

晚期食管鳞癌免疫治疗的现状与未来方向

马晓露, 万明宇, 钱 炯, 沈 洁, 丁永锋, 陈肖予, 徐 农
(浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003)

摘 要:食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是消化道最具侵袭性的恶性肿瘤之一。我国 ESCC 的发病率和死亡率均处于全球前列, 总体生存率低。因此, 迫切需要新的治疗手段改善 ESCC 尤其是确诊为晚期患者的预后。近年来以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的免疫治疗在 ESCC 全身治疗领域取得了明显进展, 随着临床试验不断推进, 免疫治疗显现出巨大的应用前景。全文就晚期 ESCC 免疫治疗的现状及未来的方向作一综述。

关键词:食管鳞状细胞癌; 免疫治疗; 临床试验

中图分类号: R735.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2023)02-0138-10

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.02.A009

Current Status and Future Directions of Immunotherapy for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma

MA Xiao-lu, WAN Ming-yu, QIAN Jiong, SHEN Jie, DING Yong-feng, CHEN Xiao-yu, XU Nong

(The First Affiliated Hospital, Zhejiang University, School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Abstract: Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is one of the most invasive malignant tumors of the digestive tract, whose incidence and mortality rates in China are among the highest worldwide, and the overall survival rate is low. Therefore, it is an urgent need for new treatment methods to improve the prognosis of ESCC patients, especially those diagnosed with advanced disease. In recent years, immunotherapy represented by immune checkpoint inhibitors (ICIs) has made significant progress in the field of systemic treatment of ESCC. With the continued advancement of clinical trials, immunotherapy shows great application prospects. This article reviews the current status and future directions for immunotherapy in advanced ESCC.

Key words: esophageal squamous cell carcinoma; immunotherapy; clinical trials

食管癌是全球第 8 位最常见的恶性肿瘤, 死亡率居所有恶性肿瘤的第 6 位^[1-2]。我国食管癌发病率高, 每年新发病例和死亡病例均约占全球的一半以上^[3], 预计 2022 年我国大约有 323 600 人死于食管癌^[4]。与欧美国家以食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)为主的流行特征不同, 我国 90% 以上的食管癌病例为食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)。ESCC 与 EAC 在致病因素、发病机制和基因组的特征上均有显著的差异^[5]。在我国, ESCC 的高危因素除吸烟和饮酒外, 食用腌制食物和烫饮也与发病密切相关。ESCC 患者在确诊

时大多数已为晚期, 传统的治疗有手术、放疗和化疗, 综合治疗疗效已达平台, 靶向治疗疗效欠佳^[6], 晚期转移性 ESCC 的 5 年生存率仅 5%^[7-8], 总体预后较差。

近年来以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的免疫治疗取得了明显进展, 在抗肿瘤药物治疗中, 继细胞毒药物和靶向药物, 成为新的药物治疗领域。目前研究最为深入的 ICIs 包括 PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)抑制剂等。PD-1 抑制剂治疗晚期 ESCC, 从后线到一线的临床研究, 均显示出良好的抗肿瘤疗效, 提供了新的治疗策略并更新临床

收稿日期: 2022-12-09

通信作者: 徐 农, E-mail: nongxu@zju.edu.cn

实践(Figure 1)。PD-1 抑制剂的抗肿瘤机制主要利用自身的免疫系统,即通过阻断 PD-1/PD-L1 通路恢复 T 细胞的抗肿瘤活性,从而杀伤肿瘤细胞^[9]。目前,大量的临床试验探讨了 ICI 在晚期 ESCC 系统性治疗中的疗效及安全性,但复杂的研究设计、异质的入组人群和多变的分子标志物界定导致结果有一定的差异性。本文梳理了近年来晚期 ESCC 免疫治疗的临床试验和相关数据,分析具有预测免疫反应的分子标志物,并对最新指南加以解读,以期更好地指导临床实践。

