

PD-1/PD-L1免疫抑制剂在食管癌新辅助治疗中的研究进展

李晓雅¹, 范琛琛², 张莉^{1*}

¹新疆医科大学第一附属医院内科VIP, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院骨科中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2021年10月15日; 录用日期: 2021年11月10日; 发布日期: 2021年11月17日

摘要

食管癌(Esophageal cancer, EC)是我国常见的消化道恶性肿瘤, 其发病率及死亡率呈逐年上升趋势。手术、放疗和化疗是目前食管癌的主要治疗方式。虽取得了一定的临床疗效, 但患者的总体预后仍不理想。以PD-1/PD-L1抑制剂为主的免疫治疗成为当前食管癌治疗的焦点, 并肯定了其疗效和安全性, 随着更多临床预后结果的公布, 免疫疗法与现有治疗模式的结合势必是食管癌治疗的最佳策略。本文就PD-1/PD-L1免疫抑制剂免疫治疗食管癌最新研究进展予以综述。

关键词

食管癌, PD-1/PD-L1抑制剂, 免疫治疗, 研究进展

Research Progress of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Neoimmunoadjuvant Therapy of Esophageal Cancer

Xiaoya Li¹, Chenchen Fan², Li Zhang^{1*}

¹VIP, Department of Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Orthopaedic Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 15th, 2021; accepted: Nov. 10th, 2021; published: Nov. 17th, 2021

*通讯作者。

文章引用: 李晓雅, 范琛琛, 张莉. PD-1/PD-L1 免疫抑制剂在食管癌新辅助治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5106-5111. DOI: 10.12677/acm.2021.1111753

Abstract

Esophageal cancer is a common malignant tumor of digestive tract in China, and its incidence and mortality are increasing year by year. Surgery, radiotherapy and chemotherapy are the main treatment modalities for esophageal cancer at present, which have achieved some clinical efficacy, but the overall prognosis of patients remains unsatisfactory. Immunotherapy based on PD-1/PD-L1 immunosuppressive agents became the focus of current therapy for esophageal cancer, and their efficacy and safety have been affirmed. As more clinical prognostic results are published, the combination of immunotherapy and existing treatment modes is bound to be the optimal strategy for esophageal cancer treatment. In this article, the recent research progress of PD-1/PD-L1 immunosuppressant immunotherapy for esophageal cancer is reviewed.

Keywords

Esophageal Cancer, PD-1/PD-L1 Inhibitors, Immunotherapy, Research Progress

Copyright © 2021 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(Esophageal cancer, EC)是世界上第七位常见恶性肿瘤,发病率呈逐年上升趋势。食管癌可分为两种组织学亚型:食管鳞状细胞癌(ESCC)和食管腺癌(EAC),在全球癌症死亡中分别排名第六和第七[1]。我国最常见的组织学亚型是ESCC,占有食管癌的95% [2]。目前,手术、化疗和放疗是食管癌主要的治疗方式,但对晚期食管癌患者治疗上却存在不彻底性、治疗后易复发的弊端[3]。为了提高生存率,减少局部复发和远处转移,急需探索出新的治疗模式。

近三十年来,随着对肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)的逐步认识和对免疫检查点的深入研究,B7家族中程序性死亡受体-1/死亡受体配体-1(programmed death-1, PD-1/ligand1, PD-L1)成为肿瘤治疗的研究热点,特别是在头颈部肿瘤、恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌的治疗上[4] [5],取得重大突破。PD-L1作为PD-1的配体,研究发现在食管癌肿瘤细胞中PD-L1的表达比正常组织中高[6] [7],可与PD-1特异性结合;PD-1是一种I型跨膜糖蛋白,是一种负性共刺激分子,其在激活状态下促进T淋巴细胞和B淋巴细胞表达[8]。在机体,二者结合具有抑制T、B淋巴细胞增殖,抑制自然杀伤细胞(NK细胞)、细胞毒性T细胞(CTL)活性,抑制细胞因子如白细胞介素-2(IL-2)的产生等效应,使肿瘤细胞不受机体的免疫监控,逃避免疫杀伤。基于此,PD-1/PD-L1抑制剂成为临床上新一类备受关注的肿瘤免疫治疗药物,旨在通过阻断PD-1与PD-L1二者间相互作用,使免疫细胞的抗肿瘤活性得到恢复,增强免疫应答,达到抑制肿瘤细胞增殖和转移的目的[9]。

