

食管癌免疫治疗研究进展

杨 帅¹, 许瑞彬^{2*}

¹延安大学, 第一临床医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院, 胸外科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年6月25日; 录用日期: 2022年7月18日; 发布日期: 2022年7月26日

摘 要

食管癌(Esophageal cancer, EC)是一种具有高度侵袭性且预后较差的恶性肿瘤, 食管癌的发病率和死亡率均处于较高水平, 严重威胁人类健康, 目前, 食管癌的标准治疗方案包括手术、放疗和化疗, 尽管使用了多学科疗法, 食管癌患者的预后仍不理想, 5年总生存率仅为30%~40%, 且目前尚无针对食管癌的特异性靶向药应用于临床。作为一种新的有效的癌症治疗手段, 免疫治疗在食管癌治疗中具有广阔的应用前景。许多II、III期临床试验证实免疫治疗联合放化疗可以增强抗肿瘤作用。本文就目前免疫治疗在晚期食管癌中的临床研究展开论述。

关键词

食管癌, 免疫治疗, 联合治疗

Research Progress on Immunotherapy for Esophageal Cancer

Shuai Yang¹, Ruibin Xu^{2*}

¹The First Clinical School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Thoracic Surgery Department, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 25th, 2022; accepted: Jul. 18th, 2022; published: Jul. 26th, 2022

Abstract

Esophageal cancer (EC) is a highly invasive malignant tumor with poor prognosis. The incidence and mortality of esophageal cancer are both at a high level, posing a serious threat to human health. Currently, the standard treatment plan for esophageal cancer includes surgery, radiotherapy and

*通讯作者。

chemotherapy. Despite the use of multidisciplinary therapies, the prognosis of patients with esophageal cancer is still not ideal, the 5-year overall survival rate is only 30%~40%, and there is no specific targeted drug for esophageal cancer applied in clinic. As a new effective cancer treatment, immunotherapy has a broad application prospect in the treatment of esophageal cancer. Many phase II and III clinical trials have demonstrated that immunotherapy combined with chemoradiotherapy can enhance the antitumor effect. This article discusses the clinical study of immunotherapy in esophageal cancer.

Keywords

Esophageal Cancer, Immunotherapy, Combination Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

食管癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 在所有恶性肿瘤中发病率排名第 8, 死亡率排名第 6。[1] [2] 2018 年估计有 57 万例新病例和 50 万例死亡[3] [4]。食管癌大致可分为食管腺癌和食管鳞状细胞癌 (Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)。在组织学上, 虽然食管腺癌(EAC)的发病率在西方国家有所增加, 但食管鳞状细胞癌(Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)仍是主要类型, 占有食管癌病例的 90% [5] [6]。目前, 临床上食管癌的治疗方法包括手术、化疗和放疗在内的多学科治疗。但是总体预后较差, 5 年总生存率为 10%~25%。在这多种治疗方法中, 外科治疗是 EC 的主要临床治疗方法[7]。且由于食管癌早期症状不典型, 大多数患者就诊时已为中晚期, 导致患者预后较差, 对于不能切除或转移性食管癌患者, 全身化疗是首选的治疗方案。国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐顺铂(或奥沙利铂)和氟尿嘧啶(或卡培他滨)是食管癌的一线化疗药物。然而, 由于化疗的耐药性和剂量限制性毒性, 仍有许多患者对治疗不满意[1]。近年来, 食管癌除了手术、放疗、化疗等传统治疗方法外, 支架治疗、分子靶向治疗以及免疫治疗的运用也改善了患者的预后。尤其是针对程序性细胞死亡-1/程序性死亡配体 1 (PD-1/PD-L1) 的免疫检查点抑制剂(ICI)在治疗多发性实体瘤方面取得了突破[6] [7] [8]。与常规化疗患者的 OS 相比, 基于 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗可以显著改善某些癌症患者的 OS 和无进展生存率(PFS) [8], 为晚期食管癌患者, 尤其是传统治疗无效或者效果不佳的患者带来了新的希望[9]。

2. 食管癌的免疫治疗

免疫系统在肿瘤的发生、发展中起到重要作用, 肿瘤细胞的生存、生长、机体的识别及清除均受到免疫系统的调节[10] [11]。正常情况下, 人体免疫系统可以识别并清除肿瘤微环境中的肿瘤细胞, 但是肿瘤细胞为了生存和生长, 会采取不同的方法, 避开免疫系统的识别和攻击, 使其无法识别杀伤肿瘤细胞, 产生免疫逃逸, 从而促进肿瘤的生长和转移[12]。而肿瘤的免疫治疗是通过增强机体的抗肿瘤免疫应答反应, 从而达到控制和杀灭肿瘤的一种治疗方法[13]。免疫治疗作为肿瘤治疗领域的前沿, 在食管癌未来治疗中具有广阔的发展潜力[14]。同时免疫治疗也是一种经济有效的新方案[15]。

