

·综述·

食管癌围手术期免疫治疗研究进展

郑卉¹ 谢璐帆¹ 李坪²¹杭州市第一人民医院城北院区(杭州市老年病医院)肿瘤内科,杭州 310022;²成都市第三人民医院肿瘤科,成都 610014

通信作者:李坪,Email:liping210203@163.com

【摘要】 食管癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,发病率及病死率高,预后差。目前食管癌的治疗模式逐渐转向以手术为主的综合治疗,对于可切除食管癌,联合围手术期治疗可显著提高疗效,改善患者预后。手术联合新辅助放化疗是局部晚期食管癌患者的首选治疗方法,但许多患者仍会出现复发和转移,且不良反应较严重。近年来,免疫检查点抑制剂等免疫治疗药物的出现,开创了肿瘤治疗新时代,其在食管癌围手术期中的应用引起研究者的广泛关注。笔者从食管癌免疫治疗的分子机制、围手术期治疗模式及潜在生物标志物总结食管癌围手术期免疫治疗的研究现状,为进一步研究和临床实践提供重要参考。

【关键词】 食管肿瘤; 围手术期; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 研究进展

基金项目:浙江省中医药科技计划(2023ZF152)

Research progress of perioperative immunotherapy for esophageal cancer

Zheng Hui¹, Xie Lufan¹, Li Ping²¹Department of Medical Oncology, North Campus (Hangzhou Senior Hospital) of Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310022, China; ²Department of Oncology, Chengdu Third People's Hospital, Chengdu 610014, China

Corresponding author: Li Ping, Email: liping210203@163.com

【Abstract】 Esophageal cancer is one of the common malignant tumors in the digestive system, with high morbidity and mortality rates and poor prognosis. Currently, the treatment modality of esophageal cancer has gradually transitioned to surgery-based comprehensive treatment. For resectable esophageal cancer, the combination with perioperative treatment can significantly improve the efficacy and prognosis of patients. Surgery combined with neoadjuvant chemoradiotherapy is the first choice for patients with locally advanced esophageal cancer, but many patients still suffer from recurrence and metastasis with serious adverse effects. In recent years, the emergence of immunotherapeutic drugs such as immune checkpoint inhibitors (ICIs) has created a new era of tumor treatment. The application of ICIs in the perioperative period of esophageal cancer has also gradually attracted extensive attention from researchers. The authors introduce the current research progress of perioperative immunotherapy for esophageal cancer from the molecular mechanism of immunotherapy for esophageal cancer, current perioperative treatment modalities, and potential biomarkers, aiming to provide important references for further research and clinical practice.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Perioperative period; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors; Research progress

Fund program: Zhejiang Provincial Traditional Chinese Medicine Science and Technology Plan (2023ZF152)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240820-00392

收稿日期 2024-08-20

引用本文:郑卉,谢璐帆,李坪.食管癌围手术期免疫治疗研究进展[J].中华消化外科杂志,2024,23(10):1366-1372. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240820-00392.



食管癌是常见的恶性肿瘤之一,2022 年全世界食管癌新发病例数约 51 万,死亡病例数达 44 万,占有恶性肿瘤死亡病例的 4.6%^[1]。我国是食管癌高发国家,2022 年食管癌新发病例数约 22 万,死亡病例数占全部恶性肿瘤死亡病例的 7.3%^[2]。食管癌按病理学类型主要分为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌,我国以 ESCC 为主^[3]。

食管癌的传统治疗方法包括化疗、放疗和手术切除,但多数患者诊断时已处于进展期,失去手术机会,预后不佳^[4]。此外,食管癌早期容易发生淋巴结转移,仅手术治疗食管癌的预后仍较差^[5]。因此,食管癌的治疗模式逐渐向为以手术为主的综合治疗转变。目前,可切除食管癌的标准全身治疗方案包括新辅助放化疗、围手术期化疗和新辅助化疗等。其中,手术联合新辅助放化疗是局部晚期 ESCC 患者的首选治疗方法,但许多患者仍会出现复发和转移,甚至有增加围手术期并发症发生死亡的风险^[6]。

近年来,免疫疗法已成为继手术、放疗和化疗后的一种有前景的抗肿瘤治疗策略。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)等免疫治疗药物的出现,开创了肿瘤治疗新时代,为肿瘤患者提供了新选择^[7-8]。PD-1 及 PD-L1 是介导肿瘤诱导免疫抑制的主要药物,在多种恶性肿瘤(包括食管癌)治疗中取得巨大突破^[9-13]。笔者综述食管癌围手术期免疫治疗研究现状,为其进一步研究及临床应用提供重要参考。

