

放疗联合免疫检查点抑制剂在食管癌中的应用

庄蕾^{1,2}, 盛李明², 杜向慧²

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要:近年来以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗作为一种新兴的治疗方法,使食管癌的治疗步入了新的阶段。既往研究表明免疫治疗可以提高晚期转移性食管癌患者的生存率,且免疫检查点抑制剂与放射治疗相结合可更好地发挥局部治疗作用,放疗联合免疫检查点抑制剂应用于围手术期、局部晚期和晚期食管癌的各项临床研究取得了可观的成效。全文对近年来放疗联合免疫检查点抑制剂在食管癌中的应用进行综述。

关键词:食管癌;免疫检查点抑制剂;免疫治疗;放疗

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)11-0902-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.11.B003

Radiotherapy Combined with Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Esophageal Cancer

ZHUANG Lei^{1,2}, SHENG Li-ming², DU Xiang-hui²

(1. The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: In recent years, immunotherapy represented by immune checkpoint inhibitors, as a new treatment method, has brought the treatment of esophageal cancer to a new stage. Studies have shown that immunotherapy can improve the survival rate of patients with advanced metastatic esophageal cancer, and the combination of immune checkpoint inhibitors therapy and radiotherapy can play a better role in local treatment, which has achieved considerable results in various clinical studies, including perioperative studies, studies for treatment of locally advanced and advanced esophageal cancer. This article reviews the application of radiotherapy combined with immunotherapy in the treatment of esophageal cancer in recent years.

Subject words: esophageal cancer; immune checkpoint inhibitors; immunotherapy; radiotherapy

中国食管癌新发病例占全球新发病例的54.1%,死亡病例占全球死亡病例的56%^[1]。食管癌预后较差,治疗方式包括手术、化疗、放疗、靶向治疗等单一或联合治疗。食管癌治疗方式选择主要取决于病理类型、疾病分期等。近年来,以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的免疫治疗为食管癌的治疗提供了新的手段,多项临床研究探索了放疗联合 ICIs 在食管癌治疗中的最佳组合策略。

1 放疗联合免疫治疗应用于食管癌的理论基础

免疫治疗在晚期恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、

难治性霍奇金淋巴瘤等恶性肿瘤中表现出令人惊喜的治疗效果。免疫疗法对目前食管癌的标准治疗方案是否增效值得我们探索。研究表明,免疫治疗通过共刺激信号增强机体的免疫反应,以恢复免疫系统监视和破坏癌细胞的能力,共刺激信号主要有正向共刺激因子(CD27、CD28、CD137)通路和负向共刺激因子(CTLA-4、PD-1、PD-L1)通路^[2-3]。肿瘤细胞可通过 PD-1 和 PD-L1 等结合激活免疫检查点,阻断抗原提呈,从而逃避 T 细胞攻击^[4-5]。ICIs 通过阻断 PD-1 和 PD-L1 结合,促进 T 细胞活化,使 T 细胞可以更好地发挥抗肿瘤作用。既往研究证实,立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)能促进肿瘤抗原释放,从而带来“远隔效应”^[6], ICIs 与放射治疗相结合可更好地发挥局部治疗作用^[7]。放射线能够促进新抗原的释放、改善抗原递呈、改善肿瘤微环境,以此增强 ICIs 的抗肿瘤作用。

