



台灣食道鱗狀 細胞癌診治指引

*Consensus of
systemic therapy for
squamous cell carcinoma
in Taiwan*

序

近年來，食道癌的診斷與治療在國際與本土的臨床研究推動下，已取得顯著進展。然而，台灣面對的食道癌挑戰具有其獨特性與急迫性。根據國家癌症登記報告資料，台灣食道癌的年齡標準化發生率自民國84年的3.28/每10萬人口（新診斷個案數695人），增長至民國111年的6.51/每10萬人口（新診斷個案數2831人），短短數十年間增加超過四倍。其中，超過九成的病例為鱗狀細胞癌，主要危險因子包括抽菸與飲酒，與歐美以腺癌為主、與肥胖及胃食道逆流相關的流行病學分布迥異。

早期食道癌的臨床表徵隱匿，使得約七成患者在初診時已進入局部擴散或晚期階段，嚴重影響治療成效與預後。研究顯示，台灣食道鱗狀細胞癌的五年總體存活率僅約17%，顯見目前臨床迫切需要以最新科學證據為基礎、結合在地實務需求的診治策略。

本次《台灣食道鱗狀細胞癌診治指引》的編纂，係由國內多位長期深耕此領域、具有專業聲望與臨床實務經驗的專家學者共同完成。內容涵蓋流行病學、診斷與分期、早期病灶的內視鏡治療、手術指引、放射線治療、化學治療與免疫療法，並特別針對多學科整合治療提供最新國際與本土研究證據。

指引中特別納入包括CROSS、CheckMate-577、KEYNOTE-590等多項關鍵性第三期臨床試驗成果，並融入台灣臨床現場的特有挑戰，例如患者年齡結構、合併症比例、健保給付制度及可近性等因素，力求為國內臨床醫師提供一套具高度適用性、可直接應用於實務決策的工具。

本指引的制定目的，不僅是為了總結現有知識，更是為了協助臨床醫師在診療決策中做出有依據、具成本效益且對患者有最大利益的選擇。無論是在制定個別化治療計畫、進行多專科團隊討論，抑或是面對新興治療模式的評估與應用，本指引都期盼成為醫療現場的重要臨床指南。

最後，謹向參與本指引編撰的所有專家、團隊成員與臨床合作夥伴致上最誠摯的謝意。期盼本指引能在臨床一線被廣泛運用，促進台灣食道鱗狀細胞癌診治標準化、優化患者治療成效與生活品質，並持續推動本土臨床研究與國際接軌，共創更高水準的癌症照護。

台灣免疫暨腫瘤學會 第三屆理事長 吳教恩

隨著國人健康意識的提升與醫學科技的進步，癌症防治策略日益精細化，然而食道癌的診療仍面臨諸多挑戰。台灣食道癌的發生率逐年攀升，且以鱗狀細胞癌為主，不僅有顯著的性別差異，患者多於中年即發病，更常合併其他部位的第二原發癌。由於早期食道癌缺乏明顯症狀及篩檢工具，導致多數病患確診時已屬晚期，影響治療選擇與預後成效。

本手冊的編撰，凝聚了國內食道癌領域專家的臨床經驗與最新研究成果，涵蓋食道癌從診斷、分期、內視鏡處置、手術策略、放射治療與藥物治療的完整脈絡，並特別聚焦在符合台灣臨床現況與健保制度下的治療實踐。手冊中針對早期食道癌之內視鏡治療發展、局部進展期病患之多重治療模式、以及晚期患者之免疫療法趨勢皆有詳盡闡述，亦強調多學科團隊合作（Multidisciplinary Team）在治療決策上的重要性。

本書不僅是專業醫師的參考書，更希望成為患者及家屬理解疾病、選擇治療的有力支援。透過詳實的內容與最新研究，本手冊將幫助讀者掌握食道癌的診療全貌，並在面對疾病挑戰時，擁有更多信心與希望。更希望這本手冊能為所有關心食道癌診療的讀者帶來有益的知識，並促進更優質的醫療照護。

中華民國癌症醫學會 理事長 陳仁熙
2025年5月26日



食道鱗狀細胞癌長期以來在台灣佔有極高的罹患比例，其治療牽涉內科、外科、放射腫瘤科與病理科等多專科合作，對臨床實務與制度建立均提出嚴峻挑戰。面對疾病的高度侵襲性與治療過程的複雜性，制定一套具備實證基礎、在地經驗與臨床可行性的診治指引，已成為刻不容緩的任務。

身為胸腔外科醫師，亦作為台灣胸腔外科醫學會理事長，我深感臨床醫師對於標準化診療流程的需求日益殷切。隨著微創與機器手術技術的發展、術前後多模治療的應用日趨成熟，外科治療的角色不再孤立於單一處置，而是成為整合式癌症照護中不可或缺的一環。

本次《台灣食道鱗狀細胞癌診治指引》的完成，集合了國內多位專家學者的心力，經由台灣免疫暨腫瘤學會之召集，內容涵蓋從診斷、分期、治療選擇到追蹤建議，旨在提升醫療決策的一致性與效率。更重要的是，透過跨學會的共同參與與版權共享，象徵著國內醫界齊心為病患打造更完善醫療品質的共同願景。

本會誠摯支持本手冊的推動與發行，並期許本指引能成為臨床實務的堅實後盾，亦為未來多中心合作研究與政策制定提供重要依據。

敬致謝忱，並祝各位醫界先進
行醫順利、健康安康。

台灣胸腔外科醫學會 理事長
趙盈凱 敬上
中華民國114年（2025年）5月



CONTENTS

序	 01
目錄	 04
01. 食道鱗狀細胞癌治療指引總論	 05
02. 食道癌診斷、分期	 11
03. 早期食道癌內視鏡治療	 17
04. 食道癌手術指引	 28
05. 食道癌的放射線治療	 34
06. 食道癌藥物治療指引	 37



01

食道鱗狀細胞癌 治療指引總論



*Consensus of systemic therapy for
squamous cell carcinoma in Taiwan*





食道鱗狀細胞癌治療指引總論

徐志宏、郭哲銓

食道癌流行病學與預後

台灣食道癌的發生率逐年上升，根據癌症登記報告的資料，民國八十四年新診斷的食道癌個案數為 695 人（年齡標準化發生率 = 3.28/ 每 10 萬人口^註），而民國一百一十一年則增加至 2831 人（年齡標準化發生率 = 6.51/ 每 10 萬人口^註）。其中，超過九成組織學型態為鱗狀細胞癌，腺癌為第二常見之組織學型態，但僅佔不及 10%。腺癌與鱗狀細胞癌有不同的流行病學分布、基因變化及危險因子：鱗狀細胞癌患者的危險因子包括抽菸與飲酒，腺癌的危險因子則包括肥胖與胃食道逆流。¹ 台灣食道癌的特性包括：性別比例懸殊（男：女超過 10：1）²、發病年齡相對年輕（男性患者平均年齡約 50—60 歲）³ 和有一定比例病患合併或曾罹患頭頸部鱗狀細胞癌。⁴ 由於早期食道癌缺乏明顯症狀且無有效篩檢工具，這種「隱匿性」疾病導致約七成患者在診斷時已處於臨床第三期或第四期的晚期階段。這樣的期別分布亦顯著影響患者的預後，根據台灣癌症登記報告的研究，民國九十七年至一百零三年間新診斷的食道鱗狀細胞癌患者，其五年存活率僅為百分之十七。⁵ 近年來有關癌症的診斷、治療追蹤均有明顯的進展，本治療指引將以台灣食道癌常見的鱗狀細胞癌為主題，討論食道癌各個期別診療的現況、特別著重在內視鏡檢查及處置、食道癌外科手術、放射性治療及藥物治療學的最新進展。

（註：年齡標準化率係使用 1976 年世界標準人口為標準人口）

食道癌的診斷與疾病分期

病人常以吞嚥困難、胃腸出血、反覆吸入性嗆咳或嘔吐、體重下降和 / 或食慾不振等來表現。當內視鏡切片檢查確定為食道鱗狀細胞癌後，其他疾病分期的檢查包括有更仔細的內視鏡檢查（如內視鏡超音波）、電腦斷層掃描、正子斷層造影（PET）、支氣管鏡等。

早期食道癌（即表淺性食道鱗狀上皮腫瘤（superficial esophageal squamous cell neoplasia [SESCN]）

早期食道癌（亦稱 SESCEN）係指癌細胞或腫瘤侷限於黏膜層或黏膜下層，且無局部或遠處轉移（即 pTisN0M0 或 pT1N0M0）。此類疾病的診斷應透過仔細的內視鏡檢查工具，如內視鏡超音波及放大內視鏡，以評估腫瘤之浸潤深度。早期食道癌的傳統治療方式以食道切除術為主；惟近年來，內視鏡切除術（如內視鏡黏膜切除術或內視鏡黏膜下剝離術）已逐漸成為部分病患之首選治療選項。

手術進展

微創食道切除術為近年興起之手術策略。相較於傳統開放手術，其可降低術後併發症的發生率、縮短病患的復原時間，且不會影響整體存活預後。

局部或局部擴散型食道鱗狀細胞癌

絕大多數食道癌患者在診斷時雖無遠端轉移，惟腫瘤已侵犯至食道外膜（adventitia）或更深層組織，並合併局部淋巴結轉移。這類「局部或局部擴散型食道癌」過去多以根治性手術為主要治療方式，雖具痊癒機會，惟復發與遠端轉移風險仍高。多年研究已證實，整合多重治療策略（multi-modality therapy）可望提升治癒機率，常見策略如下簡述：

(1) 化學治療合併放射治療（簡稱「化放療」）

除手術外，RTOG 85-01 研究證實，以 cisplatin 合併 5-fluorouracil 為化療方案的根治性同步化放療，較單純放射治療可顯著延長病患整體存活期，惟其五年存活率約為 25%。⁶ 近年來，針對根治性同步化放療是否可結合其他治療方式以進一步提升療效，例如免疫檢查點抑制劑，目前已有多項大型臨床試驗正在進行中，相關結果值得後續關注。

(2) 新輔助同步化放療後加上手術

為改善晚期病患的整體存活，自 1990 年代起已有多項研究探討於手術前施行新輔助同步化放療之可行性與療效。這些研究多採用 cisplatin 合併 5-fluorouracil 為化療處方，惟各項試驗結果並不一致。2011 年一項針對多項第三期臨床試驗的統合分析顯示，採用 cisplatin 加 5-fluorouracil 的新輔助同步化放療合併手術，較單獨手術治療可降低約 20% 的死亡風險。⁷

2012 年，於荷蘭執行的大型第三期臨床試驗—CROSS 研究—清楚證實，以 carboplatin 與 paclitaxel 為化療處方的新輔助同步化放療合併手術，能顯著延長病患整體存活期並降低死亡風險。亞群分析顯示，鱗狀細胞癌患者似乎可獲得更顯著的治療益處。⁸ 此研究奠定了新輔助同步化放療合併手術作為局部擴散型食道癌標準治療的基礎。另一項於中國執行的大型第三期臨床試驗於 2018 年發表，其結果顯示，採用 cisplatin 與 vinorelbine 為化療處方的新輔助同步化放療合併手術，較單獨手術顯著延長食道鱗狀細胞癌患者之無病存活期與整體存活期。⁹ 然而，上述三種化療處方及其相關治療策略之優劣，至今仍缺乏大規模前瞻性臨床試驗的直接比較，尚難明確界定何者最為優越。

(3) 新輔助化學治療（簡稱“化療”）後加上手術

新輔助化療是部分國家（如日本）常用於治療局部期食道鱗狀細胞癌的策略。2024 年發表之日本 JCOG1109 研究顯示，採用 cisplatin、5-fluorouracil 及 docetaxel 三藥合併的新輔助化療方案，較傳統的 cisplatin 加 5-fluorouracil 雙藥方案，可顯著延長病患整體存活期。¹⁰ 另一項於中國執行的 CMISG1701 研究則於 2023 年發表。該研究比較了以 cisplatin 與 paclitaxel 為基礎的新輔助化療，與同樣藥物合併放射線治療（即新輔助化放療）之療效差異。結果顯示，兩種治療方式在病患預後方面並無顯著差異。¹¹ 這些近期研究成果顯示，新輔助化療加手術亦為局部或局部擴散型食道鱗狀細胞癌的重要治療選項之一。



(4) 輔助性治療

即使完成上述具治癒潛力的治療策略，病患仍存在復發與轉移的風險。為降低復發率，追加「輔助性治療」的概念逐漸受到關注。然而，過往並無大規模前瞻性臨床試驗明確證實其療效。至今僅有一項第三期臨床試驗——CheckMate-577（於 2021 年發表）——提供初步證據，顯示使用免疫檢查點抑制劑 nivolumab 作為接受新輔助同步化放療加手術後病患的輔助性治療，可延長無病存活期。¹² 該研究納入接受新輔助同步化放療合併手術後，仍有殘餘腫瘤，且病理標本切緣未見腫瘤侵犯（>1 mm）之患者。結果顯示，相較安慰劑，持續一年 nivolumab 治療可顯著延長無病存活期。惟此研究中僅約三成受試者為鱗狀細胞癌患者，且無病存活期的改善是否能轉化為整體存活期的延長，仍需後續追蹤與進一步分析。

