

食道鱗狀上皮癌現今治療進展

林柏任¹ 吳文傑² 周益聖³ 徐博奎⁴ 林志陵⁵ 廖麗瑛⁵ 陳冠仰⁵

台北市立聯合醫院仁愛院區 ¹內科部 ³血液腫瘤科 ⁵消化內科
²員榮醫療體系員生醫院 肝膽腸胃科
⁴台北榮民總醫院 胸腔外科

摘要

食道癌位居國人2016年十大癌症死因第九位，且男性死亡率遠遠高於女性，彼此相差十五倍有餘。而食道鱗狀上皮癌占了所有食道癌的八成，是一種高度侵襲性的癌症，只有不到四分之一的病人能活超過五年；更因為嚴重的腫瘤相關併發症如無法進食、糜管等，令人聞之色變。不過近年來隨著內視鏡技術的進步、化療和放射治療的發展，能夠更早的發現及更好的治療食道癌，大大改善了病人的預後。本文回顧了最近幾年食道鱗狀上皮癌的最新發展和臨床研究報告，從盛行率、致病因子、基因、診斷和治療方法等方面來剖析食道鱗狀上皮癌，期待對於臨床工作者有所幫助。

關鍵詞：食道癌 (Esophageal cancer)
鱗狀上皮癌 (Squamous cell carcinoma)
內視鏡黏膜下切除 (Endoscopic submucosal resection)
微創食道切除術 (Minimally invasive esophagectomy)

流行病學

食道癌是全世界第八常見的癌症，在癌症相關的死亡裡排名第六，每年全世界有456000人的新診斷個案。在台灣，2014年死因為食道惡性腫瘤者共計1792人，而2016年食道癌在國人的十大癌症發生率為第十名但死因卻排行第九，死亡率為7.4人/每十萬人。食道癌發生率在男性則排行第六名，高於第七名的胃癌，而女性則少見，被排除於十大癌症之外。食道鱗狀上皮癌大約占了所有食道癌的八成，其分佈深受生活習慣（飲酒、抽菸）及種族基因（酒精代謝）的影響，特別好發於開發中國家¹。食

道癌在東亞、中亞、東非、南非和南歐等區域相當常見²，而在北美和歐洲其他區域則較為罕見，飲酒是最重要的致癌因素。

致癌因素

飲酒、吸菸、少食蔬果、嚼食檳榔、接觸多環芳香烴、口腔衛生不佳、感染人類乳突病毒(HPV)、硒、鋅及維生素E的缺乏等，都被認為是食道癌的致癌因子。而酒精的代謝產物乙醛，更是第一類別的致癌物質³。

一、酒精及乙醛

人體攝入的酒精，會運送到肝臟做進一步

的代謝。乙醇脫氫酶 1B (alcohol dehydrogenase 1B, ADH1B) 會把酒精初步代謝成乙醛，再由乙醛脫氫酶² (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 把乙醛代謝成乙酸，排出體外。乙醛脫氫酶 2 的功能則會因為 Glu504Lys 基因的多樣性而不同^{4,5}。在白人及黑人族群中，乙醛脫氫酶 2 的代謝能力很強，所以酒精耐受度也比較高；而在黃種人族群中，乙醛脫氫酶 2 的代謝能力相對較弱，容易酒醉及酒後潮紅，致癌物質乙醛也容易堆積在體內無法立即排除，若是大量飲酒，將有更高的風險罹患食道癌^{6,7}。

乙醛容易造成單股及雙股 DNA 的斷裂、點突變和染色體畸變，乙醛也會造成蛋白質結構及功能上的變異，進一步的影響 DNA 修復、DNA 甲基化和 DNA 抗氧化的相關酵素。正常人類的纖維母細胞若接觸乙醛，腫瘤抑制基因 TP53 的 G:C 容易被轉化成 A:T，使其癌變⁸，長期暴露於大量乙醛極易產生食道鱗狀上皮癌。

二、抽菸

一個大型的世代研究發現：現在還在抽菸的人和過去有抽菸的人，比從不抽菸的人更容易罹患食道鱗狀上皮癌。(風險比 3.69:3.27:1) 而對於吸煙者，抽的量越多也越容易罹患食道鱗狀上皮癌⁹。

抽菸的致癌因子主要包括尼古丁及其衍生物、多環芳烴和芳香胺。後兩者會先藉由肝臟酵素 CYP450 代謝成對 DNA 有害的物質，再由轉胺酶 GSTs (glutathione S-transferases) 代謝成對人體無害的物質排出體外。這兩種酶的多樣性(例如：CYP1A1、GSTM1、GSTP1...) 便如同乙醛脫氫酶 2 (ALDH2) 對酒精的代謝一般，和食道癌的罹癌風險有很大的相關性^{10,11}。一篇統合性分析 (meta-analysis) 的文章顯示：CYP1A1 的變異，會增加食道癌的罹癌風險¹²。此外，香菸也會產生第一類別的致癌物質乙醛，吸菸和喝酒對於食道癌的產生有彼此加成的效果。

