

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.04.010

· 临床研究 ·

## 单药PD-1抑制剂对比化疗二线治疗晚期食管鳞状细胞癌的Meta分析

魏瑜, 刘娟, 马晓丽, 曹雷雨, 高艳, 张莉(新疆医科大学第一附属医院 综合内四科/特需内科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

**[摘要]** **目的:**系统评价单药程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂对比化疗二线治疗晚期食管鳞状细胞癌(ESCC)患者的疗效及安全性,以期为临床决策提供最佳循证医学证据。**方法:**计算机检索The Cochrane Library、Web of Science、PubMed、EMbase、CNKI和万方等数据库,同时检索*J Clin Oncol*、*N England Oncol*、*Lancet Oncol*等杂志以及ASCO、EMSO会议摘要中有关单药PD-1抑制剂对比传统化疗二线治疗晚期ESCC患者的临床随机对照试验(RCT),筛选文献,提取资料,采用RevMan5.3进行Meta分析。**结果:**共纳入5项RCT研究(1732例患者)。与化疗组比,单药PD-1抑制剂二线治疗晚期ESCC可显著延长患者的总生存期(OS)( $HR=0.75$ , 95%  $CI: 0.67\sim 0.83$ ,  $P<0.000\ 01$ )。以PD-L1不同表达程度进行亚组分析,在延长OS方面,TPS<1%时,单药PD-1抑制剂二线治疗晚期ESCC无明显优势;而TPS≥1%、TPS<5%、TPS≥5%、TPS<10%、TPS≥10%时,单药PD-1抑制剂二线治疗均可显著延长晚期ESCC患者的OS,且PD-L1表达程度越高,疗效获益更显著。然而,与化疗组比,单药PD-1抑制剂在延长晚期ESCC患者的无进展生存期(PFS)( $HR=0.93$ , 95%  $CI: 0.79\sim 1.10$ ,  $P=0.41$ )及提高客观有效率(ORR)( $RR=1.62$ , 95%  $CI: 0.95\sim 2.74$ ,  $P=0.07$ )等方面,差异均无统计学意义。但单药PD-1抑制剂组3~5级不良反应发生率(ORR)( $RR=0.37$ , 95%  $CI: 0.28\sim 0.50$ ,  $P<0.000\ 01$ )。 **结论:**单药PD-1抑制剂二线治疗晚期ESCC患者可显著延长患者的OS;PD-L1高表达者PD-1抑制剂可作为二线治疗的优先选择,且具有良好的安全性。

**[关键词]** PD-1抑制剂;化疗;二线治疗;晚期食管鳞癌;Meta分析

**[中图分类号]** R735.1; R730.2; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)04-0338-07

## Efficacy and safety of single-agent PD-1 inhibitors versus chemotherapy in second-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: a Meta-analysis

WEI Yu, LIU Juan, MA Xiaoli, CAO Leiyu, GAO Yan, ZHANG Li (Fourth Department of General Internal Medicine/Special Needs Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

**[Abstract]** **Objective:** To systematically review the effectiveness and safety of single-agent programmed cell death-1 (PD-1) inhibitors versus the second-line chemotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) patients in order to provide optimal evidence-based medical proof for clinical decision-making. **Methods:** Relevant literatures about randomized controlled trails (RCTs) of single-agent PD-1 inhibitors versus traditional second-line chemotherapy in treating advanced ESCC patients were retrieved through The Cochrane Library, Web of science, PubMed, EMbase, CNKI and Wanfang data, *J Clin Oncol*, *N England Oncol* and *Lancet Oncol*, etc. as well as ASCO and ESMO meeting abstract. The data were extracted for Meta-analysis which was conducted using RevMan5.3 software. **Results:** Totally 5 RCT with 1732 patients were included in this study. The Meta-analysis showed that compared with chemotherapy, single-agent PD-1 inhibitors significantly prolonged the OS (overall survival) ( $HR=0.75$ , 95%  $CI: 0.67\sim 0.83$ ,  $P<0.000\ 01$ ) of advanced ESCC patients. In the sub-group analysis based on different PD-L1 expression, results showed that while the TPS<1%, second-line single-agent PD-1 inhibitors showed no obvious advantage in extending the OS of advanced ESCC patients; but when TPS≥1%, TPS<5%, TPS≥5%, TPS<10% or TPS≥10%, single-agent PD-1 inhibitors significantly prolonged the OS of advanced ESCC patients, with more significant effect in patients with higher PD-L1 level. However, there was no statistical significance in prolonging PFS (progression-free survival) ( $HR=0.93$ , 95%  $CI: 0.79\sim 1.10$ ,  $P=0.41$ ) or increasing ORR (objective response rate) ( $RR=1.62$ , 95%  $CI: 0.95\sim 2.74$ ,  $P=0.07$ ) between single-agent PD-1 inhibitors and chemotherapy. Compared with chemotherapy group, the incidence of grade 3-5 treatment-related adverse effect was lower in the single drug PD-1 inhibitor group ( $RR=0.37$ , 95%  $CI: 0.28\sim 0.50$ ,  $P<0.000\ 01$ ). **Conclusion:** Second-line single-agent PD-1 inhibitors can significantly prolong the OS of advanced ESCC patients with good safety. Single-agent PD-1 inhibitors should be used as the preferential second-line treatment in advanced ESCC patient with high PD-L1 expression.