一、食管癌免疫治疗机制

正常情况下,机体具有完善的免疫监视和免疫调节功能,可识别肿瘤表面特异性抗原,激活特异性免疫应答而清除肿瘤细胞。然而,肿瘤细胞通过多种途径对机体免疫应答进行负向调节,最终逃避免疫系统的攻击。肿瘤免疫治疗是指通过干预机体免疫系统,重新恢复并提高机体抗肿瘤的免疫反应,达到清除肿瘤细胞的目的,特异性较强且不良反应小^[14]。目前,肿瘤免疫治疗方法主要包括 ICIs 治疗、肿瘤疫苗和过继细胞疗法^[15]。

(一)ICIs 治疗

T 细胞活化过程中诱导负调节因子以维持免疫平衡,这些因子被称为免疫检查点分子,免疫检查点及其配体负向调控 T 细胞的活化、增殖和功能,促进肿瘤免疫逃逸^[16]。食管癌肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的 CD8⁺ T 细胞表现出高水平的免疫检查点分子表达,包括 PD-1 及 PD-L1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)和淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, Lag-3)等^[17-18]。

PD-1 及 PD-L1 是 T 细胞激活中常见的免疫检查点,PD-1 或 PD-L1 抗体是目前研究最广泛的 ICIs。PD-1 在 T 细胞表面表达,与其配体 PD-L1、PD-L2 结合后,会诱导 T 淋巴细胞凋亡,负向调控机体免疫反应^[19]。通常 PD-L1 或 PD-L2 在抗原呈递细胞表面表达,预防自身免疫性疾病。然而,PD-L1 在食管癌细胞中亦表达丰富,可与 T 细胞表面的

PD-1 结合,激活 T 细胞间的抑制性信号通路,导致 T 细胞功能受到抑制,最终发生免疫逃逸^[20]。PD-1 或 PD-L1 单克隆抗体通过阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合重新激活 T 细胞对肿瘤的免疫应答,达到抗肿瘤作用^[21]。

CTLA-4 分子表达于 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞表面,通过直接拮抗 CD28、竞争共刺激配体、阻止免疫偶联物形成和募集抑制效应因子等多种途径,抑制 T 细胞活化,降低机体抗肿瘤免疫反应^[22]。有研究结果显示 CTLA-4 在食管癌中的表达水平显著上升^[23]。因此,对食管癌患者使用 CTLA-4 分子抑制剂或 CTLA-4 单克隆抗体可解除其对 T 细胞的抑制作用,增强机体免疫细胞的抗肿瘤效应。

Lag-3 分子也属于免疫检查点,主要表达于 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞表面,可与肿瘤细胞表面的主要组织相容性复合体-II 结合,诱导免疫细胞耗竭,减少细胞因子分泌导致肿瘤免疫逃逸^[24]。有研究结果显示:Lag-3 的高表达与食管癌 TME 中大量的 CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞具有很强的相关性,是食管癌患者无复发生存时间和总生存时间较差的预测因子之一^[25-26]。因此,Lag-3 作为 ICIs 治疗食管癌的新靶点,引起研究者的关注。

(二)肿瘤疫苗

肿瘤疫苗分为预防性和治疗性两种,前者主要针对肿瘤高危人群,如乙型肝炎和人乳头状瘤病毒疫苗,可降低肝细胞癌和宫颈癌的发病率^[27]。而治疗性肿瘤疫苗主要针对肿瘤患者,含有肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原,诱导患者体内产生特异性抗体、特异性免疫记忆细胞和效应细胞,发挥抗肿瘤作用,是一种主动免疫治疗方法^[28]。有研究结果显示:术前接受 CHP-NY-ESO-1 复合疫苗治疗的 ESCC 患者免疫反应显著增强,显示出更好的生存获益,且未观察到严重不良事件^[29]。另有前瞻性 II 期临床试验结果显示:淋巴结阳性 ESCC 患者术后应用癌症肽疫苗,可提高术后无癌生存率^[30]。然而,由于肿瘤诱导的免疫抑制、免疫逃逸和免疫系统老化,肿瘤疫苗的临床应用仍面临严峻挑战^[31]。

