

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.09.013

· 综述 ·

## 食管鳞状细胞癌免疫治疗的研究进展

### Advances in immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma

吴浦媛 综述;任伟,刘宝瑞 审阅(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心,南京 210008)

**[摘要]** 局限期食管鳞状细胞癌的治疗推荐手术、放疗和化疗为主的综合治疗,晚期食管鳞癌则仍以化疗为主要手段,但多年来疗效一直徘徊不前,各种分子靶向药物治疗食管鳞癌的III期临床研究亦多以失败告终。近年来,免疫治疗在食管鳞癌领域已显示出令人鼓舞的疗效和发展前景。本文综述了食管鳞癌免疫治疗的相关临床热点,包括肿瘤疫苗、过继性免疫细胞疗法和免疫检查点抑制剂在食管鳞癌治疗中的研究进展。

**[关键词]** 食管鳞状细胞癌;免疫治疗;肿瘤疫苗;免疫检查点抑制剂;过继性免疫细胞疗法

**[中图分类号]** R735.1;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)09-1043-07

食管癌是严重威胁人类健康的疾病之一。2018年全球新诊断和死亡的食管癌患者分别为57.2和50.8万,为全球恶性肿瘤发病率和病死率的第8和6位<sup>[1]</sup>。我国是食管癌高发的国家,病理类型与西方国家不同,90%以上为鳞状细胞癌(简称鳞癌)。2014年我国新诊断和死亡的食管鳞癌病例分别为25.8和19.3万,是我国恶性肿瘤发病率与病死率的第6和4位<sup>[2]</sup>。

进展期食管鳞癌的治疗手段包括手术、放疗和化疗,整体疗效已达平台,尤其在以化疗为主的药物治疗和全身治疗方面,多年来疗效一直无显著提高。对于复发或晚期转移性食管鳞癌,一线化疗的客观缓解率为30%~50%,中位PFS为4~6个月,中位OS为9~12个月<sup>[3-4]</sup>。二线化疗客观缓解率6%~34%,中位PFS为2~4.5个月,中位OS为5~8.1个月<sup>[5]</sup>。众多食管鳞癌分子靶向治疗的III期临床研究多以失败告终<sup>[6]</sup>。免疫治疗的兴起打破了僵局,2019年III期临床研究KEYNOTE-181发布结果,对于PD-L1 CPS≥10的食管癌的二线治疗,帕博利珠单抗显著优于化疗<sup>[7]</sup>。一石激起千层浪,免疫治疗让食管鳞癌的药物治疗与全身治疗领域复燃起希望之光。本文综述了食管鳞癌免疫治疗的相关临床研究,包括肿瘤疫苗、过继性免疫细胞疗法和免疫检查点抑制剂在食管鳞癌治疗中的应用进展。

#### 1 食管鳞癌的肿瘤疫苗

##### 1.1 癌巢抗原肿瘤疫苗

食管鳞癌的主动免疫治疗主要为肿瘤疫苗,癌巢抗原为肿瘤疫苗的重要靶点之一。癌巢是一类通常只在睾丸、早期胚胎发育和胎盘中表达的抗原,个别抗原如MAGE-A12(melanoma associated antigen gene, MAGE)在脑组织中也有表达。癌巢抗原在多种肿瘤中高表达,而在正常组织极少或不表达,被认

为是较为理想的肿瘤免疫治疗的靶点。表1总结了食管鳞癌中常见的癌巢抗原及其表达情况。

##### (1) NY-ESO-1 整蛋白疫苗与肽疫苗

NY-ESO-1(New York esophageal squamous cell carcinoma-1)是首先在食管鳞癌患者中发现的癌巢抗原<sup>[24]</sup>,食管鳞癌中的表达率为21%~41%<sup>[25]</sup>,但同一患者的肿瘤组织细胞间表达差异显著<sup>[6]</sup>。NY-ESO-1在食管鳞癌中的表达与肿瘤分化程度有关,中高分化鳞癌的表达率显著高于低分化食管鳞癌<sup>[18]</sup>。

WADA等<sup>[26]</sup>采用NY-ESO-1重组蛋白制备的疫苗(CHP-NY-ESO-1),对9例晚期常规治疗无效的且肿瘤表达NY-ESO-1的食管癌患者进行治疗,7例产生抗体、7例产生CD4<sup>+</sup>T细胞反应、6例患者产生CD8<sup>+</sup>T细胞反应;在可评价的患者中,1/6例PR、2/6例SD、2/6例混合型疗效、1/6例PD;4例在治疗前后进行了免疫组化对比分析,2例肿瘤组织内CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞浸润减少,1例肿瘤组织内CD68<sup>+</sup>巨噬细胞增加,1例肿瘤组织NY-ESO-1抗原丢失;副作用(aside event, AE)主要为注射部位皮肤发红。KAGEYAMA等<sup>[27]</sup>对CHP-NY-ESO-1疫苗进行了I期临床研究,入组25例肿瘤表达NY-ESO-1的晚期食

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81602077, 81930080),南京市医学科技发展基金(No. YKK16103)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81602077, 81930080), and the Medical Science and Technology Development Foundation from Nanjing City (No. YK16103)

