



中国胸心血管外科临床杂志

Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery

ISSN 1007-4848,CN 51-1492/R

《中国胸心血管外科临床杂志》网络首发论文

题目：2024 年美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会（ASCO-GI）食管癌治疗进展解读
作者：张旭旭，李俊海，徐欣瑶，李家贺，张继朋，李玮，王磊，卢强
收稿日期：2024-04-23
网络首发日期：2024-05-11
引用格式：张旭旭，李俊海，徐欣瑶，李家贺，张继朋，李玮，王磊，卢强. 2024 年美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会（ASCO-GI）食管癌治疗进展解读[J/OL]. 中国胸心血管外科临床杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/51.1492.R.20240510.1739.004>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

• 专家论坛 •

2024 年美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会 (ASCO-GI) 食管癌治疗进展解读



张旭旭¹, 李俊海¹, 徐欣瑶², 李家贺², 张继朋², 李玮², 王磊³, 卢强²

1. 陕西中医药大学 (陕西咸阳 712046)
2. 空军军医大学第二附属医院 胸外科 (西安 710038)
3. 河南省新蔡县人民医院 胸外科 (河南新蔡 463500)

【摘要】 2024 年美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会 (American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO-GI) 于当地时间 1 月 18—20 日在美国旧金山举行。本次大会报道的多个研究将对食管癌的临床实践产生重要影响。本文将从食管癌的手术方式、围手术期免疫治疗、晚期食管癌药物治疗和免疫治疗耐药后解救治疗等角度出发, 整理及解读此次大会中食管癌领域的重要进展。

【关键词】 食管癌; 美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会; 临床治疗; 解读

Interpretation of the progress in esophageal cancer treatment in the 2024 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancer Symposium

ZHANG Xuxu¹, LI Junhai¹, XU Xinyao², LI Jiahe², ZHANG Jipeng², LI Wei², WANG Lei³, LU Qiang²

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, 712046, Shaanxi, P. R. China
2. Department of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, 710038, P. R. China
3. Department of Thoracic Surgery, Xincai People's Hospital of Henan Province, Xincai, 463500, Henan, P. R. China

Corresponding author: LU Qiang, Email: luqiang@fmmu.edu.cn

【Abstract】 The 2024 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI) was held in San Francisco, the USA from January 18th to 20th, 2024 (local time). The multiple studies presented in this symposium will have a significant impact on the clinical practice of esophageal cancer. This article will focus on the surgical methods of esophageal cancer, perioperative immunotherapy, drug therapy for advanced esophageal cancer, rescue treatment after immunotherapy resistance, and other relevant aspects. It aims to summarize and interpret the significant advancements in the field of esophageal cancer presented in this symposium.

【Key words】 Esophageal cancer; ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; clinical treatment; interpretation

Foundation items: Clinical Study of the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University (2021LCYJ008); the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University "Elite Talent Cultivation Funding Program-Top Talent"; the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University New Technology New Business (XJSXYW-2023011; XJSXYW-2021001)

1 食管癌手术治疗方式进展

胸腔镜食管切除术 (thoracoscopic esophagectomy, TE) 作为治疗胸段食管癌的微创手术, 在过

去 10 余年里已经得到广泛应用。但至今仍缺乏大型多中心随机对照研究来比较 TE 与传统经胸食管切除术 (open esophagectomy, OE) 的疗效。2024 年美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤研讨会 (American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO-GI) 公布日本的一项 III 期随机对照研究 JCOG1409 (MONET 研究)^[1] 结果, 显示 TE 治疗胸段食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 的总生存 (overall survival,

DOI: 10.7507/1007-4848.202404053

基金项目: 空军军医大学第二附属医院临床研究 (2021LCYJ008); 空军军医大学第二附属医院“精英人才培养资助计划-尖子人才”; 空军军医大学第二附属医院新技术新业务 (XJSXYW-2023011; XJSXYW-2021001)

通信作者: 卢强, Email: luqiang@fmmu.edu.cn



OS) 不劣于 OE。研究假设 OE 组和 TE 组预期 3 年 OS 率分别为 75% 和 76%，两组 3 年 OS 率非劣效界值为 9%，如果置信区间 (confidence interval, CI) 上限的风险比 (hazard ratio, HR) 未超过 1.44，则确认非劣效性。研究共纳入 I ~ III 期 (T4 除外) 胸段 ESCC 患者 300 例，每组 150 例。第二次中期分析显示 TE 相比 OE 达到了非劣效性主要终点 OS，3 年 OS 率分别为 82.0%、70.9% [HR=0.64, 95%CI (0.39, 1.06)]，3 年无复发生存 (relapse-free survival, RFS) 率为 72.9%、61.9% [HR=0.68, 95%CI (0.46, 1.01)]，TE 组 RFS 有优势。手术结果显示 TE 和 OE 的手术时间相似，但 TE 出血量更少，只有 1 例患者转为开放手术。TE 组 R0 切除率略高 (95.3% vs. 90%)。两组术中术后并发症发生率相近，TE 组再次手术比例略低 (2.0% vs. 4.1%)。TE 组术后呼吸功能障碍比例显著低于 OE 组，尤其是术后 3 个月内；在生活质量如疼痛和睡眠障碍方面，也略高于 OE 组。这是首个随机对照研究证明 TE 在 OS 方面不劣于 OE，且表现出更优的 3 年 RFS 率和更好的生活质量，可作为 I ~ III 期胸段食管癌患者的标准治疗方法。