(三)过继细胞疗法

过继细胞疗法也是肿瘤免疫治疗的重要方向,是指将患者体内的免疫细胞在体外进行修饰和扩增,然后重新输回患者体内,属于被动性肿瘤免疫治疗^[32]。通过体外细胞因子的诱导,可获得大量具有高度特异性的肿瘤杀伤免疫细胞,如细胞因子诱导的杀伤细胞、NK 细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、树突状细胞、T 细胞受体修饰的 T 细胞和嵌合抗原受体修饰的 T 细胞^[33-35]。针对食管癌的潜在靶点包括用于嵌合抗原受体修饰的 T 细胞治疗的 MUC1、HER2 和 CD276,以及用于 T 细胞受体修饰的 T 细胞治疗的 MAGE-A3、NY-ESO-1 和 MAGE-A4 等^[36]。然而,目前关于过继细胞疗法在食管癌治疗中的研究有限,仍需更多坚实的基础研究和可靠的临床数据进一步证实。

二、食管癌围手术期免疫治疗模式

(一)新辅助免疫治疗

新辅助治疗是指术前给予相关治疗以缩小肿瘤体积、

降低肿瘤分期、提高肿瘤完全切除率,同时还可降低微小转移灶中肿瘤细胞活力^[37]。基于 2012 年 CROSS 的研究结果, NCCN 指南推荐新辅助放化疗联合手术为局部晚期可切除食管癌的标准治疗方案^[38-39]。虽然新辅助放化疗可为患者带来很大的生存获益,但有研究结果显示:加入放疗使患者出现不可忽视的不良反应,新辅助化疗的应用可能更安全及广泛^[6,40]。目前,两者孰优孰劣仍存争议。但无论上述哪种治疗模式,患者复发转移风险较高、长期生存不理想,而免疫治疗有望改善该局面。目前,免疫治疗联合化疗逐渐成为晚期食管癌一线治疗的标准,但其在食管癌新辅助治疗中的模式仍在不断探索。

1. 免疫联合新辅助化疗

化疗和免疫治疗之间具有协同抗肿瘤作用,化疗药物可以增强肿瘤细胞的免疫原性,同时还会影响免疫细胞的活性,如激活细胞毒 T 细胞的活性、消除免疫抑制细胞等,增强免疫治疗的抗肿瘤作用^[41-42]。卡瑞利珠单抗是一种 PD-1 抑制剂,被国家食品药品监督管理局批准作为不可切除的 ESCC 的一线治疗方案。因此,大多数新辅助免疫治疗可切除局部晚期 ESCC 的临床试验都集中在卡瑞利珠单抗联合化疗。

上海市胸科医院李志刚教授团队 2019 年牵头的 NICE 研究(ChiCTR1900026240)是卡瑞利珠单抗联合新辅助化疗(白蛋白结合型紫杉醇及卡铂)治疗可切除胸部 ESCC 的单臂 II 期研究。该研究共入组 60 例患者,55 例(91.7%)患者成功完成全双周期治疗,51 例患者行手术治疗。最终,50 例(98.0%)患者实现 R₀ 切除,20 例(39.2%)患者为病理学完全缓解(y_pT0N0 期),5 例(9.8%)患者原发肿瘤完全缓解,仅淋巴结有残留病灶(y_pT0N+ 期)。34 例患者(56.7%)发生 3 级或更严重不良事件,1 例患者(1.7%)发生 5 级不良事件,无住院及术后 30 d 和 90 d 死亡患者^[43]。2023 年该研究随访结果显示:受试者 2 年总生存率和无复发生存率分别为 78.1% 和 67.9%,达到主要病理学缓解患者的 2 年总生存率(91.4% 比 47.7%, $P<0.001$)和无复发生存率(77.1% 比 45.9%, $P=0.003$)更高^[44]。此外,李印教授团队牵头开展的多中心、随机、平行对照 III 期试验 ESCORT-NEO/NCCES01 研究共纳入 391 例可切除局部晚期 ESCC 患者,按 1:1:1 分为卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇+顺铂组(Cam+nab-TP 方案)、卡瑞利珠单抗联合紫杉醇+顺铂组(Cam+TP 方案)和紫杉醇+顺铂组(TP 方案),随后行手术切除。结果显示:Cam+nab-TP 组和 Cam+TP 组病理学完全缓解率显著优于 TP 组(Cam+nab-TPA 组比 TP 组,28.0% 比 4.7%, $P<0.0001$; Cam+TP 组比 TP 组,15.4% 比 4.7%, $P=0.0034$),且与单独化疗比较并未增加手术风险,安全性可耐受^[45]。