**[作者简介]** 吴浦媛(1987-),女,博士,主治医师,主要从事肿瘤免疫治疗、药物靶向投递相关研究, E-mail: wupuyuan@njgly.com

**[通信作者]** 刘宝瑞(LIU Baorui, corresponding author),主任医师,教授,博士生导师;主要从事恶性肿瘤个体化免疫靶向治疗相关研究, E-mail: baoruiliu@nju.edu.cn。任伟(REN Wei, co-corresponding author),副主任医师,主要从事胸部肿瘤诊断、放化疗及免疫靶向治疗研究, E-mail: renwei@njgly.com

管癌患者,接种前 NY-ESO-1 抗体阴性的患者中,10/15 产生抗体反应;接种前抗体阳性的患者中,9/10 抗体水平提高;在可评价患者中,9/18 为 SD、9/18 为 PD;

200  $\mu\text{g}$  组患者较 100  $\mu\text{g}$  组生存期延长 ( $P=0.050$ ); 主要 AE 为 1 级皮肤反应。

表1 食管鳞癌中常见癌巢抗原及其表达

癌巢抗原	mRNA 阳性率(例数)	免疫组化阳性率(例数)
MAGE-A	MAGE-A1 26%(35 例) <sup>[8]</sup> ; MAGE-A3 63%(35 例) <sup>[8]</sup> ; MAGE-A4 31%(35 例) <sup>[8]</sup> 、90%(41 例) <sup>[9]</sup>	MAGE-A1 46%(43 例) <sup>[10]</sup> ; MAGE-A3/4 91%(55 例) <sup>[11]</sup> ; MAGE-A4 66%, (56 例) <sup>[12]</sup> ; MAGE-A11 59%(86 例) <sup>[13]</sup> ; MAGE-A 50%(26 例) <sup>[14]</sup> 、50%(66 例) <sup>[15]</sup> 、52%(213 例, 94% 为鳞癌) <sup>[16]</sup> 、57%(21 例) <sup>[17]</sup>
NY-ESO-1	20%(35 例) <sup>[8]</sup> ; 33%(123 例) <sup>[18]</sup> ; 41%(41 例) <sup>[9]</sup>	19%(21 例) <sup>[17]</sup> ; 21%(213 例, 94% 为鳞癌) <sup>[16]</sup> ; 32%(56 例, 97% 为鳞癌) <sup>[19]</sup> ; 41%(64 例) <sup>[18]</sup> ; 97%(55 例) <sup>[11]</sup>
LAGE-1	29%(35 例) <sup>[8]</sup> ; 39%(41 例) <sup>[9]</sup> ; 43%(7 例) <sup>[20]</sup>	97%(55 例) <sup>[11]</sup>
TTK	—	100%(20 例) <sup>[21]</sup>
LY6K	—	90%(20 例) <sup>[21]</sup>
IMP-3	—	90%(20 例) <sup>[21]</sup> ; 94%(170 例) <sup>[22]</sup>
GAGE	—	20%(213 例, 94% 为鳞癌) <sup>[16]</sup> ; 29%(21 例) <sup>[17]</sup>
WT1	94%(38 例) <sup>[23]</sup>	65%(20 例) <sup>[23]</sup>

进一步研究发现, NY-ESO-1 分子的区域 II 和 III 可以被不同 HLA 分型的患者的 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞识别, 其中多肽 91~108 区段是可产生血清抗体反应的免疫原性表位。因此, KAKIMI 等<sup>[28]</sup>采用 NY-ESO-1 长肽 91-110 制备疫苗, 入组了 10 例晚期对常规治疗无效的 NY-ESO-1 抗原的肿瘤患者(6 例食管鳞癌), 其中 9 例产生了血清抗体反应、CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞反应; 在食管鳞癌患者中, 1 例疗效为 SD, 5 例为 PD; AE 主要为注射部位的皮肤反应与发热。

可见, 无论采用 NY-ESO-1 整蛋白或长肽作为疫苗, 在表达该抗原的晚期食管鳞癌患者中, 均可以检测到针对 NY-ESO-1 的抗体的产生或提高, 以及 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应, 提示这种治疗策略本身可以激活人体针对 NY-ESO-1 的免疫反应, 且副作用轻微, 然而临床疗效有待进一步提高。NY-ESO-1 表达的肿瘤内异质性、以及肿瘤的各种免疫逃逸机制, 如抗原丢失、抑制性免疫细胞增加、MHC I 类分子下调等, 可能是该治疗方法需要克服的障碍。现在 NY-ESO-1 疫苗联合新的不同佐剂并针对多项实体瘤的临床研究仍方兴未艾<sup>[29]</sup>。

### (2) MAGE-A 整蛋白疫苗

MAGE 家族基因是癌巢基因的重要成员, 在食管鳞癌中表达率为 50%~90%。针对 MAGE-A3 的肿瘤疫苗在非小细胞肺癌辅助治疗 II 期临床研究的阳性结果一度引起瞩目, 然而在之后的 III 期研究中却沉沙折戟, 辅助性的 MAGE-A3 疫苗并没有显著延长 MAGE-A3 阳性 NSCLC 患者术后的 DFS<sup>[30]</sup>。

