

食管癌迎来免疫治疗时代

● 本报记者 张思玮

作为“中国特色”肿瘤之一，中国食管癌发病及死亡均占全球的一半以上。统计数据显示，我国每年新发食管癌约24.6万例，死亡18.8万例。其中，70%的食管癌患者确诊时已是中晚期。

“我国的食管癌在发病人群、高危因素及病理类型上都与西方国家存在显著差异，西方食管腺癌高发，而我国90%以上患者都是食管鳞癌。”北京大学肿瘤医院教授沈琳表示，因在治疗手段和生存改善方面数十年来均未取得突破性进展，我国中晚期食管癌患者5年生存率甚至不足20%。

利好的消息是，近日由沈琳牵头的一项名为ORIENT-15的研究为我国晚期食管鳞癌治疗带来了新机遇。该研究显示，信迪利单抗联合化疗与单纯化疗相比，用于局部晚期、复发或转移性食管鳞癌患者一线治疗显著延长总生存，改善无进展生存，提高总缓解率，且安全性可控。相关论文发表于《英国医学杂志》(BMJ)。

据悉，这项研究已入选2021年ESMO全球具有改变临床实践意义的11项突破性创新研究名单，获得国际一致认可。“信迪利单抗联合化疗方案还跻身中国临床肿瘤学会指南晚期食管癌一线治疗推荐方案，这势必影响中国食管癌治疗临床实践。”沈琳说。

患者生存获益不受PD-L1表达水平影响

据哈尔滨医科大学附属肿瘤医院副院长张艳桥介绍，ORIENT-15研究是一项比较信迪利单抗联合化疗与单纯化疗一线治疗局部晚期、复发或转移性食管鳞癌的随机双盲、国际多中心、大型III期临床研究，共有全球5个国家的79家中心参与。并且，研究者可根据不同地区的临床实践，选择不同化疗方案(TP/CF)作为基础化疗方案。

“OS是反映局部晚期、复发或转移性食管鳞癌生存获益的金标准。在所有患者中，信迪利单抗联合化疗组的中位OS达到16.7个月，远远优于双药化疗组的12.5个月，死亡风险降低了37%。”沈琳表示，几乎所有患者亚组均显著获益，信迪利单抗联合化疗显著延长患者生存不受PD-L1表达水平影响。

此外，信迪利单抗联合化疗也可显著降低患者的疾病进展风险，信迪利单抗联合化疗对比单纯化疗在所有研究对象中1年无进展生存率分别为38%、15%。

“也就是说在治疗1年后，仍然有接近40%的患者处于疾病无进展状态，是单纯化疗组的两倍以上。同时，信迪利单抗联合化疗组整体客观缓解率达66%，相较于单纯化疗的45%，提

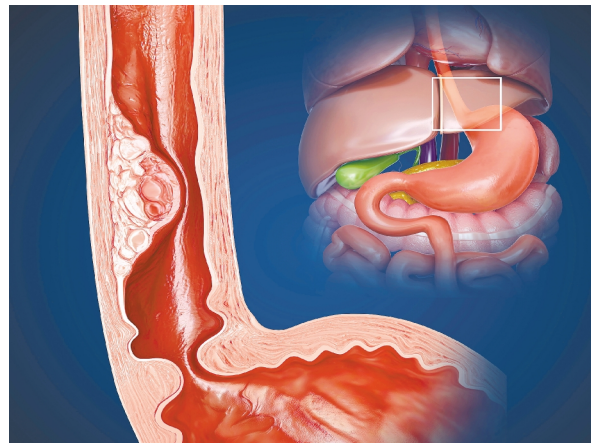
高了21%。”郑州大学第一附属医院肿瘤科主任王峰说，ORIENT-15研究中信迪利单抗联合化疗组的整体安全性可控，两组治疗相关不良事件发生率相当。

期待更多患者获益

那么，为何免疫治疗在食管癌领域可以取得如此好的疗效？面对《中国科学报》的提问，沈琳表示，恶性肿瘤之所以能在人体内生长壮大，除了其本身具备了超越正常细胞的增生能力，肿瘤细胞还会通过伪装主动逃避人体免疫系统的捕杀。而信迪利单抗PD-1抑制剂正是为了揭去肿瘤细胞的伪装而研发的。