通信作者:杜向慧, E-mail: duxianghui88@aliyun.com
收稿日期:2022-05-18;修回日期:2022-08-24

Du 等^[8]对两种人食管癌细胞系(KYSE450、OE21)进行了分次照射,剂量为 30 Gy/10 F,5 次/周。研究证实,放射治疗通过调节 I 型干扰素 (IFN) 的表达和细胞因子介导的信号传导通路 (STING-IFNAR1-STAT1-IRF1 通路) 改变免疫反应水平。放射治疗对 STING-IFNAR1-STAT1-IRF1 通路起到正反馈促进作用。在 30 Gy/10 F 剂量下,细胞的免疫反应显著性增强,微核形成显著性增加,表达明显上调的基因富集在 STING-IFNAR1-STAT1-IRF1 通路中,且 I 型干扰素相关基因也被显著性激活。值得注意的是,与免疫活性相关的基因,包括 MHC I 类、II 类以及 PD-L1 表达也明显上调。Zhang 等^[9]采用 6 MV 直线加速器照射 3 种食管鳞状细胞系 (KYSE30、TE1、CaEs17), 剂量分别为 0、2、4、8 Gy, 评估治疗期间 PD-L1 表达。在辐射暴露 24 h 后,3 种肿瘤细胞表面的 PD-L1 表达均以剂量依赖性方式显著性增加。PD-L1 表达增加的确切机制尚不清楚,Dovedi 等^[10]提出了较为可行的假设:放射线使 CD8⁺T 淋巴细胞分泌的干扰素- γ 增加,干扰素- γ 通过 Janus 激酶信号转导和转录激活蛋白 (JAK-STAT) 通路增加 PD-L1 的表达。上述基础研究表明,放疗通过上调肿瘤微环境中 PD-L1 的表达来增强免疫抑制剂的疗效^[11]。

上述结论在一项回顾性研究中得到印证,Lim 等^[12]评估了一组局部晚期食管鳞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 患者 (n=28) 接受新辅助放化疗前后 PD-L1 表达的变化。与单独接受新辅助化疗相比,新辅助放化疗组的 PD-L1 表达显著性增加 ($P=0.007$),且在新辅助化疗后 PD-L1 表达显著性降低 ($P=0.048$)。但由于样本量较少、患者经过高度挑选、随访时间较短等原因,仍需要更完善的多中心研究加以论证。

2 食管癌围手术期放化疗联合免疫治疗

既往多项食管癌新辅助免疫治疗联合化疗的临床研究展现出良好的病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 率及安全性^[13-16],但与 CROSS 研究^[17]、NEOCRTEC5010 研究^[18]中新辅助同步放化疗组的 pCR 率 (分别为 29% 和 43.2%) 相比,部分新辅助免疫治疗的临床研究结果并未显示出明显优势;并且各个研究之间 pCR 率差异较大,这可能是由于各个研究中选择的化疗方案不同,具体剂量和给药

时机也不同。考虑到 ICIs 与放化疗相结合的潜在益处,研究人员开始将目光投向 ICIs 与放化疗的联合应用。

2019 年 ESMO 会议报道了一项帕博利珠单抗联合新辅助放化疗治疗可切除局部晚期 ESCC 患者的 II 期临床试验^[19],主要终点是原发肿瘤的 pCR。研究共纳入 28 例患者,在术前接受约 5 个周期新辅助治疗:化疗 (紫杉醇+卡铂,每周 1 次)+放疗 (44.1 Gy/21 F)+帕博利珠单抗 (200 mg, 3 周 1 次),新辅助治疗后 6~8 周行根治性食管癌切除术。共有 26 例患者接受了手术治疗,术后予帕博利珠单抗 (200 mg, 2 周 1 次) 维持治疗 2 年。研究结果显示,原发灶 pCR 率高达 46.1% (12 例),6、12、18、24 个月总生存率分别为 89.3%、82.1%、73.1% 和 65.2%。pCR 组 (n=12) 较非 pCR 组 (n=14) 有更好的无病生存期趋势,即 pCR 与生存获益相关。常见的治疗相关不良事件 (treatment related adverse events, TRAEs) 为中性粒细胞减少 (50.0%) 和肝功能损害 (30.8%)。

2020 年上海交通大学李鹤成教授团队牵头开展的 PALACE-1 研究^[20]公布了新辅助帕博利珠单抗联合同步放化疗的疗效。研究共纳入 20 例 ESCC 患者,新辅助放化疗 (同 CROSS 研究方案) 联合帕博利珠单抗 (2 mg/kg, 3 周 1 次) 治疗 2 个周期,治疗后 4~6 周行根治性食管癌切除术。共 18 例患者接受了手术,pCR 率高达 55.6%,原发灶主要病理缓解 (major pathological response, mPR) 率为 89%。20 例患者均出现不同程度的 TRAEs,65% 出现 3 级或以上 TRAEs,常见 TRAEs 包括淋巴细胞减少 (100%)、白细胞减少 (100%)、贫血 (80%) 和放射性食管炎 (55%) 等。