在食管鳞癌的研究中, SAITO 等<sup>[31]</sup>采用 MAGE-

A4 蛋白为疫苗对常规治疗无效的晚期食管鳞癌患者进行了研究, 20 例患者(18 例为食管癌)中 4 例产生了体液免疫反应, 3 例产生了 CD4<sup>+</sup>T 细胞反应, 6 例产生了 CD8<sup>+</sup>T 细胞反应, 2 例近期疗效为 SD; 产生免疫反应患者的生存期显著长于没有免疫反应的患者 ( $P=0.037$ )。

### (3) 多种肽组合疫苗

TTK (TTK protein kinase), LY6K (lymphocyte antigen 6 complex locus K) 和 IMP-3 (insulin-like growth factor-II mRNA binding protein 3) 是新近发现的在食管鳞癌中高表达的癌巢抗原, 既往的研究显示三者的表达率均在 90%~100%<sup>[21]</sup>。

KONO 等<sup>[32]</sup>采用癌巢抗原 TTK、LY6K 和 IPM3 的三条 HLA-24 限制性多肽组成肿瘤疫苗, 联合弗氏不完全佐剂, 治疗了 10 例标准治疗失败的 HLA-A\*2402 的食管鳞癌患者, 其中 9 例在外周血中检测到特异性 T 细胞反应, 1 例 CR、1 例 PR、3 例 SD, 中位 OS 为 6.6 个月。达到 CR 的患者肝转移完全消失, 7 个月后肝转移复发, 复发时肿瘤 MHC I 类分子显著下调, 而肿瘤中 TTK、LY6K 和 IPM3 的表达以及外周血中对这三个抗原的特异性 T 细胞反应与 CR 时相比无显著变化。在此基础上, KONO 等<sup>[33]</sup>对 60 例标准治疗失败的食管鳞癌患者, 不经 HLA 筛选, 都采用了上述三条 HLA-24 限制性多肽肿瘤疫苗治疗, HLA-A\*2402 组 mOS 为 4.6 个月, 对比非 HLA-A\*2402 组的 2.6 个月, 两者差异没有统计学意义。

此外, IWAHASHI 等<sup>[34]</sup>报道了 LY6K-177、TTK-567 两条肽为主要成分的疫苗, 入组了 9 例晚期标准

治疗无效的食管鳞癌患者。在联合使用 Toll 样受体 9 激动剂 CpG7909 的治疗组中, 每组均有 2/3 病例观察到特异性 T 细胞反应; 近期疗效评价, 未使用 CpG7909 组中 1/3 病例达到 SD, 使用 CpG7909 组中 4/6 病例达到 SD。目前, 基于肿瘤相关抗原的异质性与 HLA 的多样性, 不局限于癌巢抗原的多种肽混合疫苗的研究在多种实体瘤中亦正在开展<sup>[35-37]</sup>。

## 1.2 肿瘤新抗原疫苗

肿瘤基因突变可产生具有免疫原性的肿瘤新抗原, 在人体内产生肿瘤新抗原特异性免疫反应。自 2014 年以来, 多项大宗食管鳞癌临床样本基因测序结果表明<sup>[38-41]</sup>, TP53 (83.0%~97.1%)、NOTCH1 (9.1%~21.1%)、PIK3CA (4.5%~18.3%)、CDKN2A (4.5%~8.0%)、NFE2L2 (2.9%~8.8%) 等基因为常见高频突、变基因。其中突变频率较高的基因位点, 如 TP53 p.R282W、p.R248Q、p.R175H 和 PIK3CA p.H1047R 等, 转录翻译产生的突变蛋白或突变肽均可以在患者体内引起新抗原特异性的 CD8 或 CD4 T 细胞反应<sup>[42-43]</sup>。目前, 在恶性黑色素瘤、脑胶质瘤等肿瘤中, 已有肿瘤新抗原疫苗的研究报道<sup>[44-45]</sup>, 食管鳞癌的肿瘤新抗原疫苗处于临床研究阶段。

总之, 食管鳞癌的肿瘤疫苗研究仍任重道远, 通过选择更合适的免疫靶点、改善疫苗免疫原性, 以及联合 PD-1/PD-L1 抑制剂等新策略, 有望提高肿瘤疫苗疗效。

## 2 食管鳞癌的过继性免疫细胞疗法

过继性免疫细胞疗法包括 LAK (lymphokine-activated killer cell, LAK)、DC (dendritic cell, DC)、CIK (cytokine-induced killer, CIK)、TIL (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 以及工程化 T 细胞 CAR-T (chimeric antigen receptor -T cells, CAR-T) 和 TCR-T (antigen-specific T cell receptor transgenic T Cells, TCR-T) 等, 目前, 在食管鳞癌中过继性免疫细胞疗法的报道集中于 TCR-T, 少部分研究也关注了 DC 疫苗。

### 2.1 DC 疫苗

2010 年美国 FDA 批准了一种用全长 PAP (prostatic acid phosphatase) 及 GM-CSF 刺激 DC 的肿瘤疫苗, 用于内分泌治疗无效的前列腺癌的治疗<sup>[46]</sup>。食管鳞癌中的 DC 疫苗也有研究开展。NARITA 等<sup>[47]</sup>采用 SART1 肽刺激 DC 细胞, 针对 7 例晚期食管鳞癌进行了 I/II 期临床研究, 近期疗效均为 PD, SART1 肽刺激的 DC 细胞可以诱导 SART1 肽特异性的 CTL 细胞扩增<sup>[48]</sup>。MATSUDA 等<sup>[49]</sup>采用 WT1 肽刺激 DC 细胞联合多西他赛化疗, 治疗了 10 例一线化疗失败的晚期食管癌患者, 近期疗效均为 PD, 有 6 例产生了 WT1