3. 免疫抑制剂与放化疗在晚期食管癌患者中的对比

近年来, 随着分子靶向治疗、免疫治疗新药的出现和发展, 药物治疗在食管癌综合治疗中的作用

前景广阔。目前, 药物治疗在食管癌中主要应用领域包括针对局部晚期患者的新辅助治疗和辅助治疗, 以及针对晚期患者的化疗、分子靶向治疗和免疫治疗。肿瘤的免疫治疗包括单克隆抗体类免疫检查点抑制剂、治疗性抗体、癌症疫苗、细胞治疗和小分子抑制剂等。其中, 免疫检查点抑制剂是目前食管癌免疫治疗中最热门的治疗方法。免疫系统中 T 细胞的免疫应答受活化信号与抑制信号的共同调节。目前发现的抑制信号分子包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)等[16]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是使免疫系统中的 T 细胞的免疫应答负性调节机制失活, 从而增强机体抗肿瘤免疫、发挥机体长期抗肿瘤效应的单克隆抗体, 主要包括 PD-1 单抗、程序性死亡受体 - 配体 1 (programmed cell death-ligand1, PD-L1) (B7-H1)单抗和 CTLA-4 单抗[17]。PD-1 广泛表达于免疫细胞, 有 2 个配体: PD-1 和 PD-L2 (B7-CD), 其中 PD-L1 是其主要配体, 在食管癌中高表达[18] [19]。PD-L1 和 CTLA-4 均可负性调节 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。PD-1 与 PD-L1 结合可以激活下游的信号通路, 使 T 淋巴细胞发生程序性死亡, 阻止 T 细胞介导的抗肿瘤作用, 进而肿瘤细胞发生免疫逃逸[20]。因此, 应用 PD-1/PD-L1 抗体阻断该信号通路能恢复 T 细胞的抗肿瘤功能, 解除免疫抑制, 增强内源性抗肿瘤免疫效应, 从而杀伤肿瘤细胞[21]。CTLA-4 是表达在 T 细胞表面的糖蛋白, 可通过与共刺激分子 CD28 竞争 B7 配体, 抑制 T 细胞活化, 阻止免疫细胞的聚集, 使 T 细胞无法发挥细胞毒作用[22] [23]。

有研究比较了新辅助免疫化疗(NICT)和新辅助放化疗(NCRT)对食管鳞状细胞癌(Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的缓解作用, 并评估了 PD-L1 的表达和变化与 NICT 疗效之间的相关性。14 例接受术前 NICT 的 ESCC 患者被纳入 A 组, 14 例接受术前 NCRT 的 ESCC 患者被纳入 B 组。接下来, A 组根据病理反应程度分为 CR (完全反应)、PR (部分反应)和 NR (无反应)。比较两组治疗前后 PD-L1 (CPS、TPS、IPS)的表达和变化。作者观察到, 在治疗后, 两组 PD-L1 的表达均高于治疗前。B 组 PD-L1 表达水平升高 92.8%, 显著高于 A 组, 使 IPS 水平显著升高($P < 0.05$)。在 A 组中, 9 名 CPS < 10 的患者(64.2%)获得部分或完全缓解。治疗前, 两组患者的病理反应、肿瘤厚度减少无显著性差异, CR、PR、NR 组患者的 CPS、TPS 无显著性差异。CR 组 IPS 最高;然而, 这种差异在统计学上并不显著。三组间 IPS 变化差异有统计学意义($P < 0.05$)。由此可见, NCRT 和 NICT 均可上调 PD-L1 的表达。在病理反应和肿瘤厚度变化方面, NICT 并不低于 NCRT。术前 PD-L1 CPS 和 TPS 评分不能有效预测病理反应程度, 但高 IPS 和高 IPS 下调可能与病理反应程度相关。部分术前 PD-L1 表达较低的患者仍可通过 NICT 获得较好的反应。由于 NCRT 可以上调 PD-L1 的表达, 因此术前 PD-L1 的低表达不是免疫治疗的禁忌症, 这为化学放射治疗与免疫治疗相结合提供了个新的基础和预后指标[24]。

