

# 食管癌同步放化疗及免疫治疗的研究进展

马英骥，宿佳琦，殷蓓蓓\*

( 同济大学附属东方医院胶州医院肿瘤放疗科，山东 青岛 266300 )

**【摘要】** 食管癌是我国发病率和死亡率较高的恶性肿瘤，其治疗方法多样，如手术、放疗、化疗、免疫治疗和靶向治疗等。近年来，食管癌受到越来越多专家学者的关注，同时也开展了更多相关研究，并取得了一些进展。随着放疗、化疗技术方案和药物的优化及免疫治疗措施的开发，使得食管癌患者获得更长生存时间。基于此，本文从同步放化疗和免疫治疗在食管癌中的应用及其治疗效果等方面进行分析，以期临床治疗食管癌提供参考依据。

**【关键词】** 食管癌；同步放化疗；免疫治疗

**【中图分类号】** R735.1

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2024.11.0121.04

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.11.038

食管癌主要有食管鳞癌和腺癌两大类，早期食管癌的症状不明显，部分患者进食后咽部会有不适感，呈间歇性，持续时间可长达数年，因此很多患者就诊时已经发展到了中晚期，最佳手术时间已错失，导致预后不佳。食管癌较为明显的临床特征是进行性吞咽困难、胸骨后疼痛，病情持续发展，以及癌组织侵袭周围组织器官导致声音嘶哑、肺部感染、食管-气管瘘等一系列并发症，其病因尚不明确。临床上主要是依据食管癌临床分期选择对应治疗措施，目前较常用到的治疗措施包括放化疗、手术、免疫、靶向治疗等。既往治疗食管癌多以手术为主，但食管癌切除术属于高度侵入性手术，创伤较大，易出现术后并发症，如吻合口瘘、肺部感染、心律失常等，这些并发症可能会影响患者的恢复和预后。同步放化疗是在放疗的同时进行化疗，其中放疗是通过放射线消灭和根治局部肿瘤的原发灶或转移灶，以达到治疗癌症的目的；化疗是通过全身或局部使用化学药物，以杀灭肿瘤细胞，抑制或消灭肿瘤，达到治疗癌症的目的<sup>[1]</sup>。作为新兴的肿瘤治疗方法，免疫治疗可通过调节免疫，发挥抗癌作用，达到治疗目的<sup>[2]</sup>。经过不断探索发现，对于不能接受手术或手术效果欠佳的食管癌患者，实施同步放化疗及免疫治疗已成为食管癌治疗的重要方式。基于此，本文旨在对食管癌同步放化疗及免疫治疗的临床价值进行综述，现报道如下。

## 1 同步放化疗在食管癌中的应用

虽然手术是食管癌首选治疗方法，但是临床实际中很多患者由于身体状态或病情等因素需要采用放疗或化疗辅

助治疗。同步放化疗是在放射治疗期间，同步给予局部或全身化疗，目的是利用化疗药物的放射增敏作用来增加肿瘤对放射线的敏感性，有助于更彻底地杀灭肿瘤细胞，提高肿瘤控制率，降低复发率，进而延长患者生存周期。虽然同步放化疗会在一定程度上增加胃肠道反应、骨髓抑制、放射性食管炎等不良反应的发生，但一般程度较轻，患者均可耐受，不会对患者病情恢复造成显著影响。