2 食管癌围手术期治疗进展

免疫治疗在晚期食管癌取得显著进展，免疫单药或联合化疗已经成为晚期食管癌一、二线标准治疗。近几年，在可切除的食管癌中也进行了大量探索。但截至目前只有纳武利尤单抗获批作为可切除食管癌的辅助免疫治疗。众多免疫治疗联合化疗/放化疗新辅助治疗食管癌的小样本研究^[2-8]显示出良好的前景，病理完全缓解率 (pathological complete response, pCR) 介于 28% ~ 78%。既往一直缺乏高级别证据的 III 期研究。今年 ASCO-GI 公布了首个围手术期免疫治疗的 III 期研究。其他治疗如去化疗新辅助治疗、新辅助化疗或直接手术后辅助免疫治疗也有报道。

2.1 食管癌新辅助免疫治疗+化疗

ESCORT-NEO^[9] 是在国内开展的首个食管癌围手术期免疫治疗的随机对照 III 期研究，纳入 T1b ~ 3N1 ~ 3M0 或 T3N0M0 期初治可手术局部晚期 ESCC 患者 391 例，1 : 1 : 1 随机分配到两个试验组 A 组 (卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+顺铂)、B 组 (卡瑞利珠单抗+紫杉醇+顺铂) 和对照组 C 组 (紫杉醇+顺铂)。术前接受 2 个周期新辅助治疗，术后 A 组和 B 组继续 15 个周期的卡瑞利珠单抗辅助治疗，C 组术后观察随访。主要终点包括 pCR 和

无事件生存期 (event-free survival, EFS)。结果显示在意向治疗 (intention to treat, ITT) 人群中，A 组和 B 组的 pCR 都显著高于 C 组，3 组 pCR 分别为 28.0%、15.4% 和 4.7% [A 组 vs. C 组：OR=8.11, 95%CI (3.28, 20.06), $P<0.0001$ ；B 组 vs. C 组：OR=3.81, 95%CI (1.48, 9.80), $P=0.0034$]，达到 pCR 主要终点。A、B 组的主要病理缓解率也显著高于 C 组，分别为 59.1%、36.2% 和 20.9%。对 A、B 组没有进行统计学比较，从数值上看，A 组 pCR 高于 B 组，其原因可能有白蛋白紫杉醇 (125 mg/m², 第 1 d 和第 8 d, 3 周使用 1 次) 的使用剂量高于紫杉醇 (175 mg/mg, 第 1 d, 3 周使用 1 次)；紫杉醇预处理时需使用皮质激素可能会影响免疫治疗效果。此外，一项回顾性研究^[10] 也显示免疫治疗联合白蛋白紫杉醇新辅助治疗 ESCC 的 pCR 高于免疫治疗联合紫杉醇 (36.7% vs. 21.4%, $P=0.018$)。3 组的手术情况、并发症及不良事件发生率相近。A 组、B 组和 C 组手术切除率分别为 86.4%、89.2% 和 79.8%，术后 30 d 和 90 d 内死亡率分别为 1% ~ 2%，手术并发症发生率分别为 34.2%、38.8% 和 32.0%，新辅助治疗期间 A 组、B 组和 C 组 3 级及以上治疗相关不良事件 (treatment-related adverse event, TRAE) 发生率分别为 34.1%、29.2% 和 28.8%。

业界比较关注 pCR 获益能否转化为 EFS 及 OS 获益。帕博利珠单抗+化疗新辅助治疗胃癌和胃食管交界癌的一项 III 期研究 KEYNOTE-585^[11-12] 结果显示，相比单纯化疗，帕博利珠单抗+化疗组提高了 pCR，但 EFS 差异无统计学意义。在主队列中，试验组接受帕博利珠单抗+顺铂/卡培他滨 (XP) 或顺铂类/5-FU (FP)，对照组接受 XP 或 FP 方案，试验组的 pCR 高于对照组 10.9% (12.9% vs. 2.0%, $P<0.00001$)，EFS 有延长趋势 [44.4 个月 vs. 25.3 个月, HR=0.81, 95%CI (0.67, 0.99), $P=0.0198$]。两组的 OS 生存曲线紧密交叉，中位 OS 分别为 60.7 个月、58 个月 [HR=0.90, 95%CI (0.73, 1.12), $P=0.174$]。FLOT 队列中，帕博利珠单抗+FLOT 组的 pCR 为 17%，高于 FLOT 组的 7%，中位 EFS 分别为 NR vs. 30.9 个月，差异无统计学意义 [HR=0.79, 95%CI (0.52, 1.22)]，两组的中位 OS 均未达到预期 [HR=1.04, 95%CI (0.66, 1.66)]，试验组 34 个月 OS 率反而略低于对照组 (62% vs. 67%)。当然，食管腺癌与 ESCC 在病因和发病机制等方面存在诸多差异。CheckMate 577 研究^[13] 显示辅助纳武利尤单抗对 ESCC 的无病生存期 (disease-free

