

· 专家论坛 ·

食管癌新辅助免疫治疗的现状及未来

谭黎杰 黄志良

复旦大学附属中山医院胸外科, 上海 200032

通信作者: 谭黎杰, Email: tan.lijie@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 免疫检查点抑制剂(ICIs)已经成为晚期食管癌一线、二线治疗的重要策略之一。目前ICIs在新辅助治疗阶段的使用非常有限。在肿瘤免疫治疗的大背景下,新辅助免疫治疗可能对早期食管癌或可手术切除的局部晚期食管癌病人带来更佳生存获益。笔者查阅国内外相关文献,探讨食管癌新辅助免疫治疗的现状及未来。

【关键词】 食管肿瘤; 围术期; 新辅助治疗; 化疗免疫方法; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81570031);厦门市卫生指导项目(3502Z20184004);复旦大学附属中山医院厦门医院孵化课题(2019ZSXMYS02)

Current status and future of neoadjuvant immunotherapy for esophageal cancer

Tan Lijie, Huang Zhiliang

Department of Thoracic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Tan Lijie, Email: tan.lijie@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have become an important treatment strategy for advanced esophageal cancer in the first and second line. Currently, the use of ICIs in neoadjuvant therapy is very limited. However, neoadjuvant immunotherapy may bring better survival benefits for patients with early esophageal cancer or with resectable locally advanced esophageal cancer. The authors review relevant studies to discuss the current status and future of neoadjuvant immunotherapy for esophageal cancer.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Perioperative period; Neoadjuvant therapy; Chemoimmunotherapy; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitors

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81570031); Xiamen Health Guide Program (3502Z20184004); Incubation Project of Zhongshan Hospital of Fudan University (Xiamen Branch) (2019ZSXMYS02)

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,全世界发病率居恶性肿瘤第7位,病死率居恶性肿瘤第6位。每年全世界食管癌新发病例约57.2万例,因食管癌死亡的人数约50.9万例^[1]。>50%的食管癌新发病例和死亡病例发生在我国。且我国约90%的食管癌病理学类型为鳞癌^[2]。

食管癌目前的治疗策略仍是以手术为主的综合治疗。对于肿瘤侵犯黏膜肌层或者黏膜下层病

人推荐行食管癌根治术;局部进展期病人推荐新辅助放化疗后再行食管癌根治术^[3]。人体免疫系统通过免疫监测预防恶性肿瘤发生,促发针对肿瘤细胞特异性抗原的免疫反应。免疫治疗通过触发人体免疫系统,对肿瘤相关抗原产生反应并杀灭肿瘤细胞。其中近年出现的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)使肿瘤治疗进入一个新阶段。肿瘤细胞通过表达程序性死亡配

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210420-00193

收稿日期 2021-04-20

引用本文: 谭黎杰, 黄志良. 食管癌新辅助免疫治疗的现状及未来[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(6): 635-638. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210420-00193.



体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)使其与免疫细胞表达的程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)结合,从而抑制T淋巴细胞的免疫监测能力。PD-1抑制剂通过靶向PD-1或者PD-L1,使得T淋巴细胞解除抑制,再次激活抗原杀灭肿瘤细胞。目前的研究结果显示:肿瘤突变负荷与PD-1免疫治疗的有效性相关,而食管癌的突变负荷仅次于黑色素瘤及肺癌,后者已在多项研究中显示出其免疫治疗疗效^[4,5]。不论是未经治疗还是多线治疗后的晚期食管癌病人都可能从该治疗中获益^[6-8]。然而目前ICIs在新辅助治疗阶段的使用还非常有限。在肿瘤免疫治疗的大背景下,新辅助免疫治疗可能会有更突出的优势:抗原暴露会增强肿瘤特异性T细胞反应程度及延长作用时间^[9]。笔者查阅国内外相关研究,探讨食管癌新辅助免疫治疗的现状及未来。