**1.1 同步放化疗** 黄培等<sup>[3]</sup>选取中晚期食管癌患者 47 例为研究对象，并将其按照随机数字表法分为实验组（23 例，予奈达铂同步放化疗）和对照组（24 例，予单纯放疗），分析奈达铂同步放化疗治疗无手术指征食管癌的临床疗效，其结果显示，奈达铂同步放化疗可提高无手术指征食管癌治疗效果，并且可以提高患者生存率。葛曦等<sup>[4]</sup>研究以 105 例老年进展期食管癌患者为研究对象，根据随机数字表法将其分为单一组（52 例）和联合组（53 例），单一组给予调强放疗，联合组给予调强放疗同步化疗，研究结果显示，调强放疗同步化疗可明显提高老年进展期食管癌患者的近期疗效，提高其生存率，降低肿瘤复发率、转移率。田希凤<sup>[5]</sup>以 92 例食管癌术后复发患者作为研究对象，根据随机数字表法将其分为两组，一组调强放疗治疗，一组在调强放疗基础上加用化疗方案（多西他赛、顺铂），研究结果显示，食管癌术后复发患者应用调强放疗联合化疗方案治疗效果较好，可使肿瘤转移侵袭指标、肿瘤标志物水平有效降低，促进病情好转。

放疗和化疗具有不同的作用机制，放疗是破坏肿瘤细胞 DNA，化疗是抑制肿瘤细胞的分离和生长，两者联合使用，能够发挥协同作用，增强对癌细胞的杀伤作用，进而

作者简介：马英骥，硕士研究生，医师，研究方向：消化系统肿瘤放化疗。

通信作者：殷蓓蓓，大学本科，主任医师，研究方向：常见肿瘤的放化疗，靶向治疗及免疫治疗。E-mail: 619772741@qq.com

提高治疗效果;同时,放疗消除残留病灶效果较好,化疗对机体潜在转移病灶的清除效果较好,两组联合使用能够增强治疗的效果,尽可能减少肿瘤残留,降低肿瘤复发、转移风险,提高患者长期存活的可能性。

**1.2 不同剂量放疗联合化疗** 王向前等<sup>[6]</sup>以 68 例食管鳞癌患者为研究对象,均进行放疗联合同期顺铂化疗,将放疗剂量为 60 Gy 的 34 例患者纳入对照组,放疗剂量为 50 Gy 的 34 例患者纳入研究组,分析不同剂量放疗联合同期顺铂化疗根治性治疗晚期食管癌疗效,其研究结果显示,低剂量放疗联合同期顺铂化疗根治性治疗晚期食管癌疗效良好,可提高生存期,改善免疫功能。有研究显示,通过随机对照试验,探讨不同放疗剂量同步化疗的食管癌治疗疗效,对照组(20 例,总照射剂量为 60 Gy)、实验组(20 例,总照射剂量为 50 Gy),结果显示,两组患者治疗效果差异无统计学意义,但低剂量放疗的不良反应较小,安全性较高<sup>[7]</sup>。李丹丹等<sup>[8]</sup>将 120 例接受同期放化疗的局部晚期食管癌患者分为常规剂量组(68 例,50.4~54.0 Gy)和高剂量组(52 例,60.0 Gy),观察同期放化疗模式下不同放疗剂量对局部晚期食管癌患者的疗效及安全性,研究结果显示,对食管癌患者实施高剂量放疗与同步化疗的效果良好,且不良反应发生情况较少,安全性良好,且高剂量放疗联合同步化疗能够提高局部晚期食管癌患者远期疗效。由以上研究可发现,临床上虽然开展了一些不同放化疗剂量方案治疗食管癌的研究,但目前尚未达成公认的最佳推荐剂量方案,未来还需进一步深入研究。

**1.3 放疗靶区选择** 食管癌放疗治疗靶区主要有选择性淋巴结照射、累及野照射。祝淑钗等<sup>[9]</sup>通过对 924 例接受根治性调强放疗食管癌患者进行分析,研究结果发现,累及野照射组局部区域复发率 54.4%,选择性淋巴结照射组局部区域复发率 41.9%,这表明了选择性淋巴结照射组局部区域复发率更低;选择性淋巴结照射组 5 年生存率 18.4%,累及野照射组 5 年生存率 12.7%,这表明了选择性淋巴结照射组 5 年生存率更高。但近年来,随着多种治疗方式的结合,累及野照射在临床应用中更为广泛,分析可能是因为放化疗食管癌治疗失败主要是涉及原发病灶而不是区域淋巴结,并且累及野照射小靶区范围能够减少不良反应的发生,因此累及野照射具有可行性。