2. 晚期食管癌的一线治疗

2.1. 免疫联合化疗

大量临床实验研究结果表明,将化疗联合免疫治疗作为一线治疗方法治疗食管癌疗效显著,能够更好地抑制食管癌进展[10] [11]。帕普利珠单抗(Pembrolizumab)是迄今为止适应证最广、目前相关研究报道

最多的一种 PD-1 抑制剂[12]。KEYNOTE-590 是采用 Pembrolizumab 或安慰剂联合化疗作为一线治疗方案治疗晚期食管癌的一项随机对照、双盲 III 期临床实验研究[13] [14]，结果显示：客观缓解率(objective response rate, ORR)为 30% (95%CI: 13%~53%); 中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为 1.8 个月; 中位总生存期(median overall survival, mOS)为 7.0 个月; 中位缓解持续时间(median duration of response, mDOR)达到了 15 个月。且 PD-L1 综合阳性评分(CPS 评分) ≥ 10 患者的 PFS 和 OS 明显延长, 安全性好。研究表明, Pembrolizumab 对 γ 干扰素部分相关基因高表达的患者疗效相对较好[15]; 转移性 ESCC 患者血清 IL-1 受体拮抗剂水平早期降低可以判断患者是否对免疫治疗产生反应[16]。如今, 免疫治疗联合化疗方案成为治疗食管癌患者新的一线标准, 是晚期食管癌治疗的重大突破[17]。随着越来越多的免疫治疗联合化疗治疗食管癌研究的开展, 免疫治疗联合化疗的联合方案会更加科学准确。

2.2. 免疫联合靶向治疗

免疫治疗联合靶向治疗也是当前研究热点之一。曲妥珠单抗(Trastuzumab)是人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的一种抑制剂, 对 HER2 表达阳性的 EAC 患者有显著的治疗作用[18]。研究表明, 约 15%~43%的 EAC 患者 HER2 表达阳性, 要抑制 HER2, 采用抗 HER2 抗体联合免疫治疗是主要手段[19]。Janjigian 等[20]开展的在 HER2 表达阳性的食管、胃或胃食管交界性肿瘤患者(37 例)的 II 期研究中, 将 Pembrolizumab 联合 Trastuzumab 应用于初始诱导周期, 并与化疗周期交替进行。结果显示, 相对于单纯化疗方案, 患者的 PFS、mOS 及缓解率明显改善。故推测在胃、食管恶性肿瘤(腺癌)中化疗联合 Pembrolizumab 和 Trastuzumab 作为一线治疗是安全有效的, 然而该方案在 ESCC 中的疗效尚需更多数据证实。

在一项旨在评估卡瑞利珠单抗(SHR-1210)联合阿帕替尼和紫杉醇类和或铂类一线治疗局部进展期或晚期转移性食管癌患者的疗效和预后的前瞻性 II 期试验研究中[21] [22], 纳入 29 例患者。近期疗效评估: ORR 为 73%, 疾病控制率(DCR)为 96%, mPFS 及 mOS 评估条件尚未达到。3/4 级治疗相关不良事件 (treatment-related adverse events, TRAEs)发生率为 90%, 最常见的是中性粒细胞减少(83%)和白细胞减少症(60%), 故治疗相关不良反应不容忽视。该研究初步表明 SHR-1210 联合阿帕替尼和紫杉醇类和或铂类药物可能成为局部进展期或晚期转移性食管癌患者的重要治疗方案, 值得深入研究。

