

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.23.002
文章编号: 1005-8982 (2022) 23-0006-05

肿瘤化学治疗专题·论著

卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗老年晚期食管癌的临床疗效观察*

季德林¹, 冯克海², 谢韬¹

(安徽省立医院西区 1. 肿瘤介入科, 2. 肿瘤内科, 安徽 合肥 230031)

摘要: **目的** 探讨卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗老年晚期食管癌的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析2018年10月—2020年8月安徽省立医院62例行一线化疗的晚期食管癌患者的临床资料。依据治疗方案的不同分为A组(30例)和B组(32例)。A组患者接受卡瑞利珠单抗(200 mg d1)+白蛋白紫杉醇(0.1 g d1、d5)+奈达铂(70 mg/m² d2)/顺铂方案(30 mg d1~d4); B组患者接受白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂方案。比较两组近期疗效、肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC)]水平、毒副反应事件发生率及预后生存情况。**结果** A组客观缓解率高于B组($P < 0.05$); 两组治疗前后CEA、SCC差值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), A组治疗前后CEA、SCC的差值高于B组; 两组治疗期间腹泻、胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); A组存活率高于B组($P < 0.05$)。**结论** 老年晚期食管癌患者采用卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗可提高临床疗效, 降低肿瘤标志物水平, 提高患者近期生存率, 且安全性良好。

关键词: 食管癌; 老年; 卡瑞利珠单抗; 安全性; 化学治疗

中图分类号: R735.1; R979.1

文献标识码: A

Clinical observation of carelizumab combined with albumin paclitaxel and nedaplatin/cisplatin in treatment of elderly patients with advanced esophageal cancer*

De-lin Ji¹, Ke-hai Feng², Tao Xie¹

(1. Department of Interventional Oncology, 2. Department of Medical Oncology, West District of Anhui provincial Hospital, Hefei, Anhui 230031, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of camrelizumab combined with albumin paclitaxel and nedaplatin/cisplatin in the treatment of elderly patients with advanced esophageal cancer. **Methods** The clinical data of 62 patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma who received first-line chemotherapy in Anhui Provincial Hospital Group from October 2018 to August 2020 were retrospectively analyzed. Thirty patients received camrelizumab (200 mg d1) + nab-paclitaxel (0.1 d1, d5) + nedaplatin (70 mg/m² d2)/cisplatin (30 mg d1 to 4), and 32 patients in group B received nab-paclitaxel + nedaplatin/cisplatin regimen. The short-term efficacy, tumor marker levels [carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma antigen (SCC)], incidence of toxic and side effects, and prognosis and survival, were compared between the two groups. **Results** The objective remission rate of group A was higher than that of group B ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of CEA and SCC decreased after treatment ($P < 0.05$). After treatment, CEA and SCC in group A were lower than those in group B ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidences of

收稿日期: 2022-04-03

* 基金项目: 安徽省自然科学基金(No: 1808085MH266)

diarrhea, gastrointestinal reactions, bone marrow suppression, and liver and kidney function damage between group A and group B during treatment ($P > 0.05$). The survival rate of patients in group A was higher than that in group B ($P < 0.05$). **Conclusion** The first-line treatment of camrelizumab combined with albumin paclitaxel and nedaplatin/cisplatin in elderly patients with advanced esophageal cancer can improve the clinical efficacy, reduce the level of tumor markers, and prolong the short-term survival rate of patients with good safety.

Keywords: esophageal neoplasms; elderly; camrelizumab; safety; chemotherapy

食管癌是临床中常见的消化系统恶性肿瘤, 依据病理分型主要包括鳞状细胞癌和腺癌, 我国 95% 左右的食管癌属于食管鳞状细胞癌^[1-2]。对早期食管癌多采用以根治性手术为主的综合治疗, 但是, 由于多数中晚期患者已出现淋巴结转移和远处转移, 手术治疗效果较为有限。老年晚期食管癌患者多合并多种基础疾病, 脏器储备较差, 在术中往往不能对其病灶进行完全切除, 故大多采用保守治疗^[3]。目前放化疗是临床治疗晚期食管癌的主要治疗方法^[4]。放疗虽可有效缓解患者的病情, 但是部分患者对放疗产生的不良反应难以耐受, 具有一定的局限性, 故本研究选取采用化疗方案的患者进行比较。

