，根據 CLASSIC 試驗中胃癌患者之經驗，應考慮術後給予 8 週期之 XELOX 輔助化療 (Capecitabine + Oxaliplatin)。^[39]

- **鱗癌患者**：對於 R0 切除且無殘留的患者，通常採取嚴密觀察。
 - 但若切緣陽性 (R1 或 R2)：則強烈建議進行術後同步化放療。

表 4.4 術後免疫輔助治療之關鍵試驗

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
術後 Nivolumab vs. 安慰劑	第 III 期 RCT (CheckMate-577 試驗) ^[38]	794 位第 II-III 期食道癌或胃食道交界處癌接受 CCRT 與手術後檢體中有殘留病理病灶	mDFS: 22.4 vs. 11.0 個月 (HR: 0.69; p < 0.001)* G3/4 AEs: 13% vs. 6%.
術後 XELOX vs. 無術後療法	第 II/III 期 RCT (CLASSIC 試驗) ^[39]	1035 位第 II-III 期胃癌患者經根治性 D2 胃切除術	3 年 DFS: 74% vs. 59% (HR: 0.56; p<0.0001)* G3/4 AEs: 56% vs. 6%.
Nivolumab 療法劑量 ^[38]			
Nivolumab: 240 mg Q2W*16 週，接著 480 mg Q4W			
XELOX 療法劑量 (限術前未接受治療。Q3W，術後 8 週期) ^[39]			
Capecitabine 1000 mg/m ² PO BID D1-D14			
Oxaliplatin: 130 mg/m ² IV on D1			

CCRT: concurrent chemoradiotherapy; G3/4 AEs: grade 3 or 4 adverse events; HR: hazard ratio; mDFS: median disease-free survival; RCT: randomized controlled trial.

*表示統計學上具顯著差異

4.5 根治性化放療 (Definitive Chemoradiation Therapy)

對於無法接受手術患者，根治性化放療 (Definitive Chemoradiation Therapy) 是唯一的治癒性療法。^[13]

根治性化放療

Definitive Chemoradiation



適應症與治療定位

對於無法接受手術患者，是唯一的治癒性療法。適應症包含：無法耐受手術、腫瘤侵犯氣管、大血管 (T4b)。

首選放化療法策略



Paclitaxel + Carboplatin 療法

鑑於CROSS試驗療效與安全性，NCCN指引建議為首選。回顧性比較顯示在總生存期、疾病特異性生存期、局部區域控制及症狀緩解優於Cisplatin+Irinotecan。



FOLFOX 療法

ACCORD17試驗顯示其與5-FU/Cisplatin之效果相當。

關鍵臨床試驗 (PICO架構與結果)

ACCORD17 試驗 (化療方案比較)



INT-0123 試驗 (放射治療劑量比較)



放射治療標準劑量建議：目前放療的標準劑量仍建議維持在 50-50.4 Gy。

- 根治性化放療適應症：
 - 無法耐受手術
 - 腫瘤侵犯氣管、大血管 (T4b)

4.5.1 根治性化放療療法

首選放化療法：Paclitaxel + Carboplatin 與 FOLFOX

- Paclitaxel + Carboplatin 療法**：鑑於 CROSS 試驗中術前同步放化療展現的療效與安全性，NCCN 指引亦建議此療法作為根治性同步放化療的首選。在一項回顧性比較中，針對無法切除的食道癌，此方案在總生存期、疾病特異性生存期、局部區域控制及症狀緩解方面均優於 Cisplatin + Irinotecan 療法。^[27]
- FOLFOX 療法**：ACCORD17 第三期試驗納入無法手術之食道癌患者，比較根治性放化療中，選擇 FOLFOX 或 5-FU/Cisplatin 之效果。結果顯示兩組的 PFS 中位數相當。^[40]

放射治療劑量：

- 在 INT-0123 試驗中，雖然嘗試過將放療劑量提高到 64.8 Gy，但與傳統的 50.4 Gy 放療劑量相比並未觀察到生存獲益，反而增加了毒性風險。因此目前放療的標準劑量仍建議維持在 50-50.4 Gy。^[41]

表 4.5 無法手術患者受根治性放化療之關鍵試驗

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
--------	------	------	------

FOLFOX*6 療程 + RT vs. (Cisplatin + 5-FU)*4 療程 + RT	第 III 期 RCT (ACCORD17 試驗) ^[40]	267 位第 I-IVa 期不適合手術之食道癌患者	mPFS: 9.7 vs. 9.4 個月 (HR: 0.93; p=0.64)
5-FU/Cisplatin + RT (64.8 Gy) vs. 5-FU/Cisplatin + RT (50.4 Gy)	第 II/III 期 RCT (INT-0123 試驗) ^[41]	236 位 T1-T4, N0/1 期不適合手術之食道癌患者	mOS: 13.0 vs. 18.1 個月 2 年 OS: 31% vs. 40%

HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; RCT: randomized controlled trial; RT: radiotherapy. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異.

第五章、晚期與轉移性食道癌之治療

5.1 第一線全身性治療

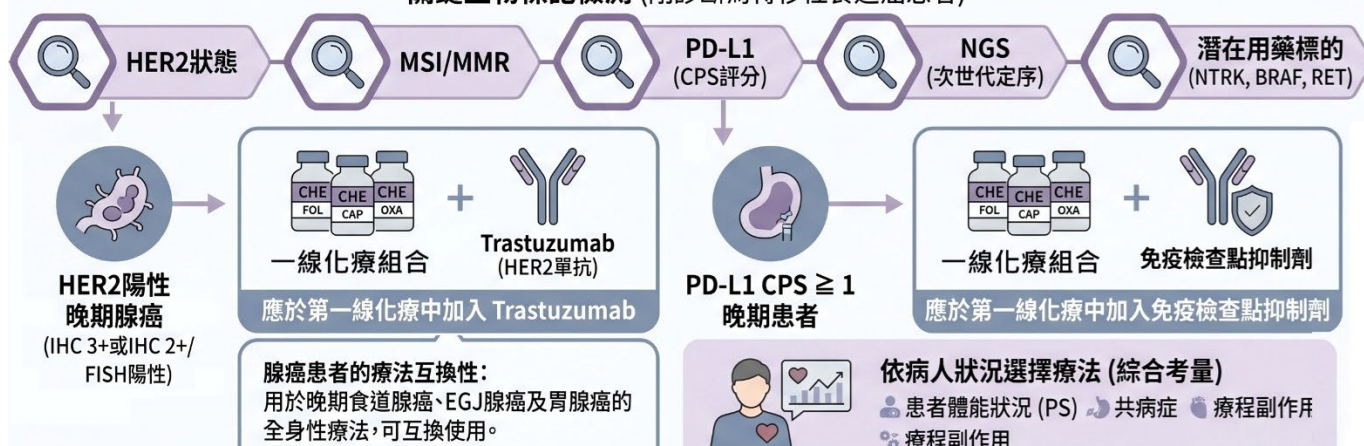
5.1.1 全身性治療原則^[13]

針對局部晚期不可切除或轉移性疾病，首選療法為全身性療法。

全身性治療原則 Systemic Therapy

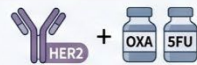
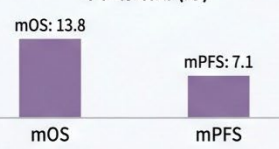
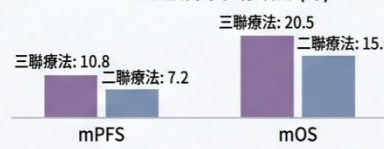
針對局部晚期不可切除或轉移性疾病，
首選療法為全身性療法。

關鍵生物標記檢測 (剛診斷為轉移性食道癌患者)



- 生物標記檢測：剛診斷為轉移性食道癌之患者，建議做以下檢測：HER2 狀態、MSI/MMR、PD-L1 (CPS 評分)、NGS (次世代定序) 及具潜在用藥之標的 (如：NTRK, BRAF, RET)。
 - HER2 陽性：針對 HER2 陽性 (IHC 3+、或 IHC 2+且 ISH/FISH 陽性) 的晚期腺癌，應於第一線化療中加入 Trastuzumab。
 - PD-L1 篩檢：對於 PD-L1 CPS ≥ 1 的晚期患者，應於第一線化療中加入免疫檢查點抑制劑。
- 腺癌患者的療法互換性：用於晚期食道腺癌、EGJ 腺癌及胃腺癌的全身性療法，可互換使用。
- 依病人狀況選擇療法：需綜合考量患者體能狀況 (PS)、共病症及療程副作用。

