

# 食管癌新辅助免疫治疗及其 CT/MRI 评价 研究进展的述评\*

陈天武<sup>1</sup> 郭文文<sup>2</sup> 李勇<sup>2</sup> 严高武<sup>2</sup>

(1. 重庆医科大学附属第二医院放射科, 重庆 400010; 2. 遂宁市中心医院放射影像科, 四川 遂宁 629099)

**【摘要】** 食管癌作为我国最常见的恶性肿瘤之一, 是临床及科研工作者的研究热点。食管癌早期症状不典型, 因而多数患者在就诊时已处于晚期状态, 从而失去宝贵的手术机会。对于晚期食管癌患者, 既往临床上常采用综合治疗方案(如化疗、放疗等)以控制肿瘤进展。对于食管癌, 新辅助免疫治疗有望改善肿瘤的治疗效果, 为患者带来新的曙光。影像学检查在食管癌患者的诊断、疗效评估及随访过程中起到了重要作用, 是发展前景良好的检查手段。因此, 本文将对食管癌新辅助免疫治疗的研究进展进行阐述并探讨其影像学评估。

**【关键词】** 食管癌; 新辅助治疗; 免疫治疗; 影像学

**【中图分类号】** R735.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 04. 002

## Review of the research progress in neoadjuvant immunotherapy and CT/MRI evaluation for esophageal cancer

CHEN Tianwu<sup>1</sup>, GUO Wenwen<sup>2</sup>, LI Yong<sup>2</sup>, YAN Gaowu<sup>2</sup>

(1. Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;

2. Department of Radiology, Suining Central Hospital, Suining 629099, Sichuan, China)

**【Abstract】** As one of the most common malignant tumors in our country, esophageal cancer has been the focus of clinical and scientific research. The early symptoms of esophageal cancer are not typical, so most patients are already in an advanced state at the time of treatment, thus losing valuable surgical opportunities. For patients with advanced esophageal cancer, comprehensive treatment programs (such as chemotherapy, radiotherapy, etc.) are often used to control tumor progression in clinical protocol. In recent years, immunotherapy has been widely used in the treatment of various

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(82271959); 四川省医学会科研项目(2024HR125); 四川省医学科技创新研究会科研项目(YCH-KY-YCZD2024-164)

**执行编委简介:** 陈天武, 临床医学博士, 二级岗教授, 重庆医科大学博士生导师, 暨南大学兼职博士生导师, 重庆医科大学附属第二医院放射科副主任, 重庆市第四批学术技术带头人、重庆市 B 类引进人才、重庆市医学领航人才, 四川省第 13 批学术和技术带头人、第四届四川省卫生健康首席专家、食管癌发病机制与临床诊治四川省青年科技创新研究团队带头人、四川省高校科研创新团队带头人、四川省卫生计生委第 11 批学术技术带头人、第三届有突出贡献中青年专家, 国家留学基金委公派留美归国学者。曾任中华医学会放射学分会第十三、十四、十五届腹部学组委员, 现任中华医学会放射学分会第十六届磁共振学组委员; 曾任四川省医师协会放射医师分会第三届常委及第四、五、六届副会长; 曾任四川省医学会放射学专业委员会第九届常委、第十届副主任委员。是国家自然科学基金同行评议专家, 四川省科技项目同行评议专家, 浙江省、重庆市自然科学基金同行评议专家, 四川省科技进步奖评审专家, SCI 期刊《European Journal of Radiology》编委, 《磁共振成像》《国际医学放射学杂志》《CT 理论与应用研究》《中国普外基础与临床》《西南医科大学学报》《西部医学》杂志编委。长期从事食管癌及肝硬化为代表的消化系统重大疾病 CT 与 MRI 研究, 截止 2025 年 2 月, 以负责人承担国家级、省部级科研项目 11 项, 其中国家自然科学基金 3 项。获省部级科技进步奖 3 项(二等奖 2 项、三等奖 1 项)及中华医学科技奖 1 项、华夏医学科技奖 1 项, 其中以第 1 完成人获四川省科技进步二等奖 1 项。出版学术专著、教材、工具书共 11 部, 其中以副主编出版专著 2 部、教材 1 部, 参编专著 5 部、教材 1 部、工具书 2 部。参与发表指南、标准、专家共识 10 项, 其中以共同执笔人在中华系列期刊发表专家共识、指南共 2 项(含共同通信作者发表共识 1 项)。参与获得授权专利 2 项(发明、实用专利各 1 项)。发表论文 275 篇(含 SCI 论文 136 篇), 其中第 1 及通信作者论文 160 篇(含 SCI 论文 89 篇)。研究方向: 消化系统 CT/MRI 诊断。E-mail: tianwuchen\_nsmc@163.com