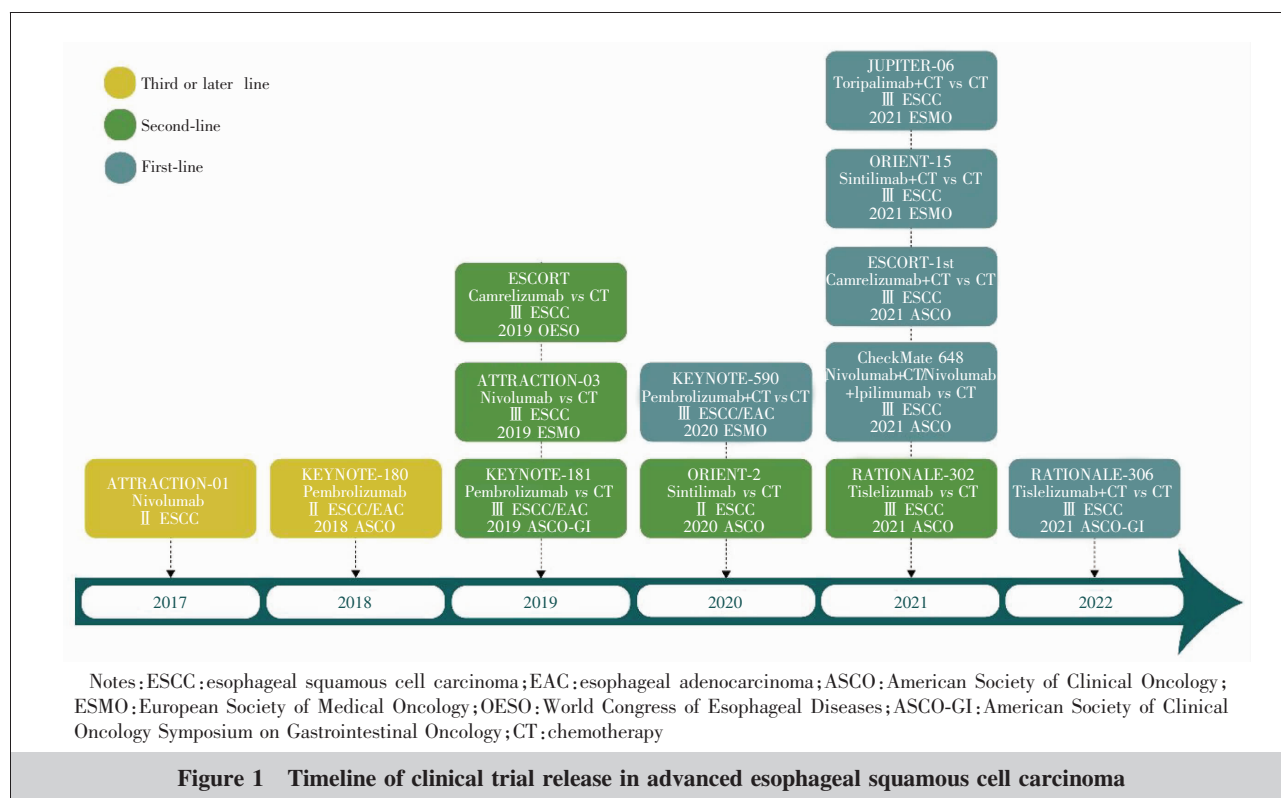
1 三线或后线治疗

纳武利尤单抗(Nivolumab)和帕博利珠单抗(Pembrolizumab)是最早上市的两款 PD-1 单抗。ATTRACTION-01 是一项评估纳武利尤单抗治疗既往接受过氟尿嘧啶类、铂类和紫杉烷类或化疗不耐受的晚期 ESCC 的疗效及安全性的多中心单臂 II 期临床研究^[10],入组的大部分患者接受过三线及以上治疗。在 64 例可评估的患者中,客观缓解率(objective response rate,ORR)为 17%,疾病控制率(disease control rate,DCR)为 42%,中位无进展生存期(pro-

gression-free survival,PFS)为 1.5 个月(95%CI:1.4~2.8 个月),3 级及以上治疗相关的不良事件(treatment-related adverse events,TRAEs)为 17%,显示出纳武利尤单抗良好的抗癌活性及可控的毒性。KEYNOTE-180 是一项全球性的、单臂、多中心的 II 期临床试验^[11],评估了帕博利珠单抗在三线或后线治疗晚期食管癌中的疗效及安全性,63 例 ESCC 亚组中,ORR 为 14%,DCR 为 40%,中位 PFS 为 2.1 个月(95%CI:2.0~2.4 个月),121 例晚期食管癌患者中 15 例(12%)发生 3~5 级的 TRAEs,提示帕博利珠单抗治疗晚期经治 ESCC 患者有一定的临床获益,且安全性良好。

2 二线治疗

基于 PD-1 单抗在三线或后线治疗中的疗效及安全性,食管癌免疫治疗的研究开始前移至二线治疗。KEYNOTE-181 是一项全球多中心的帕博利珠单抗单药对比化疗二线治疗晚期食管癌的 III 期随机对照试验(randomized controlled trial,RCT),入组约 63.9%(401 例)为 ESCC,EAC 占 36.1%(227 例)^[12-13]。结果显示,在 ESCC 亚组中,治疗组与对照组的中位