**[Key words]** PD-1 inhibitor; chemotherapy; second-line treatment; advanced esophageal squamous cell carcinoma; meta analysis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(4): 338-344. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.04.010]

**[基金项目]** 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2021D01C352)

**[作者简介]** 魏瑜(1988—),女,博士生,主治医师,主要从事恶性肿瘤的个体化治疗工作, E-mail: Weiyu4039@126.com

**[通信作者]** 张莉, E-mail: 18799131188@163.com

食管癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一。据2020年最新全球癌症数据统计,在世界范围内,食管癌发病居第八位,死亡居第六位<sup>[1]</sup>。在中国,食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是最常见的病理类型之一,其预后较差,5年生存率仅为15%~25%<sup>[2]</sup>。目前,晚期ESCC患者的一线治疗是以紫杉醇、多西紫杉醇、伊立替康与顺铂、氟尿嘧啶为主的联合化疗方案,有效率约为22.0%~57.1%,中位生存期为4~11.5个月<sup>[3]</sup>。一线治疗进展后患者化疗耐受性差、生存期短,目前尚无标准的二线治疗方案<sup>[4]</sup>。因此,亟待探索新的且有效的二线治疗方案来改善晚期ESCC患者生存预后。

近年来,除放疗、化疗等传统治疗方案外,免疫检查点抑制剂的运用,改善了食管癌患者预后。以程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)为靶点的免疫治疗药物如帕博利珠单抗(pembrolizumab)于2020年被经美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)及中国临床肿瘤协会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南共同推荐用于晚期ESCC二线及以上治疗<sup>[5-6]</sup>。但是单药PD-1抑制剂是否优于传统化疗二线治疗,目前国内外未见相关系统评价。本研究旨在系统评价单药PD-1抑制剂对比传统化疗二线治疗晚期ESCC的有效性及安全性,以期为临床决策提供最佳循证医学证据。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献检索

计算机检索The Cochrane Library、Web of Science、PubMed、EMbase、CNKI和万方等数据库,并检索*J Clin Oncol*、*N Engl J Oncol*、*Lancet Oncol*等杂志和ASCO、ESMO会议摘要中有关单药PD-1抑制剂对比传统化疗二线治疗晚期ESCC患者的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)。检索时间从建库至2021年5月。以“esophageal squamous cell carcinoma, anti-PD-1, immunotherapy, nivolumab, pembrolizumab, camrelizumab, SHR-1210, sintilimab, tislelizumab, toripalimab, JS001, 食管鳞状细胞癌, PD-1抑制剂, 免疫治疗”为检索词,以不同组合进行文献检索、手工检索,并追踪纳入文献的参考文献。语种不限,当多篇报道相同时,只评估最新文献。

### 1.2 纳入和排除标准

1.2.1 研究对象 (1)病理诊断均为ESCC;(2)TNM分期为III~IV期;(3)既往接受规范一线化疗且治疗失败。

1.2.2 研究类型 II~III期RCT,无论是否采用盲法。

1.2.3 干预方法 试验组采用单药PD-1抑制剂,对照组为化疗。要求对给药途径、剂量、周期予以详细描述。

1.2.4 结局指标 (1)总生存期(overall survival, OS);(2)无进展生存期(progression-free survival, PFS);(3)客观有效率(objective response rate, ORR);(4)3~5级不良反应例数:按照1988年WHO抗癌药物毒副作用标准或常见不良反应事件评价标准CTCEA 5.0版。

1.2.5 排除标准 (1)研究对象及干预措施不符合纳入标准;(2)非临床试验及RCT研究;(3)原始文献未给出Kaplan-Meier生存曲线或数据不全,无法获得HR数据的文献;(4)结局指标不明确的研究。

### 1.3 文献筛选和资料提取

2人独立筛选文献资料及提取数据,并进行交叉核对,当产生分歧时,由第3名研究者介入达成共识。如有三臂研究,只提取符合纳入标准与和研究相关指标。结局指标包括研究名称、样本量、出版年份、治疗措施、OS和PFS及其风险比(hazard ratio, HR)和95%可信区间(confidence interval, CI)、ORR、3~5级不良反应发生例数。

