

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.002

· 专家论坛 ·

2023 年 ESMO 会议食管癌药物治疗进展

孟祥瑞, 单争争, 关露露, 邢思远, 辛道, 樊青霞, 王峰

郑州大学第一附属医院肿瘤内科, 河南 郑州 450000

通信作者: 王峰, E-mail: fengw010@163.com

摘要: 2023 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 年会于 2023 年 10 月 20 日~24 日在西班牙马德里隆重召开。本次大会报道多项食管癌领域的最新前沿研究。本文将从食管癌围手术期治疗和晚期食管癌药物治疗方面整理并解读此次会议中食管癌的重要进展。

关键词: 食管癌; 免疫治疗; 靶向治疗; 欧洲肿瘤内科学会

Advances in medical treatment of esophageal carcinoma: highlights from ESMO congress 2023

*Meng Xiangrui, Shan Zhengzheng, Guan Lulu, Xing Siyuan, Xin Dao, Fan Qingxia, Wang Feng**Oncology Department, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China**Corresponding to: Wang Feng, E-mail: fengw010@163.com*

Abstract: The 2023 congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO) took place in Madrid, Spain, from October 20th to 24th, 2023. This event featured several cutting-edge researches in the field of esophageal carcinoma. This article presents and interprets significant advances in the perioperative treatment of esophageal carcinoma and the medical treatment of advanced esophageal cancer reported during this conference.

Key words: esophageal carcinoma; immunotherapy; targeted therapy; European Society for Medical Oncology

免疫治疗联合化疗已成为晚期食管癌的标准一线治疗^[1-7], 然而疗效瓶颈和耐药问题是其面临的巨大挑战。免疫治疗在可切除局部晚期食管癌的新辅助治疗领域已有初步结果, 但仍有很多问题亟需解决, 如免疫联合治疗的最佳模式、精准人群的选择及能否豁免手术 (观察等待) 等。2023 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 会议中有多项研究就以上问题进行探索。本文将这些重要研究进行梳理及解读。

1 食管癌围手术期治疗进展

1.1 “保器官”探索成果初现

对于局部晚期食管癌, 新辅助放化疗 (neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT) 联合食管癌根治术依然是标准的治疗模式。但手术存在术后并发症 (59%)、死亡 (1%~5%) 和术后生活质量下降等

负面影响。在 CROSS 研究中 nCRT 后 29% 的食管癌患者达到病理完全缓解 (pathologically complete response, pCR)^[8-9]。这部分患者是否存在保器官的可能性? SANO 试验是一项阶梯整群、随机、非劣效 III 期临床研究, 旨在比较 nCRT 后主动监测与标准手术治疗局部晚期食管癌的疗效^[10]。入组后患者接受 CROSS 方案的 nCRT, 达到临床完全缓解 (clinically complete response, CCR) 的患者 (即 nCRT 后 6 周和 12 周无肿瘤残留) 接受主动监测 (局部复发时进行挽救性手术) 或标准手术。主要终点为总生存期 (overall survival, OS) 达到非劣效性 (2 年时差异 <15%), 次要终点为无瘤生存期 (disease-free survival, DFS)、手术和病理结局、术后并发症、远处转移率以及生活质量。其中生活质量评估基于健康相关生活质量 (Health-Related Quality of Life, HRQOL) 和欧洲肿瘤研究与治疗

基金项目: 河南省自然科学基金面上项目 (222300420557)

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.002>

组织的生活质量问卷 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30)。共 198 例患者接受主动监测 (主动监测组), 111 例接受标准手术 (标准手术组)。截至 2023 年 7 月 6 日, 中位随访 38 个月, OS 达到非劣效结果 ($HR=1.14$, 95% $CI: 0.74\sim1.78$, $P=0.55$); 主动监测组和标准手术组中位 DFS 分别为 35 个月和 49 个月 ($HR=1.35$, 95% $CI: 0.89\sim2.03$, $P=0.15$)。在主动监测期间, 69 例 (35%) 维持 CCR, 96 例 (48%) 发生局部复发, 33 例 (17%) 发生远处转移。nCRT 后 30 个月, 主动监测组和标准手术组发生远处转移的患者比例分别为 43% 和 34% ($OR=1.45$, 95% $CI: 0.85\sim2.48$, $P=0.18$)。两组 R1 发生率均为 2%, 主动监测组和标准手术组术后 90 d 死亡率分别为 4% 和 5%。主动监测组 HRQOL 在 6 个月 ($P=0.002$) 和 9 个月 ($P=0.007$) 时均优于标准手术组。该研究表明, nCRT 后达到 CCR 的患者接受主动监测的 2 年 OS 率非劣于接受标准手术的患者, 主动监测期间明确局部复发的患者可行挽救性手术, 最终 $\geq 35\%$ 的患者通过主动监测避免食管癌切除术, 生活质量得到明显改善, 但这种“保器官”模式长期的肿瘤学疗效需要更长的随访进行探索。