上述研究显示出卡瑞利珠单抗联合新辅助化疗在食管癌中的应用价值,一系列其他关于食管癌免疫联合新辅助化疗的临床研究也正在进行中,涉及多种靶向 PD-1 的 ICI 如替雷利珠单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗等^[46-48]。但这些研究多为单臂 II 期临床试

验,尚需更多 III 期 RCT 证明该疗法在食管癌围手术期的作用。

2. 免疫联合新辅助放化疗

放化疗与免疫治疗同样具有协同抗肿瘤作用,放化疗联合治疗可对免疫微环境进行调节,同时免疫治疗可增加放化疗的远期效应^[49]。PALACE-1 研究是一项在 CROSS 放化疗方案的基础上使用帕博利珠单抗联合治疗 ESCC 的单臂 Ib 期临床试验,主要终点为安全性^[50]。20 例受试者中,19 例(95%)接受完整的术前治疗,在新辅助治疗期间,13 例患者(13/20,65%)观察到 III 级及以上不良事件,1 例患者为 5 级不良反应,其中最常见 III 级不良反应是淋巴细胞减少(12/13,92%)。最终 18 例患者(90%)接受手术,术后病理学完全缓解率为 55.6%(10/18)。R₀ 切除率为 94%,主要病理学缓解率为 89%。术后中位随访 6.6 个月,行根治性切除术患者均未出现疾病复发。该项研究证实术前帕博利珠单抗联合同步放化疗是安全的,未延迟手术,并且在 55.6% 的患者中诱导了病理学完全缓解,具有明显疗效。目前,研究者正在开展更大样本量(143 例受试者)的 II 期多中心研究,以进一步证实该方案的疗效(NCT04435197)。此外,对于其他靶向 PD-1 或 PD-L1 的免疫治疗药物如替雷利珠单抗、阿替利珠单抗、信迪利单抗等,研究者也进行了相关临床试验^[51-53]。

3. 其他新辅助免疫治疗模式

针对食管癌的新辅助免疫治疗,目前研究较多的是新辅助化疗或新辅助放化疗联合免疫治疗。然而,也有部分研究探索了其他新辅助免疫治疗模式,包括 ICI 联合新辅助放疗(NCT05176002、NCT03200691),ICI 联合新辅助放化疗和抗 EGFR 抗体(NCT05355168),ICI 联合新辅助放化疗和多靶点小分子抑制剂(NCT04757363、NCT04929392)或两种不同靶点的 ICI 联合进行新辅助治疗(NCT03776487)等。此外,还有新辅助免疫单药治疗模式,如 II 期单臂试验(NCT04089904)计划招募 33 例患者,以确定帕博利珠单抗联合单药进行新辅助治疗食管腺癌患者的病理学完全缓解率。上述治疗模式目前尚在研究中,关于食管癌最合适的新辅助治疗模式仍需进一步探讨^[54]。

(二) 术后辅助免疫治疗

与单独手术比较,新辅助治疗在提高生存率方面具有明显的优势,但实现病理学完全缓解仍具挑战性,淋巴结阳性的持续存在同样也会导致患者生存率的下降^[55]。因此,部分患者需进行术后辅助治疗,以消灭体内残留的肿瘤细胞,降低术后复发及向其他部位转移的风险。一项纳入 346 例 ESCC 患者的 RCT 结果显示:与对照组比较,接受辅助化疗患者 5 年生存率提高了 16%^[56]。随着免疫治疗的兴起,研究者开始将免疫药物用于术后辅助治疗,但与新辅助免疫治疗相比,目前针对食管癌术后辅助免疫治疗的研究较少。

纳武利尤单抗是一种 PD-1 抑制剂,美国食品药品监督管理局于 2021 年 5 月批准纳武利尤单抗用于放化疗后完全切除(阴性切缘)但残留病理学病变食管癌或

食管胃结合部癌患者的辅助治疗^[57]。这一突破是基于 CheckMate-557 研究的全球性、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期试验^[55]。该研究共纳入 794 例接受新辅助放化疗并进行手术,术后 R₀切除但有残留病理学病变的Ⅱ期或Ⅲ期食管癌或食管胃结合部癌的患者,按 2:1 随机分配至纳武利尤单抗克隆抗体和安慰剂组,试验干预期的最长持续时间为 1 年,主要研究终点是疾病无进展生存时间。其结果显示:在中位随访 24.4 个月的短期结局中,接受纳武利尤单抗克隆抗体辅助治疗的 532 例患者其疾病无进展生存时间明显长于接受安慰剂治疗的 262 例患者(22.4 个月比 11.0 个月)。此外,我国正在进行 1 项Ⅲ期 RCT(ChiCTR 2100045651),旨在探讨术后辅助免疫治疗高复发风险 R₀切除 ESCC 的有效性和安全性,主要结局指标是疾病无进展生存时间,次要结局指标是总生存时间和治疗相关不良事件。试验组给予术后辅助化疗和替雷利珠单抗克隆抗体,对照组给予替雷利珠单抗克隆抗体单药至术后 1 年。目前,该研究仍在进行中,尚待结果证实替雷利珠单抗克隆抗体是否可用于食管癌的术后辅助治疗。

