

PD-1/PD-L1抑制剂在食管癌临床治疗中的研究进展

卢国栋¹, 李忠诚^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院胸外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年1月9日; 录用日期: 2023年2月7日; 发布日期: 2023年2月14日

摘要

食管癌是较为常见的恶性肿瘤, 主要病例类型为鳞癌以及腺癌, 其中90%为鳞癌。食管癌的恶性程度高、预后差, 通常发现时已进展至晚期。食管癌的传统治疗方式为手术、放疗、化疗。免疫检查点抑制剂联合化疗已经成为晚期食管癌一线治疗的标准。近些年来, 免疫治疗包括程序性细胞1 [PD-1]、程序性细胞凋亡配体1 [PD-L1]、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 [CTLA-4]抗体正在改变我们对癌症的理解, 并为食管癌的治疗提供了新的见解及方案。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, 势必会将食管癌免疫治疗带入一个新的时代。

关键词

免疫治疗, PD-1, PD-L1, 食管癌, 临床试验

Research Progress of PD-1/PD-L1 Inhibitor in Clinical Treatment of Esophageal Cancer

Guodong Lu¹, Zhongcheng Li^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Jan. 9th, 2023; accepted: Feb. 7th, 2023; published: Feb. 14th, 2023

Abstract

Esophageal cancer is a relatively common malignant tumor. The main types of cases are squamous

*通讯作者。

carcinoma and adenocarcinoma, 90% of which are squamous carcinoma. Esophageal cancer has a high degree of malignancy and a poor prognosis. It usually progresses to advanced stage when it is found. The traditional treatment of esophageal cancer is surgery, radiotherapy and chemotherapy. Immunocheckpoint inhibitor combined with chemotherapy has become the standard of first-line treatment for advanced esophageal cancer. In recent years, immunotherapy including programmed cell death-1 [PD-1], programmed cell death ligand-1 [PD-L1], cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 [CTLA-4] antibody is changing our understanding of cancer, and providing new insights and solutions for the treatment of esophageal cancer. 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 release of more clinical trials, it is bound to bring the immunotherapy of esophageal cancer into a new era.

Keywords

Immunotherapy, PD-1, PD-L1, Esophageal Carcinoma, Clinical Trials

Copyright © 2023 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

食管癌是我国主要恶性肿瘤之一,在我国所有恶性肿瘤的发病率中位于第6位,死亡率位于第4位。食管癌的主要病例类型为鳞癌以及腺癌,其中90%为食管鳞癌(esophageal squamous carcinoma, ESCC)。食管癌发病隐匿,发现时多为晚期,针对晚期食管鳞癌患者,食管癌诊疗指南(2022年版)推荐曲妥珠单抗作为食管癌一线治疗方案[1]。食管癌预后较差,在非转移环境中,5年生存率为20%~35%。尽管外科手术技术和放化疗方案的优化有所进步,但总体生存效益充其量是递增的[2]。作为晚期食管癌(esophageal cancer, EC)免疫治疗的主要选择,程序性死亡1(programmed cell death-1, PD-1)和程序性死亡配体1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)抑制剂的应用为临床实践带来了新的希望。然而,相当一部分患者对该疗法没有反应,同时大多数对PD-1或PD-L1抗体敏感的患者最终会对该疗法产生耐药性[3]。细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)和程序性死亡1和程序性死亡配体1是抑制T细胞活化的重要免疫检查点抑制剂。用单克隆抗体靶向这些免疫检查点已在几种实体瘤中显示出临床疗效,这导致了它们在常规临床实践中的批准和使用[4]。近些年来,随着免疫治疗在黑色素瘤、头颈癌、卵巢癌、膀胱癌、肺癌、胃癌等肿瘤的治疗中相继取得突破性进展,食管癌的免疫治疗实验也在逐渐进行,并初显成效。几项临床试验研究了单独或联合治疗各种癌症的新药物[5]。本文对于食管癌的免疫治疗最新进展做一评述。

2. PD-1 单抗

2.1. 纳武利尤单抗(Nivolumab)

CheckMate-577 是一项随机、安慰剂对照、双盲、III 期试验[6],旨在评估纳武利尤单抗辅助治疗经术前新辅助放化疗(CRT)联合手术 R0 切除后仍病理学肿瘤残留的食管癌及食管胃结合部癌病人的疗效与安全性。共 794 例病人被随机(2:1)分配至纳武利尤单抗组(n = 532)或安慰剂组(n = 262)。研究的主要终点为无病生存期(DFS), OS (总生存期)及 1 年、2 年和 3 年的 OS 率为次要研究终点。结果显示:纳武利尤