在日本, 晚期食管癌的安全有效治疗尚未得到满足。有人报告了 KENOMENT-181 中日本患者的亚组分析结果, 他们将患者随机分为 1:1 组, 每 3 周接受 200 mg 帕博利珠单抗治疗, 或由研究者选择紫杉醇、多西紫杉醇或伊立替康治疗。对所有日本患者以及程序性死亡配体 1 合并阳性评分 ≥ 10 的患者进行疗效评估。纳入的 152 例日本患者(帕博利珠单抗, $n = 77$; 化疗 75 例), 150 例(98.7%)合并鳞状细胞癌, 79 例(52.0%)合并阳性评分 ≥ 10 。在最终分析中, 所有患者的中位总生存期均得到改善(帕博利珠单抗和化疗分别为 12.4 个月和 8.2 个月; 风险比, 0.68; 95% CI 0.48~0.97)和联合阳性评分 ≥ 10 的患者(12.6 vs 8.4 个月; 风险比, 0.68; 95% 可信区间 0.42~1.10)。与化疗相比, 帕博利珠单抗出现任何级(74.0% vs 95.9%)或 3~5 级(16.9 vs 50.0%)治疗相关不良事件的患者较少。日本晚期食管癌患者预后较差, 一线化疗进展后的治疗选择有限。在目前 KEYNOTE-181 3 期研究的亚组分析中, 与化疗相比, 帕博利珠单抗二线治疗延长了日本食管癌患者的 OS, 并显示了良好的缓解率。安全性和耐受性倾向于帕博利珠单抗, 在接受化疗的患者中发生更多治疗相关的 AEs。[25]

4. 免疫抑制剂用于可切除食管癌的治疗

近年来, 免疫治疗为食管癌的治疗开辟了一个全新的领域, 但是手术仍然是食管癌的根治性治疗方法[7]。然而, 对于可切除的局部晚期食管癌, 直接手术有时很困难。在这种情况下, 通常采用术前新辅助治疗。多项研究表明, 新辅助放化疗可提高食管癌患者的生存率。然而, 有时新辅助放化疗的治疗相关不良事件(TRAЕ)很严重, 患者不能很好地耐受。对于这类患者, 迫切需要一种新的、更有效和更安全的新的治疗方案[26]。于是以程序性细胞死亡 1 (PD-1)及其配体 PD-L1 为靶点的免疫治疗策略迎来了现代肿瘤学时代[27]。2021 年胃肠肿瘤杂志曾有一项回顾性研究比较了帕博利珠单抗联合化疗和单纯化疗在局部晚期食管鳞癌新辅助治疗中的疗效和安全性。从 2018 年 1 月至 2020 年 12 月, 54 例 II-IVa 期 ESCC 患者在森大学附属第五医院登记, 其中 23 例为帕博利珠单抗联合化疗组(联合组), 31 例为单纯化疗组。所有患者在两个新辅助治疗周期后接受根治性手术治疗。联合化疗组的病理完全缓解率(pCR)和客观缓解率(ORR)均显著高于单纯化疗组(30.4%对 9.7%, $P = 0.048$; 86.9%对 95.7%, $P = 0.017$), 肿瘤消退评分也显著高于单纯化疗组($P = 0.017$) ≥ 2 (80.7%对 50.0%, $P = 0.013$)。两组食管切除完全率和 R0 / R1 切除率无统计学差异。此外, 联合化疗组的不良事件发生率与单纯化疗组相似[28]。同年《胸部疾病杂志》中也有一项研究, 将所有可切除的局部晚期 ESCC (临床 III 期-IVb)患者。接受至少 1 个周期的新辅助化疗联合免疫治疗(NACI), 每个周期与手术之间的间隔至少为 3 周。所有患者均接受标准手术治疗。肿瘤想象是在基线检查时和手术前一周内获得的。疗效终点是主要病理反应率(MPR, 10%活瘤细胞)。最终共纳入 38 例 ESCC 患者(男性 36 例, 中位年龄 61 岁), 大多数患者使用帕博利珠单抗(55.26%)和卡美瑞珠单抗(31.58%)。我们分析了 19 例患者, 发现 13 例(68.42%)通过 CT 图像获得了放射部分反应(PR)。R0 切除 35 例(92.11%), 10 例(26.32%)出现术后并发症。术后病理检查发现 13 例(34.21%)患者有完全的病理反应(cPR), 16 例(42.11%)患者有 MPR。我们还发现, 没有一个因素对 MPR 有统计上的显著影响。病变直径总和(SLD)的回归率与病理缓解率呈显著正相关($P = 0.012$, $r = 0.565$)。该研究表明新辅助化疗联合免疫治疗的方案使用并没有增加新辅助治疗和手术并发症的发生, 同时 SLD 的消退率对免疫治疗的效果有一定的指导意义[29]。