**共同第一作者:** 郭文文, E-mail: guowenwen0608@163.com

**引用本文:** 陈天武, 郭文文, 李勇, 等. 食管癌新辅助免疫治疗及其 CT/MRI 评价研究进展的述评[J]. 西部医学, 2025, 37(4): 477-482. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 04. 002

malignant tumors. For esophageal cancer, immunotherapy has gradually become the standard treatment. Neoadjuvant immunotherapy is expected to improve the therapeutic effect of tumor and bring a new dawn for patients. Imaging examination plays an important role in the diagnosis, evaluation of curative effect and follow-up for patients of esophageal cancer, and is a promising examination method. Therefore, this article will discuss the research progress of neoadjuvant immunotherapy for esophageal cancer and discuss its imaging evaluation.

**【Key words】** Esophageal cancer; Neoadjuvant therapy; Immunotherapy; Medical imaging

食管癌是我国第六大最常见的恶性肿瘤,其 5 年总体生存率(Overall survival, OS)较低,仅为 15%~25%<sup>[1-2]</sup>。在全球范围内,我国每年食管癌的新发病例约占全球总数的一半<sup>[3]</sup>。食管癌的组织学类型较多,但食管鳞状细胞癌(Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)最为常见,尤其是在我国,ESCC 约占食管癌总数的 90%以上。食管癌的致病因素较多,目前主要认为食管癌的发病与吸烟、饮酒与特定的饮食习惯有关(如热饮、腌制食品等)<sup>[4-5]</sup>。目前 ESCC 的主要治疗方式包括手术、放疗和化疗<sup>[6]</sup>。手术是 ESCC 最主要的治疗手段,但单纯手术对局部晚期 ESCC 患者总体疗效较差,3、5 和 10 年生存率分别为 35%、25%和 18%<sup>[7]</sup>。近年来免疫治疗的发展与应用为恶性肿瘤患者的治疗带来了新的方向。新辅助免疫治疗作为食管癌治疗领域的研究热点,获得了广泛的关注与研究。目前,新辅助免疫治疗联合化疗已成为晚期 ESCC 的标准一线治疗方式,并且已广泛应用于临床工作中,并也展现出其在肿瘤治疗方面的巨大潜力。影像学检查可以用于肿瘤的早期筛查、肿瘤的分期、疗效的评估等方面,在食管癌的诊断、治疗指导及随访评价中发挥着极其重要的作用。因此,本文将对食管癌新辅助免疫治疗的研究进展进行阐述并探讨其影像学评估。

## 1 免疫治疗作用于食管癌的机制

在正常情况下,人类自身的免疫系统能够识别并消灭肿瘤细胞。然而,肿瘤细胞可以产生多种恶性表型,导致免疫细胞失去识别能力,从而逃脱免疫杀伤,即免疫逃逸<sup>[8]</sup>。免疫逃逸现已确定恶性肿瘤的发病机制之一。癌症免疫治疗的类型很多,但大致可分为两类,即主动免疫治疗与被动免疫治疗。主动免疫治疗和被动免疫治疗通过不同的方式达到杀伤肿瘤的目的(主动免疫治疗改善机体的免疫功能,被动免疫治疗直接作用于肿瘤细胞本身)<sup>[9]</sup>。在食管癌的各种免疫治疗类型中,目前最热门的方案是免疫检查点抑制剂。免疫检查点是降低免疫反应的调节器,包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4, CTLA-4)、程序性死亡受体 1(Programmed cell death 1, PD-1)和程序性死亡

配体 1 (Programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 等<sup>[10]</sup>。CTLA-4 是一种表达在 T 细胞表面的糖蛋白,能与共刺激分子 CD28 竞争 B7 配体,抑制 T 细胞活化,达到抑制免疫细胞募集的作用,因此 CTLA-4 可以阻止 T 细胞发挥细胞毒作用<sup>[11-12]</sup>。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞表达的 PD-L1 与肿瘤浸润性 T 淋巴细胞表达的 PD-1 相结合,可逆性的抑制 T 细胞的活化和增殖,使肿瘤细胞逃避免疫攻击,诱导 T 细胞凋亡<sup>[13-16]</sup>。因此,PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断 PD-1/PD-L1 这一通路从而恢复机体的免疫活性,达到杀灭肿瘤细胞的作用<sup>[17]</sup>。

