

# PD-1/PD-L1抑制剂在食管癌治疗中的进展

张艳利\*, 魏素菊#

河北医科大学第四医院, 河北 石家庄

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

## 摘要

食管癌不仅是目前世界上第八大常见的恶性肿瘤,也是导致癌症及其相关患者死亡的第六大常见死亡原因。通过免疫检查点抑制剂治疗提高了晚期黑色素瘤、非小细胞肺癌等恶性肿瘤患者的生存和预后。很多临床试验正在评估免疫治疗在食管癌治疗中的疗效和耐受性。本文就免疫检查点抑制剂治疗在食管癌治疗中的临床研究以及进展情况作一综述。

## 关键词

食管癌, 免疫治疗, 程序性细胞死亡受体1, 程序性细胞死亡配体1

# Progress of PD-1/PD-L1 Inhibitors in the Treatment of Esophageal Cancer

Yanli Zhang\*, Suju Wei#

The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei

Received: May 13<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 1<sup>st</sup>, 2022; published: Jun. 15<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Esophageal cancer is not only the eighth most common malignant cancer in the world, but also the sixth most common cause of death from cancer and its related patients. Treatment with immune checkpoint inhibitors improves survival and prognosis of patients with advanced melanoma and non-small cell lung cancer. Many clinical trials are evaluating the efficacy and tolerability of immunotherapy in the treatment of esophageal cancer. This article reviews the clinical research and development of immune checkpoint inhibitors in the treatment of esophageal cancer.

\*第一作者。

#通讯作者。

## Keywords

### Esophageal Cancer, Immunotherapy, Programmed Cell Death Receptor 1, Programmed Cell Death Ligand 1

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

恶性食管癌不仅是目前世界上第八大常见的恶性肿瘤,也是导致癌症及其相关患者死亡的第六大常见死亡原因[1]。食管癌患者的治疗主要是手术和/或放疗化疗(chemotherapy with concurrent radiotherapy, CRT)。然而大多数食管癌患者发现在疾病晚期。食管癌的一线治疗指南仍推荐化疗,但治疗效果差,含铂化疗的缓解率为20%~50%,中位总生存期(median overall survival, mOS)持续时间为8~10个月,且一线治疗后易产生耐药性,导致疾病进展[2] [3]。近年来,靶向治疗在各种肿瘤的治疗中取得了迅速的发展,尽管最近在细胞毒性化疗方案中添加靶向药物,如曲妥珠单抗或雷莫芦单抗治疗转移性胃食管癌取得了进展[4] [5],但化疗联合靶向治疗的生存获益仅几个月,而且大多数人的总体预后仍然相对较差[6]。如今,免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗在癌症治疗中发挥着主导作用,为晚期恶性肿瘤提供了新的视角[7]。ICIs如抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(Cytotoxic T lymphocyte associate protein-4, CTLA-4)和程序性细胞死亡1(Programmed death 1, PD-1)/程序性细胞死亡配体1(Programmed death ligand 1, PD-L1)等,特别是用于治疗不可切除、转移性和复发性癌症人群的成功,以及与化疗和靶向药物相结合,改变了癌症治疗的范式[8]。然而,只有一些患者受益于在单一疗法中使用ICIs。因此,有必要更好地了解疗效差异并采用综合治疗策略来增加疗效并减少副作用[9]。

## 2. 免疫检查点抑制剂治疗食管癌的机制

T细胞在抗癌免疫防御中起着重要作用,肿瘤微环境中具有负性调节T细胞激活的配体-受体对被称为“免疫检查点”[10]。PD-1是一种抑制性免疫检查点受体,在活化的T细胞、B细胞、自然杀伤细胞和抗原呈递细胞上表达,PD-1的主要作用是平衡T细胞活化以诱导耐受性和将T细胞反应限制在防止病理性免疫反应的范围内。PD-1在T细胞活化的后期阶段被诱导,并通过与PD-L1或程序性细胞死亡配体2(Programmed death ligand 2, PD-L2)连接时酪氨酸磷酸酶SHP2的募集来减弱T细胞受体信号[11]。越来越多的研究表明,ICIs如Ipilimumab、Nivolumab和Pembrolizumab,可以促进肿瘤缩小和提高各种肿瘤的总存活率[10]。2011年FDA首次批准Ipilimumab用于治疗转移性黑色素瘤,更多针对PD-1/PD-L1的ICIs已被批准用于治疗多种肿瘤类型[10]。对食管鳞状细胞癌(Esophageal squamous carcinoma, ESCC)中ICIs治疗的研究起步较晚,而几个正在进行的以抗PD-1单抗为特征的临床试验显示出了令人振奋的结果。