5.1.2 HER2 陽性腺癌

HER2過度表現定義  約12~20%食道腺癌細胞 (IHC 3+或IHC 2+/FISH+)	HER2陽性腺癌一線療法 (First-line Therapy for HER2-positive Adenocarcinoma)		
P (納入族群)	 594位 HER2陽性 晚期胃/EGJ腺癌患者	 45位 HER2陽性 晚期胃/EGJ腺癌	 698位 HER2陽性未經治療 晚期/轉移性EGJ腺癌
I (試驗組)	 +  Trastuzumab + 化療 (Cisplatin + 5-FU)	 +  Trastuzumab + XELOX (Capecitabine + Oxaliplatin)	 Pembrolizumab + Trastuzumab + 化療 (Oxaliplatin + 5-FU)
C (對照組)	 化療 (Cisplatin + 5-FU)	N/A (單臂試驗)	 Trastuzumab + 化療 (Oxaliplatin + 5-FU)
O (關鍵結果)	中位存活期 (月)  Trastuzumab+化療: 13.8 化療: 11.1 mOS Trastuzumab+化療: 6.7 化療: 5.5 mPFS 顯著延長存活期，嚴重副作用兩組相當 (G3/4 AEs: 68% vs. 68%)。	中位存活期 (月)  mOS: 13.8 mPFS: 7.1 證實XELOX亦可選用，OS中位數與ToGA相近。	CPS ≥ 1 次族群中位存活期 (月)  三聯療法: 10.8 二聯療法: 7.2 mPFS 三聯療法: 20.5 二聯療法: 15.6 mOS 全族群未達顯著差異。三聯療法僅適用於PD-L1 CPS ≥ 1 且HER2陽性患者，其存活率中位數顯著優於二聯療法。

- **Trastuzumab + 化療**：約 12~20%食道腺癌細胞有 HER2 過度表現 (IHC 3+ 或 IHC 2+/FISH+)。ToGA 試驗證實，對於 HER2 陽性之胃腺癌/EGJ 腺癌患者，化療合併 Trastuzumab 相較於單獨使用化療，能顯著延長存活期。且兩組的嚴重副作用相當。^[42]
 - **化療選擇**：與 Trastuzumab 合併使用之化療，除了 Cisplatin/5-FU、FOLFOX 外，亦可選用 XELOX。該療法的效果在第二期 HERXO 試驗被證實，且其 OS 中位數並與 ToGA 試驗相近。^[43]
- **Pembrolizumab + Trastuzumab + 化療**：KEYNOTE-811 試驗納入尚未治療之 HER2 陽性患者，並隨機分派到接受二聯療法 (Trastuzumab + 化療)，或三聯療法 (Pembrolizumab + Trastuzumab + 化療)。分群分析顯示，針對 PD-L1 CPS ≥ 1 的 HER2 陽性患者，三聯療法之存活率中位數顯著優於二聯療法；然而全族群並未達到顯著差異。^[44]
 因此三聯療法僅適用於 PD-L1 CPS ≥ 1 且 HER2 陽性患者。

表 5.1.2 HER2 陽性腺癌建議之全身性療法

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
Trastuzumab + 化療 (Cisplatin + 5-FU)	第 III 期 RCT (ToGA 試)	594 位 HER2 陽性 晚期胃腺癌或 EGJ	mOS: 13.8 vs. 11.1 個月 (HR: 0.74; p=0.046)*

FU) vs. 化療 (Cisplatin + 5-FU)	驗) ^[42]	腺癌患者	mPFS: 6.7 vs. 5.5 個月 (HR: 0.71; p=0.0002)* G3/4 AEs: 68% vs. 68%
Trastuzumab + XELOX (Capecitabine + Oxaliplatin)	第 II 期試驗 (HERXO 試驗) ^[43]	45 位 HER2 陽性晚期胃腺癌或 EGJ 腺癌	mOS: 13.8 個月 mPFS: 7.1 個月
Pembrolizumab + Trastuzumab + 化療 (Oxaliplatin + 5-FU) vs. Trastuzumab + 化療 (Oxaliplatin + 5-FU)	第 III 期 RCT (KEYNOTE-811 試驗) ^[44]	698 位 HER2 陽性未經治療的晚期或轉移性 EGJ 腺癌患者	mPFS: 10.0 vs. 8.1 個月 (HR: 0.72; p=0.0002)* mOS: 20.0 vs. 16.9 個月 (HR: 0.87; p=0.084) [CPS ≥ 1 次族群分析] mPFS: 10.8 vs. 7.2 個月 (HR: 0.70, 95% CI: 0.58-0.85)* mOS: 20.5 vs. 15.6 個月 (HR: 0.79 (0.64-0.98)*)

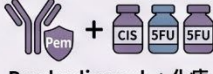
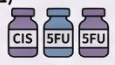
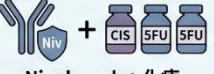
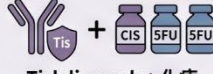
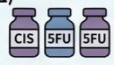
CPS: combined positive score; EGJ: esophagogastric junction; HR: hazard ratio; G3/4 AEs: grade 3-4 adverse events; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; pCR: pathological complete response; RCT: randomized controlled trial. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異

5.1.3 HER2 陰性疾病

- 對於 HER2 陰性病患，免疫療法已成為標準選擇之一。但建議等級取決於組織學型態與 PD-L1 CPS 評分高低。
- 對於 MSI-H/dMMR 患者：無須看 CPS 表現高低，即可選擇單獨使用免疫療法，如 pembrolizumab 或是 nivolumab。這是不限癌種 (Tumor-agnostic) 的適應症。或是可使用免疫療法加上化療。^[13]
- 而對於 CLDN18.2 陽性患者，Anti-CLDN18.2 單株抗體-zolbetuximab，與化療之合併療法為另一項治療選擇。

鱗狀食道癌患者建議療法：

HER2陰性鱗狀食道癌患者之第一線療法

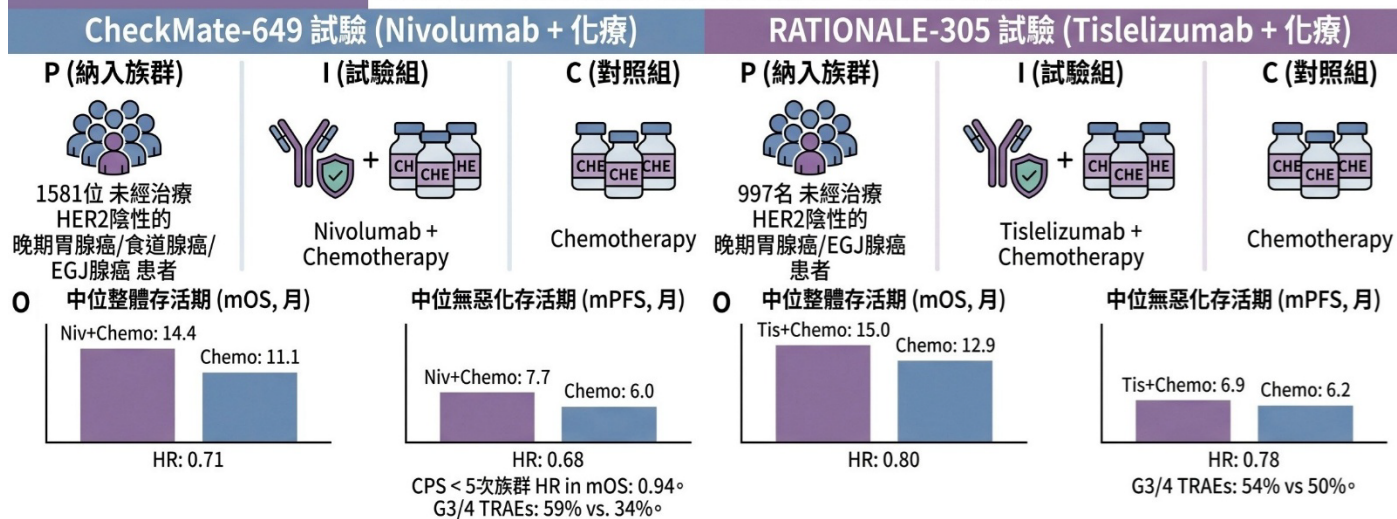
通用原則 (General Principles)	KEYNOTE-590 試驗 (Pembrolizumab + 化療)	CheckMate-648 試驗 (Nivolumab + 化療)	RATIONALE-306 試驗 (Tislelizumab + 化療)	CheckMate-648 試驗 (雙免疫療法 - 無化療)
 CPS評分 組織學型態 對於HER2陰性病患，免疫療法已成為標準選擇之一。但建議等級取決於組織學型態與PD-L1 CPS評分高低。  鱗狀食道癌患者建議療法： 免疫療法合併化療 (限CPS ≥ 1)。	P (納入族群) 749位 未經治療的晚期食道癌 (鱗狀次族群分析) I (試驗組)  Pembrolizumab + 化療 C (對照組)  化療 O (關鍵結果) 中位存活期 (mOS, 月) Pem+化療: 12.6 化療: 9.8 HR: 0.72 美國FDA適應症僅限 CPS ≥ 1之患者。	P (納入族群) 970位 未經治療的晚期食道鱗狀細胞癌 (PD-L1 CPS ≥ 1%次族群) I (試驗組)  Nivolumab + 化療 C (對照組)  化療 O (關鍵結果) 中位存活期 (mOS, 月) Niv+化療: 15.4 化療: 9.1 HR: 0.54 適應症限 CPS ≥ 1之患者。	P (納入族群) 649名 未經治療的晚期食道鱗狀細胞癌 I (試驗組)  Tislelizumab + 化療 C (對照組)  化療 O (關鍵結果) 中位存活期 (mOS, 月) Tis+化療: 17.2 化療: 10.6 HR: 0.66 適應症限 CPS ≥ 1之患者。	P (納入族群) 970位 未經治療的晚期食道鱗狀細胞癌 (PD-L1 CPS ≥ 1%次族群) I (試驗組)  Nivolumab + Ipilimumab (Chemo-free) C (對照組)  化療 O (關鍵結果) 中位存活期 (mOS, 月) Niv+Ipi: 13.7 化療: 9.1 HR: 0.64 特別適用於體能無法耐受化療的患者。