食道癌的發展

食道鱗狀上皮癌是經由許多階段發展而來的，從正常的鱗狀上皮細胞、低侵犯性表皮內腫瘤 (Low grade intraepithelial neoplasia, LGIN)、高侵犯性表皮內腫瘤 (High grade intraepithelial neoplasia, HGIN) 到最後的侵襲性癌 (Invasive carcinoma)¹³。低侵犯性表皮內腫瘤、高侵犯性表皮內腫瘤和侵襲性癌可以藉由碘染色內視鏡術 (Lugol chromoendoscopy) 看到碘無法染色的區域 (Lugol voiding lesions)^{14,15}。

食道鱗狀上皮癌經常和其他的頭頸部癌一起發生或者在不同的時間點先後發生，產生區域癌化的現象¹⁶。這被認為和 P53 基因、乙醛脫氫酶 2 (ALDH2) 基因的多發性變異高度相關¹⁷。

一、病理學

從組織學來分析，食道鱗狀上皮癌被定義為過多的有絲分裂、細胞核異化和鱗狀上皮分化。而根據世界衛生組織 (WHO) 的分類，可以把食道鱗狀上皮癌分成分化良好 (well-differentiated, G1)、中度分化 (moderately differentiated, G2)、分化不良 (poorly differentiated, G3) 和不分化 (undifferentiated, G4) 這幾大類，用來評估疾病的預後，分化越差則預後越差。

二、基因

許多基因和調控機制會對食道鱗狀上皮癌的產生造成影響。調控細胞週期及分化的基因如 TP53、CDKN2A、RB1、NFE2L2、CHEK1、CHEK2、CCND1、CDK4/CDK6、MDM2 (Cell cycle) 和 NOTCH1、NOTCH3 (Differentiation) 等，都被證實和食道鱗狀上皮癌的產生有所關聯¹⁸⁻²⁰。一個大型的全基因定序分析研究指出 83% 食道鱗狀上皮癌的病人都有 TP53 的突變；而其他的研究也顯示 59%–93% 的比例。可見 TP53 的突變是食道鱗狀上皮癌產生的關鍵因素之一。

其他機制如表皮生長因子受體 (Epidermal

growth factor receptor, EGFR) 的過度表現；乙醛造成的基因突變典型表現 (G:C → A:T transition, Somatic mutational signature)；附基因調控因子 (Epigenetic Factors) 如 DNA 甲基化 (DNA methylation)、組織蛋白修飾 (histone modification)、基因印痕 (genome imprinting) 的變化；遺傳性疾病 (Howel–Evans syndrome)；基因多樣性 (Polymorphisms)；范康尼貧血路徑 (Fanconi Anemia pathway)；人類乳突病毒感染 (HPV infection) 等，也都和食道鱗狀上皮癌的發生有關²¹⁻²⁷。

根據 2017 年美國癌症基因體圖譜計畫 (TCGA, The Cancer Genome Atlas) 的研究報告，食道鱗狀上皮癌和起源於肺或頭頸部的鱗狀上皮細胞癌，擁有相似的基因變異如 CCND1、SOX2 和 TP63，可歸類為相似的疾病群。而食道腺癌則和胃腺癌之一亞型有相似的基因變異如 ERBB2、VEGFA、GATA4 和 GATA6，可能為同源的疾病。

診斷及分期

一、診斷工具

內視鏡 (Endoscopy)、內視鏡超音波檢查 (endoscopic ultrasonography, EUS)、電腦斷層和 18F- 氟正子電腦斷層攝影 (FDG-PET) 都可以用來協助食道鱗狀上皮癌的診斷與分期。內視鏡是最為敏感的診斷工具，而內視鏡超音波檢查、電腦斷層、正子攝影可以用來評估腫瘤的範圍、食道壁的侵犯程度、鄰近器官有無被侵犯、淋巴結的轉移及遠端轉移^{28,29}。

二、內視鏡診斷

表淺初期的食道鱗狀上皮癌則很難和正常的食道黏膜做區分，因為無論是外觀或顏色，都沒有太大的區別。初期的病灶一般可以看見較不平滑的表面，上面覆蓋著一層淺淺的白色薄膜，或者是黏膜表面較為鮮紅。正常的食道黏膜細胞含有肝醣 (Glycogen)，會被碘染成棕褐色，而癌化的黏膜細胞因為缺乏肝醣，所以不會被碘染色³⁰。藉由這個原理，我們可以用碘染色內視鏡術 (Lugol chromoendoscopy) 來早期

發現食道鱗狀上皮癌。

高侵犯性表皮內腫瘤 (HGIN) 的角質細胞層和低侵犯性表皮內腫瘤 (LGIN) 相比已完全缺失，更加不會被碘染色，所以在碘染色內視鏡術中會出現粉色表徵 (Pink-color sign)，可以用它來區分 HGIN 和 LGIN³¹。中後期的食道鱗狀上皮癌在內視鏡檢查中，會發現突出的腫塊或者是凹陷的潰瘍。