survival, DFS) 改善 (29.7 个月 vs. 11 个月, $HR=0.61$) 似乎比腺癌更明显 (19.4 个月 vs. 11.1 个月, $HR=0.75$)。期待 ESCORT-NEO 研究后续公布 EFS 和 OS 数据, 如能改善生存期, 将成为 ESCC 新辅助免疫治疗的首个突破。

欧美国家对 ESCORT-NEO 研究争议比较大的问题之一是对照组选择的是化疗, 而不是目前最有临床证据的放化疗。既往研究^[14-15]显示新辅助放化疗相较于新辅助化疗提高了近期缓解率, 但并未改善 OS。新辅助化疗也是中国及日本等亚洲国家推荐的标准治疗。正在开展的多中心前瞻性随机对照 III 期临床研究 (KEYSTONE-002)^[16] 将回答新辅助免疫治疗联合化疗 (帕博利珠单抗联合紫杉醇和顺铂) 治疗 ESCC 是否优于标准的新辅助放化疗。

2.2 食管癌新辅助去放化疗模式

CROSS 研究及 NEOCRTEC5010 研究奠定了新辅助放化疗作为可手术切除患者的标准治疗模式。但放化疗毒副反应大, 很多高龄或肺部有基础疾病的患者无法耐受。目前, 对于这部分患者的治疗尚未有统一标准, 亟需探索解决。Chen 等^[17] 开展了一项安罗替尼联合派安普利单抗新辅助治疗可切除局部晚期 ESCC 的前瞻性单臂 II 期研究。该研究采用了 Simon 二阶段设计, 第一阶段入组 25 例患者, 若第一阶段病理完全缓解的患者超过 3 例, 则进入第二阶段, 继续入组 15 例患者。截至 2023 年 9 月, 纳入不适合新辅助放化疗或化疗的局部晚期 ESCC 患者 25 例, 术前接受 2 个周期派安普利单抗联合盐酸安罗替尼。19 例患者完成 2 个周期新辅助治疗后接受手术治疗, R0 切除率为 87.5%。16 例可进行病理评估的患者, pCR 为 18.8% (3/16), 主要病理缓解率为 31.3% (5/16)。安全性方面, TRAE 发生率为 84%, 大部分为 1~2 级, 12% 的患者发生 3 级 TRAE, 未发生 4~5 级 TRAE。该研究结果表明, 免疫治疗联合抗血管生成药物新辅助治疗 ESCC 有一定的疗效, 病理缓解率低于新辅助放化疗及新辅助免疫治疗联合化疗, 但胜在安全性有优势。研究继续进行第二阶段, 期待更多后续数据的公布。

2.3 新辅助免疫治疗后“保器官”的萌芽

对于局部晚期可手术食管癌, 新辅助放化疗是现行标准治疗, 但新辅助放化疗后取得临床完全缓解 (clinically complete response, cCR) 后是否还需要手术切除一直有争议。目前, 食管切除术仍然是局部晚期食管癌根治性治疗的基石。然而, 手术相关死亡率 1%~5%, 并发症发生率高达 59%, 且严重

影响患者的生活质量^[18-19]。2023 年欧洲肿瘤学大会 (ESMO) 公布了首个食管癌保留器官的 III 期 SANO 研究^[20] 的初步结果。该研究比较了新辅助放化疗后达到 cCR 的患者接受标准手术和主动监测。经过 2 年随访发现主动监测组 OS 不劣于标准手术组 [$HR=1.14$, 95%CI (0.74, 1.78), $P=0.55$], 且主动监测组患者术后 6 个月和 9 个月生活质量改善差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。此外, 35% 的患者保持持续的 cCR, 避免了不必要的手术。SANO 研究在食管癌保留器官方面的成果, 推动未来更多食管癌保留食管器官治疗策略的研究, 也为患者提供一种新的治疗选择。