越来越多的证据表明,顺铂、紫杉醇和奥沙利铂等药物可以上调肿瘤和免疫细胞中PD-L1的表达,为PD-1/PD-L1抑制剂的使用开辟了机会[12]。有研究指出,细胞毒性疗法可以通过使“冷”肿瘤大量被CD8+ T细胞和树突状细胞浸润,使它们更容易受到ICIs的影响,从而将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤[13] [14] [15]。化疗联合ICIs可以在一定程度上逆转免疫抑制,改善肿瘤抗原的交叉呈递,促进效应T细胞

的增殖,并增强免疫系统的抗肿瘤功能[10]。肿瘤微环境的这些变化对临床疗效的影响还有待证实。有研究发现,在以前未治疗的患者中,化疗联合 ICIs 比单独的 Pembrolizumab 导致更好的生存结果[16]。

### 3. 免疫检查点抑制剂在食管癌中的应用

#### 3.1. 新辅助治疗

食管癌新辅助治疗可降低肿瘤分期、降低术中肿瘤种植转移风险、消灭亚临床转移,提高手术根治性切除率(R0) [17] [18]。Camrelizumab 联合化疗新辅助治疗局部晚期 ESCC 的一项单臂、开放标签、II 期临床研究[19]。使用 Camrelizumab 单药诱导治疗 1 个周期,随后 Camrelizumab 联合化疗(奈达铂 + 多西他赛)诱导治疗 2 个周期,然后行手术治疗。截至 2020 年 12 月 5 号,入组患者总人数为 33 人,其中 22 例行手术,R0 切除率高达 100%,术后 15 例患者达到了主要病理缓解率(major pathological response rate, mPR), mPR 高达 68.2%, 18 例(81.8%)入组患者实现了降低肿瘤分期。该研究表明,新辅助治疗中 Camrelizumab 联合化疗之后进行手术的局部晚期 ESCC 患者具有良好的主要病理缓解(major pathological remissions, mPR)和降低肿瘤分期效果。

在今年的欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)免疫肿瘤大会发布的由空军军医大学唐都医院姜涛教授团队开展的一项前瞻性单臂 II 期 TD-NICE 研究[20],即 Tislelizumab 联合化疗作为手术可切除食管癌新辅助治疗。初治的食管癌患者接受 Tislelizumab (200 mg, 第 1 天)、卡铂(曲线下面积 = 5)和白蛋白结合型紫杉醇(130 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天和第 8 天)治疗,每 3 周 1 次,共 3 个周期。在新辅助治疗后 3~6 周内,患者接受手术治疗。主要终点为 mPR。次要终点包括病理完全缓解率(pathology complete response, pCR)、R0、肿瘤降期率和安全性。结果显示共纳入 45 例患者,最后,36 例患者接受了手术治疗,35 例患者接受了 R0 切除术。9 例手术取消的原因包括共病(1 例)、治疗相关不良事件(Treatment-related adverse events, TRAE) (2 例)、病情进展(2 例)和患者排斥反应(症状改善 4 例)。mPR 和 pCR 阳性率分别为 72% (26/36)和 50% (18/36)。75% (27/36)的患者发生了降期。达到降期的患者的 mPR 和 pCR 显著高于未降期的患者。另一项食管鳞癌新辅助治疗, Tislelizumab 联合白蛋白紫杉醇 + 奈达铂与单纯化疗疗效的一项随机对照实验中[21], Tislelizumab 联合组:白蛋白紫杉醇 + 奈达铂 + Tislelizumab, 化疗周期为 2 个周期;化疗组:白蛋白紫杉醇及奈达铂用法用量同联合组。2 个疗程结束后复查并评价是否行手术治疗,可行手术者在第 2 周期化疗后 4~6 周行手术治疗。观察组 R0 切除率高于对照组,差异有统计学意义。这两项实验说明, Tislelizumab 联合化疗作为新的辅助疗法,对可切除的食管鳞癌显示出良好的抗肿瘤活性, mPR、pCR 和 R0 切除率高,且耐受性可接受。