另一項常用技術是窄頻光頻影像 (narrow band imaging, NBI)。NBI 利用血紅蛋白對於 415 奈米至 540 奈米波長光的高吸收度，使得腫瘤細胞會產生一塊棕色的特定區域。³² 窄頻光頻放大影像則可以看到腫瘤細胞內的微血管構造 (Intrapapillary capillary loops, IPCLs)，用它來區分 T1a (侵犯固有層) 和 T1b (侵犯黏膜下層) 的食道鱗狀上皮癌。窄頻光頻影像對食道癌診斷的敏感度高達 97.2%，準確性高達 88.9%，遠較傳統白光影像的敏感度 55% 優異³³。

三、臨床分期

腫瘤的分期對於治療方式的選擇相當重要，根據 2017 年第八版的 TNM 腫瘤分期，可以把食道鱗狀上皮癌分期如表一³⁴。內視鏡、內視鏡超音波、食道攝影和電腦斷層能夠用來協助腫瘤的 T 分期；內視鏡超音波和電腦斷層則能夠用來協助腫瘤的 N 分期 (敏感性 / 特異性：80%/70%；50%/83%)；FDG-PET 則是診斷有無遠端轉移最重要的工具，敏感性高，為疾病分期的例行檢查之一³⁵。

表淺的食道鱗狀上皮癌可以用內視鏡所見型態來分級。根據日本的分類方式，表淺型 (Type 0) 可以區分為表淺突起型 (Type 0-I)、表淺平坦型 (Type 0-II) 和表淺凹陷型 (Type 0-III)。表淺突起型 0-I 和表淺凹陷型 0-III 被認為有很高的機率侵犯至黏膜下層 (94.7% 和 100%)；大部分微突起型 0-IIa 和平坦型 0-IIb 是侷限在黏膜層，而輕微凹陷型 0-IIc 則介於原位癌和 T1b³⁶。

窄頻光頻放大影像 (Magnifying NBI) 的 IPCLs 也能夠判斷腫瘤的侵犯深度，區分侷限在黏膜層之上的腫瘤 (Tis 或 T1a) 和侵犯至黏膜層

下的腫瘤 (T1b)，敏感性 (Sensitivity) 達 78%，特異性 (Specificity) 達 95%³⁷。食道攝影能夠用來評估腫瘤的形狀、長度和位置；內視鏡超音波下的食道癌是一個低迴音的腫塊，我們能夠

利用它來區分腫瘤侵犯到了食道壁的哪一個層面。

無論是哪一種技術都有侷限性，很難單用一種檢查就徹底了解食道癌的 T 分期。內視鏡超音波對於狹窄的食道、化療或放射療後的食道癌診斷準確性不高；電腦斷層難以辨別食道癌侵犯食道壁的深度，但對於區分有無鄰近器官侵犯或遠處轉移則相當有幫助。18F- 氟正子電腦斷層攝影 (FDG-PET) 對於診斷食道癌遠處轉移及評估化學治療的療效都有很大的幫助，可是無法用來評估 T 和 N 的分期³⁸。近年來，利用電腦斷層及 18F- 氟正子電腦斷層攝影結合的技術，從結構上和功能上綜合評估以提升準確度。

表一：食道鱗狀上皮癌分期 (TNM) AJCC 8th edition³⁴

原發腫瘤大小、位置及侵犯程度 (T)	
Tx	腫瘤無法評估
T0	無腫瘤
Tis	高度分化不良 (High grade dysplasia)
T1 (T1a)	腫瘤侵犯到固有層 (Lamina propria) 或黏膜肌層 (Muscularis mucosae)
T1 (T1b)	腫瘤侵犯到黏膜下層 (Submucosa)
T2	腫瘤侵犯到肌肉層 (Muscularis propria)
T3	腫瘤侵犯到外膜 (Adventitia)
T4 (T4a)	腫瘤侵犯到鄰近器官如肋膜、心包膜、奇靜脈、橫膈膜、腹膜
T4 (T4b)	腫瘤侵犯到其他鄰近器官如主動脈、脊椎、氣管
淋巴結侵犯 (N)	
Nx	局部淋巴結無法評估是否有侵犯
N0	沒有局部淋巴結轉移
N1	1-2 個局部淋巴結轉移
N2	3-6 個局部淋巴結轉移
N3	超過 7 個局部淋巴結轉移
遠端轉移 (M)	
M0	無遠處轉移
M1	有遠處轉移

臨床分期

期別	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

治療

現今對於食道癌的治療，有許許多多的選擇，包括內視鏡切除術、手術、化學治療和放射治療等。根據 2016 年 ESMO (European Society for Medical Oncology) 的食道鱗狀上皮癌治療指引，cTis-T1a 的病人首選治療為內視鏡切除術，cT1-2 N0 的病人可優先考慮手術切除，若是無法切除乾淨或者更後期的病人 (cT3-4 or cN1-3M0)，ESMO 推薦引導性化學放射治療、重新分期及手術。對於無法手術或者不願手術的病人，合併化學放射治療會優於單獨的放射