SANO 研究采用新辅助放化疗, 而目前免疫治疗已成为晚期食管癌标准治疗, 在局部晚期可手术患者放/化疗联合免疫围手术期治疗也已经成为研究热点并在多个研究证实了有前景的疗效。一项回顾性研究^[21] 显示新辅助免疫治疗联合化疗对比放化疗治疗局部晚期 ESCC, 获得相似的 pCR (27.5% vs. 36.4%, $P=0.239$), 但生存期显著延长, 3 年 OS 率分别为 91.7%、79.8% ($P=0.032$)。有理由相信免疫治疗在保留食管器官的主动监测策略中发挥关键性作用。ASCO-GI 公布了一项免疫治疗联合放化疗用于食管腺癌的保器官策略的单臂 II 期研究设计 IKF-t057/ PRESTO^[22]。研究计划纳入 32 例 T1~2N0M0 可进行根治性切除的食管腺癌患者 (包括胃食管交界腺癌)。入组患者将同时接受度伐利尤单抗 (每 4 周 1 次) 和 2 个周期的 FLOT (每 2 周 1 次) 诱导治疗, 随后接受 3 个周期的 mFOLFOX (每 2 周 1 次) 以及同步放疗。最后一次治疗后 8 周, 对患者进行食管胃十二指肠镜活检、内镜超声检查以及 CT 或 MRI 扫描评估。只有确认局部存在肿瘤残留的患者才会进行手术切除。达到 cCR 的患者将进入维持治疗阶段, 继续接受度伐利尤单抗单药治疗最多 12 个周期, 并定期检查再评估。主要终点是再评估时的 cCR/pCR。如果 cCR 率/pCR $\geq 75\%$ 将进一步研究该治疗方案, 而 $<55\%$ 则无需进一步研究。2023 年 8 月 28 日入组首例患者, 目前纳入 3 例患者, 招募继续进行中, 预计 2024 年 8 月初步完成^[23], 期待结果的公布。

2.4 辅助免疫治疗进展

CheckMate 577 证实了术后辅助免疫治疗对于改善 DFS 的临床价值, 新辅助放化疗后 R0 切除未达到病理完全缓解的患者辅助纳武利尤单抗治疗使患者的中位 DFS 翻倍, 达 22.4 个月, 安慰剂组仅

为 10.4 个月^[13]。除了术前放化疗治疗,在亚洲国家,新辅助化疗也是标准治疗方案,对新辅助化疗后或因各种原因未进行新辅助治疗而直接手术切除的患者辅助免疫治疗是否能获益,以及在术后免疫治疗的基础上联合其他治疗是否能进一步增加疗效也进行了探索。Guo 等^[24] 进行一项单臂 II 期研究,探索新辅助放化疗+手术后高复发风险的局部晚期 ESCC 继续辅助放化疗+帕博利珠单抗治疗的疗效和安全性。高复发风险患者包括累及或靠近切缘 (≤ 1 mm), 淋巴结外侵犯 (extranodal extension, ENE) 及 ypN2 ~ 3。共纳入 25 例患者, 中位随访 16.5 个月, 中位 RFS 和 OS 分别为 15.3 个月和 38.3 个月, 1 年 RFS 率为 63.3%。3 级 TRAE 发生率低, 包括白细胞减少 (4%)、胰腺炎 (4%)、感染 (8%) 和结肠炎 (4%)。没有出现 4 级 TRAE。结果表明, 放化疗联合帕博利珠单抗辅助治疗有病理残留的高复发风险患者有良好的耐受和疗效。

在日本, 基于 JCOG1109 研究, 新辅助多西他赛、顺铂和氟尿嘧啶 (DCF) 是局部晚期 ESCC 患者的标准新辅助治疗方法。新辅助化疗+手术切除后辅助纳武利尤单抗治疗的安全性和疗效仍不清楚。Okunaka 等^[25] 回顾性分析 2021 年 11 月—2023 年 6 月在国家癌症中心东院因局部晚期 ESCC 接受新辅助 DCF 和手术后继续辅助纳武利尤单抗治疗的 33 例患者, 所有患者均有病理残留, 82% 发生了 TRAE, 大部分为 1 ~ 2 级, 只有 1 例患者出现了 3 级肝功能障碍, 使用皮质类固醇后缓解, 未发生治疗相关死亡。中位随访 10.3 个月, 1 年 DFS 率为 63.3%。结果表明新辅助 DCF+手术后辅助纳武利尤单抗的安全性和短期疗效与 CheckMate 577 研究结果相当。ASCO-GI 还公布了一项随机对照 III 期研究 JCOG2206 (SUNRISE) 方案^[26], 比较新辅助化疗 (DCF 或 CF 方案) 和根治性手术后未达到病理完全缓解患者辅助纳武利尤单抗、S-1 及观察的疗效。主要终点是 RFS, 次要终点包括无 DFS、OS 及不良事件。研究假设单纯观察组的 3 年 RFS 率为 60%, 预计纳武利尤单抗组和 S-1 组的 3 年 RFS 率将增加 11% ($HR=0.67$), 计划纳入 450 例患者。该研究于 2023 年 7 月启动, 首例患者于 2023 年 9 月入组。期待研究结果公布, 将来可以回答新辅助化疗后辅助纳武利尤单抗是否有效。