5. 免疫抑制剂用于晚期食管癌的治疗

作为一线疗法, 一项 KEYNOTE-590 试验报告, 帕博利珠单抗联合以铂为基础的方案(顺铂/5-FU)作为晚期/转移性食管癌的一线治疗, 与单独以铂为基础的方案相比, 显示出更好的生存结果。为安全起见, 两种方案相似[30]。同时有研究评估了替吉奥(S-1)加奥沙利铂(SOX)加帕博利珠单抗作为日本晚期胃/胃食管连接部(G/GEJ)癌患者的一线治疗的有效性和安全性。这是一项针对晚期程序性死亡配体 1(PD-L1)阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性 G/GEJ 肿瘤患者的非随机、多中心、开放标记 IIb 期研究。主要终点是通过盲法独立中心审查(BICR)评估的客观缓解率(ORR)。次要终点为反应持续时间(DOR)、疾病控制率(DCR)、反应时间(TTR)、无进展生存率(PFS)、总生存率(OS)和安全性。根据 PD-L1 综合阳性评分(CPS)状态进行探索性分析。对 54 例患者进行了评估。中位随访时间为 10.1 个月。BICR 的 ORR 和 DCR 分别为 72.2% (95%可信区间[CI] 58.4~83.5)和 96.3% (95% CI 87.3~99.5)。中位 DOR、TTR、PFS 和 OS 分别为: 未达到、1.5 个月、9.4 个月及未达到。 $1 \leq CPS < 10$ 的患者 ORR 为 73.9%, $CPS \geq 10$ 的患者 ORR 为 71.0%。57.4% 的患者报告了 ≥ 3 级的治疗相关不良事件(TRAЕs)。最常见的 ≥ 3 级治疗期出现的不良事件是血小板减少(14.8%)、中性粒细胞减少(13.0%)、结肠炎(5.6%)和肾上腺功能不全(5.6%)。结论是 SOX 联合帕博利珠单抗对 her2 阴性晚期 G/GEJ 癌的一线治疗显示出理想的疗效和可管理的安全性, 但仍需要进一步的研究来评估这些新的联合治疗方案[31]。

另有研究对 KEYNOTE-590 中日本患者的亚组进行了分析, 将符合条件的患者随机分为 1:1 组, 每 3 周静脉注射 200 毫克帕博利珠单抗或安慰剂加化疗(顺铂 80 毫克/平方米和 5-氟尿嘧啶 800 毫克/平方米/天)。评估所有日本患者以及食管鳞癌患者和程序性死亡配体 1 联合阳性评分 ≥ 10 的患者的疗效。主要终点是研究者根据 RECIST v1.1 的总生存率和无进展生存率。次要终点包括研究者按照 RECIST v1.1 的客观缓解率以及安全性和耐受性。141 名日本患者被随机分配(帕博利珠单抗加化疗, 74 名; 安慰剂加化疗, 67 名)。在所有日本患者中, 帕博利珠单抗联合化疗的中位总生存期为 17.6 个月, 而化疗的中位总生存期为 11.7 个月(危险比为 0.71; 95%可信区间为 0.47~1.09); 无进展生存期中位为 6.3 个月, 而化疗的中位总生存期为 6.0 个月(危险比为 0.58; 95%可信区间为 0.40~0.84); 客观有效率为 56.8%, 而非 38.8%。3~5 级治疗相关不良事件分别为 74.3%和 61.2%。结论在日本晚期/转移性食管癌患者中, 与安慰剂加化疗相比, 一线帕博利珠单抗加化疗可提高总生存率和无进展生存率; 各治疗组之间的安全性具有可比性[32]。

6. 小结与展望

综上所述, 免疫治疗给晚期食管癌患者带来了显著的生存获益, 并表现出较高的安全性, 显著改善了患者生活质量, 突破了手术、放化疗和靶向治疗等传统治疗的限制, 逐渐成为晚期食管癌治疗的新选择。同时与单纯化疗相比, 免疫治疗不光是一种新的更为经济有效的方案, 也提高了食管癌患者的疗效, 延长了总生存期, 且毒副作用小, 随着免疫治疗基础和临床研究的深入, 期待更多的临床试验数据, 获得更多具有说服力的临床证据, 也希望有更多优秀的国产药物得以面世, 相信这一疗法将成为更广大的食管癌早期、晚期人群新的治疗选择。

