

食管癌的免疫治疗研究进展

闫成玉¹, 夏天², 侯兆焱³, 黄振东³, 李基伟², 魏立^{1*}

¹河南大学人民医院胸外科, 河南 郑州

²河南省人民医院胸外科, 河南 郑州

³郑州大学人民医院胸外科, 河南 郑州

收稿日期: 2023年4月19日; 录用日期: 2023年5月11日; 发布日期: 2023年5月22日

摘要

食管癌不论是在国内, 还是在国际上均为最常见的恶性肿瘤之一。食管癌因为其早期往往可能无任何明显症状, 患者发现时已经进入中晚期, 导致总体预后较差。临床上, 食管癌的治疗方式因受浸润程度、发生位置、病理分型、有无转移、科技技术发展、医师和医疗机构的经验, 以及患者身体条件、接受程度等因素的影响, 使其治疗方式千差万别。随着各个领域得不断进步, 近几年, 免疫检查点抑制剂作为一种新的食管癌治疗手段, 取得了显著的疗效。现本文查阅了近期发表的食管癌免疫治疗相关实验及文献, 围绕食管癌的免疫研究治疗进展进行综述。

关键词

食管癌, 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂, 程序性死亡受体-1, 程序性死亡受体配体-1, 细胞毒性T淋巴细胞抗原4

Research Progress in Immunotherapy of Esophageal Cancer

Chengyu Yan¹, Tian Xia², Zhaoyao Hou³, Zhengdong Huang³, Jiwei Li², Li Wei^{1*}

¹Department of Thoracic Surgery, Henan University People's Hospital, Zhengzhou Henan

²Department of Thoracic Surgery, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou Henan

³Department of Thoracic Surgery, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou Henan

Received: Apr. 19th, 2023; accepted: May 11th, 2023; published: May 22nd, 2023

Abstract

Esophageal cancer is one of the most common malignant tumors both domestically and interna-

*通讯作者。

文章引用: 闫成玉, 夏天, 侯兆焱, 黄振东, 李基伟, 魏立. 食管癌的免疫治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8107-8115. DOI: 10.12677/acm.2023.1351134

tionally. Because esophageal cancer may not have any obvious symptoms in its early stage, the patient has already entered the middle and late stage when it is discovered, resulting in a poor overall prognosis. Clinically, the treatment methods of esophageal cancer vary greatly due to factors such as the degree of invasion, location of occurrence, pathological type, presence or absence of metastasis, technological development, experience of doctors and medical institutions, as well as patients' physical conditions and acceptance. Despite continuous progress in various fields, in recent years, immune checkpoint inhibitors, as a new treatment for esophageal cancer, have achieved remarkable efficacy. Now this article consults the recently published experiments and literatures related to immunotherapy of esophageal cancer, and summarizes the progress of immune research and treatment of esophageal cancer.

Keywords

Esophageal Cancer, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors, Programmed Cell Death 1, Programmed Cell Death-Ligand 1, Cytotoxic T Lymphocyte 4

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

食管癌是一种源于食管上皮的恶性肿瘤，为世界上最常见的恶性肿瘤之一。根据 Globocan 2020 数据显示[1]，全球食管癌的新增病例数约 60 万例，占有癌症新增病例的 3.1%，位于第七位；患者死亡数约 54 万例，占有因癌症死亡患者的 5.5%，位于第六位。国内，根据 2022 年 2 月国家癌症中心发布的数据显示[2]，食管癌新增病例数约 25 万例，占有癌症新增病例的 6.2%，位于第六位；患者死亡数约 19 万例，占有因癌症死亡患者的 8.0%，位于第五位。其中，国内食管癌新增病例在国际上约占半数以上。随着国内生活水平及健康意识的提升，近年来随着经济增长与饮食结构发生了改变，我国食管癌患病及死亡病例相较于过去的的数据比较，发病率及死亡率呈逐年降低趋势，但较欧美等发达国家仍有很大差距[3]。食管癌的发病率呈明显的地域性分布，我国主要分布在太行山脉区域，尤其是河南、河北等中部地区尤甚，并总体趋势呈现为男性多于女性，农村高于城市的特征，主要是与高发地区居民特殊地理环境和不良生活习惯有关[4]。根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)公布的数据显示[5]，目前有充分证据的食管癌致癌物主要是吸烟，酒精饮料，与酒精饮料相关的乙醛，槟榔，X 射线和伽马射线，证据有限的食管癌致癌物有：沥青，腌菜，吸食鸦片，干洗，橡胶生产工业，加工肉类和中式咸鱼等。食管癌的主要病理类型是食管鳞状细胞癌(Esophageal Squamous Cell Carcinoma, ESCC)与食管腺癌(Esophageal Adenocarcinoma, EAC)。在西方国家观察到 ESCC 的降低和 EAC 的增加，这可能是由于这些国家的危险因素概况的变化[6]。在中国食管癌的病理亚型仍是 ESCC，占比约为 90% [7]。

