

• 综 述 •

肠道菌群与食管癌免疫治疗的研究进展

张琦¹综述,薛丽英^{2△}审校

(1. 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院,内蒙古呼和浩特 010000; 2. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科,内蒙古呼和浩特 010000)

[摘要] 胃肠道中特定细菌和菌群失调与肿瘤发生、发展密切相关。目前,免疫治疗在食管癌治疗领域取得了重要进展,为部分食管癌患者带来了新希望。然而,食管癌免疫治疗疗效受诸多因素影响,如肠道菌群。因此,调节微生物水平,使微生物群在肠道富集,可能会达到提高食管癌免疫治疗疗效的目的。该文对肠道菌群在食管癌发生发展中的作用及其对肿瘤免疫治疗疗效影响等研究进行了综述。

[关键词] 肠道菌群; 食管癌; 免疫检查点抑制剂; 免疫治疗

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.02.028 **中图法分类号:**R735.7

文章编号:1009-5519(2024)02-0311-05 **文献标识码:**A

Research progress on intestinal microflora and immunotherapy for esophageal cancer

ZHANG Qi¹, XUE Liying^{2△}

(1. Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China; 2. Department of Medical oncology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China)

[Abstract] Specific bacteria and dysbacteriosis in the gastrointestinal tract are closely related to the occurrence and development of tumors. At present, immunotherapy has made significant progress in the field of esophageal cancer treatment, bringing new hope to some esophageal cancer patients. However, the efficacy of immunotherapy for esophageal cancer is influenced by many factors, such as intestinal microflora. Therefore, regulating the level of microorganisms and enriching the microbiota in the intestine may achieve the goal of improving the efficacy of immunotherapy for esophageal cancer. The article reviews the role of gut microbiota in the occurrence and development of esophageal cancer, as well as its impact on the efficacy of tumor immunotherapy.

[Key words] Intestinal microflora; Esophageal cancer; Immune checkpoint inhibitors; Immunotherapy

肠道菌群已成为近几年的研究热点,胃肠道中特定细菌和菌群失调与肿瘤发生、发展密切相关。目前,免疫治疗在食管癌的治疗领域中取得了重要进展,为部分食管癌患者带来了新希望。然而,食管癌免疫治疗的疗效受诸多因素影响,如肠道菌群。因此,调节微生物水平,使微生物群在肠道富集,可能会达到提高食管癌免疫疗效的目的。本文对肠道菌群在食管癌发生发展中的作用及其对肿瘤免疫治疗疗效影响等研究进行了综述,希望为食管癌患者的临床治疗及其后续的研究起到指引作用。

1 肠道菌群在食管癌发生发展中的作用

1.1 肠道菌群与食管癌 肠道菌群是寄居在人体肠道内的微生物群,具有消化吸收、防御感染、合成营

养、调节免疫的功能。人体内存在庞大的微生物群落,它们不是一种器官,也不是完全属于人类身体的一部分,而是数以万亿的生命体,每一个都是独立的有机体,包括生活在人体内部和上皮细胞表面(包括皮肤、呼吸道、消化道)的微生物。而生存于消化系统中的菌群是人体内微生物种群的主要组成部分。同人体的其他部位的微生物群相比,消化道细菌菌群的细菌数量最多,多样性也最丰富^[1]。消化道上皮微生物群落中含有大量能适应免疫防御并与宿主相互作用形成共生网络的微生物,影响新陈代谢、组织发育和免疫反应等许多生理过程。肠道菌群除了在维持机体的生理和免疫功能方面发挥作用,还可以调节癌症免疫治疗化合物的疗效和毒性^[2]。随着对肠道菌

群的深入研究,人们对肠道微生物群变化与食管癌之间的关系也有了新的认识。ZHOU 等^[3]研究认为,这种关系可能在肿瘤的发生发展中发挥着相当重要的作用,而且肠道微生物群在早期食管癌患者的筛查中也至关重要。同时,该研究也强调了调节肠道菌群治疗食管癌可能成为一种新的治疗方法。

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一,主要有食管鳞状细胞癌(ESCC)和食管腺癌(EAC)2种组织学类型。食管癌的发病率和死亡率在各国之间差异很大。在欧美国家,食管癌发病率比较低,病理类型以EAC为主;亚洲国家食管癌发病率明显高于欧美国家,病理类型以鳞癌为主;而我国食管癌发病率、死亡率均位世界之首。