## 2 食管癌新辅助免疫治疗的研究进展与治疗方案

### 2.1 免疫治疗用于食管癌的二线治疗

ATTACTION-3 研究<sup>[18]</sup>纳入了 419 例患者,其中 210 例患者接受纳武单抗治疗,209 例患者接受化疗,结果显示纳武单抗组的 OS 与化疗组相比显著提高,纳武单抗组与化疗组中分别有 38 位(18%)与 131 例(63%)患者出现 3 级或 4 级治疗相关不良事件。ESCORT 研究<sup>[19]</sup>纳入了 607 例患者,其中 457 例(75%)被随机分配到治疗组,其中 228 例接受卡瑞利珠单抗治疗,220 例接受化疗。截至 2019 年 5 月 6 日,卡瑞利珠单抗组的中位随访时间为 8.3 个月,化疗组的中位随访时间为 6.2 个月;卡瑞利珠单抗组的中位总生存期为 8.3 个月,化疗组的中位总生存期为 6.2 个月。卡瑞利珠单抗组 228 例患者中有 37 例发生严重的治疗相关不良事件,而化疗组 220 例患者中有 32 例。在 10 例与治疗相关的死亡中,7 例发生在卡瑞利珠单抗组(3 例死因不明,1 例肠结肠炎,1 例肝功能异常,1 例肺炎和 1 例心肌炎),3 例发生在化疗组(2 例死因不明,1 例胃肠道出血)。RATIONALE-302 研究<sup>[20]</sup>入组了 512 例患者,使用替雷利珠单抗的 OS 明显长于化疗。KETYNOTE181 研究<sup>[21]</sup>入组了 152 例日本患者中(帕博利珠单抗 77 例,化疗 75 例),其研究结果与全球试验结果一致。上述研究表明,作为食管癌的二线治疗方案,免疫治疗相比于化疗可以提高食管癌患者的 OS,并且免疫治疗的安全性也更佳。

### 2.2 免疫治疗用于食管癌的一线治疗

由于在食管癌的二线及后线治疗中取得了令人瞩目的成果,免疫治疗进一步向一线治疗推进。ES-CORT-1st 研究<sup>[22]</sup>是世界上关于 ESCC 一线免疫治疗的第一个临床试验,共有 596 例患者随机参加本研究,这些患者的中位随访时间为 10.8 个月。结果显示,卡瑞利珠单抗联合化疗组的中位总生存期为 15.3 个月,而安慰剂联合化疗组为 12.0 个月。卡瑞利珠单抗联合化疗的中位无进展生存期为 6.9 个月,而安慰剂联合化疗为 5.6 个月。卡瑞利珠单抗联合化疗组 189 例患者、安慰剂联合化疗组 201 例患者发生 3 级或以上治疗相关不良事件,包括 9 例和 11 例患者的治疗相关死亡。KEYNOTE-590 研究<sup>[23]</sup>招募了 749 例患者,随机分配到帕博利珠单抗加化疗组( $n=373$ )或安慰剂加化疗组( $n=376$ ),所有入组患者和 PD-L1 阳性联合分数(Combined positive score, CPS) $\geq 10$  的亚组患者的 OS 以及无进展生存期是该研究的主要终点。在 PD-L1 CPS $\geq 10$  的 ESCC 患者中,帕博利珠单抗联合化疗的总生存期优于安慰剂加化疗。除此之外,JUPITER-06、CheckMate-648、ORIENT-15 等研究同样表明,免疫治疗联合化疗作为一线治疗能够使晚期食管癌患者的 OS 和无进展生存期显著延长<sup>[24-26]</sup>。上述研究表明,与安慰剂联合化疗相比,化疗联合免疫治疗药物可以改善进展期或转移性食管癌患者的 OS 和无进展生存期。