特异性的免疫反应。

### 2.2 TCR-T 细胞

在工程化 T 细胞出现之前, 已有日本学者尝试在食管病灶或转移淋巴结局部注射与肿瘤细胞共培养后的外周血单个核细胞, 少数患者有疗效<sup>[50-51]</sup>。MORGAN 等<sup>[52]</sup>用识别 MAGE A3/A9/A12 表位的 TCR-T 治疗了 9 例晚期恶性肿瘤患者 (包括 1 例食管癌), 5 例患者观察到了临床疗效 (4 名恶性黑色素瘤患者, 1 名滑膜肉瘤患者)。有 5 例患者出现神经系统副作用, 其中 2 例昏迷死亡 (包括食管癌患者和 1 例疗效为 PR 的恶性黑色素瘤患者)。进一步研究发现, 脑组织表达 MAGE-A12 (可能同时表达 MAGE-A1、A8 和 A9) 造成了 TCR 介导的免疫反应和神经元毁损。

KAGEYMA 等<sup>[53]</sup>采用其团队前期构建的 HLA-A\*2402 限制性的针对 MAGE-A4 143-151 肽段的 TCR-T 联合 MAGE-A4 肽疫苗在食管鳞癌患者中开展了 I 期临床研究, 入组 10 例患者, 为肿瘤表达 MAGE-A4 抗原且 HLA-A\*2402 阳性的复发或转移的食管鳞癌。7 例有可测量病灶, 疗效评价均为 PD; 3 例微小病灶的患者 PFS 分别为 21、26<sup>+</sup> 和 24<sup>+</sup> 个月。在长期随访过程中, 5 例检测到长期的 TCR-T 在体内的存活, 但体内长期 TCR-T 的存活与临床疗效无相关性, 而该疗法的副作用文章中未提及。LU 等<sup>[54]</sup>构建了 MHC-II 类分子限制性的针对 MAGE-A3/A6 限制性的 CD4<sup>+</sup> TCRT。共入组了 17 例患者, 其中 1 例为食管癌, 该例食管癌获得了 4 个月的 PR 疗效。

总之, 目前 TCR-T 在食管鳞癌中的应用处于探索阶段, 肿瘤特异性的靶点的选择、TCR-T 的肿瘤浸润能力、避免脱靶效应以及持久活化是目前 TCR-T 研究关注的重点。

## 3 食管鳞癌的免疫检查点抑制剂治疗

免疫检查点抑制剂通过靶向 PD-1、PD-L1 等分子, 解除肿瘤免疫抑制, 激活体内已有的抗肿瘤免疫而发挥作用。SALEM 等<sup>[55]</sup>分析了食管鳞癌与食管腺癌免疫治疗相关生物标记物情况, 发现食管鳞癌与腺癌中高肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB-high) 比例均为 3%, 但食管鳞癌的 PD-L1 (SP142 抗体, 肿瘤细胞 ≥5% 阳性) 阳性率显著高于食管腺癌、食管胃结合部及胃腺癌 (27.7%、7.5% 和 7.7%)。食管鳞癌 PD-L1 阳性表达率以肿瘤细胞 ≥1% 阳性的为 18.4%~79.7%<sup>[56-58]</sup>, 肿瘤细胞 ≥5% 阳性的为 14.5%~45.0%<sup>[57-60]</sup>, 该数据为食管鳞癌的免疫检查点治疗提供了理论基础。此外, 在食管鳞癌肿瘤免疫微环境中, 肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL) 阳性的患者占 39.1%~69.0%<sup>[57, 61-62]</sup>,

CD8<sup>+</sup>T细胞浸润阳性占16.7%~51.2%<sup>[62-63]</sup>;CD4<sup>+</sup>T细胞浸润<sup>[62]</sup>、LAMP-3+DC细胞浸润<sup>[63]</sup>、FOXP3<sup>+</sup>T细胞以及CD204<sup>+</sup>巨噬细胞<sup>[56]</sup>浸润等均可见。TIL浸润与食管鳞癌患者DFS、OS具有相关性<sup>[64]</sup>。在乳腺癌、肺癌等肿瘤中,TIL浸润及CD8<sup>+</sup>T细胞浸润与PD-1抑

制剂疗效具有相关性<sup>[65-66]</sup>,在食管鳞癌中是否具有相关性有待进一步研究。

目前食管鳞癌中有多项免疫检查点抑制剂I~III期临床研究正在开展<sup>[67]</sup>,表2总结了目前已正式发表的III期临床研究的数据。

表2 食管癌免疫检查点抑制剂III期临床研究结果汇总

课题名称	PD-L1 状态/病理类型	治疗与分组	mPFS (月)	mOS (月)	OS(%)		ORR (%)	mDOR (月)
					1年	18个月		
ATTRACTION-3	ITT 鳞癌	Nivolumab (n=210)	1.7	10.9*	47	31	19.0	6.9
		紫杉类(n=209)	3.4	8.4	34	21	22.0	3.9
KEYNOTE-181	ITT 鳞癌和腺癌	Pembrolizumab(n=314)	2.1	7.1	32	18	13.1	8.5
		紫杉类或CPT-11 (n=314)	3.4	7.1	24	10	6.7	10.7
	PD-L1 CPS≥10/ 鳞癌和腺癌	Pembrolizumab(n=107)	2.6	9.3**	43	26	21.5	9.3
		紫杉类或CPT-11 (n=115)	3	6.7	20	11	6.1	7.7
ESCORT	ITT 鳞癌	Pembrolizumab(n=198)	2.2	8.2	39	23	16.7	8.5
		紫杉类或CPT-11 (n=203)	3.1	7.1	25	12	7.4	10.7
	ITT 鳞癌	Camrelizumab(n=228)	1.9	8.3**	34	25	20.2	7.4
		多西他赛或CPT-11(n=220)	1.9	6.2	22	15	6.4	3.4