### 1.4 文献质量评价标准

应用Cochrane系统评价手册5.3对纳入研究进行质量评价,从随机对照研究、分配隐藏、不全性结局指标、结局评价的盲法、参与者和研究人员的盲法、选择性报告及其他偏倚等7个方面进行评价。依据评价结果,将纳入文献分为“高风险”、“低风险”和“情况不明”<sup>[7]</sup>。

### 1.5 统计学方法

应用RevMan 5.3软件进行Meta分析。采用HR及其95%CI评估PFS及OS,采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%CI分析ORR及不良反应发生率。文献无HR及95%CI者,按PRMAR等<sup>[8]</sup>推荐,Kaplan-Meier生存曲线或Log-rank检验P值计算HR,用方差倒数法估计及合并HR及95%CI<sup>[9]</sup>。每个分析均进行异质性检验,如 $I^2 \leq 50\%$ 或 $P \geq 0.05$ ,提示各研究间同质性较好,采用固定效应模型进行合并及分析;如 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.05$ ,提示各研究间存在异质性,采用随机效应模型分析,并对可能导致异质性的因素进行敏感度分析。定义双侧界值 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用Stata14软件采用Begg's test或Egger's test对纳入文献行偏倚风险评估。

## 2 结果

### 2.1 文献检索和筛选结果

初检获474篇,剔除重复文献后余290篇,阅读

题目摘要排除非随机对照试验、个案报道及综述等选出 19 篇, 通过阅读全文, 最终纳入 5 篇<sup>[9-15]</sup>, 见图 1。

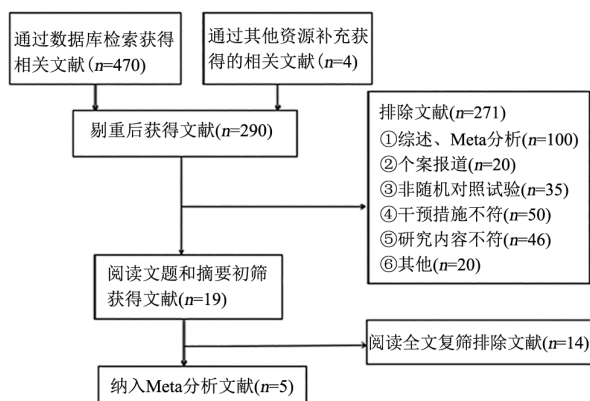


图 1 文献检索及筛选流程图

### 2.2 数据提取和质量评价

5 项 RCT<sup>[10-14]</sup> 均为英文, 共有晚期 ESCC 患者 1 732 例。试验组, 即免疫治疗组, 接受 PD-1 抑制剂单药治疗, 共 867 例; 对照组, 即化疗组, 接受化疗治疗方案, 共 865 例。纳入文献基本特征见表 1, 质量评

价见图 2。

### 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 OS 在 OS 方面, 5 项 RCT<sup>[10-14]</sup> 之间的同质性好 ( $P=0.96, I^2=0\%$ ), 故采用固定效应模型进行荟萃分析。与化疗组比, 单药 PD-1 抑制剂二线治疗可显著延长 ESCC 患者的 OS ( $HR=0.75, 95\% CI: 0.67\sim 0.83, P<0.000 01$ ), 见图 3。

与化疗组比, 针对 PD-L1 不同表达程度 (如  $TPS<1\%$ 、 $TPS\geq 1\%$ 、 $TPS<5\%$ 、 $TPS\geq 5\%$ 、 $TPS<10\%$ 、 $TPS\geq 10\%$ ) 进行亚组分析, 在  $TPS<1\%$  时, 单药 PD-1 抑制剂二线治疗晚期 ESCC 在延长 OS 方面无明显优势 ( $HR=0.84, 95\% CI: 0.70\sim 1.01, P=0.06$ );  $TPS\geq 1\%$  ( $HR=0.65, 95\% CI: 0.53\sim 0.79, P<0.000 1$ )、 $TPS<5\%$  ( $HR=0.76, 95\% CI: 0.65\sim 0.89, P=0.000 7$ )、 $TPS\geq 5\%$  ( $HR=0.68, 95\% CI: 0.53\sim 0.88, P=0.003$ )、 $TPS<10\%$  ( $HR=0.78, 95\% CI: 0.68\sim 0.89, P=0.000 2$ )、 $TPS\geq 10\%$  ( $HR=0.66, 95\% CI: 0.53\sim 0.82, P=0.000 2$ ) 时, 单药 PD-1 抑制剂对比化疗二线治疗晚期 ESCC 患者均可显著延长 OS, 且 PD-L1 表达程度越高, 疗效获益更显著, 见图 4。