### 2.3 食管癌新辅助免疫治疗的常见临床治疗方案

有文献报道,细胞毒性药物(如紫杉醇等)能够提高新辅助治疗中 PD-L1 的表达<sup>[27-28]</sup>。既往研究表明,与化疗相比,免疫治疗联合化疗可显著提高患者的 OS 并且安全性可控<sup>[23,29]</sup>。因此,目前临床上常采用新辅助免疫治疗联合化疗而非单纯的新辅助免疫治疗或新辅助化疗。既往研究表明,术前单纯新辅助化疗的病理完全缓解(Pathological complete response, pCR)率小于 10%<sup>[30-31]</sup>,而新辅助化疗联合免疫治疗的 pCR 率可达 30%~40%<sup>[32-33]</sup>。Liu 等<sup>[32]</sup>的研究旨在评估新辅助卡瑞利珠单抗加化疗在可切除 ESCC 这一人群中的应用,结果表明新辅助化疗联合免疫治疗的 pCR 率达 35.3% (95% CI: 21.7%~48.9%), ORR 为 66.7% (95% CI: 40.0%~70.4%)。Wu 等<sup>[33]</sup>回顾性研究也表明了新辅助化疗联合免疫治疗对于 ESCC 患者的 pCR 率可达 34.2%。除此之外,新辅助免疫治疗与化疗的联合应用可使肿瘤更松散地粘附于周围组织,降低手术切除的难度<sup>[34]</sup>。越来越多的研究表明,新辅助免疫治疗联合化疗对于食管癌患者具有良好的临床疗效和安全性结果<sup>[35-37]</sup>。新辅助免疫治疗联合化疗已被推荐作为晚期食管癌的一

线治疗方案。

放射治疗是 ESCC 的重要治疗方式之一。CROSS 的研究结果表明新辅助放化疗已成为局部晚期食管癌的标准治疗方案<sup>[38]</sup>。根据已发表的文献提示,放射治疗可以刺激全身免疫反应,因此免疫治疗、放疗和化疗联合用于食管癌患者有可能会发挥更大的抗癌功效<sup>[39-40]</sup>。有研究表明,放射治疗中总辐射剂量与机体中 PD-L1 的表达存在正向相关的联系<sup>[41]</sup>。PALACE-1 研究<sup>[42]</sup>共纳入了 20 例可切除 ESCC 患者,除 1 例患者因白细胞减少而错过最后一次化疗外,所有患者术前均接受帕博利珠单抗联合放化疗。13 例患者(13/20, 65%)观察到 III 级及以上不良事件,1 例患者发生 V 级不良事件。最常见的 III 级不良事件是淋巴细胞减少(12/13, 92%)。18 例患者在帕博利珠单抗联合放化疗后 4~9 周内行手术,并且 pCR 率为 55.6% (10/18)。PALACE-1 研究结果的发表引发了全球对于新辅助免疫治疗联合治疗方案及预后的研究热潮。Zhang 等<sup>[43]</sup>的研究探讨了同步放化疗联合卡瑞利珠单抗作为一线治疗局部晚期 ESCC 患者的安全性和可行性。该研究表明一线同步放化疗联合卡瑞利珠单抗对于 ESCC 患者的安全性可控,并且疗效良好,值得临床进行深入探究。但也有研究<sup>[44]</sup>表明,与新辅助放化疗相比,新辅助放化疗联合免疫治疗并未带来更好疗效,两组治疗方案之间的治疗副作用和术后并发症的发生率也无显著差异。目前关于新辅助免疫治疗联合放化疗的研究仍然相对有限。因此,我们亟需更多临床试验以探究新辅助免疫治疗联合放化疗对于 ESCC 患者的价值。

### 3 食管癌新辅助免疫治疗的影像学评估

影像学检查对于食管癌患者而言具有极其重要的作用,包括评估肿瘤的定位、分期与可切除性、评估远处转移、评估治疗效果等。如今,新辅助免疫治疗在食管癌中的应用日新月异,影像学检查的重要性则更为突出,尤其是在新辅助免疫治疗的疗效评估方面。

CT 对于新辅助免疫治疗后的 pCR 具有较高的预测能力。Zhou 等<sup>[45]</sup>的研究构建了基于 CT 的模型用以预测局部晚期 ESCC 新辅助免疫治疗联合化疗后的 pCR:利用新辅助免疫治疗前、后的 CT 图像特征构建出预测 pCR 的 Logistic 回归模型具有较高的预测效能。同样是预测 pCR,Shi 等<sup>[46]</sup>的研究构建了基于 CT 影像组学的模型,用以预测局部晚期 ESCC 新辅助免疫联合放化疗后的 pCR 也表现出了良好的预测效能。Wang 等<sup>[47]</sup>的研究在 CT 影像组学的基础上,构建出临床-CT 影像组学联合模型用以预测 ESCC 患者接受新辅助免疫加放化疗后的 pCR。除了能