一、食管癌新辅助免疫治疗临床研究成果

2020年帕博利珠单抗联合顺铂和5-氟尿嘧啶一线治疗晚期食管癌的KEYNOTE590研究数据发布,使其成为全世界首个在局部或转移性食管癌人群中显著提高总体生存时间的免疫治疗研究结果。在新辅助治疗领域,临床研究少有报道。2019年美国临床肿瘤学年会(ASCO)上报道纳武利尤单抗联合新辅助放化疗的预试验结果,该研究共纳入16例Ⅱ~Ⅲ期食管癌或食管胃结合部癌病人,5例病理学完全缓解(pathological complete response, pCR),9例实现病理学降期,15例实现R₀切除。同年ASCO亦报道了放化疗联合阿维单抗联合帕博利珠单抗(Avelumab)治疗可手术的局部晚期食管腺癌结果,该结果优于食管癌新辅助放化疗的CROSS研究结果。2021年Wei等^[10]开展PALACE-1研究,该研究纳入20例食管鳞癌病人,评估新辅助放化疗(化疗方案为卡铂联合紫杉醇)联合帕博利珠单抗联合阿特利珠单抗的治疗效果,其结果显示:3级及以上不良反应发生率为65%,18例病人完成手术,pCR率为55.6%。在食管腺癌中,PERFECT试验研究结果显示:新辅助放化疗联合阿特利珠单抗联合帕博利珠单抗的治疗有较好的依从性,然而pCR率只有25%^[11]。上述临床研究样本量较小,长期生存数据尚未知晓,但是研究者普遍看好免疫治疗在食管癌新辅助治疗中的价值。

二、食管癌新辅助免疫治疗方案

目前,食管癌新辅助免疫治疗的治疗剂量、间隔时间、新辅助免疫治疗与手术时间窗口期、术后

治疗方案等均无明确指南推荐。帕博利珠单抗、替雷利珠单抗、阿替利珠单抗以及信迪利单抗通常间隔3周给药,而纳武利尤单抗则间隔2周。通常选择2~4个疗程用药周期,需要综合考虑治疗效果、手术时机、经济性以及病人依从性等各方面因素。已注册的食管癌新辅助免疫治疗部分临床研究方案见表1。食管癌新辅助免疫治疗正在逐步显示其安全性,笔者相信:更多临床研究结论公布,能为食管癌新辅助免疫治疗临床用药方案提供更多高质量临床证据。

目前大部分新辅助免疫治疗的临床研究使用主要病理学缓解或者pCR作为主要临床研究终点^[6-7,11]。区别于其他实体肿瘤,食管癌不以肿瘤大小分期,因此,选择主要病理学缓解为指标评价其疗效有所不足,未来的临床研究应选取更有效的评估方式,比如结合淋巴结的病理学缓解情况^[12-13]。综合现有临床研究结果,即使结合免疫治疗,食管癌新辅助治疗有效率仍然不高。未来有待探索免疫联合其他治疗方式的新方案。笔者建议:在临床运用中,需考虑新辅助治疗效果不佳病人的后线治疗方案,同时亦要加强围术期管理,注意免疫相关性不良反应与手术相关并发症的鉴别诊断及早期干预。

三、食管癌新辅助免疫治疗的前景及展望

区别于传统治疗手段(化疗及靶向治疗),免疫治疗为病人提供另一种选择。从免疫治疗的机制看,若是免疫治疗发挥作用,其有效性范围较广,并且有效时间周期较长^[14]。CheckMate 577研究结果显示:术后辅助免疫治疗能为食管癌病人带来无病生存时间获益^[15]。然而,在实践过程中,仍有以下问题亟需解决。

(一)免疫治疗目标人群的选择

目前对于免疫联合化疗、放疗或者放化疗的具体作用机制尚未完全阐述清楚。PERFECT研究结果显示:PD-L1及IFN- γ 的表达可能为研究者选择免疫治疗方案提供参考^[11]。其他指标,如CD4⁺和CD8⁺也可能有一定价值^[16]。临床实践中,仍无有效的优势人群以及疗效评估标志物。这导致临床医师选择病人的时候相对盲目。

(二)免疫治疗实践过程中的管理

不同于化疗或靶向治疗,免疫治疗作为一个全新的治疗方式,在实践过程中无标准化、规范化的实践指南。各个免疫药物的治疗间隔时间,给药剂

表 1 已注册的食管癌新辅助免疫治疗部分临床研究方案

Table 1 Registered clinical trial protocols for neoadjuvant immunotherapy in esophageal cancer