2.3. 免疫联合免疫治疗

关于食管恶性肿瘤, 免疫联合免疫治疗的数据结果来自一项探讨西方人群中纳武单抗(Nivolumab) \pm 伊匹单抗(Ipilimumab)在食管癌中疗效和安全性的研究(CheckMate-032 研究) [23]。将纳入的 160 例患有 GC、EC 或 GEJ 的患者分为 3 组, 第一组治疗上给予单药 Nivolumab 3 mg/kg 治疗量, 第二组治疗上给予联合方案 Nivolumab 1 mg/kg 和 Ipilimumab 3 mg/kg 治疗量, 第三组治疗上给予联合方案 Nivolumab 3 mg/kg 和 Ipilimumab 1 mg/kg 治疗量。结果, 第二组患者的 ORR 及 DOR 最佳, DOR 长达 7 个月。表明即使联合免疫治疗也可提升免疫治疗的疗效。但在安全性方面, 联合免疫治疗组 3 级以上不良事件的发生率达 17%, 而单药组仅为 3%。因此, 在免疫联合免疫治疗联合方案的临床应用中, 治疗相关不良反应不容忽视。

一项关于 PD-1/PD-L1 抑制剂免疫联合方案一线治疗晚期食管癌的相关研究(CheckMate-648 研究) [24], 纳入研究的 970 例 ESCC 患者有 49%患者的肿瘤细胞 PD-L1 $\geq 1\%$, 所有患者随机分为 Nivolumab 联合化疗组, Nivolumab 联合 Ipilimumab 组和化疗组, 随访时间至少 13 个月。结果, 免疫联合化疗组和双免疫联合组患者 OS 比单纯化疗组患者 OS 有明显的统计学差异。ORR 方面, 肿瘤细胞 PD-L1 $\geq 1\%$ 患者免疫联合化疗组为 53%, 双免疫联合组为 35%和单纯化疗组为 20%; 在所有随机分配的三组患者中分别为 47%、28%和 27%; mDOR 方面, 三组肿瘤细胞 PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者的 mDOR (95%CI)较化疗更长,

分别为 8.4 个月(95% CI:6.9~12.4), 11.8 个月(95% CI: 7.1~27.4)和 5.7 个月(95% CI: 4.4~8.7); 三组所有患者 mDOR 分别为: 8.2 (95% CI: 6.9~9.7)个月, 11.1 个月(95% CI: 8.3~14.0)和 7.1 个月(95% CI: 5.7~8.2)。未发现新的安全性问题。Nivolumab 联合化疗组和 Nivolumab 联合 Ipilimumab 组患者对比化疗均显示出优越的 OS、ORR 和可接受的安全性, 每种方案均代表着潜在的、新的一线治疗选择。

3. 晚期食管癌的二线治疗

随着接受二线治疗的食管癌患者越来越多, 单纯化疗的临床效果明显不能满足实际的临床效果。Metges 等[25]开展的一项派姆单抗(Pembrolizumab)二线对比化疗治疗亚洲人群晚期食管癌的 III 期研究(KEYNOTE-181 研究), 纳入 628 例晚期食管癌患者, 并随机分为免疫治疗组和化疗组。免疫治疗组应用 Pembrolizumab, 化疗组应用紫杉醇、多西他赛等化疗药物。研究结果显示, Pembrolizumab 组 OS 对比化疗组显著延长, 降低 37%的疾病死亡风险, 1 年生存率达 44% (其中 PD-L1 CPS \geq 10 的患者 1 年生存率达 54%, 标准化疗方案仅 23%, 几乎是化疗组的两倍)($P < 0.001$)。初步研究, 免疫相关的不良事件以皮疹(13%)和淋巴细胞计数下降(9%)为主, 目前尚未有治疗相关的死亡率的相关报道。

