

# 晚期食管癌免疫治疗研究进展

王莉娜, 姬发祥\*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年7月1日; 录用日期: 2022年7月28日; 发布日期: 2022年8月4日

## 摘要

食管癌是一种消化道肿瘤, 具有高度的侵袭性, 晚期疾病的预后差, 死亡率高。虽然目前临床上治疗食管癌的药物不断更新, 但食管癌患者的总体生存前景仍不容乐观。近些年, 随着肿瘤免疫治疗的兴起, 食管癌的免疫治疗引起了人们广泛关注, 尤其是关于免疫检查点抑制剂在食管癌治疗中的应用, 显著改善了食管癌患者的预后。免疫治疗为多种肿瘤患者提供了新的治疗选择。围绕PD-1/PD-L1抑制剂在食管癌中作用机制及疗效的临床试验也在陆续开展, 随着更多临床试验的结果公布, 将食管癌免疫治疗带入一个新的时代。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。对于患者来说, 将化疗与免疫抑制剂结合使用是安全有效的, 可同时提高抗肿瘤免疫反应。本文就食管癌免疫治疗进展作一简要概述。

## 关键词

食管癌免疫治疗, 联合免疫治疗PD-1/PD-L1抑制剂

# Advances in Immunotherapy for Advanced Esophageal Cancer

Lina Wang, Faxiang Ji\*

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 1<sup>st</sup>, 2022; accepted: Jul. 28<sup>th</sup>, 2022; published: Aug. 4<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Esophageal cancer is a kind of digestive tract tumor, which is highly invasive. The prognosis of advanced diseases is poor and the mortality is high. Although the drugs for the treatment of esophageal cancer are constantly updated, the overall survival prospect of esophageal cancer patients

\*通讯作者。

文章引用: 王莉娜, 姬发祥. 晚期食管癌免疫治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7104-7108.

DOI: 10.12677/acm.2022.1281023

is still not optimistic. In recent years, with the rise of tumor immunotherapy, the immunotherapy of esophageal cancer has attracted extensive attention, especially about the application of immune checkpoint inhibitors in the treatment of esophageal cancer, which has significantly improved the prognosis of esophageal cancer patients. Immunotherapy provides a new treatment option for a variety of tumor patients. Clinical trials focusing on the mechanism and efficacy of Pd-1/Pd-L1 inhibitors in esophageal cancer are also being carried out in succession. With the publication of the results of more clinical trials, the immunotherapy of esophageal cancer will enter a new era. As a new and effective cancer treatment, immunotherapy has a broad application prospect in the treatment of esophageal cancer. For patients, the combination of chemotherapy and immunosuppressants is safe and effective, and can improve the anti-tumor immune response at the same time.

## Keywords

Esophageal Cancer, Immunotherapy, Combined Immunotherapy, Pd-1/Pd-L1 Inhibitor

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(Esophageal cancer, EC)是由食管上皮细胞产生的恶性肿瘤,是一种破坏性疾病,是全球疾病负担的主要贡献者[1]。2020年,食管癌被估为全球第七大常见肿瘤疾病,其中60.41万例(占有部位的3.1%)为新诊断病例,死亡率为第二大常见癌症[2]。食管癌是中国最常见的消化道肿瘤,依据2019年1月中国国家癌症中心公布的2015年全国最新癌症数据,中国食管癌的发病率在男性恶性肿瘤中居第5位,在女性中居第9位;死亡率在男性中居第4位,在女性中居第6位[3],这一癌症仍然是一个主要的全球健康问题。且临床上大多数患者在确诊时已被诊断为晚期食管癌,晚期食管癌患者预后较差,病死率极高[4][5]。食管癌在组织病理学上主要分为鳞状细胞癌和腺癌,发病率在地理区域、组织病理学上存在显著差异,西方国家多为食管腺癌,且发病率呈逐年上升趋势,而我国大部分为鳞状细胞癌[5]。食管癌的临床治疗主要包括手术、化疗、放疗、靶向治疗以及两者的结合,新辅助放化疗和靶向治疗的使用提高了总体生存率(OS)。世界范围内食管癌的生存率仍然较低且食管癌发现时已失去手术机会,手术不再适用。基于5-氟尿嘧啶、铂类药物和紫杉烷的化疗与放射治疗相结合已成为晚期食管癌的标准治疗方法。然而研究表明,由于组织学、分子和病因的异质性,食管癌对系统治疗具有固有的耐药性,一线治疗后反应有限。靶向药物在食管癌中的应用也非常有限,靶向药物在晚期食管癌治疗中的研究大部分以失败告终,仅在HER2或血管内皮生长因子中使用[6][7][8],抗表皮生长因子受体抑制剂尼妥珠单抗联合化疗在局部晚期食管鳞癌的新辅助放化疗及晚期食管鳞癌的一线治疗中显示出生存获益,但这两项研究均为来自小数据,证据级别不充分[9][10],目前没有更多的证据表明靶向治疗对食管癌有明显的益处。虽然传统治疗方法已经得到改善,但5年总生存率(OS)仍然很低,为30%~40%[6]。我们迫切需要新的治疗方法来改善这种疾病的预后。免疫治疗的情况逐渐吸引了肿瘤学家的注意,其在黑色素瘤、肺癌和肾癌中的应用彻底改变了他们,且期望免疫疗法也适用于食管癌的治疗。然而,免疫治疗在食管癌的应用中仍然存在一些问题。

