



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.01

文章编号: 2095-1264(2024)05-0521-08

PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗在晚期食管癌 一线治疗中的应用进展*

邓杰尹¹, 黄 焯², 陈小燕³, 郁 可¹, 刘松涛⁴, 罗 洪⁵, 李 东^{5*}

(西部战区总医院¹全科医学科, ³心胸外科, ⁵肿瘤科, 四川 成都, 610083; ²成都医学院护理学院, 四川 成都, 610083; ⁴成都市新津区兴义镇中心卫生院 内科, 四川 成都, 611430)

摘要: 食管癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一。在过去, 化疗是晚期食管鳞癌药物治疗的基石; 如今, 免疫治疗的加入彻底改写了晚期食管癌, 尤其是食管鳞癌(对免疫治疗较腺癌敏感)的治疗格局。以程序性死亡受体 1 (PD-1) 及程序性死亡受体配体 1 (PD-L1) 为代表的免疫检查点抑制剂使多种消化道肿瘤如胃癌、直肠癌、肝癌等患者能够获得持续缓解和生存获益。随着免疫治疗模式的不断演进, 免疫治疗已经成为晚期食管癌一线治疗的重要策略之一。多项研究证明, 免疫检查点抑制剂联合化疗治疗局部晚期或转移性食管鳞癌, 无论 PD-1/PD-L1 是否表达, 总生存期和无进展生存期均明显获益。本文对 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗在局部晚期或转移性食管癌一线治疗中的应用进展进行阐述, 以期为临床治疗提供更多依据。

关键词: 食管癌; 免疫检查点抑制剂; PD-1/PD-L1

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A

Progress of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced esophageal cancer*

DENG Jieyin¹, HUANG Ye², CHEN Xiaoyan³, YU Ke¹, LIU Songtao⁴, LUO Hong⁵, LI Dong^{5*}

(¹ Department of General Medicine, ³ Department of Cardiothoracic Surgery, ⁵ Department of Oncology, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu, 610083, Sichuan, China; ² School of Nursing, Chengdu Medical College, Chengdu, 610083, Sichuan, China; ⁴ Department of Internal Medicine, Xingyi Town Central Health Center, Xinjin District, Chengdu, 611430, Sichuan, China)

Abstract: Esophageal cancer is one of the most common malignant tumors worldwide. In the past, chemotherapy was the cornerstone of drug treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma. Nowadays, the addition of immunotherapy has completely rewritten the therapeutical landscape of advanced esophageal cancer, especially esophageal squamous cell carcinoma (which is more sensitive to immunotherapy than adenocarcinoma). Immune checkpoint inhibitors, represented by programmed death 1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1), have enabled a variety of gastrointestinal tumors, such as gastric cancer, rectal cancer, liver cancer, etc., to achieve sustained remission and survival benefits. With the continuous evolution of immunotherapy mode, immunotherapy has become one of the important strategies for the first-line treatment of advanced esophageal cancer. A number of studies have demonstrated a significant benefit in overall survival and progression-free survival with immunosuppressive agents combined with chemotherapy in the treatment of locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma, regardless of PD-1/PD-L1 expression. This article reviews the application progress of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy in the first-line treatment of locally

*基金项目: 国家自然科学基金(82102920)。

作者简介: 邓杰尹, 女, 主治医师, 研究方向为食管肿瘤。

*通信作者: 李东, 男, 博士, 副主任医师, 研究方向为肿瘤。

advanced or metastatic esophageal cancer, in order to provide more evidence for clinical treatment.