预测新辅助免疫治疗后的 pCR 之外,研究<sup>[48-50]</sup>表明基于 CT 的基线或影像学模型也能够预测新辅助免疫治疗后的反应性。综上,CT 作为食管癌诊断与预后过程中最重要的检查之一,在食管癌新辅助免疫治疗的疗效评估中具有极其重要的作用。

磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)是一种无创、无辐射的影像学技术,能提供较高的软组织对比,可用于评估 ESCC 的肿瘤分期、治疗反应及预测肿瘤的复发。一项关于各种成像技术预测新辅助治疗后 pCR 的 Meta 分析发现,MRI 预测新辅助治疗后 pCR 的敏感度为 80%,特异度为 83%<sup>[51]</sup>。磁共振扩散加权成像(Diffusion-weighted imaging, DWI)及其衍生的表观扩散系数(Apparent diffusion coefficient, ADC)可以用于评估肿瘤的代谢活性,能够较好地预测食管癌新辅助治疗后的反应性<sup>[52-54]</sup>。除 DWI 外,MRI 动态对比增强也可用于预测食管癌对于新辅助治疗的反应性<sup>[55-56]</sup>。但目前关于 MRI 在新辅助免疫治疗疗效及预后评估方面的研究相对较少,这也是今后科学研究的重要方向之一。

#### 4 食管癌新辅助免疫治疗面临的挑战

尽管越来越多的研究证实了免疫治疗在食管癌中的有效性与安全性,但关于食管癌的免疫治疗仍然面临着诸多挑战。首先是目前尚缺乏关于食管癌免疫治疗疗效及预后的较为标准性的预测因子。尽管当前的一些研究提出了可能的预测因子<sup>[57-60]</sup>,但仍需进一步研究与探索。精确的预测性生物标志物可用于筛选可能从免疫治疗的长期反应中受益的食管癌患者,这对临床工作具有十分重要的意义。其次是免疫治疗的耐药性,多数患者对免疫治疗的反应性欠佳主要是因为免疫抵抗。免疫抵抗可以分为固有性免疫抵抗和获得性免疫抵抗,固有免疫治疗抵抗与先天因素有关,而获得性免疫治疗确切机制尚不清楚<sup>[61]</sup>。目前对于食管癌免疫治疗耐药性的认识及应对策略尚有待提高,积极探索与免疫治疗耐药性相关的生物标志物也十分重要。再者,目前关于食管癌新辅助免疫治疗的临床研究多为单臂研究,且随访时间较短。食管癌新辅助免疫治疗长期随访结果的研究仍较为缺乏,这需要长期的进一步研究。

#### 5 小结与展望

食管癌作为我国乃至全球高发病率的恶性肿瘤之一,严重影响着患者的身心健康。此前,晚期食管癌常用临床治疗方案包括手术、放疗和化疗等,但这些治疗方式的效果似乎已经达到了瓶颈,尤其在以化疗为主的药物治疗及全身治疗方面,长期以来食管癌的疗效并未得到明显改善<sup>[62]</sup>。关于新辅助免疫治疗

在食管癌治疗中潜力的研究正在积极广泛的开展,新辅助免疫治疗使食管癌的治疗模式发生了极大的改变。目前大量研究旨在为食管癌患者提供更加有效、安全及个性化的治疗方案。在未来,精准免疫治疗将成为食管癌治疗的新方向<sup>[63]</sup>。相信随着对免疫治疗探索的进一步深入,未来新辅助免疫治疗必将会在食管癌的治疗中发挥出更加出色的作用,这也将为患者带去更多的希望。

