

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.12.009

· 综述 ·

食管癌免疫治疗研究进展

Research progress on immunotherapy for esophageal cancer

杨天硕 综述;李可心,单保恩 审阅(河北医科大学第四医院 科研中心,河北 石家庄 050011)

[摘要] 食管癌的发病率和死亡率均处于较高水平,严重威胁人类健康,其传统疗法的疗效较差,且目前尚无针对食管癌的特异性靶向药应用于临床。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。免疫治疗主要包括免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)、过继免疫细胞疗法、联合疗法和肿瘤疫苗疗法等。本文就免疫检查点抑制剂等免疫治疗方法在食管癌各线治疗中的临床和基础研究进行综述,并探讨食管癌相关生物标志物在肿瘤免疫治疗中的预测价值。

[关键词] 食管癌;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;联合治疗;生物标志物

[中图分类号] R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)12-1207-08

食管癌(esophageal cancer, EC)在我国的发病率和死亡率均位于恶性肿瘤第六位^[1]。2020年世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布全球最新癌症数据显示,全球新发食管癌病例数约为60.4万;因食管癌死亡人数达54.4万^[2]。食管癌分为鳞癌(esophageal squamous carcinoma, ESCC)和腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC),我国以ESCC为主,约占总体发病率的90%^[3]。多数食管癌患者早期症状不明显,发现时已经达到晚期且疾病进展迅速,患者术后长期存活率较低^[4]。对于早期食管癌患者而言,及时诊断并进行根治性手术可以在一定程度上有效控制癌症进展;而对于晚期患者来说,食管切除术是主要的手术方式,虽然微创食管切除术比传统食管切除术有一些优势,如降低住院死亡率、缩短住院时间、增强术后恢复等^[5],但单独进行传统和微创食管切除术整体预后依然较差,特别对于ESCC患者^[6]。化学治疗是晚期食管癌的传统治疗方法之一,常用的化疗药物有顺铂(cisplatin, CDDP)、氟尿嘧啶(flourouracil, 5-FU)、紫杉醇(Paclitaxel, PTX)、伊立替康和多西他赛等,或者这些药物的联用治疗。但相较于大多数实体肿瘤,食管癌对化疗药的敏感性更差。

肿瘤免疫治疗给食管癌等癌症患者带来了新的希望,近年来免疫治疗在基础研究和临床治疗方面均取得了突破性进展。目前癌症免疫治疗主要包括免疫检查点抑制剂、过继免疫细胞疗法和肿瘤疫苗等。本文就免疫治疗在食管癌各线治疗中的临床研究、免疫治疗联合其他方式治疗食管癌以及食管癌相关的生物标志物进行综述,为食管癌的免疫治疗研究提供参考。

1 免疫检查点抑制剂(ICI)

免疫检查点可阻止免疫系统激活,从而避免过度的免疫反应^[7]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)是一种针对T细胞表面的共抑制信号的癌症治疗策略,通过使免疫系统的制动机制失效而导致长期的抗肿瘤反应^[8]。近年来,大量临床研究表明,ICI可以提高缓解率并改善预后。程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)代表了两个主要的可靶向的免疫检查点。

1.1 PD-1/PD-L1 抑制剂

PD-1是免疫球蛋白B7-CD28的家族成员之一,作为一种共调节分子,在T细胞、B细胞、单核细胞和NK细胞表面表达^[9]。PD-L1是PD-1的主要配体,在包括食管癌在内的多种恶性肿瘤中高表达,与PD-1结合可以激活PD-1信号通路,导致T细胞功能的抑制和肿瘤免疫逃逸^[10]。因此,PD-1/PD-L1抑制剂可以增强肿瘤的免疫反应。

1.1.1 三线及后线治疗 ATTRACTION-1研究是一项开放性、多中心的II期研究,对既往接受化疗药物

[基金项目] 河北省财政厅重大专项资助项目(No.310103040850);省政府资助省级医学优秀人才资助项目(团队)(No.2020397)。Project supported by the Hebei Provincial Department of Finance Major Special Project (No. 310103040850), and the Provincial Government Funded Provincial Medical Excellence Project (team) (No.2020397)

[作者简介] 杨天硕(1999—),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗研究,E-mail:yangtianshuo6677@163.com

[通信作者] 单保恩(SHAN baoen, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤的免疫治疗研究,E-mail:shanbaoen@163.com