针对能够接受同步放化疗的食管癌患者,在治疗中可根据疾病发展情况遵医嘱在放疗剂量、预防照射范围等方面制定个性化放疗方案,使同步放疗剂量在可控范围内,且不良反应发生率较少,治疗效果较佳。虽然近年来放化疗取得非常大的进展,但晚期食管癌患者接受根治性同步放化疗预后效果仍不是特别理想,部分患者还会出现远处

或局部复发,因此,需要寻找更加安全有效的治疗方案以延长此类患者生存时间。

## 2 免疫治疗在食管癌中的应用

**2.1 免疫检查点抑制剂** 尽管同步放化疗是局部不可手术食管癌患者标准治疗方式,但其临床治疗效果仍达不到理想要求。对于局部晚期食管癌患者,同步放化疗后手术残留的患者接受免疫治疗对比安慰剂能够获得显著的生存获益。免疫检查点可分为共刺激受体激动剂、抑制信号剂,主要包含程序性死亡受体-1(PD-1)、程序性死亡配体-1(PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)等。PD-1、PD-L1 均是 I 型跨膜蛋白,PD-1 是负性协同刺激分子,主要在活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞表面表达,正常情况下,PD-1、PD-L1 结合可维持自身免疫平衡,当发生肿瘤时,肿瘤细胞通过高表达 PD-1 与效应 T 细胞表面的 PD-L1 结合,向 T 细胞发出负性信号,这导致 T 细胞的活性受到抑制,无法有效识别和消灭肿瘤细胞。正常情况下,PD-1/PD-L1 信号通路参与调控 T 细胞的活化和增殖,然而,在肿瘤微环境中,该通路的异常激活阻碍了抗肿瘤 T 细胞的增殖和功能,从而影响了免疫监视作用。针对 PD-1 和 PD-L1 的抗体药物已被开发出来,用作免疫检查点抑制剂,旨在阻断这些分子间的相互作用,恢复 T 细胞活性,从而增强免疫系统对抗肿瘤的能力,目前,食管癌免疫治疗方案主要有 PD-1 单抗、阿替利珠单抗、纳武单抗、卡瑞利珠单抗等。

HUANG 等<sup>[10]</sup>研究分析晚期或转移性食管癌患者应用卡瑞利珠单抗进行治疗的效果,其结果显示,相比化疗组,卡瑞利珠单抗可使患者中位总生存(OS)显著延长,客观缓解率(ORR)明显提高,死亡风险降低 30% 左右,这表明使用免疫抑制剂可有效提高患者治疗效果,且远期生存率更高,预后较好。陶洪等<sup>[11]</sup>研究选取 120 例晚期食管癌患者为研究对象,随机分为 A 组(常规化疗)和 B 组(常规化疗+卡瑞利珠单抗),其研究结果表明卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期食管癌的临床治疗效果更佳,可减少患者死亡率,远期生存率更高,预后良好。从丽等<sup>[12]</sup>研究以 60 例中晚期食管癌患者为研究对象,以不同治疗方式分为两组,观察组和常规组各 30 例,常规组采用常规化疗治疗,观察组采用信迪利单抗联合常规化疗治疗,其结果显示,晚期食管癌患者经信迪利单抗联合常规化疗治疗临床效果较好,可有效延长患者生存时间。袁园等<sup>[13]</sup>选取 84 例晚期食管癌患者为研究对象,根据随机数字表法将其分为观察组和对照组,对照组进行白蛋白结合型紫杉醇治疗,观察组在对照组的基础上增加信迪利单抗治疗,结果发现,针对晚期食管癌患者,应用信迪利单抗联