\*P<0.05, \*\*P<0.01

ATTRACTION-1<sup>[68]</sup>是一项探索 nivolumab 单药在食管鳞癌二线及以上治疗的II期单臂多中心临床研究,所有患者不经PD-L1选择,中位PFS为1.5个月,mOS为10.8个月,ORR为17%。III-IV级AE的发生率为17%,治疗相关的间质性肺炎发生率为7.7%。ATTRACTION-3<sup>[69]</sup>是一项研究 nivolumab 单药在食管鳞癌二线治疗中对比化疗的随机对照III期临床研究,该研究入组419例食管鳞癌患者,入组患者为含铂类或含氟尿嘧啶类一线化疗进展或不耐受,单药nivolumab组mOS为10.9个月,较紫杉类单药二线化疗mOS的8.4个月显著延长,并且无论PD-L1表达高低均可获益。

KEYNOTE-180<sup>[70]</sup>是一项研究 pembrolizumab 单药在食管鳞癌和腺癌二线及以上治疗的II期单臂多中心研究。该研究入组121例食管鳞癌及腺癌的患者,其中食管鳞癌63例(占52.1%)。总体患者的ORR为9.9%,mOS为5.8个月;在食管鳞癌中ORR为14.3%,在PD-L1 CPS≥10的食管鳞癌及腺癌中ORR为13.8%。治疗相关AE发生率为57.9%,免疫介导的AE发生率为27%,免疫相关肺炎发生率为7.4%。KEYNOTE-181<sup>[7,71]</sup>是一项研究 pembrolizumab 单药在食管鳞癌和腺癌二线治疗中对比化疗的随机对照III期临床研究。在总体患者ITT中,单药 pembrolizumab 的mOS与二线紫杉醇、多西紫杉醇或CPT-11化疗的mOS类似,均为7.1个月;在食管鳞癌患者中,单药的mOS为8.2个月、化疗的mOS为7.1个月

(P=0.0095),未达到研究预设的显著统计学意义。但在PD-L1 CPS≥10的患者中,单药mOS为9.3个月,显著长于化疗mOS的6.7个月。在PD-L1 CPS≥10的患者进一步分层,鳞癌单药与化疗的mOS分别为10.3 vs 6.7个月,而腺癌为6.3 vs 6.9个月。KEYNOTE-181研究<sup>[72]</sup>在2019年ESMO会议上报道,认为中国人群获益更为明显,在中国人群食管鳞癌中,单药mOS为8.4个月、化疗mOS为5.6个月。在中国PD-L1 CPS≥10的患者中单药mOS为12.0个月、化疗为5.3个月。

卡瑞利珠单抗在食管鳞癌的I期临床试验<sup>[73]</sup>中,共入组30例至少一线治疗进展后的局部晚期或转移性食管鳞癌患者,ORR为33.3%、mPFS为3.6个月;治疗相关AE发生率83.3%,3级以上治疗相关肺炎发生率为6.7%。在2019年OSEO会议上报道了卡瑞利珠单抗二线治疗晚期食管鳞癌的III期临床研究ESCORT试验结果<sup>[74]</sup>并于2020年5月正式发表<sup>[75]</sup>,卡瑞利珠单抗组mOS为8.3个月,显著长于化疗的6.2个月;在PD-L1 TPS≥1%的人群中,卡瑞利珠单抗组mOS为9.2个月。

目前多项临床研究均表明,PD-1抑制剂在食管鳞癌二线治疗中对比化疗具有优势,即化疗之后的新选择。免疫检查点抑制剂参与食管鳞癌的一线(KEYNOTE-590, CheckMate-648等)治疗、二线治疗、新辅助放疗、根治性放疗等均有多项研究在开展,免疫检查点抑制剂与化疗、放疗、抗血管生成

治疗的联合治疗也受到了广泛关注。2019年ASCO会议上报道了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼及化疗一线治疗不可切除局部晚期或转移性食管鳞癌的II期临床研究<sup>[76]</sup>初步结果,ORR高达73.1%,该研究打破了食管鳞癌近期疗效之壁垒,值得进一步开展大宗病例的III期研究。

#### 4 结 语

食管鳞癌药物治疗及全身治疗领域沉寂已久,免疫治疗的兴起为食管鳞癌带来新的契机。以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的免疫治疗在食管鳞癌中展现出令人鼓舞的疗效和前景,同时联合治疗也在各类肿瘤疫苗、过继性免疫细胞疗法中深入开发,并有望取长补短、相得益彰,形成技术合力,使得食管鳞癌的免疫治疗之路越走越宽,为广大食管癌患者迎来新的希望。