食管癌治疗方式也随着对疾病的不断探索和科技的发展不断丰富，目前的治疗方式主要包括手术治疗，内镜下治疗，化学药物治疗，放射治疗，靶向治疗，免疫药物治疗及以上方式的联合治疗方案等。不过目前对于早、中期食管癌的治疗方式仍以手术为主的综合治疗方案为主[8]。对于不符合手术指征的晚期或转移性食管癌的治疗，相关研究发现标准的一线化疗方案氟嘧啶 + 铂基化疗方案通常也无法达到较好的生存率(中位生存率 < 1 年) [9] [10] [11]。近年来的研究数据不断显示，免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)联合化疗相较单独的一线化疗方案使食管癌患者取得了明显的临床生存受益

[12] [13], 其中临床上最为常用的主要是程序性死亡受体-1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1)/程序性死亡受体配体-1 (Programmed death ligand-1, PD-L1)及细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)相关的免疫抑制剂。现本文围绕着食管癌 ICI 中的 PD-1/PD-L1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂的治疗进展进行综述。

2. 常见的 ICI 及作用原理

2.1. PD-1/PD-L1 抑制剂及作用原理

目前已经上市的较常见的 PD-1/PD-L1 抑制剂有帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗及度伐利尤单抗等免疫治疗药物。PD-1 于 1992 年首次在白细胞介素-3 缺失的 LyD9 (小鼠造血祖细胞)和 2B4-11 (小鼠 T 细胞杂交瘤)细胞系中发现[14]。PD-1 是一种适应性和先天免疫应答的抑制剂,在活化 T 细胞、自然杀伤细胞(NK)和 B 淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞(Dendritic Cell, DC)和单核细胞上表达,尤其是在肿瘤特异性 T 细胞上高度表达[15]。PD-1 对于人体可以发挥有益或有害的作用。就其有益作用而言,它在减少无效或有害免疫反应的调节和维持免疫耐受方面起着关键作用。有害的方面而言,PD-1 可以通过干扰保护性免疫反应导致恶性细胞扩张[16]。

PD-L1 是一种 33-kDa 的 I 型跨膜糖蛋白,含有 290 个氨基酸,其胞外区域含有 Ig-和 IgC 结构域[17],通常由巨噬细胞,一些活化的 T 细胞和 B 细胞,DC 和一些上皮细胞表达,特别是机体处于炎症条件下[18]。此外,PD-L1 被肿瘤细胞作为一种“适应性免疫机制”而表达,以逃避体内抵抗肿瘤的反应[19]。研究表明,PD-L1 通过与 PD-1 结合,促使 PD-1 的免疫受体酪氨酸抑制基序结构域中的酪氨酸发生磷酸化,进而引起下游蛋白激酶的去磷酸化,抑制下游磷酸激酶 B、细胞外调节蛋白激酶等通路的活化,最终抑制 T 细胞活化所需基因及细胞因子的转录和翻译,发挥负向调控 T 细胞活性的作用;PD-L1 已被证明对多种肿瘤细胞类型发挥非免疫增殖作用,表明 PD-L1 与随后的肿瘤进展有关[20] [21]。

根据 PD-1/PD-L1 通路在促进肿瘤免疫逃避机制中的作用的原理,开发了针对 PD-1 或 PD-L1 的单克隆抗体。肿瘤细胞配体包括 PD-L1 和 PD-L2 与活化 T 淋巴细胞上的 PD-1 受体结合,抑制 T 细胞的抗肿瘤作用,导致肿瘤细胞免疫逃逸。应用 PD-1 或 PD-L1 抑制剂,防止 PD-1 与其相应配体结合,从而降低对效应 T 细胞的免疫抑制作用,促进机体免疫系统的抗肿瘤作用,使机体恢复有效的抗癌免疫反应[22] [23] [24]。