合白蛋白结合型紫杉醇治疗疗效确切,能够延长患者生存时间。

信迪利单抗是我国自主研发的抗 PD-1 单克隆抗体,具有高亲和力 and 独特的结合位点,疗效更为持久,同时采用全人源技术,避免了体液免疫反应对治疗效果的中和作用,使得信迪利单抗国内获批五大高发瘤种(非鳞状非小细胞肺癌、鳞状非小细胞肺癌、肝癌、胃癌、食管癌)一线治疗适应证<sup>[14]</sup>。

KEYNOTE-590 是首个证实免疫联合化疗一线治疗晚期食管癌显著优于化疗的Ⅲ期临床研究,即帕博利珠单抗联合化疗方案相比单纯化疗,可显著改善全人群的 OS 和 PFS。SUN 等<sup>[15]</sup>研究,以 749 例不可切除的局部晚期或转移性食管癌患者为研究对象,随机分为帕博利珠单抗联合化疗组(373 例)、化疗组(376 例),其中化疗方案为 PF(铂注射液+注射用氟尿嘧啶),中期分析结果显示,联合免疫治疗组提高了 OS(中位生存时间为 12.4 个月和 9.8 个月)、PFS(中位无进展生存期 6.3 个月和 5.8 个月)、客观缓解率(45% 和 29.3%),且安全可控(3~5 级治疗相关不良反应 72% 和 68%)。张新伟等<sup>[16]</sup>研究随机将 92 例食管癌患者分为两组,对照组(白蛋白结合型紫杉醇联合奈达铂进行新辅助化疗)、观察组(白蛋白结合型紫杉醇联合奈达铂进行新辅助化疗+帕博利珠单抗免疫治疗),分析Ⅱ、Ⅲ期食管癌患者应用帕博利珠单抗联合新辅助化疗的临床疗效,结果显示,观察组化疗周期、粒细胞集落刺激因子(GSF)使用人数和化疗药物剂量减少次数均明显少于对照组;完全缓解(CR)、ORR 和 DCR 明显高于对照组;观察组 OS 中位生存时间明显长于对照组,这提示Ⅱ、Ⅲ期食管癌患者应用新辅助化疗联合帕博利珠单抗,能有效缩短化疗周期,减少骨髓抑制,增强临床治疗效果,延长生存时间。KELLY 等<sup>[17]</sup>研究,选取 794 例食管或胃食管交界处腺癌患者为研究对象,均进行根治性手术治疗,术后一组接受纳武单抗,一组接受相对应的安慰剂,结果发现,纳武单抗辅助治疗对食管或胃食管交界处腺癌患者预后有一定改善效果。以上研究表明,纳武单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗等联合放化疗在食管癌患者中的临床治疗效果高于单纯放化疗,免疫联合放化疗已逐渐成为晚期食管癌的一线治疗新选择。

阿卜拉·太外库力等<sup>[18]</sup>回顾性分析 168 例接受卡瑞利珠单抗联合化疗(研究组 92 例)和单纯化疗(对照组 76 例)治疗的中晚期食管鳞癌患者的临床资料,探讨卡瑞利珠单抗联合化疗在中晚期食管鳞癌治疗中的临床疗效及安全性,其结果显示,卡瑞利珠单抗联合化疗可延长中晚期食管鳞癌患者的 PFS 及 OS,提高治疗效果,不良反应虽增加但在可以控制的范围内,安全性尚可。

食管癌免疫逃避机制复杂,单独治疗方式临床疗效不佳,一大部分食管癌患者除手术外仍需放化疗或其他方法相结合的治疗模式,放化疗能够调动先天性免疫,诱导肿瘤特异性 T 细胞形成对肿瘤的免疫记忆,进而影响免疫系统,放化疗、免疫治疗相结合有助于克服免疫抵抗,放化疗和靶向 T 细胞的免疫治疗相联合的方案可能是诱导其他全身性抗肿瘤免疫应答的效果较好的协同选择,使更多食管癌患者获益。