## 2. 免疫治疗的生物学基础

在正常生理条件下,身体的免疫反应由共刺激和抑制信号调节。当免疫系统被病原体的刺激信号激

活时,它可以准确识别特定抗原并消除它们。正常组织可以通过表达免疫检查点来预防免疫系统的损伤,我们称之为自我耐受。在关于免疫系统是否能够特异性识别和杀死肿瘤细胞的长期争论之后,许多证据表明免疫细胞确实在控制肿瘤细胞方面发挥了重要作用。例如,我们观察到免疫缺陷者易患癌症,在动物模型中也得到了证实[11][12][13]。在肿瘤部位可以观察到免疫细胞的聚集,通常与预后有关。随着技术的进步,可以直接在患者体内检测到免疫反应。但是,尽管有完善的免疫机制,恶性肿瘤仍会发生[14]。肿瘤细胞有多种抵抗免疫监视的办法,我们称之为免疫逃避。最广为人知和研究最多的是在肿瘤细胞表面表达的免疫检查点,例如程序性细胞死亡 L 配体 1 (PD-L1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)等,它们可以与免疫细胞上的受体结合,并作为抑制信号来抑制免疫细胞的功能。基于上述肿瘤免疫逃避机制,我们利用自身免疫系统对抗肿瘤细胞的方法,抑制信号拮抗剂,来增强免疫系统的特异性抗肿瘤作用[15]。

PD-L1 和 PD-1 通路是免疫治疗的靶点。PD-1 在 T 细胞(和 NK 细胞)上表达,而 PD-1 的配体 PD-L1 在树突状细胞上表达。当 T 细胞上的 PD-1 和树突状细胞上的 PD-L1 结合时,T 细胞的活性受到抑制。当 PD-L1 与 T 细胞上的 PD-1 结合时,免疫细胞的功能受到抑制。换句话说,癌细胞通过自身表达 PD-L1,从而逃避免疫系统的攻击。抗 PD-1 抑制剂与 T 细胞上的 PD-1 结合,抗 PD-L1 抑制剂与癌细胞上的 PD-L1 结合,它们抑制了 T 细胞上的 PD-1 与癌细胞上的 PD-1 结合[16][17]。PD-1/PD-L1 抗体可导致肿瘤微环境中已经存在的肿瘤特异性 T 细胞克隆的“原位”扩增,这种扩增和激活在很大程度上是由肿瘤中表达 PD-L1 和 PD-L2 的树突状细胞推动。肿瘤特异性浸润性淋巴细胞可能代表初始 T 细胞或已被肿瘤抗原“激活”的 T 细胞。此外,起源于肿瘤的含有肿瘤抗原的树突状细胞拾取肿瘤抗原并运输到肿瘤引流淋巴结,在那里它们对肿瘤特异性 T 细胞无效或以致耐受的方式呈递抗原,PD-1/PD-L1 阻断剂可在这一点起作用,增强肿瘤特异性 T 细胞的产生刺激或部分逆转耐受诱导。活化的 T 细胞通过淋巴管进入血液循环,然后进入组织发挥作用[18]。