Key words: Esophageal Cancer; Immunosuppressants; PD-1/PD-L1

前言

食管癌是全球第八大常见癌症类型,也是癌症死亡的第六大原因^[1],鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)是其两种主要组织学亚型。食管癌发病具有地域差异性,我国约90%的食管癌患者组织学类型为鳞癌^[2]。由于食管癌症状不明显,大多数患者确诊时已处于晚期,目前常用的治疗方法结局仍然很差^[3]。肿瘤免疫逃逸是肿瘤发生、发展的重要特征,通过激活和调动自身免疫系统重新识别、控制和杀伤肿瘤细胞是肿瘤免疫治疗的根本作用。程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)信号通常被肿瘤细胞拦截,以逃避免疫监视^[4]。当PD-1和T细胞受体(T cell receptor, TCR)与其配体结合时,PD-1基于免疫受体酪氨酸的抑制基序和开关基序被磷酸化^[5]。随后,含Src同源2结构域蛋白酪氨酸磷酸酶被募集和激活,逆转TCR和T细胞特异性表面糖蛋白(CD28)下游信号的磷酸化^[6-7],除了抑制T细胞的一些早期激活途径外,还可通过破坏由主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)、抗原肽和TCR组成的复合物(TCR-pMHC)的相互作用直接破坏抗原识别^[8]。因此,PD-1信号转导可抑制T细胞的功能,包括激活、增殖和细胞因子产生^[9]。目前,阻断PD-1或程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的抗体已被批准用于治疗各种实体瘤和血液系统恶性肿瘤^[10-12]。研究表明,PD-L1抑制剂只能使耗竭T细胞暂时获得部分效应T细胞的表型,但耗竭T细胞的转录组和表观遗传学特征有别于效应T细胞和记忆T细胞,使其失能状态无法被逆转^[13]。而Yost等^[14]研究发现,PD-1抑制剂的疗效依赖于不表达抑制性受体的效应T细胞克隆扩增。胃肠道肿瘤是具有复杂生物学特性的异质性肿瘤,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)是目前早期和晚期EAC、ESCC标准治疗的一部分^[15]。食管癌突变负荷在所有肿瘤中居前列,肿瘤突变负荷越高,免疫原性越大,T细胞应答越活跃,则免疫治疗获益越大。本文对PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗一线治疗局部晚期或转移性食管癌

的研究现状进行归纳、整理与总结。

1 帕博利珠单抗(Pembrolizumab)

帕博利珠单抗作为免疫治疗药物的代表,2019年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,用于治疗PD-L1阳性的转移性或复发性局部晚期ESCC,为食管癌的免疫治疗法开辟了新路径。帕博利珠单抗通过与活化T细胞表面的PD-1受体结合,阻断肿瘤细胞表达的PD-L1与PD-1结合,从而恢复T细胞对肿瘤细胞的杀伤功能,促进肿瘤细胞凋亡^[16]。帕博利珠单抗对黑色素瘤、非小细胞肺癌、食管癌、头颈部鳞状细胞癌和结直肠癌均有显著疗效^[17]。2021年发表的KEYNOTE-590研究^[18]招募了749例患者,以1:1随机分组,在5-氟尿嘧啶+顺铂化疗的基础上分别给予帕博利珠单抗或安慰剂。研究结果显示,相较于安慰剂组,帕博利珠单抗组PD-L1综合阳性评分(combined positive score, CPS)≥10的ESCC人群中位总生存期(median overall survival, mOS)延长了5个月(13.9个月 vs. 8.8个月),PD-L1 CPS≥10的人群OS延长了4个月(13.5个月 vs. 9.4个月),整体人群的mOS延长近3个月(12.4个月 vs. 9.8个月),PD-L1 CPS≥10的人群中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)延长了2个月(7.5个月 vs. 5.5个月)。帕博利珠单抗组266例(72%)患者发生3级及以上治疗相关不良事件,安慰剂组为250例(68%)。与安慰剂组相比,帕博利珠单抗组在一线不可切除、局部晚期或转移性食管癌的OS、PFS和客观缓解率(objective response rate, ORR)方面获得了显著的、有临床意义的改善。这是第一个发现免疫治疗联合化疗一线治疗能显著提高食管癌患者生存率的研究,同时,相较于PD-L1低表达人群,PD-L1高表达人群获益更多。

2 纳武利尤单抗(Nivolumab)

纳武利尤单抗是一种抗PD-1全人源化IgG4单抗,可抑制PD-1与其第二配体PD-L2的结合。目前,纳武利尤单抗在日本的获批适应证包括化疗后进展的不可切除晚期或复发性食管癌^[17]。2022年发表的Ⅲ期临床试验CheckMate-648^[19]共纳入970

例患者,以 1:1:1 的比例随机分组,分别接受纳武利尤单抗联合化疗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(Ipilimumab)和单独化疗。研究结果显示,在至少 13 个月的随访中,纳武利尤单抗联合化疗组 mOS 明显长于化疗组(13.2 个月 *vs.* 10.7 个月),mPFS 分别为 5.8 个月、5.6 个月;其中,PD-L1 表达量 $\geq 1\%$ 的患者 mOS 延长了 6.3 个月(15.4 个月 *vs.* 9.1 个月),mPFS 也有获益(6.9 个月 *vs.* 4.4 个月)。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组 OS 显著长于化疗组,其中 PD-L1 表达量 $\geq 1\%$ 的患者 mOS 延长了 4.6 个月(13.7 个月 *vs.* 9.1 个月)。纳武利尤单抗联合化疗组 3~4 级治疗相关不良事件发生率为 47%,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组为 32%,化疗组为 36%。在晚期 ESCC 患者中,纳武利尤单抗联合化疗或伊匹木单抗一线治疗的 OS 均明显长于单独化疗。与 PD-L1 表达量 $< 1\%$ 的患者相比,PD-L1 表达量 $\geq 1\%$ 的患者的总体生存获益更多。