失败或不可耐受的晚期食管癌患者给予纳武利尤单抗(nivolumab)。2017年公布的研究结果显示客观缓解率(objective response rate, ORR)为22%,中位总生存期(overall survival, OS)和中位无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为10.8个月和1.5个月^[11]。这个结果证实了nivolumab三线及以上治疗晚期ESCC良好的活性和可控的安全性。ATTRACTION-2试验研究了nivolumab用于与PD-1表达无关的晚期胃食管结合部(gastroesophageal junction, GEJ)患者的治疗^[12]。结果显示,与安慰剂组相比,nivolumab治疗的患者总缓解率为11.2%且总生存期改善(中位OS 5.3 vs 4.1个月)。一年后,接受nivolumab治疗的患者中有26.2%仍然存活,而接受安慰剂治疗的患者中仅有10.9%存活。基于以上结果,nivolumab获批用于GEJ的三线治疗并成为新标准。

2018年,KEYNOTE-028研究^[13]显示,在三线接受帕博利珠单抗(pembrolizumab)治疗后总体患者的ORR达30%,中位OS为7个月,中位PFS为1.8个月。KEYNOTE-180是一项多中心的II期试验,对于ECOG评分0~1的ESCC患者给予单药pembrolizumab治疗。结果^[14]显示,ORR为9.9%,其中ESCC和EAC分别为14.3%和5.2%;中位PFS为2.0个月,中位OS为5.8个月。各亚组的PFS相似,而ESCC患者和PD-L1阳性患者的OS较高。该项研究进一步显示了pembrolizumab作为三线治疗晚期食管癌的疗效和安全性。

1.1.2 二线治疗 鉴于KEYNOTE-180研究中pembrolizumab在三线治疗的良好抗肿瘤效应,2019年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)公布了一项III期KEYNOTE-181研究。结果^[15]显示,在PD-L1联合阳性评分(Combined positive score, CPS)≥10的患者中,pembrolizumab组的中位OS为9.3个月,而化疗组为6.7个月,两组的PFS无显著差异。亚组分析发现亚裔患者更能从pembrolizumab治疗中获益。基于以上研究,2019年欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)大会上进一步报道了中国人数据,CPS≥10 ESCC患者中位OS较化疗组延长2.8个月。ATTRACTION-3研究结果^[16-17]显示,无论患者PD-L1表达水平如何,nivolumab组均能改善患者OS达2.5个月,死亡风险降低23%。因此,2020年《CSCO食管癌诊疗指南》将pembrolizumab和nivolumab分别列为二线治疗的I级和II级推荐。

卡瑞利珠单抗(camrelizumab)和信迪利单抗(sintilimab)推动了国产PD-1在食管癌二线治疗的进程。一项关于camrelizumab的研究作为首个国产治

疗证据证实了其对ESCC的有效性。研究纳入疾病进展或复发的ESCC患者,结果^[18]显示,PFS为3.6个月,ORR为33.3%,疾病控制率(Disease control rates, DCR)为56.7%。2019年ASCO年会公布的ESCORT研究结果^[19]表明,与化疗组相比,camrelizumab可显著延长患者中位OS(8.3 vs 6.2个月),提高患者ORR(20.2% vs 6.4%),降低死亡风险接近30%。亚组分析显示,无论PD-L1表达状态如何,相比于化疗,患者都可以从camrelizumab治疗中获益。此研究探讨了camrelizumab在晚期或转移性中国ESCC二线治疗中的价值,堪称中国ESCC免疫治疗的里程碑研究。凭借显著的生存获益,camrelizumab获得了CSCO ESCC二线治疗的I级推荐。2020年ASCO年会上公布了II期ORIENT-2的研究^[20]结果显示,sintilimab组和化疗组的中位OS分别为7.2和6.2个月,ORR为12.6%和6.3%。虽然还需要进一步的研究,但是未来sintilimab有望获得更多适应症的批准。

针对PD-L1单抗在食管癌的二线免疫治疗也作了相应探索。Avelumab是一种抗PD-L1 IgG1的单克隆抗体。JAVELIN实体肿瘤Ib期研究结果^[21-22]显示,ORR为6.7%,1 L-mn和2 L亚组的中位PFS分别为2.8和1.4个月,中位OS分别为11.1和6.6个月。Avelumab在GEJC患者中显示出临床活性和可接受的安全性。

1.1.3 一线治疗 目前,免疫治疗在食管癌一线治疗的安全性和疗效尚缺乏循证医学证据。ONO-4538是一项II期临床研究,旨在研究nivolumab对氟嘧啶类、铂类和紫杉类化疗难治性或不耐受的晚期ESCC患者的疗效^[11-12]。结果显示,OS为10.8个月,PFS为2.8个月,表明nivolumab可能是标准疗法难治或不耐受的晚期ESCC患者的一种潜在治疗选择。现阶段,针对PD-1/PD-L1抑制剂单药一线治疗食管癌的研究较少,还需要进一步研究。