表 1 文献基本特征

研究/分期	年份	样本量(T/C)	治疗措施		观察终点 [HR (95% CI)]		ORR 率 (%)		3~5 级 不良反应	
			T	C	PFS	OS	T	C	T	C
			KEYNOTE-181 <sup>[10]</sup> /III	2020	401(198/203)	Pembrolizumab	Chemotherapy	0.92(0.75~1.13)	0.78(0.63~0.96)	17
ATTRACTION-3 <sup>[11]</sup> /III	2019	419(210/209)	Nivolumab	Chemotherapy	1.08(0.87~1.34)	0.77(0.62~0.96)	19	21	38	133
TAKAHASHI M, <i>et al</i> <sup>[12]</sup> /III	2021	274(136/138)	Nivolumab	Chemotherapy	1.03(0.80~1.33)	0.77(0.59~1.01)	22	22	23	102
ESCORT <sup>[13]</sup> /III	2020	448(228/220)	Camrelizumab	Chemotherapy	0.69(0.56~0.86)	0.71(0.57~0.87)	20	6	44	87
ORENT-2 <sup>[14]</sup> /II	2020	190(95/95)	sintilimab	Chemotherapy	1.03(0.77~1.39)	0.70(0.50~0.97)	13	6	19	37

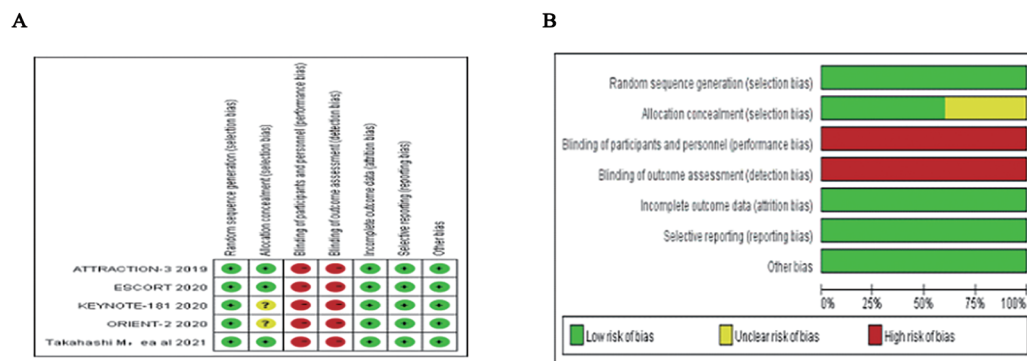


图 2 文献质量评价

2.3.2 PFS 在 PFS 方面, 5 项 RCT<sup>[10-14]</sup> 之间存在一定的异质性 ( $P=0.03, I^2=63\%$ ), 故采用随机效应模型进行荟萃分析。与化疗组比, 单药 PD-1 抑制剂对二线治疗晚期 ESCC 在延长 PFS 方面无明显优势 ( $HR=0.93, 95\% CI: 0.79\sim 1.10, P=0.41$ ), 见图 5。

2.3.3 ORR 在 ORR 方面, 5 项 RCT<sup>[10-14]</sup> 之间存在一定的异质性 ( $P=0.002, I^2=77\%$ ), 故采用随机效应模型进行荟萃分析。单药 PD-1 抑制剂 ORR 是化疗的 1.62 倍, 两组差异无统计学意义 ( $RR=1.62, 95\% CI: 0.95\sim 2.74, P=0.07$ ), 见图 6。