3 卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)

人源化单克隆抗体可以有效阻断 T 细胞表面 PD-1 与其受体结合,起到抑制肿瘤细胞免疫逃逸的作用^[20]。卡瑞利珠单抗为 PD-1 特异性抑制剂,在食管癌中的初步研究结果显示有良好的疗效^[21]。阿卜拉·太外库力等^[21] 研究显示,采用卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期 ESCC 患者,ORR、疾病控制率(disease control rate, DCR)、PFS、OS 等均较单纯化疗患者有所提高,且安全性在可接受范围内。2021 年发表的 ESCORT-1st 研究^[22] 结果显示,卡瑞利珠单抗联合紫杉醇和铂类(TP 方案)化疗可显著改善中国晚期食管癌患者的生存,联合治疗组 mOS(15.3 个月 *vs.* 12 个月)、mPFS(6.9 个月 *vs.* 5.6 个月)、ORR(72.1% *vs.* 62.1%) 和缓解持续时间(duration of response, DOR)(7.0 个月 *vs.* 4.6 个月)均优于 TP 组。同时,亚组分析表明,基线 PD-L1 表达量 $\geq 1\%$ 的患者比基线 PD-L1 表达量 $\leq 1\%$ 的患者总体生存获益可能更好,但相互作用测试无统计学意义[风险比(hazard ratio, HR)=0.59, 0.79]。该研究选择了中国更常用的 TP 化疗方案,患者 mOS 较 KEYNOTE-590 研究和 CheckMate-648 研究使用的 5-氟尿嘧啶联合顺铂(PF 方案)更长,与既往研究中卡瑞利珠单抗联合 TP 方案可提高临床疗效的结论相似^[23]。

4 特瑞普利单抗(Toripalimab)

特瑞普利单抗是一种针对人 PD-1 的人源化 IgG4K 单克隆抗体。最近,FDA 授予特瑞普利单抗单药治疗复发或转移性非角化性鼻咽癌突破性治疗称号^[24],并批准特瑞普利单抗联合吉西他滨和顺铂作为晚期或转移性非角化性鼻咽癌的一线治疗方案^[25]。一项多中心 I b/II 期研究应用特瑞普利单抗单药治疗 59 例难治性 ESCC 患者,实现了 18.6% 的 ORR,而特瑞普利单抗联合 TP 方案在晚期 ESCC 一线治疗中也显示出良好的疗效和可控的安全性。JUPITER-06 研究^[26] 比较了特瑞普利单抗联合 TP 方案与安慰剂联合 TP 方案一线治疗晚期 ESCC 的疗效和安全性,mOS 分别为 17.0 个月和 11.0 个月,1 年 OS 率分别为 66.0% 和 43.7%;亚组分析显示,特瑞普利单抗组和安慰剂组在 PD-L1 CPS ≥ 1 和 CPS < 1 亚组中疾病进展或死亡的 HR 分别为 0.58 和 0.66,在 CPS ≥ 10 和 CPS < 10 亚组中分别为 0.65 和 0.56。研究结果表明,特瑞普利单抗联合 TP 方案在 PFS 和 OS 方面获益显著,且无论 PD-L1 表达水平如何,患者均可获益,与 KENOTE-590、CheckMate648 和 Escort-1 研究结论一致。

5 替雷利珠单抗(Tislelizumab)

替雷利珠单抗在多种肿瘤中均表现出良好的抗肿瘤潜力和安全性。既往研究表明,替雷利珠单抗联合化疗在 ESCC 中显示了持久的疗效,且患者耐受性良好。2020 年 6 月,国际权威期刊《临床癌症研究》首次发表了一项来自中国的多中心、开放标签、非随机 II 期临床试验^[27],这也是全球第一个免疫联合化疗一线治疗晚期 ESCC 的证据。基于此,RATIONALE-306 研究^[28] 纳入 649 例晚期或转移性 ESCC 患者,按 1:1 的比例随机分组,采用替雷利珠单抗联合化疗与安慰剂联合化疗作为一线治疗方案,mOS 分别为 17.2 个月、10.6 个月;亚组分析显示,在 PD-L1 CPS ≥ 10 的人群中,两组 mOS 分别为 16.6 个月、10 个月,而在 PD-L1 CPS < 10 的人群中,两组 mOS 分别为 16.7 个月、10.4 个月。这意味着,无论患者 PD-L1 表达水平如何,均可从替雷利珠单抗联合化疗中获益;替雷利珠单抗联合化疗组疾病进展和死亡风险降低 38%,ORR 达到 63.5%,安全性良好。该研究几乎纳入了全球所有推荐的化疗方案,包括顺铂/奥沙利铂+5-氟尿嘧啶、顺铂/奥沙