1.2 CTLA-4抑制剂

CTLA-4是T细胞上的跨膜受体,与CD80或CD86结合从而抑制T细胞的激活和增殖^[23]。目前,靶向CTLA4的抗体广泛应用于多种肿瘤治疗中。

1.2.1 Ipilimumab Ipilimumab是一种抗CTLA-4的全人源化IgG2抗体,其作用机制是协助人体免疫系统识别、瞄准并攻击癌细胞,FDA于2011年批准其用于晚期黑色素瘤的治疗。一项II期研究显示,ipilimumab组的PFS为2.72个月,OS为12.7个月,最佳支持治疗(best supportive care, BSC)组分别为4.90个月和12.1个月^[24]。尽管10 mg/kg的ipilimumab是可控的,但与BSC相比,它并没有改善免疫相关的PFS(irPFS)。

CheckMate-032 试验证实了 ipilimumab 和 nivolumab 联合治疗晚期胃食管癌的安全性和有效性^[25]。在 CheckMate-648 中,与单独化疗(氟尿嘧啶+顺铂)相比,nivolumab 与 ipilimumab 联用能显著延长患者的 OS。不过在肿瘤表达 PD-L1 的患者中,这一组合疗法并未达到 PFS 的主要终点,具体结果将在之后公布。

1.2.2 Tremelimumab Tremelimumab 已在多种肿瘤中进行实验,其对晚期食管癌也有一定的抗肿瘤作用。一项 II 期临床试验分析了 tremelimumab 在一线治疗失败的转移性上消化道癌患者中的疗效、安全性和免疫活性^[26]。结果显示,中位 OS 为 4.83 个月,且耐受性可接受。此外,一项研究^[27]表明,CTLA-4 抑制剂联合抗原靶向治疗可能是食管癌的治疗策略,但这还需要进一步研究。

2 过继免疫细胞疗法

过继免疫细胞疗法在癌症治疗中蓬勃发展,其发挥有效性依赖于免疫系统的组成部分,如抗体、树突状细胞和 T 淋巴细胞等。近年来,T 细胞受体嵌合 T 细胞(T-cell receptor-engineered T cell, TCR-T)的应用较为广泛,DC 疫苗疗法和嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)的研究进展较快。

2.1 TCR-T 免疫疗法

一项临床试验针对 MAGE-A4 表达的食管癌复发患者进行了 TCR 基因转导 T 细胞移植^[28]。结果显示,持续存在的 TCR 转导 T 细胞保持了体内抗原特异性肿瘤反应性,但是 TCR-T 的持续存在与疗效无关。另外,研究者评估了 MHC-II 类分子和 HLA-DPB1*0401 限制性的 CD4⁺TCR-T 对转移性癌症患者的疗效,结果发现,一例食管癌患者体内 CD4⁺TCR-T 持续存在 4 个月^[29],表明使用基因工程表达 MHC-II 类限制性 TCR 靶向 MAGE-A3 的自体 CD4⁺T 细胞是安全有效的。

2.2 DC 疫苗

NARITA 等^[30]进行了 SART1 肽刺激单核细胞来源的树突状细胞(monocyte-derived dendritic cells, moDc)的体外研究,结果显示,moDc 具有诱导 SART1 肽特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的强大能力,针对 ESCC 晚期的 moDc 具有良好的免疫功能。另外,MATSUDA 等^[31]研究 10 例已经接受一线化疗的晚期食管癌患者对 wilms 肿瘤基因 1(Wilms tumor gene 1, WT1)肽刺激 DC 细胞并联合多西紫杉醇的免疫应答,其中 6 例患者出现了 WT1 特异性反应。这些结果在一定程度上

反应了 DC 疫苗对食管癌的有效性,但还需要进一步的临床多中心研究来证实。

2.3 CAR-T 免疫疗法

嵌合抗原受体(Chimeric Antigen Receptor, CAR)T 细胞是将病人的 T 细胞经过基因工程的合成受体转导,从而靶向针对癌症细胞表面抗原。近年来,在白血病和淋巴瘤患者中,采用靶向 CD19 的 T 细胞进行治疗取得了显著的临床效果,越来越多的临床试验开始采用 CAR-T 细胞治疗实体肿瘤^[32]。

