

食管鳞癌免疫治疗的研究进展

李彩耘¹, 曲洪澜²

¹内蒙古民族大学第二临床学院, 内蒙古 牙克石

²内蒙古林业总医院, 内蒙古 牙克石

收稿日期: 2021年12月24日; 录用日期: 2022年1月14日; 发布日期: 2022年1月26日

摘要

食管癌的主要病理类型为食管鳞癌, 手术、化疗及放疗是其最主要的治疗方式。但是对于局部进展期患者, 单纯手术或化疗无法达到理想的预后。近年来, 免疫治疗领域的相关研究发展迅速, 为食管癌患者的治疗带来了希望。在这篇综述中, 就目前免疫检查点抑制剂应用于食管鳞癌的若干临床试验进行总结。

关键词

食管鳞癌, 免疫治疗

Research Progress in Immunotherapy of Esophageal Squamous Carcinoma

Caiyun Li¹, Honglan Qu²

¹The Second Affiliated Clinical Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities, Yakeshi Inner Mongolia

²Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi Inner Mongolia

Received: Dec. 24th, 2021; accepted: Jan. 14th, 2022; published: Jan. 26th, 2022

Abstract

The main pathological type of esophageal carcinoma is esophageal squamous cell carcinoma, and surgery, chemotherapy and radiotherapy are the main treatment methods. However, for locally advanced cases, surgery or chemotherapy alone does not achieve an ideal prognosis. In recent years, immunotherapy is a rapidly developing area of research, which brings promise for the treatment of patients with esophageal cancer. This review summarized the findings of clinical studies on the application of immunotherapy for esophageal squamous carcinoma.

Keywords

Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Immunotherapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

食管癌(Esophageal carcinoma, EC)是胃肠道最常见的恶性肿瘤之一,同时也是全世界最致命的癌症之一。《2020年全球癌症统计数据》显示,食管癌发病率(3.1%)在全球所有肿瘤种类中排名第10,死亡率(5.5%)在全球所有肿瘤种类中排名第6。食管癌的病理组织类型主要分为两类,食管鳞状细胞癌(Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(Esophageal adenocarcinoma, EAC),而导致它们发生的病因却完全不同[1]。这两种病理组织类型在风险因素和基因突变方面的相似性非常有限,这表明它们实际上是两种不同的疾病。因此,这两种食管癌亚型的治疗方式和预后可能有很大差异[2]。全国食管癌患者中食管鳞癌占比为88.84%,因此,鳞状细胞癌是我国食管癌最主要的组织学类型[3]。临床上,当患者被确诊为食管癌时,大多数患者已经处于晚期状态,其预后相对较差。据多数研究报告显示,食管癌患者的5年生存率为15%~25% [4] [5]。

在多个癌种的研究领域内,免疫治疗正处于快速发展阶段。其作用机制是通过改变人体免疫系统,从而提高免疫系统的抗肿瘤能力,进而遏制和杀灭肿瘤细胞[6]。这些年来免疫治疗在多种恶性肿瘤的研究中取得了巨大进展,且能够给广大临床工作者提供许多治疗方向和思路,可极大提高恶性黑色素瘤和非小细胞肺癌等患者的预后[7] [8]。

2. 免疫治疗在食管鳞癌围手术期的应用

免疫检查点抑制剂在食管鳞癌新辅助及辅助治疗的研究进展

对于可手术的食管癌而言,常用的治疗方法是术前放疗或放化疗后联合手术。2021年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)报道了一项临床研究,探究信迪利单抗联合化疗(紫杉醇 + 卡铂)在食管鳞癌患者中作为新辅助治疗的疗效。本研究纳入40例食管鳞癌患者,有19例(47.5%)达到主要病理缓解(MPR),10例(25.0%)获得病理完全缓解(PCR)。对40名患者进行影像学评估,33例(82.5%)达到部分缓解(PR),7例(17.5%)观察到疾病稳定(SD)。中位随访期为7.7个月,6个月的无复发生存率和总生存率分别为92.5%和97.5%。治疗过程中最常见的治疗相关不良反应(TRAЕ)是贫血(47.5%)和脱发(30%)。以上结果表明,信迪利单抗联合紫杉醇和卡铂作为可切除食管鳞癌的新辅助治疗方案,抗肿瘤活性较好,安全性可控[9]。

3. 免疫治疗在晚期食管鳞癌的应用

3.1. 免疫检查点抑制剂在不可切除局部晚期食管鳞癌中的研究进展

不可切除的局部晚期食管鳞癌患者的标准治疗模式为同步放化疗(CCRT),而接受了CCRT的食管鳞癌患者生存结果仍不理想,5年总生存率仅为26%。最近的一项前瞻性研究评估了在不可切除的局部进展期食管鳞癌患者中,进行CCRT治疗后应用卡瑞利珠单抗的安全性和有效性。该研究共纳入11名既往接受过同步放化疗,临床分期为进展期(T1bN + M0, T2-4N0-2m0)的食管鳞癌患者。于CCRT结束后14