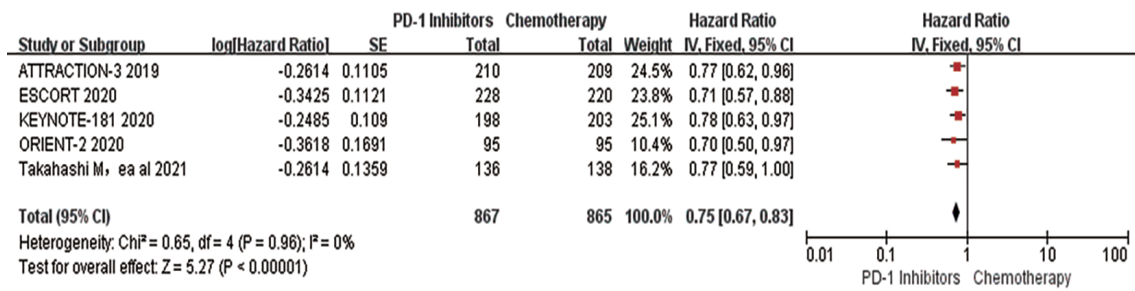


图3 单药PD-1 抑制剂对比化疗对OS影响的Meta 分析

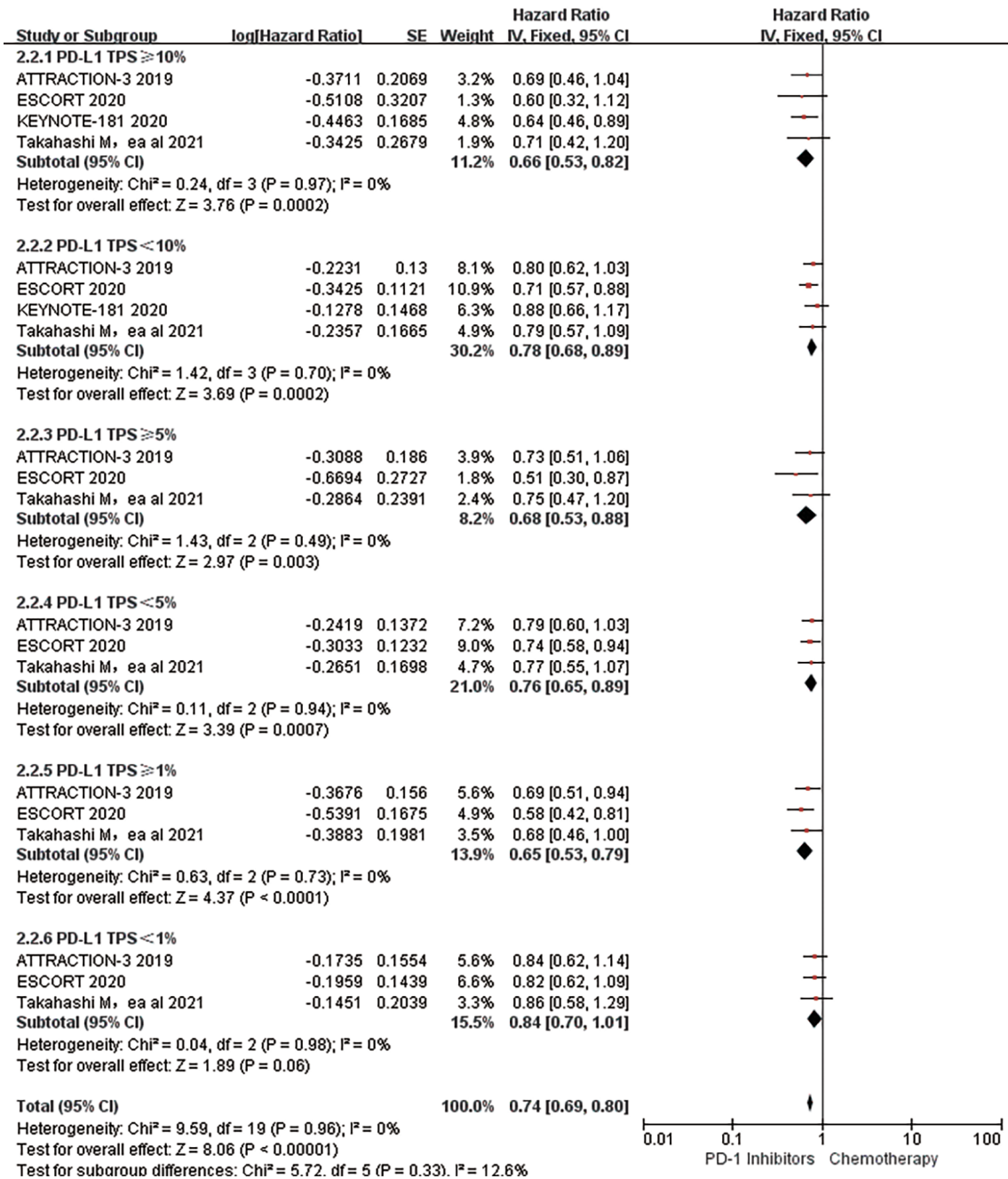


图4 单药PD-1 抑制剂对比化疗在不同PD-L1 表达程度OS的亚组分析

2.3.4 3~5级不良反应 在3~5级不良反应方面, 5项RCT<sup>[10-14]</sup>之间存在一定异质性(P=0.004, I<sup>2</sup>=74%), 故采用随机效应模型分析。单药PD-1 抑制剂3~5级