**2.2 过继免疫细胞疗法** 免疫细胞的特征是可以纠正细胞免疫功能低下状态,增强宿主抗肿瘤免疫功能,还可以替代、修复或者改善化疗所引起的免疫功能受损。过继免疫细胞疗法是将自体或异体的免疫效应细胞进行分离,在体外进行激活,再回输到患者体内,从而达到直接杀伤肿瘤或激发机体抗肿瘤免疫反应的目的。过继免疫细胞疗法的关键,在于产生足够数量能够识别杀伤肿瘤的免疫细胞,以及相邻的细胞能够顺利到达肿瘤位置,进而发挥强大的抗肿瘤作用。目前临床研究中的过继免疫细胞,主要包括肿瘤浸润性淋巴细胞、基因工程 T 细胞、自然杀伤细胞等类型。有关研究选取 10 例已经接受一线化疗的晚期食管癌患者为研究对象,进行 wilms 肿瘤基因 1(WT1)肽刺激 DC 细胞并联合多西紫杉醇的免疫应答,结果发现,出现了 WT1 特异性反应的有 6 例,这表明过继免疫细胞疗法的有效性,但还需进一步的临床多中心研究来证实<sup>[19]</sup>。

### 3 同步放化疗、免疫治疗在食管癌中面临的挑战

放疗和化疗都是通过诱导免疫原性细胞死亡的形式控制肿瘤,使肿瘤微环境更具免疫原性,进而开启持续的抗肿瘤免疫应答。虽然同步放化疗的效果值得肯定,但如何优化放化疗方案仍是临床探究的热点,其关键在于靶区和的剂量选择,靶区范围是选择累及野照射或选择性淋巴结引流区预防性照射,高照射剂量能否改善肿瘤局部控制率,这些均是现阶段食管肿瘤放化疗领域存在争议的问题<sup>[20-21]</sup>。食管癌肿瘤细胞可以通过聚集抑制性因子及免疫抑制细胞群从而阻断抗肿瘤免疫反应,免疫治疗的作用机制是通过对 PD-1、CTLA-4、PD-L1 等靶点进行作用,减轻免疫抑制,促进免疫系统功能恢复,进而达到治疗疾病的目的。在食管癌患者中,相比单一放化疗,放化疗联合免疫治疗虽取得了有前景的研究进展,但并不是所有患者都能从此治疗方案中获益,有的患者也会存在进展及复发情况,在食管癌中,对免疫治疗表现出初级耐药性,目前,缺乏关于获得性耐药性的确切报道,因此,食管癌免疫治疗还需更多的临床研究数据的支持<sup>[22]</sup>。当前临床工作中较多使用 PD-L1、PD-1 等作为免疫治疗疗效预测指标,但其

预测作用仍有待进一步阐明, 不给任何特定手术完成质量和最终手术结果造成负面影响是新辅助治疗主要目标之一, 但术前免疫治疗, 肿瘤周围组织出现纤维化, 在一定程度上增加了手术视野和肿瘤病变部分解剖游离难度, 这使得对该特定群体的围术期问题和技术要求成为临床上需妥善解决的问题<sup>[23-24]</sup>。

#### 4 小结与展望

作为消化系统常见恶性肿瘤, 如何有效提高食管癌患者生存率是临床研究的重点任务, 放化疗技术、剂量与靶区、化疗方案的深入研究, 以及免疫治疗的开发探索, 使得食管癌患者的预后在一定程度上得到改善。针对食管癌的治疗, 免疫治疗、放化疗等治疗方式在控制疾病进展、延长患者生成时间等方面均有一定疗效, 临床上可根据实际情况选择合理的治疗方案, 以提高对食管癌的治疗效果。关于免疫治疗、放化疗应用于食管癌的最佳剂量、化疗方案、治疗顺序等仍未达成统一共识, 需要在未来开展更多的大样本、对照研究, 获取更多数据供临床参考。