#### 3.2. 辅助治疗

食管癌辅助治疗的研究 CheckMate 577 [22], 是一项全球双盲, 随机, 安慰剂对照的 III 期临床试验, 以 2:1 的平均比例随机进行分配, 接受每 2 周 Nivolumab 240 mg 的剂量, 共 16 周, 然后, 794 名临床患者随机进行分配接受 Nivolumab (532 名患者)或安慰剂(262 名患者), 每 4 周接受 480 mg 剂量的 Nivolumab 或匹配到的安慰剂, 中位无病生存期分别为 22.4 个月(95% CI: 16.6~34.0)和 11.0 个月(95% CI: 8.3~14.3)。此研究首次证明可切除的食管癌和胃食管交界处肿瘤的患者经辅助治疗后无病生存的临床上显著改善。

#### 3.3. 一线治疗

Nivolumab 是一种人单克隆抗体,可与活化 T 细胞表达的 PD-1 结合起负调节作用。Checkmate 649 [23] 是一项随机, 多中心, 开放标签的 III 期针对 Nivolumab 联合化疗(每 3 周 XELOX 或每 2 周 FOLFOX)与

单独化疗(每3周XELOX或每2周FOLFOX)在晚期胃癌/胃食管交界癌/食管腺癌一线治疗的研究, 主要研究终点为PD-L1综合阳性评分(Combined Positive Score, CPS)  $\geq 5$  患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。在PD-L1 CPS  $\geq 5$  的人群中Nivolumab加化疗显示出了优越的中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS) [HR = 0.68, 95% CI (0.56~0.81),  $P < 0.0001$ ]、中位总生存期(median overall survival, mOS) [HR = 0.71, 95% CI (0.59~0.86),  $P < 0.0001$ ], 与化疗相比, 降低了29%的死亡风险[HR = 0.71, 98.4% CI (0.59~0.86),  $P < 0.0001$ ]。其他结果显示, 在PD-L1 CPS  $\geq 1$  和所有随机患者人群中, OS显著改善, 同时PFS获益。Nivolumab联合化疗[57%, 95% CI (53~62)] 12个月存活的患者比例高于化疗[46%, 95% CI (42~51)]。Nivolumab是首个在未经治疗的进展期胃腺癌/胃食管结合部癌/食管腺癌患者中, 显示出优越的OS、PFS益处。Nivolumab联合化疗有潜力成为进展期胃腺癌/胃食管结合部癌/食管腺癌患者潜在的标准一线治疗。

Pembrolizumab是一种人源化的高亲和力药物, 抗PD-1单克隆抗体, 在多种肿瘤类型中均具有生存优势[24]。KEYNOTE-590 [25]是一项随机, 双盲III期, 针对Pembrolizumab加化疗(5-氟尿嘧啶和顺铂)与安慰剂加化疗(5-氟尿嘧啶和顺铂)在局部晚期/不可切除或转移性食管癌一线治疗的研究[26]。第一次中期分析中, 中位随访时间为22.6个月, 在所有随机分组的患者中, Pembrolizumab加化疗OS优于安慰剂加化疗[HR = 0.73, 95% CI (0.62~0.86),  $P < 0.0001$ ]; Pembrolizumab加化疗的PFS同样也优于安慰剂加化疗[HR = 0.65, 95% CI (0.55~0.76),  $P < 0.0001$ ]。Pembrolizumab加化疗组较安慰剂加化疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)较高(45.0%: 29.3%,  $P < 0.0001$ ), 中位缓解持续时间(median disease control rate, mDCR)较长(8.3:6.0个月,  $P < 0.0001$ )。Pembrolizumab加化疗组266例(72%)患者发生3级或更高级别的治疗相关不良事件, 安慰剂加化疗组为250例(68%)。因此, 该研究结果显示Pembrolizumab加化疗在一线治疗晚期食管癌改善了OS、PFS, 并且在接受治疗的总人群中具有可控的安全性。