2.2. CTLA-4 抑制剂及作用原理

目前上市已批准被用于食管癌治疗的 CTLA-4 抑制剂主要是伊匹木单抗。CTLA-4 作为免疫球蛋白超家族的分子首先在细胞毒性 T 淋巴细胞 cDNA 文库中被发现,主要由活化的 T 细胞表达[25]。CTLA-4 与其同源物 CD28 在 B 细胞和抗原提呈细胞上与相同的配体 B7 结合,但刺激 CTLA-4 不会导致 T 细胞活化,而是导致 T 细胞介导抑制抗体产生和预防同种异体移植排斥反应[26] [27]。CTLA-4 与 T 细胞表面共刺激蛋白 CD28 类似,与抗原提呈细胞表面配体 CD80 (B7-1)和 CD86 (B7-2)的结合上与 CD28 竞争,而且 CTLA-4 的结合能力强于 CD28。CD28 参与 T 细胞的活化、增殖和迁移,CTLA-4 主要作为抑制因子,导致免疫抑制[28] [29]。对于 CD4+辅助性 T 淋巴细胞(Th),CTLA-4 与配体 B7 结合,降低 T 细胞分化,下调淋巴细胞因子的产生,从而抑制细胞免疫系统和体液免疫系统。相反,在 CD4+调节性 T 淋巴细胞(Tregs)中,CTLA-4 与 B7 结合诱导多种免疫抑制因子过表达,从而增强 Tregs 细胞的免疫抑制作用,促进肿瘤细胞的免疫逃逸。此外,在 T 细胞上表达的 CTLA-4 还下调 CD80 和 CD86,减少 T 细胞与抗原提呈细胞之间的刺激,从而阻断免疫系统的激活[29] [30]。

在免疫反应早期,CTLA-4 在调节 T 细胞增殖中起主要作用,T 细胞增殖主要位于淋巴结。CTLA-4

抑制剂与 CTLA-4 受体结合,阻止 CTLA-4 受体与抗原提呈细胞表面的 B7 配体结合,促进 T 细胞活化和增殖,发挥抗肿瘤作用。当外周组织 T 细胞被激活时,PD-1 上调并发挥免疫抑制作用。PD-1/PD-L1 抗体的免疫抑制反应主要发生在外周组织;CTLA-4 途径抑制剂比 PD-1/PD-L1 途径抑制剂引起更严重的自身免疫性疾病,这限制了 CTLA-4 抑制剂的临床应用。目前,CTLA-4 抑制剂在食管癌中多联合 PD-1/PD-L1 抑制剂共同治疗食管癌患者[31]。

3. PD-1/PD-L1 抑制剂用于食管癌的治疗

3.1. PD-1 抑制剂用于食管癌的治疗

对于不可切除的晚期及局部晚期食管癌,一项名为 KEYNOTE-590 [13]临床实验,针对局部晚期、不可切除或转移性食管腺癌或食管鳞状细胞癌或 Siewert I 型胃食管交界处(Gastroesophageal Junction, GEJ)腺癌的患者,设置实验组为帕博利珠单抗联合化疗(5-氟尿嘧啶和顺铂),对照组为安慰剂联合上述化疗方案,作为一线治疗方案开展的一项随机、对照、III 期的首个 ICI 的相关大型临床试验。数据显示,在第一次中期分析中(中位随访 22.6 个月),对于 PD-L1 联合阳性分数(Combined Positive Score, CPS) ≥ 10 的食管鳞癌患者,实验组比对照组总生存期(Overall Survival, OS)有明显优势(中位数 13.9 个月比 8.8 个月,HR 0.57 [95%置信区间 0.43~0.75], $P < 0.0001$),24 个月总生存率为对照组的 2 倍(31%比 15%)。在所有随机鳞癌患者中,帕博利珠单抗联合化疗同样优于安慰剂联合化疗组(12.6 个月比 9.8 个月,HR 0.72 [95%置信区间 0.60~0.88], $P = 0.0006$),总生存率同样具有优势(28%比 16%)。对于所有食管癌患者,对照组 OS 也有明显获益。对于 CPS ≥ 10 的患者,实验组和对照组 OS 分别为 13.5 个月比 9.4 个月,HR 0.62 [95%置信区间 0.49~0.78], $P < 0.0001$;所有随机患者中,OS 分别为 12.4 个月比 9.8 个月,0.73 [95%置信区间 0.62~0.86], $P < 0.0001$ 。对于腺癌患者,使用帕博利珠单抗同样使患者的 OS 获得 2.6 个月的优势。在无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)方面,PFS 实验组优于对照组(6.3 个月比 5.8 个月,HR 0.65 [95%可信区间 0.54~0.78]; $P < 0.0001$);对于 PD-L1 CPS ≥ 10 的患者,中位无进展生存期优势更为明显(7.5 个月比 5.5 个月,0.51 [95%可信区间 0.41~0.65], $P < 0.0001$)。对于食管腺癌患者,虽不如食管鳞癌患者,同样患者获得了 PFS 受益(中位 6.3 个月 vs 5.7 个月,HR 0.63 [95%置信区间 0.46~0.87])。在所有随机患者中客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)实验组较对照组也展现出了显著优势(45.0%比 29.3%)。但是该研究对于 PD-L1 CPS < 10 的食管癌患者 OS 和 PFS 并没有获得明显优势(OS 10.5 个月比 10.6 个月,HR 0.86 [95%置信区间 0.68~1.10]; PFS 6.2 个月比 6.0 个月,HR 0.80 [0.64~1.01])。在安全性方面,免疫治疗组的三级及以上不良时间并未与化疗组有明显差别,常见的主要是中粒细胞技术减少,贫血,中性粒细胞减少症。然而,考虑到该实验同时纳入了 ESCC 和 EAC 的患者,不同病理类型对于 ICI 联合化疗的反应可能不同,并且对于 PD-L1 CPS 分层的划分不够细致,可能会导致该实验最终的数据有所偏差,因此仍需要开展进一步较为细致的相关临床实验。