总生存期(overall survival, OS)分别为 8.2 个月和 7.1 个月, 死亡风险降低 22% (HR=0.78, 95%CI:0.63~0.96), 治疗组对比对照组 ORR 提高 1 倍以上 (16.7% vs 7.4%), PFS 并未获益。此外, 对于 PD-L1 联合阳性分数(combined positive score, CPS)≥10 的食管癌患者, 帕博利珠单抗显著延长 OS 2.6 个月 (中位: 9.3 个月 vs 6.7 个月, HR=0.69, 95%CI:0.52~0.93)。安全性方面, 在总体人群中, 帕博利珠单抗导致的 3~5 级 TRAEs 明显较化疗组减少 (18.2% vs 40.9%)。在随后公布的 KEYNOTE-181 中国亚组的数据^[14], 帕博利珠单抗组和化疗组分别有 60 例和 59 例 ESCC 患者, 治疗组显著降低 45% 的死亡风险 (中位 OS: 8.4 个月 vs 5.6 个月, HR=0.55, 95%CI: 0.37~0.83), 提示中国 ESCC 患者似乎更能从 PD-1 单抗治疗中获益。ATTRACTION-03 也是一项 III 期 RCT, 评估了纳武利尤单抗单药对比化疗二线治疗晚期 ESCC 的疗效和安全性^[15]。入组人群约 96% 为亚洲人群, 主要为日本、韩国及中国台湾地区的患者。结果表明纳武利尤单抗二线治疗可显著延长 OS 2.5 个月 (中位: 10.9 个月 vs 8.4 个月, HR=0.77, 95%CI: 0.62~0.96), 与化疗比较, 治疗组发生 3~5 级 TRAEs 在数量上更少 (18.2% vs 63.9%)。无论 PD-L1 表达情况, 免疫单药组均有 OS 获益。但是, 该研究并未显示 PFS 及 ORR 的获益。ESCORT 是一项比较了中国自主研发的 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab) 单药对比化疗二线治疗 ESCC 的 III 期 RCT^[16]。结果显示卡瑞利珠单抗显著降低了近 29% 的死亡风险, OS 延长 2.1 个月 (中位: 8.3 个月 vs 6.2 个月, HR=0.71, 95%CI: 0.57~0.87), ORR 提高了 13.8% (20.2% vs 6.4%), 免疫治疗组发生 3~5 级 TRAEs 同样有所减少 (19.3% vs 39.5%)。无论 PD-L1 表达情况, 卡瑞利珠单抗免疫治疗组的 OS 和 PFS 均有获益。尽管 ORIENT-2 是一项 II 期的 RCT^[17-18], 其比较了中国自主创新的 PD-1 抑制剂信迪利单抗 (Sintilimab) 单药对比化疗治疗对一线治疗进展的 ESCC, 也取得了较好的结果。信迪利单抗二线单药治疗对比化疗 OS 获得显著改善 (中位: 7.2 个月 vs 6.2 个月, HR=0.70, 95%CI: 0.50~0.97), 以及表现出更少的 3~5 级 TRAEs (20.2% vs 39.1%)。RATIONALE-302 评估了国产创新的 PD-1 抑制剂替雷利珠单抗 (Tislelizumab) 单药二线治疗 ESCC^[8], 在全球

11 个国家/地区进行, 亚洲人群约占 79.7%, 其他地区人群约占 20.3%。作为 III 期 RCT, 该试验是一项证明抗 PD-1 抗体在亚洲和北美/欧洲的 ESCC 人群中均能带来显著的生存益处的研究。替雷利珠单抗组显著延长 OS 2.3 个月 (中位: 8.6 个月 vs 6.3 个月, HR=0.70, 95%CI: 0.57~0.85), 治疗组与对照组 ORR 分别为 20.3% 和 9.8%, 3~5 级 TRAEs 的风险较化疗组显著减少 37% (18.8% vs 55.8%)。

免疫治疗在晚期 ESCC 的二线治疗研究中展现出较好的疗效, 主要表现为 OS 的获益 (中位: 7.2~10.9 个月), 对比化疗 OS 延长 1.0~2.5 个月。同时, 免疫治疗 (3~5 级 TRAEs: 18.2%~20.2%) 相较于化疗 (3~5 级 TRAEs: 39.1%~63.9%) 具有较低的毒性, 安全性良好, 二线免疫治疗晚期 ESCC 的临床试验的结果归纳见于表 1 (Table 1)。另外, 我国自主研发的 PD-1 抑制剂的研究结果与 KEYNOTE-181、ATTRACTION-03 研究结果相似, 单药 PD-1 抑制剂的综合疗效及安全性优于单药化疗, 增强在晚期 ESCC 一线治疗领域研究的信心, 同时为众多的中国 ESCC 患者提供了更多标准二线治疗的选择。

3 一线治疗

由于免疫治疗在二线治疗晚期食管癌取得了良好疗效, 推进了免疫联合化疗一线治疗的临床研究。KEYNOTE-590 研究为首项公布的全球多中心随机对照的免疫联合化疗一线治疗晚期食管癌的 III 期 RCT^[19], 比较了帕博利珠单抗联合氟尿嘧啶和顺铂 (FP) 对比单独化疗的疗效和安全性。其中 ESCC 患者共 548 例, 1:1 随机分配到实验组与对照组, 最终结果显示实验组显著降低 28% 的死亡风险 (中位 OS: 12.6 个月 vs 9.8 个月, HR=0.72, 95%CI: 0.60~0.88), OS 获益在 PD-L1 CPS≥10 的 ESCC 患者中更为显著 (中位: 13.9 个月 vs 8.8 个月, HR=0.57, 95%CI: 0.43~0.75)。另外, ESCC 实验组与对照组的中位 PFS 分别为 6.3 个月和 5.8 个月 (HR=0.65, 95%CI: 0.54~0.78), 实验组的 ORR 较对照组更优 (43.8% vs 31.0%)。随后公布的 KEYNOTE-590 中国队列的研究数据^[20], 在 ESCC 亚组, 实验组与对照组分别有 50 例和 54 例, 实验组显著降低 47% 的死亡风险 (HR=0.53, 95%CI: 0.34~0.85), 提示免疫治

Table 1 Summary of clinical trials of second-line and first-line immunotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma

Treatment	Stage	Research design	No. of patients	OS(m)		PFS(m)		ORR	3-5 Grade TRAEs
				mOS	HR(95%CI)	mPFS	HR(95%CI)		
Second-line									
KEYNOTE-181(ESCC)	III	Pembrolizumab vs CT	198 vs 203	8.2 vs 7.1	0.78(0.63~0.96)	2.2 vs 3.1	0.92(0.75~1.13)	16.7% vs 7.4%	-
ATTRACTION-03	III	Nivolumab vs CT	210 vs 209	10.9 vs 8.4	0.77(0.62~0.96)	1.7 vs 3.4	1.08(0.87~1.34)	19.3% vs 21.5%	18.2% vs 63.9%
ESCORT	III	Camrelizumab vs CT	228 vs 220	8.3 vs 6.2	0.71(0.57~0.87)	1.9 vs 1.9	0.69(0.56~0.86)	20.2% vs 6.4%	19.3% vs 39.5%
ORIENT-2	II	Sintilimab vs CT	95 vs 95	7.2 vs 6.2	0.70(0.50~0.97)	1.6 vs 2.9	1.00(0.72~1.39)	12.6% vs 6.3%	20.2% vs 39.1%
RATIONALE-302	III	Tislelizumab vs CT	256 vs 256	8.6 vs 6.3	0.70(0.57~0.85)	1.6 vs 2.1	0.83(0.67~1.01)	20.3% vs 9.8%	18.8% vs 55.8%
First-line									
KEYNOTE-590(ESCC)	III	Pembrolizumab+CT vs CT	274 vs 274	12.6 vs 9.8	0.72(0.60~0.88)	6.3 vs 5.8	0.65(0.54~0.78)	43.8% vs 31.0%	-
CheckMate 648	III	Nivolumab+CT vs CT	321 vs 324	13.2 vs 10.7	0.74(0.61~0.89)	5.8 vs 5.6	0.81(0.64~1.04)	47.3% vs 26.9%	49.0% vs 37.5%
CheckMate 648	III	Nivolumab+Ipilimumab vs CT	325 vs 324	12.7 vs 10.7	0.78(0.65~0.94)	2.9 vs 5.6	1.26(1.04~1.52)	27.7% vs 26.9%	34.2% vs 37.5%
ESCORT-1st	III	Camrelizumab+CT vs CT	298 vs 298	15.3 vs 12.0	0.70(0.56~0.88)	6.9 vs 5.6	0.56(0.46~0.68)	72.1% vs 62.1%	63.4% vs 67.7%
ORIENT-15	III	Sintilimab+CT vs CT	327 vs 332	16.7 vs 12.5	0.63(0.51~0.78)	7.2 vs 5.7	0.56(0.46~0.68)	66.1% vs 45.5%	59.9% vs 54.5%
JUPITER-06	III	Toripalimab+CT vs CT	257 vs 257	17.0 vs 11.0	0.58(0.43~0.78)	5.7 vs 5.5	0.58(0.46~0.74)	69.3% vs 52.1%	64.6% vs 56.0%
RATIONALE-306	III	Tislelizumab+CT vs CT	326 vs 323	17.2 vs 10.6	0.66(0.54~0.80)	7.3 vs 5.6	0.62(0.52~0.75)	63.5% vs 42.4%	66.7% vs 64.5%

Notes: OS: overall survival; HR: hazard ratio; PFS: progression-free survival; ORR: objective response rate; TRAEs: treatment-related adverse events; ESCC: esophageal squamous cell carcinoma; CT: chemotherapy

疗在中国人群中似乎显示出更好的疗效。

CheckMate 648 研究是一项旨在评估纳武利尤单抗联合 FP 方案或联合伊匹木单抗 (Ipilimumab, CTLA-4 抑制剂) 对比 FP 方案一线治疗晚期 ESCC 的 III 期 RCT^[21]。随机 1:1:1 入组至免疫联合化疗组、免疫联合免疫组和单纯化疗组。各组亚洲人群约占 70%, 非亚洲人群约占 30%, PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数 (tumor positive score, TPS) $\geq 1\%$ 约占 49%, PD-L1 TPS $< 1\%$ 约占 51%。结果显示, 对比单化疗组, 免疫联合化疗组在总体人群中 OS 的获益 (HR=0.74, 95%CI: 0.61~0.89; HR=0.54, 95%CI: 0.42~0.71), 但是在 PD-L1 TPS $< 1\%$ 人群中 OS 并未获益 (HR=0.98, 95%CI: 0.76~1.28)。同时, 在总体人群中, 免疫联合化疗组的 ORR 较化疗组提高了 20.4% (47.3% vs 26.9%), 几乎翻一倍, 任何级别的 TRAEs 较化疗组增加 5.3% (95.8% vs 90.5%), 3~5 级的 TRAEs 增加 11.5% (49.0% vs 37.5%)。另外, 双免疫组相较于化疗组在总体人群和 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 均可见到 OS 的获益 (HR=0.78, 95%CI: 0.65~0.94; HR=0.63, 95%CI: 0.48~0.82), 在 PD-L1 TPS $< 1\%$ 人群中 OS 也并未获益 (HR=0.96, 95%CI: 0.74~1.25)。总体人群中, 双免疫组对比化疗组 ORR 相似 (27.7% vs 26.9%), 3~5 级的 TRAEs 略有下降 (34.2% vs 37.5%)。