近几年来, 免疫治疗已成为临床新辅助治疗的重要手段, 其中卡瑞利珠单抗是一种人源化单克隆抗体, 可通过阻断程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1) 通路提高机体抗肿瘤免疫力, 在治疗食管鳞状细胞癌、胃癌等多种恶性肿瘤中已经取得了较好的疗效^[5-6]。但卡瑞利珠单抗由于上市时间较短, 目前有关卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗是否能够提高老年晚期食管癌的临床疗效尚不可知。鉴于此, 本研究探讨该治疗方案对老年晚期食管癌的疗效和安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2018 年 10 月—2020 年 8 月安徽省立医院行一线化疗的 62 例晚期食管癌患者的临床资料。依据治疗方案的不同分为 A 组 (30 例) 和 B 组 (32 例)。A 组患者接受卡瑞利珠单抗 (200 mg d1) + 白蛋白紫杉醇 (0.1 g d1、d5) + 奈达铂 (70 mg/m² d2)/顺铂方案 (30 mg d1 ~ d4); B 组患者接受白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂方案。纳入标准: ①符合食管癌规范化诊治指南第 2 版的食管癌诊断标准^[7], 且

均为晚期 (Ⅲ、Ⅳ期) 食管鳞状细胞癌; ②既往未接受过化疗, 或术后复发接受术后辅助化疗 1 年以上复发的患者; ③年龄 > 60 岁; ④预计生存期 > 3 个月; ⑤卡氏功能状态评分 > 60 分; ⑥病灶可测量; ⑦临床资料完整。排除标准: ①合并血液系统疾病、严重感染者; ②严重内分泌系统紊乱; ③合并精神疾病, 无法配合治疗者; ④重要脏器功能障碍者; ⑤易过敏体质; ⑥合并其他恶性肿瘤者; ⑦同时进行其他药物研究者; ⑧合并消化道梗阻或伴有出血者。剔除标准: ①主动放弃治疗者; ②治疗期间死亡者; ③中途改变治疗方法者。本研究经医院医学伦理委员会批准同意, 患者及家属签署知情同意书。

两组患者性别构成、年龄、临床分期 (Ⅲ、Ⅳ期)、卡氏功能状态评分、肿瘤位置、淋巴结转移比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 治疗方法

A 组患者接受卡瑞利珠单抗 (国药准字: S20190027, 苏州盛迪亚生物医药有限公司) 200 mg d1 + 白蛋白紫杉醇 (国药准字: H20183378, 江苏恒瑞医药股份有限公司) (0.1 g d1、d5) + 奈达铂 (国药准字: H20064294, 江苏奥赛康药业股份有限公司) (70 mg/m² d2)/顺铂 (国药准字: H37021358, 齐鲁制药有限公司) (30 mg d1 ~ d4) 方案, 21 d 为 1 个治疗周期; B 组接受白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂方案, 用法用量同 A 组, 21 d 为 1 个治疗周期。所有患者持续用药直至疾病进展或出现无法耐受的不良反应。

1.3 观察指标

①两组近期临床疗效。依据实体瘤评价标准 1.1^[8]评价疗效, 即完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD)。客观缓解率 = (CR+PR)/总例数 × 100%。②两组肿瘤标志物。分别于治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL, 离心处理收集血清, 采用酶联免疫吸附

表 1 两组一般资料的比较

| 组别 | n | 男/女/例 | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$) | 临床分期 例(%) | | 卡氏功能状态评分 ($\bar{x} \pm s$) |
|--------------|----|-------|--------------------------|-----------|-----------|------------------------------|
| | | | | Ⅲ期 | Ⅳ期 | |
| A组 | 30 | 17/13 | 73.25 ± 9.81 | 19(63.33) | 11(36.67) | 73.26 ± 6.49 |
| B组 | 32 | 20/12 | 72.48 ± 9.12 | 22(68.75) | 10(31.25) | 74.02 ± 7.18 |
| χ^2/t 值 | | 0.219 | 0.320 | 0.203 | | 0.436 |
| P值 | | 0.640 | 0.750 | 0.652 | | 0.664 |

| 组别 | 肿瘤位置 例(%) | | | 淋巴结转移 例(%) | |
|--------------|-----------|----------|-----------|------------|----------|
| | 上段食管 | 中段食管 | 下段食管 | 是 | 否 |
| A组 | 10(33.33) | 6(20.00) | 14(46.67) | 24(80.00) | 6(20.00) |
| B组 | 11(34.38) | 9(28.13) | 12(37.50) | 23(71.88) | 9(28.13) |
| χ^2/t 值 | 3.599 | | | 0.557 | |
| P值 | 0.692 | | | 0.455 | |

试验检测癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)。^③两组治疗期间不良反应发生情况^[9]。统计所有研究对象治疗期间的不良反应,参照美国国立肿瘤研究所抗癌药物急性与亚急性不良反应及分级标准^[9],统计两组药物治疗期间腹泻、胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤等情况,不良反应发生情况分为 I~IV 级,等级越高,表示不良反应越严重。^④两组生存情况。两组患者自治疗起始后随访 12 个月,随访截至 2021 年 8 月,采用电话、门诊等方式进行随访,以全因死亡、随访时间截止为随访终点。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较用 Log-rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效的比较

两组客观缓解率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.931, P = 0.026$),A 组客观缓解率高于 B 组。见表 2。