#### 【参考文献】

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019,41(1): 19-28.
- [2] PENNATHUR A, GIBSON M K, JOBE B A, *et al.* Oesophageal carcinoma [J]. *Lancet*, 2013, 381(9864):400-12.
- [3] 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 J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [4] SHEIKH M, ROSHANDEL G, MCCORMACK V, *et al.* Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 26;15(3):765.
- [5] ABNET C C, ARNOLD M, WEI W Q. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2):360-373.
- [6] KITAGAWA Y, UNO T, OYAMA T, *et al.* Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2 [J]. *Esophagus*, 2019, 16(1):25-43.
- [7] OEZCELIK A, KAISER GM, NIEBEL W, *et al.* Ten-year survival of esophageal cancer after an en-bloc esophagectomy [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(3): 284-287.
- [8] KOJIMA T, SHAH MA, MURO K, *et al.* Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(35): 4138-4148.
- [9] 刘淦,孙杰,张婷,等. 原发性肝癌免疫治疗的现状及未来 [J]. 传染病信息, 2019,32(1):87-95.
- [10] KONO K, MIMURA K, YAMADA R, *et al.* Current status of cancer immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Esophagus*, 2018, 5(1):1-9.
- [11] HAANEN J B, ROBERT C. Immune Checkpoint Inhibitors [J]. *Prog Tumor Res*, 2015, 42:55-66.
- [12] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):252-264.
- [13] HONG Y, DING Z Y. PD-1 Inhibitors in the Advanced Esophageal Cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1418.
- [14] LIU Y, CHENG Y, XU Y, *et al.* Increased expression of programmed cell death protein 1 on NK cells inhibits NK-cell-mediated anti-tumor function and indicates poor prognosis in digestive cancers [J]. *Oncogene*, 2017, 36(44):6143-6153.
- [15] ZHANG W, PANG Q, YAN C, *et al.* Induction of PD-L1 expression by epidermal growth factor receptor-mediated signaling in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*,

- 2017, 10:763-771.
- [16] YAGI T, BABA Y, ISHIMOTO T, *et al.* PD-L1 Expression, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Clinical Outcome in Patients With Surgically Resected Esophageal Cancer [J]. *Annals of Surgery*, 2019, 269(3):471-478.
- [17] CHEN L, HAN X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3384-3391.
- [18] KATO K, CHO B C, TAKAHASHI M, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (11): 1506-1517.
- [19] 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 (ESCORT) : a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6):832-842.
- [20] SHEN L, KATO K, KIM S B, *et al.* Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(26):3065-3076.
- [21] MURO K, KOJIMA T, MORIWAKI T, *et al.* Second-line pembrolizumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced esophageal cancer: subgroup analysis from KEYNOTE-181 [J]. *Esophagus*, 2022, 19(1): 137-145.
- [22] LUO H, LU J, BAI Y, *et al.* ESCORT-1st Investigators. 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.
- [23] SUN J M, SHEN L, ENZINGER P, *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.
- [24] WANG Z X, CUI C, 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.
- [25] 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.
- [26] LU Z, WANG J, SHU Y, *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.
- [27] ROM-JUREK E M, KIRCHHAMMER N, UGOCSAI P, *et al.* Regulation of Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Expression in Breast Cancer Cell Lines In Vitro and in Immunodeficient and Humanized Tumor Mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):563.
- [28] ZHANG M, QU X, LIU Y, *et al.* 5-Fluorouracil-induced up-regulation of exosomal PD-L1 causing immunosuppression in gastric cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Supl8):viii12-viii24.
- [29] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, *et al.* First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294):27-40.
- [30] KLEVEBRO F, ALEXANDERSSON VON DÖBELN G, WANG N, *et al.* A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4):660-667.
- [31] WANG H, TANG H, FANG Y, *et al.* Morbidity and Mortality of Patients Who Underwent Minimally Invasive Esophagectomy After Neoadjuvant Chemoradiotherapy vs Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Surg*, 2021, 156(5):444-451.
- [32] LIU J, LI J, LIN W, *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.
- [33] WU Z, ZHENG Q, CHEN H, *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy in locally resectable advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(6):3518-3528.
- [34] SHEN D, CHEN Q, WU J, *et al.* The safety and efficacy of neoadjuvant PD-1 inhibitor with chemotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(1):1-10.
- [35] WANG J, ZHANG K, LIU T, *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy in locally advanced esophageal cancer: A meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:974684.
- [36] GUO Y, XU X, WANG T, *et al.* Efficacy, safety, and survival of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: A real-world retrospective study [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138:112558.
- [37] ZHOU J, ZHANG G, XIE M, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus immunotherapy for locally advanced esophageal cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(9):4840-4848.
- [38] SHAPIRO J, VAN LANSCHOT J J B, HULSHOF M C C M, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9):1090-1098.
- [39] LEE Y, AUH S L, WANG Y, *et al.* Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment [J]. *Blood*, 2009, 114 (3):