一项最近的研究^[33]展示了靶向 HER2 的 CAR 对 HER2 过表达的 ESCC 的治疗效果。在体外,靶向 HER2 的 CAR-T 细胞能够有效识别并杀死 HER2 阳性的肿瘤细胞;在体内,肿瘤内注射靶向 HER2 的 CAR-T 细胞可以显著抑制 BALB/c 裸鼠模型的 ESCC,而注射靶向 CD19 的 CAR-T 细胞并不影响肿瘤的生长模式。该研究表明,靶向 HER2 的 CAR-T 细胞在治疗 HER2 阳性食管癌方面存在很好的免疫治疗潜力。

但是,到目前为止,几乎没有 CAR-T 治疗 ESCC 的临床注册试验,因此其临床有效性和安全性有待进一步研究。

3 免疫治疗联合其他方式治疗食管癌

由于食管癌中复杂的免疫逃避机制,ICI 单药治疗的临床疗效相当有限,而免疫治疗与化疗和放疗等结合有助于克服免疫抵抗。因此,联合免疫治疗策略可能使更多患者获益。

3.1 免疫治疗联合放疗

临床前研究的临床数据已经证明了放疗和免疫治疗之间存在协同效应^[34]。在小鼠模型中,放疗与 PD-1/PD-L1 抑制剂的联合治疗使肿瘤生长得到控制^[35]。一项新的 Ib 期临床研究显示出放疗联合 camrelizumab 对局部晚期 ESCC 可靠的安全性和抗肿瘤疗效,结果显示,中位 OS 和 PFS 分别为 16.7 个月和 11.7 个月^[36]。此外,KEYNOTE-975 研究是探索 pembrolizumab 联合同步放化疗对比同步放化疗治疗的 III 期研究,目前尚在入组中^[37]。根据欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Cancer, EORTC)的一项随机 II 期试验(NCT03437200)将很快开始招募,以评估最终放化疗与 nivolumab±ipilimumab 联合应用于不能手术的 EC 患者的可行性^[38]。目前也在进行探索新辅助放化疗联合免疫疗法的几项其他临床研究(NCT03064490、NCT02730546、NCT02735239、NCT02962063、NCT03044613 和 NCT03278626)。

3.2 免疫治疗联合化疗

虽然化疗可以在疾病的急性期实现肿瘤转归,

但由于耐药性或存在化疗耐药的癌症干细胞,单靠化疗可能无法完全控制癌症的进展^[39]。根据目前的研究,在免疫治疗中加入化疗药物,可以刺激宿主产生长期有效的肿瘤抗原特异性T淋巴细胞,协同优化抗肿瘤效果^[40]。在KEYNOTE-059(NCT02335411)实验中,pembrolizumab与化疗(顺铂加5-FU)联合治疗与pembrolizumab单药治疗相比,ORR为(60 vs 25.8)%,中位PFS为(6.6 vs 3.3)个月,中位OS为(13.8 vs 0.7)个月^[41]。在KEYNOTE-590的随机、双盲的III期临床研究中,pembrolizumab联合化疗在PD-L1 CPS \geq 10的ESCC患者中OS获益最为显著,OS达到了13.9个月,对照组仅为8.8个月;在整体人群中的中位OS为12.4个月,同样优于化疗组的9.8个月^[42-43]。基于以上结果,pembrolizumab联合化疗被FDA批准用于转移性或局部胃癌或食管腺癌(GC/GEJ)一线治疗,并被收录为NCCN临床实践指南,这标志着食管癌免疫治疗实现了从后线到晚期一线突破性进展。

CheckMate 577(NCT02743494)是一项安慰剂对照的III期临床试验,评估了nivolumab作为食管癌或GEJ患者的辅助治疗的疗效。研究发现,nivolumab组中位无病生存期(disease-free survival,DFS)为22.4个月,而安慰剂组仅为11.0个月,且ESCC患者较EAC患者获益更明显^[44]。CheckMate-648作为一项大型随机III期对照研究,目的是评估与单独化疗(氟尿嘧啶+顺铂)相比,nivolumab+化疗(O+Chemo)用于晚期不可切除或转移性ESCC中的疗效。

国产ICI在食管癌联合治疗中的应用有了新探索。在一项I期实验中,Camrelizumab(SHR-1210)在晚期/转移性GEJ中表现出显著疗效^[45]。随后,2019 CSCO进行的camrelizumab联合阿帕替尼和化疗一线治疗晚期ESCC的开放性II期研究(NCT03603756)的结果显示,在29例患者中ORR达80.0%,中位PFS和OS分别为6.85个月和19.43个月^[46]。另一项针对晚期食管癌患者的RATIONALE-205临床研究显示tislelizumab联合化疗在ESCC中的ORR为46.7%,中位PFS为10.4个月,12个月OS率可达50%^[47]。JUPITER-06研究^[48]是一项随机、安慰剂对照的III期临床研究,旨在比较特瑞普利单抗(Toripalimab)联合紫杉醇/顺铂与安慰剂联合紫杉醇/顺铂在晚期ESCC的一线治疗的疗效和安全性。与单纯化疗相比,toripalimab联合紫杉醇/顺铂一线治疗,可显著延长晚期ESCC患者的PFS和OS。