不良反应发生率是化疗的0.37倍, 两组差异有统计学意义(RR=0.37, 95%CI: 0.28~0.50, P<0.000 01), 见图7。

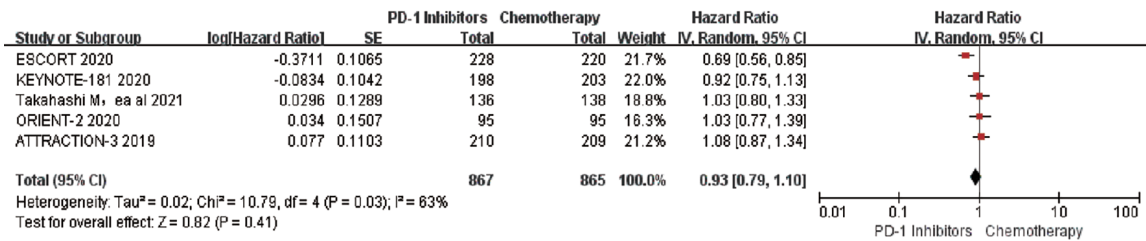


图5 单药PD-1抑制剂对比化疗对PFS影响的Meta分析

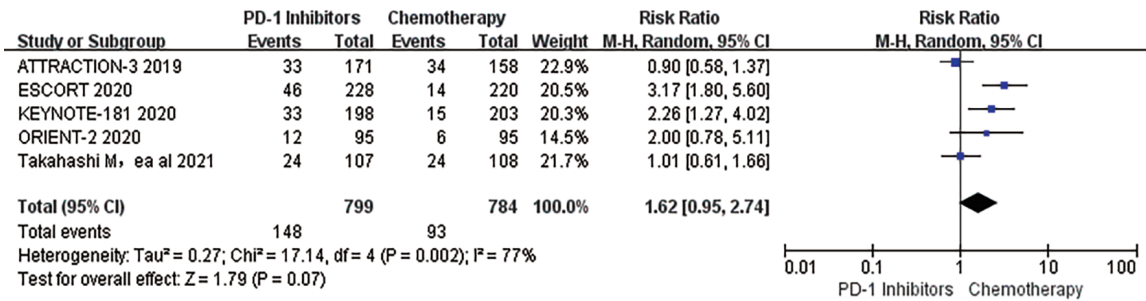


图6 单药PD-1抑制剂对比化疗对ORR影响的Meta分析

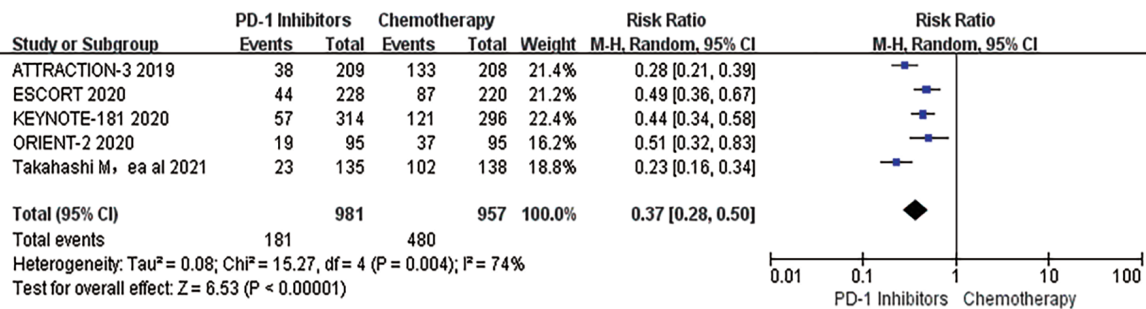


图7 单药PD-1抑制剂对比化疗的3-5级不良反应的Meta分析

2.4 发表偏倚风险评估 采用Egger回归法和Begg秩相关法评价,无明显的发表偏倚(Begg's test:  $P=0.221$ ; Egger's test:  $P=0.445$ ),见图8。

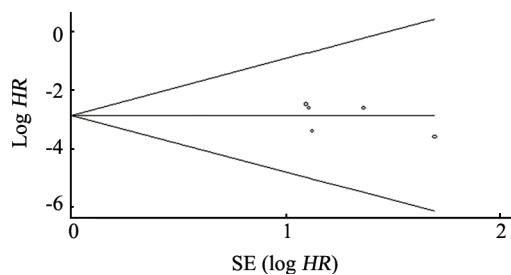


图8 试验组对比对照组OS的漏斗图

### 3 讨论

ESCC早期诊断率较低,大多数患者确诊时已失去了手术机会<sup>[15]</sup>。长期以来,化疗是晚期ESCC的标准治疗方案,一线治疗主要基于紫杉烷类和铂类药物<sup>[5]</sup>,由于不良反应严重,患者常常难以耐受。尽管二线治疗有多种选择,但生存期很难有显著性的延