(三)新辅助+术后辅助免疫治疗

另一种用于可切除食管癌的治疗模式,是在术前给予免疫药物行新辅助免疫治疗,同时在术后给予辅助免疫治疗。针对这一治疗模式,目前临床试验中所用的免疫药物多为靶向 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 的 ICI。2019 年美国临床肿瘤学会公布 1 项Ⅱ期试验研究成果,该研究采用新辅助放化疗联合术前及术后帕博利珠单抗克隆抗体治疗 ESCC,主要结局指标是病理学完全缓解率。结果显示:共 26 例行食管切除患者,最终病理学完全缓解率为 46.1%,6 个月和 12 个月总生存率分别为 89.3% 和 82.1%。治疗期间最常见的治疗相关不良事件为中性粒细胞减少症(50.0%)和肝功能转氨酶升高(30.8%)^[58]。术前及术后帕博利珠单抗克隆抗体加新辅助放化疗治疗 ESCC 显示出有希望的疗效和可接受的毒性,基于这些结果,有必要进行Ⅲ期临床试验进一步研究。此外,新辅助化疗联合术前及术后帕博利珠单抗克隆抗体治疗 ESCC 的研究(KEYSTONE-001)^[59]也在进行,主要结局指标是主要病理学缓解率。除了帕博利珠单抗克隆抗体,其他免疫药物如特瑞普利单抗克隆抗体、阿维鲁单抗克隆抗体、度伐利尤单抗克隆抗体和曲美木单抗克隆抗体(NCT04159974)等也进行了相关临床试验,探讨新辅助联合术后辅助免疫治疗在食管癌中的疗效^[60-61]。

三、免疫治疗分子标志物

虽然免疫治疗发展迅速,但在不同患者中疗效仍具有较大差异,部分患者获益较小甚至不能从中获益,因此筛选出准确预测免疫治疗效果的分子标志物十分重要。

食管癌围手术期免疫治疗的药物多为靶向 PD-1/PD-L1 的 ICI,因此目前对于免疫治疗分子标志物的探索,主要集中在 PD-L1 的表达水平上,特别是综合阳性评分^[62-64]。KEYNOTE 等一系列研究结果显示:PD-L1 表达水平越高,

食管癌免疫治疗的获益越明显^[65-66]。CheckMate-649 研究结果也显示,纳武利尤单抗克隆抗体联合化疗在 PD-L1 综合阳性评分≥1 分患者中具有更好的无进展生存时间,与化疗比较,其进展或死亡风险降低 32%^[67]。然而,ATTRACTION-03 研究结果显示:无论患者肿瘤 PD-L1 的表达水平如何,采用纳武利尤单抗克隆抗体治疗的生存获益都存在^[68]。因此,目前 PD-L1 作为免疫治疗预测标志物仍存在争议,可能与入种、病理学类型及治疗方案不同有关。此外,PD-L1 表达的综合阳性评分具有较大主观性,其判读方法及阈值仍需进一步探索。

目前,除 PD-L1 外,其他具有潜在预测效果的指标相继报道,如微卫星不稳定性/错配修复缺陷、肿瘤突变负荷、循环肿瘤 DNA、中性粒细胞与淋巴细胞比率、肿瘤微环境免疫评分及某些肠道微生物标志物等,但这些分子标志物需在临床中进行验证^[69-75]。

四、小结

食管癌免疫治疗的机制包括 ICI 治疗、肿瘤疫苗和过继细胞疗法,而在食管癌围手术期治疗中,目前应用较多的为 ICI 疗法。ICI 通过不同的靶点改善肿瘤对机体的免疫抑制作用,常见的靶点包括 PD-1/PD-L1、CTLA-4 和 Lag-3 等,在临床上应用最为广泛的是靶向 PD-1/PD-L1 的 ICI。未来尚需继续探讨其他免疫疗法的作用,并发掘更多食管癌免疫治疗机制及不同靶点,研制更多新型免疫药物,为患者提供多种治疗选择^[76]。