Keynote-181 研究[26], 一项关于 Pembrolizumab 作为晚期食管癌二线治疗疗效和安全性的随机、开放的 III 期临床研究, 入选的 152 名晚期食管癌患者(pembrolizumab 组, $n = 77$; 化疗组, $n = 75$), 其中 150 名(98.7%)为鳞状细胞癌, 79 名(52.0%)患者 PD-L1 综合阳性评分(CPS 评分) ≥ 10 。研究结果, 所有患者的 mOS 均得到改善(分别为 12.4 VS 8.2 个月), 风险比(HR)为 0.68 (95%CI: 0.48~0.97); 两组 PD-L1 综合阳性评分(CPS 评分) ≥ 10 患者 mOS 分别为 12.6 个月和 8.4 个月, 风险比为 0.68 (95%CI: 0.42~1.10)。与化疗相比, Pembrolizumab 治疗相关不良事件(74.0% VS 95.9%)或 3~5 级不良事件(16.9% VS 50.0%)的发生率比化疗少。Pembrolizumab 二线治疗显示良好的生存获益和安全性。Pembrolizumab 被 FDA 批准用于 PD-L1 CPS ≥ 10 的局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌患者的二线及以上治疗。

4. 晚期食管癌的后线治疗

近年来, 多项研究证实了免疫治疗在晚期食管癌患者中用作后线治疗的疗效和安全性。Kudo 等人[27]开展的应用 Nivolumab 治疗晚期食管鳞癌的一项开放、多中心、单臂、II 期临床研究(ATTRACTION 1 研究), 纳入标准为化疗失败或不可耐受药物的晚期食管鳞癌、腺癌或腺鳞癌患者, 共 65 例, 其中鳞状细胞癌患者占 65%。给予 Nivolumab 治疗, 其中 4 线和 5 线以上治疗的患者占 68%。1 例患者患有其他原发性恶性肿瘤, 故排除在外。近期疗效评价, mPFS 为 1.5 个月(95%CI: 1.4~2.8), mOS 为 10.8 个月(95%CI: 7.4~13.3)。中位反应时间 mTTR (media time to react, TTR)为 1.5 个月(95%CI: 1.4~3.0)。研究期间出现的主要的不良反应有: 4 级不良反应呼吸困难者 1 例, 3 级不良反应肺部感染者 5 例, 未发生与治疗相关的死亡。可见 Nivolumab 具有较好的临床疗效和可控的安全性, 为难治性晚期食管癌患者的治疗方法提供了选择。

Doi 和 Piha-Paul 等人[28]进行的 Pembrolizumab 用于 PD-L1 阳性的晚期食管癌患者一项 Ib 期研究(KEYNOTE-028 研究)。纳入标准: 治疗失败或不耐受药物的患者, 共 83 例, 其中鳞状细胞癌占据大部分(74%)。入组患者 PD-L1 表达阳性率 45%, 患者中二线及以上治疗的患者占 87%, 四线及以上治疗者占 48%。应用治疗剂量的 Pembrolizumab (10 mg/kg)。研究结果评估, 总体 ORR 为 30%, 其中腺癌 ORR 为 40%, 鳞癌 ORR 为 29%; 7 例患者达到部分缓解(partial response, PR), 2 例患者疾病稳定(stable disease, SD)。mPFS 为 1.8 个月(95%CI: 1.7~2.9), 6 个月 PFS 患者占 30%, 12 个月的 PFS 患者占 22%。mOS 为 7.0 个月(95%CI: 4.3~17.7), 6 个月的 OS 的患者占 60%, 12 个月 OS 患者占 40%。有 17%的患者出现 3 级治疗相关不良反应, 但未发现 4 级治疗相关不良反应或其他不可控的不良反应。在经过多程治疗后的 PD-L1 表达阳性的晚期食管癌患者中, Pembrolizumab 表现出可控的安全性以及满意的抗肿瘤疗效。