至 42 天给予卡瑞利珠单抗, 最长应用 12 个月。随访至疾病进展(PD), 延迟给药超过 4 周, 死亡或不可接受的毒性反应。上述结果在 11 例患者中有 9 例可评估反应, 其中 8 例达到 SD, 1 例出现 PD。9 例可评估的患者中, 疾病控制率(DCR)为 88.9% (8/9), 其中位随访期为 6.9 个月, 所有患者均未达到中位无进展生存期(PFS)和中位 OS。各个级别中最常见的 AE, 均为反应性皮肤毛细血管增生症($n = 6, 54.5\%$)和肺炎($n = 4, 36.4\%$), 但未出现 4 或 5 级 AE。因此, 接受同步放化疗的局部进展期食管鳞癌患者应用卡瑞利珠单抗巩固治疗可能是一种新的有前景的治疗选择。但仍然需要进一步探索该治疗方案的有效性和安全性[10]。

3.2. 免疫检查点抑制剂应用于晚期食管鳞癌一线治疗中的研究进展

ESCORT-1st 研究是一项卡瑞利珠单抗联合化疗对比化疗的 III 期临床研究, 化疗方案为紫杉醇与顺铂。于 2018 年 12 月 3 日至 2020 年 5 月 12 日期间进行, 其研究对象为 596 名经组织学确诊为进展期或转移性食管鳞癌且未治疗的患者。在经过中位随访期(10.8 个月)后, 免疫检查点抑制剂组相较于安慰剂组的 OS (15.3 个月 vs 12.0 个月, $HR = 0.70$)和 PFS (6.9 个月 vs 5.6 个月, $HR = 0.56$)均有显著改善。免疫检查点抑制剂组的 ORR 为 72.1%, 优于安慰剂组(62.1%)。中性粒细胞减少(39.9% vs 43.3%)是最常见的 AE, 严重 TRAE 发生率为 30.2% 和 23.2%。结果表明, 卡瑞利珠单抗联合化疗使患者得到更大的生存获益, 且安全性较好, 该方案可能会成为晚期食管鳞癌一线治疗的新选择。

Keynote-590 研究是一项帕博利珠单抗联合化疗(顺铂与 5-氟尿嘧啶)对比单纯化疗的国际性研究, 观察其作为一线治疗局部进展期不可切除或转移性食管腺癌、食管鳞癌或胃食管交界癌的疗效。共有 749 例患者入组本次研究, 而中国 Keynote-590 研究亚组 106 例, 食管鳞癌患者为 98.1%, PD-L1CPS ≥ 10 者 49.1%。帕博利珠单抗联合化疗可大幅提高患者 OS (10.5 个月 vs 8.0 个月, $HR = 0.51$)和 PFS (6.2 个月 vs 4.6 个月, $HR = 0.60$)。两个治疗组的 ORR 分别为 37.3% 和 20.0%, 3 级或 4 级治疗 TRAE 的发生率为 74.5% 和 66.7%, 免疫相关不良反应(irAE)占比为 21.6% 和 13.0%。因此, 我国晚期食管癌患者采用帕博利珠单抗联合化疗方案能表现出更高的 OS、PFS。

CheckMate-648 研究的目的是评估免疫治疗联合化疗对比双重免疫治疗联合对比单纯化疗方案治疗晚期食管鳞癌的效果, 化疗方案为顺铂和 5-氟尿嘧啶。随之得出的结论表示, 在所有随机人群中, 免疫联合化疗对比单纯化疗的中位 OS 分别是 13.2 个月和 10.7 个月, $HR = 0.74$; PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者中, 免疫联合化疗组对比单纯化疗组则是 15.4 个月和 9.1 个月, $HR = 0.54$ 。双免疫联合组对比单纯化疗组在 PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者中的中位 OS 更高(13.7 个月 vs 9.2 个月), 在所有随机人群中则分别为 12.8 个月和 10.7 个月。PFS 在所有随机人群中未展示出显著差异。从安全性来看, 三组的 3~4 级 irAE 发生率分别为 47%、32% 及 36%, 严重的 TRAE 分别为 18%、23% 及 13%。