1.2 围术期免疫治疗探索如火如荼

近年来, 已有多项 Ib/II 期单臂研究探索了免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 与传统新辅助治疗相结合的新型治疗模式的短期疗效, 包括 pCR 率、主要病理反应 (major pathological response, MPR) 率及围手术期不良反应^[11-14]。但如何精准选择联合治疗方案以提高 pCR 率、临床可及性和改善患者生存等问题仍未解决。本次 ESMO 大会中, 免疫联合新辅助最优方案探索依然是食管癌研究的热点。

1.2.1 nCRT+ 免疫治疗 ESMO 1529P 研究探索了替雷利珠单抗 (tiselimuzumab, TIS) 序贯 nCRT 作为局部晚期食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 的全程新辅助治疗 (total neoadjuvant therapy, TNT) 模式^[15]。该研究纳入 32 例 III~IVa 期 ESCC 患者, nCRT (紫杉醇 + 卡铂 + 同步放疗) 结束后, TIS 200 mg 静脉注射, 每 3 周 1 次, 共 2 个周期, 4~6 周后行手术治疗。24 例接受手术切除, R0 切除率为 100%。13 例 (54.2%) 达到 pCR, 16 例 (66.7%) 达到 MPR。术后 30 d 内, 4 例 (16.7%) 发生吻合口瘘, 但未发生死亡。最

常见的 2~3 级治疗相关不良反应 (treatment-related adverse event, TRAE) 为白细胞减少、甲状腺功能减退和淋巴细胞减少。该研究显示了 TIS 序贯 nCRT 治疗局部晚期 ESCC 患者的安全性和疗效, 提供了一种可使患者获益的全程新辅助治疗模式。

1.2.2 新辅助化疗 + 免疫治疗 Keystone-001 研究是一项前瞻性、单臂、单中心、开放标签的 II 期研究, 旨在评估局部晚期 ESCC 患者术前给予帕博利珠单抗联合紫杉醇和顺铂治疗后行达芬奇机器人根治术的疗效和安全性, 并探索影响疗效的机制^[16]。该研究自 2020 年 7 月 8 日至 2022 年 2 月 10 日纳入 49 例局部晚期 ESCC 患者。其中, 47 例接受新辅助治疗并纳入意向治疗 (intent-to-treat, ITT) 人群分析。所有接受新辅助治疗的患者均未发生 ≥ 3 级 TRAE。进行疗效分析的 45 例患者 MPR 率为 73.3%, pCR 率为 42.2%, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 95.6%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 100%, 中位随访 23.3 个月 (95% $CI: 20.6\sim24.9$ 个月; 最长随访 34 个月) 后, 1 年和 2 年 OS 率分别为 95.6% 和 90.5%, 1 年和 2 年 DFS 率分别为 95.6% 和 86.3%。单细胞测序结果显示, 影响疗效的主要细胞亚群是外周血中的自然杀伤 T 细胞 (natural killer T cell, NKT) 和自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞亚群, 疗效良好的患者外周血中 T 细胞受体 $\gamma-2$ 链 C 区 (T-cell receptor gamma-2 chain C region, TRGC2) + NKT 和成纤维细胞生长因子结合蛋白 2 (fibroblast growth factor-binding protein 2, FGFBP2) + NK 细胞亚群升高更明显。基于 Keystone-001 研究结果, 正在开展的多中心、前瞻性、随机、对照 III 期临床研究 (Keystone-002 研究) 将回答帕博利珠单抗联合紫杉醇和顺铂的新辅助治疗模式和标准 nCRT 在生存和疗效方面孰优孰劣^[17]。