ALTER-E005 研究^[27] 探索直接手术后辅助免疫治疗联合安罗替尼治疗 ESCC 的疗效和安全性。这是一项单臂多中心 II 期临床研究。纳入接受根治

性切除后的 T1 ~ 2N1 ~ 3M0 或 T3 ~ 4NanyM0 ESCC 患者 12 例, 辅助安罗替尼联合贝莫苏单抗 (TQB2450)。截至 2023 年 8 月 25 日, 中位随访 5.1 个月, 主要终点 DFS 尚未达到。25% 患者出现了 3 级 TRAE, 无 ≥ 4 级 TRAE。研究表明, 安罗替尼与贝莫苏单抗联合辅助治疗 ESCC 患者安全性可控, 但样本量小, 随访时间短, 疗效尚不确切。

3 晚期食管癌治疗进展

3.1 一线免疫治疗

晚期食管癌预后差, 既往在化疗时代, 5 年生存率低于 5%^[28]。2020 年, KEYNOTE-590 研究^[29] 首次公布帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期食管癌的结果, 达到了 PFS 和 OS 预设终点, 成为首个获批用于晚期食管癌的一线免疫治疗方案。今年 ASCO-GI 大会上, KEYNOTE-590 研究公布了 5 年随访结果^[30], 无论是在 ITT 人群, 还是 ESCC 或细胞程序性死亡-配体 1 (PD-L1) 综合阳性评分 (combined positive score, CPS) ≥ 10 的 ITT 和 ESCC 患者中, 帕博利珠单抗联合化疗都较单纯化疗带来了 5 年 OS 率的提升。ITT 人群中, 两组 5 年 OS 率分别为 10.6%、3.0%, 5 年 PFS 率分别为 5.5%、0%。在 CPS ≥ 10 的 ESCC 患者中, 获益进一步提升, 5 年 OS 率提高了 10% (13.8% vs. 3.7%)。ESCC 患者帕博利珠单抗联合化疗 5 年 OS 率为 11.8%, 单纯化疗为 3.4%; 腺癌患者帕博利珠单抗联合化疗 5 年 OS 率为 7.1%, 单纯化疗为 0%。联合组耐受性良好, 5 年未报告新的不良事件, 未影响患者生活质量。总之, 帕博利珠单抗联合化疗一线治疗提高了食管癌治愈率, 给晚期患者带来了长期生存的希望。但不得不说, 相对于其他瘤种如肺癌、结直肠癌等, 晚期食管癌的生存还有很大的提升空间。

3.2 免疫治疗联合化疗基础上的“加法”探索

免疫治疗联合化疗已经成为晚期食管癌的一线标准治疗, 在此基础上再联合其他药物的“加法”疗法是否能进一步改善疗效? 今年 ASCO-GI 报道了两项研究探索四药联合。SKYSCRAPER-08^[31] 是一项随机双盲安慰剂对照 III 期临床研究, 纳入亚洲地区局部晚期不可切除或转移性 ESCC 患者 461 例, 旨在比较抗 TIGIT 单抗替瑞利尤单抗+阿替利珠单抗+化疗四药联合组与安慰剂+化疗一线治疗晚期 ESCC 的有效性和安全性。结果显示研究达到了 PFS 和 OS 两个主要终点。与安慰剂+化疗相比, 替瑞利尤单抗+阿替利珠单抗+化疗 OS 延长 4.6 个月 [15.7 个月 vs. 11.1 个月, $HR=0.70$,

95%CI (0.55, 0.88), $P=0.0024$], PFS 延长 0.8 个月 [6.2 个月 vs. 5.4 个月, $HR=0.56$, 95%CI (0.45, 0.70), $P<0.0001$], 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 也有明显提高, 分别为 59.7%、45.5%, 其中完全缓解率分别为 11.5%、3.2%。两组的中位缓解持续时间分别为 7.1 个月和 4.3 个月。安全性方面, 替瑞利尤单抗+阿替利珠单抗+化疗组和安慰剂+化疗组分别有 59.6% 和 56.4% 的患者发生 3~4 级 TRAE, 有 2.6% 和 0.9% 的患者发生 5 级 TRAE。SKYSCRAPER-08 研究虽然达到了主要终点, 但业界争议较大的是对照组选择了化疗, 而不是现行的标准治疗免疫治疗联合化疗, 增加替瑞利尤单抗是否优于目前的标准治疗存在疑虑。今年 ASCO-GI 公布的 MORPHEUS-EC 研究^[32] 可以试图回答这一问题。这是一项全球多中心 I b/II 期随机研究, 纳入晚期食管癌患者 152 例, 随机分配至化疗组 ($n=24$), 阿替利珠单抗+化疗组 ($n=65$) 及替瑞利尤单抗+阿替利珠单抗+化疗四药组 ($n=63$), 主要终点是 ORR。结果显示相较于阿替利珠单抗+化疗组, 四药组的 ORR 有优势, 分别为 53.8%、67.7%, 且都高于化疗组的 47.8%。OS 方面, 两试验组也显著高于对照组, 分别为 16.0 个月、13.1 个月和 9.9 个月, 四药组相比阿替利珠单抗+化疗组 OS 有延长趋势, 但差异无统计学意义 [$HR=0.80$ (0.49, 1.30)]。这两个研究提示“加法”提高了患者的近期缓解率, 但似乎没有带来长期生存的改善。罗氏还开展了另一项随机双盲安慰剂对照 III 期试验 SKYSCRAPER-07^[33-34], 探索替瑞利尤单抗+阿替利珠单抗用于同步放化疗后未进展的不可切除、局部晚期 ESCC 维持治疗的疗效和安全性, 预计 2027 年 3 月完成。该研究结果将有助于进一步厘清联合替瑞利尤单抗是否对晚期肺癌带来生存获益。