单抗组的中位 DFS 为 19.4 个月, 安慰剂组为 11.1 个月。美国食品药品监督管理局(FDA)批准纳武利尤单抗辅助治疗经 CRT 及手术 R0 切除后仍有病理学肿瘤残留的食管癌及食管胃结合部癌(GEJ)病人[7]。

CheckMate-649 是一项多中心、随机、III 期试验[8], 旨在评估纳武利尤单抗联合化疗与单化疗对比的疗效与安全性。共 2687 例病人按 1:1 分配至纳武利尤单抗组($n = 789$)或对照组($n = 792$), 研究的主要终点为 OS, 结果显示: 纳武利尤单抗组的中位 OS 为 13.1 个月, 对照组为 11.1 个月。在所有接受治疗的病人中, 纳武利尤单抗加化疗组 782 名患者中的 462 名(59%)和单纯化疗组 767 名患者中的 341 名(44%)发生了与治疗相关的 3~4 级不良事件。最常见的不良事件($\geq 25\%$)是恶心、腹泻和周围神经病变。

2.2. 帕博利珠单抗(Pembrolizumab)

KEYNOTE-181 是一项多中心、随机、对照、开放的 III 期试验[9], 旨在评估帕博利珠单抗单药治疗与单药化疗对比的疗效与安全性。共 628 名患者包括晚期/转移性鳞状细胞癌或食管腺癌患者被随机(1:1)分配至帕博利珠单抗组或安慰剂组。研究的主要终点为程序性死亡配体-1 (PD-L1)联合阳性评分(CPS) ≥ 10 的患者、鳞状细胞癌患者和所有患者的 OS, 次要终点包括无进展生存期。结果显示: 帕博利珠单抗中位 OS 为 9.3 个月, 安慰剂组为 6.7 个月。在安全性方面, 帕博利珠单抗组中 3-5 级治疗相关不良事件发生率为 18.2%, 单药化疗组发生率为 40.9%。

KEYNOTE-590 是一项随机、双盲、III 期试验[10], 旨在评估帕博利珠单抗联合化疗与单药化疗对比的疗效与安全性。研究的主要终点是食管鳞状细胞癌患者的 OS 及 CPS ≥ 10 , 以及食管鳞状细胞癌患者的总存活率和无进展生存率。共 749 名患者包括晚期/转移性鳞状细胞癌患者被随机(1:1)分配至帕博利珠单抗组($n = 373$)或安慰剂组($n = 376$)。结果显示: 帕博利珠单抗组分别三次中位 OS 分别为 12.6、13.5、12.4 个月, 安慰剂组为 9.8、9.4、9.8 个月。在安全性方面, 两组在 3 级以上不良反应发生率无明显差异。

在日本, Pembrolizumab 加双重化疗已成为晚期 EC 的一线治疗方法[11]。

2.3. 卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)

一项新辅助化疗联合卡瑞利珠单抗治疗局部晚期可切除食管鳞癌的研究中(ChiCTR2000028900)[12], 共纳入 23 例食管鳞癌患者, 其中 20 例患者接受手术治疗, 结果显示: 客观缓解率(object response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为 90.5%和 100%, R0 切除率为 100%, pCR 率为 25%。

另一项卡瑞利珠单抗 + 白蛋白紫杉醇 + 奈达铂/顺铂治疗老年晚期食管癌的研究中[13], 回顾性纳入了 62 例晚期食管癌患者被随机(1:1)分配至卡瑞利珠单抗 + 白蛋白紫杉醇 + 奈达铂组($n = 30$)或对照组白蛋白紫杉醇 + 奈达铂($n = 32$), 结果显示: 卡瑞利珠单抗组 ORR 率为 36.7%, 对照组为 12.5%。

II 期 NICE 研究(ChiCTR1900026240)是一项多中心、单臂、II 期试验[14]。入选的 60 名食管鳞癌患者行 2 周期的卡瑞利珠单抗联合化疗治疗后, 共有 51 名行手术治疗, R0 切除率为 98%, 术前卡瑞利珠单抗加化疗已被证明是一种有前途的治疗方式。

2.4. 特瑞普利单抗(Toripalimab)

2020 年 4 月, 河南省肿瘤医院启动了一项双臂 III 期试验[15]。该试验旨在评估特瑞普利在局部晚期、可切除的 ESCC 疗效与安全性, 结果值得期待。