长。目前,靶向药物在食管癌治疗中应用有限,仅用于靶向HER2或血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的食管腺癌,没有证据表明靶向治疗对ESCC有明显的益处<sup>[16]</sup>。近年来,免疫检查点抑制剂已在食管癌二线及以上治疗中获得临床指南推荐。PD-1和PD-L1是一对免疫抑制性因子,在很多恶性肿瘤细胞中过表达,其中包括食管癌<sup>[17-19]</sup>。PD-L1与PD-1结合激活PD-1信号通路,从而使T细胞发生程序性死亡,使肿瘤发生免疫逃逸,最终导致恶性肿瘤发生<sup>[20]</sup>。PD-1抑制剂主要包括帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武利尤单抗(nivolumab)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、信迪利单抗(sintilimab)等。既往研究<sup>[10]</sup>显示,pembrolizumab单药对比化疗二线治疗可显著延长PD-L1阳性(CPS $\geq$ 10)局部晚期或转移性ESCC患者的OS。另有研究<sup>[11]</sup>表明,nivolumab可明显延长PD-L1非选择性、不可切除性晚期或复发性ESCC患者的OS,但在延长PFS方面均无明显优势。HUANG等<sup>[13]</sup>研究显示,camrelizumab单药对比化疗二线治疗

晚期ESCC可显著改善患者的OS、PFS和ORR。为了进一步验证对比传统化疗,PD-1抑制剂在晚期ESCC患者二线治疗中的作用和安全性,本研究中进行了系统的荟萃分析。

与化疗相比,单药PD-1抑制剂二线治疗晚期ESCC在延长OS方面优势更显著。亚组分析发现除PD-L1 TPS<1%外,单药PD-1抑制剂二线治疗晚期ESCC患者均可显著延长OS,且PD-L1表达程度越高,疗效获益更显著,潜在扩大了单药PD-1抑制剂在PD-L1表达阳性晚期ESCC患者的二线治疗地位,这与多项临床研究<sup>[10-11,13]</sup>结果相一致。然而,单药PD-1抑制剂二线治疗晚期ESCC对延长PFS未见明显优势,这与临床研究<sup>[10-11]</sup>结果相一致。与化疗相比,单药PD-1抑制剂二线治疗晚期ESCC可改善患者ORR,但无统计学意义。由于目前样本量少,是否在大样本中生存优势,暂时还不得而知,仍需要更多的临床试验进一步研究。

尽管免疫治疗在食管癌临床研究中为一些患者带来长期生存获益,但临床应用单药有效率仍存瓶颈,如何筛选免疫治疗最大获益人群是十分重要的。目前,获认可的生物标志物有高度微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)、错配修复缺陷(mismatch repair-deficient, dMMR)、肿瘤突变负荷(tumor mutation load, TMB)和PD-L1等<sup>[21]</sup>。微卫星检测是最早证实的免疫检查点抑制剂的疗效预测因子,任何存在dMMR或MSI-H的实体瘤患者均可能因PD-1单抗生存获益。但在我国食管癌患者中,dMMR和MSI-H不足8%<sup>[22]</sup>。GREALLY等<sup>[23]</sup>研究结果显示,食管癌是具有TMB的肿瘤,其与PD-1单抗疗效存在相关性。有研究<sup>[24]</sup>报道,在中国ESCC中有超过40%的患者合并染色体11q13扩增,11q13染色体扩增是PD-1单抗疗效的负性预测因子。因此,在食管癌中无论是PD-L1、MSI-H、dMMR还是TMB,其作为免疫检查点抑制剂疗效的分子生物标记物,尚需要进一步研究证明。这或许可以解释为什么在这些研究中运用PD-1抑制剂二线治疗晚期ESCC患者OS、PFS及ORR获益不同。

在安全性方面,本研究将单药PD-1抑制剂及化疗在晚期ESCC患者中的不良反应进行了比较。文献中提到的治疗相关不良反应主要包括甲状腺功能减退、皮疹、乏力、贫血、脱发、腹泻、恶心、食欲下降、肺炎、中性粒细胞减少症等。与化疗相比,单药PD-1抑制剂在晚期ESCC患者的二线治疗中,就安全性方面存在优势。

然而,本项研究仍存在一定不足,首先纳入研究的数量和样本量有限;其次本项研究纳入的各研究

间存在一定异质性,考虑原因有以下两点:(1)肿瘤是多因素疾病,影响预后的因素较多,需长期随访增加临床试验的难度,影响数据的真实性。(2)各研究提供的样本含量大小不一,所得数据本身有偏差,经过荟萃分析后偏差积累更大。

综上所述,本研究通过荟萃分析肯定了PD-1抑制剂在二线治疗晚期ESCC治疗中的临床获益。相对化疗,单药PD-1抑制剂可显著延长晚期ESCC患者的OS。PD-L1表达阳性的患者,不愿意接受化疗或不适合化疗及靶向治疗,可以优先选择单药PD-1抑制剂作为二线治疗,且PD-L1表达越高,疗效受益越大。与化疗相比,单药PD-1抑制剂具有良好安全性。当然目前PD-1抑制剂的研究尚少,对于其有效性、安全性及适用人群,仍有待于在更长时间临床实践中继续观察监测。