(5) 轉移或復發（晚期）食道鱗狀細胞癌的全身性藥物治療

對於出現轉移或復發的食道鱗狀細胞癌患者，因已不適合接受手術或放射線等局部治療，治療策略應以全身性藥物治療為主。傳統上，全身性治療以化學治療為主，其中以含鉑為基礎的組合式化療（cisplatin-based combination chemotherapy）為最常見的一線用藥。近年來，免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitors），特別是針對 PD-1 / PD-L1 與 CTLA-4 的抑制劑，在多種癌症中顯示出臨床療效並已上市。至今已有四項大型臨床試驗證實，在已接受含鉑化學治療的轉移或復發性食道鱗狀細胞癌患者中，使用 PD-1 抑制劑相較於傳統第二線化學治療，可顯著降低死亡風險並延長整體存活期。¹³⁻¹⁶

進一步地，另有八項大型臨床試驗證實，將 PD-1 / PD-L1 抑制劑與含鉑化療併用作為第一線治療，相較於單獨化療，可顯著提升腫瘤緩解率，並延長無惡化存活期與整體存活期。¹⁷⁻²⁴ 其中一項研究也顯示，使用 PD-1 與 CTLA-4 雙重抑制劑作為第一線治療，亦可顯著延長整體存活期，效果不亞於化療。²⁰

因此，免疫檢查點抑制劑已成為轉移或復發性食道鱗狀細胞癌全身性治療的重要治療選項。然而，目前仍缺乏理想的生物標記可預測其療效，加上藥物成本高昂，臨床應用仍需醫師依病患條件謹慎評估。此外，新興的全身性治療策略如抗體藥物複合體（antibody-drug conjugates, ADCs）亦積極於食道鱗狀細胞癌中開發研究，隨著研究持續推進，未來可望為患者帶來更多、更有效的治療選擇。

參考文獻

- 01 Tsai MC, Chou YC, Lee YK, et al. Secular Trends in Incidence of Esophageal Cancer in Taiwan from 1985 to 2019: An Age-Period-Cohort Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):5844.
- 02 Lu CL, Lang HC, Luo JC, et al. Increasing trend of the incidence of esophageal squamous cell carcinoma, but not adenocarcinoma, in Taiwan. *Cancer Causes Control*. 2010;21(2):269-274.
- 03 Lai WW, Lin CN, Chang CC, Wang JD. Lifetime risks, expected years of life lost, and cost-per-life year of esophageal cancer in Taiwan. *Sci Rep*. 2020;10(1):3722.
- 04 Tsai PC, Hung TC, Liu C, et al. Younger age as an independent factor for second primary head and neck cancer in esophageal squamous cell carcinoma patients after curative esophagectomy: A two-center retrospective study. *World J Surg*. 2025;49(2):523-531.
- 05 Cheng YF, Chen HS, Wu SC, et al. Esophageal squamous cell carcinoma and prognosis in Taiwan. *Cancer Med*. 2018;7(9):4193-4201.
- 06 Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999;281(17):1623-1627.
- 07 Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):681-692.
- 08 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.
- 09 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.
- 10 Kato K, Machida R, Ito Y, et al. Doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, or doublet chemotherapy combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced oesophageal cancer (JCOG1109 NExT): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10447):55-66.
- 11 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. *Ann Oncol*. 2023;34(2):163-172.
- 12 Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer [published correction appears in *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):672. doi: 10.1056/NEJMc220014.]. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191-1203.
- 13 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 [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):e613. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30646-1.]. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1506-1517.
- 14 Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):832-842.
- 15 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.
- 16 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 [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2024 Feb 1;42(4):486.
- 17 Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(10):916-925.



- 18 R. Xu FW, C. Cui, J. Yao, et al. JUPITER-06: A randomized, double-blind, phase III study of toripalimab versus placebo in combination with first-line chemotherapy for treatment naive advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Ann Oncol.* 2021(32):S1040-S1075.
- 19 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 [published correction appears in *Lancet*. 2021 Nov 20;398(10314):1874.
- 20 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.
- 21 Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ.* 2022;377:e068714.
- 22 Song Y, Zhang B, Xin D, et al. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(2):473-482.
- 23 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 [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2024 Mar;25(3):e102.
- 24 Li J, Chen Z, Bai Y, et al. First-line sugemalimab with chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a randomized phase 3 study. *Nat Med.* 2024;30(3):740-748.



02

食道癌診斷、分期



*Consensus of systemic therapy for
squamous cell carcinoma in Taiwan*





食道癌診斷、分期

連銘渝

診斷與病理

- 吞嚥困難、胃腸出血、反覆吸入性嗆咳或嘔吐、體重下降及 / 或食慾不振為食道癌常見且重要的臨床表現。所有出現上述症狀的患者，皆應儘早接受上消化道內視鏡檢查。
- 在使用形態學特徵無法區分食道鱗狀細胞癌 (SqCC) 和腺癌 (AdCC) 的情況下，建議根據世界衛生組織 (WHO) 標準評定的低分化 (poorly differentiated) 及未分化癌症 (undifferentiated cancers) (3 或 4 級) 進行免疫組織化學 (IHC) 染色，以區分 SqCC 和 AdCC。

大約四分之三食道腺癌發現於遠端食道，而食道鱗狀細胞癌則較常見於食道的近端至中段。¹ 診斷應基於從所有可疑病灶區域取得的內視鏡切片檢體，並依照世界衛生組織 (WHO) 標準進行組織學分類。² 目前建議從病灶處取得 6–8 份具代表性的切片，以利病理診斷與後續分子分析。食道鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 和腺癌 (adenocarcinoma, AC) 兩者在預後與治療策略上具有重要差異，故正確區分亞型至關重要。除了上述兩種主要亞型外，尚需於組織學上辨識其他罕見類型，包括小細胞癌、神經內分泌腫瘤、淋巴瘤、間葉瘤與黑色素瘤等。³

生物標誌

在考慮使用免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 作為一線治療的患者中，建議進行下列生物標誌檢測，以協助治療決策：

- 程序性死亡配體 1 (PD-L1) 表達檢測：PD-L1 表達通常透過免疫組織化學染色 (IHC) 進行分析，常見的評估方式包括：腫瘤比例分數 (TPS, Tumor Proportion Score)：評估腫瘤細胞中呈現部分或完全膜染色者所佔的百分比。在使用 nivolumab 或 nivolumab/ipilimumab 為一線治療時，PD-L1 陽性定義為 $TPS \geq 1\%$ 。⁴ 綜合陽性分數 (CPS, Combined Positive Score)：將所有具有 PD-L1 陽性膜染色的細胞 (包括腫瘤細胞、淋巴球與巨噬細胞) 數量除以腫瘤細胞總數，再乘以 100。使用 pembrolizumab 為一線治療時，PD-L1 陽性定義為 $CPS \geq 10$ 。⁵
- 微小衛星體的不穩定性 (MSI, microsatellite instability) 或不配對的修補蛋白質表現 (MMR, mismatch repair protein expression) 檢測：在局部晚期、復發或轉移性食道癌患者中，若考慮使用免疫檢查點抑制劑，可進行 MSI 或 MMR 狀態的檢測。MSI 狀態通常透過 PCR 或次世代定序 (NGS) 分析微小衛星區域的不穩定性，例如 BAT25、BAT26、MONO27、NR21、NR24 等。⁶ MMR 缺陷則可經由免疫組織化學染色 (IHC) 評估 DNA 修復相關蛋白質 (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) 之核內表現是否缺失，若有缺失則視為 dMMR (deficient mismatch repair)。⁷

分期及風險評估

- 食道癌初期治療方案的決定應以臨床分期為基礎，且分期應盡可能準確。建議進行完整的身體檢查，並搭配頸部、胸部及腹部電腦斷層掃描（CT）以進行評估。
- 對於評估後適合接受食道切除術的患者，建議進行正子斷層造影（FDG-PET/CT）以進一步確認是否有遠端轉移。但對於已知有明確器官轉移的患者，則不建議常規使用 PET/CT，以避免不必要檢查與資源浪費。
- 由於長期吸菸與飲酒為食道鱗狀細胞癌的主要危險因子，耳鼻喉科醫師應仔細檢查口腔、口咽與下咽部，並建議進行氣管支氣管鏡檢查，以排除呼吸消化道（aerodigestive tract）出現同步第二原發癌的可能性。
- 營養支持是食道癌治療與姑息照護中不可或缺的組成部分。應依據國家或國際指引評估患者的營養狀況及體重下降史，以制定個別化的營養介入策略。

一般而言，局部區域性疾病的初步分期通常建議同時使用電腦斷層掃描（CT）與內視鏡超音波（EUS）進行；而針對可能存在遠處轉移性疾病的患者，則以正子斷層掃描（FDG-PET/CT）評估為佳。術前使用 EUS 所進行的局部分期，在臨床 T 分期方面具備良好的敏感性與特異性。然而，EUS 在區分侷限於黏膜層的早期腫瘤（cT1a）與侵犯至黏膜下層的腫瘤（cT1b）方面，準確性相對較低。因此，針對早期腫瘤（cT1a 及 cT1b ≤ 2 cm），建議優先考慮進行內視鏡黏膜下剝離術（endoscopic submucosal dissection, ESD），因其可提供較 EUS 更準確的腫瘤浸潤深度資訊。⁸

胸部與腹部的電腦斷層掃描（CT）可搭配正子斷層掃描（FDG-PET/CT）進行，目的在於確定主要腫瘤的位置及其與周圍結構的關係。儘管 FDG-PET/CT 在偵測食道癌方面的敏感性高於單獨使用 CT，其在臨床 T 分期（cT 分期）上的應用則相對有限，除非病灶已侵犯縱隔結構。⁹ 在早期腫瘤（cT1）中，FDG-PET/CT 的診斷效益特別有限，因為遠處轉移的發生率低，且可能產生較高比例的假陽性反應。⁹ 此外，FDG-PET/CT 在區分 cT1、cT2 與 cT3 腫瘤方面的能力亦有限。¹⁰ 因此，建議所有患者初步檢查時皆應接受胸部 CT 掃描，頸部與腹部的 CT 掃描則可視情況考慮。淋巴結轉移是影響食道鱗狀細胞癌預後的關鍵因素之一。¹¹ 研究顯示，約 20–50% 的患者有頸部淋巴結轉移，且約 26.5% 的患者會出現腹部淋巴結轉移；肝臟亦為常見的轉移部位。¹² 綜合而言，頸部、胸部與腹部 CT 掃描有助於為亞洲地區食道鱗狀細胞癌患者擬定合適的治療策略，而 FDG-PET/CT 則建議限用於無 M1（遠處轉移）證據的患者。

儘管 CT 和 FDG-PET/CT 可以用來描述局部區域淋巴結（cN），但由於其敏感性低，這些技術對檢測局部淋巴結轉移的效果不佳。CT 檢測超過 1 cm 的腫大的淋巴結的綜合敏感性為 30%–60%。¹³ FDG-PET/CT 在評估局部淋巴結方面的整體敏感性也較低（約 51%）¹⁴，因為這些淋巴結常被主要腫瘤的代謝活性所掩蓋。相比之下，EUS 在評估淋巴結參與程度方面具有高敏感性（約 85%）。¹⁵ 此外，將細針抽吸（FNA）添加到 EUS 中（EUS-FNA）



在 cN 分期的評估中顯示出比 EUS 或 CT 單獨使用更高的敏感性和準確性，尤其是在評估局部區域和腹腔淋巴結方面。^{16,24} 所以，內視鏡超音波（EUS）在檢測局部淋巴結轉移方面優於 CT，而 FDG-PET/CT 在檢測遠處淋巴結轉移方面比 CT 更準確。

ESD 在手術前能夠偵測早期癌病變（T1a，腫瘤侵犯至黏膜肌層〔muscularis mucosa〕，且無淋巴結轉移）具有關鍵意義，有助於判斷哪些患者適合接受內視鏡治療。¹⁷ FDG-PET/CT 則在偵測其他未被發現的遠處轉移方面極具價值。因此，建議對適合接受食道切除術的患者進行 FDG-PET/CT 檢查，因為若能發現潛在的遠處轉移，可避免不必要的手術介入。¹⁸⁻²⁰

食道鱗狀細胞癌（SCC）患者常合併頭頸部第二原發腫瘤（head and neck second primary tumors, HNSPT）。研究顯示，合併 HNSPT 的患者其預後明顯劣於僅罹患食道 SCC 的患者。根據統計，食道 SCC 患者中 HNSPT 的累積盛行率約為 6.7%。因此，早期偵測 HNSPT 有助於改善整體預後。²¹

根據歐洲臨床營養與代謝學會（ESPEN）的指引，應評估患者的營養狀況與體重減輕歷史。研究顯示，超過一半的患者在接受食道切除術前體重減少超過 5%，而約 40% 的患者體重減少超過 10%。²² 無論身體質量指數（BMI）如何，體重減輕皆會增加手術風險、惡化生活品質，並在晚期疾病中與較差的生存率相關。因此，依據 ESPEN 指引所提供的營養支持，在食道癌患者的醫療照護中，不論是治癒性或姑息性治療階段，皆為重要組成部分。²³