对于晚期及局部晚期 EAC 患者,一项名为 CheckMate-649 [32]的临床实验,针对不可切除的食管腺癌及 GEJ 腺癌进行了多中心、随机、开放的 III 期临床试验,其实验组为纳武利尤单抗+化疗(卡培他滨联合奥沙利铂-XELOX 方案,或 5-氟尿嘧啶及亚叶酸钙联合奥沙利铂-FOLFOX 方案),对照组为化疗(XELOX 或 FOLFOX)方案。对两组患者进行了约 12 个月的随访后,数据显示在 PD-L1 CPS ≥ 5 的患者中实验组的 OS 及 PFS 明显较对照组获得了明显优势(中位 OS 14.4 个月比 11.1 个月,HR 0.71 [98.4%置信区间 0.59~0.86]; $P < 0.0001$;中位 PFS 7.7 个月比 6.0 个月,HR 0.68 [98%置信区间 0.56~0.81]; $P < 0.001$)。实验组较对照组的完全缓解(Complete Response, CR)及 ORR 也获得了乐观的数据(12%比 7%,60%比 45%)。并且与化疗组相比,联合治疗组的患者在治疗期间症状恶化的风险降低(PD-L1 CPS ≥ 5 的患者,HR 0.64 [95%置信区间 0.49~0.83];所有随机患者,HR 0.77 [0.63~0.95])。并且不论 PD-L1 CPS 如何,患者的死

亡率及进展率均低于化疗组。不良反应方面，纳武利尤单抗联合化疗组最常见的不良反应为恶心、腹泻和周围神经病变。然而，在 PD-L1 CPS < 1 和 < 5 的腺癌患者，其在 OS, PFS, ORR 方面优势不如 PD-L1 CPS ≥ 5 的患者受益明显，但是在长期治疗后仍可获得明显的受益。