在一项多中心的研究中,抗PD-L1抑制剂SHR-1316联合脂质体伊立替康和5-氟尿嘧啶被用于晚期ESCC患者一线治疗。结果^[49]显示,ORR为52.2%,中

位PFS为8.5个月,中位OS为11.6个月。因此,SHR-1316联合脂质体伊立替康和5-氟尿嘧啶可能成为不可切除的局部晚期或远处转移性ESCC患者的新的第一线治疗方法。

4 肿瘤疫苗疗法

癌症疫苗疗法能够根除肿瘤细胞的特异性T细胞,其作用机制是增强宿主对癌症抗原的免疫应答^[50]。肿瘤相关性抗原(tumor-associated antigen, TAA)和特异性抗原可被用来设计用于EC免疫治疗的多肽疫苗。在TAA中,基于TTK和NY-ESO-1的肽疫苗已被用于ESCC的临床试验^[51]。现阶段,大量癌症疫苗的临床试验结果表明,ESCC患者接种多肽能够诱导HLA-A*2402依赖的临床反应^[52-53]。

基于CHP抗原蛋白纳米颗粒的癌症疫苗用于食管癌的研究一直在进行中^[54]。一项针对晚期或者复发性食管癌患者的I期临床试验使用CHP和NY-ESO-1蛋白(CHP-NY-ESO-1)疫苗纳米复合物,结果^[55]显示,200 μ g剂量的NY-ESO-1蛋白比100 μ g剂量的NY-ESO-1蛋白能更有效地诱导免疫应答,从而提高存活率。KAGEYAMA等^[28]对表达MAGE-A4的复发ESCC患者接受MAGE-A4肽疫苗的疗效进行研究,结果^[50]表明,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。研究^[56]表明,CPV S-588410成功诱导了食管癌患者肿瘤组织的免疫应答。

另外,近期一项研究^[57]表明,单药癌症疫苗可能会受到肿瘤微环境中的抑制机制的阻碍,而适当的免疫佐剂与癌症疫苗联合使用时可能会克服这种抑制。该研究显示,多聚ICLC免疫佐剂与CHP-NY-ESO-1疫苗联合应用可以诱导较强的抗体免疫应答和安全性。这些结果为未来的临床试验提供了依据。

5 生物标志物在肿瘤免疫治疗中的预测价值

随着精准医疗领域的不断发展,明确行之有效的生物标志物是未来的大方向。现阶段用于评估对免疫治疗是否有良好反应的生物标志物主要包括PD-L1表达、肿瘤突变负荷(tumor mutant burden, TMB)和微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)等。

5.1 PD-L1表达水平

PD-L1表达水平的评价标准包括CPS、肿瘤比例评分(tumor proportion score, TPS)、国际预后评分(international prognostic score, IPS)等。在CheckMate032研究中,PD-L1阳性患者的ORR较阴性患者

更高(27% vs 12%),且CPS与ORR的相关性比TPS高^[25]。但PD-L1作为标志物预测免疫治疗疗效也存在一定的局限性,如PD-L1在肿瘤中的动态变化、表达异质性以及缺乏过表达的标准定义等^[58-59]。KANG等^[12]曾报道了nivolumab治疗晚期GEJ癌症患者的生存获益。同时,在camrelizumab治疗中国ESCC患者的试验中,PD-L1表达水平作为ESCC的预测生物标志物的有效性还不能确定^[18]。因此PD-L1是否可以作为有价值的预测食管癌免疫治疗效果的生物标志物有待进一步研究。

5.2 肿瘤突变负荷(Tumor mutant burden, TMB)