常用於食道癌評估之檢查工具與臨床目的

檢 查	目 的
內視鏡和切片	獲取組織以進行診斷、組織學分類及分子生物標誌物分析（例如 PD-L1）。
內視鏡超音波（EUS）	準確評估可切除腫瘤的分期（包括 T 與 N 分期），對局部淋巴結診斷優於 CT。
支氣管鏡檢查合併支氣管內超音波	評估腫瘤是否侵犯中央氣道；亦可補充 EUS，特別是在腫瘤狹窄無法完成 EUS 時。
胸部、腹部與骨盆腔電腦斷層掃描（CT）	協助腫瘤分期，評估局部與遠處淋巴結腫大及轉移性病灶。
正子斷層造影（FDG-PET/CT）	用於腫瘤分期，偵測局部與遠處轉移病灶，對遠處淋巴結轉移的診斷優於 CT。

參考文獻

- 01 Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371(26): 2499 -2509.
- 02 Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System: World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France; IARC Press 2000.
- 03 Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl 5): v50-v57.
- 04 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.
- 05 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 randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398(10302):759-771.
- 06 Murphy KM, Zhang S, Geiger T, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J Mol Diagn* 2006; 8:305-311.
- 07 Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357:409-413.
- 08 Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75:242-253.
- 09 Cuellar SL, Carter BW, Macapinlac HA, et al. Clinical staging of patients with early esophageal adenocarcinoma: does FDG-PET/CT have a role? *J Thorac Oncol* 2014; 9:1202-1206.
- 10 Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, et al. Esophageal carcinoma: current concepts in the role of imaging in staging and management. *Can Assoc Radiol J* 2015; 66:130-139.
- 11 Chen J, Cai W, Zheng X et al. The pattern of cervical lymph node metastasis in thoracic esophageal squamous cell carcinoma may affect the target decision for definitive radiotherapy. *Radiother Oncol* 2017; 123(3): 382-386.
- 12 Chen J, Liu S, Pan J et al. The pattern and prevalence of lymphatic spread in thoracic oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36(3): 480-486.
- 13 Kim TJ, Kim HY, Lee KW, et al. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2009;29:403-421
- 14 van Westreenen HL, Westterterp M, Bossuyt PM, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3805-3812.
- 15 Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14:1479-1490.
- 16 Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;53:751-757.
- 17 Choi J, Kim SG, Kim JS et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010; 24(6): 1380-1386.
- 18 van Vliet EP, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 98(3): 547-557.
- 19 Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(18): 3202-3210.
- 20 Findlay JM, Bradley KM, Maile EJ, et al. Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. *Br J Surg*. 2015;102(12):1488-1499.



- 21 van de Ven S, Bugter O, Hardillo JA, et al. Screening for head and necksecond primary tumors in patients with esophageal squamous cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(10):1304-1311.
- 22 Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
- 23 Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, et al. ESPEN guideline on home enteral nutrition. *Clin Nutr.* 2020;39(1):5-22.
- 24 Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:751-757.



03

早期食道癌內視鏡治療



*Consensus of systemic therapy for
squamous cell carcinoma in Taiwan*





早期食道癌內視鏡治療

鄒永寬、陳建全、謝子鈺、陳博煥

前言

本治療指引僅適用於由鱗狀上皮起源的食道腫瘤。在解剖學上，黏膜層（M）分為上皮層（M1）、黏膜固有層（M2）和黏膜肌層（M3）。因腫瘤浸潤深度影響預後，黏膜下層（SM）進一步分為 SM1（浸潤深度不超過 200 μ m）及 SM2（浸潤深度超過 200 μ m）。¹ 根據 AJCC/UICC 第八版分期系統，M1 病變被分類為 pTis（high-grade dysplasia），M2 和 M3 病變為 T1a，而 SM1 和 SM2 病變則為 pT1b。早期食道癌（或稱表淺性食道鱗狀上皮腫瘤，superficial esophageal squamous cell neoplasia, SESCO）是指腫瘤侷限於黏膜層或黏膜下層，且無局部或遠處轉移（即 pTisN0M0 或 pT1N0M0）。

內視鏡切除術是一種微創治療方法，包括內視鏡黏膜切除術（endoscopic mucosal resection, EMR）和內視鏡黏膜下剝離術（endoscopic submucosal dissection, ESD）。隨著技術進步和研究發展，特別是在 ESD 領域，SESCO（特別是 stage 0 和 stage IA 病變）的治療逐漸從傳統外科手術轉向內視鏡切除術。²⁻³ 美國胃腸內視鏡學會（ASGE）治療指引建議，對於沒有明顯黏膜下浸潤、潰瘍、或分化不良的 SESCO，可避免採用外科手術。⁴ 歐洲腫瘤學學會（ESMO）治療指引建議，對於 high-grade dysplasia 和大多數 T1 的 SESCO，內視鏡整塊切除（en-bloc resection）應作為首選治療方案⁵。基於台灣本土情況，本治療指引的制定根據科學證據，並結合治療利弊的平衡、患者偏好及考量台灣健保給付的相關規範，詳細闡述了內視鏡切除術的適應症與治療決策考量，並將相關專有名詞與定義彙整於表一。⁴

1. 內視鏡切除術的適應症與治療決策考量

SESCO 的治療計畫是根據術前診斷的腫瘤浸潤深度、橫向範圍、以及是否存在淋巴結或遠處轉移來制定。除了腫瘤的浸潤深度，腫瘤的組織學特性及分化程度（G1-G2 與 G3）與淋巴結轉移的發生率密切相關。內視鏡切除僅適用於經切片證實具有良好或中度分化（G1 或 G2）的病變。對於分化不良（G3）或其他高風險特徵的病灶，應謹慎評估內視鏡切除的適應症。

腫瘤的浸潤深度對應其病理分期。對於病理分期為 Stage 0（pTisN0M0）或 Stage IA（pT1aN0M0）的腫瘤，內視鏡切除被認為是一種有效且具根治潛力的治療方法。然而，由於術前評估主要是依據臨床分期，而臨床分期與術後的病理分期之間可能存在一定程度的差異，因此在制定治療策略時，需充分考慮此分期差異可能對治療結果及預後的影響。本治療指引將適應症分為絕對適應症（absolute indication）以及有條件適應症（conditional indication）；有條件適應症即個案須透過多學科審查（Multidisciplinary Team/Tumor Board review）以評估是否適合進行內視鏡切除術，以及術後根據病理組織學檢查結果決定

是否追加輔助治療(即endoscopic resection with selective adjuvant therapy的治療策略，見 CQ3 及 CQ4)。在臨床實踐中，內視鏡治療的決策可參考標準化流程圖(見圖一)。

CQ1: 術前腫瘤浸潤深度的診斷

腫瘤浸潤深度是預測淋巴結轉移的主要指標，其內視鏡診斷方法如下：

(1) 非放大內視鏡檢查

若病灶存在潰瘍，通常表示腫瘤可能已經浸潤至黏膜下層，因此不適合進行內視鏡切除術。⁴

(2) 內視鏡超音波術 (endoscopic ultrasound, EUS)

EUS 是術前 T 分期的常用工具，並且在評估 T 分期方面優於電腦斷層掃。⁴ 然而，EUS 在預測 pT1 腫瘤浸潤深度的準確性有限(見表二)⁶，並且存在過度診斷(overdiagnosis)的風險。^{4,5,7} 因此，EUS 在 T 分期與後續 SESC 治療中的角色仍有爭議。² 在此情況下，內視鏡切除術除了作為一種有效的治療手段外，還能提供更精確的腫瘤分期資訊。⁵

(3) 放大內視鏡術 (magnifying endoscopy, ME)

放大內視鏡術(ME)結合窄頻成像(NBI)的影像增強放大內視鏡術(NBI-ME)，能提高對腫瘤浸潤深度的診斷準確性，逐漸被廣泛應用，並有取代 EUS 的趨勢。^{1,4} 根據日本食道學會(JES)的 NBI-ME 分類，Type A 是對應於非癌性病變的診斷；Type B 分為 B1、B2 和 B3，分別對應於 pTis-M1/T1a-M2、pT1a-M3/T1b-SM1 和 pT1b-SM2 的腫瘤浸潤深度(見表三)。^{1,6}

儘管有以上診斷工具，表二和表三顯示術前準確判定腫瘤浸潤深度仍具挑戰性。因此，臨床上有時會遇到難以確定浸潤深度的案例。當醫療團隊對腫瘤浸潤深度的評估不確定，或是面對因身體狀況不佳而無法耐受手術的患者時，可以考慮內視鏡切除術。²

CQ2: 內視鏡切除術和腫瘤大小

本指引建議使用 NBI-ME 或碘染色內視鏡術(Lugol-chromoendoscopy)來診斷病灶的橫向範圍，而後者可以更清楚勾勒出病灶邊界。然而使用高濃度的碘染色液可能會導致表淺上皮脫落，造成後續診斷的困難；因此，建議使用 $\leq 1\%$ 的低濃度碘染色液。⁶

(1) ESD 或 EMR 的選擇

ESD 相較於 EMR 的優勢在於其對大面積腫瘤有更高的整塊切除率(en-bloc resection rate)。根據 ASGE 治療指引所做的 Meta-analysis(包含 8 篇觀察性研究，821 名接受 ESD 治療的患者與 1306 名接受 EMR 治療的患者)，結果顯示 ESD 具有更高的臨床成功率(或根治性切除率)，分別為 93.3% 和 72.1%(相對風險[RR]為 1.33，95% 信賴區間[CI]



為 1.02–1.74， $I^2=97.3\%$)；此外，ESD 的局部復發率較低，分別為 0.5% 和 5.2% (RR 為 0.19，95% CI 為 0.07–0.48， $I^2=0.0\%$)；然而，在遠端復發率方面，兩種方法無顯著差異。⁴

為實現治癒或準確判定腫瘤分期並指導後續治療，腫瘤的整塊切除至關重要。為此，15 mm 通常作為判斷是否採用 ESD 或 EMR 的臨界值。^{4,5}

(2) ESD 是否適用於治療廣泛的病變及 / 或全圓周食道病變？

廣泛的病變 (> 5 公分長) 及 / 或 全圓周 (whole circumferential) 病變的 ESD 可導致頑固性狹窄，大幅降低患者的生活品質。

根據 JES 和日本消化內視鏡學會 (JGES) 的治療指引，對於全圓周病變且腫瘤長度超過 5 公分的 cM1/M2 (N0M0) 患者，以及屬於全圓周病變的 cM3/SM1 (N0M0) 患者，建議接受食道切除術或放射化學治療 (CRT)。^{2,6} 然而，ASGE 以及 ESMO 的治療指引並未有類似的建議。^{4,5}

以腫瘤學結果 (oncological outcome) 而言，此議題的相關研究有限，尤其缺乏隨機對照研究。Minamide 等人針對 52 名 (46 名 cT1a 及 6 名 cT1b) 全圓周病變接受 ESD 治療的患者進行分析，其腫瘤長度中位數為 5.0 cm (IQR, 4.0–6.3)。⁸ 研究顯示，整塊切除率與 R0 切除率分別為 100% (95% CI, 94.4–100) 和 69.2% (95% CI, 54.9–81.3)。術後處置依據病理結果分為不同策略：低風險患者 (即達到根治性切除， $n = 31$) 僅進行追蹤檢查；高風險患者 (未達根治性切除， $n = 21$) 則接受包括食道切除術或 CRT 在內的輔助治療 ($n = 10$)，或因病患不適合或拒絕僅進行追蹤檢查 ($n = 11$)。在中位追蹤 49.1 個月的期間，4 年的整體存活率 (OS)、疾病特異性存活率 (DSS) 以及累積復發率 (CRR) 分別為 86.2% (95% CI, 71.6–93.6)、95.5% (95% CI, 83.1–98.9) 和 11.5% (95% CI, 4.1–23.1)。其中，31 名僅接受 ESD 治療的低風險患者，其 4 年 OS、DSS 和 CRR 分別為 93.2%、100% 和 0%。由本篇研究結果看來，能否達到根治性切除才是全圓周病變患者預後的關鍵因素。

Liu 等人則比較 ESD ($n = 109$) 和食道切除手術 ($n = 31$) 在全圓周病變的 SESCO 治療中的效果。⁹ 研究結果顯示，與食道切除手術相比，ESD 可顯著縮短手術時間，減少 perioperative 併發症，並提供更佳的生活品質。以腫瘤學結果而言，在 OS 和無復發生存率 (RFS) 方面，兩組之間未顯示顯著差異。

綜上論述，全圓周病變且超過 5 公分長的 SESCO 並非不能進行 ESD 治療，然而也因為證據仍有限，本治療指引將 cTisN0M0/cT1aN0M0 有全圓周侵犯並且長度超過 5 公分的

SESCN 列為有條件適應症。經由團隊會議個案討論後決定是否進行 ESD，並且術後根據病理組織學結果決定是否需要輔助治療（見 CQ3，CQ4）。然而，由於此類病變在 ESD 後具有極高的食道狹窄風險，一旦決定 ESD 則患者須接受預防狹窄的相關治療措施。²