### 3. 免疫治疗的临床试验

KEYNOTE-028 是一项多中心的 IB 期研究,旨在评估帕博利珠单抗治疗 PD-L1 阳性晚期实体瘤的安全性和有效率。纳入 23 例 PD-L1 阳性、晚期和转移性食管癌患者,包括 17 例食管鳞癌、5 例食管腺癌和 1 例粘液表皮样癌。患者每 2 周接受 10 mg/kg 帕博利珠单抗治疗,持续 2 年或直到疾病进展到无法忍受的毒性。没有出现与治疗相关的意外不良事件,超过一半的患者的肿瘤比基线检查时缩小。客观缓解率(ORR)为 30% (95% CI, 13%~53%),没有意外的治疗相关不良事件,超过一半患者的肿瘤比基线检查时缩小。该试验表明结果可能与帕博利珠单抗的效率有关[19]。KEYNOTE-180 是一项开放性的第 2 阶段国际研究,旨在评估帕博利珠单抗的安全性和有效性。121 名晚期转移性食管癌患者被纳入研究,他们每 3 周接受 200 mg 帕博利珠单抗治疗,持续 2 年或直到出现不可接受的毒性反应、疾病进展。实验结果令人满意,客观缓解率(ORR)为 9.9% (95% CI, 5.2%~16.7%),均为部分缓解。中位总体生存率(OS)率为 5.8 个月,6 个月和 12 个月总体生存率(OS)分别为 49%和 28%。与基线检查时相比,43 例肿瘤缩小。这一结果比以往传统二线治疗的结果更令人鼓舞。这些数据为经过两种或两种以上治疗的进展性疾病(PD)患者带来了益处。而且帕博利珠单抗对 PD-L1 表达阴性的患者也有效,其有效性与组织学特征无关[20]。KEYNOTE-590 研究是帕博利珠单抗联合化疗对比化疗一线治疗晚期食管癌的 III 期临床研究,试验组使用帕博利珠单抗每 3 周 200 mg 联合化疗,对照组使用安慰剂联合化疗,直至疾病进展、不可耐受毒性。一线帕博利珠单抗联合化疗均较单纯化疗组显著降低进展或死亡风险且帕博利珠单抗联合化疗组的客观缓解率(ORR)显著优于单纯化疗组,持续缓解时间(DOR)达 8.3 个月。KEYNOTE-590 的结果表明,一线帕博利珠单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗,帕博利珠单抗在局晚期和转移性食管癌(包括食管胃结合部

癌)中显著提高了总体生存(OS), 无进展生存期(PFS)和客观缓解率(ORR) [21] [22]。两个治疗组之间的安全性相当。PD-1/PD-L1 单抗 + 化疗已然成为局晚期和转移性食管癌新的一线标准治疗方案。

在上述实验中, 我们也可以发现并非所有患者都能从免疫治疗中受益。在未经筛查和免疫治疗的患者中, 只有一部分患者的总生存率(OS)和无复发生存率(RFS)显著提高。大量临床试验表明, PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的治疗效果与患者肿瘤微环境中的 PD-L1 表达水平相关。考虑到免疫治疗的许多副作用和高昂价格, 对食管癌进行免疫治疗之前找到可靠的检查点也尤为重要! 其副作用包括以下几点: 1) 最常见的是皮疹, 多数表现为 1~2 级的皮疹, 少数会出现 3~4 级的皮疹; 2) 可以引起自身免疫性肠病, 比如溃疡性结肠炎和克罗恩病; 3) 可以引起甲状腺功能紊乱, 多数是甲状腺功能减退, 偶尔也会出现甲状腺功能亢进; 4) 可以引起自身免疫性的肝炎, 主要是谷丙转氨酶和谷草转氨酶血清学检查上的升高, 通常没有什么症状; 5) 免疫相关性的肺炎, 严重的时候可以危及到生命。再加上价格较为昂贵, 导致患者依存性降低。在现阶段, 免疫治疗只是晚期食管癌患者的补救治疗。我们期待更多的临床试验来证实免疫疗法是否能在早期应用中取得更好的效果。因为免疫治疗的机制不同于其他治疗, 并且在免疫治疗后的短期内肿瘤负担增加或出现新的病变也已经得到了证实。因此, 传统的疗效评价原则是否仍然适用于免疫治疗值得怀疑。