对于晚期及局部晚期 ESCC 患者，一项名为 ORIENT-15 [33] 的临床实验，针对不可切除的局部晚期、复发性或转移性食管鳞状细胞癌的患者，作为一线治疗方案开展了一项多中心、随机、双盲、III 期临床试验，实验组为信迪利单抗联合化疗(顺铂加紫杉醇或顺铂加 5-氟尿嘧啶)，对照组为安慰剂及联合上述化疗方案，实验组的所有患者的 OS 获益高于对照组 4.2 个月(16.7 个月比 12.5 个月，HR 0.63 [95% 置信区间 0.51~0.78]，P < 0.001)。在 PD-L1 CPS ≥ 10 患者中，实验组的 OS 也显著提高了 3.6 个月(17.2 个月比 13.6 个月，HR 0.63 [95% 置信区间 0.48~0.85]，P = 0.002)。并且，实验组和对组的 12 个月、24 个月与总生存率比例分别为 64% 比 52% 和 39% 和 16%。实验组与对照组的 PFS 方面也表现出了优势(7.2 个月比 5.7 个月，HR 0.56 [95% 置信区间 0.46~0.68]，P < 0.001)，其中 PD-L1 CPS ≥ 10 的患者 PFS 也获得收益(中位 8.3 个月比 6.4 个月 HR 0.58 [95% 置信区间 0.45~0.75]，P < 0.001)。同时，此研究中实验组和对照组的所有患者的 6 个月无进展生存率分别为 63% 和 49%，12 个月无进展生存率分别是 38% 和 15%。对于 PD-L1 CPS ≥ 10 的患者，实验组和对照组的 6 个月和 12 个月的无进展生存率分别为 65% 比 51%、43% 比 18%。ORR 实验组比对照组为 66% 比 45%。3 级及以上不良事件方面，联合治疗组稍高于化疗组(60% 比 55%)，最常见的分别为中性粒细胞计数下降，白细胞计数下降，贫血和低钾血症。这些数据显示晚期 ESCC 患者使用信迪利单抗联合化疗的长期收益使患者换得了更大的受益。在一项国内的临床实验研究 JUPITER-06 [34]，同样获得了乐观的数据。JUPITER-06 实验组使用了特瑞普利单抗联合紫杉醇加顺铂，对照组使用了安慰剂联合上述化疗方案，同样对于晚期食管癌开展了一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验，实验组主要终点具有较高的 PFS (中位 PFS 5.7 个月比 5.5 个月，HR 0.58 [95% 置信区间 0.46~0.74]) 和 OS (中位 OS 17.0 个月比 11.0 个月，HR 0.58 [95% 置信区间 0.43~0.78])，联合治疗组同样获得了更高的客观缓解率(69.3% 比 52.1%)。联合治疗组较化疗组出现 3 级及以上不良事件发生率稍高(73.2% 比 70.0%)，最常见的不良事件是贫血，其次是白细胞减少，中性粒细胞减少，恶心，疲劳，消化道症状及脱发等。在另一项国内针对晚期 ESCC 患者的临床试验 ESCORT-1st [12]，使用了卡瑞利珠单抗联合化疗(紫杉醇加顺铂)作为实验组，安慰剂联合化疗作为对照组，同样获得了乐观的数据(中位 PFS 6.9 个月比 5.6 个月，HR 0.56 [95% 置信区间 0.46~0.68]，单侧 P < 0.001；中位 OS 15.3 个月比 12.0 个月，HR 0.70 [95% 置信区间 0.56~0.88]；单侧 P = 0.001)。在 3 级及以上不良事件方面，ESCORT-1st 与其他 ICIs 不同，相较于化疗组，具有较低的发生率(63.4% 比 67.7%)，较为常见的依次为中性粒细胞计数下降，白细胞数量下降和贫血，其中较为严重的不良事件中肺炎最为常见。综上所述，可见对于不可切除的晚期食管癌患者(包括 EAC、ESCC)免疫治疗方面，不论是单用 ICIs 或者采取 ICIs 联合化疗方案治疗，相对于既往单用化疗方案治疗，患者均在生存方面取得了乐观的收益数据。

以上研究都是针对于没有手术的患者晚期或者局部晚期的食管癌患者，CheckMate-577 [35] 开展了一项针对食管癌或 GEJ 癌切除术后的患者，且术前接受过 2016 年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南及 2020 年美国国家癌症综合网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐的新辅助放化疗方案[36] [37]。CheckMate-577 一项全球性、随机、双盲、安慰剂对照的临床 III 期试验，其实验组使用纳武利尤单抗单药治疗，对照组接受安慰剂治疗，中位随访时间为 24.4 个月，主要研究终点是无病生存期(Disease-Free Survival, DFS)，最终数据显示，实验组的中位 DFS 明显优于对照组(22.4 个月比 11.0 个月，HR 0.69 [96.4% 置信区间 0.56~0.86]；P < 0.001)，除了无病生存期获益之外，纳武利尤单抗辅助治疗组的远处复发或死亡风险比安慰剂组低 26%，前者的无远处转移生产期比后者长 10.7 个月。此试验中一半以上患者为淋巴结阳性，这一人群的结局尤其不良。虽然这些患者有

不良预后因素,但纳武利尤单抗仍与无病生存期显著改善相关,患者的复发或死亡的风险降低了31%,并且纳武利尤单抗组的中位无病生存期达到安慰剂组的2倍。同时,该实验数据显示在肿瘤细胞PD-L1表达水平 $<1\%$ 或 $\geq 1\%$ 的患者中,疾病复发或死亡的风险比相似,这表明不论肿瘤细胞PD-L1表达水平如何,纳武利尤单抗辅助治疗均同样有效。在3级及以上不良事件中,纳武利尤单抗组较安慰剂组发生率稍高(34%比32%),免疫治疗组最常见不良事件为疲劳、腹泻、瘙痒和皮疹,与纳武利尤单抗相关的最常见3级或4级不良事件为肺炎(未发生5级不良事件)。鉴于其优秀的治疗效果,纳武利尤单抗已经被2023年美国国家癌症综合网络(NCCN)指南推荐为术前化疗及R0切除后仍有残留患者的优选治疗方案[38]。