TMB是测序DNA非同义体细胞基因突变(Mb)的数量,较高TMB的肿瘤可能产生更多的新抗原,诱导特异性T细胞反应,并进一步增强抗肿瘤免疫^[60]。高TMB与黑色素瘤和非小细胞肺癌患者ICI的临床获益相关^[61-62]。有研究^[63]证实了TMB与患者治疗结果的联系,在该研究中,中位TMB为5.6,PD-L1阳性患者中位TMB为6.1,PD-L1阴性患者中位TMB为3.7。TMB每增加1个单位,就与PFS和OS的改善相关。也有研究^[64]表明TMB在食管癌中的表达尚不清楚,在I b/II期NCT02915432试验中,难以耐受化疗的食管胃癌(esophagogastric cancer, EGC)患者接受toripalimab治疗,11例(23.4%)高TMB(≥ 12 Mutations/Mb)的患者在ORR或OS方面没有显著优势。因此需要更多的研究来判断TMB在食管癌患者中的作用。

5.3 错配修复基因/微卫星不稳定性(dMMR/MSI)

错配修复基因是指在DNA复制过程中取代错误合并的核苷酸的基因^[58]。缺陷DNA错配修复(dMMR)意味着这些基因缺失,并在DNA中产生大量短重复序列(微卫星)和更多的肿瘤特异性突变(高TMB)^[65]。MSI可以分为高(MSI-H)、低(MSI-L)和稳定(MS-S)。NCCN指南推荐pembrolizumab作为包括食管癌在内的MSI-H或dMMR实体肿瘤的二线或后续治疗药物^[66]。虽然dMMR或MSI-H是PD-1/PD-L1抑制剂的预测生物标志物,但其更多地出现在胃癌中,仅发生在约8%的食管癌患者中^[65]。

除上述已经发现的生物标志物,目前也有许多不同的有预测价值的生物标志物在研究中。试验NCT02915432分析了接受toripalimab治疗的EGC患者染色体11q13区域的扩增情况^[64]。48%(24/50)的患者出现11q13扩增,导致相应基因mRNA表达升高,没有11q13扩增的患者的ORR(30.8 vs 4.2%)和中位PFS(3.7 vs 2.0个月)更好。在另一项关于camrelizumab的试验中,乳酸脱氢酶(LDH)升高的ESCC患者比LDH正常的患者有较低的肿瘤缓解率

($P=0.02$)和总生存率($P<0.0001$)以及较短的无进展期($P=0.002$)^[66]。从目前的研究来看,单一生物标志物的预测作用有限,未来研究者可能考虑多种生物标志物联合预测免疫治疗的疗效。

6 总结和展望

综上所述,免疫治疗给晚期食管癌患者带来了显著的生存获益,并表现出较高的安全性,显著改善了患者生活质量,突破了手术、放化疗和靶向治疗等传统治疗的限制,逐渐成为晚期食管癌治疗的新选择。

虽然ICI单药在食管癌一线治疗的进程有限,但与其他疗法相结合时已显示出改变晚期患者一线治疗模式的巨大潜力。因此,目前的重点研究方向在于寻求新的免疫治疗靶点、优化免疫组合方案和确定ICI疗法的最佳预测生物标志物,并探讨有效的联合治疗模式,为食管癌患者的治疗策略增加新选择,使更多患者获得生活质量和生存时间的双重获益。

[参考文献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-32. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [3] LIANG H, FAN J H, QIAO Y L. Epidemiology, etiology, and prevention of esophageal squamous cell carcinoma in China[J]. Cancer Biol Med, 2017, 14(1): 33-41. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0093.
- [4] SOHDA M, KUWANO H. Current status and future prospects for esophageal cancer treatment[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 23(1): 1-11. DOI:10.5761/atcs.ra.16-00162.
- [5] YIBULAYIN W, ABULIZI S, LV H, et al. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1): 304. DOI:10.1186/s12957-016-1062-7.
- [6] SHAH M A, KENNEDY E B, CATENACCI D V, et al. Treatment of locally advanced esophageal carcinoma: ASCO guideline[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(23): 2677-2694. DOI:10.1200/JCO.20.00866.
- [7] VRÁNA D, MATZENAUER M, NEORAL Č, et al. From tumor immunology to immunotherapy in gastric and esophageal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2018, 20(1):13. DOI:10.3390/ijms20010013.
- [8] SIMSEK M, TEKIN S B, BILICI M. Immunological agents used in cancer treatment[J]. Eurasian J Med, 2019, 51(1): 90-94. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2018.18194.
- [9] ALSAAB H O, SAU S, ALZHRANI R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 561. DOI:10.3389/fphar.2017.00561.