#### [参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer Statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [2] FATEHI HASSANABAD A, CHEHADE R, BREADNER D, *et al.* Esophageal carcinoma: towards targeted therapies[J]. *Cell Oncol*, 2020, 43(2): 195-209. DOI: 10.1007/s13402-019-00488-2.
- [3] HUANG J, ZHOU Y, ZHANG H, *et al.* A phase II study of biweekly paclitaxel and cisplatin chemotherapy for recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: ERCC1 expression predicts response to chemotherapy[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 343. DOI: 10.1007/s12032-012-0343-4.
- [4] OHASHI S, MIYAMOTO S, KIKUCHI O, *et al.* Recent advances from basic and clinical studies of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7): 1700-1715. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.054.
- [5] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, *et al.* NCCN clinical practice guidelines in oncology-esophageal and esophagogastric junction cancers (2020 version 5)[EB/OL]. (2020-12-23)[2020-12-27]. <http://www.nccn.org>.
- [6] 郝捷, 李进, 马军, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南2020[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020: 72.
- [7] HIGGINS J, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0(updated march 2011)*[M]. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2011: 79-87.
- [8] PARMAR M K, TORRI V, STEWART L, *et al.* Extracting summary statistics to perform meta-analysis of the published literature for survival endpoints[J]. *Stat Med*, 1998, 17(24): 2815-2834. DOI: 10.1002/sim.1605.
- [9] ALTMAN D G, BLAND J M. Interaction revisited: the difference between two estimates[J]. *BMJ*, 2003, 326(7382): 219. DOI: 10.1136/bmj.326.7382.219.
- [10] KOJIMA T, SHAH M A, 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. DOI: 10.1200/JCO.20.01888.
- [11] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6.
- [12] TAKAHASHI M, KATO K, OKADA M, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial (ATTRACTION-3) [J]. *Esophagus*, 2021, 18(1): 90-99. DOI: 10.1007/s10388-020-00794-x.
- [13] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30110-8.
- [14] XU J, LI Y, FAN Q, *et al.* Sintilimab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma refractory to previous chemotherapy: a randomized, open-label phase II trial (ORIENT-2) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (15) (suppl; abstr 4511). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4511.
- [15] DOMPER ARNAL M J, FERRÁNDEZ ARENAS Á, LANAS ARBELOA Á. Esophageal cancer: risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern Countries[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(26): 7933-7943. DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.7933.
- [16] SMYTH E C, LAGERGREN J, FITZGERALD R C, *et al.* Oesophageal cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3(27): 17048. DOI: 10.1038/nrdp.2017.48.
- [17] HSIEH C C, HSU H S, LI A F, *et al.* Clinical relevance of PD-L1 and PD-L2 overexpression in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(7): 4433-4444. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.167.
- [18] KOLLMANN D, IGNATOVA D, JEDAMZIK J, *et al.* PD-L1 expression is an independent predictor of favorable outcome in patients with localized esophageal adenocarcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(6): e1435226. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1435226.
- [19] ZHAO J J, ZHOU Z Q, WANG P, *et al.* Orchestration of immune checkpoints in tumor immune contexture and their prognostic significance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 28(10): 6457-6468. DOI: 10.2147/CMAR.S181949.
- [20] AZUMA T, YAO S, ZHU G, *et al.* B7-H1 is a ubiquitous anti-apoptotic receptor on cancer cells[J]. *Blood*, 2008, 111(7) : 3635-3643. DOI: 10.1182/blood-2007-11-123141.
- [21] YARCHOAN M, HOPKINS A, JAFFEE E M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2500. DOI: 10.1056/NEJMc1713444.
- [22] ZANG Y S, DAI C, XU X, *et al.* Comprehensive analysis of potential immunotherapy genomic biomarkers in 1000 Chinese patients with cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4699-4708. DOI: 10.1002/cam4.2381.
- [23] GREALLY M, KU G Y. Immune checkpoint inhibitors in esophagogastric adenocarcinoma: do the results justify the hype? [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (12): 6407-6411. DOI: 10.21037/jtd.2018.12.01.
- [24] WANG F, REN C, ZHAO Q, *et al.* Association of frequent amplification of chromosome 11q13 in esophageal squamous cell cancer with clinical benefit to immune check point blockade[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (suppl; abstr 4036). DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4036.

[收稿日期] 2021-11-17

[修回日期] 2022-04-13

[本文编辑] 郁晓路