3.2. PD-L1 抑制剂用于食管癌的治疗

目前已上市的PD-L1抑制剂,暂无已上市ICIs被批准适用于食管癌的治疗。一项多中心开展的多队列非随机研究Ia/b临床实验[39],在晚期胃/GEJ腺癌中的队列中患者接受了雷莫西尤单抗及度伐利尤单抗联合治疗,经过约2年后的治疗后改组数据显示,中位PFS及OS分别为2.6个月和12.4个月,并且在PD-L1高表达($\geq 25\%$)患者中管道到更好的效果(PFS 5.5个月,OS 14.8个月)。另外一项针对局部晚期食管腺癌的Ib/II临床实验研究[40],通过术前将度伐利尤单抗加入新辅助诱导FOLFOX配合PET定向放疗的治疗方案,在R0切除后每4周再次予以度伐利尤单抗1500 mg/次,术前及术后共6次。在中位随访时间为25.5个月后,在意向治疗人群中,12个月和24个月PFS分别为81%和71%,12个月和24个月时OS分别为92%和85%,在22名主要病理缓解患者中观测到有8名患者经过治疗后被鉴定出完全病理缓解。

然而,上述实验存在队列规模小及缺乏随机对照组等问题,需要进一步开展比较完善的大型III/IV期随机对照临床实验。

4. CTLA-4 抑制剂用于食管癌的治疗

一项名为CheckMate-032[41]的美国及欧洲的多中心临床研究,针对局部晚期或化疗难治性胃癌、食管癌或GEJ癌患者,使用了联合伊匹木单抗进行了临床实验。其中纳武利尤单抗1 mg/kg联合伊匹木单抗3 mg/kg治疗组数据显示,45%的患者肿瘤负荷较基线降低,ORR达到了24%,12个月PFS率为17%,12个月OS率为35%,63%的患者实现了至少12周的疾病稳定状态。在化疗难治性食管/胃癌患者中表现出有临床意义的抗肿瘤活性、持久的反应、令人振奋的长期OS和可管理的安全性。但是,其治疗相关不良反应较纳武利尤单抗3 mg/kg单药治疗组发生率高。另外一项继上述CheckMate-649的临床实验[42],食管/胃及GEJ腺癌患者并没有获得显著的临床受益。经过35.7个月的最低随访后数据显示,PD-L1 CPS ≥ 5 的患者或所有随机患者中纳武利尤单抗联合伊匹木单抗与化疗相比OS没有改善(PD-L1 CPS ≥ 5 的患者,中位OS 11.2个月比11.6个月;所有随机患者,中位OS 11.7个月比11.8个月),PFS及ORR也没有得到改善,仅在疾病缓解时间上具有优势(在PD-L1 CPS ≥ 5 ,中位缓解时间13.2个月比6.9个月;所有随机患者,中位缓解时间13.8个月比6.8个月)。

另一项临床实验CheckMate-648[43],其在晚期ESCC患者中同时使用了纳武利尤单抗+伊匹木单抗,数据显示此联合治疗使患者获得显著的受益。CheckMate-648是一项全球性III期临床试验,在既往未接受过治疗的晚期食管鳞状细胞癌患者中,评估了纳武利尤单抗+伊匹木单抗疗效和安全性,同时与化疗(氟尿嘧啶联合顺铂)进行了对比。在肿瘤细胞PD-L1表达 $\geq 1\%$ 的患者中,与化疗相比,纳武利尤单抗+伊匹木单抗组(双免组)的OS显著较长(中位OS 13.7个月比9.1个月);与化疗相比,双免组的死亡风险低36%。12个月时生存的患者百分比分别为57%和37%。在全部人群中,与化疗组相比,双免组的OS也

显著较长(中位 OS 分别为 12.7 个月比 10.7 个月); 与化疗组相比, 双免组的死亡风险低 22%。在 PFS 方面, 双免组与化疗组在统计学上未获得显著性差异(疾病进展或死亡的风险比, 1.02; 98.5% CI, 0.73~1.43; P = 0.90)。肿瘤细胞 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的患者, ORR、完全缓解率、中位缓解时间双免组高于化疗组(35% 比 20%, 18% 比 5%, 11.8 个月比 5.7 个月), 全部人群中, 两组客观缓解率相似(分别为 28% 和 27%), 纳武利尤单抗+伊匹木单抗组的完全缓解率几乎是化疗组的 2 倍(11% 比 6%), 中位缓解持续时间分别为 11.1 个月和 7.1 个月。鉴于双免组对晚期 ESCC 患者的良好效果, 现其同样被 2023 年 NCCN 指南推荐为晚期 ESCC 患者的一线治疗优选方案[38]。