食管癌围手术期免疫治疗模式也是目前研究的焦点,目前新辅助免疫治疗研究最多。既往推荐新辅助放化疗作为局部晚期食管癌的一线治疗,在围手术期免疫治疗中多采用新辅助放化疗或化疗联合免疫治疗,其他治疗模式如联合放疗或其他小分子药物、免疫单药等也有相关研究。除新辅助治疗外,辅助治疗和新辅助联合辅助治疗也是可选择的治疗模式,但其临床疗效仍有待进一步证实。关于食管癌最适合的围手术期免疫治疗模式,目前仍不明确,主要是由于当前的临床试验多为Ⅱ期单臂试验,且样本量较小,无法准确比较不同治疗模式的疗效及安全性,且很多研究尚未得出试验结果。因此,需要更多的Ⅲ期临床试验,并扩大样本量,进一步证实免疫治疗在食管癌围手术期中的作用,寻找更适合临床的治疗模式。

此外,食管癌围手术期免疫治疗分子标志物对选择合适的治疗人群至关重要,由于目前多数临床试验集中在靶向 PD-1 或 PD-L1 的 ICI,因此,对 PD-L1 表达水平的研究最为丰富,并转化为综合阳性评分,以预测免疫治疗的效果。然而,目前的研究结果尚不能明确 PD-L1 表达水平影响免疫治疗效果。这可能与入种、治疗模式或病理学类型等因素有关。未来可开展更多基础与临床研究,明确 PD-L1 表达水平在食管癌免疫治疗效果预测中的价值,并探索更多的分子标志物,准确预测免疫治疗效果,选择合适的治疗人群进行个体化治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [3] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.05.054.
- [4] He S, Xia C, Li H, et al. Cancer profiles in China and comparisons with the USA: a comprehensive analysis in the incidence, mortality, survival, staging, and attribution to risk factors[J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(1): 122-131.
- [5] Mönig S, Chevallay M, Niclauss N, et al. Early esophageal cancer: the significance of surgery, endoscopy, and chemoradiation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1434(1): 115-123. DOI: 10.1111/nyas.13955.
- [6] Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, et al. Meta-analysis of post-operative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(4): 321-338. DOI: 10.1002/bjs.9418.
- [7] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450-461. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
- [8] Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(5): 286-301. DOI: 10.1038/nrc.2017.17.
- [9] Lu Y, Wang W, Wang F. Clinical benefits of PD-1 inhibitors in specific subgroups of patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1171671. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1171671.
- [10] Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(11): 2374-2380. DOI: 10.1038/s41591-022-01977-y.
- [11] Hu H, Kang L, Zhang J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1): 38-48. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.
- [12] Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multi-centre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(11): 1181-1195. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6.
- [13] 梁寒. 局部进展期胃癌的规范精准免疫治疗时代[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(3): 334-338. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240103-00006.
- [14] Stanley JO, Mohamed SA. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead[J]. *J Cancer Metastasis Treatment*, 2017, 3: 250-261. DOI: 10.20517/2394-4722.2017.41.
- [15] Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(11): 651-668.
- [16] Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 2010, 236: 219-242. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
- [17] 俞丁宁, 石映红, 钱晖. CD8⁺ T 细胞在肿瘤免疫治疗中的应用策略[J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2022, 32(6): 532-536.
- [18] Cui K, Hu S, Mei X, et al. Innate immune cells in the esophageal tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 654731. DOI: 10.3389/fimmu.2021.654731.
- [19] Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(328): 328rv4. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7118.
- [20] Yi M, Jiao D, Xu H, et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 129. DOI: 10.1186/s12943-018-0864-3.
- [21] Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis[J]. *BMJ*, 2018, 362: k3529. DOI: 10.1136/bmj.k3529.
- [22] Intlekofer AM, Thompson CB. At the bench: preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(1): 25-39. DOI: 10.1189/jlb.1212621.
- [23] Wagener-Rydzek S, Schoemmel M, Kraemer M, et al. Immune profile and immunosurveillance in treatment-naïve and neoadjuvantly treated esophageal adenocarcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(4): 523-533. DOI: 10.1007/s00262-019-02475-w.
- [24] Andrews LP, Marciscano AE, Drake CG, et al. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 80-96. DOI: 10.1111/imr.12519.
- [25] Gebauer F, Krämer M, Bruns C, et al. Lymphocyte activation gene-3 (LAG3) mRNA and protein expression on tumour infiltrating lymphocytes (TILs) in oesophageal adenocarcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(9): 2319-2327. DOI: 10.1007/s00432-020-03295-7.
- [26] Wang W, Chen D, Zhao Y, et al. Characterization of LAG-3, CTLA-4, and CD8⁺ TIL density and their joint influence on the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(23): 776. DOI: 10.21037/atm.2019.11.38.
- [27] Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, et al. Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future[J]. *Adv Cancer Res*, 2013, 119: 421-475. DOI: 10.1016/B978-0-12-407190-2.00007-1.
- [28] Sahin U, Türeci Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1355-1360. DOI: 10.1126/science.aar7112.