3.3 免疫耐药后的解救治疗探索

对于晚期食管癌患者, 免疫治疗联合化疗或免疫单药已经成为新的一、二线标准治疗, 广泛应用于临床, 极大地改善了这部分患者的预后。然而, 随之而来的免疫治疗耐药也成为目前晚期食管癌治疗面临的重大挑战。尽管一线免疫治疗联合化疗使患者缓解率提高, OS 延长超过 1 年, 但仅约 15% 的患者能长期获益。如何解决耐药成为临床亟待解决的问题。既往已对免疫耐药问题进行了诸多探索, 但目前对确切耐药机制仍然知之甚少。免疫治疗联合抗血管生成药物已在肺癌、肾癌等多个瘤种证实其疗效, 并且抗血管生成药物可使血管

正常化、重塑免疫微环境从而逆转耐药。本次 ASCO-GI 报道了几项临床研究关于抗血管生成药物克服免疫耐药探索。

CAP 02^[35] 是一项前瞻性多中心 II 期临床研究, ASCO-GI 公布了该项研究队列 2 的结果, 该研究旨在探索卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼在免疫治疗后进展的晚期 ESCC 患者的疗效与安全性。研究纳入免疫联合治疗失败晚期 ESCC 患者, 主要终点为 ORR。2021 年 9 月 1 日—2023 年 3 月 29 日共入组 49 例患者, 38 例可评估。结果显示 ORR 达 36.8%, 经确认后的 ORR 为 13.2%, 疾病控制率为 89.5%, 缓解持续时间为 3.0 个月, 中位 PFS 为 4.6 个月, 中位 OS 达 7.5 个月。亚组分析显示 PD-L1 阳性且既往免疫治疗后达到缓解的患者疗效更好, 中位 OS 达 9.6 个月。安全性方面, ≥ 3 级 TRAE 的发生率为 34.7%, 没有出现治疗相关的死亡事件。另一项单臂 II 期研究^[36] 探索了呋喹替尼联合 S-1 一线免疫治疗失败的 ESCC。研究计划入组 48 例患者, 剂量爬坡 12 例, 剂量扩展 36 例。截至 2023 年 8 月 1 日, 在剂量爬坡期间, 纳入了 7 例患者, 6 例符合疗效评估, ORR 达 50% (3/6), 中位 PFS 为 4.93 个月, 中位 OS 达 10.73 个月。5 例患者出现 3 级 TRAE, 包括高血压 (2/7)、黏膜炎 (2/7)、乏力 (2/7)。未发生 ≥ 4 级 TRAE。该研究仍在进行中, 期待后续结果公布。初步结果表明, 免疫治疗联合抗血管生成药物对于免疫耐药的食管癌具有良好的疗效和安全性。正在进行的 LITESPARK-016 研究的 G 队列^[37], 不仅探索帕博利珠单抗+仑伐替尼双药用于免疫耐药 ESCC 的二线治疗, 也探索了帕博利珠单抗+仑伐替尼基础上联合缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α) 抑制剂贝组替尼的三联疗法, G 队列的主要终点是安全性和 ORR, 预计 2026 年 8 月完成^[38]。

4 小结

在今年的 ASCO-GI 大会上, 早期、晚期食管癌的治疗都取得了诸多进展。对于可手术切除的胸段食管癌, 首次证实了 TE 疗效不劣于 OE 且有更好的生活质量。围手术期免疫治疗的探索依旧如火如荼, 首个新辅助免疫治疗的 III 期研究显示免疫治疗联合化疗的 pCR 远高于化疗, 将来如 EFS 有提升可改变新辅助治疗的格局。在提高晚期一线治疗的疗效和克服耐药方面也取得了一些进展, 在一线免疫治疗+化疗的基础联合抗 TIGIT 单抗带来的疗效获益还有争议, 等待后续 III 期研究验证。食