PD-1抑制剂是肿瘤治疗领域的重大发现，它通过阻断PD-1/PD-L1信号通路的传导，帮助免疫系统识破肿瘤细胞的伪装，激活人体自身免疫系统强大的抗肿瘤免疫功能，已在多个瘤种证实有明显的抗肿瘤活性。

恶性肿瘤细胞是正常细胞由于物理、化学、病毒等致癌因素刺激导致基因突变而产生的，它与正常细胞相比存在可以被免疫系统识别的差异。突变越多、可供识别的差异越多。



“食管癌作为一种炎症引发的恶性肿瘤，突变负荷很高，在所有实体瘤中名列前茅。突变负荷越高，免疫应答越活跃，使用免疫治疗获益也越高。”沈琳表示。

据了解，在肿瘤领域有“热肿瘤”和“冷肿瘤”的说法，所谓的热冷并不是温度，而是与癌细胞共生的免疫细胞数量多少。食管癌恰恰是一种“热”肿瘤，这就意味着食管癌肿瘤组织中有大量的免疫细胞，在接受PD-1抑制剂治疗后更容易取得好的治疗效果。

“未来，随着药物选择和治疗手段的增加，规范化、精准化、个体化综合治疗方案必将给患者带来更大的帮助。”中国医学科学院肿瘤医院深圳医院院长王绿化表示。

专家期待信迪利单抗治疗食管鳞癌能够早日纳入医保，为更多的局部晚期、复发或转移性食管癌患者带来“生”的希望，助力健康中国2030的“至2030年将实现总体癌症5年生存率提高15%”战略目标。

相关论文信息：<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2021.068714>

过短或过长户外光照会增加痴呆风险

本报讯 复旦大学附属华山医院教授郁金泰团队联合青岛大学附属青岛市市立医院教授谭兰团队，开展了一项纳入36万余人、长达9年的随访研究，发现适当晒太阳有助于预防老年痴呆。该研究首次揭示了户外光照时长与痴呆的关系，为预防痴呆提供了新思路。研究成果4月25日发表于《英国医学委员会—内科学》。

“光照是影响生物钟节律的重要因素之一。光照条件的变化通过视觉通路向大脑中生物钟结构发送信号，进而调整生物节律。同时，光照还可以通过非

视觉通路影响大脑功能。”郁金泰告诉《中国科学报》，“不过，此前没有大规模的队列研究来揭示光照时长和痴呆发生的关系。”

为搞清楚这一问题，该联合团队利用英国生物样本库队列，纳入了362094名37岁至73岁的非痴呆参与者，这些参与者平均随访时间长达9年。所有参与者分别报告了夏、冬两季节每天接受户外光照的平均时长。

研究发现，在9年随访期间，共有4149名参与者被诊断为新发的痴呆。户外光照时长与痴呆发生之间呈典型的非

线性“J型”关系，即过短或者过长的户外光照时间都会增加痴呆风险。

“最佳的户外光照时长为夏季每天2小时，冬季每天1小时，平均为每天1.5小时。”郁金泰说。

研究发现，与平均每天接受1.5小时户外光照的人群相比，户外光照时长每减少0.5小时，痴呆风险增加28.7%；户外光照时长每增加0.5小时，痴呆风险增加7.0%。户外光照时间比最佳户外光照时间短，更增加痴呆风险。这一结果在年龄大约60岁的老年人群中更加显著。

“户外光照通过影响体内维生素D的方式预防痴呆的发生，因为维生素D参与大脑健康的多种关键途径，包括神经保护、免疫反应调节、抑制炎症和调节氧化应激等。”谈到户外光照和痴呆发生机制时，谭兰说，“户外光照还通过作用于人体内部时钟—视交叉核，调节昼夜节律，从而影响认知功能。”

下一步，研究人员将通过实验进一步明确户外光照与痴呆的潜在关联。

(张双虎 黄辛)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1186/s12916-022-02331-2>