CQ3: cT1bN0M0 病灶的內視鏡治療策略

對於 pT1b SESCO，JES 建議的治療策略為食道切除術或 CRT。² 雖然根治性切除的判定是依據術後病理組織學結果，然而術前的治療策略僅能依賴臨床分期，故 cT1bN0M0 的病灶仍需比照 pT1bN0M0 病灶進行處理。因此，內視鏡切除術並非 cT1bN0M0 病灶的絕對適應症，然而以下關鍵問題仍需進一步釐清：

(1) 術前腫瘤浸潤深度診斷的局限性

術前 cM3 和 cSM1 癌症難以區分，許多研究因此將兩者合併分析。¹⁰ 根據 JGES 治療指引所做的 meta-analysis，在術前診斷為 cM3/SM1 的病例中，約 27.4%–55.2% 最終病理診斷為 pM1/M2，這意味著內視鏡切除術可能可以在這些患者實現根治性治療。⁶ 因此，對於術前診斷為 cM3/SM1 的患者，建議優先採用內視鏡切除術這種侵入性最低的治療方式作為首選策略。⁶

Takeuchi 等提出「診斷性內視鏡切除術」的概念。¹¹ 研究顯示，在 127 位接受診斷性內視鏡切除術的 cM3/T1b 患者中，19.2% 的病理檢查結果顯示達到根治性切除；而對於未達根治性切除的患者，後續進行的食道切除手術並未因內視鏡切除而影響其手術或腫瘤學結果。¹¹

因為診斷性內視鏡切除術一詞易引起誤解，本指引採用「內視鏡切除術合併選擇性輔助治療 (endoscopic resection with selective adjuvant therapy)」來描述此治療模式。「選擇性」一詞意味著根據內視鏡切除術後病理組織學結果決定是否進行輔助治療，意即病理組織學結果導向的治療決策 (pathology-directed therapeutic strategy)。

(2) 內視鏡切除術合併選擇性輔助治療的治療策略

內視鏡切除術合併選擇性輔助治療可能可以成為一種新的治療模式。¹² ESD 作為單一療法存在侷限性，但結合術後選擇性輔助治療（如輔助性食道切除術或輔助性 CRT），可能可以為治療 cT1bN0M0 病灶的可行選項。¹³ 然而，基於隨機對照研究的實施困難，目前相關證據大多來自單一中心的回顧性研究。¹³

JCOG0508 試驗是目前唯一針對內視鏡切除術合併選擇性輔助放化療 (Endoscopic Resection and Selective Chemoradiotherapy) 的前瞻、驗證性研究，其受試族群是 cT1bN0M0 的患者；該研究將黏膜下層均分為 3 層 (SM1, SM2, SM3) 並只收納 cSM1/SM2 的受試者。¹² 根據內視鏡切除術後的病理結果進行分組治療：



- **Group A**：達到根治性切除，無需額外治療（n = 74）。
- **Group B**：切除邊緣陰性的 pT1b 或伴有淋巴血管侵犯 (lymphovascular invasion, LVI) 的 pM3 病灶，接受預防性 CRT（41.4 Gy，局部淋巴結放射治療，n = 87）。
- **Group C**：切除邊緣深緣 (deep margin) 陽性，接受 definitive CRT（50.4 Gy，原發部位增強 9 Gy，n = 15）。

結果顯示，所有患者的 3- 年 OS 為 92.6% (90% CI: 88.5–95.2%) 以及 3- 年無惡化存活率 (progression-free survival, PFS) 為 89.7% (90% CI: 84.2–93.4%)。其中，Group B 的結果亦相當理想，3- 年 OS 為 90.7% (90% CI: 84.0–94.7%)。¹² 儘管缺乏直接比較，但這樣的結果並不遜於外科手術。¹² 此研究進一步驗證了內視鏡切除術合併選擇性輔助治療的有效性。

輔助性食道切除術還是輔助性放射化學治療 (CRT)？

目前尚無適當的研究比較輔助性食道切除術與輔助性 CRT 的優劣。² 鄒等人的綜論文章顯示，接受內視鏡切除術後輔助性食道切除術的患者 (n = 110)，其淋巴結陽性率為 25% (其中 67% 患者僅 1 個淋巴結呈陽性)，中位追蹤期 23–47 個月的期間腫瘤復發率為 0%¹³；而接受輔助性 CRT 的患者 (n = 175)，中位追蹤期 24–72 個月的期間局部復發率為 2.2%，遠端復發率為 9.5%。該研究進一步將有黏膜下浸潤達 pT1b–SM2 或更深且合併有淋巴血管侵犯的 SESC N 定義為復發高風險族群，結果發現復發高風險族群接受輔助性 CRT 的復發率為 20–50%；相較之下，非復發高風險族群的復發率為 0%。據此，本指引建議復發高風險族群應優先考慮輔助性食道切除術；考慮到器官保存的益處，輔助性 CRT 可以成為非復發高風險族群的一種治療選擇。¹³ 近期日本一多中心的回顧性研究也有類似的結論：輔助性 CRT 用於高風險組的預後明顯差於低風險組，稍微不同的是該研究高風險組的定義是 pT1b 合併有淋巴血管侵犯的 SESC N。¹⁴

綜上分析，考量術前診斷的侷限性以及 ESD 的高整塊切除率、低併發症率、及術後評估可進一步進行輔助治療的優勢，本指引建議將內視鏡切除術作為 cT1bN0M0 病灶的有條件適應症 (conditional indication)。透過多學科審查機制，針對適合的患者，ESD 可作為治療選項之一，無論是作為潛在根治性切除的替代方法，還是非根治性治療的一部分 (見圖一)。^{4–6}

CQ4: 根治性切除 (Curative resection)

根治性切除的判定依據術後病理組織學評估，因此對切除標本的處理至關重要。所有切除的標本必須固定於軟木塞或其他適當材質上並浸泡於福馬林溶液內；所製作的蠟塊需經過平行切割成連續間隔約 2 毫米上下的切片。未依照此標準細切處理的病理組織報告，可能導致偽陰性或病理分期錯誤 (understaging) 的結果。因此，使用本指引時應特別注意其

適用範圍與適用性。

切除標本的病理組織學需滿足以下所有條件，方可定義為根治性切除：

- (1) 顯微鏡下切除邊緣的側緣 (lateral margin) 和深緣 (deep margin) 均無腫瘤細胞 (無 high-grade dysplasia 或癌細胞)，即 R0 resection。
- (2) Dysplasia, 或分化為 well (G1) or moderate (G2) 的癌。
- (3) 無淋巴血管侵犯 (LVI)。
- (4) 無黏膜下層或更深層的侵犯。

CQ5: 非根治性切除 (Non-curative resection)

若術後病理組織學評估結果不符合根治性切除的診斷標準，即應視為非根治性切除。這包括以下情況：切除邊緣陽性（側緣或深緣）、腫瘤分化不良 (G3)、存在淋巴血管侵犯 (LVI)，或腫瘤浸潤至黏膜下層及更深層組織。由於非根治性切除的情況具有多樣性，後續治療策略應根據具體情況進行調整。本指引建議採用逐案討論的方式，通過多學科審查 (Multidisciplinary Team/Tumor Board Review)，全面評估患者情況，制定個體化的治療計劃。

CQ6: 治療後復發

由於目前缺乏對於復發性病變治療策略的比較效益之研究，因此本指引建議透過多學科審查 (Multidisciplinary Team/Tumor Board review) 進行逐案討論，評估並制定個別化的治療計劃。對於許多此類病變，ESD 仍是一種可行的選擇，尤其是在患者不適合手術的情況下。

2. 內視鏡切除術和外科手術比較

ASGE 治療指引中對 5 篇針對 T1 SESCO 的觀察性比較研究進行綜合分析 (meta-analysis)。這些研究包含 463 名接受 ESD 的患者及 495 名接受食道切除術的患者。分析結果顯示，與手術組相比，ESD 組具有以下特點：⁴

(1) ESD 組的 30 天死亡率較低

(1.0% vs. 4.6% ; RR, 0.30 ; 95% CI, 0.11–0.88 ; $I^2 = 0.0\%$)

(2) ESD 組的臨床成功率較低

(87.5% vs. 98.2% ; RR, 0.85 ; 95% CI, 0.74–0.98 ; $I^2 = 84.6\%$)

(3) 5 年總存活率沒有差異

(4) 局部復發率沒有差異

(4.7% vs. 6.8% ; RR, 1.14 ; 95% CI, 0.60–2.17 ; $I^2 = 0.0\%$)



(5) 轉移復發率沒有差異

(9.0% vs. 3.6% ; RR, 2.08 ; 95% CI, 0.14–1.64 ; $I^2 = 27.8\%$)

(6) 不良事件，像是 periprocedural bleeding 或是 long-term stricture formation 的比率沒有差異。

上述研究結果顯示，比起外科手術 ESD 有顯著較低的短期死亡率，而 oncological outcomes 卻沒有差別。⁴

一項台灣的回顧性研究以 pT1a–M3/pT1b SESCO 患者為對象，結果也顯示與外科手術相比，ESD 組在 OS、DSS、以及無惡化存活期 (PFS) 方面均無顯著差異。¹⁵

3. 射頻消融術 (radiofrequency ablation, RFA)

射頻消融術 (RFA) 近年來被應用於治療 SESCO，但主要集中於中國大陸和台灣。¹⁶ 由於台灣健保已將 RFA 納入治療 SESCO 的給付範圍（適應症僅限於 high-grade dysplasia），因此本指引將此內視鏡技術納入討論範疇。

食道 RFA 現有的設計其有效治療深度約 1 釐米，因此最適合的適應症為 high-grade dysplasia (即 pTisN0M0)，目前的研究證據並不支持將 RFA 應用於治療已知是癌的病變。由於現有診斷技術無法在術前精確篩選出 pTisN0M0 患者，而 RFA 術後又無法提供組織進行病理組織學檢查以確認根治與否的情形，因此，本指引不建議將 RFA 作為 SESCO 的常規第一線治療選擇⁶。

然而考量台灣健保給付政策，在 ESD 執行有困難的情況下，本指引建議可考慮對符合以下所有條件的患者提供 RFA 治療：

- (1) 術前內視鏡切片診斷為 high-grade dysplasia。
- (2) 腫瘤為巴黎分類 (Paris Classification) type 0–IIb 病變，且 JES NBI–ME 分類為 Type A 或 B1。
- (3) EUS 及 / 或 CT 檢查顯示無黏膜下層侵犯及無淋巴結或遠處轉移。

接受 RFA 治療後殘存或復發病變的治療

根據鄒等人的研究，RFA 後殘存或復發病變可能與以下三個因素有關：射頻消融電極接觸不良、腫瘤具有黏膜下腺體侵犯、或術前未能診斷出已經癌變的腫瘤。¹⁷ 因此，對於 RFA 術後仍有殘存或復發病變的患者，再次進行 RFA 治療很可能也無法達到根治效果；因此，本指引建議在此情況的患者優先考慮內視鏡切除術，尤其是 ESD 作為治療選擇。¹⁷

【圖一】早期食道癌內視鏡切除術的適應症與治療決策流程



*in length

Abbreviations: EMR: endoscopic mucosal resection; ESD: endoscopic submucosal dissection; EGD: esophagogastroduodenoscopy

結語

ESD 具有保留器官的優勢，相較於食道切除術，其侵入性較小。隨著技術的進步及研究數據的累積，ESD 已取代食道切除術，成為非潰瘍性、分化型 (G1/G2)、cTis/T1aN0M0 SESCO 的首選治療方式。由於術前診斷的局限性，以及 ESD 低併發症率及術後可根據病理組織學評估進一步輔助治療的優勢，ESD 也可作為 cT1bN0M0 SESCO 的有條件適應症。然而，許多相關議題仍缺乏前瞻性、比較性的研究，現有證據相對薄弱，因此本治療指引未來可能會隨著更多具高證據力的新研究出現而進行修訂。

【表一】內視鏡超音波診斷 T1 癌症浸潤深度的準確性

內視鏡超音波診斷	組織學診斷的浸潤深度		
	Tis-M1/T1a-M2	T1a-M3/T1b-SM1	T1b-SM2
cM1/cM2	84.0%	14.2%	1.9%
cM3/cSM1	55.2%	29.3%	15.5%
cSM2	30.0%	30.0%	40.0%

資料來源⁶



【表二】影像增強放大內視鏡術 (NBI-ME) 診斷 T1 癌症浸潤深度的準確性

NBI-ME診斷	組織學診斷的浸潤深度		
	T1s-M1/T1a-M2	T1a-M3/T1b-SM1	T1b-SM2
Type B1 (cM1/cM2)	92.4%	4.0% – 6.0%	1.5% – 3.5%
Type B2 (cM3/cSM1)	14.3% – 27.4%	55.7% – 75%	10.7% – 17.0%
Type B3 (cSM2)	0%	0% – 9.3%	90.7% – 100%