- 免疫療法合併化療 (限 CPS ≥ 1) :
 - **Pembrolizumab + 化療** : KEYNOTE-590 試驗證實於局部晚期或轉移性食道癌患者，給予 Pembrolizumab 加上化療，相較於單獨化療能顯著延長存活期。然而後續分群分析顯示，CPS 分數 < 10 之次族群中，存活期並無顯著差異，且所有收案族群中 CPS ≥ 1 之患者佔 87%，因此美國 FDA 適應症僅限於 CPS ≥ 1 之患者。^[45]
 - **Nivolumab + 化療** : CheckMate-648 試驗則證實這群患者使用 Nivolumab 加上化療，相較於單獨化療組均能顯著延長存活期。然而其適應症同樣僅限 CPS ≥ 1 之患者。^[46]
 - **Tislelizumab + 化療** : 同上述兩藥，新的 PD-1 單株抗體 Tislelizumab 也完成了同類族群的 RCT 試驗。RATIONALE-306 試驗證實 Tislelizumab 加上化療，相較於單獨化療組均能顯著延長存活期。其適應症同樣限制在 CPS ≥ 1 之患者。^[47]
- **Nivolumab + Ipilimumab (雙免疫療法)** : CheckMate-648 試驗納入局部晚期或轉移性鱗狀食道癌患者，並分為三組，一組為 Nivolumab 與化療合併療法；一組為無化療的雙免疫療法 (Nivolumab + ipilimumab)；一組為傳統化療。結果顯示前兩組的存活率中位數，均顯著優於單純化療組別。此試驗證實無化療 (Chemo-free) 療法於鱗狀食道癌患者之效果，特別是對於體能無法耐受化療的患者。^[46]

腺癌患者建議之免疫療法 (限 CPS ≥ 1) :

HER2陰性食道腺癌患者 第一線療法

CheckMate 649試驗證實Nivolumab+化療顯著延長存活期
對於CPS ≥ 5患者獲益最顯著(Category 1建議)；CPS 1-4患者獲益較不顯著(Category 2B建議)
RATIONALE-305試驗亦證實Tislelizumab+化療之顯著療效。



- **Nivolumab + 化療**：CheckMate 649 試驗證實，腺癌患者第一線使用 Nivolumab 加上化療，相較於單獨化療能顯著延長存活期。對於 CPS ≥ 5 之患者，免疫治療獲益程度最為顯著 (Category 1 建議)。然而對於 CPS 1-4 的腺癌患者，免疫療法獲益較不顯著 (Category 2B 建議)。^[48]
- **Tislelizumab + 化療**：RATIONALE-305 試驗同 RATIONALE-306 試驗，則是證實 Tislelizumab 合併化療在食道腺癌之顯著療效。^[49]

MSI-H/dMMR 患者：

- KEYNOTE-158 與 GARNET 試驗分別證實，於 MSI-H/dMMR 患者，Pembrolizumab 或 Dostarlimab 單藥療法之療效，不分癌種能達到 3-4 成之客觀緩解率。^{[50][51]}

CLDN18.2 陽性腺癌患者：

- **Zolbetuximab 合併化療**：SPOTLIGHT 與 GLOW 兩項三期 RCT，分別證實了 Zolbetuximab 與不同種化療合併之治療效果。結果顯示 Zolbetuximab 的加入能顯著延長 OS、PFS 中位數。然而兩試驗中實驗組患者停藥的最常見原因為噁心與嘔吐，故根據 NCCN 指引，zolbetuximab 被列為少見的高致吐性單株抗體，須給與對應之止吐療法。^{[52][53]}

表 5.1.3 HER2 陰性患者建議之全身性療法關鍵試驗

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Pembrolizumab	第 III 期 RCT	749 位未經治療	mOS: 12.4 vs. 9.8 個月 (HR:

+ Chemotherapy vs. Chemotherapy	(KEYNOTE- 590 試驗) (1:1) ^[45]	的晚期食道癌 /Siewert I EGJ 癌 患者 (無論 CPS 分數)	0.73; p<0.0001)* [鱗癌次族群] mOS: 12.6 vs. 9.8 個月 (HR: 0.72; p=0.0006)*
Nivolumab + Chemotherapy vs. Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapy	第 III 期 RCT (CheckMate- 648 試驗) (1:1:1) ^[46]	970 位未經治療 的晚期食道鱗狀 細胞癌	mOS: 13.2 vs. 12.7 vs. 10.7 (HR: 0.74; p=0.002. HR: 0.78; p=0.01)* [PD-L1 CPS > 1%次組群] mOS: 15.4 vs. 13.7 vs. 9.1 個月 (HR: 0.54; p<0.001. HR: 0.64, p=0.001)* G3/4 TRAEs: 47% vs. 32% vs. 36%
Tislelizumab + Chemotherapy vs. Chemotherapy	第 III 期 RCT (RATIONALE- 306 試驗) ^[47]	649 名未經治療 的晚期食道鱗狀 細胞癌	mOS: 17.2 vs. 10.6 個月 (HR: 0.66; p < 0.0001)* mPFS: 7.3 vs. 5.6 個月 (HR: 0.62; p<0.0001)* G3/4 TRAEs: 31% vs. 33%
Nivolumab + Chemotherapy vs. Chemotherapy	第 III 期 RCT (CheckMate- 649 試驗) (1:1) ^[48]	1581 位未經治療 HER2 陰性的晚期 胃腺癌/食道腺癌 /EGJ 腺癌患者	[主要族群 CPS ≥ 5] mOS: 14.4 vs. 11.1 個月 (HR: 0.71; p<0.0001)* mPFS: 7.7 vs. 6.0 個月 (HR: 0.68; p<0.0001)* G3/4 TRAEs: 59% vs. 34% [CPS < 5 次族群] HR in mOS: 0.94
Tislelizumab + Chemotherapy vs. Chemotherapy	第 III 期 RCT (RATIONALE- 305 試驗) ^[49]	997 名未經治療 HER2 陰性的晚期 胃腺癌/EGJ 腺癌 患者	mOS: 15.0 vs. 12.9 個月 (HR: 0.80; p=0.001)* mPFS: 6.9 vs. 6.2 個月 (HR: 0.78; 95% CI: 0.67-0.90)*

			G3/4 TRAEs: 54% vs 50%
限 dMMR/MSI-H 食道癌患者			
Pembrolizumab	第 II 期單臂試驗 (KEYNOTE-158 試驗) ^[50]	233 位 MSI-H/ dMMR 轉移性固 體腫瘤患者	ORR: 34.3% mPFS: 4.1 個月 mOS: 23.5 個月
Dostarlimab	第 I/II 期單臂 試驗 (GARNET 試 驗) ^[51]	327 位 dMMR/ MSI-H/或 POLE 突變固體腫瘤患 者	ORR: 44.0% mPFS: 6.9 個月
限 CLDN18.2 陽性食道腺癌患者			
Zolbetuximab + mFOLFOX6 vs. Placebo + mFOLFOX6	第 III 期 RCT (SPOTLIGHT 試驗) (1:1) ^[52]	565 位 HER 陰性 CLDN18.2 陽性 胃腺癌/EGJ 腺癌	mPFS: 10.6 vs 8.7 個月 (HR: 0.75, P: 0.0066)* mOS: 18.2 vs 15.5 個月* G≥3 TRAEs: 87% vs 78%
Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	第 III 期 RCT (GLOW 試驗) (1:1) ^[53]	507 位 HER 陰性 CLDN18.2 陽性 胃腺癌/EGJ 腺癌	mPFS: 8.21 vs 6.80 個月 (HR: 0.697, p=0.0007)* mOS: 14.39 months vs 12.16 個月* G≥3 TRAEs: 72.8% vs 69.9%
各免疫療法與標靶劑量			
Trastuzumab: LD 8 mg/kg IV on cycle 1, followed by 6 mg/kg IV Q3W Nivolumab: 240 mg IV Q2W Pembrolizumab: 200 mg IV Q3W Tislelizumab: 200 mg IV Q2W Dostarlimab: 500 mg IV Q3W*4 doses, then 1000 mg IV Q6W Zolbetuximab: LD 800 mg IV on cycle 1, followed by 600 mg IV Q3W			

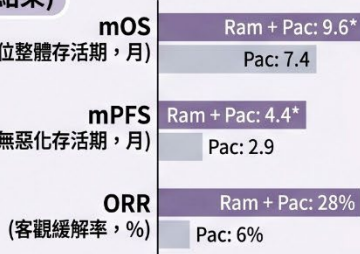
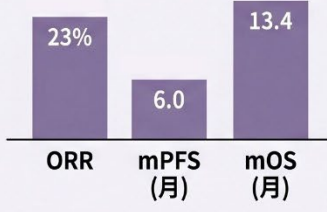
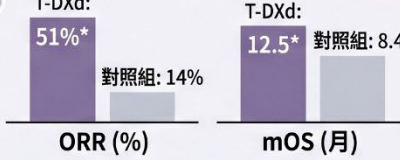
CPS: combined positive score; EGJ: esophagogastric junction; HR: hazard ratio; G≥3 TRAEs: treatment-related adverse events with grade ≥ 3; LD: loading-dose; mOS:

median overall survival; ORR: objective response rate; mPFS: median progression-free survival. RCT: randomized controlled trial; *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異