- 589-595.
- [40] MONDINI M, LEVY A, MEZIANI L, *et al.* Radiotherapy-immunotherapy combinations - perspectives and challenges [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(7):1529-1537.
- [41] ZHANG W, PANG Q, ZHANG X, *et al.* Programmed death-ligand 1 is prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma and is associated with epidermal growth factor receptor [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(4):590-597.
- [42] LI C, ZHAO S, ZHENG Y, *et al.* Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1) [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144:232-241.
- [43] ZHANG W, YAN C, ZHANG T, *et al.* Addition of camrelizumab to docetaxel, cisplatin, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase 1b study [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1):1971418.
- [44] SHI S, ZHOU H, LI L, *et al.* Comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma in a real-world multicenter cohort: a propensity score matching study [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):24738.
- [45] ZHOU H Y, GUO W W, OU J, *et al.* A CT-based novel model to predict pathological complete response of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma to neoadjuvant PD-1 blockade in combination with chemotherapy [J]. *Eur J Radiol*, 2023, 167:111065.
- [46] SHI L, LI C, BAI Y, *et al.* CT radiomics to predict pathologic complete response after neoadjuvant immunotherapy plus chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Eur Radiol*, 2025, 35(3):1594-1604.
- [47] WANG X, GONG G, SUN Q, *et al.* Prediction of pCR based on clinical-radiomic model in patients with locally advanced ESCC treated with neoadjuvant immunotherapy plus chemoradiotherapy [J]. *Front Oncol*, 2024, 14:1350914.
- [48] LIN F, ZHU L X, YE Z M, *et al.* Computed Tomography-Based Intratumor Heterogeneity Predicts Response to Immunotherapy Plus Chemotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Acad Radiol*, 2024, 31(12):4886-4899.
- [49] ZHU Y, YAO W, XU B C, *et al.* Predicting response to immunotherapy plus chemotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma using non-invasive Radiomic biomarkers [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):1167.
- [50] GUO W W, ZHOU C, GAO D, *et al.* A computed tomography-based nomogram for neoadjuvant chemotherapy plus immunotherapy response prediction in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2024, 14:1358947.
- [51] DE GOUW D J J M, KLARENBEK B R, DRIESSEN M, *et al.* Detecting Pathological Complete Response in Esophageal Cancer after Neoadjuvant Therapy Based on Imaging Techniques: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7):1156-1171.
- [52] BORGGREVE A S, HEETHUIS S E, BOEKHOFF M R, *et al.* Optimal timing for prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy with diffusion-weighted MRI in patients with esophageal cancer [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(4):1896-1907.
- [53] VAN ROSSUM P S, VAN LIER A L, VAN VULPEN M, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 115(2):163-170.
- [54] FANG P, MUSALL B C, SON J B, *et al.* Multimodal Imaging of Pathologic Response to Chemoradiation in Esophageal Cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(4):996-1001.
- [55] QU J, MA L, LU Y, *et al.* DCE-MRI radiomics nomogram can predict response to neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer [J]. *Discov Oncol*, 2022, 13(1):3.
- [56] HEETHUIS S E, GOENSE L, VAN ROSSUM P S N, *et al.* DW-MRI and DCE-MRI are of complementary value in predicting pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer [J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(9):1201-1208.
- [57] HAN D, HAN Y, GUO W, *et al.* High-dimensional single-cell proteomics analysis of esophageal squamous cell carcinoma reveals dynamic alterations of the tumor immune microenvironment after neoadjuvant therapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(11):e007847.
- [58] JIANG J, XU C, HAN D, *et al.* Functional heterogeneity of cancer-associated fibroblasts with distinct neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy response in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1):113.
- [59] WANG X, LING X, WANG C, *et al.* Response to neoadjuvant immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in Chinese patients with esophageal squamous cell carcinoma: the role of tumor immune microenvironment [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(6):1619-1631.
- [60] WANG H, JIANG Z, WANG Q, *et al.* Pathological response and prognostic factors of neoadjuvant PD-1 blockade combined with chemotherapy in resectable oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2023, 186:196-210.
- [61] FANG P, ZHOU J, LIANG Z, *et al.* Immunotherapy resistance in esophageal cancer: Possible mechanisms and clinical implications [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:975986.
- [62] 冷雪峰, 罗启余, 韩泳涛. 晚期食管癌免疫治疗药物及临床试验进展 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(7):834-839.
- [63] 焦曦, 鲁智豪. 2021 年食管癌临床治疗进展 [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8(1):61-71.