Camrelizumab是一种针对PD-1的人源化, 选择性IgG4单克隆抗体, 在多种肿瘤中发挥抗肿瘤活性[27]。ESCORT-1<sup>st</sup> [27]研究一项随机、双盲、安慰剂对照的针对Camrelizumab联合化疗与安慰剂联合化疗治疗一线治疗晚期或转移ESCC患者的III期临床研究, 符合条件的患者按1:1随机分为Camrelizumab 200 mg组和安慰剂组, 两组均联合紫杉醇和顺铂6个周期, 中位随访时间为10.8个月, Camrelizumab组对比安慰剂组显著改善OS (15.3个月: 12.0个月); Camrelizumab组比安慰剂组PFS也延长(6.9个月: 5.6个月)。在晚期或转移性ESCC患者中, Camrelizumab联合化疗比安慰剂联合化疗可显著提高OS和PFS。Camrelizumab加紫杉醇和顺铂有潜力成为晚期或转移性ESCC患者的新标准一线治疗。

Toripalimab是我国新开发的IgG4重组人源化单克隆PD-1抗体[28]。在随机、双盲、安慰剂对照、多中心、III期JUPTIER-06研究中, 研究人员比较了在514例晚期ESCC患者中一线疗法Toripalimab联合顺铂和紫杉醇与安慰剂联合顺铂和紫杉醇的疗效和安全性。JUPITER-06研究, Toripalimab组与安慰剂组相比显著改善PFS和OS, 且研究组OS创历史新高, 长达17.0个月, 是目前已知的同类III期试验中最长的OS。在过去的几十年间, 晚期食管癌的一线治疗一直以氟尿嘧啶类或紫杉醇联合铂类化疗为主, 与单用化疗相比, Toripalimab联合化疗可延长6个月的生存时间, 具有重大的临床意义。

2021年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)学术年会上报告了ORINET-15研究, 研究共纳入659例不可切除的局部晚期或转移性ESCC患者, 将其1:1分配至Sintilimab联合化疗组与安慰剂联合化疗组接受治疗。研究设计时, 研究者并未明确规定Sintilimab所需联合何种化疗方案, 而是要求根据所在医疗中心情况, 从紫杉醇联合顺铂方案及5-氟尿嘧啶联合顺铂方案中进行选择, 使其研究结论更加接近真实世界情况。与一线化疗相比, Sintilimab联合化疗可显著延长局部晚期或转移性ESCC患者的OS (16.7个月:12.5个月), 死亡风险下降37%, 且疗效与PD-L1表达水平无关。未来, Sintilimab联合化疗可能成为局部晚期或转移性食管癌标准一线治疗。



### 3.4. 二线治疗

KEYNOTE-181 和 KEYNOTE-180 研究首次使 Pembrolizumab 治疗被国家批准应用于二线药物治疗, KEYNOTE-181 [17] 是一项 III 期全球多中心临床研究, 研究者对所选择的二线化学药物治疗(多西他赛, 紫杉醇或伊立替康)与 Pembrolizumab 对比, 纳入 628 例晚期 EC 患者。在 PD-L1 CPS  $\geq 10$  人群中, Pembrolizumab 相比化疗显著改善了 OS [9.3 个月:6.7 个月; HR = 0.69, 95% CI (0.52~0.93),  $P = 0.0074$ ]。Pembrolizumab 组中 18.2% 的患者发生 3~5 级 TRAE, 而接受化疗的患者 TRAE 为 40.9%。Pembrolizumab 相比化疗可以延长 PD-L1 CPS  $\geq 10$  晚期食管癌二线治疗的 OS, 且治疗相关的不良事件较少。

ATTRACTION-3 [29] 是一项多中心、随机、开放标签的 III 期临床研究, 试验比较了 Nivolumab 与紫杉醇或多西他赛在食管癌二线治疗中的疗效, Nivolumab 相比化疗带来了 OS 获益 [10.9: 8.4 个月, HR = 0.77, 95% CI (0.62~0.96),  $P = 0.019$ ] 和等效的客观缓解率 (19%:22%)。基于此研究, Nivolumab 在不可切除的晚期或复发性食管癌二线治疗方面, 成为全球首个被证实可改善 PD-L1 非选择人群 OS 的免疫检查点抑制剂 [29]。