5.2 第二線及後續治療

- 當一線治療失效後，需考量先前用藥史與副作用 (如神經病變)，綜合評估後決定合適的二線療法。

5.2.1 腺癌二線治療

標準二線選擇		無法耐受神經毒性患者之替代方案	限 HER2 陽性腺癌患者之二線治療
Ramucirumab + Paclitaxel 		Ramucirumab + FOLFIRI 	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 
P (患者)	RAINBOW 試驗 (第III期 RCT) • 665位一線化療後復發之晚期胃或EGJ腺癌患者	P 回顧性文獻 (Samuel 等人研究) • 29位食道腺癌/胃腺癌患者	P DESTINY-Gastric01 試驗 (第II期試驗) • 188位曾接受過含 Trastuzumab 療法後復發之 HER2 陽性晚期腺癌
I (介入)	Ramucirumab + Paclitaxel	I Ramucirumab + FOLFIRI	I T-DXd
C (對照)	Paclitaxel	C	C 醫師自選化療 (Paclitaxel 或 Irinotecan)
O (結果)	 能顯著延長生存期	 安全且有效的替代化療	 • 改寫了二線療法的選擇，能達到一半以上的高反應率 重要注意事項：需注意間質性肺炎的相關症狀 (如發燒、咳嗽或呼吸困難)，並盡早治療

- Ramucirumab + Paclitaxel**：RAINBOW 試驗納入一線化療後復發之晚期胃或 EGJ 腺癌患者，結果顯示 Ramucirumab + Paclitaxel 之組合療法，相較於 Paclitaxel 單藥療法能顯著延長生存期。此療法是晚期腺癌的標準二線選擇 (Category 1)。^[54]
- Ramucirumab + FOLFIRI**：在回溯性研究結果中，此組合療法之 ORR 為 23%，而 mPFS 為 6 個月。對於無法耐受神經毒性的患者，FOLFIRI 為安全且有效的替代化療。^[55]

限 HER2 陽性之腺癌患者二線治療：

- Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)**：在 HER2 陽性胃癌領域中，以往除了一線的 Trastuzumab 之外，沒有任何針對 HER2 的標靶藥物能帶來顯著獲益。直到 T-DXd 的出現改寫了此類患者二線療法的選擇。在 DESTINY-Gastric01 試驗中顯示，二線使用 T-

DXd 能達到 ORR 一半以上的高反應率。但需注意間質性肺炎的相關症狀 (如發燒、咳嗽或呼吸困難)，並盡早治療。^[56]

表 5.2.1 腺癌二線療法之關鍵試驗

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
Ramucirumab + Paclitaxel vs. Paclitaxel	第 III 期 RCT (RAINBOW 試驗) ^[54]	665 位一線化療後復發之晚期胃或 EGJ 腺癌患者	mOS: 9.6 vs. 7.4 個月 (HR: 0.807; p=0.017)* mPFS: 4.4 vs. 2.9 個月 (HR: 0.635; p<0.0001)* ORR: 28% vs 6%
Ramucirumab + FOLFIRI	回顧性文獻 (Samuel 等人研究) ^[55]	29 位食道腺癌/胃腺癌患者	ORR: 23% mPFS: 6.0 個月 mOS: 13.4 個月
T-DXd vs. 醫師自選化療 (Paclitaxel 或 Irinotecan)	第 II 期試驗 (DESTINY-Gastric01 試驗) ^[56]	188 位曾接受過含 Trastuzumab 療法後復發之 HER2 陽性晚期腺癌	ORR: 51% vs 14% (p < 0.001)* mOS: 12.5 vs 8.4 個月 (HR: 0.59; p=0.01)*
食道腺癌二線療法藥物劑量			
Ramucirumab: 5 mg/kg on D1, D15 (28-days cycle)			
Paclitaxel: 80 mg/m2 on D1, D8, D15 (28-days cycle)			
Trastuzumab deruxtecan: 6.4 mg/kg IV Q3W			

EGJ: esophagogastric junction; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; ORR: objective response rate; mPFS: median progression-free survival. RCT: randomized controlled trial; T-DXd: trastuzumab deruxtecan. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異.

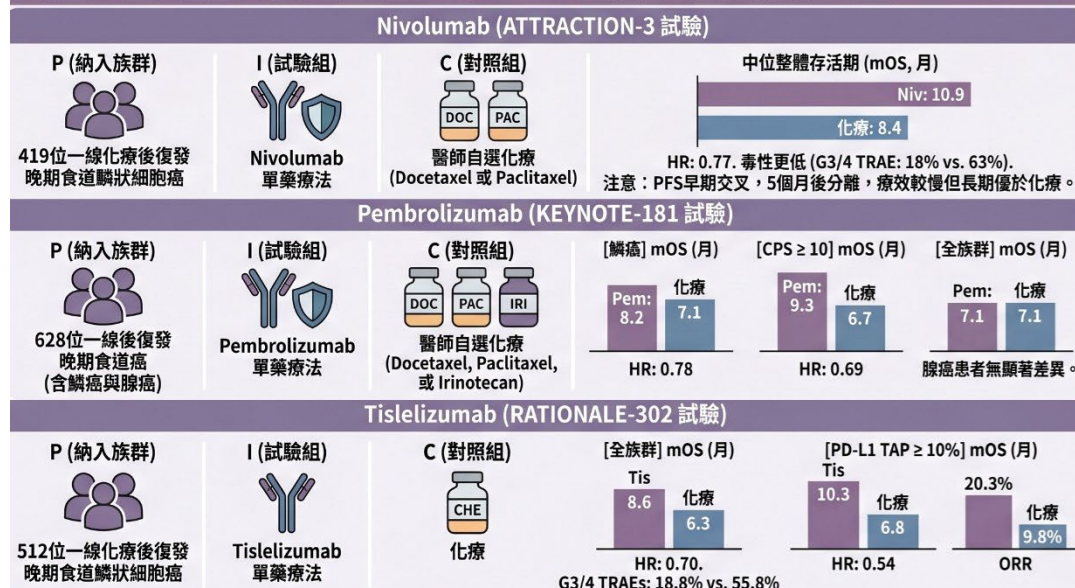
5.2.2 食道鱗狀細胞癌二線治療

食道鱗狀細胞癌二線治療

對於先前未使用過免疫療法之患者

首選單藥免疫療法

對於一線療法已使用過
免疫療法之患者



首選單藥化療

可考慮使用:



- **Nivolumab 單藥療法**: ATTRACTION-3 試驗證實對於復發後的晚期食道鱗狀細胞癌, Nivolumab 單藥療法優於傳統 Taxane 類化療, 中位生存期 10.9 個月且毒性更低, 是鱗癌二線的首選推薦。[57]
然而須注意此試驗中的 PFS 早期出現交叉, 並在 5 個月後呈現持續分離。此結果表示免疫單藥療法的效果較慢, 但時間拉長至近半年, 其療效會優於二線化療。
- **Pembrolizumab 單藥療法**: 在 KEYNOTE-181 試驗中 Pembrolizumab 相較於單藥化療, 對於 CPS ≥ 10 或是鱗癌患者顯示出顯著優勢。至於在分群分析中, 腺癌患者對於兩組的效果無顯著差異。[58]
- **Tislelizumab 單藥療法**: RATIONALE-302 試驗亦證實於此類患者復發後, 使用 Tislelizumab 相較於單藥化療, 能顯著延長存活期中位數。[59]

對於一線療法已使用過免疫療法之患者: 首選單藥化療。

- 可考慮使用 Docetaxel、Paclitaxel、或 Irinotecan 單藥療法。[13]

表 5.2.2 食道鱗狀細胞癌二線療法之關鍵試驗

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
Nivolumab vs. 醫師自選化療 (Docetaxel or	第 III 期 RCT (ATTRACTI ON-3 試驗)	419 位經一線化療後復發之晚期食道鱗狀細胞癌	mOS: 10.9 vs. 8.4 個月 (HR: 0.77; p=0.019)* 12 個月 PFS: 12% vs. 7%

Paclitaxel)	(1:1) ^[57]		G3/4 TRAE: 18% vs. 63%
Pembrolizumab vs. 醫師自選化療 (Docetaxel or Paclitaxel or Irinotecan)	第 III 期 RCT (KEYNOTE- 181 試 驗)(1:1) ^[58]	628 位經一線療法 後復發之晚期食 道癌 (包括鱗狀細 胞癌與腺癌)	[鱗狀細胞癌患者] mOS: 8.2 vs. 7.1 個月 (HR: 0.78; p=0.0095)* [CPS ≥ 10 患者] mOS: 9.3 vs. 6.7 個月 (HR: 0.69; p=0.0074)* [全族群] mOS: 7.1 vs. 7.1 個月
Tislelizumab vs. Chemotherapy	第 III 期 RCT (RATIONAL E-302 試 驗)(1:1) ^[59]	512 位經一線化療 後復發之晚期食 道鱗狀細胞癌	mOS: 8.6 vs. 6.3 個月 (HR: 0.70; p=0.0001)* ORR: 20.3% vs. 9.8% G3/4 TRAEs: 18.8% vs. 55.8% [PD-L1 TAP ≥ 10%] mOS: 10.3 vs. 6.8 個月 (HR: 0.54; p=0.0006)*
食道鱗狀細胞癌二線單藥療法劑量			
Nivolumab: 240 mg IV Q2W Pembrolizumab: 200 mg IV Q3W Tislelizumab: 200 mg IV Q2W Paclitaxel: 80-100 mg/m ² on D1, D8, D15 in 28-days cycle Docetaxel: 75 mg/m ² IV Q3W Irinotecan: 180 mg/m ² IV Q2W			

HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; ORR: objective response rate; mPFS: median progression-free survival. RCT: randomized controlled trial. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異。

5.2.3 罕見標靶治療

- 隨著次世代定序 (NGS) 的普及，具罕見驅動突變的食道癌患者能從針對性治療中獲益。

罕見標靶治療 (Rare Targeted Therapy)

隨著次世代定序 (NGS) 的普及，具罕見驅動突變的食道癌患者能從針對性治療中獲益。

— NTRK融合基因 (NTRK Fusions) —

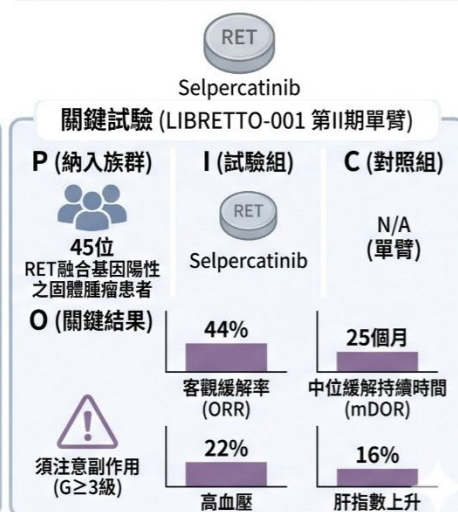
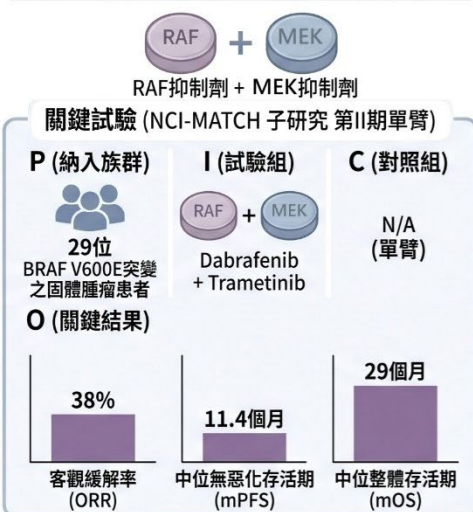
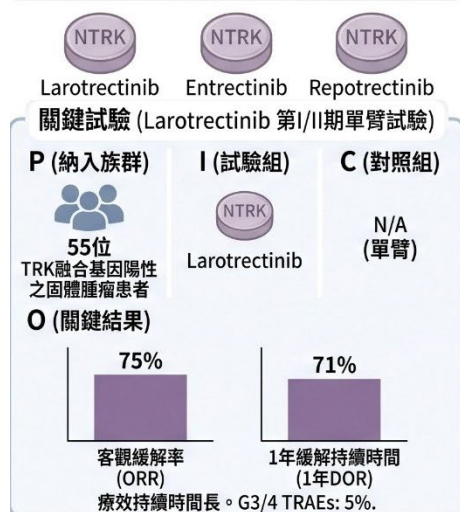
在胃腸道癌症中極其罕見，但若檢測發現可使用。

— BRAF V600E突變 (BRAF V600E Mutation) —

Dabrafenib 與 Trametinib組合已獲得不限癌種 (tumor-agnostic) 之核准。

— RET基因融合 (RET Fusions) —

選擇性RET抑制劑-Selpercatinib。



NTRK 融合基因：

- **NTRK 基因融合**：在胃腸道癌症中極其罕見，但若經檢測發現，可使用 **Larotrectinib**、**Entrectinib**、或 **Repotrectinib**。在綜合試驗中，Larotrectinib 在 NTRK 陽性患者中的 ORR 高達 75%，且療效持續時間長。^[60]

BRAF V600E 突變：

- **RAF 抑制劑 + MEK 抑制劑**：**Dabrafenib** 與 **Trametinib** 兩藥的組合已獲得不限癌種 (tumor-agnostic) 之核准。在 NCI- MATCH 子研究中，該組合對多種突變腫瘤展現了 38% 的 ORR，OS 中位數達 29 個月。^[61]

RET 基因融合：

- **選擇性 RET 抑制劑-Selpercatinib**：基於 **LIBRETTO-001** 試驗結果，Selpercatinib 對 RET 融合陽性的晚期腫瘤 ORR 達 44%，中位緩解持續時間達 25 個月。但須注意此藥可能造成高血壓 (三級以上 22%) 與肝指數上升等副作用 (三級以上約 16%)。^[62]

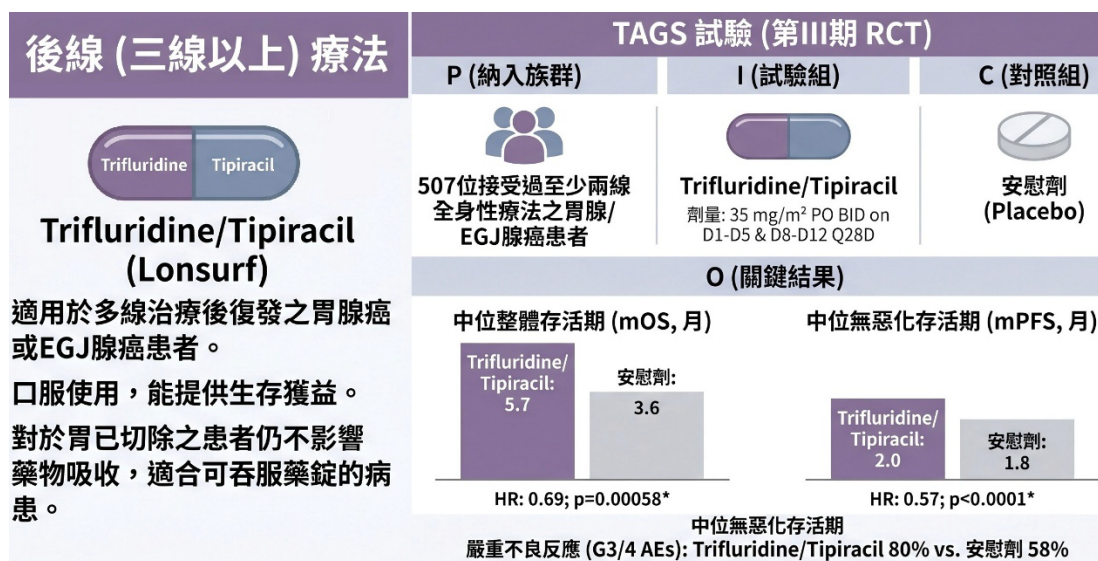
表 5.2.3 罕見標靶治療之關鍵試驗

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
Larotrectinib	第 I/II 期單臂試驗 ^[60]	55 位 TRK 融合基因陽性之固體腫瘤	ORR: 75% 1 年 DOR: 71%

		瘤患者	G3/4 TRAEs: 5%
Dabrafenib + Trametinib	第 II 期單臂試驗 (NCI- MATCH 試驗) ^[61]	29 位 BRAF V600E 突變之固體腫瘤患者	ORR: 38% mPFS: 11.4 個月
Selpercatinib	第 II 期單臂試驗 (LIBRETTO-001 試驗) ^[62]	45 位 RET 融合基因陽性之固體腫瘤患者	ORR: 43.9% G≥3 hypertension: 22% G≥3 ALT elevation: 16%

DOR: duration of response; ORR: objective response rate; mPFS: median progression-free survival. RCT: randomized controlled trial.

5.3 後線 (三線以上) 療法：



- **Trifluridine/Tipiracil (Lonsurf)**：TAGS 試驗納入多線治療後復發之胃腺癌或 EGJ 腺癌患者，比較 Trifluridine/Tipiracil 與安慰劑組之療效差異。結果顯示使用口服使用 Trifluridine/Tipiracil 仍能提供生存獲益，對於胃已切除之患者仍不影響藥物吸收。適合可吞服藥錠的病患。^[63]

表 5.3 後線療法關鍵試驗

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
Trifluridine/Ti	第 III 期 RCT	507 位接受過至少	mOS: 5.7 vs. 3.6 個月 (HR:

piracil vs. 安慰劑	(TAGS 試驗) ^[63]	兩線全身性療法之胃腺/EGJ 腺癌	0.69; p=0.00058)* mPFS: 2.0 vs. 1.8 個月 (HR: 0.57; p<0.0001)* G3/4 AEs: 80% vs. 58%
Trifluridine/Tipiracil 劑量: 35 mg/m ² PO BID on D1-D5 & D8-D12 Q28D			

EGJ: esophagogastric junction; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival. RCT: randomized controlled trial. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異.