- [10] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-64. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [11] 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.
- [12] KANG Y K, BOKU N, SATOH T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461-2471. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
- [13] DOI T, PIHA-PAUL S A, JALAL S I, et al. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(1): 61-67. DOI:10.1200/JCO.2017.74.9846.
- [14] 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.
- [15] KOJIMA T, SHAH M, MURO K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(35): 4138-4148. DOI:10.1200/JCO.20.01888.
- [16] 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.
- [17] XING W, ZHAO L, FU X, et al. A phase II, single-centre trial of neoadjuvant toripalimab plus chemotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(11): 6861-6867. DOI:10.21037/jtd-20-2198.
- [18] 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.
- [19] 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 (ESCOR): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 832-842. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30110-8.
- [20] ZHANG L, MAI W, JIANG W, et al. Sintilimab: A Promising Anti-Tumor PD-1 Antibody[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 594558. DOI: 10.3389/fonc.2020.594558.
- [21] CHUNG H C, ARKENAU H T, LEE J, et al. Avelumab (anti-PD-L1) as first-line switch-maintenance or second-line therapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 30. DOI:10.1186/s40425-019-0508-1.
- [22] DOI T, IWASA S, MURO K, et al. Phase 1 trial of avelumab (anti-PD-L1) in Japanese patients with advanced solid tumors, including dose expansion in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer: the JAVELIN Solid Tumor JPN trial[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 817-827. DOI:10.1007/s10120-018-0903-1.
- [23] REDMAN J M, GIBNEY G T, Atkins M B. Advances in immunotherapy for melanoma[J]. *BMC Med*, 2016, 14: 20. DOI: 10.1186/s12916-016-0571-0.
- [24] BANG Y J, CHO J Y, KIM Y H, et al. Efficacy of sequential ipilimumab monotherapy versus best supportive care for unresectable locally advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5671-5678. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0025.
- [25] JANJIGIAN Y Y, BENDELL J, CALVO E, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28): 2836-2844. DOI:10.1200/JCO.2017.76.6212.
- [26] RALPH C, ELKORD E, BURT D J, et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5): 1662-1672. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2870.
- [27] TANAKA T, NAKAMURA J, NOSHIRO H. Promising immunotherapies for esophageal cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(6): 723-733. DOI:10.1080/14712598.2017.1315404.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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/ijo.2015.2846.
- [31] 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.
- [32] KIESGEN S, CHICAYBAM L, CHINTALA N K, et al. Chimeric antigen receptor (car) T-cell therapy for thoracic malignancies[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(1): 16-26. DOI:10.1016/j.jtho.2017.10.001.
- [33] YU F, WANG X, SHI H, et al. Development of chimeric antigen receptor-modified T cells for the treatment of esophageal cancer[J]. *Tumori*, 2021, 107(4): 341-352. DOI:10.1177/0300891620960223.
- [34] TWYMAN-SAINT VICTOR C, RECH A J, MAITY A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 373-377. DOI:10.1038/nature14292.
- [35] SHARABI A B, NIRSCHL C J, KOCHER C M, et al. Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune responses via cross-presentation of tumor antigen [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(4): 345-55. DOI: 10.1158/2326-