Tislelizumab 是一种针对 PD-1 的人源化免疫球蛋白 IgG4 单克隆抗体, 可竞争性阻断 PD-L1 和 PD-L2 的结合, 从而增强 T 细胞中的信号传导 [30]。Tislelizumab 与化疗作为二线治疗对比的 RATIONALE 302 研究, 纳入人群包括晚期/不可切除或转移性 ESCC 的成人患者, 随机 (1:1) 分为每 3 周接受 Tislelizumab 200 mg 静脉注射或研究者选择的标准化疗方案 (紫杉醇、多西紫杉醇或伊立替康) 治疗, 直到疾病进展、不可接受的毒性或停药。该研究发现 Tislelizumab 在临床上显著改善了 mOS [8.6:6.3 个月; HR = 0.70, 95% CI (0.57~0.85),  $P = 0.0001$ ]。在 PD-L1 阳性人群中, Tislelizumab 组的 mOS 明显高于化疗组 (10.3:6.8 个月; HR = 0.54, 95% CI (0.36~0.79),  $P = 0.0006$ ) [31]。对于一线治疗失败的晚期或转移性 ESCC 患者, Tislelizumab 二线免疫治疗比化疗可以显著改善患者 OS。Tislelizumab 免疫治疗有望成为晚期或转移性 ESCC 患者的新标准二线治疗方案, 期待该方案能够给晚期或转移性 ESCC 患者带来更多生存获益。

Camrelizumab 与多西他赛或伊立替康在二线治疗对比的 ESCORT 研究, 是一项基于中国 ESCC 患者的随机、开放、III 期临床研究, Camrelizumab 组和化疗组患者的 mOS 时间分别为 8.3 个月和 6.2 个月 [HR = 0.71, 95% CI (0.57~0.87),  $P = 0.001$ ] [32]。Camrelizumab 组患者的 ORR 为 20.2%, 明显高于化疗 (6.4%)。二线 Camrelizumab 单药治疗对比化疗显著改善晚期或转移性 ESCC 患者的 OS, 并且具有可控的安全性。这可能是中国 ESCC 患者标准二线治疗的潜在选择 [32]。ESCORT 研究证明, 单药 Camrelizumab 治疗晚期 ESCC 患者优于化疗, 因此, Camrelizumab 联合化疗治疗可能是一种可行的治疗局部晚期或转移性 ESCC 的方法。

### 3.5. 后线治疗

KEYNOTE-180 [33] 是非随机、开放标签 II 期临床试验中, 招募了 121 名晚期或转移性食管癌患者, 这些患者在二线或多线治疗后进展, 患者接受了每 3 周静脉内施用 200 mg Pembrolizumab 治疗, 其中 63 例 (52.1%) 患有 ESCC, 58 例 (47.9%) 患有食管腺癌, 每 3 周静脉内使用 200 mg Pembrolizumab 治疗, mPFS 为 2.0 个月。6 个月和 9 个月 PFS 率分别为 16% 和 9%, mOS 为 5.8 个月。6 个月和 12 个月 OS 率分别为 49% 和 28%。ESCC 患者的 ORR 为 14.3%, 而 ESCC 和 PD-L1 阳性患者的 OS 长于 PD-L1 阴性患者。在这项 II 期临床试验中, Pembrolizumab 显示出临床显著的抗肿瘤活性, 与肿瘤组织学无关 [25]。

## 4. 结语

由于食管癌早期临床症状不明显, 一般在被发现的时候都是中晚期, 预后不乐观, 所以需要我们探索食管癌更优的治疗方案。食管腺癌和食管鳞状细胞癌在分子上是不同的, 因此它们的治疗应该不同,