研究人员在 CROSS 研究的基础上设计了一项单臂、II 期临床 PERFECT 研究^[21],术前接受新辅助同步放化疗 (同 CROSS 研究方案) 联合阿替利珠单抗 (1 200 mg, 3 周 1 次) 治疗 5 个周期。研究共纳入 40 例食管腺癌患者,其中 35 例完成所有周期的阿替利珠单抗治疗,其后 33 例患者接受了手术,未接受手术的原因包括进展 (n=4)、患者选择 (n=2) 和死亡 (n=1),pCR 率为 25% (10/40),与匹配的标准新辅助同步放化疗组比较,无论 pCR 率或术后生存率差异均无统计学意义,该研究并未得到预期结果。笔者考虑可能的原因如下:PERFECT 研究纳入的食管癌患者病理类型为腺癌,相较鳞癌而言,腺癌对放射治疗并

不敏感。

以上各研究之间的 pCR 率差异较大,食管癌术前新辅助放化疗联合免疫治疗的最佳组合模式仍缺乏充分的循证医学证据。目前正在进行的多项临床研究将进一步回答新辅助免疫治疗最优联合策略问题(Table 1)。

KEYSTONE-002 研究^[22]是针对Ⅱ~Ⅲ期中国胸段 ESCC 患者的多中心、前瞻性、开放、随机对照的新辅助帕博利珠单抗联合化疗对比同步放化疗的Ⅲ期临床试验。新辅助免疫治疗联合化疗组:帕博利珠单抗(200 mg, d₁, 3 周 1 次)+化疗(紫杉醇 135 mg/m²+顺铂 80 mg/m², d₂, 3 周 1 次),新辅助治疗后 4~6 周内进行食管切除术,术后辅助免疫单抗维持治疗 1 年;新辅助放化疗组:新辅助化疗 5 个周期(紫杉醇 50 mg/m²+顺铂 25 mg/m², d₁, 每周 1 次)+新辅助放化疗 41.4 Gy(1.8 Gy/23 F),新辅助治疗后 4~6 周内进行食管切除术。研究的主要终点为无事件生存率。既往研究表明,新辅助放化疗对比新辅助化疗,虽然能够提高 pCR 率,但两组的生存率无统计学差异^[23]。

因此,新辅助免疫治疗联合放化疗所带来的高 pCR 率能否转化为生存获益也需要进一步探索,如果新辅助放化疗联合免疫治疗能进一步提高患者的 pCR 率和生存时间,那么治疗后达到临床完全缓解的食管癌患者是否可以通过密切随访复查而避免手术创伤?这将对未来治疗方案的选择带来很大变化。

CheckMate 577 研究^[24]是一项全球多中心、双盲、随机对照、Ⅲ期临床研究,入组患者为已接受新辅助放化疗+手术且病理残留阳性(≥ypT₁ 期或≥ypN₁ 期)的Ⅱ~Ⅲ期食管癌/食管胃交界部癌患者,按 2:1 比例随机分配至纳武利尤单抗治疗组(240 mg, 2 周 1 次,共 16 周,随后 480 mg, 4 周 1 次,最长时限 1 年)或安慰剂组,主要研究终点为 DFS。经过 24 个月随访时间,术后辅助纳武利尤单抗治疗组的中位 DFS 显著性优于安慰剂组(22.4 个月 vs 11.0 个月, 95%CI:0.56~0.86, P=0.000 3)。在大多数预设的亚组分析中,不论组织学类型(鳞癌/腺癌)、病理淋巴结状态(ypN₀/ypN₁)如何,纳武利尤单抗均可带来获益。考虑到随访仍在进行中,无病生存曲线持续分离,当

Table 1 Related studies of radiotherapy combined with ICIs in neoadjuvant therapy of esophageal cancer