参考文献

- [1] Lu, Y., Guan, L., Xu, M. and Wang, F. (2021) The Efficacy and Safety of Antibodies Targeting PD-1 for Treatment in Advanced Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Translational Oncology*, **14**, Article ID: 101083. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101083>
- [2] Luo, H., Lu, J., Bai, Y., Mao, T., Wang, J., Fan, Q., Zhang, Y., et al. (2021) 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*, **326**, 916-925. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.12836>
- [3] Zhang, B., Qi, L., Wang, X., Xu, J., Liu, Y., Mu, L., et al. (2020) Phase II Clinical Trial Using Camrelizumab Combined with Apatinib and Chemotherapy as the First-Line Treatment of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Communications*, **40**, 711-720. <https://doi.org/10.1002/cac2.12119>
- [4] Yu, R., Wang, W., Li, T., Li, J., Zhao, K., Wang, W., et al. (2021) RATIONALE 311: Tislelizumab Plus Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Future Oncology*, **17**, 4081-4089. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0632>
- [5] Shen, D., Chen, Q., Wu, J., Li, J., Tao, K. and Jiang, Y. (2021) The Safety and Efficacy of Neoadjuvant PD-1 Inhibitor with Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 1-10. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-599>
- [6] Yang, H., Zhang, Q., Xu, M., Wang, L., Chen, X., Feng, Y., et al. (2020) CCL2-CCR2 Axis Recruits Tumor Associated Macrophages to Induce Immune Evasion through PD-1 Signaling in Esophageal Carcinogenesis. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01165-x>
- [7] Yuan, X., Zhang, A.Z., Ren, Y.L., Wang, X.L., Jiang, C.H., Yang, L., et al. (2021) Cytokine-Induced Killer Cells/Dendritic Cells and Cytokine-Induced Killer Cells Immunotherapy for the Treatment of Esophageal Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, Article ID: e24519. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024519>
- [8] Wang, H., Xuan, T.-T., Chen, Y., Yu, H., Gu, T.-T., Zhou, G., et al. (2020) Investigative Therapy for Advanced Esophageal Cancer Using the Option for Combined Immunotherapy and Chemotherapy. *Immunotherapy*, **12**, 697-703. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0063>
- [9] Gotwals, P., Cameron, S., Cipolletta, D., Cremasco, V., Crystal, A., Hewes, B., et al. (2017) Prospects for Combining