#### 4. 结语

食管癌免疫疗法尤其是免疫检测点抑制剂治疗, 显示出较好的疗效, 提高了晚期食管癌患者的预后, 在我国免疫治疗已列为晚期食管癌一线治疗, 极大地提高食管癌免疫治疗的地位, 同时也为晚期食管癌患者提供了一种新选择。然而, 食管癌免疫疗法在显著改善患者预后时, 也存在副作用不明确、生物标志物欠缺等一些不足, 所以现阶段如何使用较低毒副作用的免疫疗法获取最大的生物学效益, 仍是急需探究的重要问题。关于食管癌的免疫治疗还需要积极寻找预测其有效性及预后的生物标志物, 全面评估患者的免疫状态, 优化免疫治疗与其他治疗方式的组合与疗效, 进一步扩大食管癌患者受益人群, 提高食管癌患者生存效益, 针对这些患者的治疗之旅刚刚开始, 迫切需要更多的进步。除了免疫治疗之外, 靶向治疗的治疗方法、对免疫治疗的反应的影响、免疫性治疗的方法、免疫治疗和放射治疗之间的关系、如何克服免疫治疗的耐药性, 以及对不同人群的最佳治疗选择等, 都是当今未解决和有争议的问题。还需进一步的前瞻性和专门的研究。

#### 参考文献

- [1] Short, M.W., Burgers, K.G. and Fry, V.T. (2017) Esophageal Cancer. *American Family Physician*, **95**, 22-28.
- [2] 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>
- [3] 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>
- [4] Lee, S. and Cohen, D.J. (2019) Pharmacotherapy for Metastatic Esophageal Cancer: Where Do We Need to Improve? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **20**, 357-366. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1551881>
- [5] Hirano, H. and Kato, K. (2019) Systemic Treatment of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Chemotherapy, Molecular-Targeting Therapy and Immunotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **49**, 412-420. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz034>
- [6] Schizas, D., Charalampakis, N., Kole, C., et al. (2020) Immunotherapy for Esophageal Cancer: A 2019 Update. *Immunotherapy*, **12**, 203-218. <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0153>
- [7] Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., et al. (2014) Ramucirumab Plus Paclitaxel versus Placebo Plus Paclitaxel in Patients with Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINBOW): A Double-Blind, Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 1224-1235. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)

- 
- [8] Kojima, T. and Doi, T. (2017) Immunotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Current Oncology Reports*, **19**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0590-9>
- [9] Chen, Y., Wu, X., Hao, D., *et al.* (2019) Neoadjuvant Nimotuzumab Plus Chemoradiotherapy Compared to Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncotarget*, **10**, 4069-4078. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23861>
- [10] Zhang, X., Jia, J., Lu, M., *et al.* (2019) Nimotuzumab Plus Paclitaxel and Cisplatin as a 1<sup>st</sup>-Line Treatment for Esophageal Cancer: Long Term Follow-Up of a Phase II Study. *Journal of Cancer*, **10**, 1409-1416. <https://doi.org/10.7150/jca.28659>
- [11] Shankaran, V., Ikeda, H., Bruce, A.T., *et al.* (2001) IFN $\gamma$  and Lymphocytes Prevent Primary Tumour Development and Shape Tumour Immunogenicity. *Nature*, **410**, 1107-1111. <https://doi.org/10.1038/35074122>
- [12] Dunn, G.P., Old, L.J. and Schreiber, R.D. (2004) The Three Es of Cancer Immunoeediting. *Annual Review of Immunology*, **22**, 329-360. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>
- [13] Zhang, L., Conejo-Garcia, J.R., Katsaros, D., *et al.* (2003) Intratumoral T Cells, Recurrence, and Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **348**, 203-213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020177>
- [14] Blattman, J.N. and Greenberg, P.D. (2004) Cancer Immunotherapy: A Treatment for the Masses. *Science*, **305**, 200-205. <https://doi.org/10.1126/science.1100369>
- [15] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [16] Tanaka, T., Nakamura, J. and Noshiro, H. (2017) Promising Immunotherapies for Esophageal Cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **17**, 723-733. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1315404>
- [17] Han, Y., Liu, D. and Li, L. (2020) PD-1/PD-L1 Pathway: Current Researches in Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 727-742.
- [18] 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>
- [19] Ott, P.A., Elez, E., Hiret, S., *et al.* (2017) Pembrolizumab in Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results from the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 3823-3829. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.5069>
- [20] 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>
- [21] Del Pozo Martín, Y. (2019) 2019 ASCO Annual Meeting. *The Lancet Oncology*, **20**, 909-910. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30384-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30384-5)
- [22] 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)