

# 新辅助免疫联合化疗治疗在 局部晚期食管鳞状细胞癌中的 研究进展

伊雯, 张莉\*

新疆医科大学第一附属医院干部保健中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

## 摘要

食管癌具有死亡率高、预后差等特点。超过三分之一的患者被诊断为局部晚期癌症。食管鳞状细胞癌(ESCC)是亚洲和东欧食管癌的主要组织学亚型。虽然新辅助或最终放化疗(CRT)已成为局部晚期食管鳞状细胞癌的标准治疗方法,但患者的预后仍然不理想,复发率高达30%~50%。免疫检查点抑制剂(ICIs)与化学联合治疗食管鳞状细胞癌已成为一种新策略,可能具有协同作用并提供更高的疗效。一些I期和II期研究表明,ICIs联合同步化疗可能会增加可切除食管鳞状细胞癌的病理完全缓解率,但缺乏长期随访结果。在这篇综述中,我们将描述新辅助免疫联合化学治疗局部晚期食管鳞状细胞癌的基本原理和治疗历程。

## 关键词

食管鳞状细胞癌, 新辅助免疫联合化疗, 新辅助化疗

# Recent Advances in Combination of Immunotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Wen Yi, Li Zhang\*

Cadre Health Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Feb. 29<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

## Abstract

Esophageal cancer has a high mortality rate and a poor prognosis, with more than one-third of patients receiving a diagnosis of locally advanced cancer. Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is the dominant histological subtype of esophageal cancer in Asia and Eastern Europe. Although neoadjuvant or definitive chemoradiotherapy (CRT) has been the standard treatment for locally advanced ESCC, patient outcomes remain unsatisfactory, with recurrence rates as high as 30%~50%. The combination of immune checkpoint inhibitors (ICIs) and CRT has emerged as a novel strategy to treat esophageal cancer, and it may have a synergistic action and provide greater efficacy. Moreover, several phase I and II studies have shown that ICIs combined with chemotherapy may increase the rate of pathologic complete response for resectable ESCC, but they lack long-term follow-up results. In this review, we will describe the basic principles and treatment process of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma.

## Keywords

Esophageal Cancer, Neoadjuvant Immunotherapy Combined with Chemotherapy, Neoadjuvant Chemotherapy

Copyright © 2024 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

食管癌被认为是全球第七大常见的癌症,也是导致癌症相关死亡的第六大原因。2020 年全球新诊断食管癌病例超过 60.4 万例,报告死亡病例有 54.4 万。食管癌有两种不同的组织学类型:食管鳞状细胞癌(Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(Esophageal adenocarcinoma, EAC),与西方国家相比,食管鳞状细胞癌约占东亚食管病例的 90% [1]。

手术治疗是目前早期食管癌的主要治疗方法,然而大多数食管癌患者在诊断时已处于局部晚期,单纯手术的治疗效果有限,5 年生存率仅为 25% [2]。迄今为止,食管癌的治疗仍然是一个棘手的临床问题。近年来免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)在包括食管癌在内的许多恶性肿瘤中取得了重大进展,目前研究表明免疫治疗在治疗该疾病的方案中存在着潜在的优势[3] [4] [5] [6] [7]。在食管癌中,KEYNOTE-181 研究显示,帕博利珠单抗免疫治疗有更长的总生存期,更高的客观缓解率(ORR)和更少的 3~5 级不良事件发生率。此外,ration, ATTRACTION-3 和 ESCORT 等临床试验均显示出来令人满意的结果[5]。亦有 JUPITER-06 [7], CheckMate 648 [8]和 KEYNOTE-590 [3]等多项临床试验表明,用程序性死亡 1 抑制剂联合化疗治疗局部晚期后,其 OS 和 PFS 明显延长。这些结果表明,免疫治疗在食管鳞状细胞癌治疗中的良好前景。目前,新辅助免疫治疗已经在多种肿瘤中进行了尝试,如肺癌[9]、黑色素瘤[10]、膀胱癌、结肠癌和胶质母细胞瘤[11]。对食管鳞状细胞癌的新辅助免疫治疗也在积极探索。免疫治疗成为目前癌症治疗研究的热点话题,人们逐渐认识到恶性肿瘤中肿瘤免疫微环境(Tumor immune microenvironment, TIME)的重要生物学作用和意义,免疫治疗已作为三线/二线/一线治疗应用于食管癌患者的治疗中。根据 ESCORT, KEYNOTE-181 和 ATTRACTION-3 试验的研究结果表明,程序性死亡受体

1 (programmed cell death-1, PD-1)联合化疗的疗效由于单纯化疗, 食管癌的免疫治疗已经完成了从二线到一线的过度[5] [6]。热点已经向新辅助治疗推进。