NCT04177797 是一项 II 期试验[16], 该试验旨在评估特瑞普利在局部晚期、可切除的 ESCC 疗效与安全性, 主要终点主要病理反应(MPR)率; 次要终点是病理完全缓解率(pCR)、无病生存率(DFS)和总 OS。入选的 20 名患者行 2 周期特瑞普利单抗联合化疗治疗后共 16 名行手术治疗。结果显示: MPR 率为 43.8%, pCR 率为 18.8%。

2.5. 替雷利珠单抗(Tislelizumab)

RATIONALE 311 是一项研究替雷利珠单抗联合同步放化疗治疗局限性食管鳞状细胞癌的多中心、随机、双盲、III 期研究[17]。该抗体是一种专门设计的抗 PD-1 抗体, 用于限制抗 PD-1 治疗的潜在耐药性。

RATIONALE 302 是一项随机、开放、多中心 3 期临床试验[18], 旨在评估替雷利珠单抗单药治疗与单药化疗的疗效和安全性。主要终点是所有患者的总生存期。共 512 名患者鳞状细胞癌患者被随机(1:1) 分配至替雷利珠单抗组(n = 256)或化疗组(n = 256)。结果显示: 阿替利珠单抗组中位 OS 为 8.6 个月, 安慰剂组为 6.3 个月。在安全性方面, 与化疗相比, 阿替利珠单抗组患者出现 ≥ 3 级治疗相关不良事件的患者较少(18.8% vs 55.8%)。

TD-NICE 是一项单中心、单臂、II 期临床试验[19], 旨在评估替雷利珠单抗联合化疗治疗可切除性食管癌的疗效及安全性和可行性。入选的 45 名患者行 3 周期替雷利珠单抗联合化疗治疗后共 36 名行手术治疗。结果显示: MPR 为 72%, pCR 为 50.0%。以上食管癌的新辅助化疗联合免疫治疗相关研究见表 1。

Table 1. Research on neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy

表 1. 新辅助化疗联合免疫治疗相关研究

临床研究	研究设计	病理类型	例数	主要结果
CheckMate-577	纳武利尤单抗 vs. 化疗	ESCC/EGC	794	mDFS: 19.4 个月
CheckMate-649	纳武利尤单抗联合化疗 vs. 化疗	ESCC/EGC	2687	mOS: 13.1 个月
KEYNOTE-181	帕博利珠单抗 vs. 化疗	ESCC	628	mOS: 9.3 个月
KEYNOTE-590	帕博利珠单抗联合化疗 vs. 化疗	ESCC	749	mOS: 分别为 12.6、13.5、12.4 个月
ChiCTR2000028900	卡瑞利珠单抗联合化疗	ESCC	23	ORR: 90.5%, R0 切除率: 100%
ChiCTR1900026240	卡瑞利珠单抗联合化疗	ESCC	60	R0 切除率: 98.0%
NCT04177797	特瑞普利单抗联合化疗	ESCC	20	MPR: 43.8%, pCR 率: 18.8%
RATIONALE 302	替雷利珠单抗 vs. 化疗	ESCC	512	mOS: 8.6 个月
TD-NICE	替雷利珠单抗联合化疗	ESCC	45	MPR: 72%, pCR 率: 50.0%

3. PD-L1 单抗

3.1. 度伐利尤单抗(Durvalumab)

有研究表明度伐利尤单抗和 Tremelimumab 联合 CCRT 对局部晚期 ESCC 患者有很好的疗效[20]。但对于度伐利尤单抗单药的治疗疗效和安全性还需进一步研究。

3.2. 阿替利珠单抗(Atezolizumab)

一项新辅助阿替利珠单抗联合放化疗的研究中[21], 纳入了 40 例可切除食管腺癌, 于术前使用阿替利珠单抗联合化疗, 33 例行手术治疗。结果显示: R0 切除率为 100%。

另一项评估阿替利珠对同步放化疗后局部晚期 ESCC 患者的疗效和安全性的 II 期试验纳入 50 例患者[22]。该试验评估的主要终点是 CR 率。试验结果有望为患者提供新的希望。

3.3. 阿维单抗(Avelumab)

JAVELIN Gastric 300 是一项国际多中心、随机、开放、III 期研究[23], 纳入病例为食管胃交界部癌, 与化疗相比, 阿维单抗并未导致 OS 或 PFS 的改善。但阿维单抗显示出比化疗更易控制的安全性。