表二：2017v2 NCCN guideline

pTis	1. 內視鏡治療 (優先考量)：
pT1a	- 內視鏡切除術
	- 內視鏡燒灼術
	- 內視鏡切除併燒灼術
	2. 食道切除術
pT1b, N0	食道切除術
cT1b-T4a, N0-N+	1. T1b/T2, N0 低風險病灶：小於 2 公分，分化良好，非頸部食道癌：食道切除術
	2. 非頸部食道癌：引導性化學放射治療 (RT 41.4-50.4 Gy 合併化學治療) 及手術
	3. 頸部食道癌、拒絕或無法接受手術的病人：確定性化學放射治療 (RT 50-50.4 Gy 合併化學治療)
cT4b	1. 確定性化學放射治療 (RT 50-50.4 Gy 合併化學治療)，若侵犯氣管、大血管或心臟，則只做化學治療
	2. 安寧緩和醫療

治療³⁹。2017年NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 的治療指引亦和ESMO類似，詳細內容如表二。以下將就現行的各種治療方式做一個大概的介紹。

一、內視鏡切除及電燒術

早期食道鱗狀上皮癌的病人 (Tis-T1a,N0)，能夠透過胃鏡切除或電燒術根治疾病³⁹，但在治療前必須先清楚了解食道癌侵犯的深度、腫瘤的範圍和病灶的數量。食道癌侵犯的深度和淋巴結的轉移息息相關，侵犯到黏膜層的食道癌只有3%會淋巴轉移⁴⁰。利用內視鏡從黏膜下層切除腫瘤並直接送病理檢查，判斷食道癌是否侵犯超過黏膜層，若有就安排更進一步的治療，也是一種選擇⁴¹。

根據ESMO及NCCN治療指引，分期為Tis-T1a合併2公分以下、無高度分化不良、無淋巴及血管侵犯以及切除後邊緣無殘餘腫瘤細胞時，可以單純地用內視鏡切除術來治療，侵犯性低且副作用少。但如果腫瘤已經進展到T1b、有淋巴及血管的侵犯或是手術邊緣有腫瘤細胞，則必須接受進一步的手術切除或放射化學治療。內視鏡治療後的病人，仍然必須密切的內視鏡追蹤，因為食道鱗狀上皮癌有很高的再發率，而且可能併發其他的頭頸部癌。目前建議內視鏡治療後，第一年每三個月追蹤一次，第二年每三到六個月追蹤一次²⁹。

二、手術切除

經胸食道切除術是中後期食道癌病人常接受的手術，是一種高侵犯性的治療方式，預後往往跟手術中併發症息息相關。食道鱗狀上皮癌經常會侵犯到周圍的淋巴組織，包括頸部、胸部及腹部淋巴結。過去，大家對於是否積極的淋巴廓清術有極大的爭議，然而，近期一篇統合十三個相關研究的整合分析證實三個區域的淋巴廓清術比兩個區域的淋巴廓清術(不含頸部淋巴結)能增加病人的五年存活率⁴²。頸部淋巴結廓清對於胸部食道癌且有淋巴轉移的病人，會有更多的好處。然而更積極的手術方式也會產生較多的併發症，包括食道接合處滲

漏、氣胸、血胸及聲帶麻痺等。

為了減少手術的併發症，現在大家正積極的發展低侵犯性的手術方式，如胸腔鏡食道切除術。根據文獻，與傳統開胸開腹手術相比，微創腔鏡手術的好處包括較少術中出血量、較少住院天數及較佳的手術後生活品質等。但兩者在手術時間、手術死亡率、手術清除淋巴結數目、長期存活方面則無差別，手術後併發症方面兩者也是無明顯差異。但若針對呼吸道方面的併發症，則微創手術有較低的發生率。最早比較兩者差異的三期臨床試驗是TIME trial，其主要試驗指標為手術後肺部感染，在2012年發表時認為微創手術可帶來手術後早期的好處(short term benefits)，在2017年更進一步發表追蹤成果，存活率方面兩者並無差別，證實了使用微創的方法並不會對腫瘤切除有不良影響，相反的，可使手術恢復更順利^{43,44}。

當前進行中比較傳統手術與微創食道癌手術的臨床試驗包括法國的MIRO trial及日本的JCOG1409 trial。達文西機器人手臂應用在食道癌手術上也日漸風行，但一般而言，在有經驗的外科醫師中，機器人手臂手術與胸腔鏡腹腔鏡手術相比，並無法帶給病人更多的好處，當前荷蘭進行中的ROBOT trial比較兩者的應用，我們拭目以待。

三、引導性及輔助化學治療 (Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy)