起止日期	临床研究注册编号	治疗方式	临床研究终点	入组病人	国家
2017 年 10 月至 2021 年 5 月	NCT03064490	帕博利珠单抗联合化疗+术后免疫治疗	2 年内 pCR 率	无转移的食管贲门腺癌	美国
2017 年 1 月至 2022 年 5 月	NCT02844075	帕博利珠单抗联合化疗+术后免疫治疗	30 个月内 pCR 率	cT1N1~2 期或 cT2~4aNx 期食管鳞癌	韩国
2017 年 3 月至 2020 年 12 月	NCT02998268	帕博利珠单抗联合化疗	1 年无疾病生存时间	cT2~4N0~1M0 期食管癌或贲门腺癌 I / II 型	美国
2017 年 8 月至 2025 年 8 月	NCT03399071	阿维单抗联合化疗	2 年内 pCR 率	cT1~3N0~2 期胃、贲门、食管腺癌	英国
2018 年 6 月至 2025 年 8 月	NCT03488667	帕博利珠单抗联合化疗	10~14 周病理学缓解及安全性	可切除的贲门癌或胃癌	美国
2019 年 11 月至 2025 年 02 月	NCT04089904	帕博利珠单抗联合化疗	11 周内 pCR 率	cT1b~T2N0M0 期食管腺癌	美国
2019 年 06 月至 2020 年 12 月	NCT04006041	特瑞普利单抗联合放疗	pCR 率	T1~4aN1~3M0 期或 T3~4aNx 期食管鳞癌	中国
2019 年 10 月至 2022 年 1 月	NCT03917966	卡瑞利珠单抗联合放疗	放疗后 2~4 周 pCR 率	II a~III 期食管癌	中国
2019 年 4 月至 2023 年 5 月	NCT03985670	特瑞普利单抗联合化疗	2 个月内 pCR 率	II、III、IV a 期食管鳞癌	中国
2019 年 5 月至 2022 年 10 月	NCT03946969	信迪利单抗联合化疗	20 个月内治疗相关不良反应发生率	cT1b~3N1~3M0 期中下段食管鳞癌	中国
2019 年 6 月至 2020 年 12 月	NCT04006041	特瑞普利单抗联合放疗	pCR 率	T1~4aN1~3M0 期或 T3~4aN0M0 期食管鳞癌	中国
2019 年 8 月至 2021 年 8 月	NCT03987815	纳武利尤单抗联合化疗	2 个月内病理学缓解率	cT2~3N0M0 期食管鳞癌	韩国
2021 年 5 月至 2023 年 5 月	ChiCTR2100046353	卡瑞利珠单抗联合化疗	pCR 率	局部晚期可切除食管癌	中国
2021 年 3 月至 2023 年 3 月	ChiCTR2100043772	替雷利珠单抗联合新辅助化疗	pCR 率	局部进展期食管癌	中国

注:pCR 为病理学完全缓解;DFS 为无病生存时间

量,联合用药方案等均有差异。不同的治疗方案可能达到不同的治疗效果。笔者建议:对于食管癌的免疫治疗方案,可以借鉴非小细胞肺癌病人的免疫相关并发症管理方案,同时可以针对食管癌围术期特殊性,加强围术期管理,早期发现并鉴别术后肺炎等常见术后并发症^[17]。笔者期待更多的免疫治疗相关临床研究为食管癌免疫治疗实践提供具体的临床操作参考。

(三)疗效预测

影像学检查是一种不可缺少的术前疗效评估手段。循环肿瘤 DNA 可能作为一个有效的预测方式^[18-19]。PET-CT 检查亦有参考价值^[20-21]。各个研究普遍使用 pCR 或主要病理学缓解率预测疗效,主要是按照术后病理学检查肿瘤细胞的残留数量进行分级。但是这种评估方式有一定的局限性^[22-23]。首先,食管癌无法准确评估免疫治疗前的病理学情况,尤其是淋巴结转移情况,只能对新辅助免疫治疗后的可切除标本进行检测;其次,目前尚无食管