Clinical trial identification	Phase	Number of enrolled patients	Therapy	Starting and ending time	Primary endpoint
NCT02844075	II	18	Pembrolizumab + Radiochemotherapy	2017.1—2022.5	pCR rate
NCT03792347	I b	20	Pembrolizumab + Radiochemotherapy	2019.1—2020.6	Safety
NCT04435197	II	143	Pembrolizumab + Radiochemotherapy	2020.8—2023.6	pCR rate
NCT03064490	II	38	Pembrolizumab + Radiochemotherapy	2017.10—2022.5	pCR rate
NCT02998268	II	46	Pembrolizumab + Radiochemotherapy	2017.3—2021.6	DFS rate
NCT03044603	I b	25	Navuliumab + Radiochemotherapy	2017.6—2022.2	TRAEs rate
NCT04229459	II	31	Navuliumab + Cetuximab + Radiochemotherapy	2019.12—2022.12	pCR rate, PFS, TRAEs
NCT03200691	II	21	Camrelizumab + Radiotherapy	2017.8—2018.6	pCR rate
NCT03940001	I	20	Sintilimab + Radiochemotherapy	2019.5—2021.5	TRAEs, pCR rate, mPR rate
NCT04776590	II	30	Tislelizumab + Radiochemotherapy	2021.1—2023.2	pCR rate
NCT04644250	II	32	Toripalimab + Radiochemotherapy	2020.9—2022.3	pCR rate
NCT04437212	II	20	Toripalimab + Radiochemotherapy	2020.6—2021.12	mPR rate
NCT04006041	II	44	Toripalimab + Radiochemotherapy	2019.6—2020.6	pCR rate
NCT04177875	II	44	Toripalimab + Radiochemotherapy	2019.5—2021.4	mPR rate, ORR
NCT03087864	II	40	Atezolizumab + Radiochemotherapy	2017.6—2019.6.1	Safety
NCT03490292	I / II	24	Avelumab + Radiochemotherapy	2018.5—2022.3	Incidence of acceptable adverse reactions, pCR rate
NCT04568200	II	60	Durvalumab + Radiochemotherapy	2019.6—2021.12	Tumor reaction, pCR
NCT04159974	II	56	Durvalumab+ Radiochemotherapy	2019.9—2024.6	Safety, effectiveness
NCT02962063	I / II	78	Durvalumab+ Radiochemotherapy Tremelimumab	2016.11—2023.11	Incidence of unacceptable adverse reactions, pCR rate

Notes: ICIs:immune checkpoint inhibitors;PFS:progression free survival;DFS:disease free survival;ORR:objective remission rate

前结果可能预示着患者术后 OS 获益。CheckMate-577 研究对照组患者的 DFS 时间较短,且与我国 NEOCRTEC5010 研究的新辅助放化疗组相比,CheckMate-577 研究的短期复发率更高。将术前新辅助免疫治疗联合术后免疫维持治疗,或许能够为患者带来更多获益,需要进一步研究明确最佳术后辅助治疗策略。

3 不可切除的局部晚期食管癌免疫治疗联合放化疗

对于不可切除的局部晚期食管癌患者,同步放化疗是标准根治性治疗手段,但完全缓解率低,中位总生存期仅 9~10 个月^[25]。天津市肿瘤医院领衔的一项开放标签的 Ib 期研究评估了放疗联合卡瑞利珠单抗作为一线治疗局部晚期 ESCC 患者的疗效^[26]。研究共纳入 20 例患者,接受放疗(60 Gy/30 F)+卡瑞利珠单抗(200 mg,2 周 1 次,从放疗开始持续 32 周,共 16 个疗程)。经过中位 23.7 个月的随访,12 个月和 24 个月 OS 率分别为 85.0%和 69.6%;无进展生存(PFS)率分别为 80.0%和 65.0%,6 例患者出现肿瘤复发(1 例局部复发、3 例远处转移、2 例局部复发合并远处转移)。

一项 Ib 期研究纳入局部晚期 ESCC 患者 19 例,接受放疗(60 Gy/30 F,5 次/周)+卡瑞利珠单抗(200 mg,2 周 1 次,从放疗开始持续 32 周,共 16 个疗程);主要终点是安全性和有效性^[27]。研究发现放疗联合免疫治疗的有效率为 74%(14 例),中位 PFS 和 OS 分别为 11.7 个月和 16.7 个月,2 年 PFS 率和 OS 率分别为 35.5%和 31.6%。该研究提示放疗联合免疫治疗确实能在部分患者中有较好的反应,且具有可控的毒性。