在日本，Cisplatin和5-FU組成的引導性化學治療是第II、III期食道鱗狀上皮癌病人的標準治療方式。這種組合相當有效，提升了病人的五年存活率。而根據這種組合，最近有人提出了Docetaxel、Cisplatin和5-FU (DCF)合併使用的更積極的治療方式 (DCF)，第三期的臨床研究顯示跟adriamycin, 5-FU, cisplatin比較起來，DCF似乎有較好的無復發存活率(2年的無復發存活率64.1% vs 42.9%，風險比0.53，p=0.057)，但是2年的總存活率並沒有統計學差異(78.6% vs. 65.4%，p=0.08)⁴⁵。

但在日本，一般認為手術是最重要的局部治療，較少為了局部控制使用放射線治療，因

此化學放射治療較不風行。早期的 JCOG9204 認為手術後輔助性化學治療有好處，緊接著 JCOG9907 發現手術前化學治療比手術後化學治療好，自此奠定手術前化學治療再手術這策略的地位。類似的試驗，比較手術前化學治療再手術與單獨手術的，在西方還有 RTOG8911 和 MRC trials。

至於手術後化學放射治療的角色在文獻上較少被提及，主要是早期手術後病人多半非常虛弱，已無法再承受化學放射治療。然而，隨著微創手術進步，病人恢復快速，近來我們分析台灣癌登資料庫，發現在沒有接受手術前引導性治療的病人，手術後的化學放射治療可提升整體存活，尤其是具有如嚴重腫瘤侵犯深度 (pT3/4)、淋巴轉移陽性 (pN+)、腫瘤長度較長、分化不良、切除不完整等不良預後因子的病人；無病存活率方面，手術後化學放射治療也可以降低復發機率，尤其是局部復發^{46,47}。

四、引導性化學放射治療及手術

局部晚期 (locally advanced) 食道癌，現今最風行的治療方式仍為手術前化學放射治療後再行手術。早期臨床試驗結果分歧不一，但荷蘭的 CROSS trial 發表後，手術前化學放射治療再行手術的策略則被許多臨床準則所採納，CROSS 收集的病人為 T1N1、T2-3N0-1，而使用的化學藥物為 Carboplatin 加 Paclitaxel。

CROSS 試驗總共收納了 366 個合格的個案，其中 178 人被分到引導性化學放射治療後再行手術的組別，188 人被分到只進行手術的組別，比較兩組病人對於治療的反應。引導性化學放射治療 - 手術這一組病人最常見的血液副作用為白血球低下 (6%) 及嗜中性球低下症 (2%)，最常見的非血液副作用為厭食 (5%) 及倦怠感 (3%)。然而，引導性化學放射治療再手術的這組病人有較高的手術成功率，在切除邊緣 1mm 的範圍內無腫瘤細胞，成功率和只接受手術的病人相比為 92% 比 69% (P<0.001)⁴⁸。術前化學放射治療再行手術這策略在臨床分期早期 (stage I/II) 的病人則被法國 FFCD9901 trial 認為無效⁴⁹。

對於局部晚期食道鱗狀上皮癌病人 (T3-4N0-1M0)，德國研究顯示對引導性化學治療有反應的時候，額外的手術並不會延長病人的壽命，對於這一類型的病人，病人先接受 3 次的引導性化學治療 (5-FU, leucovorin, etoposide, cisplatin) 再接受同步化學放射治療，之後分成兩組，一組接受手術，另一組不接受手術，比較起來，有接受手術這組有比較好的 2 年無惡化存活率 (progression free survival: 64.3% vs. 40.7%，風險比 0.48, p=0.003)，但是手術的死亡率遠比化學放射治療來得高 (12.8% vs. 3.5%, p=0.003)，所以總存活沒有差別，多變數分析顯示腫瘤對引導性化學治療的反應是唯一對總存活率最重要的預後因子⁵⁰。2016 年 ESMO 對於局部晚期食道鱗狀上皮癌的治療指引為引導性化學放射治療、重新分期及手術 (IA)；若病人不能或不願手術，則建議確定性化學放射治療、每三個月追蹤一次及挽救性手術 (IIB)。

五、確定性化學放射治療

早期在 1999 年左右，RTOG8501 試驗證實了合併化學放射治療比單獨的放射治療能夠更有效的提升局部晚期食道癌病人 (T1-3N0-1M0) 的存活率，確定性化學放射治療 (definitive CCRT) 因此被用來治療無法手術的局部晚期食道鱗狀上皮癌病人⁵¹。但是如果用確定性化學放射治療來治療第 II、III 期的食道鱗狀上皮癌病人，五年存活率只有 37%，遠低於引導性化學治療加手術的 55%，只能用來作為不願或不能手術的第 II、III 期病人的替代性療法^{52,53}。近年來日本有一個第三期臨床試驗，探討 Docetaxel、Cisplatin 和 5-FU (DCF) 的組合跟傳統的 Cisplatin 和 5-FU 的組合對於治療轉移或是復發的食道癌是否有更好的治療效果。