5. 结论与展望

食管癌的治疗, 尤其是晚期食管癌的治疗, 虽然有多种治疗方式选择, 如内镜治疗, (新辅助)放化疗, 手术治疗, 免疫治疗, 靶向治疗及上述方式联合的个体化综合治疗方案, 但是主要治疗方式仍为手术治疗为主, 其他治疗, 如放化疗、靶向治疗等主要是用于尽量为手术创造机会, 从而为患者争取更大的生存获益。但是, 食管癌的治疗一直面临着巨大的挑战和困难。近年来, 随着各领域不断地发展, 研发出了不同的 ICIs, 其相较于传统的治疗方式, 正如本文所列举的临床实验, 取得了良好的临床数据, 给患者的长期生存带来了新的曙光。在临床上 ICIs 正逐渐成为晚期食管癌患者治疗方案中的主要治疗方式。不过, 对于新的 ICIs 的临床研究, 各类 ICIs 的治疗指征, 以及评价 ICIs 的治疗效果的观察指标及不良反应的预防和治疗, 及食管癌患者个体化综合治疗方案, 仍需要进一步的探索及深入的临床研究, 使食管癌患者不断获得最大的治疗受益, 以期让患者获得较高的生活质量及最大限度的生存期限。

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] Zheng, R., Zhang, S., Zeng, H., *et al.* (2022) Cancer Incidence and Mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center*, **2**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002>
- [3] Qiu, H., Cao, S. and Xu, R. (2021) Cancer Incidence, Mortality, and Burden in China: A Time-Trend Analysis and Comparison with the United States and United Kingdom Based on the Global Epidemiological Data Released in 2020. *Cancer Communications*, **41**, 1037-1048. <https://doi.org/10.1002/cac2.12197>
- [4] 宋文鹏, 王彦, 谢嘉渝, 等. 中国人饮食因素与食管癌的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(8): 1915-1924.
- [5] Cogliano, V.J., Baan, R., Straif, K., *et al.* (2011) Preventable Exposures Associated with Human Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, **103**, 1827-1839. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr483>
- [6] Rumgay, H., Arnold, M., Laversanne, M., *et al.* (2021) International Trends in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma Incidence. *The American Journal of Gastroenterology*, **116**, 1072-1076. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001121>
- [7] Liang, H., Fan, J.-H. and Qiao, Y.-L. (2017) Epidemiology, Etiology, and Prevention of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in China. *Cancer Biology & Medicine*, **14**, 33-41. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0093>
- [8] Napier, K.J., Scheerer, M. and Misra, S. (2014) Esophageal Cancer: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, Staging Workup and Treatment Modalities. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **6**, 112-120. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v6.i5.112>
- [9] Bleiberg, H., Conroy, T., Paillot, B., *et al.* (1997) Randomised Phase II Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil (5-FU) Versus Cisplatin Alone in Advanced Squamous Cell Oesophageal Cancer. *European Journal of Cancer*, **33**, 1216-1220. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00088-9](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00088-9)
- [10] Lee, S.J., Kim, S., Kim, M., *et al.* (2015) Capecitabine in Combination with Either Cisplatin or Weekly Paclitaxel as a First-Line Treatment for Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Phase II Study. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 693. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1716-9>
- [11] Moehler, M., Maderer, A., Thuss-Patience, P.C., *et al.* (2020) Cisplatin and 5-Fluorouracil with or without Epidermal