3.4. 信迪利单抗(Sintilimab)

南京医科大学附属肿瘤医院进行了一项单中心、单臂、II 期临床试验(ChiCTR1900026593) [24]。该试验旨在评估信迪利单抗联合化疗治疗可切除性食管癌的疗效及安全性和可行性。试验的主要终点是所有患者的 pCR 率。入组的 47 名食管鳞癌患者共 45 名行手术治疗, 结果显示: pCR 率为 22.2%, MPR 率为 44%, R0 切除率为 97.8%。3~4 级治疗相关不良事件主要为中性粒细胞减少 12.8%和白细胞减少 17.0%。

ORIENT-15 是一项随机双盲、多中心、III 期临床研究[25]。该研究旨在评估信迪利单抗联合化疗与单纯化疗一线治疗局部晚期的疗效和安全性。研究终点是所有患者和 CPS ≥ 10 的患者的总生存率, 次要终点包括无进展生存时间(PFS)、客观缓解率(ORR)。共 616 名患者被随机(1:1)分配至信迪利单抗组(n = 327)和安慰组(n = 332), 结果显示: 所有患者中, 信迪利单抗组中位 OS 为 16.7 个月, 安慰组为 12.5 个月, 信迪利单抗组中位 PFS 为 7.2 个月, 安慰组为 5.7 个月。信迪利单抗组在 OS、PFS 方面均有更好获益。

ORIENT-2 是一项随机、开放、多中心、II 期临床研究[26]。旨在评价信迪利单抗与化疗在经一线治疗失败的晚期/转移性食管鳞癌患者中的疗效和安全性。共 190 名患者被随机(1:1)分配至信迪利单抗组(n = 95)和安慰组(n = 87), 结果显示: 信迪利单抗中位 OS 为 7.2 个月, 安慰剂组为 6.2 个月。以上食管癌的新辅助化疗联合免疫治疗相关研究见表 2。

Table 2. Research on neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy
表 2. 新辅助化疗联合免疫治疗相关研究

临床研究	研究设计	病理类型	例数	主要结果
PERFECT	阿替利珠单抗联合放化疗	EAC	40	R0 切除率: 100%
ChiCTR1900026593	迪利单抗联合化疗	ESCC	47	pCR: 22.2%。R0 切除率: 97.8%
ORIENT-15	信迪利单抗联合化疗 vs.化疗	ESCC	616	mOS: 16.7 个月
ORIENT-2	信迪利单抗联合化疗 vs.化疗	ESCC	190	mOS: 7.2 个月

4. 结语与展望

食管鳞状细胞癌是一种对常规化疗反应较差的致死性疾病。具有早期转移、高度恶性的特点。由于食管癌中体细胞基因突变的多样性, 免疫疗法已成为改善食管癌预后的可行治疗方案。检查点抑制剂的免疫治疗是一种新的治疗方法, 目前的诸多研究试验结果可以看出, 新辅助免疫治疗方案相对于传统的治疗方案能够取得较好的临床效果, 能够明显提升患者的 ORR、MPR、pCR、OS, 严重不良反应率可以接受。免疫疗法在食管鳞状细胞癌方面已成为一种有前途的癌症治疗策略, 患者生存获益明显增加, 免疫疗法似乎已准备好作为晚期胃癌和食管癌治疗药物的一部分占据稳固的地位, 未来的临床试验将显示其在该患者群体的不同治疗环境中的应用程度。现有的试验研究提示食管鳞状细胞癌新辅助免疫治疗是有效的、安全的、可行的, 但仍然有很多问题需要深入研究并解答, 比如给药的时机; 食管癌需要行个体化治疗, 需要更好地理解肿瘤及其免疫微环境之间的相互作用, 以更好地判断如何最好地参与每个患者的免疫系统, 并且早期肿瘤和转移性疾病之间可能存在明显的差异。依据哪些指标或者方案选择适合