然而, 食管腺癌和食管鳞状细胞癌治疗之间仍有相当大的重叠[34]。因此, 根据组织学区分治疗, 应该是未来研究的目标之一。基于免疫治疗在其他癌种中无限的发展潜力, 以免疫治疗为主, 其他抗肿瘤治疗方法为辅的联合生物免疫治疗将成为食管癌治疗发展的战略方向[28]。然而, 有研究发现使用免疫治疗, 例如, Camrelizumab 治疗的患者发生与治疗相关的不良事件发生率高于单纯化疗, 最常见的不良反应是反应性毛细血管增生, 此外, 还包括肝脏相关不良反应、皮肤相关不良反应和甲状腺功能障碍[35]。肿瘤的免疫单药治疗导致的超进展疾病(hyperprogression disease, HPD)也是影响预后的一个重要因素。HPD除了危及生命的副作用外, 还可能导致 ICIs 治疗无效, 甚至可能是有害的, 因为它会加速疾病的临床进程, 导致较差的预后[36]。无效的 T 细胞激活可能是对 ICIs 产生耐药性的原因, 目前正在采取多种策略来尝试增加 T 细胞活化和共刺激, 临床使用较多的两种方法是 PD-1 抗体与 CTLA-4 抗体或化疗相结合, 这两种方法都可以增加 T 细胞活化[37]。因此, 有相当多的研究工作致力于将 ICIs 与化疗相结合, 以在风险有限的情况下实现早期(化疗)和长期(ICIs)疾病控制[38]。目前正在进行的试验数据将帮助我们找出免疫治疗在食管癌多模式治疗中的最佳定位。期待更多的抗癌临床药物试验结果数据, 更多优秀的国产抗癌药物, 更有说服力的药物临床实验证据, 为未来更多中国食管癌患者带来健康希望[28]。

## 参考文献

- [1] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., *et al.* (2015) Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, **136**, E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- [2] Wang, H., Xuan, T.T., Chen, Y., *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>
- [3] Zhong, M.X., Xue, J.M., Zeng, X.Z., *et al.* (2021) PD-1/PD-L1 Inhibitors versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Gastroesophageal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Oncology*, **2021**, Article ID: 3048974. <https://doi.org/10.1155/2021/3048974>
- [4] Van Cutsem, E., Moiseyenko, V.M., Tjulandin, S., *et al.* (2006) Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared with Cisplatin and Fluorouracil as First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 4991-4997. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8429>
- [5] Al-Batran, S.E., Hartmann, J.T., Probst, S., *et al.* (2008) Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 1435-1442. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378>
- [6] Kelly, R.J. (2019) The Emerging role of Immunotherapy for Esophageal Cancer. *Current Opinion in Gastroenterology*, **35**, 337-343. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000542>
- [7] Irelli, A., Sirufo, M.M., D'ugo, C., *et al.* (2020) Sex and Gender Influences on Cancer Immunotherapy Response. *Biomedicines*, **8**, Article No. 232. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070232>
- [8] Lee, J.B., Ha, S.J. and Kim, H.R. (2021) Clinical Insights into Novel Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 681320. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.681320>
- [9] Chang, X., Lu, X., Guo, J., *et al.* (2019) Interventional Therapy Combined with Immune Checkpoint Inhibitors: Emerging Opportunities for Cancer Treatment in the Era of Immunotherapy. *Cancer Treatment Reviews*, **74**, 49-60. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.006>
- [10] Jiao, R., Luo, H., Xu, W., *et al.* (2019) Immune Checkpoint Inhibitors in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Progress and Opportunities. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 6023-6032. <https://doi.org/10.2147/OTT.S214579>
- [11] Kim, H.D. and Park, S.H. (2019) Immunological and Clinical Implications of Immune Checkpoint Blockade in Human Cancer. *Archives of Pharmacal Research*, **42**, 567-581. <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01140-1>
- [12] Da Silva, L.L., Aguiar Jr., P.N., Park, R., *et al.* (2021) Comparative Efficacy and Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors in Advanced Gastroesophageal Cancers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Phase III Clinical Trials. *Cancers*, **13**, Article No. 2614. <https://doi.org/10.3390/cancers13112614>
- [13] Fukuoka, E., Yamashita, K., Tanaka, T., *et al.* (2019) Neoadjuvant Chemotherapy Increases PD-L1 Expression and CD8<sup>+</sup> Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Research*, **39**, 4539-4548. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.13631>