1.2 肠道菌群促进肿瘤的进展 与许多疾病一样,遗传与环境因素在食管癌的发生、发展中起着至关重要的作用,其中一些与致癌相关的机制,包括炎症和免疫调节、微生物成分和基因毒素的产生,都与肠道微生物群密切相关^[3]。众所周知,慢性炎症是促进肿瘤发生、发展的重要因素之一,而其中脂多糖(LPS)作为革兰阴性菌的代谢产物,是一种常见的促炎因子。食管癌患者肠道菌群产生的LPS可以激活p38/胞外信号调控激酶-丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路来上调TET3的表达,最终产生诱导ESCC细胞的干性及在ESCC细胞中发挥肿瘤促进剂作用。LPS除了在ESCC细胞中发挥作用,也能通过激活核因子- κ B(NF- κ B)信号通路促进前列腺癌的远处转移,以及通过诱导CXC趋化因子受体7表达激活Toll样受体4(TLR4)/MD-2信号通路,促进胃癌增殖和迁移^[4]。其次,LPS作为最重要的病原体相关分子模式之一,TLR4可以特异性识别LPS并与之相结合。TLR是一类在先天免疫调节中发挥重要作用的蛋白质分子,从胃食管反流病到EAC,TLR3、TLR4、TLR5和TLR9的表达水平逐渐增加^[5],其中TLR4的过度表达尤其重要,其参与肿瘤细胞分化及淋巴结转移。LPS-TLR4途径通过p38 MAPK信号传导来增加ESCC细胞的迁移能力、黏附特性,增加促炎因子或一些免疫抑制因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)的产生,并抑制抗炎细胞因子白细胞介素(IL)-10,产生促进ESCC发生的作用^[6]。除此之外,革兰阴性菌产生的能够与TLR结合的LPS,也能激活NF- κ B通路并可能上调环氧合酶-2等癌基因^[7]。最近的一项关于健康人与食管癌患者的研究发现,食管癌患者血清LPS水平显著高于健康对照组,提示LPS通过激活TLR4/NF- κ B信号通路诱导IL-6、TGF- β 1分泌,促进上皮-间充质转化过程,影响

食管癌患者细胞侵袭和迁移^[8]。

1.3 肠道菌群抑制肿瘤的进展 肠道菌群除了促进癌症的发生,还具有抑制肿瘤的作用。不同的菌种对肿瘤的发生、发展及治疗作用有所差别,其对肿瘤的作用主要通过一些代谢产物来发挥作用。短链脂肪酸(SCFA)作为肠道菌群重要的代谢产物之一,与炎症、肿瘤发展之间的关系密不可分。SCFA源自膳食纤维的微生物发酵,主要包含丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐,被认为是多种不同癌症类型(尤其是结肠癌)的肿瘤抑制剂。SCFA能通过单羧酸转运蛋白穿过血脑屏障,减轻神经炎症,从而重塑肿瘤微环境,增强对抗不同类型癌症的能力,如胰腺癌、胃癌和结肠癌^[9]。MOTOORI等^[10]研究通过对接受经胸食管切除术的55例食管癌患者进行研究,所有患者均在围手术期服用益生菌,结果发现,在有并发症的患者中,乙酸和丙酸水平显著低于没有并发症的患者,表明短链脂肪酸能够降低食管癌患者术后感染并发症发生率。此外,肌苷是另一种重要的微生物代谢物,可以直接抑制肿瘤细胞中泛素激活酶6来增强肿瘤免疫原性^[11]。

肠道菌群可以通过代谢产物的产生影响食管癌的发生及发展。除此之外,DENG等研究纳入首次诊断为食管癌患者与性别和年龄相匹配的健康人,并通过16SrRNA基因测序对患者粪便进行分析,结果发现食管癌患者肠道菌群组成与健康人之间具有明显的不同。与一般健康人相比,食管癌患者厚壁菌门和放线菌门丰度明显增加,而拟杆菌门相对丰度明显降低^[12]。这项研究表明食管癌患者存在肠道菌群紊乱和炎症受损。乳酸杆菌属于厚壁菌门,是对人类有益的微生物,能够产生乙酸盐、抗菌物质等。与之相反的是,厚壁菌门下也有许多与疾病相关的菌群,如葡萄球菌、链球菌等,这些致病菌与脑膜炎、猩红热等疾病的发生有关。拟杆菌门是一类主要产生乙酸、异戊酸和琥珀酸的厌氧杆菌,可以通过促进调节性T细胞的分化产生抗炎作用。因此,清晰的肠道菌群对肿瘤的作用机制不仅对于临床食管癌患者的治疗,而且对后续关于食管癌的进一步研究也非常重要。