在这篇综述中, 我们将描述新辅助免疫联合化学治疗局部晚期食管鳞状细胞癌的基本原理和治疗历程, 尤其将新辅助免疫治疗作为重点关注对象。

## 2. PD-1/PD-L1 单克隆抗体联合化疗的作用机制

免疫逃逸是癌症最重要的特征之一。肿瘤细胞在分裂和增殖的同时, 会降低它的免疫原性, 从而导致免疫逃逸。免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)是一种新的肿瘤免疫逃逸的方法, 通过恢复 T 细胞免疫活性, 提高免疫系统识别恶性肿瘤细胞能力, 可提高肿瘤患者的生存率[12]。目前应用于食管癌中的免疫检查点抑制剂主要有程序性细胞死亡蛋白-1 (Programmed Cell Death 1, PD-1)、程序性死亡蛋白配体-1 (Programmed DeathLigand-1, PD-L1)抑制剂。程序性死亡配体 1 (PD-L1), 也称为 B7-h1 或 CD274, 属于免疫球蛋白 B7 家族。生理条件下, PD-L1/PD-1 是一种协同抑制信号通路, PD-L1 与活化 T 细胞上的受体 PD-1 结合, 维持 T 细胞外周耐受和免疫稳态, 从而防止 T 细胞过度活化, 避免自身免疫性疾病[13]。PD-1/PD-L1 相互作用, 据目前的研究表明在恶性肿瘤中, 抑制 T 细胞的激活, 使肿瘤成功地逃避抗肿瘤免疫。因此, T 细胞上 PD-1 的表达结合肿瘤和肿瘤浸润免疫细胞中 PD-L1 的表达在肿瘤微环境中至关重要, 具有特殊的临床意义, 能提高免疫系统识别恶性肿瘤细胞能力, 可提高肿瘤患者的生存率[14]。

PD-1 或 PD-L1 单克隆抗体通过激活 T 细胞免疫功能, 阻断 PD-L1/PD-1 协同抑制信号通路, 显示出临床抗肿瘤活性。研究表明, 化学药物与 PD-1 抑制剂联合可能会提高 PD-1 抑制剂的疗效, 增强宿主免疫应答, 抑制肿瘤细胞发生免疫逃逸, 尤其是对于免疫原性较弱和化疗敏感性较差的肿瘤[15]。

## 3. ICIs 治疗局部晚期食管鳞状细胞癌的应用

### 3.1. 新辅助免疫联合化疗

一些 I 期和 II 期的临床试验结果显示了 PD-1 抑制剂联合新辅助放化疗治疗 ESCC 的安全性和有效性。在一项 I 期研究(PALACE-1)中, 术前帕博利珠单抗联合新辅助放化疗在 20 例局部晚期食管鳞状细胞癌患者中获得了可接受的安全性和抗肿瘤疗效[16]。65%的食管鳞状细胞癌患者发生了 3 级或更高级别的治疗相关不良事件, 其中淋巴细胞减少症占大多数(92%), 最终由 18 例患者进行手术治疗, 合并 pCR 率为 55.6%, 这远远高于传统新辅助放化疗的临床结果[17]。目前, 多中心 II 期临床研究(PALACE-2)正在进行中, 此临床试验将进一步证实该治疗的有效性[18]。一项评估新辅助放化疗联合帕博利珠单抗治疗 ESCC 的 II 期单臂试验于 2022 年 ASCO 年会上公布(NCT04437212) [19]。在 13 例接受手术的患者中, 总体 pCR 率为 54%, 7 例患者(54%)经历了 3~4 级治疗相关不良事件。此外, SCALE-1 是一项单中心、单臂、探索性 Ib 期研究, 纳入了 23 例局部晚期食管鳞状细胞癌患者。采用短疗程新辅助放疗联合托利莫单抗, 放疗总剂量为 30 Gy, 分 12 段, 同时给予紫杉醇或卡铂化疗, 为 2 个周期, 研究结果显示, 11 例术后患者的总 pCR (47.8%), 提示断疗程的新辅助放化疗联合免疫治疗有足够的安全性和有效性。

总的来说, 现有数据表明, 新辅助免疫治疗联合放化疗治疗局部晚期食管鳞状细胞癌有可能实现更高的 pCR 率和可令人接受的安全性, 但由于缺乏长期随访结果, 目前需要更多的 III 期临床试验数据的证据来证实这些发现。