#### [参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] CHEN W, SUN K, ZHENG R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.
- [3] LAGERGREN J, SMYTH E, CUNNINGHAM D, et al. Oesophageal cancer[J]. *Lancet*, 2017, 390(10110): 2383-2396. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31462-9.
- [4] SHI Y, QIN R, WANG Z K, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel combined with cisplatin as the first-line treatment for metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6:585-591. DOI: 10.2147/OTT.S44406.
- [5] KU G Y. Systemic therapy for esophageal cancer: chemotherapy[J]. *Chin Clin Oncol*, 2017, 6(5): 49-58. DOI: 10.21037/cco.2017.07.06.
- [6] REN W, LIU B. Clinical research progress of EGFR signaling pathway related targeted therapy in esophageal cancer[J]. *Oncol Progress*, 2019, 17(14): 1621-1651. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.14.03.
- [7] KOJIMA T, MURO K, FRANCOIS E, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study[J]. *Clin Oncol*, 2019, 37(4\_suppl): 2-2. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.4\_suppl.2.
- [8] 梁震, 孙贞媛, 袁艳华, 等. 11种癌-睾丸抗原基因在食管癌中表达的检测[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(9): 534-537. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2005.09.007.
- [9] FORGHANIFARD M M, GHOLAMIN M, FARSHCHIAN M, et al. Cancer-testis gene expression profiling in esophageal squamous cell carcinoma: identification of specific tumor marker and potential targets for immunotherapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(3): 191-197. DOI: 10.4161/cbt.12.3.15949.
- [10] ANVARI K, PAKDEL A F, MEMAR B, et al. The prevalence and expression pattern of melanoma-associated antigen 1 in esophageal squamous cell carcinoma: a historical cohort study[J]. *Electron Physician*, 2017, 9(2): 3756-3763. DOI: 10.19082/3756.
- [11] BUJAS T, MARUSIC Z, PERIC BALJA M, et al. MAGE-A3/4 and NY-ESO-1 antigens expression in metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *Eur J Histochem*, 2011, 55(1): e7. DOI: 10.4081/ejh.2011.e7. [2020-3-10]. <https://www.ejh.it/index.php/ejh/article/view/ejh.2011.e7>.
- [12] SANI S A, FORGHANIFARD M M, SHARIFI N, et al. Investigation of melanoma-associated antigen A4 cancer/testis antigen clinical relevance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res Ther*, 2018, 14(5): 1059-1064. DOI: 10.4103/0973-1482.183180.
- [13] SANG M, GU L, LIU F, et al. Prognostic significance of MAGE-A11 in esophageal squamous cell carcinoma and identification of related genes based on DNA microarray[J]. *Arch Med Res*, 2016, 47(3): 151-161. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.06.001.
- [14] KERKAR S P, WANG Z F, LASOTA J, et al. MAGE-A is more highly expressed than NY-ESO-1 in a systematic immunohistochemical analysis of 3668 cases[J]. *J Immunother*, 2016, 39(4): 181-187. DOI: 10.1097/CJI.000000000000119.
- [15] HAIER J, OWZCARECK M, GULLER U, et al. Expression of MAGE-A cancer/testis antigens in esophageal squamous cell carcinomas[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(3B): 2281-2287.
- [16] AKCAKANAT A, KANDA T, TANABE T, et al. Heterogeneous expression of GAGE, NY-ESO-1, MAGE-A and SSX proteins in esophageal cancer: Implications for immunotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(1): 123-128. DOI: 10.1002/ijc.21219.
- [17] CHEN Y T, PANARELLI N C, PIOTTI K C, et al. Cancer-testis antigen expression in digestive tract carcinomas: frequent expression in esophageal squamous cell carcinoma and its precursor lesions[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(5): 480-486. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0124.
- [18] FUJITA S, WADA H, JUNGBLUTH A A, et al. NY-ESO-1 expression and immunogenicity in esophageal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(19): 6551-6558. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0819.
- [19] AKCAKANAT A, KANDA T, KOYAMA Y, et al. NY-ESO-1 expression and its serum immunoreactivity in esophageal cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004, 54(1): 95-100. DOI: 10.1007/s00280-004-0768-3.
- [20] KAN T, YAMASAKI S, KONDO K, et al. A new specific gene expression in squamous cell carcinoma of the esophagus detected using representational difference analysis and cDNA microarray[J]. *Oncology*, 2006, 70(1): 25-33. DOI: 10.1159/000091183.
- [21] MIZUKAMI Y, KONO K, DAIGO Y, et al. Detection of novel cancer-testis antigen-specific T-cell responses in TIL, regional lymph nodes, and PBL in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(7): 1448-1454. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00844.x.
- [22] SAKAKIBARA T, OZAWA S, OGUMA J, et al. Prognostic significance of IMP-3 expression pattern in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(9): 3776-3784. DOI: 10.21037/jtd.2019.09.25.
- [23] OJI Y, YANO M, NAKANO Y, et al. Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in esophageal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(5B): 3103-3108.
- [24] CHEN Y T, SCANLAN M J, SAHIN U, et al. A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(5): 1914-