1.2.3 新辅助化疗 + 免疫治疗 vs 同步放化疗 REVO 研究是一项多中心、随机、开放标签的 II 期研究, 采用非劣效性设计比较免疫化疗 (immunotherapy, ICT) 与 nCRT 作为可切除胸段 ESCC 患者新辅助治疗的效果^[18]。自 2021 年 9 月至 2023 年 3 月, 该研究共纳入 85 例患者, ICT 组 ($n=41$) 和 nCRT 组 ($n=44$) 分别有 32 例和 28 例接受手术。ICT 组 pCR 和 MPR 率分别为 40.6% 和 62.5%, nCRT 组分别为 35.7% 和 71.4%。ICT 组和 nCRT 组 ORR 分别为 84.4% 和 85.0%, ≥ 3 级不良事件 (adverse event, AE) 发生率分别

为 22.0% 和 31.8%。nCRT 组 1 例术后因肺部感染死亡。该研究结果表明,对于局部晚期 ESCC 患者,新辅助 ICT 不劣于 nCRT,且安全性更好。最终结果和长期生存值得期待。

2 晚期食管癌药物治疗进展

抗程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 抗体联合化疗已成为晚期食管癌一线治疗的新标准。然而,免疫治疗存在缺乏敏感人群筛选、整体人群有效率和获益率低、易耐药以及耐药机制和耐药后如何治疗缺乏研究等问题,探索新型高效低毒的联合治疗模式和克服食管癌免疫继发性耐药策略势在必行。本次 ESMO 会议中多项临床研究尝试在免疫基础上做“加法”和“减法”的探索,取得令人惊喜的结果。

2.1 免疫基础上“加法”的探索

本次 ESMO 会议中多项研究进行免疫基础上“加法”的探索,包含 T 细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域蛋白 (T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain, TIGIT) 抑制剂、血管内皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂 (vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor, VEGF-TKI) 和纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 抑制剂等。

2.1.1 免疫联合抗 TIGIT 抗体 TIGIT 是一种 T 细胞和 NK 细胞共抑制性受体,在临床前和临床研究中,共同阻断 TIGIT 和 PD-1/程序性死亡受体配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 可增强抗 PD-1/PD-L1 抗体的抗肿瘤反应^[19-20]。AdvanTIG-203 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究,旨在评估抗 TIGIT 抗体 ociperlimab (OCI) 联合 TIS 对比单药 TIS 二线治疗 PD-L1 肿瘤区域阳性评分 (tumor area positivity, TAP) $\geq 10\%$ 、不可切除、局部晚期、复发或转移性 ESCC 患者的疗效和安全性^[21]。截至 2023 年 2 月 1 日,125 例受试者随机分配到 OCI+TIS 组与安慰剂+TIS 组,根据研究者的评估,OCI+TIS 组与安慰剂+TIS 组比较,ORR 有升高的趋势,但差异无统计学意义 (30.6% vs 20.6%, $P=0.2114$),中位 PFS 相当 (3.4 个月 vs 3.5 个月, $HR=0.93$, 95% $CI: 0.61\sim 1.43$), OS 数据尚不成熟,总体耐受性良好,毒性可管理 [≥ 3 级 TRAE: 41.9% vs 41.3%]。

虽然 OCI 联合 TIS 在晚期 ESCC 二线并未显

示出超越单药 TIS 的疗效,但在一线两药联合化疗中取得较好结果。AdvanTIG-105 研究是一项 Ib 期剂量扩展研究,初步探索 OCI+TIS 联合化疗一线治疗转移性 ESCC 和食管腺癌 (esophageal adenocarcinoma, EAC) 患者的疗效和安全性^[22]。截至 2023 年 2 月 2 日,纳入 21 例 ESCC 和 6 例 EAC。其中 19 例 ESCC 和 5 例 EAC 的疗效分析显示,ORR 分别为 84.2% 和 80.0%; ESCC 患者中, TIGIT TAP 评分 $\geq 5\%$ ($n=10$) 和 $<5\%$ ($n=8$) 的患者 ORR 分别为 80.0% 和 87.5%; ESCC 和 EAC 患者中位 PFS 分别为 8.1 个月和 6.2 个月,中位缓解持续时间 (median duration of response, mDoR) 分别为 6.7 个月和 3.4 个月。27 例患者中,20 例 (74.1%) 发生 ≥ 3 级 AE, 13 例 (48.1%) 发生严重不良事件 (serious adverse event, SAE; 8 例与治疗相关), 1 例 (3.7%) 发生导致死亡的 AE, 共 11 例 (52.4%) ESCC 和 2 例 (33.3%) EAC 患者发生免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE)。研究结果表明,OCI+TIS+化疗在 IV 期 ESCC 和 EAC 患者中显示出有前景的抗肿瘤活性,总体耐受良好。TIGIT 抑制剂联合抗 PD-1 抗体联合化疗的“加法”模式能否真正为晚期 ESCC 患者带来生存获益还需前瞻性、随机、对照 III 期临床研究加以验证。