利铂+卡培他滨、顺铂/奥沙利铂+紫杉醇,具有全球临床实践普适性,其研究结果刷新了最长生存记录,故替雷利珠单抗联合化疗有望成为 ESCC 的标准一线治疗方案,为全球 ESCC 患者带来新的选择。

6 斯鲁利单抗(Serpluliumab)

斯鲁利单抗是一种新型 PD-1 抑制剂,可有效抑制肿瘤细胞生长和扩散。ASTRUM-007 研究^[29]是一项针对中国食管癌患者的免疫治疗临床研究,采用斯鲁利单抗或安慰剂联合化疗一线治疗 PD-L1 阳性 ESCC 患者。该研究共纳入 551 例既往未治疗、局部晚期或转移性 ESCC,且 PD-L1 CPS \geq 1 的患者,以 2:1 随机分组,接受斯鲁利单抗(3 mg·kg⁻¹)或安慰剂分别联合顺铂+5-氟尿嘧啶治疗。结果显示,斯鲁利单抗组和安慰剂组 mOS 分别为 15.3 个月和 11.8 个月,死亡风险降低 32%;mPFS 分别为 5.8 个月和 5.3 个月,疾病进展风险降低 40%。对 241 例 PD-L1 CPS \geq 10 的患者进行亚组分析,斯鲁利单抗组和安慰剂组 mOS 分别为 18.6 个月和 13.9 个月,mPFS 分别为 7.1 个月和 5.3 个月,表明 PD-L1 CPS \geq 10 的患者获益更大。斯鲁利单抗组和安慰剂组分别有 201 例(53%)和 81 例(48%)患者发生了 3 级及以上治疗相关不良事件。随机试验表明,在卵巢癌、乳腺癌和晚期结直肠癌中,接受周期间隔缩短化疗方案的患者生存率高于接受标准化疗方案的患者^[30-32],斯鲁利单抗联合 5-氟尿嘧啶 2 周给药的密集化疗方案是其独特之处,为研究者探索密集化疗方案在食管癌中的疗效提供了依据。

7 信迪利单抗(Sintilimab)

信迪利单抗具有较高的亲和力和选择性,可与 PD-1 结合,阻断 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 的相互作用,还能改善机体免疫功能,对多种恶性肿瘤疗效确切,可及性好^[33]。余琦瑶^[34]研究显示,信迪利单抗联合含铂化疗新辅助治疗局部晚期 ESCC 安全有效,可获得较高的 ORR、DCR、pCR 率。ORIENT-15 研究^[35]评价了信迪利单抗或安慰剂联合化疗治疗局部晚期或转移性 ESCC 的疗效,共纳入 659 例患者,按 1:1 随机分组,给予信迪利单抗或安慰剂联合顺铂+紫杉醇或 5-氟尿嘧啶。研究结果显示,与安慰剂组相比,信迪利单抗组在所有患者及合并 PD-L1 CPS \geq 10 的患者中均显示出更好的生存获益:在

所有患者中,信迪利单抗组和安慰剂组 mOS 分别为 16.7 个月、12.5 个月,mPFS 分别为 7.2 个月、5.7 个月;在合并 PD-L1 CPS \geq 10 的患者中,mOS 分别为 17.2 个月、13.6 个月,mPFS 分别为 8.3 个月和 6.4 个月。信迪利单抗组和安慰剂组 3 级及以上治疗相关不良事件的发生率分别为 60% 和 55%。对于晚期或转移性 ESCC 患者,中国常用的一线治疗方案为铂类+紫杉醇,而其他国家的首选方案为铂类+5-氟尿嘧啶。上述研究中,应用顺铂+5-氟尿嘧啶的患者较少,但信迪利单抗联合 TP 方案或 PF 方案显示了类似疗效。探索信迪利单抗联合 PF 方案能否获得更长的 OS 将是未来的研究方向之一。

8 阿替利珠单抗(Atezolizumab)

阿替利珠单抗作为 PD-L1 抑制剂,能与肿瘤细胞上的 PD-L1 结合,并阻断其与 T 细胞及抗原递呈细胞上的 PD-1 结合,从而解除 PD-1 介导的免疫抑制,促进 T 细胞攻击肿瘤细胞,具有广泛的临床活性。2021 年 6 月在台湾开展的单臂 II 期研究(NCT05007613)应用卡博替尼(Cabozantinib)联合阿替利珠单抗二线治疗铂类化疗失败的复发性或转移性 ESCC 患者,给药方案为卡博替尼 40 mg·d⁻¹+阿替利珠单抗 1 200 mg 静脉滴注(每 3 周 1 次),以 ORR 为主要终点,次要终点包括 PFS、OS 和安全性,研究结果值得期待。