資料來源^{1,6}

【表三】本治療指引相關專有名詞與定義

專有名詞	定義
早期食道癌，或稱表淺性食道鱗狀上皮腫瘤 (SESCN)	局限於黏膜層或黏膜下層的惡性腫瘤，沒有更深層的侵犯，也沒有局部或遠處擴散。
整塊切除(en-bloc resection)	將整個內視鏡可視性腫瘤組織以一塊而不是多塊的形式切除。
R0 切除 (R0 resection)	切除邊緣無病灶*
臨床成功率(clinical success)，或根治性切除(curative resection)	切除標本的組織學符合以下標準： 1.R0 resection 2.分化為Well (G1) or Moderate (G2) 3.無淋巴血管侵犯 (Lymphovascular invasion) 4.無黏膜下層或更深層的侵犯 就本指引而言，臨床成功等同於根治性切除
腫瘤復發 (recurrence)	病理證明先前切除或手術部位復發，或有淋巴結/遠處轉移。
侵犯深度	M1：上皮內非侵襲性癌症、high-grade dysplasia M2：侵襲性癌浸潤至黏膜固有層 M3：侵襲性癌浸潤至黏膜肌層 SM1：侵襲性癌浸潤至黏膜下層但侷限在200 μm以內 SM2：侵襲性癌浸潤至黏膜下層但深度超過200 μm

* 無high-grade dysplasia 或癌細胞

參考文獻

- 01 Oyama T, Inoue H, Arima M, et al. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on microvessel morphology: magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society. *Esophagus*. 2017;14(2):105-112.
- 02 Kitagawa Y, Ishihara R, Ishikawa H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2022 edited by the Japan esophageal society: part 1. *Esophagus*. 2023;20(3):343-372.
- 03 Al-Haddad MA, Elhanafi SE, Forbes N, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on endoscopic submucosal dissection for the management of early esophageal and gastric cancers: methodology and review of evidence. *Gastrointest Endosc*. 2023;98(3):285-305.
- 04 ASGE standards of practice committee, Forbes N, Elhanafi SE, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on endoscopic submucosal dissection for the management of early esophageal and gastric cancers: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc*. 2023;98(3):271-284.
- 05 Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):992-1004.
- 06 Ishihara R, Arima M, Iizuka T, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Dig Endosc*. 2020;32(4):452-493.
- 07 Inoue T, Ishihara R, Shibata T, et al. Endoscopic imaging modalities for diagnosing the invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review. *Esophagus*. 2022;19(3):375-383.
- 08 Minamide T, Kawata N, Maeda Y, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial circumferential esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2023;97(2):232-240.
- 09 Liu Y, Dou L, Rao W, et al. The Feasibility and Safety of Endoscopic Submucosal Dissection for Circumferential Superficial Esophageal Squamous Cell Neoplasms. *J Clin Med*. 2023;12(2):471.
- 10 Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1 [published correction appears in *Esophagus*. 2022 Oct;19(4):726.
- 11 Takeuchi M, Suda K, Hamamoto Y, et al. Technical feasibility and oncologic safety of diagnostic endoscopic resection for superficial esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(3):456-465.
- 12 Minashi K, Nihei K, Mizusawa J, et al. Efficacy of Endoscopic Resection and Selective Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*. 2019;157(2):382-390.
- 13 Tsou YK, Lee CH, Le PH, Chen BH. Adjuvant therapy for pT1a-m3/pT1b esophageal squamous cell carcinoma after endoscopic resection: Esophagectomy or chemoradiotherapy? A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;147:102883.
- 14 Yamamoto Y, Ishihara R, Kawakubo H, et al. Comparison of outcomes between surgery and chemoradiotherapy after endoscopic resection for pT1a-MM with lymphovascular invasion or pT1b esophageal squamous cell carcinoma: Japanese multicenter propensity score-matched study. *J Gastroenterol*. 2025;60(1):43-54.
- 15 Wang CY, Chen BH, Lee CH, Le PH, Tsou YK, Lin CH. cT1N0M0 Esophageal Squamous Cell Carcinoma Invades the Muscularis Mucosa or Submucosa: Comparison of the Results of Endoscopic Submucosal Dissection and Esophagectomy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):424.
- 16 Lei S, Mulmi Shrestha S, Shi R. Radiofrequency Ablation for Early Superficial Flat Esophageal Squamous Cell Neoplasia: A Comprehensive Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:4152453.
- 17 Tsou YK, Yeh CJ, Le PH, Chen BH, Lin CH. Endoscopic Resection of Residual or Recurrent Lesions after Circumferential Radiofrequency Ablation for Flat Superficial Esophageal Squamous Cell Neoplasias. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3558.



04

食道癌手術指引



*Consensus of systemic therapy for
squamous cell carcinoma in Taiwan*



食道癌手術指引

趙盈凱

前言

每位食道癌病人都應被評估是否能接受全身麻醉及腹部和胸部的重大手術。在手術前，電腦斷層、正子攝影、內視鏡超音波可用來評估臨床分期。¹ 若腫瘤位置距離環咽肌大於 5 公分且可切除，食道癌切除手術應被納入治療考量；若腫瘤位置距離環咽肌小於 5 公分，治療性化療及放射療法則應優先考慮。腸胃道營養支持是重要的考量，特別針對吞嚥困難或體重減輕的病人，考量到後續手術需以胃作為重建管路的優先選擇，因此，使用空腸造口優先於胃造口作為營養途徑。

手術方式

食道癌手術的步驟包括食道切除 (esophagectomy)、游離胃部 (mobilization of the stomach) 並胃管製成 (gastric tubulization)、進行食道 – 胃管吻合 (Esophagogastric anastomosis) 重建。針對腫瘤位置及重建管路的選擇，食道切除手術方式有許多種，其中最常見的兩種為 Ivor-Lewis 和 McKeown 手術，經食道裂孔食道切除手術 (transhiatal esophagectomy)、左側經胸或胸腹聯合切口食道切除手術 (left thoracic or thoracoabdominal esophagectomy) 則為其他手術方式。

I. Ivor-Lewis 和 McKeown 手術：

- Ivor-Lewis 手術為經右側胸腔與腹部入路進行的食道切除術，手術中將胃拉製成胃管後，於胸腔內完成胃與食道的吻合。²
- McKeown 手術為右側胸腔入路食道切除、腹部入路汲取胃管及頸部吻合 (cervical anastomosis) 手術。³
- 胃管的汲取包括游離胃部製成胃管、腹腔 (celiac) 及左胃 (left gastric) 淋巴結清除、左胃動脈 (left gastric artery) 分離等步驟。
- 胃管的製作需保留胃網膜動脈 (gastroepiploic artery) 及右胃動脈 (right gastric artery)，使胃管長度可保留最長。
- Ivor-Lewis 手術吻合口位於奇靜脈 (azygos vein) 附近，通常針對腫瘤位置於下 1/3 食道的病人，若腫瘤位於上中段食道的病人則較不合適。²
- McKeown 手術可應用於腫瘤位於全段胸部食道的病人。

II. 經道裂孔食道切除手術：

- 經道裂孔食道切除手術為開腹 (laparotomy) 及頸部吻合 (cervical anastomosis)。⁴
- 胃管汲取方式和 Ivor-Lewis 相同，透過開腹傷口將胃管經由後縱隔腔 (posterior mediastinum) 拉至頸部做吻合。



- 此方法可用於腫瘤位置位於胸部食道中下段之病人，但針對腫瘤位於氣管附近（中段食道）之病人，腫瘤的分離較為困難且具有危險性。
- 有研究指出接受經道裂孔食道切除手術的病人較經胸腔進行食道切除的病人有較少的手術併發症⁵，但同時淋巴結移除的數量也較少，考量到長期預後的因素，此方式並不建議當作常規進行。⁶

III. 左側經胸或胸腹聯合切口食道切除手術

(Left Transthoracic or Thoracoabdominal Esophagectomy)

- 左側經胸或胸腹聯合食道切除術是經由位於左側胸腔第八肋間開胸切口切除食道，並以與之毗鄰或延伸之腹部切口進行胃管食道重建手術。⁷
- 胃管之汲取同前述之手術方法。
- 此術式食道-胃管吻合處位於左側胸腔略高於下肺靜脈 (inferior pulmonary vein) 處，或穿過主動脈弓 (aortic arch) 下方而吻合於更高處。
- 此術式適用於食道遠端腫瘤，尤其是較大的腫瘤。

IV. 微創食道切除術 (Minimally Invasive Esophagectomy, MIE)

- 微創食道切除術是目前的主力手術方式，包括混合型微創食道切除手術 (Hybrid MIE) 與全微創食道切除手術 (Total MIE)。主要差異在於手術過程中是否完全採用微創技術。Total MIE 指的是胸部與腹部操作皆使用微創方式，如胸腔鏡與腹腔鏡進行食道切除與胃管重建，Hybrid MIE 則為部分手術採用微創技術，另一部分則保留傳統開放手術，例如腹腔使用腹腔鏡。
- MIE 手術因其手術操作涉及胸腔與腹腔兩個區域，並結合食道切除、胃管重建及吻合技術，因此具備明顯的學習曲線。根據文獻報告，外科醫師通常需完成 30 至 70 例以上的 MIE 手術⁸，才能達到穩定的手術成果與降低併發症的水準，建議初學者在高經驗中心接受訓練，並採取漸進式策略，例如先從腹腔鏡為主的 Hybrid MIE 入手，再進展至 total MIE。
- 在隨機對照試驗中，無論是混合型或是全微創手術的患者相較於傳統手術，均可有效降低術後併發症發生^{9,10}，然而總生存率 (OS) 和無病生存率 (DFS) 未見顯著差異。^{11,12}

V. 機器人輔助微創食道切除手術

(Robotic-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy, RAMIE)

- 機器人輔助微創食道切除術是近期興起的技術。此技術提供三維立體視野，有助於在狹窄的手術操作空間中進行精細的解剖操作。然而，該技術的主要限制在於成本高昂且手術時間較長。
- 臨床試驗及統合分析指出，機器人輔助微創手術與傳統手術相比，可降低術後併發症和心肺併發症率^{13,14}，且患者術後疼痛減輕、功能恢復更快，術後生活品質亦有明顯

改善。¹⁵

- 而相較於微創食道切除術 (MIE)，2 個近期的臨床試驗指出，兩者在 R0 切除 (R0 resection) 率、30 天和 90 天的死亡率、住院時間方面無顯著差異^{16,17}，且機器人手術可有效降低上縱膈淋巴結廓清術後的喉返神經麻痺發生率。¹⁸

VI. 重建管道與吻合之選擇

- 頸部吻合術的潛在優點為可進行更廣泛的食道切除、避免開胸的可能性、減輕術後胃管逆流之症狀，以及降低吻合口滲漏的嚴重程度。
- 胸腔內吻合術的優點為吻合口滲漏的發生率較低、吻合狹窄的風險較小，且左側喉返神經損傷率較低。¹⁹
- 有研究指出，標準化操作後的頸部與胸腔內吻合術在安全性方面無顯著差異。²⁰
- 胃管道仍然是多數食道外科醫師的首選。²¹ 結腸間置術 (Colon interposition) 則可作為替代選擇。然而，這一術式因其技術難度高及術後併發症風險較高，通常僅在特殊情況如曾接受胃部手術或其他可能影響胃部血供的患者使用。²²

VII. 淋巴結清掃共識

食道癌的淋巴清掃 (lymphadenectomy) 指的是在食道切除手術過程中，系統性移除與腫瘤相關的區域性淋巴結群，以達到準確病理分期、提高手術根治性並可能改善長期生存率。其範圍可依據腫瘤位置與臨床分期而定，常見清掃區域包括頸部、胸腔與腹腔的相關淋巴結站。根據日本與西方學者定義，淋巴清掃可分成兩區域 (胸 + 腹) 及三區域 (頸 + 胸 + 腹)。

所謂 extended two-field (擴大兩區) 與 total two-field (全兩區) 則是對兩區域清掃範圍細分的術語，代表清掃範圍的不同擴展程度，簡言之：擴大兩區清掃包含胸腔縱膈內所有常規區域及右上縱膈 (右喉返神經旁) 淋巴結；全兩區則在此基礎上增加左上縱膈 (左喉返神經旁) 的淋巴結。兩者皆囊括上腹部相關淋巴結站點，但不處理頸部淋巴結。綜上所述，extended two-field 和 total two-field 均指經胸腹兩領域的廣泛淋巴清掃，不同在於是否進一步涵蓋左側上縱膈喉返神經周圍的淋巴結。日本等東方共識偏向全面清除 (全兩區) 以求最大腫瘤控制，而歐美則視情況選擇擴大範圍。²³

針對淋巴結廓清，非常多研究指出淋巴結移除的數量可直接影響存活率^{24,25}，先前研究中淋巴結建議數量為 10~29 不等²⁵，NCCN 建議至少有 15 個淋巴結送至病理化驗。



參考文獻

- 01 Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, Shinagare AB, Krajewski KM, Ramaiya NH. Esophageal Carcinoma: Current Concepts in the Role of Imaging in Staging and Management. *Can Assoc Radiol J*. 2015;66(2):130-139.
- 02 Visbal AL, Allen MS, Miller DL, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Ivor Lewis esophagogastrectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1803-1808.
- 03 McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg*. 1976;63(4):259-262.
- 04 Orringer MB, Marshall B, Chang AC, Lee J, Pickens A, Lau CL. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg*. 2007;246(3):363-374.
- 05 Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1662-1669.
- 06 Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, Orringer MB, Birkmeyer JD. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(2):424-429.
- 07 Forshaw MJ, Gossage JA, Ockrim J, Atkinson SW, Mason RC. Left thoracoabdominal esophagogastrectomy: still a valid operation for carcinoma of the distal esophagus and esophagogastric junction. *Dis Esophagus*. 2006;19(5):340-345.
- 08 Chan KS, Oo AM. Exploring the learning curve in minimally invasive esophagectomy: a systematic review. *Dis Esophagus*. 2023;36(9):doad008.
- 09 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.
- 10 Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1887-1892.
- 11 Nuytens F, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, et al. Five-Year Survival Outcomes of Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy in Esophageal Cancer: Results of the MIRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021;156(4):323-332.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Esagian SM, Ziogas IA, Skarentzos K, et al. Robot-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3177.
- 15 Sarkaria IS, Rizk NP, Goldman DA, et al. Early Quality of Life Outcomes After Robotic-Assisted Minimally Invasive and Open Esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(3):920-928.
- 16 Jin D, Yao L, Yu J, et al. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy versus the conventional minimally invasive one: A meta-analysis and systematic review. *Int J Med Robot*. 2019;15(3):e1988.
- 17 Yang Y, Li B, Yi J, et al. Robot-assisted Versus Conventional Minimally Invasive Esophagectomy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Early Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial: the RAMIE Trial. *Ann Surg*. 2022;275(4):646-653.
- 18 Chao YK, Li Z, Jiang H, et al. Multicentre randomized clinical trial on robot-assisted versus video-assisted thoracoscopic oesophagectomy (REVATE trial). *Br J Surg*. 2024;111(7):znae143.