2.1.2 免疫联合 VEGF-TKI 临床前研究发现,抑制肿瘤免疫逃逸和抑制肿瘤血管生成具有协同作用。ICI 联合抗血管生成药物在食管癌一线治疗中的探索目前主要集中在更多药物联合,即“加法”方案。

LEAP-014 研究是一项开放标签、随机、III 期临床研究,评估一线仑伐替尼+帕博利珠单抗+化疗治疗晚期 ESCC 的疗效和安全性^[23]。第一阶段主要评估患者的安全性和耐受性。截至 2023 年 2 月 2 日,共入组 13 例患者,仑伐替尼+帕博利珠单抗+FP 方案 (顺铂+5-氟尿嘧啶) 治疗 7 例 (FP 组),仑伐替尼+帕博利珠单抗+TP 方案 (顺铂+紫杉醇) 治疗 6 例 (TP 组)。FP 组和 TP 组中位治疗持续时间分别为 13.5 个月 (1.5~17.2 个月) 和 4.5 个月 (1.0~5.7 个月)。FP 组出现 1 例 3 级急性肾功能损伤伴肌酐升高的剂量限制性毒性 (dose-limiting toxicity, DLT), 1 例出现 3 级低钾血症 DLT; TP 组无 DLT 病例出现。FP 组和 TP 组 ORR 分别为 86% 和 33%, mDoR 分别为 11.7 个月 (2.3~13.8 个月) 和 4.2 个月 (2.2~4.2 个月)。第

一阶段结果显示,在帕博利珠单抗联合化疗一线治疗方案基础上加用仑伐替尼是安全和可耐受的,也观察到其具有初步抗肿瘤活性。这种 ICI+ 化疗联合抗血管生成 TKI 药物的“加法”模式在晚期 ESCC 一线治疗中能否超越标准的帕博利珠单抗+化疗这一问题还需等待第二阶段的随机、开放标签的Ⅲ期研究作解答。

ESMO 1542P 研究是一项平行、单中心、开放标签的Ⅱ期临床研究,同样尝试 ICI+ 化疗联合抗血管生成 TKI 药物的“加法”模式,评估紫杉醇和卡铂联合 PD-1 抑制剂和安罗替尼一线治疗晚期 ESCC 的疗效和安全性^[24]。患者随机分为三组:A 组(安罗替尼+抗 PD-1 抗体+化疗)、B 组(抗 PD-1 抗体+化疗)和 C 组(化疗)。截至 2023 年 8 月 30 日,共入组 90 例患者。A、B 和 C 组 ORR 分别为 90.0%、43.3% 和 26.7%,中位 PFS 分别为 13.4、7.2 和 4.8 个月;中位 OS 未达到。三组 TRAE 的发生率均为 100%,3 级 TRAE 发生率分别为 30.0%、23.3% 和 13.3%。研究结果显示,在 ICI+ 化疗的基础上加用安罗替尼一线治疗晚期 ESCC 患者显示出更高的 ORR 和更长的 PFS,安全性可控。

2.1.3 免疫联合 FGFR 抑制剂 在移植瘤小鼠模型中,ICI 联合 FGFR 抑制剂增强抗肿瘤免疫效果,并延长生存^[25]。因此,FGFR 抑制剂联合 ICI 可作为 ESCC 患者的治疗新策略。Futibatinib 是一种强效、高选择性且不可逆的 FGFR1~4 抑制剂^[26],已获批用于治疗 *FGFR2* 融合或重排的晚期肝内胆管癌患者。ESMO 1532P 研究是一项开放标签、多中心、非随机、多队列的 Ib 期研究,包括可行性阶段和扩展阶段。本次报道 3 个队列扩展阶段结果,包括 futibatinib 联合帕博利珠单抗治疗经过一线系统性治疗的晚期食管癌患者及 futibatinib 联合帕博利珠单抗和化疗一线治疗晚期食管癌的耐受性和初步抗肿瘤疗效^[27]。队列 A (≥ 2 线初始) ORR 为 42.4%,DCR 为 75.8%,其中 FGFR mRNA 过表达患者 ORR 为 38.5% (10/26),FGFR 阴性患者为 57.1% (4/7);队列 B (≥ 2 线,ICI 难治) ORR 为 6.1%,DCR 为 53.1%,其中 FGFR mRNA 过表达患者 ORR 为 6.8% (3/44),FGFR 阴性患者为 0% (0/5);队列 D (1 线,化疗和 ICI 初始) ORR 为 76.9%,DCR 为 92.3%;其中 FGFR mRNA 过表达患者 ORR 为 81.8% (9/11),FGFR 阴性患者为 50.0% (1/2)。队列 D 中,1 例出现 DLT (3 级口