9 总结与展望

PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗已成为部分肿瘤患者的标准治疗选择,更多的临床试验正在探索其疗效和安全性(表 1)。特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗和信迪利单抗是我国自主研发的 ICIs。PD-1 抑制剂一线治疗晚期 ESCC 的临床研究中(表 2),替雷利珠单抗和特瑞普利单抗联合化疗显示出最佳 OS 及 PFS 优势。与国外免疫治疗组合相比,信迪利单抗、特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗或替雷利珠单抗联合化疗是国内晚期转移性食管癌患者较好的一线治疗选择。尽管国外免疫治疗组合如帕博利珠单抗和纳武利尤单抗联合化疗比其他组合获得了更高的 ORR,但毒性谱增加。Li 等^[36]研究显示,与化疗相比,特瑞普利单抗联合化疗显示出更好的 OS 获益,信迪利单抗和卡瑞利珠单抗联合化疗 PFS 获益最多,纳武利尤单抗联合化疗 ORR 改善最为显著,卡瑞利珠单抗和帕博利珠单抗联合

化疗安全性更高,3 级及以上不良事件发生率相对较低。

多项研究证实,PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗可显著延长肿瘤患者 OS 及 PFS,提高疗效^[37],已逐渐成为部分肿瘤类型的标准治疗方案^[38-39]。化疗药物通过诱导肿瘤细胞表达 PD-L1,从而增加 PD-1/PD-L1 抑制剂的抗肿瘤活性^[40]。蒽环类、奥沙利铂等细胞毒性药物可诱导免疫原性细胞死亡,刺激

抗肿瘤免疫应答^[41-42];紫杉醇可促进血清肿瘤相关物质(tumor associated material, TAM)从 M2 样表型极化为 M1 样表型,从而提高 T 细胞介导的抗肿瘤免疫^[43];环磷酰胺、吉西他滨和长春碱以免疫原性细胞死亡的方式募集和激活树突状细胞(dendritic cell, DC)^[44-45];长春花碱、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂等可直接增强 DC 功能,促进白细胞介素-12 的分泌^[46-47];培美曲塞可增强线粒体功能,促进肿瘤浸润

表 1 PD-1/PD-L1 抑制剂在全球的适应症

Tab. 1 Indications for PD-1/PD-L1 inhibitors worldwide

药物	靶点	适应症
帕博利珠单抗	PD-1	SC、NSCLC、SCLC、RCC、HL、HNC、UC、CRC、HCC、ESC、GC、GEJC、TNBC、BC、CC、EC
纳武利尤单抗	PD-1	SC、NSCLC、SCLC、RCC、HL、HNC、UC、CRC、HCC、ESC、MPM、GC、GEJC
卡瑞利珠单抗	PD-1	NSCLC、HL、HNC、HCC、ESC、EC
替雷利珠单抗	PD-1	NSCLC、HL、UC、GC、GEJC
特瑞普利单抗	PD-1	SC、HNC、UC、EC
斯鲁利单抗	PD-1	NSCLC、SCLC、CRC、GC、EC
信迪利单抗	PD-1	NSCLC、HL、HCC
阿替利珠单抗	PD-L1	SC、NSCLC、SCLC、UC、HCC、TNBC

注:SC:皮肤癌;NSCLC:非小细胞肺癌;SCLC:小细胞肺癌;RCC:肾细胞癌;HL:霍奇金淋巴瘤;HNC:头颈肿瘤;UC:尿路上皮癌;CRC:结肠直肠癌;HCC:肝细胞癌;ESC:食管癌;MPM:恶性胸膜间皮瘤;GC:胃癌;GEJC:胃食管交界癌;TNBC:三阴性乳腺癌;BC:膀胱癌;CC:宫颈癌;EC:子宫内膜癌。

Note: SC: skin cancer; NSCLC: non-small cell lung cancer; SCLC: small cell lung cancer; RCC: renal cell carcinoma; HL: Hodgkin lymphoma; HNC: head and neck carcinoma; UC: urothelial carcinoma; CRC: colorectal cancer; HCC: hepatocellular carcinoma; ESC: esophageal carcinoma; MPM: malignant pleural mesothelioma; GC: gastric cancer; GEJC: gastroesophageal junction cancer; TNBC: triple-negative breast cancer; BC: bladder cancer; CC: cervical cancer; EC: endometrial cancer.