- [29] 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.
- [30] Yasuda T, Nishiki K, Hiraki Y, et al. Phase II adjuvant cancer-specific vaccine therapy for esophageal cancer patients curatively resected after preoperative therapy with pathologically positive nodes; possible significance of tumor immune microenvironment in its clinical effects[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(1):e155-e162. DOI:10.1097/SLA.0000000000003880.
- [31] Jou J, Harrington KJ, Zocca MB, et al. The changing landscape of therapeutic cancer vaccines-novel platforms and neoantigen identification[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(3):689-703. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-0245.
- [32] Albarrán V, San Román M, Pozas J, et al. Adoptive T cell therapy for solid tumors: current landscape and future challenges[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1352805. DOI:10.3389/fimmu.2024.1352805.
- [33] 贾咏存, 海金富, 朴文花. DC-CIK 细胞免疫疗法对原发性肝癌患者免疫功能的影响[J]. *宁夏医科大学学报*, 2016, 38(2):144-147. DOI:10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2016.02.008.
- [34] 蔡良良, 钱莉. 肺癌 T 细胞过继免疫治疗和新抗原研究进展[J]. *江苏大学学报:医学版*, 2020, 30(5):386-389. DOI:10.13312/j.issn.1671-7783.y200152.
- [35] 邹继霞, 章程燕, 王萃莉. 肿瘤过继 T 细胞免疫治疗应用进展[J]. *浙江大学学报:医学版*, 2017, 46(2):211-217. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2017.04.15.
- [36] 丁浩, 应劲涛, 付茂勇. CAR-T 在食管鳞状细胞癌治疗中的研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2023, 50(4):231-235. DOI:10.3760/cma.j.cn371439-20221123-00045.
- [37] Ajani JA, D'amico TA, Bentrem DJ, 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.
- [38] van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22):2074-2084. DOI:10.1056/NEJMoa1112088.
- [39] Ajani JA, D'amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(4):393-422. DOI:10.6004/jnccn.2023.0019.
- [40] Gronnier C, Tréchet B, Duhamel A, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative outcomes after esophageal cancer resection: results of a European multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(5):764-771. DOI:10.1097/SLA.0000000000000955.
- [41] Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance[J]. *Immunity*, 2013, 39(1):74-88. DOI:10.1016/j.immuni.2013.06.014.
- [42] Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6):690-714. DOI:10.1016/j.ccell.2015.10.012.
- [43] Liu J, Yang Y, Liu Z, et al. Multicenter, single-arm, phase II trial of camrelizumab and chemotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3):e004291. DOI:10.1136/jitc-2021-004291.
- [44] Yang Y, Liu J, Liu Z, et al. Two-year outcomes of clinical N2-3 esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy from the phase 2 NICE study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2024, 167(3):838-847. e1. DOI:10.1016/j.jtcvs.2023.08.056.
- [45] Qin J, Xue L, Hao A, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without camrelizumab in resectable esophageal squamous cell carcinoma: the randomized phase 3 ESCORT-NEO/NCCES01 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(9):2549-2557. DOI:10.1038/s41591-024-03064-w.
- [46] Yan X, Duan H, Ni Y, et al. Tislelizumab combined with chemotherapy as neoadjuvant therapy for surgically resectable esophageal cancer: a prospective, single-arm, phase II study (TD-NICE)[J]. *Int J Surg*, 2022, 103:106680. DOI:10.1016/j.ijsu.2022.106680.
- [47] Chen X, Xu X, Wang D, et al. Neoadjuvant sintilimab and chemotherapy in patients with potentially resectable esophageal squamous cell carcinoma (KEEP-G 03): an open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(2):e005830. DOI:10.1136/jitc-2022-005830.
- [48] He W, Leng X, Mao T, et al. Toripalimab plus paclitaxel and carboplatin as neoadjuvant therapy in locally advanced resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncologist*, 2022, 27(1):e18-e28. DOI:10.1093/oncolo/oyab011.
- [49] Mondini M, Levy A, Meziani L, et al. Radiotherapy-immunotherapy combinations-perspectives and challenges[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(7):1529-1537. DOI:10.1002/1878-0261.12658.
- [50] Li C, Zhao S, Zheng Y, et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1)[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144:232-241. DOI:10.1016/j.ejca.2020.11.039.
- [51] Yang J, Huang A, Yang K, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus tislelizumab followed by surgery for esophageal carcinoma (CRISEC study): the protocol of a prospective, single-arm, phase II trial[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):249. DOI:10.1186/s12885-023-10687-8.
- [52] van den Ende T, de Clercq 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. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4443.