ESCORT-1st 研究是在中国 60 家医院开展的针对对于 ESCC 一线化疗联合免疫治疗的 III 期 RCT^[22], 治疗方案是卡瑞利珠单抗联合顺铂和紫杉醇 (TP) 方案对比安慰剂联合 TP 方案, 该化疗组合在中国更为普遍。结果显示, 免疫联合化疗组 OS 较化疗组延长 3.3 个月 (中位: 15.3 个月 vs 12.0 个月, HR=0.70, 95%CI: 0.56~0.88), ORR 提高 10% (72.1% vs 62.1%), 中位 PFS 也显著延长 (6.9 个月 vs 5.6 个月, HR=0.56, 95%CI: 0.46~0.68), 任何级别的 TRAEs 两组在数量上大致相似, 联合组最常见的 TRAE 是反应性毛细血管内皮增生、贫血和白细胞减少。联合组 3~5 级的 TRAEs 并未增加 (63.4% vs 67.7%), 亚组分析显示, 相较于 TPS $< 1\%$ 、5%、10%, TPS $\geq 1\%$ 、5%、10% 的 OS 及 PFS 的获益可能更好, 尽管两两比较组间差异并不显著。

ORIENT-15 研究是一项旨在评估信迪利单抗联合化疗对比化疗一线治疗 ESCC 的 III 期 RCT^[23],

其中国部分的数据达到了主要的研究终点。研究者可根据患者情况选择 TP 或 FP 的化疗方案,尽管使用 FP 方案的患者占比仅为 6%,这确也符合中国 ESCC 一线化疗的现状。免疫联合化疗组的 OS 较化疗组延长 4.2 个月(中位:16.7 个月 vs 12.5 个月,HR=0.63,95%CI:0.51~0.78),中位 PFS 延长 1.5 个月,HR 与 ESCORT-1st 研究持平(7.2 个月 vs 5.7 个月,HR=0.56,95%CI:0.46~0.68),ORR 增加 20.6%(66.1% vs 45.5%),3~5 级的 TRAEs 增加 5.4%(59.9% vs 54.5%)。研究表明无论 PD-L1 表达情况,都能从信迪利单抗联合化疗中获益。

JUPITER-06 研究作为一项 III 期 RCT 在中国 72 个中心展开^[24],评估了特瑞普利单抗(Toripalimab)联合 TP 方案一线治疗晚期 ESCC 的疗效和安全性,PD-1 单抗联合化疗组较标准化疗能显著降低 42% 的死亡风险,达到了 17 个月的 OS(中位:17.0 个月 vs 11.0 个月,HR=0.58,95%CI:0.43~0.78)。然而联合治疗组中位 PFS 较标准化疗组仅仅延长 0.2 个月(5.7 个月 vs 5.5 个月,HR=0.58,95%CI:0.46~0.74),ORR 提高 17.2%(69.3% vs 52.1%),任何级别的 TRAEs 两组大致相似,联合治疗组的 3~5 级的 TRAEs 较化疗组增加 8.6%(64.6% vs 56.0%),毒性稍有增加。研究认为特瑞普利单抗联合化疗显著延长患者 PFS 和 OS 不受 PD-L1 表达水平的影响。

RATIONALE-306 研究是一项全球性的、多中心的 III 期 RCT^[25],评估了替雷利珠单抗联合化疗(顺铂/奥沙利铂联合卡培他滨/氟尿嘧啶,或顺铂/奥沙利铂联合紫杉醇)对比化疗一线治疗 ESCC 的临床效果,中期的结果以摘要的形式在 2022 年 ASCO 世界胃肠道肿瘤大会(ASCO-GI)上公布。联合治疗组中位 OS 达 17.2 个月,是已经公布的 PD-1 单抗联合化疗研究中最长的中位 OS,而其化疗组的中位 OS 仅为 10.6 个月(HR=0.66,95%CI:0.54~0.80)。无论 PD-L1 $\geq$ 10%还是<10%,联合治疗组相比化疗组均有 OS 的获益(PD-L1 $\geq$ 10% HR=0.62,95%CI:0.44~0.86;PD-L1<10% HR=0.72,95%CI:0.55~0.94)。同时联合治疗组较化疗显著提高 ORR (63.5% vs 42.4%),中位 PFS 延长 1.7 个月(7.3 个月 vs 5.6 个月,HR=0.62,95%CI:0.52~0.75),3~5 级的 TRAEs 两组大致相等(66.7% vs 64.5%)。另外,该研究允许选择 TP(54.9%)或者 FP(45.1%)作为组合的化疗方案,

亚组分析显示替雷利珠单抗无论与 TP 还是与 FP 联合,均可带来相当的 OS 的获益。

目前公布发表的 6 项晚期 ESCC 一线免疫联合化疗对比化疗联合安慰剂的 III 期研究,主要观察终点一致性地获取了阳性结果,即免疫联合化疗的 OS 获得显著延长(中位:12.6~17.2 个月),对比化疗 OS 延长 2.5~6.6 个月,PFS 也获得显著延长(中位:5.7~7.3 个月),对比化疗 PFS 延长 0.2~1.7 个月,ORR 达到 43.8%~72.1%,对比化疗提高 10.0%~21.1%,3~5 级 TRAEs 为 49.0%~66.7%,毒性可耐受,化疗联合免疫一线治疗 ESCC 的临床试验汇总见于表 1 (Table 1)和图 2(Figure 2),因而成为当前晚期食管癌的一线标准治疗。相较于 KEYNOTE-590、CheckMate 648 以氟尿嘧啶联合铂类作为化疗骨架方案,中国的 ESCORT-1st、ORIENT-15、JUPITER-06、RATIONALE-306 的亚组均以紫杉醇联合铂类作为化疗骨架,这些以中国 ESCC 为主体的研究 OS 的改善程度更大,可能反映出不同种族、不同化疗药物活性存在差异^[26]。另外免疫联合免疫也可以带来有希望的临床获益,提示今后可进一步研究强化协同抗肿瘤效应的药物组合。尽管免疫联合化疗已经成为当前晚期 ESCC 标准的一线治疗,并非所有的患者都可以从中获益,大部分受益的患者都会面临疾病的再次进展,如何筛选可能获益的人群及解决 PD-1 单抗的耐药性是未来需要研究的。