1918. DOI: 10.1073/pnas.94.5.1914.
- [25] ZHANG Y, ZHANG Y, ZHANG L. Expression of cancer-testis antigens in esophageal cancer and their progress in immunotherapy[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(2): 281-291. DOI: 10.1007/s00432-019-02840-3.
- [26] WADA H, SATO E, UENAKA A, et al. Analysis of peripheral and local anti-tumor immune response in esophageal cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(10): 2362-2369. DOI: 10.1002/ijc.23810.
- [27] KAGEYAMA S, WADA H, MURO K, et al. Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pululan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients[J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 246-255. DOI: 10.1186/1479-5876-11-246.
- [28] KAKIMI K, ISOBE M, UENAKA A, et al. A phase I study of vaccination with NY-ESO-1 peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(12): 2836-2846. DOI: 10.1002/ijc.25955.
- [29] MAHIPAL A, EJADI S, GNJATIC S, et al. First-in-human phase 1 dose-escalating trial of G305 in patients with advanced solid tumors expressing NY-ESO-1[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(7): 1211-1222. DOI: 10.1007/s00262-019-02331-x.
- [30] VANSTEENKISTE J F, CHO B C, VANAKESA T, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 822-835. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00099-1.
- [31] SAITO T, WADA H, YAMASAKI M, et al. High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells and induction of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine[J]. *Vaccine*, 2014, 32(45): 5901-5907. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.002.
- [32] KONO K, MIZUKAMI Y, DAIGO Y, et al. Vaccination with multiple peptides derived from novel cancer-testis antigens can induce specific T-cell responses and clinical responses in advanced esophageal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(8): 1502-1509. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01200.x.
- [33] KONO K, IINUMA H, AKUTSU Y, et al. Multicenter, phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens[J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 141-149. DOI: 10.1186/1479-5876-10-141.
- [34] IWAHASHI M, KATSUDA M, NAKAMORI M, et al. Vaccination with peptides derived from cancer-testis antigens in combination with CpG-7909 elicits strong specific CD8<sup>+</sup> T cell response in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(12): 2510-2517. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01732.x.
- [35] SHIMIZU Y, YOSHIKAWA T, KOJIMA T, et al. Heat shock protein 105 peptide vaccine could induce antitumor immune reactions in a phase I clinical trial[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(10): 3049-3060. DOI: 10.1111/cas.14165.
- [36] IWASA S, YAMADA Y, HEIKE Y, et al. Phase I study of a new cancer vaccine of ten mixed peptides for advanced cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(5): 590-600. DOI: 10.1111/cas.12919.
- [37] MURAHASHI M, HIJIKATA Y, YAMADA K, et al. Phase I clinical trial of a five-peptide cancer vaccine combined with cyclophosphamide in advanced solid tumors[J]. *Clin Immunol*, 2016, 166: 48-58. DOI: 10.1016/j.clim.2016.03.015.
- [38] LIN D C, HAO J J, NAGATA Y, et al. Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(5): 467-473. DOI: 10.1038/ng.2935.
- [39] ZHANG L, ZHOU Y, CHENG C, et al. Genomic analyses reveal mutational signatures and frequently altered genes in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(4): 597-611. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.02.017.
- [40] SONG Y, LI L, OU Y, et al. Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer[J]. *Nature*, 2014, 509(7498): 91-95. DOI: 10.1038/nature13176.
- [41] GAO Y B, CHEN Z L, LI J G, et al. Genetic landscape of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(10): 1097-1102. DOI: 10.1038/ng.3076.
- [42] IIZUMI S, OHTAKE J, MURAKAMI N, et al. Identification of novel HLA Class II-restricted neoantigens derived from driver mutations[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(2): 266-279. DOI: 10.3390/cancers11020266.
- [43] MALEKZADEH P, PASETTO A, ROBBINS P F, et al. Neoantigen screening identifies broad TP53 mutant immunogenicity in patients with epithelial cancers[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1109-1114. DOI: 10.1172/jci123791.
- [44] OTT P A, HU Z, KESKIN D B, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 217-221. DOI: 10.1038/nature22991.
- [45] KESKIN D B, ANANDAPPA A J, SUN J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial[J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 234-239. DOI: 10.1038/s41586-018-0792-9.
- [46] KANTOFF P W, HIGANO C S, SHORE N D, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(5): 411-422. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
- [47] KIKUCHI M, NAKAO M, INOUE Y, et al. Identification of a SART-1-derived peptide capable of inducing HLA-A24-restricted and tumor-specific cytotoxic T lymphocytes[J]. *Int J Cancer*, 1999, 81(3): 459-466. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19990505)81:3<459::aid-ijc21>3.0.co;2-6.
- [48] NARITA M, KANDA T, ABE T, et al. Immune responses in patients with esophageal cancer treated with SART1 peptide-pulsed dendritic cell vaccine[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(4): 1699-1709. DOI: 10.3892/ijco.2015.2846.
- [49] MATSUDA T, TAKEUCHI H, SAKURAI T, et al. Pilot study of WT1 peptide-pulsed dendritic cell vaccination with docetaxel in esophageal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 1348-1356. DOI: 10.3892/ol.2018.8734.
- [50] TOH U, YAMANA H, SUEYOSHI S, et al. Locoregional cellular immunotherapy for patients with advanced esophageal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(12): 4663-4673.
- [51] TOH U, SUDO T, KIDO K, et al. Locoregional adoptive immunotherapy resulted in regression in distant metastases of a recurrent esophageal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2002, 7(6): 372-375. DOI: 10.1007/s101470200058.