表 2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗一线治疗 ESCC 的相关研究

Tab. 2 PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line treatment for ESCC

研究	治疗方案	OS		PFS		3 级及以上不良事件发生率
		mOS/月	HR (95% CI)	mPFS/月	HR (95% CI)	
KEYNOTE-590 (III 期, n=749)	帕博利珠单抗+FP vs. FP	12.4 vs. 9.8	0.73(0.60~0.88)	6.3 vs. 5.8	0.65(0.54~0.78)	72%(266/370) vs. 68%(250/367)
CheckMate-648 (III 期, n=970)	纳武利尤单抗+FP vs. 纳武利尤单抗+伊匹木单抗 vs. FP	13.2 vs. 10.7	0.74(0.58~0.96)	5.8 vs. 5.6	0.81(0.64~1.04)	47%(147/310) vs. 32%(102/322) vs. 35%(108/340)
	ESCORT-1 st (III 期, n=596)	卡瑞利珠单抗+TP vs. TP	15.3 vs. 12.0	0.70(0.56~0.88)	6.9 vs. 5.6	0.56(0.46~0.68)
JUPITER-06 (III 期, n=514)	特瑞普利单抗+TP vs. TP	17.0 vs. 11.0	0.58(0.43~0.78)	5.7 vs. 5.5	0.58(0.46~0.74)	73.2%(188/257) vs. 70.0%(180/257)
RATIONALE-306 (III 期, n=649)	替雷利珠单抗+化疗 vs. 化疗	17.2 vs. 10.6	0.66(0.54~0.80)	7.3 vs. 5.6	0.62(0.52~0.75)	31%(99/326) vs. 33%(105/323)
ASTRUM-007 (III 期, n=551)	斯鲁利单抗+FP vs. FP	15.3 vs. 11.8	0.68(0.53~0.87)	5.8 vs. 5.3	0.60(0.48~0.75)	53%(201/368) vs. 48%(81/183)
ORIENT-15 (III 期, n=659)	信迪利单抗+TP/FP vs. TP/FP	16.7 vs. 12.5	0.63(0.51~0.78)	7.2 vs. 5.7	0.56(0.46~0.68)	60%(196/327) vs. 55%(181/332)

淋巴细胞活化^[48]。然而,化疗药物在免疫刺激或调节特性方面具有多样性,PD-1/PD-L1 抑制剂联合多种化疗方案在不同肿瘤中疗效不同,因此,探索其理想组合具有重要的临床意义^[30, 41, 49]。国内外对于 ESCC 的常用化疗方案选择存在差异,5-氟尿嘧啶(抗代谢药物)和紫杉醇(抗微管药物)对肿瘤微环境中 DC 的成熟和髓源性抑制细胞的消除有不同的影响,这可能影响了 T 细胞依赖性抗肿瘤反应^[50-52],期望未来有更多的研究比较 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 5-氟尿嘧啶或紫杉醇一线治疗食管癌的疗效。

在局部晚期或转移性食管癌一线治疗研究中,KEYNOTE-590、CheckMate 648、Escort-1、JUPITER-06 研究均提示,PD-L1 表达水平与 PD-1 抑制剂联合化疗的疗效呈正相关,但二者的关系仍未得到明确解答。肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)表示部分或完全染色细胞(包括肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞)数量占样本中所有肿瘤细胞数量的百分比。鉴于已知时间和空间的肿瘤内异质性是晚期 ESCC 及其微环境的标志^[53],CPS 比 TPS 更有可能识别出更多可能受益于抗 PD-1 治疗的患者,但这种假设尚未得到证实^[29],PD-L1 阳性的最佳临界值也尚未确定。除 PD-L1 外,其他与疗效相关的生物标志物仍有待探索。未来应进一步研究 PD-L1 检测在 ESCC 中的一致性及其预测抗 PD-L1 单克隆抗体疗效的价值,并通过进一步研究 ESCC 的分子和免疫生物学特征来识别新的生物标志物,以制定更为理想的治疗方案。

参考文献

[1] UHLENHOPP D J, THEN E O, SUNKARA T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors [J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6): 1010-1021. DOI: 10.1007/s12328-020-01237-x.

[2] ARNOLD M, FERLAY J, VAN BERGE HENEGOUWEN M I, et al. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018 [J]. Gut, 2020, 69(9): 1564-1571. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321600.

[3] ROGERS J E, SEWASTJANOW-SILVA M, WATERS R E, et al. Esophageal cancer: emerging therapeutics [J]. Expert Opin Ther Targets, 2022, 26(2): 107-117. DOI: 10.1080/14728222.2022.2036718.

[4] CHEN D S, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point [J]. Nature, 2017, 541(7637): 321-330. DOI: 10.1038/nature21349.