- [14] Pfirschke, C., Engblom, C., Rickelt, S., *et al.* (2016) Immunogenic Chemotherapy Sensitizes Tumors to Checkpoint Blockade Therapy. *Immunity*, **44**, 343-354. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.11.024>
- [15] Sakai, H., Takeda, M., Sakai, K., *et al.* (2019) Impact of Cytotoxic Chemotherapy on PD-L1 Expression in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Negative for EGFR Mutation and ALK Fusion. *Lung Cancer*, **127**, 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.11.025>
- [16] Shitara, K., Van Cutsem, E., Bang, Y.J., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients with First-Line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **6**, 1571-1580. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>
- [17] 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. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **17**, 855-883. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0033>
- [18] Kitagawa, Y., Uno, T., Oyama, T., *et al.* (2019) Esophageal Cancer Practice Guidelines 2017 Edited by the Japan Esophageal Society: Part 1. *Esophagus*, **16**, 1-24. <https://doi.org/10.1007/s10388-018-0641-9>
- [19] Wang, F., Qi, Y., Meng, X., *et al.* (2021) Camrelizumab in Combination with Preoperative Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm, Open-Label, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, e16072. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.e16072](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e16072)
- [20] Yan, X., Zhao, J., Lei, J., *et al.* (2021) 144P Tislelizumab Combined with Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Surgically Resectable Esophageal Cancer (TD-NICE): A Single Arm, Phase II Study. *Annals of Oncology*, **32**, S1442. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.10.163>
- [21] 黄毅雄, 林义进, 朱坤寿. 食管鳞癌术前辅助治疗中替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇+奈达铂与单纯化疗疗效的对比分析[J]. 福建医学杂志, 2021, 43(6): 116-119.
- [22] Kelly, R.J., Ajani, J.A., Kuzdzal, J., *et al.* (2021) Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 1191-1203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>
- [23] Janjigian, Y.Y., Shitara, K., Moehler, M., *et al.* (2021) First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Advanced Gastric, Gastro-Oesophageal Junction, and Oesophageal Adenocarcinoma (CheckMate 649): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **398**, 27-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
- [24] André, T., Shiu, K.K., Kim, T.W., *et al.* (2020) Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 2207-2218. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699>
- [25] Jin, Z., Shen, J., Wang, C., *et al.* (2021) Narrative Review of Pembrolizumab for the Treatment of Esophageal Cancer: Evidence and Outlook. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1189. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2804>
- [26] 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)
- [27] 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. *Journal of the American Medical Association*, **326**, 916-925. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.12836>
- [28] 张溪夏. PD-1/PD-L1 单抗在复发转移性鼻咽癌中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(23): 1231-1235.
- [29] Kato, K., Cho, B.C., Takahashi, M., *et al.* (2019) Nivolumab versus Chemotherapy in Patients with Advanced Oesophageal Squamous Cell Carcinoma Refractory or Intolerant to Previous Chemotherapy (ATTRACTION-3): A Multi-centre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 1506-1517. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30626-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30626-6)
- [30] Vivaldi, C., Catanese, S., Massa, V., *et al.* (2020) Immune Checkpoint Inhibitors in Esophageal Cancers: Are We Finally Finding the Right Path in the Mist? *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 1658. <https://doi.org/10.3390/ijms21051658>
- [31] Shen, L., Kato, K., Kim, S.B., *et al.* (2021) RATIONALE 302: Randomized, Phase 3 Study of Tislelizumab versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 4012. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.4012](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4012)
- [32] Huang, J., Xu, J., Chen, Y., *et al.* (2020) 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. *The Lancet Oncology*, **21**, 832-842. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30110-8)
- [33] Shah, M.A., Kojima, T., Hochhauser, D., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients with Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncology*, **5**, 546-550. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5441>

- 
- [34] Harada, K., Rogers, J.E., Iwatsuki, M., *et al.* (2020) Recent Advances in Treating Oesophageal Cancer. *F1000Research*, **9**, 1189. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22926.1>
- [35] Song, H., Liu, X., Jiang, L., *et al.* (2021) Current Status and Prospects of Camrelizumab, a Humanized Antibody against Programmed Cell Death Receptor 1. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, **16**, 312-332. <https://doi.org/10.2174/15748928166666210208231744>
- [36] Toki, M.I., Syrigos, N. and Syrigos, K. (2021) Hyperprogressive Disease: A Distinct Pattern of Progression to Immune Checkpoint Inhibitors. *International Journal of Cancer*, **149**, 277-286. <https://doi.org/10.1002/ijc.33429>
- [37] Moser, J.C. and Hu-Lieskovan, S. (2020) Mechanisms of Resistance to PD-1 Checkpoint Blockade. *Drugs*, **80**, 459-465. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01270-7>
- [38] Galluzzi, L., Humeau, J., Buque, A., *et al.* (2020) Immunostimulation with Chemotherapy in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **17**, 725-741. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0413-z>