2 肠道菌群对肿瘤免疫治疗疗效的影响

2.1 免疫检查点抑制剂(ICIs) 肿瘤的免疫治疗目的是通过调节机体的免疫系统能力或刺激机体产生免疫系统反应,从而达到抑制或杀伤肿瘤细胞的作用。免疫治疗在近些年一直是肿瘤领域的研究热点,许多临床研究均已表明免疫治疗在一些晚期肿瘤患者的治疗中可以取得较好的效果,甚至可以使部分患者完全缓解,为肿瘤患者带来新希望。检查点抑制剂是目前研究比较深入的一类免疫疗法,目前主要包括

细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4)、程序性死亡受体 1 (PD-1) 及其配体 (PD-L1)。近些年关于肠道菌群与免疫治疗的研究主要是在 ICI 中开展的。ICI 是目前广泛用于癌症治疗的单克隆抗体,其通过结合并抑制 CTLA-4 或 PD-1 及 PD-L1,作用于与 T 细胞活化和耗竭相关的 2 个关键信号通路。CTLA-4 是一种在调节 T 细胞反应方面具有强大抑制作用的细胞内蛋白质,还具有与 T 细胞激活中关键的共刺激分子 CD28 相同的配体 CD80 和 CD86。在 T 细胞受体 (TCR) 参与并通过 CD28 发出共刺激信号后,CTLA-4 会转移到细胞表面。在细胞表面,CTLA-4 与关键共刺激分子 (CD80、CD86) 的结合胜过 CD28,并介导 T 细胞的抑制信号,导致增殖和激活均停滞,从而限制 T 细胞活化^[13]。另外一条与 T 细胞耗竭相关的途径涉及 PD-1/PD-L1 的结合。PD-1 是一类重要的免疫抑制分子之一,PD-L1 在包括肿瘤细胞和肿瘤浸润性巨噬细胞在内的多种细胞上表达,当 PD-1/PD-L1 结合时,会导致 T 细胞衰竭,充当抗肿瘤 T 细胞效应功能的主要负调节剂^[14]。

2.2 肠道菌群与 ICI 随着微生物组高通量测序技术的出现,研究人员对肠道菌群的研究也愈发深入。近几年的临床前实验及临床研究均表明,肠道菌群会影响肿瘤患者对 ICI 的反应。2015 年的 2 项研究揭示了胃肠道微生物群与 ICI 在临床前小鼠模型中功效的关联,表明 CTLA-4 和 PD-1 阻断剂能抑制携带拟杆菌和双歧杆菌小鼠体内肿瘤生长,并指出经过抗生素治疗或无菌小鼠体内肿瘤对于 CTLA-4 的阻断没有反应,而当研究人员用脆弱拟杆菌对无菌小鼠进行口服管饲后,能使无菌小鼠对 CTLA-4 抑制剂产生反应。在小鼠肠道菌群中定植脆弱拟杆菌后,导致了淋巴结中 T 细胞辅助反应增加,从而提高 CTLA-4 阻断剂的疗效^[15-16]。这 2 项通过小鼠实验的临床前研究首次将肠道微生物群与 ICI 反应联系起来。随后在 2017 年,GOPALAKRISHNAN 等^[17]研究通过对正在进行抗 PD-1 免疫治疗的 112 例黑色素瘤患者口腔及肠道微生物组进行分析时发现,响应组和非响应组肠道菌群的多样性及组成方面均存在明显不同。在有反应的患者中, α 多样性和瘤胃球菌科细菌的相对丰度更高,并且对肠道菌群多样性与无进展生存期 (PFS) 的关系进行分析后发现,与具有中度多样性的患者相比,粪便微生物组中具有高度多样性的患者 PFS 显著延长。但是,比较口腔微生物组的多样性时,并未发现 PFS 存在差异。除此之外,有研究人员对日本的 17 例晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者进行回顾性研究,通过 16S 核糖体 RNA 基因测序分析在

ICI 治疗期间从患者获得的粪便样本发现,肠道菌群多样性较高的患者对抗 PD-1 免疫治疗的反应更敏感,且与无反应患者相比,对 ICI 有反应患者肠道微生物富含乳杆菌、梭状芽孢杆菌及合成球菌;与有反应患者相比,无反应患者肠道微生物富含嗜胆菌属、萨特氏菌属、副杆菌属^[18]。肠道菌群与晚期 NSCLC 患者抗 PD-1 疗法联合化疗的临床疗效密切相关,且 NSCLC 患者与健康个体肠道微生物的 Beta 多样性和代谢途径存在显著差异,其中双歧杆菌、大肠杆菌和沙门氏菌在有临床获益反应的患者中显著富集^[19]。无论是动物实验还是临床研究均证实了肠道菌群多样性与肿瘤免疫治疗的疗效存在相关性。