3.3. 免疫检查点抑制剂应用于晚期食管鳞癌二线治疗中的研究进展

直至 2020 年 12 月 1 日, RATIONALE302 研究纳入了 512 例进展期不可切除或转移性食管鳞癌患者。该研究得出以下结论, 替雷利珠单抗组的中位随访期(8.5 个月 vs 5.8 个月)和 OS (8.6 个月 vs 6.3 个月, $HR = 0.70$)均较二线化疗组有明显改善, 本研究达到主要观察终点。在 PD-L1CPS ≥ 10 阳性人群中, 替雷利珠单抗组的预后(10.3 个月和 6.8 个月, $HR = 0.54$)、ORR (20.3% vs 9.8%)和 DOR (7.1 个月 vs 4.0 个月, $HR = 0.42$)均与化疗组相比要更胜一筹。通过观察经替雷利珠单抗作为二线治疗后的患者发现, 他们的 3 级及以上不良反应(46% vs 68%)与 TRAE (19% vs 56%)相较化疗作为二线治疗的患者更少, 因为 TRAE 而不再用药的人数(7% vs 14%)在替雷利珠单抗组中同样较化疗组少。上述结果可知, 采用替雷利珠单抗作为经过一线治疗后疾病进展的晚期或转移性食管鳞癌患者的二线治疗, 可明显提升其生存获益, 减轻

不良反应。

RAMONA 研究用于评估纳武单抗联合伊匹单抗在老年(≥ 65 岁)食管鳞癌患者的疗效。2018年2月至2020年2月期间,虽有69例患者入组,但是仅对其中61例进行了安全性分析。首轮安全性评价后,采用双免疫联合治疗了42例患者,使用维持治疗了9例患者,有10例患者未分组。联合治疗组中,中位累计剂量分别为纳武单抗6(1.0~48.0)次和伊匹单抗2.5(1.0~16.0)次。维持治疗组与联合治疗组的中位治疗期为144.5天和231天,3级及以上的不良反应人数分别为9例和4例。共有12例发生TRAE,维持治疗组2例,联合治疗组8例,未分组2例。结果表明,纳武单抗联合伊匹单抗双重免疫联合老年食管鳞癌患者的作为二线治疗方案,其安全性和可行性均显示良好。

4. 小结与展望

多项临床研究表明,免疫治疗联合化疗作为食管癌的辅助及新辅助治疗表现出优越的疗效,且安全性可控,期待其在Ⅲ期临床研究中得到进一步验证。免疫治疗用于不可切除的局部晚期食管鳞癌,且既往接受过放疗的患者后DCR为88.9%。此结果表明,该方案将会是一个新的治疗思路。免疫治疗联合化疗在晚期或转移性食管鳞癌中,发现其使患者得到优越的疗效和生存获益,有望成为标准一线治疗方案。免疫治疗在晚期食管癌二线治疗的临床研究中较标准二线化疗更能显著提升生存期,不良反应更少。

由于与免疫治疗相关的临床研究不断涌现,免疫治疗在食管癌领域中的地位才能逐步向前推进,从晚期食管癌的后防线发展到一、二线,甚至局部晚期食管癌的围手术期治疗。这些正在进行的临床试验中获得的数据将帮助我们找出免疫疗法在食管癌多模式治疗中的最佳定位。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Yang, J. (2020) Understanding Esophageal Cancer: The Challenges and Opportunities for the Next Decade. *Frontiers in Oncology*, **10**, 1727. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01727>
- [3] Zeng, H., Zheng, R., Zhang, S., *et al.* (2016) Esophageal Cancer Statistics in China, 2011: Estimates Based on 177 Cancer Registries. *Thoracic Cancer*, **7**, 232-237. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12322>
- [4] Zeng, H., Zheng, R., Guo, Y., *et al.* (2015) Cancer Survival in China, 2003-2005: A Population-Based Study. *International Journal of Cancer*, **136**, 1921-1930. <https://doi.org/10.1002/ijc.29227>
- [5] Li, Y., Yu, L., Na, J., *et al.* (2017) Survival of Cancer Patients in Northeast China: Analysis of Sampled Cancers from Population-Based Cancer Registries. *Cancer Research and Treatment*, **49**, 1106-1113. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.613>
- [6] Yang, W., Lei, C., Song, S., *et al.* (2021) Immune Checkpoint Blockade in the Treatment of Malignant Tumor: Current Status and Future Strategies. *Cancer Cell International*, **21**, Article Number: 589. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02299-8>
- [7] Karlsson, A.K. and Saleh, S.N. (2017) Checkpoint Inhibitors for Malignant Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **10**, 325-339. <https://doi.org/10.2147/CCID.S120877>
- [8] Glode, A.E. and May, M.B. (2021) Immune Checkpoint Inhibitors: Significant Advancements in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **78**, 769-780. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab041>
- [9] Zhang, Z., *et al.* (2021) A Single-Center, Prospective, Open-Label, Single-Arm Trial of Sintilimab with Paclitaxel and Carboplatin as a Neoadjuvant Therapy for Esophageal Squamous Carcinoma. *Annals of Oncology*, **32**, S1042-S1043. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1487>
- [10] Wang, J. (2021) A Prospective Study of Camrelizumab Monotherapy Following Definitive Concurrent Chemoradiotherapy in Patients with Unresectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer. *Annals of Oncology*, **32**, S838. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1362>