- Targeted and Conventional Cancer Therapy with Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 286-301. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.17>
- [10] Jiang, X., Wang, J., Deng, X., Xiong, F., Ge, J., Xiang, B., *et al.* (2019) Role of the Tumor Microenvironment in PD-L1/PD-1-Mediated Tumor Immune Escape. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0928-4>
- [11] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [12] Liu, Y. and Cao, X. (2016) Immunosuppressive Cells in Tumor Immune Escape and Metastasis. *Journal of Molecular Medicine*, **94**, 509-522. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1376-x>
- [13] Harris, S.J., Brown, J., Lopez, J. and Yap, T.A. (2016) Immuno-Oncology Combinations: Raising the Tail of the Survival Curve. *Cancer Biology & Medicine*, **13**, 171-193. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0015>
- [14] 马颖杰, 胡杰轩, 赵磊, 林海珊, 王婧, 等. 免疫治疗在晚期食管癌应用中的临床疗效及安全性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(9): 955-959.
- [15] Lin, Y.-T., Chen, Y., Liu, T.-X., Kuang, F. and Huan, P. (2021) Cost-Effectiveness Analysis of Camrelizumab Immunotherapy versus Docetaxel or Irinotecan Chemotherapy as Second-Line Therapy for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Management and Research*, **13**, 8219-8230. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S335515>
- [16] Li, Y., Li, F., Jiang, F., Lv, X., Zhang, R., Lu, A. and Zhang, G. (2016) A Mini-Review for Cancer Immunotherapy: Molecular Understanding of PD-1/PD-L1 Pathway & Translational Blockade of Immune Checkpoints. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article No. 1151. <https://doi.org/10.3390/ijms17071151>
- [17] Simsek, M., Tekin, S.B. and Bilici, M. (2019) Immunological Agents Used in Cancer Treatment. *The Eurasian Journal of Medicine*, **51**, 90-94. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.18194>
- [18] Hsieh, C.-C., Hsu, H.-S., Li, A.F.-Y. and Chen, Y.-J. (2018) Clinical Relevance of PD-L1 and PD-L2 Overexpression in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Thoracic Disease* **10**, 4433-4444. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.167>
- [19] Kollmann, D., Ignatova, D., Jedamzik, J., Chang, Y.-T., Jomrich, G., Baierl, A., *et al.* (2018) PD-L1 Expression Is an Independent Predictor of Favorable Outcome in Patients with Localized Esophageal Adenocarcinoma. *Oncoimmunology*, **7**, Article ID: e1435226. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1435226>
- [20] Azuma, T., Yao, S., Zhu, G., Flies, A.S., Flies, S.J. and Chen, L. (2008) B7-H1 Is a Ubiquitous Antiapoptotic Receptor on Cancer Cells. *Blood*, **111**, 3635-3643. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-123141>
- [21] Hayashi, H. and Nakagawa, K. (2020) Combination Therapy with PD-1 or PD-L1 Inhibitors for Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **25**, 818-830. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01548-1>
- [22] Haanen, J.B. and Robert, C. (2015) Immune Checkpoint Inhibitors. In: Michielin, O. and Coukos, G., Eds., *Progress in Tumor Research*, Vol. 42, Karger, Basel, 55-66. <https://doi.org/10.1159/000437178>
- [23] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [24] Zhou, Y.-H., Li, J.-Y., Yan, J.-X., Guo, P., He, W.-W. and Liu, Y. (2022) Alleviation of Neoadjuvant Immunotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Its Relationship with Expression and Changes of PD-L1. *Neoplasma*. https://doi.org/10.4149/neo_2022_211223N1826
- [25] Muro, K., Kojima, T., Moriwaki, T., Kato, K., Nagashima, F., Kawakami, H., Ishihara, R., *et al.* (2022) Second-Line Pembrolizumab versus Chemotherapy in Japanese Patients with Advanced Esophageal Cancer: Subgroup Analysis from KEYNOTE-181. *Esophagus*, **19**, 137-145. <https://doi.org/10.1007/s10388-021-00877-3>
- [26] Yan, X., Duan, H., Ni, Y., Zhou, Y., Wang, X., Qi, H., *et al.* (2022) Tislelizumab Combined with Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Surgically Resectable Esophageal Cancer: A Prospective, Single-Arm, Phase II Study (TD-NICE). *International Journal of Surgery*, **103**, Article ID: 106680. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2022.106680>
- [27] Huang, T.-X. and Fu, L. (2019) The Immune Landscape of Esophageal Cancer. *Cancer Communications*, **39**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0427-z>
- [28] Huang, B., Shi, H., Gong, X., Yu, J., Xiao, C., Zhou, B., *et al.* (2021) Comparison of Efficacy and Safety between Pembrolizumab Combined with Chemotherapy and Simple Chemotherapy in Neoadjuvant Therapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 2013-2021. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-610>
- [29] Wu, Z., Zheng, Q., Chen, H., Xiang, J., Hu, H., Li, H., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Neoadjuvant Chemotherapy and Immunotherapy in Locally Resectable Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 3518-3528. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-340>
- [30] Kato, K., Sun, J.-M., Shah, M.A., Enzinger, P.C., Adenis, A., Doi, T., *et al.* (2020) LBA8_PR Pembrolizumab Plus

- Chemotherapy versus Immunotherapy as First-Line Therapy in Patients with Advanced Esophageal Cancer: The Phase 3 KEYNOTE-590 Study. *Annals of Oncology*, **31**, S1192-S1193. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2298>
- [31] Kawazoe, A., Yamaguchi, K., Yasui, H., Negoro, Y., Azuma, M., Amagai, K., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination with S-1 Plus Oxaliplatin as a First-Line Treatment in Patients with Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer: Cohort 1 Data from the KEYNOTE-659 Phase IIb Study. *European Journal of Cancer*, **129**, 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.002>
- [32] Kojima, T., Hara, H., Tsuji, A., Yasui, H., Muro, K., Satoh, T., *et al.* (2022) First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy in Japanese Patients with Advanced/Metastatic Esophageal Cancer from KEYNOTE-590. *Esophagus*. <https://doi.org/10.1007/s10388-022-00920-x>