確定性化學放射治療其實有許多的問題。第一，有超過 40% 的病人對於確定性化學放射治療失敗，而這些病人在未來六個月內的死亡率高達 50%，必須接受挽救性治療 (Salvage treatment)⁵⁴。第二，即使是完全緩解的病人，仍有 10% 的機率會發生遲發性、高毒性的放射治療副作用，包括心包膜炎、肋膜積水和放

射性肺炎等。為了減少放射治療的副作用，有人嘗試著減少放療的總劑量，並發現 50.4-Gy 和 64.8-Gy 的治療結果並沒有顯著的差異，但是 50.4-Gy 這組可以明顯的減少放射線產生的併發症⁵⁵。因此，現在放射線治療的總劑量多控制在 50.4-Gy。不過根據 2016 年 ESMO 治療指引，體積弧形調控放射治療 (Volumetric Arc Therapy, VMAT) 合併功能性造影可以提高放射治療的總劑量至 60-Gy³⁹。

六、挽救性治療 (Salvage treatment)

食道鱗狀上皮癌病人接受化學放射治療後有相當高的復發機率，平均局部復發時間大約是九個月，因此對於復發的診斷應該要及時而且準確⁵⁶。早期的復發腫瘤會在內視鏡檢查中看到黏膜下的一塊塊狀突起，而這時，就應該接受挽救性治療了。

挽救性治療包括內視鏡切除術和一般手術，而對於手術失敗的黏膜下病灶，光動力學治療 (Photodynamic therapy) 是一個可以考慮的新選擇⁵⁷。對於表淺的病灶，內視鏡切除術能夠提供很好的治療效果並且沒有太多的併發症。一般只有 T1-2N0 的食道鱗狀上皮癌病人在接受挽救性治療後能夠存活較長的時間。挽救性治療旨在徹底的根除病灶，但是因為放射線治療後縱膈腔的纖維化及解剖構造的改變，術後食道吻合處滲漏和呼吸道併發症的機率都會比初次手術的病人高出許多。

七、標靶治療

EGFR 是鱗狀上皮細胞癌領域中最常被研究的標靶標的，而 Cetuximab 是一種拮抗 EGFR 的免疫球蛋白，它經常和放射線治療一起被用來治療頭頸部癌。可惜的是，Cetuximab 在許多第三期的臨床研究中並未被證實能夠延長食道癌病人的壽命⁵⁸。對於局部或局部晚期的食道癌病人，近年的 RTOG0436 試驗顯示 Cetuximab 和化學放射治療合併使用並無法提高此類病人的存活率⁵⁹。另外一個關於 Cetuximab 的第三期臨床試驗 SAKK75/08 研究結果顯示：cetuximab 合併術前化學治療及合併化學放射治

療，並無法顯著地提升病患的整體存活期⁶⁰。而對於復發或者轉移的食道癌病人，Gefitinib 單獨使用或 Panitumumab 合併化學治療也已在大型臨床試驗中，證實無法延長病患的整體存活期^{61,62}。

八、免疫療法

目前科學家們轉而著手研究 PD-1/PDL1 (programmed cell death protein 1 signaling pathway) 的路徑，有 43.9% 的病人 PD-1 路徑會被活化，而他們的預後比 PD-1 沒被活化的病人明顯來得差⁶³。目前針對此免疫途徑的新藥 Nivolumab 和 Pembrolizumab，在早期的臨床實驗中，顯示有 17-30% 的腫瘤反應率^{64,65}。相信更多的研究出來後，免疫療法會是未來治療食道癌的一種主要方式之一。

九、安寧緩和療護

許多末期食道鱗狀上皮癌的病人都會逐漸面對吞嚥困難、營養不良以及瘻管造成的吸入性肺炎。這些問題往往會對病人的生活品質造成巨大的困擾，因此，緩解症狀的安寧緩和療護是相當必要的。放射治療能夠在幾個月內緩解病人吞嚥困難的症狀，但是治療效果卻要等待四至六周才會慢慢生效，頗有些緩不濟急⁶⁶。目前除了放射線治療外，自膨脹性金屬支架 SEMS (self-expanding metal stent) 能夠提供病人額外的選擇。SEMS 作用快速而且能夠減緩腫瘤生長、避免食道再度阻塞以及關閉已經產生的食道氣管瘻管，塗藥性支架的效果更佳⁶⁷。可惜的是，接受過化學放射治療的病人因為食道結構的改變，SEMS 可能會出現許多不可預知的風險，在使用上有所限制。

總結及未來展望

酒精、酒精的代謝產物乙醛和香菸，是食道鱗狀上皮癌的主要致癌因子。而亞洲人又因為乙醛脫氫酶 2 (ALDH2) 的變異性，代謝乙醛的能力較差，更加容易罹患食道鱗狀上皮癌。除了盡量避免這些危險因子外，對於高危險族群，我們也應該建立完善的偵測制度如定期內