第六章、食道癌患者之追蹤監測與副作用照護

6.1 階段性追蹤建議

- **復發時間特徵：**九成以上的復發發生在局部治療完成後的最初 2 年內。但在局部治療結束 5 年以後，臨床上仍會偵測到需治療的延遲性復發。
- **異時性惡性腫瘤 (Metachronous malignancy)：**對於長期存活者，必須考慮到發生異時性二重癌的風險 (例如殘留食道中長出新癌症，或在鱗狀細胞癌患者的其他器官中長出第二種癌症)。



復發時間特徵

九成以上的復發發生在局部治療完成後的最初 2 年內。但在局部治療結束 5 年以後，臨床上仍會偵測到需治療的延遲性復發。



異時性惡性腫瘤 (Metachronous malignancy)

對於長期存活者，必須考慮到發生異時性二重癌的風險 (例如殘留食道長出新癌症，或在鱗狀細胞癌患者的其他器官中長出第二種癌症)。

所接受治療	復發概況與追蹤建議	追蹤建議
0-I期食道癌患者 (Tis, T1a, T1b) 內視鏡切除 (ER) 或電燒/消融術 (Ablation) 食道切除手術 (Esophagectomy)	Tis (原位癌) 與 T1a, N0 (侵犯黏膜上皮/固有層)： 經完全治療後，其預後幾近於非癌症族群。 T1b (侵犯黏膜下層)： 其預後較 T1a 顯著為差。 追蹤時程： ✓ 切除乾淨：僅需在出現症狀時安排 EGD。 ⚠ 殘留病變處理：患者應接受消融術治療，並比照上述進行上消化道內視鏡監測。	追蹤建議： 上消化道內視鏡 (EGD) 頻率： 第一年每 3 個月一次，第二年每 6 個月一次，之後每年一次直到永遠。 影像學檢查： 不建議作為常規監測工具。
II或III期食道癌患者 (T2-T4, N0-N+) 根治性 CCRT	僅接受根治性 CCRT 患者，局部區域復發相當常見。 追蹤時程： 由於絕大多數復發 (95%) 發生在 2 年內，因此建議對這類患者進行至少 2 年的密集胃鏡監測。	影像學追蹤： 前 2 年每 3-6 個月一次進行胸/腹部 CT (含顯影劑)，之後每年一次，最長追蹤至第 5 年。 上消化道內視鏡追蹤： 前 2 年每 3-6 個月一次，之後每年一次，持續追蹤 3 年。
術前放化療/化療 + 手術切除 (三模組療法) 接受三模組完全治療後，單純局部區域的復發相對罕見。	復發率與手術病理分期 (yp-Stage) 的關聯性： 追蹤時程： 文獻顯示此模式下 90% 的復發發生在手術後 3 年內；故這類患者至少需 3 年的追蹤監測。	影像學時程： 前 2 年每 6 個月一次進行胸/腹部 CT (含顯影劑)，之後每年一次，最長追蹤至第 5 年。 影像學追蹤： 前 2 年每 6 個月一次進行胸/腹部 CT (含顯影劑)，之後每年一次，最長追蹤至第 5 年。 上消化道內視鏡追蹤： 僅在有臨床症狀時執行。

6.1.1 分期與治療模式導向的追蹤建議^[13]

食道癌期別	所接受治療	復發概況與追蹤建議
0-I 期食道癌患者 (Tis, T1a, T1b)	內視鏡切除 (ER) 或電燒/消融術 (Ablation)	● Tis (原位癌) 與 T1a, N0 (侵犯黏膜上皮/固有層)：經完全治療後，其預後幾近於非癌症族群。 ● T1b (侵犯黏膜下層)：其預後較 T1a 顯著為差。 追蹤建議： ● 上消化道內視鏡 (EGD) 頻率：第一年每 3 個月一次，第二年每 6 個月一次，之後每年一次直到永遠。

		● 影像學檢查：不建議作為常規監測工具。
	食道切除手術 (Esophagectomy)	追蹤時程： ● 切除乾淨：僅需在出現症狀時安排 EGD。 ● 殘留病變處理：患者應接受消融術治療，並比照上述進行上消化道內視鏡監測。
II 或 III 期食道癌患者 (T2-T4, N0-N+)	根治性 CCRT	僅接受根治性 CCRT 患者，局部區域復發相當常見。 ● 追蹤時程：由於絕大多數復發 (95%) 發生在 2 年內，因此建議對這類患者進行至少 2 年的密集胃鏡監測。 ● 影像學追蹤：前 2 年每 3–6 個月一次進行胸/腹部 CT (含顯影劑)，之後每年一次，最長追蹤至第 5 年。 ● 上消化道內視鏡追蹤：前 2 年每 3–6 個月一次，之後每年一次，持續追蹤 3 年。
	術前放化療/ 化療 + 手術切除 (三模組療法)	接受三模組完全治療後，單純局部區域的復發相對罕見。 ● 復發率與手術病理分期 (yp-Stage) 的關聯性： yp0 期 (pCR)：這類患者的復發並不頻繁； ypIII 期：復發率極高，且多在追蹤早期便迅速出現。 ● 追蹤時程：文獻顯示此模式下 90% 的復發發生在手術後 3 年內；故這類患者至少需 3 年的追蹤監測。 ● 影像學追蹤：前 2 年每 6 個月一次進行胸/腹部 CT (含顯影劑)，之後每年一次，最長追蹤至第 5 年。 ● 上消化道內視鏡追蹤：僅在有臨床症狀時執行。

6.2 食道癌患者之初期症狀治療

吞嚥困難 (Dysphagia)

食道癌最常見的症狀之一。評估時應使用標準量表監測受損程度，並確立確切病因。

吞嚥困難分級量表 (Dysphagia Grading Scale)				
0	1	2	3	4
				
第0級：能正常進食固體食物，無需特別注意食物大小或咀嚼程度。	第1級：能吞嚥固體食物，但需切成 < 18 mm 的碎塊並充分咀嚼。	第2級：僅能吞嚥半固體食物 (如嬰兒食品稠度)。	第3級：僅能吞嚥液體。	第4級：無法吞嚥液體或唾液。

治療選項與考量



自擴式金屬支架 (SEMS)

- 緩解管腔阻塞的最快手段。
- 使用前需考量支架對後續治療的影響。
- 手術考量：若未來有手術機會，通常不建議先放支架 (防併發症干擾手術)。
- 長期照護者：覆蓋膜型支架可預防腫瘤向內生長。



併發症-支架相關疼痛：若出現嚴重的無法控制的疼痛，應立即透過內視鏡移除支架。

研究結果：支架與CCRT副作用 (PICOS)

P：裝有食道支架患者接受CCRT

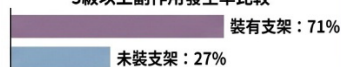
I：CCRT

C：未裝有食道支架

O：3級以上(含)副作用發生率

S：回溯性研究

3級以上副作用發生率比較



裝有支架者發生率顯著較高 ($p < 0.01$)。



放射治療：短療程放射 (1-2週) 可提供長效的吞嚥改善，雖生效較慢，但風險較低。

食道阻塞 (Esophageal obstruction)

臨床上依據阻塞的嚴重程度，採分級處置策略。

症狀定義	分級處置策略
完全食道阻塞 (Complete esophageal obstruction)	
無法吞嚥任何液體及固體	- 內視鏡管腔重建：同步逆行性(經胃造口)與順行性(經口)內視鏡手術恢復通暢。 - 建立腸道營養途徑：若重建失敗，建立灌食途徑(J-tube或G-tube)維持水分營養。 - 治療方式：體外放射治療(EBRT)，近接放射治療(若管腔允許)，光動力療法(PDT，有副作用/成本考量)，化學治療，手術切除(僅適用少數篩選患者)。
重度食道阻塞 (Severe esophageal obstruction)	
僅能吞嚥液體	- 內視鏡導線擴張術或氣球擴張術：擴張惡性狹窄時須極其謹慎，增加穿孔風險。 - 放置金屬支架：較大管徑包覆型支架位移/堵塞機率較低，但增加出血/磨擦風險。支架遠端應維持在EGJ上方以減少逆流/肺炎。 - 體外放療(EBRT)與近接放療：有效緩解惡性吞嚥困難。起效慢但療效更持久。 - 其他措施：可考慮比照食道完全阻塞之處置方式。
中度食道阻塞 (Moderate esophageal obstruction)	
能吞嚥半固體食物	可考慮上述所有治療措施，但須謹慎權衡處置所伴隨的風險。

6.2.1 吞嚥困難 (Dysphagia)

吞嚥困難 (Dysphagia) 是食道癌最常見的症狀之一。評估時應使用標準量表監測吞嚥功能的受損程度，並確立引發吞嚥困難的確切病因。

- 吞嚥困難分級量表 (Dysphagia Grading Scale)：^[13]
 - 第0級：能正常進食固體食物，無需特別注意食物大小或咀嚼程度。
 - 第1級：能吞嚥固體食物，但需切成直徑 < 18 mm 的碎塊並經過充分咀嚼。
 - 第2級：僅能吞嚥半固體食物 (如嬰兒食品稠度)。
 - 第3級：僅能吞嚥液體。
 - 第4級：無法吞嚥液體或唾液。
- 自擴式金屬支架 (Self expandable metallic stent, SEMS)：是緩解管腔阻塞的最快手段，但使用前需考量支架對後續治療的影響。
 - 手術考量：若未來有手術機會，通常不建議先放支架，以防併發症干擾手術。對於長期照護者，覆蓋膜型支架可預防腫瘤向內生長。
 - 副作用考量：若病人在 CCRT 期間裝有食道支架，可能會增加副作用發生比率。在一篇回溯性研究顯示，裝有食道支架患者接受 CCRT，其3級以上(含)副作用發生率為71%，顯著高於未裝有食道支架的27% ($p < 0.01$)。^[64]