2021 年 ASCO 会议报道了一项 II 期临床试验,评估特瑞普利单抗联合根治性放化疗治疗局部晚期 ESCC 患者的疗效和安全性。研究共纳入 42 例患者,接受放疗(50.4 Gy/28 F)+化疗(每周紫杉醇 50 mg/m²、顺铂 25 mg/m²,共 5 个疗程)+特瑞普利单抗(240 mg,2 周 1 次,至 12 个月或疾病进展),主要终点是临床完全缓解(clinical complete response,cCR)率,次要终点是 OS、PFS、TRAEs 发生率。其中 28 例患者被纳入疗效分析,cCR 率为 60.7%(17/28),未达到中位

OS 和 PFS。20 例出现 ≥3 级 TRAEs,最常见的 ≥3 级 TRAEs 分别为淋巴细胞减少(45.2%)、中性粒细胞减少(33.3%)和贫血(28.6%),1 例(2.4%)出现 5 级食管瘘。

2022 年,Park 等^[28]研究纳入 40 例局部晚期不可切除 ESCC 患者,研究分为三个阶段:①根治性同步放化疗+免疫治疗:放疗(60.2 Gy/28 F 或 64.5 Gy/30 F)+化疗(氟尿嘧啶 4 000 mg/m²,d₁₋₄、顺铂 60 mg/m²,d₁,3 周 1 次)+免疫(德瓦鲁单抗 1 500 mg,d₁,3 周 1 次、Tremelimumab 75 mg,d₁,3 周 1 次);②巩固期:第一阶段完成 4 周后,接受 2 个周期德瓦鲁单抗(1 500 mg,d₁,4 周 1 次)和 Tremelimumab(75 mg,d₁,4 周 1 次)巩固治疗;③单药维持期:德瓦鲁单抗(1 500 mg,4 周 1 次),最长持续时间 2 年。对照组仅接受根治性同步放化疗。结果显示:与历史对照组相比,试验组 2 年 PFS 率(57.5% vs 44.6%)和 OS 率(75.0% vs 59.2%)更高,试验组的 PFS 和总生存期延长。在试验组中,与 PD-L1 阴性肿瘤患者相比较,PD-L1 阳性患者 PFS 和 OS 明显更长。然而,在对照组中,不同 PD-L1 表达状态的生存结果无统计学差异,说明 PD-L1 阳性状态与治疗组的生存结果之间存在强烈的关联,PD-L1 表达在研究人群中具有较强的预测价值。

目前进行中的 III 期 KEYNOTE-975 研究将调查帕博利珠单抗联合放化疗作为局部晚期食管癌的一线治疗的有效性和安全性^[29]。研究采取的化疗方案有:FP(氟尿嘧啶、顺铂)方案和 FOLFOX(奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶)方案,联合不同的放疗方案,FP 方案化疗可以选择 50 Gy 或 60 Gy,FOLFOX 方案为 50 Gy。研究者认为 FOLFOX 方案为三药联合,考虑到安全性而降低放疗剂量。此外,替雷利珠单抗作为国产的人类单克隆 IgG₄ 抗体,其联合同步放化疗治疗局部晚期食管癌的疗效研究(BGB-A317-311)正在进行中^[30],研究主要终点为无进展生存期。相信以上这些研究将更深入地探索 ICIs 在局部晚期食管癌中的应用。

4 晚期食管癌免疫治疗联合放疗

放射治疗对晚期乳腺癌、晚期肺癌寡转移病灶的疗效是明确的。目前关于晚期食管癌寡转移灶 SBRT 的大型临床研究尚在进行中。既往研究报道,在晚期食管癌寡转移灶 SBRT 治疗中观察到了少见

的“远隔效应”^[31],即除了受照射的肿瘤病灶以外,未受到照射的病灶也出现了缩小/消退的现象。1例65岁男性食管癌伴淋巴结转移的患者,术后PET/CT扫描发现腹膜后有淋巴结转移,随后接受了4个周期的帕博利珠单抗联合化疗治疗,治疗后在左侧腹膜后淋巴结也观察到转移,于是对左侧腹膜后进行42 Gy/6 F射波刀治疗,在放疗结束2个月后进行PET/CT检查发现转移病灶均消失。Marconi等^[32]认为较高的单次放疗剂量可以更好地支持免疫诱导机制,但这种单次放疗剂量较高的分割方式不适用于食管癌原发肿瘤的治疗,因为较高的放射剂量易造成食管出血和穿孔等严重不良后果。因此,目前在食管癌中运用较多的是常规小剂量放疗方案。