視鏡檢查、碘染色內視鏡術、窄頻光頻影像，以期早期發現食道癌。越早期的癌症，越可以使用低侵犯性的方法治癒，例如內視鏡切除術，風險低而且效益高。當然，基於食道鱗狀上皮癌的高復發率以及區域癌化現象（其他頭頸部癌），已治癒病人的定期追蹤也相當重要。對於進展到中後期的食道鱗狀上皮癌，我們目前的治療方式仍有相當大的改善空間，希望未來能夠發展出更不具侵犯性、風險更低的手術方式以及更有效的化學放射治療。基因學的進展以及相關的預防及治療方式也相當令人期待。

參考文獻

1. Ohashi S, Miyamoto Si, Kikuchi O, et al. Recent Advances From Basic and Clinical Studies of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1700-15.
2. Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: S1367-9.
3. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens—part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1033-4.
4. Brooks PJ, Enoch MA, Goldman D, et al. The alcohol flushing response: an unrecognized risk factor for esophageal cancer from alcohol consumption. *PLoS Med* 2009; 6: e50.
5. Yoshida A, Huang IY, Ikawa M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 258-61.
6. Yokoyama A, Tsutsumi E, Imazeki H, et al. Polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2 and the blood and salivary ethanol and acetaldehyde concentrations of Japanese alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 1246-56.
7. Muto M, Nakane M, Hitomi Y, et al. Association between aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and the phenomenon of field cancerization in patients with head and neck cancer. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1759-65.
8. Paget V, Lechevrel M, Sichel F. Acetaldehyde-induced mutational pattern in the tumour suppressor gene TP53 analysed by use of a functional assay, the FASAY (functional analysis of separated alleles in yeast). *Mutat Res* 2008; 652: 12-9.
9. Ishiguro S, Sasazuki S, Inoue M, et al. Effect of alcohol consumption, cigarette smoking and flushing response on esophageal cancer risk: a population-based cohort study (JPHC study). *Cancer Lett* 2009; 275: 240-6.
10. Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrov K. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 3-28.
11. Nimura Y, Yokoyama S, Fujimori M, et al. Genotyping of the CYP1A1 and GSTM1 genes in esophageal carcinoma patients with special reference to smoking. *Cancer* 1997; 80: 852-7.
12. Yang CX, Matsuo K, Wang ZM, et al. Phase I/II enzyme gene polymorphisms and esophageal cancer risk: a meta-analysis of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2531-38.
13. World Health Organization (WHO) classification of tumours of the digestive system. 2010. <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/BB2.pdf>.
14. Mori M, Adachi Y, Matsushima T, et al. Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 701-5.
15. Muto M, Hironaka S, Nakane M, et al. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 517-21.
16. Waridel F, Estreicher A, Bron L, et al. Field cancerisation and polyclonal p53 mutation in the upper aero-digestive tract. *Oncogene* 1997; 14: 163-9.
17. Muto M, Takahashi M, Ohtsu A, et al. Risk of multiple squamous cell carcinomas both in the esophagus and the head and neck region. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1008-12.
18. Song Y, Li L, Ou Y, et al. Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer. *Nature* 2014; 509: 91-5.
19. Lin DC, Hao JJ, Nagata Y, Xu L, et al. Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet* 2014; 46: 467-73.
20. Gao YB, Chen ZL, Li JG, et al. Genetic landscape of esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet* 2014; 46: 1097-102.
21. Zhang W, Zhu H, Liu X, et al. Epidermal growth factor receptor is a prognosis predictor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 513-9.
22. Burns MB, Lackey L, Carpenter MA, et al. APOBEC3B is an enzymatic source of mutation in breast cancer. *Nature* 2013; 494: 366-70.
23. Zare M, Jazii FR, Alivand MR, et al. Qualitative analysis of Adenomatous Polyposis Coli promoter: hypermethylation, engagement and effects on survival of patients with esophageal cancer in a high risk region of the world, a potential molecular marker. *BMC Cancer* 2009; 9: 24.
24. Taghavi N, Biramijamal F, Sotoudeh M, et al. p16INK4a hypermethylation and p53, p16 and MDM2 protein expression in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10: 138.
25. Blyden DC, Etheridge SL, Risk JM, et al. RHBDF2 mutations are associated with tylosis, a familial esophageal cancer syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 340-6.
26. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, et al. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes -second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008: 1-93.
27. DiPaolo JA, Popescu NC, Alvarez L, et al. Cellular and molecular alterations in human epithelial cells transformed by recombinant human papillomavirus DNA. *Crit Rev Oncol* 1993; 4: 337-60.
28. Wei WQ, Chen ZF, He YT, et al. Long-term follow-up of a community assignment, one-time endoscopic screening study of esophageal cancer in China. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1951-7.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology: esophageal and esophago-