- **併發症-支架相關疼痛**：患者在放置食道支架後，若出現嚴重的無法控制之疼痛，應立即透過內視鏡將支架移除。

- **放射治療**：短療程放射 (1-2 週) 可提供長效的吞嚥改善，雖生效較慢，但風險較低。

6.2.2 食道阻塞 (Esophageal obstruction)

- 臨床上依據阻塞的嚴重程度，採取分級處置策略：

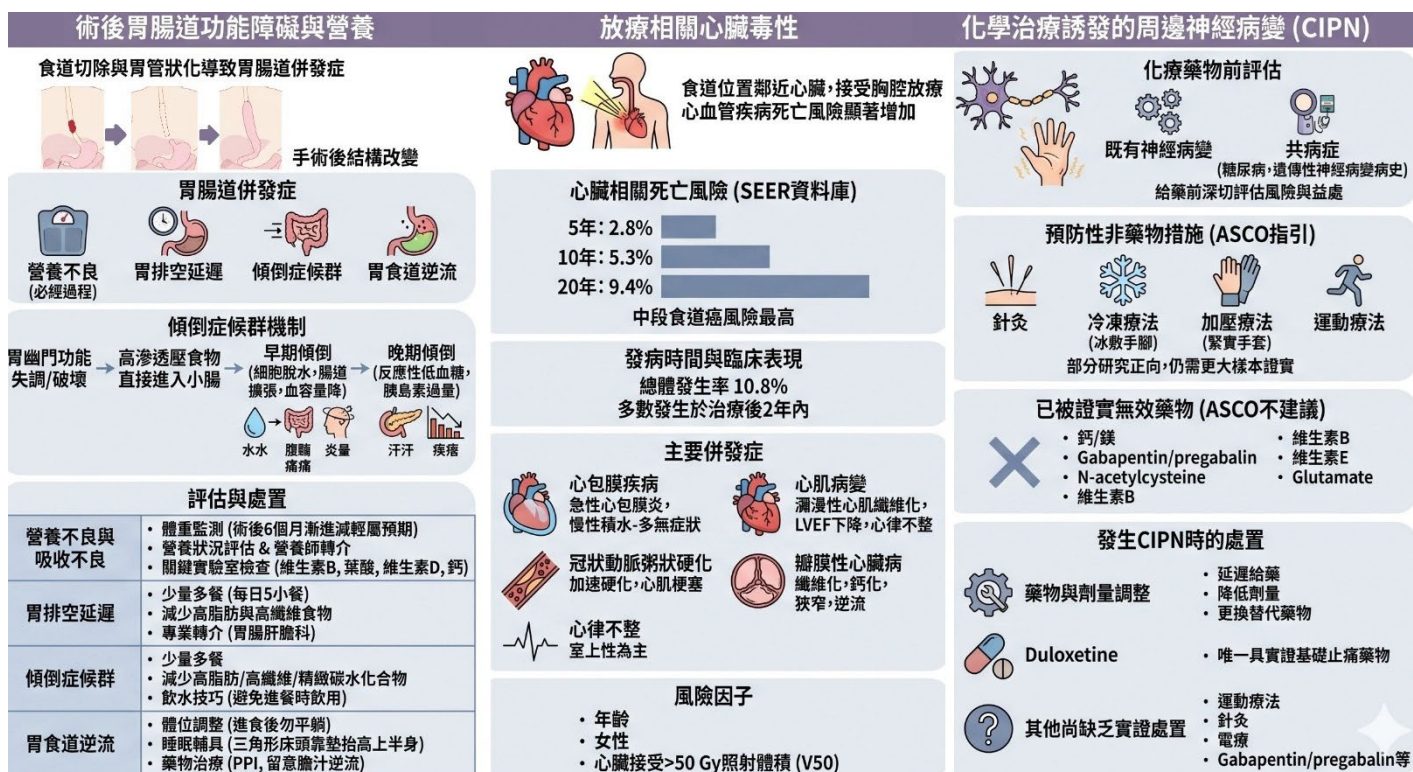
表 6.2.2 食道阻塞之分級處置策略

嚴重程度	症狀定義	分級處置策略
完全食道阻塞 (Complete esophageal obstruction)	無法吞嚥任何液體及固體	● 內視鏡管腔重建：通常透過同步逆行性 (經胃造口進入) 與順行性 (經口進入) 內視鏡手術來恢復管腔通暢。 ● 建立腸道營養途徑：若未進行或無法成功完成內視鏡管腔重建，必須建立腸道灌食途徑以維持水分與營養補給。 ● 空腸造口管 (Jejunostomy tube, J-tube) 或胃造口管 (Gastrostomy-tub, G-tube)：透過手術或影像導引放置 J-tube 或 G-tube。 治療方式： ● 體外放射治療 (EBRT) ● 近接放射治療 (Brachytherapy)：若管腔已重建至可容納適當放射源的程度，可考慮以此替代 EBRT ● 光動力療法 (PDT)：能有效治療食道阻塞，但因其伴隨的光敏感副作用與高昂成本，目前較少常規執行 ● 化學治療 ● 手術切除：僅適用極少數經篩選的患者
重度食道阻塞 (Severe esophageal obstruction)	僅能吞嚥液體	● 內視鏡導線擴張術或氣球擴張術：擴張惡性狹窄 (Malignant strictures) 時必須格外極其謹慎，因為這會增加食道穿孔 (Perforation) 的風險。 ● 內視鏡或透視導引下放置金屬支架 (部分包覆或完全包覆型自擴式金屬支架)：數據顯示較大管徑的包覆型金

		屬支架，其支架位移與支架堵塞的機率較低，但會增加出血及發生食道-呼吸道瘻管等其他併發症的風險。支架的遠端應維持在 EGJ 上方，以減少胃食道逆流症狀及吸入性肺炎的風險。 ● 體外放療 (EBRT) 與近接放療：兩者皆能有效緩解惡性吞嚥困難。與內視鏡處置 (如放支架) 相比，放射治療緩解症狀的起效時間較慢，但其療效通常更為持久。 ● 其他措施：可考慮比照食道完全阻塞之處置方式。
中度食道阻塞 (Moderate esophageal obstruction)	能吞嚥半固體食物	● 可考慮上述所有治療措施，但須謹慎權衡處置所伴隨的風險。

6.3 食道癌患者治療相關併發症之處理

6.3.1 術後胃腸道功能障礙與營養^[65]



- **胃腸道併發症**：食道癌與胃食道交界處 (EGJ) 癌患者在經歷根治性手術後，因上消化道結

構與長度改變，導致的長期胃腸道併發症。其中包括術後 6 個月內必經之營養不良，以及胃排空延遲、傾倒症候群、或是胃食道逆流。

- **傾倒症候群 (Dumping syndrome)**：為食道癌、胃癌或胃縮短手術後常見的併發症。
 - **幽門生理功能**：調控胃部消化完的糜狀食物進入腸道的速度，同時嚴密防止鹼性的十二指腸液反流回胃部。
 - **傾倒症候群機制**：胃幽門功能失調或被手術破壞，使得高滲透壓食物 (特別是高糖、精緻碳水化合物) 未經充分消化，便直接傾倒進幽門後方的十二指腸/空腸中。
 - **早期傾倒 (細胞脫水)**：高滲透壓的食物殘渣進入小腸後，**周邊血管的大量水分會因滲透壓而被迅速抽吸進入腸腔。這將導致腸道急速擴張、組織液暴增 (引發腹痛、腹瀉)**，同時伴隨全身血容量驟降 (引發頭暈、心悸、臉色蒼白、甚至休克)。
 - **晚期傾倒 (反應性低血糖)**：高濃度的糖分瞬間被小腸吸收進入血液，會刺激胰臟報復性分泌過量的胰島素，導致血糖在餐後 1–3 小時內雪崩式暴跌，引發嚴重的**低血糖症狀 (冒冷汗、手抖、昏厥)**。

術後併發症	病因	評估與處置
營養不良與吸收不良	食道切除後胃部管狀化並拉入胸腔。容積大幅縮小導致稍微進食就有飽脹感	● 體重監測：食道切除術後應定期監測體重以確保維持穩定。術後最初 6 個月內出現漸進式體重減輕屬於預期現象。 ● 營養狀況評估：密切監測是否出現營養不良。並考慮營養師轉介，以提供個人化飲食指導。 ● 關鍵實驗室檢查：可考慮常規監測維生素 B、葉酸、維生素 D 及鈣質的血中濃度。
胃排空延遲 (Delayed Gastric Emptying)	胃幽門失去神經支配 導致胃壁肌肉無法協調收縮以達胃排空	● 少量多餐：鼓勵改以如每日 5 小餐方式進食。 ● 減少高脂肪與高纖維含量食物。 ● 專業轉介：若症狀頑固且難以緩解，應考慮轉介至胃腸肝膽科進行進一步處置。
傾倒症候群 (Dumping Syndrome)	賁門控制喪失與高滲透壓食物瞬間湧入小腸以致腹瀉或腹痛	● 少量多餐：鼓勵改以如每日 5 小餐方式進食。 ● 減少高脂肪與高纖維含量食物。並限制精緻碳水化合物的攝取。 ● 飲水技巧：避免在進餐的同時飲用液體

胃食道逆流 (Gastroesophageal reflux)	下食道括約肌 (LES) 功能喪失、胸腔負壓加重逆流產生	● 體位調整：進食後避免立刻平躺。 ● 睡眠輔具：在床上使用三角形床頭靠墊 (Foam wedge pillow) 抬高上半身，使夜間睡眠時避免完全俯臥 (趴睡) 的姿勢。 ● 藥物治療：可考慮使用 PPI，但可能導致膽汁逆流 (Biliary reflux) 的出現。
--	------------------------------	--