癌新辅助免疫治疗后通用的病理学反应评估标准,并且病理学评估有赖于病理科医师对术后标本行精准的定位、测量、取材、切片及标记;再则,新辅助治疗后食管肿瘤退缩模式差异亦可能影响食管癌的预后,这需要胸外科医师与病理科医师共同参与探讨^[24];最后,目前对于手术后的疗效以及长期随访监测依然无法提供强有力证据,因此,临床上急需一种灵敏度高、特异度强且最好是可重复性强且简单、易行的疗效预测方法。

四、结语

新辅助免疫治疗为食管癌新辅助治疗提供了新选择,初步的临床研究结果提示新辅助免疫治疗能为一些食管癌病人带来一定的疾病缓解率。然而,目前有关新辅助免疫治疗的临床研究尚未成熟,特别是病人术后的无疾病生存时间和总体生存时间仍有待进一步探究。此外,精准选择合适的病人、选择适宜的联合治疗方案以及围术期的全程管理,也是未来食管癌新辅助免疫治疗的研究方向。

综上,新辅助免疫治疗为可切除食管癌病人提供了长期生存的希望,未来仍需更多深入的研究。

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, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Tran GD, Sun XD, Abnet CC, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China[J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(3): 456-463. DOI: 10.1002/ijc.20616.
- [3] van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Pre-operative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22): 2074-2084. DOI: 10.1056/NEJMoa1112088.
- [4] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2500-2501. DOI: 10.1056/NEJMc1713444.
- [5] Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1976-1986. DOI: 10.1056/NEJMoa1716078.
- [6] Owen D, Chaft JE. Immunotherapy in surgically resectable non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 3): S404-S411. DOI: 10.21037/jtd.2017.12.93.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 832-842. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30110-8.
- [10] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9): 1069-1086. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0367.
- [11] 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.
- [12] van den Ende T, Clercq N, 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[Online ahead of print]. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4443.
- [13] Pataer A, Weissferdt A, Vaporciyan AA, et al. Evaluation of pathologic response in lymph nodes of patients with lung cancer receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2021[Online ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.03.029.
- [14] Wang X, Wang H, Wang H, et al. Prognostic value of visual residual tumour cells (VRTC) for patients with esophageal squamous cell carcinomas after neoadjuvant therapy followed by surgery[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 111. DOI: 10.1186/s12885-020-07779-0.
- [15] 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.
- [16] Fassan M, Cavallin F, Guzzardo V, et al. PD-L1 expression, CD8+ and CD4+lymphocyte rate are predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the thoracic esophagus[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(13): 6036-6048. DOI: 10.1002/cam4.2359.
- [17] 倪军, 黄森, 张力, 等. 非小细胞肺癌围手术期免疫治疗相关不良反应管理的临床诊疗建议[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(3): 141-160. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.06.
- [18] Forschner A, Battke F, Hadaschik D, et al. Tumor mutation burden and circulating tumor DNA in combined CTLA-4 and PD-1 antibody therapy in metastatic melanoma: results of a prospective biomarker study[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 180. DOI: 10.1186/s40425-019-0659-0.
- [19] Lee JH, Long GV, Menzies AM, et al. Association between circulating tumor dna and pseudoprogression in patients with metastatic melanoma treated with anti-programmed cell death 1 antibodies[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): 717-721. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5332.
- [20] Jreige M, Letovanec I, Chaba K, et al. (18)F-FDG PET metabolic-to-morphological volume ratio predicts PD-L1 tumour expression and response to PD-1 blockade in non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(9): 1859-1868. DOI: 10.1007/s00259-019-04348-x.
- [21] Lv G, Sun X, Qiu L, et al. PET imaging of tumor PD-L1 expression with a highly specific nonblocking single-domain antibody[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(1): 117-122. DOI: 10.2967/jnumed.119.226712.
- [22] Sholl LM. Understanding patterns of pathologic response following neoadjuvant immunotherapy for solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1630-1632. DOI: 10.1093/annonc/ndy227.
- [23] Cottrell TR, Thompson ED, Forde PM, et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1853-1860. DOI: 10.1093/annonc/ndy218.
- [24] Tang H, Jiang D, Zhang S, et al. Residual tumor characteristics of esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020[Online ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.042.