目前正在进行的NCT02642809研究^[33]是一项单机构、开放标签、单剂量水平的I期研究,初步评估单次较高剂量放疗联合帕博利珠单抗治疗转移性食管癌的耐受性。研究人员对患有转移性食管癌患者进行大分割放疗(16 Gy/2 F,分次之间间隔7~10 d)+帕博利珠单抗(200 mg,3周1次,在完成近距离放疗治疗后1周内开始,维持治疗8个月),提供足够强度的辐射剂量,以诱导肿瘤衍生抗原的释放并引发抗肿瘤免疫反应,研究通过TRAEs发生率来衡量耐受性。以上研究将推动免疫联合放疗这种独特的策略成为晚期食管癌患者治疗方案的选择之一,原发肿瘤常规小剂量放疗联合免疫及晚期肿瘤的寡转移灶放疗联合免疫或将成为食管癌的主要治疗策略。

5 总结与思考

鉴于早期研究的可喜结果,众多III期临床试验的结果备受期待,有望为食管癌建立新的治疗模式。既往研究显示,对于可切除的食管癌患者采用新辅助放化疗联合免疫治疗,pCR率可达46.1%;在局部晚期、晚期食管癌治疗过程中,放(化)疗联合免疫治疗也显示出良好的安全性和生存获益,改善了患者的生活质量。

各项研究均提示放疗联合免疫治疗具有可控的毒副作用,常见的TRAEs有骨髓抑制(中性粒细胞减少、白细胞减少、淋巴细胞减少)、放射性食管炎等。临床上常在治疗过程中密切监测血象、规律复查影像学检查以规避治疗期间以及治疗期后发生严

重的TRAEs,大多数患者可通过对症治疗缓解TRAEs,但已出现在新辅助免疫治疗后因TRAEs而延迟手术的情况。由于联合治疗的临床毒性和经济限制,且有效反应率仅限于少数患者,确定最有可能获得长期益处的患者群体至关重要。

总之,在食管癌的治疗中,应用放疗联合免疫治疗的应用还处于初步研究阶段,虽然部分小样本研究发现放(化)疗与免疫治疗结合的可行性和潜在远景,但还有很多的问题需要思考:①放疗与免疫治疗组合的时机如何掌握?②如何选择免疫抑制剂?如何搭配能使治疗效果更佳或副作用更轻?③食管癌不适合进行大分割照射,可否利用远隔效应通过照射转移灶联合免疫来诱发远隔效应,由此治疗原发肿瘤?④在联合治疗下,可否降低放疗剂量或缩小照射野来降低副反应?⑤随着对食管癌分子生物学的研究深入,是否能找到更精确的预测因子?包括PD-L1表达、肿瘤突变负荷、遗传生物标志物等问题都亟待探索。

参考文献:

- [1] Freddie B, Jacques F, Isabelle S, 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.
- [2] Behzad R, Neil H, David MS. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. Blood, 2018, 131(1):58-67.
- [3] Arezoo H, Tohid G, Farooq M, et al. CTLA-4: from mechanism to autoimmune therapy[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80:106221.
- [4] Zheng ST, Shen TX, Liu Q, et al. CXCL6 fuels the growth and metastases of esophageal squamous cell carcinoma cells both in vitro and in vivo through upregulation of PD-L1 via activation of STAT3 pathway[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(7):5373-5386.
- [5] Ai LY, Xu AT, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1248:33-59.
- [6] Theelen W, Peulen HMU, Lalezari F, et al. Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: results of the PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(9):1276-1282.
- [7] Angela S, Cristina F, Roberta C, et al. Synergism between immunotherapy and radiotherapy in esophageal cancer: an overview of current knowledge and future perspectives[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2021, 36(2):123-132.
- [8] Du J, Kageyama S, Yamashita R, et al. Impacts of the STING-IFNAR1-STAT1-IRF1 pathway on the cellular immune reaction induced by fractionated irradiation[J]. Can-