### 3.2. 新辅助免疫联合化疗

虽然新辅助放化疗是可局部晚期食管鳞状细胞癌的标准治疗方法, 但从 NEOCRTEC5010 随机临床试验的长期结果来看, 在局部晚期食管癌中, nCRT 组 5 年累积的局部复发率为 15.3%, 远处复发率和总复发率分别为 24.3% 和 32.3%, 其治疗效果仍然不容乐观[17]。新辅助帕博丽珠单抗联合化疗显示出了较好的结果, 包括 NADIM 研究结果显示可切除肺癌的主要病理反应(MPR)率高达 83% [20]。因此, 一些研究者研究了 PD-1 抑制剂联合化疗治疗 ESCC 的新辅助治疗的疗效。在一项 II 期临床试验中, 辛替单抗联合新辅助化疗(顺铂 + 白蛋白结合紫杉醇)在局部晚期 ESCC 中显示出了可靠的安全性和抗肿瘤效果 (ChiCTR2100045659) [21], 23 例手术患者的 pCR 率为 21.7%, MPR 率为 52.2%。一项新辅助卡瑞利珠单抗联合紫杉醇和卡铂的前瞻性研究 (ChiCTR2100051903) 报道 pCR 和 R0 切除率分别为 31.3% 和 93.8%, 经过一年的随访, 无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)分别为 83% 和 90.9%, 不良事件可控[22]。在以往的研究中, 患者通常同时接受化疗和抗 pd-1 单克隆抗体治疗。然而, 化疗药物可以杀死抗 pd-1 抗体激活的 T 细胞, 这阻碍了 ICI 的作用[23]。最近的一项 II 期研究显示, 化疗(紫杉醇 + 顺铂)后 48 小时给予托利单抗的 pCR 率高于同时给予(NCT03985670) [24]。同时也有一项 II 期试验, 新辅助帕博丽珠单抗联合化疗(紫杉醇 + 卡铂)在局部晚期食管鳞状细胞癌中显示出令人满意的临床效果(NCT04177797) [25]。16 例手术患者的 MPR 和 pCR 率分别为 43.8% 和 18.8%。

FRONTIER 是一项 I 期临床研究, 其目的是评估纳武利尤单抗联合新辅助化疗方案(5-氟尿嘧啶 + 紫杉醇或 5-氟尿嘧啶 + 多西紫杉醇)的安全性[26]。2021 年和 2022 年 ASCO 胃肠癌专题年会上报告了 FRONTIER 研究的初步结果, A 队列中只有 2 例患者(33.3%)实现了 pCR, C 和 D 队列的 pCR 率分别为 16.7% 和 50.0%。D 组中只有 1 例患者出现了剂量相关性毒性(3 级呼吸困难和皮疹)。

总之, 新辅助 PD-1 抑制剂联合化疗可能对可切除的 ESCC 有效。但是这种方式相对于新辅助放化疗的优越性尚不清楚, 值得进一步研究。

## 4. 讨论

目前的研究显示, 局部晚期食管鳞状细胞癌的多模式治疗的基石一直是放化疗和新辅助放化疗后手术。然而, 相当比例的患者出现了恶化的临床表现。目前, 无论是晚期还是局部晚期, 免疫治疗也是食管鳞状细胞癌治疗的重要组成部分。在目前已发表的研究中, 已经指出了有希望的结果。临床证据表明, 新辅助化疗联合免疫治疗可能是局部晚期食管鳞状细胞癌患者的一种新颖且令人鼓舞的治疗选择。但由于缺乏长期的随访结果, 这种新组合的作用需要进一步确定。在未来, 局部晚期食管鳞状细胞癌的最佳联合治疗方式应进行研究。随着 PD-1 抑制剂在食管癌中的抗肿瘤免疫特性越来越清晰, 联合使用免疫抑制剂可能会使更多的患者受益。此外, 减少与联合治疗相关的毒性对最大限度地提高生存率至关重要。进一步的研究是必要的, 以确定最佳的生物标志物, 可以检测到最有可能从新辅助免疫联合化疗治疗中受益的患者。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Ajani, J.A., D'Amico, T.A., Bentrem, D.J., et al. (2019) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *The National Comprehensive Cancer Network*, **17**, 855-883.
- [3] Sun, J.M., Shen, L., Shah, M.A., et al. (2021) Pembrolizumab plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for First-Line Treatment of Advanced Oesophageal Cancer (KEYNOTE-590): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Lancet*, **398**, 759-771. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)