管癌免疫耐药后探索免疫治疗联合抗血管生成治疗是一个可行的方向,期待大样本的研究带来更高级别的循证医学证据。

利益冲突: 无。

作者贡献: 张旭旭负责查阅文献,收集数据,撰写、修改初稿;李俊海负责查阅文献、分析数据、修改初稿;徐欣瑶、李家贺负责查阅文献、收集数据;张继朋、李玮和王磊参与分析数据、修改初稿;卢强负责本文总体构思、文章指导、审核修改。

参考文献

- Takeuchi H, Ando M, Tsubasa Y, *et al.* A randomized controlled phase III trial comparing thoracoscopic esophagectomy and open esophagectomy for thoracic esophageal cancer: JCOG1409 (MONET trial). *J Clin Oncol*, 2024, 42: 40249.
- Li Y, Zhou A, Liu S, *et al.* Comparing a PD-L1 inhibitor plus chemotherapy to chemotherapy alone in neoadjuvant therapy for locally advanced ESCC: A randomized phase II clinical trial: A randomized clinical trial of neoadjuvant therapy for ESCC. *BMC Med*, 2023, 21(1): 86.
- Zhang RQ, Song DS, Liu W, *et al.* Efficacy and safety of ocrelizumab combined with chemotherapy versus chemotherapy alone as preoperative neoadjuvant therapy for resectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: Preliminary results from a multicenter, prospective, randomized controlled study. *J Clin Oncol*, 2023, 41(suppl 16): abstr 4064.
- Xiao Y, Huoqian L, Yangyi M, *et al.* Clinical trial of carrelizumab injection combined with operation in the treatment of patients with stage II/III esophageal squamous cell carcinoma. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37: 3323-3325.
- Wang J, Sun Y. A phase II study to evaluate the efficacy and safety of tislelizumab combined with chemotherapy (cis-platinum plus albumin-paclitaxel/paclitaxel) in neoadjuvant treatment of locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl 2): S852-S886.
- Ma J, Liu CZ, Laoguo SH, *et al.* Anlotinib hydrochloride combined with tislelizumab, paclitaxel liposome, and nedaplatin regimen for preoperative neoadjuvant therapy of esophageal cancer: A single-arm, single-center, phase II exploratory clinical study. *J Clin Oncol*, 2023, 41: e16082.
- Karukonda P, Czito BG, Duffy E, *et al.* Pembrolizumab, radiotherapy, and chemotherapy in neoadjuvant treatment of malignant esophago-gastric diseases (PROCEED): Assessment of pathologic response and toxicity in a prospective, phase II single-arm trial. *J Clin Oncol*, 2023, 41: 462.
- Zhang Y, Yuan Y, Xu Y, *et al.* Tislelizumab combined with neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: A prospective, phase II clinical study. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl 2): S852-S886.
- Li Y, Qin JJ, Xue LY, *et al.* Chemotherapy plus camrelizumab versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for resectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCORT-NEO): A multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2024, 42: LBA244.
- Yang Y, Li H, Chen X, *et al.* Comparison of neoadjuvant nab-paclitaxel plus immunotherapy versus paclitaxel plus immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Thorac Cancer*, 2023, 14(7): 700-708.
- Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, *et al.* Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): An interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2024, 25(2): 212-224.
- Al-Batran SE, Shitara K, Folprecht G, *et al.* Pembrolizumab plus FLOT vs FLOT as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Interim analysis of the phase 3 KEYNOTE-585 study. *J Clin Oncol*, 2024, 42: 247.
- Moehler M, Ajani JA, Kuzdzal J, *et al.* Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: 14-month follow-up of CheckMate-577. Poster 1381P. *Ann Oncol*, 2021, 32(suppl 5): S1040-S1075.
- Kato K, Ito Y, Daikoet H, *et al.* A randomized controlled phase III trial comparing two chemotherapy regimens and chemoradiotherapy regimen as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer, JCOG1109 NExT study. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 238.
- Tang H, Wang H, Fang Y, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: A prospective multicenter randomized clinical trial. *Ann Oncol*, 2023, 34(2): 163-172.
- Shang X, Zhang W, Zhao G, *et al.* Pembrolizumab combined with neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: Protocol for a multicentre, prospective, randomized-controlled, phase III clinical study (Keystone-002). *Front Oncol*, 2022, 12: 831345.
- Chen YY, Ding ZY, Yuan Y, *et al.* Neoadjuvant anlotinib combined with penultima for resectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): A prospective, single-arm, phase II trial. *J Clin Oncol*, 2024, 42: 352.
- Noordman BJ, Verdam MGE, Lagarde SM, *et al.* Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on health-related quality of life in esophageal or junctional cancer: Results from the randomized CROSS trial. *J Clin Oncol*, 2018, 36(3): 268-275.
- Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, *et al.* Benchmarking complications associated with esophagectomy. *Ann Surg*, 2019, 269(2): 291-298.
- Wilk BVD, Eyck BM, Wijnhoven BPL, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus active surveillance for oesophageal cancer (SANO-trial): A phase-III stepped-wedge cluster randomized trial. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl 2): S1281-S1282.
- Yu YK, Meng FY, Wei XF, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2024. Epub ahead of print.
- Goetze T, Angermeier S, Debus J, *et al.* Organ preservation with durvalumab-based immunotherapy in combination with