- 19 Walther B, Johansson J, Johnsson F, Von Holstein CS, Zilling T. Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis. *Ann Surg.* 2003;238(6):803-814.
- 20 van Workum F, Verstegen MHP, Klarenbeek BR, et al. Intrathoracic vs Cervical Anastomosis After Totally or Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2021;156(7):601-610.
- 21 Urschel JD, Blewett CJ, Bennett WF, Miller JD, Young JE. Handsewn or stapled esophagogastric anastomoses after esophagectomy for cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Esophagus.* 2001;14(3-4):212-217.
- 22 Klink CD, Binnebösel M, Schneider M, Ophoff K, Schumpelick V, Jansen M. Operative outcome of colon interposition in the treatment of esophageal cancer: a 20-year experience. *Surgery.* 2010;147(4):491-496.
- 23 Nafteux P, Depypere L, Van Veer H, Coosemans W, Lerut T. Principles of esophageal cancer surgery, including surgical approaches and optimal node dissection (2- vs. 3-field). *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(2):152-158.
- 24 Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. *Ann Surg.* 2008;248(6):979-985.
- 25 Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg.* 2010;251(1):46-50.



05

食道癌的放射線治療



*Consensus of systemic therapy for
squamous cell carcinoma in Taiwan*



食道癌的放射線治療

曾振淦

放射線治療使用高能量 X 光射線或質子射線摧毀癌細胞，在相同的放射治療劑量時，質子射線的治療效果與 X 光射線不相上下，但是質子治療引起食道周邊心肺組織的傷害會比較輕微；放射線治療使用時機包含術前新輔助治療、術後輔助治療、根治性放射線及緩和性治療，目的是縮小腫瘤、移除癌細胞或減輕症狀。體外放射線治療是最常見的類型，不同治療情境下放射線治療的劑量設定會有差異，劑量範圍的細微差別反映了不同治療階段的臨床考量。術前、術後及根治性放射治療所使用的總劑量與分次方式各異，以達成治療效果，每天放射劑量（劑量率）一般維持在 180–200 厘戈雷 (cGy)，療程分次則在 23 到 33 次之間。體內放射線治療（近接治療）較少使用，主要是使用放射性同位素發出的珈瑪射線，增加食道腫瘤區域的治療劑量或是減輕腫瘤增大、阻塞食道造成的症狀。

術前輔助放射線治療：

針對局部進展期、病灶較大的食道癌，若在診斷時腫瘤明顯增生，或已侵犯鄰近淋巴結組織，而患者整體狀況仍可耐受手術，則可考慮在手術前施行新輔助治療，以縮小腫瘤、提升後續手術的可行性與安全性。自 2015 年歐洲 CROSS 臨床試驗結果發表以來，先以化學治療合併 23 次放射線治療（總劑量 4140 厘戈雷 [cGy]），再進行手術切除的治療策略，已取代傳統的直接手術，成為目前廣泛採用的標準前導治療方式。各醫院一般常用的治療次數及劑量為 23–28 次，4140–5040 厘戈雷。

根治性放射線治療：

對於不接受或是不適合接受手術切除食道腫瘤的病患，可以採用根治性局部放射線治療，美國 RTOG（放射治療癌症組織）在 1992 年發表 RTOG85-01 臨床試驗結果之後，化學治療合併放射線治療取代傳統的單獨使用放射線治療，成為新的標準治療方式。因此，對於無法接受手術切除的食道癌患者，化學治療合併放射線治療（共 25–33 次，總劑量 5000–6000 厘戈雷 [cGy]）已成為多數醫院常見的根治性治療選項。針對局部腫瘤控制，亦有研究嘗試提高放射線治療的分次數與總劑量，達 6160–6480 厘戈雷，期望進一步提升治療成效。然而，目前臨床試驗結果尚無法證實此一作法能顯著改善腫瘤控制率。



參考文獻

- 01 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.
- 02 Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090-1098.
- 03 Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992;326(24):1593-1598
- 04 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.
- 05 Hulshof MCCM, Geijssen ED, Rozema T, et al. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol*. 2021;39(25):2816-2824.



06

食道癌藥物治療指引

- 6-1 食道癌藥物治療指引：概論
- 6-2 食道癌藥物治療指引：化學藥物治療
- 6-3 食道癌免疫藥物治療：術後輔助性治療
- 6-4 食道癌免疫藥物治療：晚期治療(1)
- 6-5 食道癌免疫藥物治療：晚期治療(2)
- 6-6 食道癌藥物治療指引：總結



*Consensus of systemic therapy for
squamous cell carcinoma in Taiwan*





6-1

食道癌藥物治療指引：概論

侯明模、洪逸平

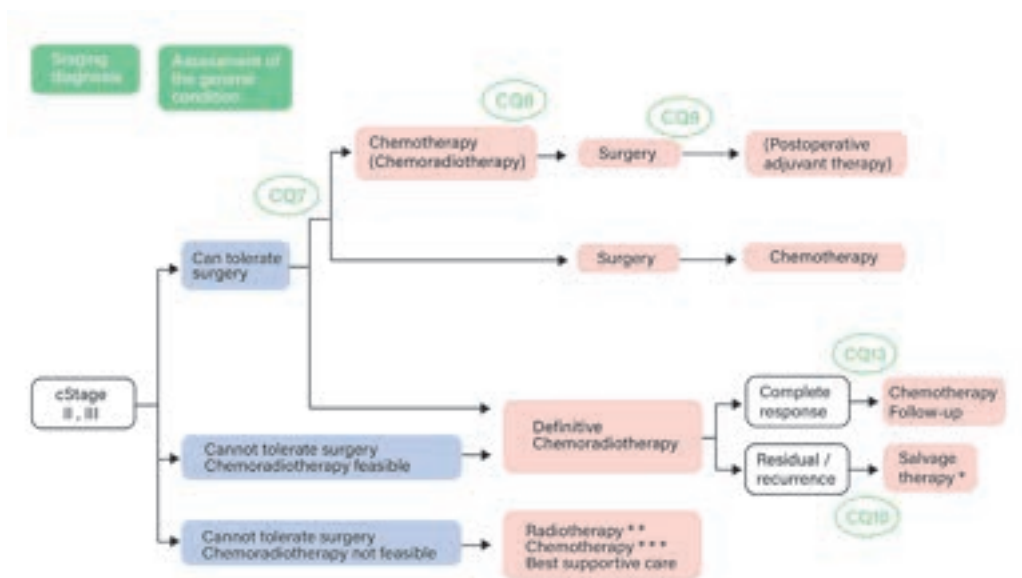
本章將詳盡地介紹食道癌的藥物治療策略，從與台灣治療實務相近的日本歷年治療指引切入，逐步說明至目前的臨床應用現況。內容將依照藥物的發展歷程與作用特性，區分為以下兩節：

第一章、食道癌化學治療（合併介入治療）

第二章、食道癌免疫治療（合併化學治療或單一使用）

並將以具有第三期大型臨床試驗證據，且目前在台灣已獲核准適應症的藥物為主體，逐一進行介紹與說明。

【圖一】第 II 至第 III 期食道癌之治療流程圖¹



* : Endoscopic resection, operation

** : Patients with depressed renal function, elderly subjects, etc.

*** : Patients with a history of radiation etc.



6-2

食道癌藥物治療指引：化學藥物治療

本章節將介紹食道癌的化學治療策略，涵蓋術前同步放化療、根治性化學放射治療、以及作為第一線與後線之全身性化療使用現況與臨床試驗結果。

術前同步放化療 (Neo-adjuvant CCRT)

相較於單純術前化療或直接手術，術前同步放化療已被證實可改善局部區域性食道癌患者的總生存期 (overall survival, OS)、無病生存期 (disease-free survival, DFS) 及病理完全緩解率 (pathologic complete response, pCR)。

根據規模最大的同類試驗—CROSS 第三期多中心隨機研究，其納入 366 名可手術切除 (T2–T3, N0–1, M0) 之食道鱗狀細胞癌與食道胃交界處 (EGJ) 腺癌患者¹。研究顯示，相較於單獨手術，術前使用 paclitaxel 與 carboplatin 的同步放化療可顯著延長 OS 與 DFS。在鱗狀細胞癌患者中，病理完全緩解率顯著高於腺癌 (49% vs. 23%; $p=0.008$)。經 84.1 個月追蹤後，化放療組的中位 OS 為 48.6 個月，手術組為 24 個月 (HR: 0.68; 95% CI: 0.53–0.88; $p=0.003$)。在鱗狀細胞癌患者中，化放療組的中位 OS 更達 81.6 個月，手術組僅為 21.1 個月 ($p=0.008$)。然而，由於台灣健保尚未給付 paclitaxel 與 carboplatin 的組合方案，部分病人臨床上改以 paclitaxel 合併 cisplatin，或 cisplatin 合併 5-FU 為替代治療。²

根治性化學放射治療 (Definitive Chemoradiation Therapy)

根據 CROSS 試驗的安全性與療效結果，paclitaxel 與 carboplatin 的組合也被建議用於無法接受手術之病患的根治性化放療。在回顧性研究中，該方案相較於 cisplatin 合併 irinotecan 表現出較佳的總生存期、疾病特異性存活率、局部控制率與症狀緩解。此外，FOLFOX 方案 (folinic acid、5-FU、oxaliplatin) 及 5-FU 合併 cisplatin 也在多項試驗中證實具良好治療效果。

於早期 RTOG 85-01 隨機對照試驗中，cT1–T3、N0–1、M0 的食道癌患者接受 5-FU 與 cisplatin 化放療與單獨放療進行比較。化放療組中位生存期為 14 個月，優於放療組的 9 個月，五年總生存率亦為 27% vs. 0%。推估 8 年與 10 年生存率分別為 22% 與 20%。局部失敗發生率亦較低 (47% vs. 65%)。^{3,4}

第一線全身性化療

以 platinum/5-FU 為基礎的化學治療仍為第一線標準，無論是否合併免疫檢查點抑制劑。根據 CheckMate-648 與 KEYNOTE-590，合併免疫治療可顯著延長總生存期（OS）。在 CheckMate-648 試驗中，nivolumab 結合化療或 ipilimumab 相較於化療單獨治療，於 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 族群中表現出顯著總生存益處（HR 0.54； $P < 0.001$ 及 HR 0.64； $p=0.001$ ）。⁵

在 KEYNOTE-590 試驗中，pembrolizumab 合併化療同樣展現顯著生存效益。在鱗狀細胞癌（SCC）亞組中，CPS ≥ 10 的患者占 52%，此群合併免疫治療者的 HR 為 0.57（ $P < 0.0001$ ）。⁶

因此，化療合併免疫治療已為國際間優先推薦，尤其適用於 PD-L1 表現較高者。惟目前台灣健保尚未核准第一線免疫藥物使用。

後線全身性治療

後線治療中，taxane 類（如 paclitaxel 或 docetaxel）及 irinotecan 單藥治療為常見選項。⁷在亞洲進行的 ATTRACTION-3 第三期臨床試驗中，研究比較以 taxane 為主的化療與免疫檢查點抑制劑 nivolumab 之療效，結果顯示 nivolumab 可顯著延長中位總生存期（overall survival, OS）。基於該結果，歐洲藥品管理局（EMA）與美國食品藥品監督管理局（FDA）已核准 nivolumab 作為後線治療藥物，且其使用不受 PD-L1 表現狀態限制。⁸

由於單一化療藥物反應率有限，臨床上亦有採用多種化學藥物合併使用的情形，如 paclitaxel、cisplatin 及 5-FU 等，但需特別留意化療相關毒性的風險。

回顧過去數十年間，食道癌的化學治療藥物本身進展有限。然而，透過與放射線治療、免疫檢查點抑制劑及標靶藥物的合併應用，逐漸改善了患者的總生存期，也在一定程度上提升了生活品質。

參考文獻

- 01 Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol. 2007;25(10):1160-1168
- 02 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.
- 03 Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med. 1992;326(24):1593-1598.