- [4] Luo, H., Lu, J., Bai, 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>
- [5] Kojima, T., Shah, M.A., Muro, K., *et al.* (2020) Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 4138-4148. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01888>
- [6] Choueiri, T.K., Powles, T., Buratto, M., *et al.* (2021) Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 829-841.
- [7] Wang, Z.X., Cui, C., Yao, J., *et al.* (2022) Toripalimab plus Chemotherapy in Treatment-Naïve, Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (JUPITER-06): A Multi-Center Phase 3 Trial. *Cancer Cell*, **40**, 277-288.E3.
- [8] Doki, Y., Ajani, J.A., Kato, K., *et al.* (2022) Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 449-462.
- [9] Forde, P.M., Chaft, J.E., Smith, K.N., *et al.* (2018) Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1976-1986. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716078>
- [10] Amaria, R.N., Reddy, S.M., Tawbi, H.A., *et al.* (2018) Neoadjuvant Immune Checkpoint Blockade in High-Risk Resectable Melanoma. *Nature Medicine*, **24**, 1649-1654. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0197-1>
- [11] Schalper, K.A., Rodriguez-Ruiz, M.E., Diez-Valle, R., *et al.* (2019) Neoadjuvant Nivolumab Modifies the Tumor Immune Microenvironment in Resectable Glioblastoma. *Nature Medicine*, **25**, 470-476. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0339-5>
- [12] Ledford, H. (2011) Melanoma Drug Wins US Approval. *Nature*, **471**, 561. <https://doi.org/10.1038/471561a>
- [13] Keir, M.E., Liang, S.C., Guleria, I., *et al.* (2006) Tissue Expression of PD-L1 Mediates Peripheral T Cell Tolerance. *Journal of Experimental Medicine*, **203**, 883-895. <https://doi.org/10.1084/jem.20051776>
- [14] Sun, C., Mezzadra, R. and Schumacher, T.N. (2018) Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity*, **48**, 434-452. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.014>
- [15] Chowdhury, P.S., Chamoto, K. and Honjo, T. (2018) Combination Therapy Strategies for Improving PD-1 Blockade Efficacy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Journal of Internal Medicine*, **283**, 110-120. <https://doi.org/10.1111/joim.12708>
- [16] Li, C., Zhao, S., Zheng, Y., *et al.* (2021) Preoperative Pembrolizumab Combined with Chemoradiotherapy for Oesophageal Squamous Cell Carcinoma (PALACE-1). *European Journal of Cancer*, **144**, 232-241. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.039>
- [17] Yang, H., Liu, H., Chen, Y., *et al.* (2018) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2796-2803. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.1483>
- [18] Zheng, Y., Li, C., Yu, B., *et al.* (2021) Preoperative Pembrolizumab Combined with Chemoradiotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Trial Design. *JTCVS Open*, **9**, 293-299. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2021.11.003>
- [19] Chen, R., Liu, Q., Li, Q., *et al.* (2023) A Phase II Clinical Trial of Toripalimab Combined with Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (NEOCRTEC1901). *eClinicalMedicine*, **62**, Article ID: 102118. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102118>
- [20] Provencio, M., Nadal, E., Insa, A., *et al.* (2020) Neoadjuvant Chemotherapy and Nivolumab in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM): An Open-Label, Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 1413-1422. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30453-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30453-8)
- [21] Zhang, Z., Hong, Z.N., Xie, S., *et al.* (2021) Neoadjuvant Sintilimab plus Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm, Single-Center, Phase 2 Trial (ESONICT-1). *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article 1623. <https://doi.org/10.21037/atm-21-5381>
- [22] Yang, P., Zhou, X., Yang, X., *et al.* (2021) Neoadjuvant Camrelizumab plus Chemotherapy in Treating Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients: A Pilot Study. *World Journal of Surgical Oncology*, **19**, Article No. 333. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02446-5>
- [23] Topalian, S.L., Taube, J.M. and Pardoll, D.M. (2020) Neoadjuvant Checkpoint Blockade for Cancer Immunotherapy. *Science*, **367**, eaax0182. <https://doi.org/10.1126/science.aax0182>
- [24] Xing, W., Zhao, L., Zheng, Y., *et al.* (2021) The Sequence of Chemotherapy and Toripalimab Might Influence the Efficacy of Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer—A Phase II Study. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 772450. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.772450>
- [25] Zheng, Y., Liu, X.B., Sun, H.B., *et al.* (2021) A Phase III Study on Neoadjuvant Chemotherapy versus Neoadjuvant Toripalimab plus Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Henan Cancer Hospital

Thoracic Oncology Group 1909 (HCHTOG1909). *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article 73.  
<https://doi.org/10.21037/atm-20-5404>

- [26] Yamamoto, S., Kato, K., Daiko, H., *et al.* (2020) Feasibility Study of Nivolumab as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Esophageal Carcinoma: FRONTiER (JCOG1804E). *Future Oncology*, **16**, 1351-1357.  
<https://doi.org/10.2217/fon-2020-0189>