6.3.2 放療相關心臟毒性^[66]

- **心臟毒性原因**：由於食道位置與心臟極近，接受胸腔放療的食道癌患者發生心血管疾病導致死亡的風險顯著增加。
- **心臟相關死亡風險**：SEER 資料庫分析經放射治療的食道癌患者，其心臟疾病相關的絕對死亡風險隨時間上升，於 5 年、10 年、20 年分別高達 2.8%、5.3% 和 9.4%。依據原發部位劃分，中段食道癌的心臟相關死亡風險最高。
- **發病時間與臨床表現**：文獻回顧分析顯示，具臨床意義放療相關心臟毒性總體發生率為 10.8%，且多數事件發生在治療後 2 年內。其中以**心包膜積水 (Pericardial effusion)**最常見，發生率高但多數無症狀，僅在影像學追蹤中被發現。
- **風險因子**：年齡、女性、心臟接受超過 50 Gy 照射的絕對體積 (V50)。

放射線誘發的心臟併發症主要包括：

- **心包膜疾病**：可表現為急性心包膜炎或慢性心包膜積水 (後者多數無症狀)。
- **心肌病變**：病理學特徵通常為**瀰漫性心肌纖維化**，可導致 LVEF 下降，有時會引發心律不整。
- **冠狀動脈粥狀硬化**：放療會加速冠狀動脈的硬化進程，可能導致心肌梗塞。
- **瓣膜性心臟病**：表現為瓣膜纖維化、瓣膜鈣化與狹窄，這些改變會導致射血分數降低與瓣膜逆流。
- **心律不整**：通常以室上性 (Supraventricular) 心律不整為主。

6.3.3 化學治療誘發的周邊神經病變 (CIPN)^[67]

- **化療藥物前評估**：若患者本身已存在神經病變，或患有容易引發神經病變的共病症 (如糖尿病、具備家族或個人遺傳性神經病變病史)，在給予已知會導致 CIPN 的化療藥物前，應深切評估其風險與益處。

- **預防性非藥物措施**：ASCO 針對化療引起的神經病變之指引提及，雖然以下非藥物預防措施，在部分研究得到正向結果，但仍需更大樣本量的決定性研究來證實療效。
 - 針灸 (Acupuncture)
 - 冷凍療法/低溫冷凍 (Cryotherapy，如冰敷手腳)
 - 加壓療法 (Compression therapy，如戴緊實手套)
 - 運動療法 (Exercise therapy)
- **已被證實無效藥物**：包括如鈣/鎂、Gabapentin/pregabalin、N-acetylcysteine、維生素 B、維生素 E、Glutamate 等，ASCO 指引不建議使用。
- **發生 CIPN 時的處置**：
 - **藥物與劑量調整**：按照嚴重程度決定以下的劑量或療程調整。包括延遲給藥、降低劑量、更換為不會引發 CIPN 的替代藥物。
 - **Duloxetine**：為目前唯一具備實證基礎的 CIPN 止痛藥物
 - **其他尚缺乏實證之處置與藥物治療**：如運動療法、針灸、電療、Gabapentin/pregabalin 等。

結語

- 食道癌依照病理型態分為鱗狀細胞癌與腺癌兩大類，其發病與菸酒、肥胖或胃食道逆流密切相關，且初期缺乏典型症狀導致多數患者確診時已屬晚期。
- 精確的疾病診斷高度仰賴內視鏡切片，內視鏡超音波、電腦斷層與正子攝影等影像學評估。
- 局限性食道癌的治癒手段以微創切除手術或精準放射線治療為主，且患者在治療後必須落實階段性追蹤，並妥善防範吞嚥困難、傾倒症候群或心臟毒性等長期併發症。
- 針對局部區域性腫瘤，透過術前化放療、圍手術期化療或術後免疫輔助等全身性綜合治療介入，能有效縮小腫瘤分期並顯著提升患者的長期存活率。
- 晚期與轉移性食道癌的治療已走向個人化精準醫療，強烈建議應先確認 HER2、PD-L1(CPS 評分)與 CLDN18.2 等生物標記狀態，以量身打造最適切的標靶或免疫合併化療方案。

Reference:

1. Omole AE, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Esophagus. [Updated 2026 Jan 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482513/>.
2. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. *Gray's Anatomy for Students*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2014:222.
3. Stringham N. Anatomy, embryology & histology. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/esophagusnormalhistology.html>. Accessed April 17th, 2026.
4. Zhang, S., Shen, Y., Zhu, L. et al. Esophageal cancer: from pathogenesis to precision therapies. *Sig Transduct Target Ther* 11, 134 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41392-026-02614-7>.
5. Bray, F. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 74, 229–263 (2024).
6. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare (Taiwan). *2021 Cancer Registry Report*. Ministry of Health and Welfare; 2024.
7. 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(12):10.1093/jnci/djx115.
8. Jin ZY, Liu K, Wallar G, et al. Environmental tobacco smoking (ETS) and esophageal cancer: A population-based case-control study in Jiangsu Province, China. *Int J Cancer.* 2025;156(8):1552-1562.
9. Szymańska K, Hung RJ, Wünsch-Filho V, et al. Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2011;22(7):1037-1046.
10. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):382-388.
11. Liu M, Yang W, Guo C, et al. Effectiveness of Endoscopic Screening on Esophageal Cancer Incidence and Mortality: A 9-Year Report of the Endoscopic Screening for Esophageal Cancer in China (ESECC) Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(14):1655-1664.
12. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(4):559-587.
13. National Comprehensive Cancer Network. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2026. NCCN Clinical Practice

Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Published January 21, 2026.

14. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998;85(11):1457-1459.
15. Lam AK. Updates on World Health Organization classification and staging of esophageal tumors: implications for future clinical practice. *Hum Pathol*. 2021;108:100-112.
16. Phoa KN, van Vilsteren FGI, Weusten BLAM, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(12):1209-1217.
17. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2277-2288.
18. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(2):119-130.
19. National Cancer Institute. SEER cancer stat facts: esophageal cancer. National Cancer Institute. Updated 2026. Accessed April 22, 2026. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>.
20. Ning B, Abdelfatah MM, Othman MO. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early stage esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(2):88-98.
21. Jung MK, Schmidt T, Chon SH, et al. Current surgical treatment standards for esophageal and esophagogastric junction cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1482(1):77-84.
22. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann Surg*. 2017;266(2):232-236.
23. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(2):152-162.
24. 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(4):621-630.
25. Tao H, Zhou Y, Yao C, Gu D, Chen W, Lu J. Phase II Trial of Intensity-Modulated Radiotherapy Concurrent With Chemotherapy for Postoperative Node-Positive Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncol Res*. 2017;25(8):1357-1362.
26. 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(14):1569-1579.
27. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-2084.
28. 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(34):4555-4560.
29. 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(7):1086-1092.
30. 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(27):2796-2803.
31. 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(9):797-805.
32. Goodman KA, Ou FS, Hall NC, et al. Randomized Phase II Study of PET Response-Adapted Combined Modality Therapy for Esophageal Cancer: Mature Results of the CALGB 80803 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(25):2803-2815.
33. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
34. Al-Batran SE, 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(10184):1948-1957.
35. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-1721.
36. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial.

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(11):1015-1027.

37. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005;47(2):141-146.
38. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191-1203.
39. 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(9813):315-321.
40. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):305-314.
41. 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(5):1167-1174.
42. 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(9742):687-697.
43. 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(6):1175-1181.
44. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10418):2197-2208.
45. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398(10302):759-771.
46. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022;386(5):449-462.
47. Xu J, Kato K, Raymond E, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2023;24(5):483-495.
48. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.
49. Qiu MZ, Oh DY, Kato K, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 2024;385:e078876. Published 2024 May 28.
50. André T, Berton D, Curigliano G, et al. Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients With Mismatch Repair Deficient Solid Tumors: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2341165. Published 2023 Nov 1.
51. 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):1-10.
52. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multi-center, randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10389):1655-1668.
53. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023;29(8):2133-2141.
54. 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(11):1224-1235.
55. Klempner SJ, Maron SB, Chase L, Lomnicki S, Wainberg ZA, Catenacci DVT. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *Oncologist*. 2019;24(4):475-482.
56. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*.

2020;382(25):2419-2430.

57. 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(11):1506-1517.
58. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4138-4148.
59. Shen L, Kato K, Kim SB, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(26):3065-3076.
60. 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(8):731-739.
61. Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAFV600E Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3895-3904.
62. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(10):1261-1273.
63. 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(11):1437-1448.
64. Francis SR, Orton A, Thorpe C, Stoddard G, Lloyd S, Anker CJ. Toxicity and Outcomes in Patients With and Without Esophageal Stents in Locally Advanced Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):884-894.
65. Poghosyan T, Gaujoux S, Chirica M, Munoz-Bongrand N, Sarfati E, Cattani P. Functional disorders and quality of life after esophagectomy and gastric tube reconstruction for cancer. *J Visc Surg.* 2011;148(5):e327-e335.
66. Vošmik M, Hodek M, Buka D, et al. Cardiotoxicity of radiation therapy in esophageal cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2020;25(3):318-322.
67. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3325-3348.