4 预测的分子标志物

PD-L1 表达是可靠的预测 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗效果的标志物之一。大多数研究认为 PD-L1 过表达与不良的临床预后相关^[27],例如 Yagi 等^[28]分析了 305 例 ESCC 根治术后患者 PD-L1 的表达,发现 PD-L1 低表达的患者疾病复发率更低,OS 更长。目前食管癌主要是使用 CPS 或 TPS 评估 PD-L1 的表达。在 KEYNOTE-181 研究中,PD-L1 CPS $\geq$ 10 的食管癌患者,帕博利珠单抗显著延长 OS 2.6 个月,差异达到了统计学的意义。然而在总体人群中,帕博利珠单抗对比化疗并未取得阳性结果。KEYNOTE-590 结果显示帕博利珠单抗联合化疗对于 PD-L1 CPS $\geq$ 10 的患者有 OS 的获益,对于 PD-L1 CPS<10 的患者没有 OS 获益。CheckMate 648 研究也得到了类似的



Notes: OS: overall survival; HR: hazard ratio; PFS: progression-free survival; PD-L1: programmed cell death protein ligand 1; CPS: combined positive score; ORR: objective response rate

Figure 2 Phase III clinical trial results of chemotherapy combined with immunotherapy for first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma

结果,提示 PD-L1 高表达的患者对 PD-1 单抗具有更持久的临床反应。但是 ESCORT-1st、ORIENT-15、JUPITER-06 等研究的结果显示 PD-1 单抗的疗效不受 PD-L1 表达的影响,即 PD-L1 表达阳性和阴性的人群生存获益差异不大,无论 PD-L1 状态如何,联合免疫治疗均可改善 OS。这些结论具有差异化的原因在于 PD-L1 的表达量受多种因素的影响,不仅包括患者肿瘤细胞的异质性,也包括 PD-L1 检测抗体、评估标准的不一致性等^[29]。随着 PD-1 抑制剂在临床更为广泛的使用,未来会有更多的研究从 PD-L1 检测标准化出发,更为详细地分析 PD-L1 的表达水平与预测 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的关系^[30]。

微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI) 的

特征在于 DNA 错配修复蛋白缺失 (deficient mismatch repair, dMMR)。高度的微卫星不稳定 (MSI-H) 在生物学意义上与 dMMR 基本一致。ASCO (美国临床肿瘤学会) 的一项 Meta 分析指出,结直肠癌 dMMR/MSI-H 的检出率为 10%~13%,胃癌为 8%~11%,食管癌仅为 4%^[31]。一项招募了 12 种恶性肿瘤类型包括食管癌在内的研究,纳入的 86 例具有错配修复缺陷表型的难治性患者使用帕博利珠单抗单药治疗,ORR 为 53%,完全缓解率 (complete response rate, CRR) 达 21%,表明 ICIs 治疗 dMMR/MSI-H 患者非常有效,无论组织学类型^[32]。因此,帕博利珠单抗被 FDA 批准用于具有 dMMR/MSI-H 的实体瘤治疗^[33]。总之,尽管在食管癌患者中 dMMR/MSI-H 患

者占比非常小,免疫治疗能为这部分患者带来更长的生存结局。

肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden,TMB),定义为外显子区域中每兆碱基(Mb)的体细胞非同义突变总数,同样被认为可以独立于肿瘤部位预测ICIs反应的标志物。一般来说,高TMB的肿瘤往往具有更高的免疫原性,因此对ICIs引起的免疫激活具有更好的反应^[34]。有研究提示TMB与MMR状态、免疫细胞浸润等存在高度相关性^[35]。Huang等^[36]对23例ESCC的肿瘤组织和白细胞的DNA进行了外显子组测序,以每个样本60个错义突变为临界值,观察到高TMB的ESCC患者在免疫单药治疗中表现出更好的临床获益及更长的PFS。KEYNOTE-158作为大型II期临床试验研究接受帕博利珠单抗治疗的晚期实体瘤患者TMB与结局的关系,在105例具有高TMB状态的患者中观察到30例(29%)实现客观缓解,而688例非高TMB状态的患者ORR仅为6%^[37]。因此帕博利珠单抗得到了第二个实体瘤的适应证,获批用于TMB ≥ 10 Mut/Mb的化疗难治性实体瘤的治疗。考虑到不同肿瘤TMB的水平仍具有差异性,寻找适合ESCC的TMB的临界值仍需要进一步的研究。

其他可预测的分子标志物还有染色体11q13区域扩增^[38]、DNA甲基化^[39]等,从免疫微环境角度考虑,生物标志物还包括肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、肿瘤相关的巨噬细胞(TAM)、骨髓来源的抑制细胞(MDSC)^[40]等。免疫治疗在ESCC领域获得了惊人发展,迫切需要寻找合适的生物标志物来预测免疫反应。由于肿瘤免疫的复杂性,使用单个标志物预测免疫治疗的效果是困难的,联合多个标志物涵盖基因、表观遗传学、免疫微环境等范围,建立起综合的预测模型并在前瞻性的临床试验中进行验证是未来的研究方向。