的患者; 怎样给患者最匹配的治疗方案; 新辅助治疗时, 如何确定药物的给予时间、剂量、持续时间; 新辅助治疗周期和手术时间的选择; 免疫相关不良反应的发现和处埋; 能否提高患者的最终的生存获益。这些问题需要更多的试验研究来进行解答。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 食管癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(10): 1247-1268.
- [2] Kelly, R.J. (2019) Emerging Multimodality Approaches to Treat Localized Esophageal Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **17**, 1009-1014. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7337>
- [3] Cheng, C., Zhuge, L., Xiao, X., et al. (2022) Overcoming Resistance to PD-1/PD-L1 Inhibitors in Esophageal Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 955163. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.955163>
- [4] Lyons, T.G. and Ku, G.Y. (2017) Systemic Therapy for Esophagogastric Cancer: Immune Checkpoint Inhibition. *Chinese Clinical Oncology*, **6**, 53. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.09.03>
- [5] Kitano, S. (2017) Anti-PD-1 Antibody and Anti-PD-L1 Antibody—From Basic and Clinic. *Nihon Rinsho*, **75**, 201-207.
- [6] 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>
- [7] 何文武, 韩泳涛. 对 CheckMate577: 纳武单抗在食管及食管胃结合部癌术后辅助治疗中的作用的述评[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(8): 701-703.
- [8] 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)
- [9] 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>
- [10] 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)
- [11] Harada, K., Yamamoto, S. and Kato, K. (2022) Pembrolizumab: First Anti-PD-1/L1-Based Regimen for First-Line Treatment of Advanced Esophageal Cancer in Japan. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **22**, 1333-1338. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2138327>
- [12] Yang, W., Xing, X., Yeung, S.J., et al. (2022) Neoadjuvant Programmed Cell Death 1 Blockade Combined with Chemotherapy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e003497. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003497>
- [13] 季德林, 冯克海, 谢韬. 卡瑞利珠单抗 + 白蛋白紫杉醇 + 奈达铂/顺铂治疗老年晚期食管癌的临床疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(23): 6-10.
- [14] Yang, Y., Zhu, L., Cheng, Y., et al. (2022) Three-Arm Phase II Trial Comparing Camrelizumab plus Chemotherapy versus Camrelizumab plus Chemoradiation versus Chemoradiation as Preoperative Treatment for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (NICE-2 Study). *BMC Cancer*, **22**, 506. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09573-6>
- [15] 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**, 73. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5404>
- [16] He, W., Leng, X., Mao, T., et al. (2022) Toripalimab plus Paclitaxel and Carboplatin as Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncologist*, **27**, e18-e28. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab011>
- [17] Yu, R., Wang, W., Li, T., 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>
- [18] Shen, L., Kato, K., Kim, S.B., et al. (2022) Tislelizumab versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology* **40**, 3065-3076. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01926>

-
- [19] Yan, X., Duan, H., Ni, Y., *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.ijso.2022.106680>
- [20] Park, S., Oh, D., Choi, Y.L., *et al.* (2022) Durvalumab and Tremelimumab with Definitive Chemoradiotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer*, **128**, 2148-2158. <https://doi.org/10.1002/cncr.34176>
- [21] van den Ende, T., de Clercq, N.C., van Berge Henegouwen, M.I., *et al.* (2021) Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined with Atezolizumab for Resectable Esophageal Adenocarcinoma: A Single-Arm Phase II Feasibility Trial (PERFECT). *Clinical Cancer Research*, **27**, 3351-3359. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4443>
- [22] Bando, H., Kotani, D., Tsushima, T., *et al.* (2020) TENERGY: Multicenter Phase II Study of Atezolizumab Monotherapy Following Definitive Chemoradiotherapy with 5-FU plus Cisplatin in Patients with Unresectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *BMC Cancer*, **20**, 336. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06716-5>
- [23] Bang, Y.J., Ruiz, E.Y., Van Cutsem, E., *et al.* (2018) Phase III, Randomised Trial of Avelumab versus Physician's Choice of Chemotherapy as Third-Line Treatment of Patients with Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer: Primary Analysis of JAVELIN Gastric 300. *Annals of Oncology*, **29**, 2052-2060. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy264>
- [24] Zhang, Z., Ye, J., Li, H., *et al.* (2022) Neoadjuvant Sintilimab and Chemotherapy in Patients with Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Prospective, Single-Arm, Phase 2 Trial. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1031171. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1031171>
- [25] Lu, Z., Wang, J., Shu, Y., *et al.* (2022) Sintilimab versus Placebo in Combination with Chemotherapy as First Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Oesophageal Squamous Cell Carcinoma (ORIENT-15): Multicentre, Randomised, Double Blind, Phase 3 Trial. *BMJ*, **377**, e068714. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068714>
- [26] Xu, J., Li, Y., Fan, Q., *et al.* (2022) Clinical and Biomarker Analyses of Sintilimab versus Chemotherapy as Second-Line Therapy for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study (ORIENT-2). *Nature Communications*, **13**, 857. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28408-3>