- 04 Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999;281(17):1623-1627.
- 05 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.
- 06 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.
- 07 Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer*. 2016;114(4):381-387.
- 08 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.

6-3

食道癌免疫藥物治療：術後輔助性治療

根據衛生福利部公布之 112 年國人死因統計，癌症仍為十大死因之首，其中食道癌高居第九位，且死亡人數呈逐年上升趨勢。在免疫治療尚未問世之前，復發或轉移性食道癌的治療以化學治療為主，整體療效有限。近年來，隨著免疫檢查點抑制劑的導入，多項大型臨床試驗證實其在晚期食道癌治療中可有效延長病患的整體存活期，帶來重大進展。本章所述之免疫治療主要指針對 PD-1 (programmed death-1) 與 CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4) 之受體抑制劑。其作用機轉為阻斷抑制免疫反應的關鍵蛋白，進而活化 T 淋巴球，藉由活化的免疫細胞對癌細胞產生細胞毒殺作用，達成持久的抗腫瘤效果。以下將詳盡介紹免疫治療於各項臨床試驗中的療效與研究結果。本章內容僅收錄已在中華民國台灣取得藥證與適應症之免疫藥物。未來如有新藥通過核准，將納入本指引第二版內容中。在免疫治療問世之前，並無第三期臨床試驗能明確證實食道癌術後輔助治療的角色，僅有部分醫療機構進行回溯性研究。這些研究結果雖暗示術後輔助治療可能對病患有所助益，然於缺乏前瞻性大型臨床試驗證明其安全性與療效的情況下，歐美多數治療指引僅建議術後觀察，待出現復發再啟動全身性藥物治療。

CheckMate-577

此研究為一項跨國多中心、前瞻性臨床試驗，目的在於驗證術後全身性藥物治療之臨床效益。該研究的主要目標為無疾病存活期 (disease-free survival, DFS)，即評估延後疾病復發的效果。¹

本研究為一項全球性、雙盲、第三期臨床試驗，共納入 794 位患者。地區分布為歐洲 38%、加拿大與美國 32%、亞洲 13%、其他地區 16%。採 2:1 隨機分組方式進行治療分配，試驗組共納入 532 位患者，對照組則為 262 位患者。

入案條件包括：癌症期別為第二或第三期（詳見癌症分期）；組織病理學確診為食道或食道胃連接部癌症，且為鱗狀細胞癌或腺癌；曾接受術前化學治療並完成 R0 切除手術（完全切除所有可見腫瘤且切緣乾淨）；並於術後 4 至 16 週內進入隨機分組；病理殘存疾病需達 ypT1 或 ypN1；患者需有良好身體功能 (ECOG PS 0-1)。

試驗分層因子包括：組織學（鱗狀細胞癌 vs. 腺癌）、病理淋巴結狀態 (ypN1 vs. ypN0)、PD-L1 表現 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$)。

試驗藥物施打方式如下：試驗組接受 Nivolumab 240 mg 每兩週一次，連續 16 個療程後，改為 480 mg 每四週一次，持續至治療期滿一年。對照組則接受安慰劑 (Placebo) 相同頻率與劑量的投與。

主要試驗終點為無疾病存活期 (DFS)；次要終點包括整體存活期 (OS) 以及一年、兩年



與三年的存活比率；探索性終點為無遠端轉移存活期（DMFS）。

安全性分析涵蓋不良事件的發生率與嚴重程度。PFS2（第二段疾病無惡化存活期）為接受下一線治療後至疾病再次惡化或死亡的時間；患者自述結果（PROs）則使用 FACT-E、GP5、EQ-5D-3L 等量表評估生活品質與症狀負擔。

在整體族群中，Nivolumab 相較於安慰劑顯著延長中位無疾病存活期，分別為 22.4 個月與 11.0 個月（HR = 0.69， $p < 0.001$ ），可降低 31% 的復發或死亡風險。

依組織分類進一步分析：腺癌患者中，Nivolumab 的中位 DFS 為 19.1 個月，對照組為 11.1 個月（HR = 0.75）；鱗狀細胞癌患者中，Nivolumab 為 29.7 個月，對照組為 11.0 個月（HR = 0.61）。

在無遠端轉移存活期（DMFS）方面，Nivolumab 組的中位 DMFS 為 28.3 個月，對照組為 17.6 個月（HR = 0.74）。

次族群分析顯示，年齡小於 65 歲、性別不限、白人族群、非亞洲地區、ECOG PS 0-1、臨床第三期、病灶位於食道、有淋巴結轉移、HER2 陰性、以及手術後 10 週內隨機化的患者，使用 Nivolumab 較安慰劑有更佳效果。其他族群亦呈現趨勢，但未達統計顯著性。此分析結果可作為臨床醫師在病人族群中選擇潛在獲益最大者的參考依據。

結論

此結果達統計顯著性，美國 NCCN 指引亦因此將 Nivolumab 納入術後輔助治療標準。

參考文獻

- 01 Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2023 Feb 16;388(7):672. doi: 10.1056/NEJMc220014.]. N Engl J Med. 2021;384(13):1191-1203.

6-4

食道癌免疫藥物治療：晚期治療 (1)

經過放化療或手術治療後，許多患者仍面臨復發或轉移的風險，此時便須進行系統性藥物治療。在免疫治療尚未問世之前，化學治療是標準治療方式（詳見前述章節）。隨著免疫檢查點抑制劑的發展，臨床試驗陸續比較了不同治療策略之間的效果，包括「免疫治療合併化學治療」對比「單純化學治療」（如 CheckMate-648、KEYNOTE-590 試驗），以及「免疫治療單用」對比「單一化學治療」（如 ATTRACTION-3、KEYNOTE-181 試驗）。本章節將著重探討這些關鍵試驗之設計與結果，進一步說明不同策略在晚期食道癌治療中的角色與臨床應用。

免疫治療第一線治療

1. CheckMate-648

試驗設計

CheckMate-648 為一項全球性、第三期、隨機分派、開放標籤臨床試驗，共納入 970 位晚期食道鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 患者，以 1:1:1 比例隨機分組。¹

分組方式

試驗共分為三組：試驗組一為 Nivolumab (PD-1 抑制劑) 合併化學治療 (5-FU + cisplatin)，共 321 位患者；試驗組二為 Nivolumab 合併 Ipilimumab (CTLA-4 雙免疫療法)，共 325 位患者；對照組則為單純化學治療 (5-FU + cisplatin)，共 324 位患者。

收案條件

納入條件包括：無法手術、復發或轉移之晚期食道鱗狀細胞癌、ECOG PS 0-1、未曾接受過全身性治療，且至少具有一處可測量病灶。

試驗分層因子

分層因子包括 PD-L1 表現 (TPS $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$)、地區 (東亞、其他亞洲、全球其他區域)，以及可測量之轉移病灶顆數 (≤ 1 顆 vs. ≥ 2 顆)。

主要與次要終點

主要終點為 PD-L1 $\geq 1\%$ 族群的整體存活期 (overall survival, OS) 與疾病無惡化存活期 (progression-free survival, PFS)；次要終點包括整體族群與 PD-L1 $\geq 1\%$ 患者的 OS、PFS，以及客觀腫瘤反應率 (objective response rate, ORR)。

治療方式

三組患者接受以下治療方式：免疫合併化療組為 Nivolumab 240 mg 每兩週一次，合併 5-FU + cisplatin 每四週一次；雙免疫組為 Nivolumab 240 mg 每兩週一次合併 Ipilimumab 1 mg/kg 每六週一次；化療對照組為 5-FU + cisplatin 每四週一次。



試驗結果

三組患者在人口統計學與臨床特徵上均衡，包括年齡、性別、地區分布、身體功能狀態、PD-L1 表現、疾病型態、轉移病灶數與吸菸習慣。

整體存活期 (OS) 與疾病無惡化存活期 (PFS)

免疫合併化療相較於化療，整體族群的中位 OS 為 13.2 vs. 10.7 個月，死亡風險下降 26%，一年存活率為 54% vs. 44%；PD-L1 $\geq 1\%$ 族群中，中位 OS 為 15.4 vs. 9.1 個月，死亡風險下降 46%，一年存活率為 58% vs. 37%。中位 PFS 整體為 5.8 vs. 5.6 個月，PD-L1 $\geq 1\%$ 為 6.9 vs. 4.4 個月，分別降低 19% 與 35% 的惡化風險。

雙免疫療法相較化療亦有整體存活優勢：整體族群中位 OS 為 12.7 vs. 10.7 個月，死亡風險降低 22%；PD-L1 $\geq 1\%$ 中為 13.7 vs. 9.1 個月，死亡風險降低 36%。但在 PFS 表現較差，整體中位 PFS 僅 2.9 個月，低於化療組的 5.6 個月；PD-L1 $\geq 1\%$ 族群為 4.0 vs. 4.4 個月，未達統計顯著差異，但一年無惡化比例仍有些微優勢 (26% vs. 10%)。

CheckMate-648 各治療組別腫瘤反應比較

治療組別	Nivolumab + 化療	Nivolumab + Ipilimumab	化療	Nivolumab + 化療 (PD-L1 $\geq 1\%$)	Nivolumab + Ipilimumab (PD-L1 $\geq 1\%$)	化療 (PD-L1 $\geq 1\%$)
完全反應率(%)	13	11	6	16	18	5
部分反應率(%)	34	17	21	37	18	15
疾病穩定率(%)	32	32	46		27	46
整體腫瘤 反應率(%)	47	28	27	53	35	20
中位 反應時間(月)	1.5	1.5	1.5			
中位持續 反應時間(月)	8.2	11.1	7.1	8.4	11.8	5.7
持續反應者 比例(%)	17	22	6	13	25	3

根據 CheckMate-648 試驗中各治療組別的腫瘤反應比較表，可歸納出以下幾點臨床重點：

- **整體腫瘤反應率（ORR）最高者為 Nivolumab 結合化療組**
在所有受試者中，Nivolumab + 化療組的整體腫瘤反應率（ORR）為 47%，明顯優於化療單獨組（27%）與雙免疫療法組（28%）。這顯示免疫與化療的合併對腫瘤縮小具有更佳的直接效果。
- **PD-L1 $\geq$ 1% 的患者亞組中，Nivolumab + 化療仍表現最佳**
在 PD-L1 表現較高的族群中，Nivolumab + 化療組的 ORR 進一步上升至 53%，也優於同族群的雙免疫組（35%）與化療單獨組（20%），顯示 PD-L1 陽性族群特別受益於免疫合併化療策略。
- **雙免疫治療反應持續時間最長，臨床獲益維持性佳**
雖然雙免疫治療組的 ORR 為 28%，略低於 Nivolumab + 化療組，但其中位持續反應時間達 11.1 個月（PD-L1 高表現者更達 11.8 個月），高於化療組（7.1 個月）與免疫合併化療組（8.2 個月），反映部分患者可從免疫雙重抑制中獲得較長期的臨床控制。
- **Nivolumab + 化療反應時間起效最快，為中位 1.5 個月**
各組別的中位反應時間皆為 1.5 個月，顯示起效時間相近，但 Nivolumab + 化療組同時具備較高反應率與良好的持續性，是目前綜合效果最佳的策略之一。
- **持續反應比例顯示雙免疫療法具穩定控制潛力**
持續有反應的病人比例在雙免疫組為 22%，高於 Nivolumab + 化療組的 17% 與化療組的 6%；在 PD-L1 $\geq$ 1% 族群中，雙免疫組更達 25%，再次證實其在特定族群中的潛在長效益處。

副作用

在 CheckMate-648 試驗中，Nivolumab 結合 Ipilimumab（雙免疫治療）在等級 3 或 4 的副作用方面，整體出現率較低，顯示其嚴重副作用風險相對較小。常見減少發生的副作用包括：口腔炎、嗜中性白血球低下、不適感、血清肌酸酐升高、血小板減少、掉髮，以及甲狀腺功能減退等。

在任何等級的副作用比較方面，Nivolumab 結合化學治療（5-FU + cisplatin）與單純化學治療組別的副作用類型與分布相當接近，兩者在大多數副作用的發生率上並無顯著差異。這顯示合併免疫治療並未大幅增加毒性。

值得注意的是，在雙免疫治療組中，部分於化療組常見的副作用在此組別中發生率顯著較低或未見，顯示以免疫治療取代傳統化療可在某些患者中降低特定毒性負擔。然而，免疫相關副作用如內分泌異常或肝功能異常等仍需密切監測。

綜合來看，雙免疫療法具有較佳的安全性，對於無法耐受化療副作用的患者而言，提供一項具有潛力的替代方案。



2. Keynote-590

試驗設計與方法

KEYNOTE-590 為一項全球性、第三期、隨機分派之臨床試驗，旨在探討 pembrolizumab 結合化學治療在晚期食道癌（鱗狀或腺癌）患者中的治療效果。²

所有受試者均為局部晚期不可手術或轉移性疾病，且具良好體能狀態（ECOG PS 0-1），未曾接受過全身性治療，且具可測量腫瘤病灶。試驗採 1:1 隨機分組，並根據腫瘤組織型態（鱗狀 vs. 腺狀）、地域（亞洲 vs. 非亞洲）、以及 ECOG PS（0 vs. 1）進行分層。