- 6066.CIR-14-0196.
- [36] ZHANG W, YAN C, GAO X, et al. Safety and feasibility of radiotherapy plus camrelizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *Oncologist*, 2021, 26(7): e1110-e1124[2021-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893689/>. DOI:10.1002/onco.13797.
- [37] SHAH M A, BENNOUNA J, DOI T, et al. KEYNOTE-975 study design: a Phase III study of definitive chemoradiotherapy plus pembrolizumab in patients with esophageal carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(10): 1143-1153. DOI:10.2217/fon-2020-0969.
- [38] SCHIZAS D, CHARALAMPAKIS N, KOLE C, et al. Immunotherapy for esophageal cancer: a 2019 update[J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(3): 203-218. DOI:10.2217/imt-2019-0153.
- [39] WANG H, XUAN T T, CHEN Y, et al. Investigative therapy for advanced esophageal cancer using the option for combined immunotherapy and chemotherapy[J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(10): 697-703. DOI:10.2217/imt-2020-0063.
- [40] EMENS L A, MIDDLETON G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(5): 436-43. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-15-0064.
- [41] BANG Y J, KANG Y K, CATENACCI D V, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 828-837. DOI:10.1007/s10120-018-00909-5.
- [42] KATO K, SHAH M A, ENZINGER P, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(10): 1057-1066. DOI:10.2217/fon-2018-0609.
- [43] HÖGNER A, THUSS-PATIENCE P. Immune checkpoint inhibition in oesophago-gastric carcinoma[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(2): 151. DOI:10.3390/ph14020151.
- [44] KELLY R J, AJANI J A, KUZDZAL J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13): 1191-1203. DOI:10.1056/NEJMoa2032125.
- [45] PENG Z, WEI J, WANG F, et al. Camrelizumab Combined with Chemotherapy Followed by Camrelizumab plus Apatinib as First-line Therapy for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11): 3069-3078. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4691.
- [46] ZHANG B, QI L, WANG X, et al. Phase II clinical trial using camrelizumab combined with apatinib and chemotherapy as the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(12): 711-720. DOI: 10.1002/cac2.12119.
- [47] XU J, BAI Y, XU N, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma and gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17): 4542-4550. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3561.
- [48] Rui-Hua Xu, et al. JUPITER-06: A randomized, double-blind, phase III study of toripalimab versus placebo in combination with first-line chemotherapy for treatment naive advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *ESMO 2021*, Sep 16-22. Abstract 1373MO.
- [49] MU L, SONG Y, ZHAO K, et al. SHR-1316, an anti-PD-L1 antibody, plus chemotherapy as the first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A multicentre, phase 2 study [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(9): 1373-1381. DOI: 10.1111/1759-7714.13913.
- [50] DAIKO H, MARAFIOTI T, FUJIWARA T, et al. Exploratory open-label clinical study to determine the S-588410 cancer peptide vaccine-induced tumor-infiltrating lymphocytes and changes in the tumor microenvironment in esophageal cancer patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(11): 2247-2257. DOI: 10.1007/s00262-020-02619-3.
- [51] HUANG T X, FU L. The immune landscape of esophageal cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 79. DOI:10.1186/s40880-019-0427-z.
- [52] 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.
- [53] 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. DOI:10.1186/1479-5876-10-141.
- [54] AOKI M, UEDA S, NISHIKAWA H, et al. Antibody responses against NY-ESO-1 and HER2 antigens in patients vaccinated with combinations of cholesteryl pullulan (CHP)-NY-ESO-1 and CHP-HER2 with OK-432[J]. *Vaccine*, 2009, 27(49): 6854-6861. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.09.018.
- [55] KAGEYAMA S, WADA H, MURO K, et al. Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients[J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 246. DOI:10.1186/1479-5876-11-246.
- [56] Daiko H, Marafioti T, Fujiwara T, et al. Exploratory open-label clinical study to determine the S-588410 cancer peptide vaccine-induced tumor-infiltrating lymphocytes and changes in the tumor microenvironment in esophageal cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2020 Nov; 69(11): 2247-2257. doi: 10.1007/s00262-020-02619-3. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32500232; PMCID: PMC7568713.
- [57] ISHIKAWA T, KAGEYAMA S, MIYAHARA Y, et al. Safety and antibody immune response of CHP-NY-ESO-1 vaccine combined with poly-ICLC in advanced or recurrent esophageal cancer patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(11): 3081-3091. DOI: 10.1007/s00262-021-02892-w.
- [58] BELLESOEUR A, TOROSSIAN N, AMIGORENA S, et al. Advances in theranostic biomarkers for tumor immunotherapy[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2020, 56: 79-90. DOI:10.1016/j.cbpa.2020.02.005.
- [59] TOPALIAN S L, TAUBE J M, ANDERS R A, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(5): 275-287. DOI: 10.1038/nrc.2016.36.
- [60] YANG H, WANG K, WANG T, et al. The Combination Options and

- Predictive Biomarkers of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Esophageal Cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 300. DOI:10.3389/fonc.2020.00300.
- [61] SNYDER A, MAKAROV V, MERGHOUB T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2189-2199. DOI:10.1056/NEJMoa1406498.
- [62] RIZVI N A, HELLMANN M D, SNYDER A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124-128. DOI:10.1126/science.aaa1348.
- [63] GREALLY M, CHOU J F, CHATILA W K, et al. Clinical and molecular predictors of response to immune checkpoint inhibitors in patients with advanced esophagogastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(20): 6160-6169. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3603.
- [64] WANG F, REN C, ZHAO Q, et al. Association of frequent amplification of chromosome 11q13 in esophageal squamous cell cancer with clinical benefit to immune check point blockade[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 4036. DOI:10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4036.
- [65] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520. DOI:10.1056/NEJMoa1500596.
- [66] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(7): 855-883. DOI:10.6004/jnccn.2019.0033.
- [67] WANG X, ZHANG B, CHEN X, et al. Lactate dehydrogenase and baseline markers associated with clinical outcomes of advanced esophageal squamous cell carcinoma patients treated with camrelizumab (SHR-1210), a novel anti-PD-1 antibody[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(6): 1395-1401. DOI:10.1111/1759-7714.13083.

[收稿日期] 2021-05-21

[修回日期] 2021-10-23

[本文编辑] 王润蓓,阮芳铭