[5] MARASCO M, BERTEOTTI A, WEYERSHAEUSER J, et al. Molecular mechanism of SHP2 activation by PD-1 stimulation [J]. Sci Adv, 2020, 6(5): eaay4458. DOI: 10.1126/sciadv.aay4458.

[6] SHEPPARD K A, FITZ L J, LEE J M, et al. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta [J]. FEBS Lett, 2004, 574(1/2/3): 37-41. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.07.083.

[7] YOKOSUKA T, TAKAMATSU M, KOBAYASHI-IMANISHI W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2 [J]. J Exp Med, 2012, 209(6): 1201-1217. DOI: 10.1084/jem.20112741.

[8] LI K T, YUAN Z, LYU J T, et al. PD-1 suppresses TCR-CD8 cooperativity during T-cell antigen recognition [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2746. DOI: 10.1038/s41467-021-22965-9.

[9] BARDHAN K, ANAGNOSTOU T, BOUSSIOTIS V A. The PD1: PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation [J]. Front Immunol, 2016, 7: 550. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00550.

[10] TANG B X, YAN X Q, SHENG X N, et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 7. DOI: 10.1186/s13045-018-0693-2.

[11] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.

[12] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial [J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.

[13] GHONEIM H E, FAN Y P, MOUSTAKI A, et al. De novo epigenetic programs inhibit PD-1 blockade-mediated T cell rejuvenation [J]. Cell, 2017, 170(1): 142-157. e19. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.007.

[14] YOST K E, SATPATHY A T, WELLS D K, et al. Clonal replacement of tumor-specific T cells following PD-1 blockade [J]. Nat Med, 2019, 25(8): 1251-1259. DOI: 10.1038/s41591-019-0522-3.

[15] PATEL M A, KRATZ J D, LUBNER S J, et al. Esophagogastric cancers: integrating immunotherapy therapy into current practice [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(24): 2751-2762. DOI: 10.1200/jco.21.02500.

[16] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 中国临床肿瘤学会肿瘤病理专业委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会. 中国非小细胞肺癌PD-L1表达检测临床病理专家共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(7): 513-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200313-00202.

[17] 陈富敏, 刘裕华, 王敏莹, 等. 某肿瘤医院帕博利珠单抗超适应症用药分析 [J]. 中国处方药, 2022, 20(9): 87-90. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2022.09.032.

[18] SUN J M, SHEN L, SHAH M A, 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.

[19] DOKI Y, AJANI J A, KATO K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma [J].