3 食管癌的免疫治疗

免疫治疗的出现使肿瘤的治疗发生了革命性改变,其中 ICI 和过继细胞移植治疗 (ACT) 已经获得了持久的临床反应。尤其是在晚期食管癌的治疗中,PD-1 单抗的应用为晚期食管癌患者带来了很大希望。KEYNOTE-590 研究是一项针对晚期食管癌患者的随机双盲国际 III 期研究,该研究结果表明,在 ESCC 和 PD-L1 综合阳性评分 (CPS) ≥ 10 患者总生存率方面,pembrolizumab 联合化疗组优于安慰剂联合化疗组;在 PFS 方面,Pembrolizumab 联合化疗组优于安慰剂联合化疗组;与安慰剂加化疗组相比,pembrolizumab 联合化疗改善了先前未经治疗的晚期 ESCC 和 PD-L1 CPS ≥ 10 的患者总生存率、PFS,并且在治疗人群中具有可控的安全性^[20]。近年来的 1 项名为 Orient-15 的新研究成果给我国晚期食管鳞癌患者带来了新希望。该研究表明,与单纯化疗相比,sintilimab 联合顺铂加紫杉醇作为晚期或转移性 ESCC 患者一线治疗方式时,在总生存期和 PFS 方面显示出明显的临床获益,且安全性也可控^[21]。关于 ICI 治疗 ESCC 的临床试验仍在进行中,现已有证据表明 ICI 在 ESCC 治疗领域具有较好的疗效及相对可控的安全性。

目前已经明确肠道菌群能影响一些免疫治疗应用较早肿瘤患者的治疗效果,肠道微生物群在黑色素瘤、NSCLC、胃肠道癌中辅助 PD-1/PD-L1 抗体免疫治疗方面发挥着关键作用^[17,22-23],但肠道菌群在接受 PD-1 抗体治疗食管癌的患者中很少受到关注,尤其是新辅助免疫治疗。近年来,有研究分析了 ESCC 患者在新辅助 PD-1/PD-L1 抗体免疫治疗加化疗后手术期间的肠道微生物组,研究终点为病理完全缓解 (pCR) 和主要病理缓解 (MPR),分别在新辅助治疗前、2 个新辅助治疗周期后和手术后收集粪便样本,结果显示,新辅助 PD-1 抗体免疫疗法加化疗和手术后

肠道微生物组多样性下降;与未达到 pCR 患者相比,获得 pCR 的患者在治疗前具有不同类型和比例的肠道菌群^[24]。该研究还观察了有或没有 ≥ 3 级不良事件(AE)患者之间的差异,指出肠道微生物组分类学特征是预测 AE 的潜在生物标志物,并表明了新辅助治疗前肠道微生物组的特征有望成为预测治疗效果的生物标志物^[24]。肠道微生物群在接受 PD-1 抗体治疗的食管癌患者中的作用机制尚不清楚,大部分数据来自其他类型肿瘤的临床试验。瘤内具核梭菌(*F. nucleatum*)是一种存在于人类口腔和胃肠道中的厌氧革兰阴性细菌,因其对人类癌症的重要贡献而备受关注。有研究发现,*F. nucleatum* 能促进 ESCC 进展和化疗耐药,靶向 *F. nucleatum* 可能是未来治疗食管鳞癌的潜在策略^[25],此外,高水平 *F. nucleatum* 可预测食管鳞癌患者在新辅助化疗期间无复发生存率(RFS),且晚期 ESCC 患者 *F. nucleatum* 水平明显更高。然而,具有高水平 *F. nucleatum* 的 ESCC 患者表现出更差的 RFS,这表明即使在早期 ESCC 患者中,这类细菌也会促进侵袭性肿瘤行为并可能影响患者预后^[26]。到目前为止,大多数工作都集中在黑色素瘤、NSCLC 或结肠癌上,描述食管癌发生机制或肠道菌群治疗调节的数据相对较少。也许是由于食管癌发生率相对较低,或在这种疾病中免疫疗法的使用相对较新,因此肠道菌群对食管癌患者免疫治疗影响的研究较少见,未来有必要对该领域进行更深一步的研究。