- chemoradiation as definitive therapy for early stage, cT1, and cT2N0 esophageal adenocarcinoma with an indication for radical surgery: A prospective, multicenter study of the FLOT-AIO Gastric Cancer Group (IKF-t057/PRESTO trial). *J Clin Oncol*, 2024, 42: TPS431.
- 23 U.S. National Library of Medicine. Organ preservation with durvalumab-based immunotherapy in combination with chemoradiation as definitive therapy for early stage esophageal adenocarcinoma with indication for radical surgery. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05713838>.
- 24 Guo JG, Huang TC, Kuo HY, *et al.* Adjuvant chemoradiotherapy (CRT) plus pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) with a high risk of recurrence after neoadjuvant CRT plus surgery: A single-arm phase II study. *J Clin Oncol*, 2024, 42: 320.
- 25 Okunaka M, Kotani D, Satoet K, *et al.* Safety and short-term efficacy of adjuvant nivolumab after neoadjuvant docetaxel, cisplatin, and fluorouracil for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2024, 42: 271.
- 26 Satoru Matsuda S, Kita R, Nomuraet M, *et al.* A randomized controlled phase III study comparing surgery alone versus adjuvant nivolumab versus adjuvant S-1 for locally advanced esophageal cancer with no pathological complete response: JCOG2206 (SUNRISE Trial). *J Clin Oncol*, 2024, 42: TPS417.
- 27 Guo CY, Chen SJ, Ye YQ, *et al.* Anlotinib plus TQB2450 as adjuvant therapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: A phase II study (ALTER-E005). *J Clin Oncol*, 2024, 42: 347.
- 28 Ghazy HF, El-Hadaad HA, Wahba HA, *et al.* Metastatic esophageal carcinoma: Prognostic factors and survival. *J Gastrointest Cancer*, 2022, 53(2): 446-450.
- 29 Kato K, Sun JM, Shah MA, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study. *Ann Oncol*, 2020, 31(suppl 4): S1142-S1215.
- 30 Shah MA, Sun JM, Shen L, *et al.* First-line pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) for advanced esophageal cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-590 study. *J Clin Oncol*, 2024, 42: 250.
- 31 Hsu CH, Lu Z, Gao S, *et al.* SKYSCRAPER-08: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of first-line (1L) tiragolumab (tira)+atezolizumab (atezo) and chemotherapy (CT) in patients (pts) with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *J Clin Oncol*, 2024, 42: 245.
- 32 Manji GA, Bendell JC, Oh DY, *et al.* MORPHEUS: A phase I b/II multi-trial platform evaluating the efficacy and safety of cancer immunotherapy (CIT)-based combinations in patients (PTS) with gastric or pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 2028, 36: TPS530.
- 33 Goodman KA, Xu RH, Chau I, *et al.* SKYSCRAPER-07: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of atezolizumab with or without tiragolumab in patients with unresectable ESCC who have not progressed following definitive concurrent chemoradiotherapy. *J Clin Oncol*, 2022, 40: TPS374.
- 34 U.S. National Library of Medicine. A study of atezolizumab with or without tiragolumab in participants with unresectable esophageal squamous cell carcinoma whose cancers have not progressed following definitive concurrent chemoradiotherapy (SKYSCRAPER-07). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04543617>.
- 35 Meng XR, Wang JS, Xia J, *et al.* Camrelizumab plus lapatinib after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CAP 02 re-challenge): A single-arm multicenter, phase II trial. *J Clin Oncol*, 2024, 42: 364.
- 36 Li NN, Ge YP, Wang X, *et al.* A phase 2 study of fruquintinib in combination with S-1 for second-line treatment of esophageal squamous cell carcinoma after first-line immunotherapy failure. *J Clin Oncol*, 2024, 42: 323.
- 37 Rojas C, Ryoo BY, Rhaet SY, *et al.* Phase 2 study of pembrolizumab plus lenvatinib and belzutifan in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2024, 42: TPS425.
- 38 U.S. National Library of Medicine. Pembrolizumab plus lenvatinib in combination with belzutifan in solid tumors (MK-6482-016). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04976634>.

收稿日期: 2024-04-23
本文编辑: 董敏, 刘雪梅