- [52] MORGAN R A, CHINNASAMY N, ABATE-DAGA D, et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy[J]. *J Immunother*, 2013, 36(2): 133-151. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3182829903.
- [53] KAGEYAMA S, IKEDA H, MIYAHARA Y, et al. Adoptive transfer of MAGE-A4 T-cell receptor gene-transduced lymphocytes in patients with recurrent esophageal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2268-2277. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1559.
- [54] LU Y C, PARKER L L, LU T, et al. Treatment of patients with metastatic cancer using a major histocompatibility complex class II-restricted T-cell receptor targeting the cancer germline antigen MAGE-A3[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(29): 3322-3329. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.5463.
- [55] SALEM M E, PUCCINI A, XIU J, et al. Comparative molecular analyses of esophageal squamous cell carcinoma, esophageal adenocarcinoma, and gastric adenocarcinoma[J]. *Oncologist*, 2018, 23(11): 1319-1327. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0143.
- [56] HATOGAI K, KITANO S, FUJII S, et al. Comprehensive immunohistochemical analysis of tumor microenvironment immune status in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30): 47252-47264. DOI: 10.18632/oncotarget.10055.
- [57] JIANG Y, LO A W I, WONG A, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating immune cells and PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 30175-30189. DOI: 10.18632/oncotarget.15621.
- [58] JIANG D, SONG Q, WANG H, et al. Independent prognostic role of PD-L1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8315-8329. DOI: 10.18632/oncotarget.14174.
- [59] ZHANG W, PANG Q, ZHANG X, et al. Programmed death-ligand 1 is prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma and is associated with epidermal growth factor receptor[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(4): 590-597. DOI: 10.1111/cas.13197.
- [60] CHEN K, CHENG G, ZHANG F, et al. Prognostic significance of programmed death-1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30772-30780. DOI: 10.18632/oncotarget.8956.
- [61] SUDO T, NISHIDA R, KAWAHARA A, et al. Clinical impact of tumor-infiltrating lymphocytes in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(12): 3763-3770. DOI: 10.1245/s10434-017-5796-4.
- [62] CHEN K, ZHU Z, ZHANG N, et al. Tumor-Infiltrating CD4+ Lymphocytes Predict a Favorable Survival in Patients with Operable Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 4619-4632. DOI: 10.12659/msm.904154.
- [63] NISHIMURA J, TANAKA H, YAMAKOSHI Y, et al. Impact of tumor-infiltrating LAMP-3 dendritic cells on the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Esophagus*, 2019, 16(4): 333-344. DOI: 10.1007/s10388-019-00669-w.
- [64] HAO J, LI M, ZHANG T, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes differs depending on lymphocyte subsets in esophageal squamous cell carcinoma: an updated meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:614-625. DOI: 10.3389/fonc.2020.00614.
- [65] SCHMID P, SALGADO R, PARK Y H, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(5): 569-581. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.01.072.
- [66] HURKMANS D P, KUIPERS M E, SMIT J, et al. Tumor mutational load, CD8(+) T cells, expression of PD-L1 and HLA class I to guide immunotherapy decisions in NSCLC patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(5): 771-777. DOI: 10.1007/s00262-020-02506-x.
- [67] HONG Y and DING Z Y. PD-1 inhibitors in the advanced esophageal cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1418-1425. DOI: 10.3389/fphar.2019.01418.
- [68] KUDO T, HAMAMOTO Y, KATO K, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 631-639. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30181-X.
- [69] KATO K, CHO B C, TAKAHASHI M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): 1506-1517. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6.
- [70] SHAH M A, KOJIMA T, HOCHHAUSER D, et al. 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[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(4): 546-550. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5441.
- [71] METGES J, FRANCOIS E, SHAH M, et al. The phase 3 KEYNOTE-181 study: pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (Suppl 4):130-130. DOI: 10.1093/annonc/mdz154.011.
- [72] CHEN J, LUO S, QIN S, et al. 760P - Pembrolizumab vs chemotherapy in patients with advanced/metastatic adenocarcinoma (AC) or squamous cell carcinoma (SCC) of the esophagus as second-line therapy: Analysis of the Chinese subgroup in KEYNOTE-181[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 5):294-294. DOI: 10.1093/annonc/mdz247.086.
- [73] HUANG J, XU B, MO H, et al. Safety, Activity, and biomarkers of SHR-1210, an Anti-PD-1 antibody, for patients with advanced esophageal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1296-1304. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2439.
- [74] HUANG J, XU J. Phase 3 study of camrelizumab vs chemotherapy for locally advanced/metastatic esophageal cancer: the ESCORT study[C/OL]. Beijing, 2019, 15 th OESO World Conference. [2020-3-10]. <http://www.oeso.org>.
- [75] HUANG J, XU J, CHEN Y, et al. 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[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6):832-842. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30110-8.
- [76] ZHANG B, QI L, WANG X, et al. Phase 2 study of camrelizumab (anti-PD-1 antibody) combined with apatinib and chemotherapy for the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Oncol*, 2019, 37(15\_Suppl): 4033-4033. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4033.

[收稿日期] 2020-03-05

[修回日期] 2020-08-24

[本文编辑] 韩丹