4 小结与展望

近年来,许多临床研究支持肠道微生物群在癌症免疫疗法中发挥关键作用。尽管食管癌在治疗方面取得了重大进展,但仍有相当一部分患者对这种方法不敏感,而肠道微生物群的可变性使其成为癌症治疗的一个希望。此外,肠道微生物在肿瘤进展中的机制仍然不够清楚,如何调节肠道菌群来达到提高肿瘤免疫治疗的效果,也是一大难题。因此,未来对肠道菌群的进一步了解,能够为食管癌患者免疫治疗带来更多希望。

参考文献

- [1] LIU Y, BABA Y, ISHIMOTO T, et al. Gut microbiome in gastrointestinal cancer: A friend or foe? [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(10): 4101-4117.
- [2] Chrysostomou D, Roberts L A, Marchesi J R, et al. Gut microbiota modulation of efficacy and toxicity of cancer chemotherapy and immunotherapy [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(2): 198-213.
- [3] ZHOU J, SUN S, LUAN S, et al. Gut microbiota for esophageal cancer: role in carcinogenesis and clinical implications [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 717242.
- [4] XU F, LIU Z, LIU R, et al. Epigenetic induction of tumor stemness via the lipopolysaccharide-TET3-HOXB2 signaling axis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 17.
- [5] DAVAKIS S, KAPELOUZOU A, LIAKAKOS T, et al. The role of toll-like receptors in esophageal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(6): 2813-2818.
- [6] ZU Y, PING W, DENG T, et al. Lipopolysaccharide-induced toll-like receptor 4 signaling in esophageal squamous cell carcinoma promotes tumor proliferation and regulates inflammatory cytokines expression [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(2): 1-8.
- [7] GROVER K, GREGORY S, GIBBS J F, et al. A discussion of the gut microbiome's development, determinants, and dysbiosis in cancers of the esophagus and stomach [J]. *Gastrointest Oncol*, 2021, 12(Suppl 2): S290-S300.
- [8] PENG Z, WAN P, DENG Y, et al. Lipopolysaccharide exacerbates to the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of esophageal cancer cells by TLR4/NF- κ B axis [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(5): 1090-1099.
- [9] YANG Q, WANG B, ZHENG Q, et al. A review of gut microbiota-derived metabolites in tumor progression and cancer therapy [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(15): e2207366.
- [10] MOTOORI M, TANAKA K, SUGIMURA K, et al. Impact of preoperative fecal short chain fatty acids on postoperative infectious complications in esophageal cancer patients [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 74.
- [11] ZHANG L, JIANG L, YU L, et al. Inhibition of UBA6 by inosine augments tumour immunogenicity and responses [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5413.
- [12] DENG Y, TANG D, HOU P, et al. Dysbiosis of

- gut microbiota in patients with esophageal cancer[J]. *Microb Pathog*, 2021, 150:104709.
- [13] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359(6382):1350-1355.
- [14] WRIGHT J J, POWERS A C, JOHNSON D B. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(7):389-399.
- [15] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1084-1089.
- [16] V? TIZOU M, PITT JM, DAILL? RE R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1079-1084.
- [17] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C N, NEZI L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371):97-103.
- [18] KATAYAMA Y, YAMADA T, SHIMAMOTO T, et al. The role of the gut microbiome on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in Japanese responder patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6):847-853.
- [19] ZHAO H, LI D, LIU J, et al. Bifidobacterium breve predicts the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy combined with chemotherapy in Chinese NSCLC patients [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(5):6325-6336.
- [20] 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(10302):759-771.
- [21] 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.
- [22] JIN Y, DONG H, XIA L, et al. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in chinese patients with NSCLC [J]. *Thorac Oncol*, 2019, 14(8):1378-1389.
- [23] PENG Z, CHENG S, KOU Y, et al. The gut microbiome is associated with clinical response to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in gastrointestinal cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10):1251-1261.
- [24] XU L, QI Y, JIANG Y, et al. Crosstalk between the gut microbiome and clinical response in locally advanced thoracic esophageal squamous cell carcinoma during neoadjuvant camrelizumab and chemotherapy [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(6):325.
- [25] ZHANG J W, ZHANG D, YIN H S, et al. Fusobacterium nucleatum promotes esophageal squamous cell carcinoma progression and chemoresistance by enhancing the secretion of chemotherapy-induced senescence-associated secretory phenotype via activation of DNA damage response pathway [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1):2197836.
- [26] YAMAMURA K, IZUMI D, KANDIMALLA R, et al. Intratumoral fusobacterium nucleatum levels predict therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(20):6170-6179.

(收稿日期:2023-08-06 修回日期:2023-09-21)