#### 参考文献

- [1] 梁秀, 李杰. 免疫治疗时代食管癌的放疗价值 [J]. 中国癌症防治杂志, 2023, 15(6): 690-695.
- [2] 高麟芮, 肖泽芬. 食管癌放疗联合免疫治疗作用机制及临床研究进展 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2022, 31(5): 462-467.
- [3] 黄培, 孙清, 赵帆, 等. 奈达铂同步放化疗治疗无手术指征食管癌的增敏疗效及临床观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(4): 595-598.
- [4] 葛曦, 郑杰, 杜小雷, 等. 调强放疗同步 TP 化疗对老年进展期食管癌的疗效观察及随访 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(16): 1719-1723.
- [5] 田希凤. 调强放疗联合 DP 化疗方案治疗食管癌术后复发患者的疗效分析 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(22): 3327-3330.
- [6] 王向前, 顾红芳, 赵奎领, 等. 不同剂量放疗联合同期顺铂化疗根治性治疗晚期食管癌的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(8): 910-914.
- [7] 任孟先, 梁伟, 臧刘兵, 等. 不同放疗剂量同步化疗对食管癌疗效及不良反应的比较 [J]. 基础医学与临床, 2022, 42(10): 1539-1542.
- [8] 李丹丹, 亢崇照, 赵芳宗, 等. 同期放化疗模式下不同放疗剂量对局部晚期食管癌患者的疗效及安全性 [J]. 癌症进展, 2020, 18(8): 799-802, 830.
- [9] 祝淑钗, 李巧芳, 张雪原, 等. 食管癌根治性调强放疗靶区范围对患者预后的影响 [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(12): 1040-1047.
- [10] 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 (ESCOR): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 832-842.
- [11] 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.
- [12] 从丽, 刘国欣, 叶劲军, 等. 信迪利单抗联合常规化疗治疗中晚期食管癌患者对外周血程序性死亡受体 1/ 程序性死亡受体配体 1 及 1 年存活率影响 [J]. 临床军医杂志, 2023, 51(6): 629-631, 634.
- [13] 袁园, 戴美云, 徐浩. 信迪利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期食管癌的临床观察 [J]. 湖南师范大学学报 ( 医学版 ), 2022, 19(3): 63-66.
- [14] 谭永华, 蔡江霞, 刘慧利, 等. 信迪利单抗治疗中晚期肝细胞癌的疗效及安全性 [J]. 介入放射学杂志, 2023, 32(8): 750-754.
- [15] 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(1): 759-771.
- [16] 张新伟, 王瑞洁, 张曦, 等. 帕博利珠单抗联合新辅助化疗治疗 II、III 期食管癌临床疗效 [J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(7): 870-873.
- [17] KELLY R J, AJANI J A, KUZDZAL J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer[J]. N Engl Med, 2021, 384(13): 1191-1203.
- [18] 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.
- [19] MATSUDA T, TAKEUCHI H, SAKURAI T, et al. Pilot study of WT1 peptide-pulsed dendritic cell vaccination with docetaxel in esophageal cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 1348-1356.
- [20] 董晓欢, 刘俊, 李洪选, 等. 食管癌新辅助放化疗中放疗累及野照射的初步研究 [J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(3): 267-273.
- [21] 刘佳, 崔珍, 孙巧玉, 等. 放疗剂量对颈段食管癌疗效的影响及预后因素分析 [J]. 南京医科大学学报 ( 自然科学版 ), 2021, 41(4): 557-563.
- [22] 钟懋晰, 朱宇熹. 食管癌免疫检查点抑制剂单药及联合治疗的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(20): 1070-1075.
- [23] 宋春涛, 于永洋, 高振, 等. 局部晚期食管癌免疫治疗的现状及前景 [J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(2): 195-201.
- [24] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer Clin, 2021, 71(3): 209-249.