- N Engl J Med, 2022, 386(5): 449–462. DOI: 10.1056/NEJMoa2111380.
- [20] 陶洪, 吴福道, 李海英, 等. 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期食管癌患者临床疗效及患者生存期影响因素分析[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(8): 794–797, 802. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.08.06.
- [21] 阿卜拉·太外库力, 安尼瓦尔·买买提, 努尔比亚·买买提, 等. 卡瑞利珠单抗联合化疗对中晚期食管癌的疗效、安全性分析及 NLR 对疗效的预测价值[J]. 同济大学学报(医学版), 2023, 44(5): 678–688. DOI: 10.12289/j.issn.1008-0392.23011.
- [22] LUO H Y, LU J, BAI Y X, 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 [J]. JAMA, 2021, 326(10): 916. DOI: 10.1001/jama.2021.12836.
- [23] 陈慧芳. 卡瑞利珠单抗联合 TP 方案治疗晚期食管癌的临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2023, 9(3): 491–495.
- [24] WANG F H, WEI X L, FENG J F, et al. Efficacy, safety, and correlative biomarkers of toripalimab in previously treated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a phase II clinical trial (POLARIS-02) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(7): 704–712. DOI: 10.1200/jco.20.02712.
- [25] MAI H Q, CHEN Q Y, CHEN D P, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial [J]. Nat Med, 2021, 27(9): 1536–1543. DOI: 10.1038/s41591-021-01444-0.
- [26] WANG Z X, CUI C X, 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. e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.02.007.
- [27] XU J M, BAI Y X, 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.
- [28] XU J M, KATO K, RAYMOND E, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(5): 483–495. DOI: 10.1016/s1470-2045(23)00108-0.
- [29] SONG Y, ZHANG B, XIN D, et al. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial [J]. Nat Med, 2023, 29(2): 473–482. DOI: 10.1038/s41591-022-02179-2.
- [30] KANTERMAN J, SADE-FELDMAN M, BITON M, et al. Adverse immunoregulatory effects of 5FU and CPT11 chemotherapy on myeloid-derived suppressor cells and colorectal cancer outcomes [J]. Cancer Res, 2014, 74(21): 6022–6035. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0657.
- [31] DEL MASTRO L, DE PLACIDO S, BRUZZI P, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 2 factorial, randomised phase 3 trial [J]. Lancet. 2015, 385(9980): 1863–1872. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62048-1.
- [32] GRAMONT A D, BOSSET J F, MILAN C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study [J]. J Clin Oncol, 1997, 15(2): 808–815. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.808.
- [33] 梁万霞, 赵宇, 廖金花, 等. 信迪利单抗联合阿帕替尼对比阿帕替尼二线治疗晚期食管癌的疗效及安全性[J]. 安徽医学, 2021, 42(5): 530–533. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2021.05.015.
- [34] 余琦瑶. 信迪利单抗联合含铂化疗治疗局部晚期食管鳞癌的初步研究[D]. 甘肃: 兰州大学, 2022.
- [35] LU Z H, WANG J Y, SHU Y Q, 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. DOI: 10.1136/bmj-2021-068714.
- [36] LI Z C, SUN Y T, LAI M Y, et al. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: a systematic review and network meta-analysis [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 109: 108790. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108790.
- [37] WANG L Y, MA Q X, YAO R X, et al. Current status and development of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for lung cancer [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 79: 106088. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106088.
- [38] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(22): 2078–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
- [39] HORN L, MANSFIELD A S, SZCZĘSNA A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(23): 2220–2229. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064.
- [40] 刘颖, 韩艳秋. 程序性死亡因子-1/程序性死亡因子配体 1 抑制剂在肿瘤治疗中的临床应用现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2020, 43(5): 423–429. DOI: 10.3760/ema.j.cn511693-20200520-00104.
- [41] OBEID M, TESNIERE A, GHIRINGHELLI F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death [J]. Nat Med, 2007, 13(1): 54–61. DOI: 10.1038/nm1523.
- [42] ZHU H Z, SHAN Y Q, GE K, et al. Oxaliplatin induces immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma cells and synergizes with immune checkpoint blockade therapy [J]. Cell Oncol, 2020, 43(6): 1203–1214. DOI: 10.1007/s13402-020-00552-2.
- [43] WANDERLEY C W, COLÓN D F, LUIZ J P M, et al. Paclitaxel reduces tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages to an M1 profile in a TLR4-dependent manner [J]. Cancer Res, 2018, 78(20): 5891–5900. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3480.
- [44] SCHIAVONI G, SISTIGU A, VALENTINI M, et al. Cyclophosphamide synergizes with type I interferons through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis [J]. Cancer Res, 2011, 71(3): 768–778. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2788.
- [45] ZHAO T S, REN H, JIA L, et al. Correction: inhibition of HIF-

- 1 α by PX-478 enhances the anti-tumor effect of gemcitabine by inducing immunogenic cell death in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(53): 5569–5570. DOI: 10.18632/oncotarget.27205.
- [46] TANAKA H, MATSUSHIMA H, NISHIBU A, et al. Dual therapeutic efficacy of vinblastine as a unique chemotherapeutic agent capable of inducing dendritic cell maturation [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 6987–6994. DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-1106.
- [47] HONG X Q, DONG T G, YI T, et al. Impact of 5-Fu/oxaliplatin on mouse dendritic cells and synergetic effect with a colon cancer vaccine [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(2): 197–208. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.02.03.
- [48] SCHAER D A, GEEGANAGE S, AMALADAS N, et al. The folate pathway inhibitor pemetrexed pleiotropically enhances effects of cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 7175–7188. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-0433.
- [49] GALLUZZI L, SENOVILLA L, ZITVOGEL L, et al. The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(3): 215–233. DOI: 10.1038/nrd3626.
- [50] TANAKA H, MATSUSHIMA H, MIZUMOTO N, et al. Classification of chemotherapeutic agents based on their Differential *In vitro* Effects on dendritic cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 6978–6986. DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-1101.
- [51] VINCENT J, MIGNOT G, CHALMIN F, et al. 5-fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(8): 3052–3061. DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-3690.
- [52] STEINMAN R M, BANCHEREAU J. Taking dendritic cells into medicine [J]. *Nature*, 2007, 449(7161): 419–426. DOI: 10.1038/nature06175.
- [53] LIN L H, LIN D C. Biological significance of tumor heterogeneity in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancers*, 2019, 11(8): 1156. DOI: 10.3390/cancers11081156.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 邓杰尹, 黄焯, 陈小燕, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗在晚期食管癌一线治疗中的应用进展[J]. *肿瘤药理学*, 2024, 14(5): 521–528. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.01.

Cite this article as: DENG Jieyin, HUANG Ye, CHEN Xiaoyan, et al. Progress of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced esophageal cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(5): 521–528. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.01.