腔炎), ≥ 3 级 AE 包括口腔炎 (6.3%)、食欲下降 (6.3%)、恶心 (6.3%)、中性粒细胞减少 (25.0%)、白细胞减少 (6.3%) 和贫血 (6.3%)。该研究显示,无论 FGFR mRNA 是否过表达,futibatinib 联合帕博利珠单抗和化疗在一线、晚期或转移性食管癌患者中均显示出初步的抗肿瘤活性。Futibatinib 联合 ICI $\pm$ 化疗有望在 ICI 初治、晚期或转移性食管癌患者中进行进一步探索。

2.2 免疫基础上“减法”的探索

虽然四药联合方案带来显著 ORR 和 PFS 的获益,但其势必带来更高的不良反应和更低的治疗完成度,食管癌治疗的“减法”方案同样值得探索。“抗 PD-1 抗体+VEGF-TKI”模式已在晚期 ESCC 二线治疗中证明其在 ORR、OS 和安全性方面的优势^[28],因此“抗 PD-1 抗体+VEGF-TKI”的“去化疗”方案在晚期 ESCC 的一线治疗中值得进一步探索。ALTER-E003 研究是一项单臂、多中心、开放标签的Ⅱ期临床研究,探索安罗替尼联合贝莫苏拜单抗(benmelstobart, TQB2450, PD-L1 抑制剂)一线治疗晚期 ESCC 的疗效和安全性,主要研究终点为 ORR,次要研究终点为安全性、PFS、DCR、DoR 和 OS^[29]。从 2022 年 3 月至 2022 年 9 月共纳入 46 例晚期 ESCC 患者。初步 ORR 为 69.6% (95% CI: 54.2%~82.3%),DCR 为 93.5% (95% CI: 82.1%~98.6%)。初步中位 PFS 为 9.92 个月 (95% CI: 8.26~11.58 个月)。在安全性方面, ≥ 3 级 TRAE 为高血压 (7%)、低钠血症 (4%)、白细胞减少 (2%)、中性粒细胞减少 (2%)、血小板减少 (2%)、肠梗阻 (2%)、咯血 (2%) 和牙痛 (2%)。该研究为首个 ICI 联合 VEGF-TKI 的去化疗方案。初步研究结果表明,安罗替尼联合贝莫苏拜单抗一线治疗晚期 ESCC 具有卓越的疗效和良好的安全性。

3 结 语

针对局部晚期食管癌,在 CCR 患者中密切监测可能实现食管癌“保器官”策略,而 ICI 联合新辅助治疗进一步提高 pCR 率,可以进行“保器官”的患者人群可能进一步扩大。免疫治疗在食管癌新辅助治疗中的探索仍在如火如荼进行,显示出良好的近期有效性和安全性,为今后开展基于获益人群的精细化策略研究奠定基础。此外,正在进行中的多项前瞻性、多中心、随机对照的Ⅲ期临床研究将回答免疫新辅助治疗的最佳模式。在晚期 ESCC 标准治疗上进行“加法”或“减法”是

研究热点, 联合靶向药物或去化疗是探索的方向, 尚需要大样本的数据验证其疗效和安全性。

参考文献:

- [1] Metges JP, Kato K, Sun JM, et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced esophageal cancer: Longer-term efficacy, safety, and quality-of-life results from the phase 3 KEYNOTE-590 study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl): 241.
- [2] Chau I, Ajani JA, Doki Y, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): Expanded efficacy and safety analyses from CheckMate 648[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 4035.
- [3] Lu ZH, Wang JY, Shu YQ, 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.
- [4] Wang ZX, Cui CX, 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.
- [5] Luo HY, Lu J, Bai YX, 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: the ESCORT-1st randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(10): 916–925.
- [6] Xu JM, 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.
- [7] 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.
- [8] van Hagen P, Hulshof MCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22): 2074–2084.
- [9] Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCM, et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18): 1995–2004.
- [10] van der Wilk BJ, Eyck BM, Wijnhoven BPL, et al. LBA75 Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus active surveillance for oesophageal cancer (SANO-trial): a phase-III stepped-wedge cluster randomised trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1317.
- [11] Liu J, Yang Y, Liu ZC, et al. Multicenter, single-arm, phase II trial of camrelizumab and chemotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e004291.
- [12] Yan XL, Duan HT, Ni YF, et al. Tislelizumab combined with chemotherapy as neoadjuvant therapy for surgically resectable esophageal cancer: a prospective, single-arm, phase II study (TD-NICE)[J]. *Int J Surg*, 2022, 103: 106680.
- [13] Liu J, Li JP, Lin WL, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus chemotherapy for resectable, locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (NIC-ESCC2019): a multicenter, phase 2 study[J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(1): 128–137.
- [14] Li CQ, Zhao SG, Zheng YY, et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1)[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144: 232–241.
- [15] He W, Wang C, Wu L, et al. 1529P Tislelizumab plus chemotherapy sequential neo-chemoradiotherapy therapy as total neoadjuvant therapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ETNT)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S860.
- [16] Jiang H, Shang X, Xie Y, et al. 1558P Preoperative pembrolizumab plus chemotherapy for resectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): the phase II Keystone-001 trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S872–873.
- [17] Shang XB, Zhang WC, 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)[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 831345.
- [18] Yuan WP, Chen Y, Liu J, et al. 1522P Camrelizumab plus chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy as neoadjuvant therapy for resectable thoracic oesophageal squamous cell cancer (REVO): a multicenter, randomized, open-label, phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S857.
- [19] Chauvin JM, Zarour HM. TIGIT in cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000957.

- [20] Rotte A, Sahasranaman S, Budha N. Targeting TIGIT for immunotherapy of cancer: update on clinical development[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1277.
- [21] Wang F, Lin CY, Sun JM, et al. 1020MO AdvanTIG-203: phase II randomized, multicenter study of ociperlimab (OCI) + tislelizumab (TIS) in patients (pts) with unresectable, locally advanced, recurrent/metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) positivity[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S621.
- [22] Sun M, Spigel DR, Lee YJ, et al. 1533P Advantig-105: phase I b dose-expansion study of ociperlimab (OCI) + tislelizumab (TIS) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and oesophageal adenocarcinoma (EAC)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S862-863.
- [23] Sun JM, Lin CY, Rojas C, et al. 1534P First-line lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) and chemotherapy (chemo) for metastatic esophageal squamous cell carcinoma (mESCC): safety run-in results from the phase III LEAP-014 study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S863.
- [24] Xu M, Pu Y, Jiang Y, et al. 1542P Updated results of a phase II clinical trial: Paclitaxel and carboplatin plus PD-1 blockades combined with anlotinib as first-line treatment for advanced oesophageal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S866.
- [25] Palakurthi S, Kuraguchi M, Zacharek SJ, et al. The combined effect of FGFR inhibition and PD-1 blockade promotes tumor-intrinsic induction of antitumor immunity[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(9): 1457-1471.
- [26] Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(3): 228-239.
- [27] Yamamoto S, Muro K, Nishino K, et al. 1532P Phase I b study of futibatinib plus pembrolizumab in patients with esophageal carcinoma: updated results of antitumor activity and tolerability results in combination with chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S861-862.
- [28] Meng XR, Wu T, Hong YG, et al. Camrelizumab plus apatinib as second-line treatment for advanced oesophageal squamous cell carcinoma (CAP 02): a single-arm, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 245-253.
- [29] Hong YG, Meng X, Yang X, et al. 1531P Update results of anlotinib combined with TQB2450 (PD-L1 blockade) as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a single-arm, multicenter, open-label phase II clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S861.

(收稿日期: 2023-11-30)

读者·作者·编者

《实用肿瘤杂志》列为浙江大学国内一级刊物

《实用肿瘤杂志》是由中华人民共和国教育部主管、浙江大学主办的肿瘤专业学术性期刊,已被众多国内外知名数据库收录。目前《实用肿瘤杂志》已被作为浙江大学国内一级刊物统计。感谢大家一直以来对期刊的支持与厚爱!欢迎广大作者与读者继续踊跃投稿及订阅!

本刊编辑部