- gastric junction cancers. v2.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
30. Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer, tenth edition: parts II and III. *Esophagus* 2009; 6: 71-94.
 31. Shimizu Y, Omori T, Yokoyama A, et al. Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: high-grade intra-epithelial neoplasia turns pink within a few minutes. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 546-50.
 32. Muto M, Katada C, Sano Y, et al. Narrow band imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: S16-S20.
 33. Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 :1566-72.
 34. Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer 2017: 185-202.
 35. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal Carcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 2499-509.
 36. Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer, tenth edition: parts II and III. *Esophagus* 2009; 6: 71-94.
 37. Goda K, Tajiri H, Ikegami M, et al. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for predicting the invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2009; 22: 453-60.
 38. van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, et al. Systematic review of the staging performance of 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3805-12.
 39. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v50-7.
 40. Kodama M, Kakegawa T. Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery* 1998; 123: 432-9.
 41. Bhatt A, Abe S, Kumaravel A, et al. Indications and techniques for endoscopic submucosal dissection. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 784-91.
 42. Ye T, Sun Y, Zhang Y, et al. Three-field or two-field resection for thoracic esophageal cancer: a metaanalysis. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 1933-41.
 43. Biere S, Berge H, Maas K, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1887-92.
 44. Koyanagi K, Ozawa S. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-Year Follow-Up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: The TIME Trial. *Ann Surg* 2017; 266: 232-6.
 45. Yamasaki M, Yasusa T, Yano M, et al. Multicenter randomized phase II study of cisplatin and fluorouracil plus docetaxel compared with cisplatin and fluorouracil plus Adriamycin as preoperative chemotherapy for resectable esophageal squamous cell carcinoma (OGSG1003). *Ann Oncol* 2017; 28: 116-20.
 46. Hwang JY, Chen HS, Hsu PK, et al. A Propensity-matched Analysis Comparing Survival After Esophagectomy Followed by Adjuvant Chemoradiation to Surgery Alone for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg* 2016; 264: 100-6.
 47. Hsu PK, Chen HS, Huang CS, et al. Patterns of recurrence after oesophagectomy and postoperative chemoradiotherapy versus surgery alone for oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Surg* 2017; 104: 90-7.
 48. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-84.
 49. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFC09901. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2416-22.
 50. Michael S, Martin S, Nils L, et al. Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310-7.
 51. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *Jama* 1999; 281: 1623-7.
 52. Kato K, Muro K, Minashi K, et al. Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 684-90.
 53. Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 68-74.
 54. Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 175-83.
 55. 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: highdose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167-74.
 56. Ishihara R, Yamamoto S, Iishi H, et al. Factors predictive of tumor recurrence and survival after initial complete response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 123-9.
 57. Yano T, Muto M, Minashi K, et al. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failures after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 31-6.
 58. Crosby T, Hurt CN, Falk S, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 627-37.

59. Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, et al. Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer: The NRG Oncology RTOG 0436 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1520-8.
60. Ruhstaller T, Thuss-Patience PC, Hayoz S, et al. Intergroup phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy, followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in locally advanced esophageal carcinoma: First results from the SAKK 75/08 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4019.
61. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 894-904.
62. Moehler MH, Thuss-Patience PC, Brenner B, et al. Cisplatin/5-FU (CF) +/- panitumumab (P) for patients (pts) with non-resectable, advanced, or metastatic esophageal squamous cell cancer (ESCC): An open-label, randomized AIO/TTD/BDGO/EORTC phase III trial (POWER). *J Clin Oncol* 2017; 35: 4011.
63. Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2947-53.
64. Long J, Lin J, Wang A, et al. PD-1/PD-L blockade in gastrointestinal cancers: lessons learned and the road toward precision immunotherapy. *Lancet Oncol* 2017; 10: 146.
65. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol* 2017: Jco2017749846.
66. Caspers RJ, Welvaart K, Verkes RJ, et al. The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1988; 12: 15-23.
67. Dai Y, Li C, Xie Y, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD005048.

Basic and Clinical Reviews of Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Bou-Zenn Lin¹, Wen-Chieh Wu², Yi-Sheng Chou³, Po-Kuei Hsu⁴,
Chih-Lin Lin⁵, Li-Ying Liao⁵, and Kuan-Yang Chen⁵

¹*Division of Internal Medicine, ³Division of Oncology, ⁵Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Taipei City Hospital, Taipei Taiwan;*

²*Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Yuan Sheng Hospital, Changhua, Taiwan;*

⁴*Division of Chest Surgery, Department of Surgery, Taipei Veteran General Hospital, Taipei, Taiwan*

In 2016, esophageal cancer was the ninth most common cause of cancer death in Taiwan. Moreover, the mortality rate in men was 15 times higher than that in women. Squamous cell carcinoma accounts for 80% of esophageal cancer. It is a highly invasive cancer, and symptoms include dysphagia, fistulas, and bleeding. Less than 25% of patients survive for 5 years or more. Recent progress in endoscopic techniques has led to earlier detection of esophageal cancer, and with developments in chemoradiotherapy the prognosis has improved greatly. The present article reviews the latest developments and clinical research in esophageal squamous cell carcinoma, including the prevalence, pathogenic mechanisms, and genetic factors. Diagnostic modalities and current treatment options are discussed to help clinicians. (*J Intern Med Taiwan* 2018; 29: 28-37)