給藥方式

試驗組接受 pembrolizumab 200 mg 每三週一次，合併化學治療（5-FU 每日 800 mg/m²，第一至第五天 + cisplatin 80 mg/m²，每三週一次，共最多六個療程）。對照組接受安慰劑，合併相同化學治療方案。免疫治療療程最多 35 個週期。

試驗終點

主要試驗終點包括整體存活期（OS）與疾病無惡化存活期（PFS），涵蓋所有收案患者。次要終點則包括整體反應率（ORR）、生活品質（QoL）評估，以及針對 PD-L1 CPS ≥ 10% 與鱗狀細胞癌患者的次族群分析。

試驗結果

在整體受試者中，pembrolizumab 合併化學治療顯著改善整體存活期（HR = 0.73），一年存活率為 51%，高於化療組的 39%；兩年存活率則分別為 26% 與 16%。在 PFS 方面，試驗組一年及兩年無疾病惡化或存活比率分別為 25% 與 12%，明顯優於對照組的 12% 與 3%。

在 CPS ≥ 10% 的鱗狀細胞癌次族群中，死亡風險下降 41%（HR = 0.59），一年及兩年存活率分別為 55% 與 29%；而化療組則為 34% 與 15%。相同次族群的 PFS 數據也顯示出 49% 的風險下降（HR = 0.51）。

腺癌患者亦觀察到顯著的存活獲益（HR = 0.73），一年與兩年存活率分別為 50% 與 25%，高於化療組的 43% 與 15%。在 PFS 分析中，pembrolizumab 組一年無惡化率為 27%，化療組則為 12%。

腫瘤反應率與副作用

Pembrolizumab + 化療組之腫瘤反應率（ORR）為 45%，明顯優於化療組的 29.3%。完全反應率分別為 6.7% 與 2.4%；部分反應率為 38.3% 與 26.9%。疾病控制率為 78.8%（pembrolizumab 組）與 75.5%（化療組）。有反應病人中，持續超過兩年的比率亦顯著較高（20.4% vs. 6.2%）。

副作用方面，包括疲憊、腹瀉、白血球低下、血小板降低等不良反應在兩組間分布相似。生活品質問卷結果顯示，長期免疫合併治療未對患者生活品質產生明顯不良影響。

參考文獻

- 01 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.
- 02 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 [published correction appears in *Lancet*. 2021 Nov 20;398(10314):1874. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02487-9.]. *Lancet*. 2021;398(10302):759-771.



6-5

食道癌免疫藥物治療：晚期治療 (2)

免疫治療第二線

1. Attraction-3

Attraction-3 為一項全球性、第三期、隨機分派、開放標籤臨床試驗，目的在於比較免疫治療 Nivolumab 相較於傳統化學治療在晚期食道鱗狀細胞癌中的療效與安全性。¹

試驗設計與族群

本試驗共納入晚期無法手術、復發或不適合化學治療的食道鱗狀細胞癌患者，且皆具良好身體功能狀態（ECOG PS 0-1）。患者需曾接受以 5-FU 與鉑金類藥物為基礎的治療，或對此類藥物不耐受。

治療方式

試驗組：Nivolumab 240 mg 每兩週一次。對照組：依據臨床狀況選擇 Docetaxel 75 mg 每三週一次，或 Paclitaxel 100 mg 每週一次，連續六週後休息一週。

主要與次要試驗終點

主要試驗終點：整體存活期（Overall Survival, OS），次要試驗終點：疾病無惡化存活期（Progression-Free Survival, PFS）、腫瘤反應率（ORR）、生活品質（QoL）及不良反應（AE）。

受試者基本特徵

受試者在年齡、性別、地域、身體功能、癌症期別、先前治療、PD-L1 表現與吸菸習慣等面向的分布均衡，確保結果具可比性。

整體存活期（OS）與疾病無惡化存活期（PFS）

Nivolumab 組的中位整體存活期為 10.9 個月，相較於化學治療組的 8.5 個月，有效降低 21% 的死亡風險（HR 有統計顯著性）。一年存活率為 46.9%（Nivolumab）對比 34.7%（化療），兩年為 20.2% vs. 13.5%，三年為 15.3% vs. 8.7%。

雖然中位 PFS Nivolumab 組未優於化療組，但半年存活率為 24%（Nivolumab）對比 17%（化療），一年無惡化存活率為 12% 對比 7%。

腫瘤反應率（ORR）與反應持續時間

腫瘤反應率：Nivolumab 組為 19%，化療組為 22%。持續反應比例：Nivolumab 為 21%，化療僅 6%。中位持續反應時間：Nivolumab 為 6.9 個月，化療為 3.9 個月。

安全性分析

兩組療法的副作用型態不同。Nivolumab 組中未觀察到等級四不良反應，等級三不良反應亦顯著少於化療組，包括嗜中性白血球減少、疲憊、腹瀉、皮膚紅疹、口腔炎及貧血等，整體安全性良好。

總結

Nivolumab 相較於化學治療，在先前接受過治療的晚期食道鱗狀細胞癌患者中，顯著改善整體存活率，且具有較佳的安全性概況。

2. Keynote-181

Keynote-181 為一項全球性、第三期、隨機分派、開放標籤臨床試驗。²

共納入 628 位晚期或轉移性食道鱗狀或腺狀細胞癌（含胃食道接合處）患者，皆為先前已接受過一線全身性治療者，並具有良好身體功能（ECOG PS 0-1）。患者隨機分為試驗組與對照組，比例為 1:1。

收案條件與分層因子

入選條件包括：先前接受過一線治療、具有可評估病灶之晚期或轉移性鱗狀或腺狀食道癌，或胃食道交界處癌症。分層因子包含病理組織（鱗狀 vs. 腺狀）、地區（亞洲 vs. 非亞洲）。

試驗終點

主要試驗終點包括三項整體存活期（Overall Survival, OS）分析：PD-L1 CPS ≥ 10 族群、鱗狀細胞癌族群，以及全體族群。次要終點為疾病無惡化存活期（Progression-Free Survival, PFS）、腫瘤反應率（Overall Response Rate, ORR）及安全性評估。

給藥方法

試驗組接受 Pembrolizumab（PD-1 抑制劑）200 mg 每三週一次，治療最長可達兩年。對照組則由醫師依臨床判斷給予三種化療藥物之一，包括：Docetaxel 75 mg/m² 每三週一次；Paclitaxel 80-100 mg/m² 每週一次（第一、八、十五天，每四週一循環）；或 Irinotecan 180 mg/m² 每兩週一次。

試驗結果

A. 整體存活期（Overall Survival, OS）

- PD-L1 CPS ≥ 10 族群：Pembrolizumab 組中位 OS 為 9.3 個月，對照組為 6.7 個月，HR = 0.69，降低 31% 死亡風險；一年存活率為 43.0% vs. 20.4%。
- 鱗狀細胞癌：Pembrolizumab 組中位 OS 為 8.2 個月，對照組為 7.1 個月，HR = 0.78，死亡風險降低 22%。
- 整體族群：兩組中位 OS 均為 7.1 個月，HR = 0.89，死亡風險降低 11%。
雖在 PD-L1 CPS ≥ 10 族群中達統計顯著性，鱗狀細胞癌族群未達預設標準，故未能滿足雙主要終點設定。

B. 無疾病惡化存活期（Progression-Free Survival, PFS）

- PD-L1 CPS ≥ 10 ：Pembrolizumab 組中位 PFS 為 2.6 個月，對照組為 3.0 個月，HR = 0.73；一年無惡化存活率 20.8% vs. 6.7%。



- 鱗狀細胞癌：Pembrolizumab 組 2.2 個月，對照組 3.1 個月，HR = 0.92。
- 整體族群：Pembrolizumab 組 2.1 個月，對照組 3.4 個月。

C. 腫瘤反應率 (Overall Response Rate, ORR)

- PD-L1 CPS ≥ 10 ：Pembrolizumab 組 ORR 為 21.5%，對照組為 6.1%。
- 鱗狀細胞癌：Pembrolizumab 組 16.7%，對照組 7.4%。
- 整體族群：Pembrolizumab 組 13.1%，對照組 6.7%。

整體而言，Pembrolizumab 組在各族群中均顯示出較高的腫瘤反應率。

安全性 (Safety)

兩組常見不良反應包括疲憊、食慾降低、腹瀉、噁心及嘔吐。試驗組中較常見的不良反應為甲狀腺功能低下；而貧血、脫髮、嗜中性白血球低下及周邊神經病變則較常見於對照組。治療相關死亡事件中，試驗組見於心肌炎、白血球低下與肺炎；對照組則見於肺炎、吸入性肺炎、敗血症與出血性休克。

結論

Pembrolizumab 作為晚期食道癌第二線治療，在 PD-L1 CPS ≥ 10 的患者中，相較於化學治療可延長整體存活期 (OS)，且治療相關副作用較少。

參考文獻

- 01 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 [published correction appears in Lancet Oncol. 2019 Nov;20(11):e613. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30646-1.]. Lancet Oncol. 2019;20(11):1506-1517.
- 02 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.

6-6 食道癌藥物治療指引：總結

免疫治療在復發或轉移性食道癌的第一線與第二線治療中均展現臨床價值。自民國 113 年 4 月 1 日起，台灣健保已放寬第二線免疫治療之給付，對於患者而言無疑是一大福音，臨床醫師亦可根據個別病況申請相關藥物。健保政策逐步與國際治療趨勢接軌，雖目前尚未納入第一線免疫合併化學治療，但未來若能拓展至此領域，將有望進一步提升患者的整體存活期，優化治療成果。

以下為目前的健保給付條文，僅供參考。

免疫檢查點抑制劑（如 atezolizumab；nivolumab；pembrolizumab；avelumab；ipilimumab；durvalumab；tremelimumab 製劑），本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用。

- 食道鱗狀細胞癌：限以 nivolumab 120mg 規格量品項用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌病人。

使用條件：

(1) 病人身體狀況良好 (ECOG $\leq$ 1)。

(2) 病人之心肺與肝腎功能須符合下列所有條件：

I. NYHA(the New York Heart Association) Functional Class I 或 II

II. GOT<60U/L 及 GPT<60U/L，且 T-bilirubin<1.5mg/dL

III. 腎功能：Creatinine<1.5mg/dL 且 eGFR>60mL/min/1.73m²。

(3) 病人之生物標記表現：依個別藥品使用其對應之第三等級體外診斷醫療器材 (class III IVD) 所檢測之 PD-L1 表現量需符合下表：

給付範圍	pembrolizumab (Dako 22C3或 Ventana SP263*)	nivolumab (Dako 28-8或 Ventana SP263*)	atezolizumab (Ventana SP142)	avelumab (Ventana SP263*)
食道鱗狀細胞癌	本藥品尚未給付於 此適應症	TC $\geq$ 1%	本藥品尚未給付於 此適應症	本藥品尚未給付於 此適應症

台灣食道鱗狀細胞癌診治指引

出版代表人

吳敦恩 台灣免疫暨腫瘤學會 理事長

陳仁熙 中華民國癌症醫學會 理事長

趙盈凱 台灣胸腔外科醫學會 理事長

執行編輯

張義芳 馬偕紀念醫院 血液腫瘤科

侯明模 林口長庚醫院 腫瘤科

編審顧問

陳三奇 臺北榮民總醫院

共同作者（依姓氏筆劃排列）

侯明模 林口長庚醫院 腫瘤科

洪逸平 臺北榮民總醫院 腫瘤醫學部

連銘淪 中國醫藥大學附設醫院 腫瘤醫學科

郭哲銓 臺大醫院 腫瘤醫學部

陳建全 臺大醫院 腸胃科

陳博煥 林口長庚醫院 肝膽腸胃科

曾振淦 林口長庚醫院 放射腫瘤科

鄧永寬 林口長庚醫院 胃腸肝膽科

趙盈凱 林口長庚醫院 胸腔外科

謝子鈺 台北馬偕醫院 肝膽腸胃科

出版單位：台灣免疫暨腫瘤學會

版權所有：台灣免疫暨腫瘤學會、中華民國癌症醫學會、台灣胸腔外科醫學會

版次：初版一刷 2025 年 8 月

ISBN：978-986-98100-9-8



台灣免疫暨腫瘤學會 (TSITC)

地址：33305 桃園市龜山區復興街5號

信箱：taiwanimmunotherapy@gmail.com

官網：<https://www.tsitc.org.tw/>



中華民國癌症醫學會 (TOS)

地址：100229 台北市常德街一號台大景福館二樓204室

信箱：cos.pub@msa.hinet.net

官網：<http://www.taiwanoncologysociety.org.tw/ehc-tos/s/index.htm>



台灣胸腔外科醫學會 (TSTS)

地址：100227 台北市中正區公園路15之2號 景福館302室

信箱：tsts20171128@gmail.com

官網：<https://www.tsts.org.tw/>



林口長庚紀念醫院 免疫腫瘤學卓越中心

Immune-Oncology Center of Excellence

地址：33305 桃園市龜山區復興街 5 號

電話：03-3281200 ext. 8475

*Consensus of systemic therapy for
squamous cell carcinoma in Taiwan*



台灣免疫暨腫瘤學會
Taiwan Society for Immunotherapy of Cancer