- Growth Factor Receptor Inhibition Panitumumab for Patients with Non-Resectable, Advanced or Metastatic Oesophageal Squamous Cell Cancer: A Prospective, Open-Label, Randomised Phase III AIO/EORTC Trial (POWER). *Annals of Oncology*, **31**, 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.018>
- [12] 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>
- [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. *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] Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K. and Honjo, T. (1992) Induced Expression of PD-1, a Novel Member of the Immunoglobulin Gene Superfamily, Upon Programmed Cell Death. *The EMBO Journal*, **11**, 3887-3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>
- [15] Ahmadzadeh, M., Johnson, L.A., Heemskerk, B., *et al.* (2009) Tumor Antigen-Specific CD8 T Cells Infiltrating the Tumor Express High Levels of PD-1 and Are Functionally Impaired. *Blood*, **114**, 1537-1544. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195792>
- [16] Salmaninejad, A., Khoramshahi, V., Azani, A., *et al.* (2018) PD-1 and Cancer: Molecular Mechanisms and Polymorphisms. *Immunogenetics*, **70**, 73-86. <https://doi.org/10.1007/s00251-017-1015-5>
- [17] Sanmamed, M.F. and Chen, L. (2014) Inducible Expression of B7-H1 (PD-L1) and Its Selective Role in Tumor Site Immune Modulation. *The Cancer Journal*, **20**, 256-261. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000061>
- [18] Sharpe, A.H., Wherry, E.J., Ahmed, R. and Freeman, G.J. (2007) The Function of Programmed Cell Death 1 and Its Ligands in Regulating Autoimmunity and Infection. *Nature Immunology*, **8**, 239-245. <https://doi.org/10.1038/ni1443>
- [19] Ohaegbulam, K.C., Assal, A., Lazar-Molnar, E., Yao, Y. and Zang, X. (2015) Human Cancer Immunotherapy with Antibodies to the PD-1 and PD-L1 Pathway. *Trends in Molecular Medicine*, **21**, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.009>
- [20] Dong, P., Xiong, Y., Yue, J., Hanley, S.J.B. and Watari, H. (2018) Tumor-Intrinsic PD-L1 Signaling in Cancer Initiation, Development and Treatment: Beyond Immune Evasion. *Frontiers in Oncology*, **8**, Article No. 386. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00386>
- [21] Nunes-Xavier, C.E., Angulo, J.C., Pulido, R. and López, J.I. (2019) A Critical Insight into the Clinical Translation of PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Current Urology Reports*, **20**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1007/s11934-019-0866-8>
- [22] Sharpe, A.H. and Freeman, G.J. (2002) The B7-CD28 Superfamily. *Nature Reviews Immunology*, **2**, 116-126. <https://doi.org/10.1038/nri727>
- [23] Francisco, L.M., Sage, P.T. and Sharpe, A.H. (2010) The PD-1 Pathway in Tolerance and Autoimmunity. *Immunological Reviews*, **236**, 219-242. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x>
- [24] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [25] Brunet, J.-F., Denizot, F., Luciani, M.-F., *et al.* (1987) A New Member of the Immunoglobulin Superfamily—CTLA-4. *Nature*, **328**, 267-270. <https://doi.org/10.1038/328267a0>
- [26] Lenschow, D.J., Zeng, Y., Thistlethwaite, J.R., *et al.* (1992) Long-Term Survival of Xenogeneic Pancreatic Islet Grafts Induced by CTLA4lg. *Science*, **257**, 789-792. <https://doi.org/10.1126/science.1323143>
- [27] Linsley, P.S., Wallace, P.M., Johnson, J., *et al.* (1992) Immunosuppression *in Vivo* by a Soluble Form of the CTLA-4 T Cell Activation Molecule. *Science*, **257**, 792-795. <https://doi.org/10.1126/science.1496399>
- [28] Chen, D.S. and Mellman, I. (2017) Elements of Cancer Immunity and the Cancer-Immune Set Point. *Nature*, **541**, 321-330. <https://doi.org/10.1038/nature21349>
- [29] Qureshi, O.S., Zheng, Y., Nakamura, K., *et al.* (2011) Trans-Endocytosis of CD80 and CD86: A Molecular Basis for the Cell-Extrinsic Function of CTLA-4. *Science*, **332**, 600-603. <https://doi.org/10.1126/science.1202947>
- [30] Peggs, K.S., Quezada, S.A., Chambers, C.A., Korman, A.J. and Allison, J.P. (2009) Blockade of CTLA-4 on Both Effector and Regulatory T Cell Compartments Contributes to the Antitumor Activity of Anti-CTLA-4 Antibodies. *Journal of Experimental Medicine*, **206**, 1717-1725. <https://doi.org/10.1084/jem.20082492>
- [31] Ribas, A. (2012) Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *New England Journal of Medicine*, **366**, 2517-2519. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1205943>
- [32] 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. *Lancet*, **398**, 27-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)

-
- [33] 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>
- [34] 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. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.02.007>
- [35] Kelly, R.J., Ajani, J.A., Kuzdzal, J., *et al.* (2021) Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 1191-1203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>
- [36] Lordick, F., Mariette, C., Haustermans, K., *et al.* (2016) Oesophageal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology*, **27**, v50-v57. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw329>
- [37] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2020) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.
- [38] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer. Version 2.
- [39] Saeed, A., Park, R., Dai, J., *et al.* (2023) Cabozantinib plus Durvalumab in Advanced Gastroesophageal Cancer and Other Gastrointestinal Malignancies: Phase Ib CAMILLA Trial Results. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article ID: 100916. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.100916>
- [40] Cowzer, D., Wu, A.J.-C., Sihag, S., *et al.* (2023) Durvalumab and Pet-Directed Chemoradiation in Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma—A Phase Ib/II Study. *Annals of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005818>
- [41] Janjigian, Y.Y., Bendell, J., Calvo, E., *et al.* (2018) CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab plus Ipilimumab in Patients with Metastatic Esophagogastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2836-2844. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6212>
- [42] Shitara, K., Ajani, J.A., Moehler, M., Garrido, M., *et al.* (2022) Nivolumab plus Chemotherapy or Ipilimumab in Gastro-Oesophageal Cancer. *Nature*, **603**, 942-948. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04508-4>
- [43] Doki, Y., Ajani, J.A., Kato, K., Xu, J.M., *et al.* (2022) Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **386**, 449-462. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380>