- [53] Shen D, Chen R, Wu Q, et al. Safety and short-term outcomes of esophagectomy after neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: analysis of two phase-II clinical trials[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2024, 15(3):841-850. DOI:10.21037/jgo-24-295.
- [54] Li Q, Liu T, Ding Z. Neoadjuvant immunotherapy for resectable esophageal cancer: a review[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1051841. DOI:10.3389/fimmu.2022.1051841.
- [55] Kelly RJ, Ajani JA, 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.
- [56] Zhao Y, Dai Z, Min W, et al. Perioperative versus preoperative chemotherapy with surgery in patients with resectable squamous cell carcinoma of esophagus: a phase III randomized trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1349-1356. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000612.
- [57] Horiba MN, Casak SJ, Mishra-Kalyani PS, et al. FDA approval summary: nivolumab for the adjuvant treatment of adults with completely resected esophageal/gastroesophageal junction cancer and residual pathologic disease[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(24): 5244-5248. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0617.
- [58] 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*, 2019, 37(15_suppl): 4027. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4027.
- [59] Shang X, Zhao G, Liang F, et al. Safety and effectiveness of pembrolizumab combined with paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant therapy followed by surgery for locally advanced resectable (stage III) esophageal squamous cell carcinoma: a study protocol for a prospective, single-arm, single-center, open-label, phase-II trial (Keystone-001) [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4): 229. DOI: 10.21037/atm-22-513.
- [60] Xu X, Sun Z, Liu Q, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy combined with sequential perioperative toripalimab in locally advanced esophageal squamous cell cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(3): e008631. DOI: 10.1136/jitc-2023-008631.
- [61] Uboha NV, Eickhoff JC, Maloney JD, et al. Phase I/II trial of perioperative avelumab in combination with chemoradiation (CRT) in the treatment of stage II/III resectable esophageal and gastroesophageal junction (E/GJ) cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 4034. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4034.
- [62] Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): e542-e551. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30406-5.
- [63] 李士成, 郝金利, 高珂. 转移性食管鳞癌化疗患者预后的影响因素分析[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(4): 42-46. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.04.010.
- [64] 赵涵, 黄伟, 曾越灿. PD-1/PD-L1 抑制剂免疫治疗相关不良反应研究现状[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(7): 113-116. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2020.07.027.
- [65] 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. DOI: 10.1200/JCO.20.01888.
- [66] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4.
- [67] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [68] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6.
- [69] Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from arm Z1D-A subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(3): 214-222. DOI: 10.1200/JCO.19.00818.
- [70] de Klerk LK, Patel AK, Derks S, et al. Phase II study of pembrolizumab in refractory esophageal cancer with correlates of response and survival [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9): e002472. DOI: 10.1136/jitc-2021-002472.
- [71] Fujisawa R, Iwaya T, Endo F, et al. Early dynamics of circulating tumor DNA predict chemotherapy responses for patients with esophageal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(10): 1239-1249. DOI: 10.1093/carcin/bgab088.
- [72] 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. DOI: 10.1038/s41467-022-28408-3.
- [73] 林光一, 梁伟成, 唐汉, 等. 免疫炎症指标对食管鳞癌新辅助放化疗疗效的预测价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(3): 363-370. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230221-00075.
- [74] Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(8): 2930-2940. DOI: 10.1172/JCI91190.
- [75] Xu L, Qi Y, Jiang Y, et al. Crosstalk between the gut microbiome and clinical response in locally advanced thoracic esophageal squamous cell carcinoma during neoadjuvant camrelizumab and chemotherapy [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(6): 325. DOI: 10.21037/atm-22-1165.
- [76] 李志刚. 免疫新时代食管癌按需治疗关键问题及策略[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(10): 1337-1341. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220905-00493.