5. 局部晚期食管癌的治疗

如何提高切除率、降低复发率及延长生存期是临床上评价可手术切除局部晚期食管癌的疗效标准,也是目前急需解决的难题。目前的研究初步显示在食管癌围手术期的治疗方案中加入免疫治疗效果优于化疗。CheckMate-577 研究[29]是探讨 Nivolumab 或安慰剂辅助用于根治性切除术后的胃食管恶性肿瘤的一项随机、双盲 III 期研究(NCT02743494), 794 例患者随机分组(Nivolumab 组 532 例, 安慰剂对照组 262 例)。研究结果显示, Nivolumab 组和安慰剂对照组中, 远处复发率分别为 29%和 39%, 局部复发率分别为 12%和 17%, 中位无远处转移生存期(DMFS)分别为 28.3 个月和 17.6 个月。Nivolumab 组未达到 mPFS, 对照组 mPFS 为 32.1 个月(HR 0.77; 95%CI: 0.60~0.99)。Nivolumab 显示出有意义的临床疗效、可接受的安全性和较高的健康相关生命质量(HRQOL)。

TENERGY 研究是一项新辅助放疗后联合阿替利珠单抗(Atezolizumab)应用于不可切除的局部晚期食管鳞癌的 II 期临床研究, 目前仍在研究中。有望同肺癌的 PACIFIC 研究结果一样, 在不可切除的晚期食管癌患者中同样可获得满意的疗效和可控的安全性。

6. 总结与展望

本文通过阐述 PD-1/PD-L1 抑制剂的作用机制和相关临床试验研究, 展示了以 PD-1/PD-L1 抑制剂为主的食管癌免疫治疗的研究进展, 这些试验研究良好的疗效及可控的安全性不言而喻。随着越来越多肿瘤标志物的发现及不断的临床试验, 免疫治疗的应用前景会更加广阔。由于食管癌较高异质性的特性, 免疫联合治疗一直是争论不休的热点, 需要更多的 III 期临床试验寻找出更有说服力的研究依据。最后, 免疫治疗势必会随着肿瘤免疫学的不断发展引领食管癌治疗跨入精准、规范化时代。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] Salama, S., Diaz-Arrastia, C., Patel, D., et al. (2011) 2-Methoxyestradiol, an Endogenous Estrogen Metabolite, Sensitizes Radioresistant MCF-7/FIR Breast Cancer Cells through Multiple Mechanisms. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **80**, 231-239. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.080>
- [4] Hellmann, M.D., Paz-Ares, L., Bernabe, C.R., et al. (2019) Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 2020-2031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231>
- [5] Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., et al. (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 23-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
- [6] Konishi, J., Yamazaki, K., Azuma, M., et al. (2004) B7-H1 Expression on Non-Small Cell Lung Cancer Cells and Its Relationship with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their PD-1 Expression. *Clinical Cancer Research*, **10**, 5094-5100. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0428>
- [7] Nomi, T., Sho, M., Akahori, T., et al. (2007) Clinical Significance and Therapeutic Potential of the Programmed Death-1 Ligand/Programmed Death-1 Pathway in Human Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*, **13**, 2151-2157. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2746>
- [8] Keir, M.E., Butte, M.J., Freeman, G.J., et al. (2008) PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annual Review of Immunology*, **26**, 677-704. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
- [9] Gong, J., Chehrizi-Raffle, A., Reddi, S., et al. (2018) Development of PD-1 and PD-L1 Inhibitors as a Form of Cancer Immunotherapy: A Comprehensive Review of Registration Trials and Future Considerations. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **6**, 8. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0316-z>
- [10] Allaire, J.C., Balk, M., Azmi, S., et al. (2021) Use of PD-1 and PD-L1 Inhibitors after First-Line Therapy in Esophageal Cancer Patients in the US. *Current Medical Research and Opinion*, **37**, 1403-1407.