5 指南归纳

基于KEYNOTE-590研究,2022版美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)及中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology,CSCO)指南均推荐帕博利珠单抗联合顺铂和氟尿嘧啶类作为ESCC无论PD-L1 CPS表达情

况的一线治疗。根据CheckMate 648的结果,NCCN及CSCO指南均推荐纳武利尤单抗联合氟尿嘧啶和顺铂、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗可以作为晚期ESCC的一线治疗,尽管双免疫疗法在CSCO指南上限定于存在化疗禁忌或拒绝化疗,且PD-L1 CPS ≥ 1 的患者。根据ESCORT-1st、JUPITER-06、ORIENT-15三项基于中国人群的研究,卡瑞利珠单抗联合顺铂和紫杉醇、特瑞普利单抗联合顺铂和紫杉醇、信迪利单抗联合顺铂和紫杉醇或氟尿嘧啶,在CSCO指南上均推荐为晚期ESCC一线标准治疗。另外,对于ESCC的二线治疗,CSCO指南推荐卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗(PD-L1 CPS ≥ 10)、纳武利尤单抗、替雷利珠单抗四种免疫药物的单药治疗,NCCN指南则推荐纳武利尤单抗和帕博利珠单抗(PD-L1 CPS ≥ 10)两种免疫单药方案。图3(Figure 3)总结了ICIs治疗晚期ESCC的指南归纳。

6 小结与展望

ICIs为代表的免疫治疗已经改变晚期ESCC的临床实践,纳入二线、一线的标准治疗,成为今后临床研究的参考方案。然而并非所有的患者都能从免疫治疗中获益。具有预测性质的分子标志物可以帮助我们筛选出可能受益的人群,达到精准治疗的目的。而对于无法从免疫治疗中获益以及免疫治疗期间较短时间内发生进展的人群,其他的驱动基因突变或是免疫耐药的机制值得进一步去探索。

目前免疫治疗已经成为晚期ESCC标准治疗的基石,联合治疗仍是深入研究的方向,有初步研究评估了免疫联合靶向药物在ESCC二线治疗中的应用情况,显示出良好的疗效^[41]。一些免疫新组合正在进行晚期ESCC一线治疗的临床试验,如免疫治疗联合靶向和化疗的组合LEAP-014研究^[42]、免疫治疗联合新免疫靶点TIGIT抗体和化疗的组合SKYSCRAPER-08研究^[43]等,这些具有协同作用的新组合有望提高疗效。另外,基于免疫治疗在晚期ESCC系统治疗确立了治疗地位,以免疫为基础联合放疗或手术的综合治疗,在食管癌辅助治疗、新辅助治疗、根治性放化疗和转化治疗领域正在进行相应的临床研究,如果这些治疗模式前移的临床试验获得验证,将为众多的ESCC患者带来更大的生存获益。

	NCCN	CSCO
First-line therapy	Nivolumab+ cisplatin+fluoropyrimidine Preferred, category 2A Nivolumab+ oxaliplatin+fluoropyrimidine Preferred, category 2A Pembrolizumab+ cisplatin+fluoropyrimidine PD-L1 CPS$\geq$10 Preferred, category 1 Pembrolizumab+ cisplatin+fluoropyrimidine PD-L1 CPS$\leq$10 Preferred, category 2B Pembrolizumab+ oxaliplatin+fluoropyrimidine PD-L1 CPS$\geq$10 Preferred, category 2A Pembrolizumab+ oxaliplatin+fluoropyrimidine PD-L1 CPS$\leq$10 Preferred, category 2B Nivolumab+Ipilimumab Preferred, category 2A	Pembrolizumab+ cisplatin+fluoropyrimidine Grade 1, category 1A Camrelizumab+ cisplatin+paclitaxel Grade 1, category 1A Nivolumab+ cisplatin+fluorouracil Grade 2, category 1A Nivolumab+Ipilimumab CT contraindications or refusal of CT, and PD-L1 CPS$\geq$1 Grade 2, category 1A Toripalimab+ cisplatin+paclitaxel Grade 2, category 1A Sintilimab+cisplatin+ paclitaxel/fluorouracil Grade 2, category 1A
Second-line or subsequent therapy	Nivolumab Preferred, category 1 Pembrolizumab PD-L1 CPS$\geq$10 Preferred, category 1	Camrelizumab Grade 1, category 1A Pembrolizumab PD-L1 CPS$\geq$10 Grade 1, category 1A Nivolumab Grade 2, category 1A Tislelizumab Grade 2, category 1A

Notes:PD-L1:programmed cell death protein ligand 1;CPS:combined positive score;NCCN:National Comprehensive Cancer Network; CSCO:Chinese Society of Clinical Oncology;CT:chemotherapy

Figure 3 Summary of guidelines for the use of immune checkpoint inhibitors in advanced esophageal squamous cell carcinoma

参考文献:

- [1] Sung H,Ferlay J,Siegel RL,et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer Clin,2021,71(3):209–249.
- [2] Morgan E,Soerjomataram I,Rumgay H,et al. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: new estimates from GLOBOCAN 2020[J]. Gastroenterology,2022,163(3):649–658.e2.
- [3] Li J,Xu J,Zheng Y,et al. Esophageal cancer: epidemiology,risk factors and screening[J]. Chin J Cancer Res,2021,33(5):535–547.
- [4] Xia C,Dong X,Li H,et al. Cancer statistics in China and United States,2022: profiles,trends,and determinants[J]. Chin Med J,2022,135(5):584–590.
- [5] Lagergren J,Smyth E,Cunningham D,et al. Oesophageal cancer[J]. Lancet,2017,390(10110):2383–2396.
- [6] Dutton SJ,Ferry DR,Blazebly JM,et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy(COG): a phase 3,multicentre,double-blind,placebo-controlled randomised trial[J]. Lancet Oncol,2014,15(8):894–904.
- [7] Njei B,McCarty TR,Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: a SEER database analysis [J]. J Gastroenterol Hepatol,2016,31(6):1141–1146.
- [8] Shen L,Kato K,Kim SB,et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma(RATIONALE-302): a randomized phase III study [J]. J Clin Oncol,2022,40(26):3065–3076.

- [9] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350–1355.
- [10] 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.
- [11] Shah MA, 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.
- [12] 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]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4_suppl): 2.
- [13] Kojima T, Shah MA, 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.
- [14] Chen J, Luo S, Qin S, et al. 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: v294.
- [15] Kato K, Cho BC, 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.
- [16] 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.
- [17] Xu J, Li Y, Fan Q, et al. 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)[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 857.
- [18] Xu J, Li Y, Fan Q, et al. Sintilimab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma refractory to previous chemotherapy: a randomized, open-label phase II trial (ORIENT-2)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 4511.
- [19] Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 759–771.
- [20] Li Z, Sun Y, Ye F, et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer: Chinese subgroup analysis of KEYNOTE-590[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 4049.
- [21] Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(5): 449–462.
- [22] Luo H, Lu J, Bai Y, et al. 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[J]. *JAMA*, 2021, 326(10): 916–925.
- [23] Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. 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[J]. *BMJ*, 2022, 377: e068714.
- [24] Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): a multi-center phase 3 trial[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(3): 277–288.e273.
- [25] Yoon H, Kato K, Raymond E, et al. LBA-1 RATIONALE-306: Randomized, global, placebo-controlled, double-blind phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S375.
- [26] Patel MA, Kratz JD, Lubner SJ, et al. Esophagogastric cancers: integrating immunotherapy therapy into current practice[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(24): 2751–2762.
- [27] Liu Z, Sun L, Cai L, et al. Clinicopathological and prognostic values of PD-L1 expression in oesophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of 31 studies with 5368 patients[J]. *Postgraduate Med J*, 2022, 98(1166): 948–957.
- [28] Yagi T, Baba Y, Ishimoto T, et al. PD-L1 expression, tumor-infiltrating lymphocytes, and clinical outcome in patients with surgically resected esophageal cancer[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(3): 471–478.
- [29] Hansen AR, Siu LL. PD-L1 testing in cancer: challenges in companion diagnostic development [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(1): 15–16.
- [30] DaSilva LL, Aguiar PN Jr, de Lima Lopes G. Immunotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma-re-

- newed enthusiasm and a lingering challenge [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(11): 1613–1614.
- [31] Amonkar M, Lorenzi M, Zhang J, et al. Structured literature review (SLR) and meta-analyses of the prevalence of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in gastric, colorectal, and esophageal cancers[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): e15074.
- [32] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. Science, 2017, 357(6349): 409–413.
- [33] Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site—when a biomarker defines the indication [J]. N Engl J Med, 2017, 377(15): 1409–1412.
- [34] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance [J]. Ann Rev Pathol, 2021, 16(1): 223–249.
- [35] Li L, Bai L, Lin H, et al. Multiomics analysis of tumor mutational burden across cancer types [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 5637–5646.
- [36] 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.
- [37] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1353–1365.
- [38] 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.
- [39] Xi Y, Lin Y, Guo W, et al. Multi-omic characterization of genome-wide abnormal DNA methylation reveals diagnostic and prognostic markers for esophageal squamous-cell carcinoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 53.
- [40] Baba Y, Nomoto D, Okadome K, et al. Tumor immune microenvironment and immune checkpoint inhibitors in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Sci, 2020, 111(9): 3132–3141.
- [41] Meng X, Wu T, Hong Y, et al. Camrelizumab plus apatinib as second-line treatment for advanced oesophageal squamous cell carcinoma (CAP 02): a single-arm, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(3): 245–253.
- [42] Sun JM, Enzinger PC, Adenis A, et al. First-line lenvatinib plus pembrolizumab plus chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma: LEAP-014 trial in progress [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_suppl): TPS4167.
- [43] Kudo-Saito C, Boku N, Hirano H, et al. Targeting myeloid villains in the treatment with immune checkpoint inhibitors in gastrointestinal cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1009701.

更正启事

《中国肿瘤》2022年第31卷第12期刊登的罗鹏飞等作者的论文“1990—2019年江苏省结直肠癌疾病负担与危险因素变化趋势研究”，中文摘要的结论部分“1900—2019年”有误，应为“1990—2019年”。同时，对应的英文摘要结论部分“from 1900 to 2019”也应改为“from 1990 to 2019”。现对以上问题予以更正，并对由此造成的不便致歉。