- cer Sci, 2022, 113(4):1352–1361.
- [9] Zhang WC, Pang QS, Zhang XD, 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.
 - [10] Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19):5458–5468.
 - [11] Flynn M, Young K, Cunningham D, et al. The evolving immunotherapeutic landscape in advanced oesophagogastric cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10:1758835918786228.
 - [12] Lim SH, Hong M, Ahn S, et al. Changes in tumour expression of programmed death-ligand 1 after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in patients with squamous oesophageal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 52:1–9.
 - [13] Li ZG, Liu J, Zhang M, et al. A phase II study of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy (camrelizumab plus albumin paclitaxel and carboplatin) in resectable thoracic esophageal squamous cell cancer (NICE study): interim results[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):4060.
 - [14] Ma J, Zhang J, Yang Y, et al. Camrelizumab combined with paclitaxel and nedaplatin as neoadjuvant therapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESPRIT): a phase II, single-arm, exploratory research[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):e16033.
 - [15] Wang Z. Neoadjuvant camrelizumab combined with chemotherapy and apatinib for locally advanced thoracic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a single-arm, open-label, phase I b study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl):4047.
 - [16] Xing WQ, Zhao LD, Zheng Y, et al. The sequence of chemotherapy and toripalimab might influence the efficacy of neoadjuvant chemioimmunotherapy in locally advanced esophageal squamous cell cancer—a phase II study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:772450.
 - [17] Shapiro J, Vanlanschoot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9):1090–1098.
 - [18] Yang H, Liu H, Chen YP, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(27):2796–2803.
 - [19] Hong MH, Kim H, Park SY, et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)[J]. *J Clin Oncol*, Wolters Kluwer, 2019, 37(15_suppl):4027.
 - [20] Li CQ, Zhao SG, Zheng YY, et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1)[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144:232–241.
 - [21] Van den ende T, De clerq NC, Van berge henegouwen MI, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy combined with atezolizumab for resectable esophageal adenocarcinoma: a single-arm phase II feasibility trial (PERFECT)[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(12):3351–3359.
 - [22] Jiang H, Shang X, Zhang C, et al. 166TiP pembrolizumab combined with neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy followed surgery for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: protocol for a multi-center, prospective, randomized-controlled, phase III clinical study (Keystone-002)[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(S7):S1454–S1455.
 - [23] Zhang GC, Zhang CQ, Sun N, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for the treatment of esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched study from the National Cancer Center in China[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 148(4):943–954.
 - [24] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdjal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13):1191–1203.
 - [25] Shah MA, Kennedy EB, Catenacci DV, et al. Treatment of locally advanced esophageal carcinoma: ASCO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23):2677–2694.
 - [26] Pang Q, Li X, Zhang W, et al. Safety and effect of radiation therapy combined with anti-PD-1 antibody SHR-1210 as first-line treatment on patients with intolerable concurrent chemoradiotherapy esophageal cancer: a phase 1B clinical trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Physics*, 2018, 102(3):e39.
 - [27] Zhang WC, Yan CH, Gao X, et al. Safety and feasibility of radiotherapy plus camrelizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncologist*, 2021, 26(7):e1110–e1124.
 - [28] Park S, Oh D, Choi YL, et al. Durvalumab and tremelimumab with definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2022, 128(11):2148–2158.
 - [29] Shah MA, Bannouna 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.
 - [30] Rong Y, Wang WQ, Li T, et al. RATIONALE 311: tislelizumab plus concurrent chemoradiotherapy for localized esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(31):4081–4089.
 - [31] Zhao XF, Kang JB, Zhao RG. Abscopal effect of radiation on lymph node metastasis in esophageal carcinoma: a case report and literature review[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3):3555–3560.
 - [32] Marconi R, Strolin S, Bossi G, et al. A meta-analysis of the abscopal effect in preclinical models: is the biologically effective dose a relevant physical trigger?[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0171559.
 - [33] Park H, Johanns TM, Lockhart AC, et al. Abstract CT212: combining pembrolizumab with locally delivered radiation therapy for the treatment of metastatic esophageal cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13_Suppl):CT212.