- <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1929134>
- [11] Gough, M.J., Sharon, S., Crittenden, M.R., *et al.* (2020) Using Preclinical Data to Design Combination Clinical Trials of Radiation Therapy and Immunotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, **30**, 158-172. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.12.002>
- [12] Kwok, G., Yau, T.C., Chiu, J.W., *et al.* (2016) Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **12**, 2777-2789. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310>
- [13] 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. *The Lancet*, **398**, 759-771. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)
- [14] Kato, K., Shah, M.A., Enzinger, P., *et al.* (2019) KEYNOTE-590: Phase III Study of First-Line Chemotherapy with or without Pembrolizumab for Advanced Esophageal Cancer. *Future Oncology*, **15**, 1057-1066. <https://doi.org/10.2217/fo-2018-0609>
- [15] Doi, T., Piha-Paul, S.A., Jalal, S.I., *et al.* (2018) Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients with Advanced Esophageal Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 61-67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9846>
- [16] Lu, Z., Zou, J., Hu, Y., *et al.* (2019) Serological Markers Associated with Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Gastrointestinal Tract Cancer. *JAMA Network Open*, **2**, e197621. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.7621>
- [17] 潘锋. 化疗联合免疫是未来食管癌治疗的发展方向——访北京大学肿瘤医院副院长沈琳教授[J]. 中国医药导报, 2020, 17(30): 1-3.
- [18] Creemers, A., Ebbing, E.A., Hooijer, G., *et al.* (2018) The Dynamics of HER2 Status in Esophageal Adenocarcinoma. *Oncotarget*, **9**, 26787-26799. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25507>
- [19] Gerson, J.N., Skariah, S., Denlinger, C.S., *et al.* (2017) Perspectives of HER2-Targeting in Gastric and Esophageal Cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **26**, 531-540. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1315406>
- [20] Janjigian, Y.Y., Maron, S.B., Chatila, W.K., *et al.* (2020) First-Line Pembrolizumab and Trastuzumab in HER2-Positive Oesophageal, Gastric, or Gastro-Oesophageal Junction Cancer: An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 821-831. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30169-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30169-8)
- [21] Zhang, B., Qi, L., Wang, X., *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>
- [22] Yan, Z., Yao, Z.H., Yao, S.N., *et al.* (2020) Camrelizumab plus Apatinib Successfully Treated a Patient with Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Immunotherapy*, **12**, 1161-1166. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0197>
- [23] Sun, S., Kim, J.J. and Ko, Y.H. (2019) CheckMate-032 Study: Promising Efficacy with Nivolumab-Based Immunotherapy in Pretreated Esophagogastric Cancer. *Journal of Thoracic Disease*, **11**, S394-S395. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.02>
- [24] Chau, I., Doki, Y., Ajani, J.A., *et al.* (2021) Nivolumab (NIVO) plus Ipilimumab (IPI) or NIVO plus Chemotherapy (Chemo) versus Chemo as First-Line (1L) Treatment for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC): First Results of the CheckMate 648 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, A4001. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA4001
- [25] Minami, H., Kiyota, N. and Omori, T. (2021) Did the Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab for Esophageal Cancer Yield Negative or Positive Results? *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 2317-2318. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03262>
- [26] Muro, K., Kojima, T., Moriwaki, T., *et al.* (2021) Second-Line Pembrolizumab versus Chemotherapy in Japanese Patients with Advanced Esophageal Cancer: Subgroup Analysis from KEYNOTE-181. *Esophagus*. <https://doi.org/10.1007/s10388-021-00877-3>
- [27] Kudo, T., Hamamoto, Y., Kato, K., *et al.* (2017) Nivolumab Treatment for Oesophageal Squamous-Cell Carcinoma: An Open-Label, Multicentre, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 631-639. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30181-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30181-X)
- [28] Mehnert, J.M., Varga, A., Brose, M.S., *et al.* (2019) Safety and Antitumor Activity of the Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab in Patients with Advanced, PD-L1-Positive Papillary or Follicular Thyroid Cancer. *BMC Cancer*, **19**, 196. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5380-3>
- [29] Kelly, R.J., Ajani, J.A., Kuzdzal, J., *et al.* (2021) Adjuvant Nivolumab (NIVO) in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer (EC/GEJC) Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy (CRT): Expanded Efficacy and Safety Analyses from CheckMate 577. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 4003. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4003