2.2 两组治疗前后 CEA、SCC 差值的比较

两组治疗前后 CEA、SCC 差值比较,经 t 检验,差

表 2 两组近期疗效比较 例(%)

| 组别 | n | CR | PR | SD | PD | 客观缓解率 |
|----|----|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| A组 | 30 | 1(3.33) | 10(33.33) | 10(33.33) | 9(30.00) | 11(36.67) |
| B组 | 32 | 0(0.00) | 4(12.50) | 9(28.13) | 19(59.38) | 4(12.50) |

异有统计学意义($P < 0.05$),A 组治疗前后 CEA、SCC 的差值高于 B 组。见表 3。

表 3 两组治疗前后肿瘤标志物差值比较 ($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | CEA 差值 | SCC 差值 |
|-------|----|--------------|-------------|
| A组 | 30 | 24.33 ± 4.26 | 1.94 ± 0.38 |
| B组 | 32 | 18.05 ± 3.17 | 1.62 ± 0.29 |
| t 值 | | 6.613 | 3.742 |
| P值 | | 0.000 | 0.000 |

2.3 两组治疗期间不良反应的比较

两组治疗期间腹泻、胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤总发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 两组生存情况的比较

截止随访结束,A 组 30 例共存活 24 例、死亡 6 例,生存率为 80.00%;B 组 32 例患者共存活 18 例、死亡 14 例,生存率为 56.25%。两组存活率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.997, P = 0.046$),A 组存活率高于 B 组。见图 1。

表 4 两组治疗期间不良反应的比较 例(%)

| 组别 | n | 腹泻 | | | 胃肠道反应 | | |
|------------|----|----------|---------|----------|----------|---------|----------|
| | | I、II级 | ≥ III级 | 总发生率 | I、II级 | ≥ III级 | 总发生率 |
| A组 | 30 | 3(10.00) | 1(3.33) | 4(13.33) | 4(13.33) | 1(3.33) | 5(16.67) |
| B组 | 32 | 2(6.25) | 0(0.00) | 2(6.25) | 2(6.25) | 0(0.00) | 2(6.25) |
| χ^2 值 | | | | 0.889 | | | 1.677 |
| P值 | | | | 0.346 | | | 0.195 |

| 组别 | 骨髓抑制 | | | 肝肾功能损伤 | | |
|------------|----------|---------|----------|---------|---------|----------|
| | I、II级 | ≥ III级 | 总发生率 | I、II级 | ≥ III级 | 总发生率 |
| A组 | 3(10.00) | 1(3.33) | 4(13.33) | 2(6.67) | 1(3.33) | 3(10.00) |
| B组 | 3(9.38) | 0(0.00) | 3(9.38) | 2(6.25) | 0(0.00) | 2(6.25) |
| χ^2 值 | | | 0.242 | | | 0.294 |
| P值 | | | 0.623 | | | 0.588 |

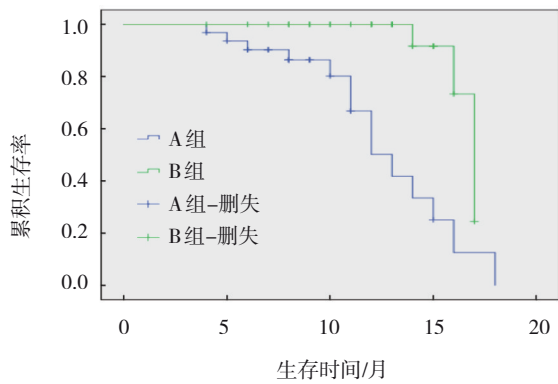


图 1 Kaplan - Meier 生存曲线

3 讨论

食管癌是一种发生在食管黏膜的恶性肿瘤，其病因目前尚不明确，可能与不良饮食习惯、遗传等因素有关，临床多表现为进行性吞咽困难^[10-12]。食管癌早期临床症状不明显，易被患者忽视，多数患者确诊时已处于晚期，丧失了手术治疗的机会，只能通过内科保守治疗^[13]。晚期食管癌患者预后差、生存期短，采用一种化疗药物对其进行治疗效果不甚理想，需寻求一种更为有效的方法进行治疗^[14]。近年来生物免疫疗法被逐渐应用于肿瘤的治疗，其主要通过复原T淋巴细胞对肿瘤的辨别、杀伤作用而发挥抗肿瘤作用^[15]。本研究探讨卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗老年晚期食管癌的临床效果，为指导临床治疗提供重要的参考价值。

本研究结果显示，A组客观缓解率高于B组，

提示老年晚期食管癌患者采用卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗可提高临床疗效。分析原因可能为，白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂能够促进肿瘤细胞的小管聚合形成稳定的微管，并可抑制其聚解，进而减少小管数量，同时还可破坏微管网状结构，进而发挥抗肿瘤作用^[16]。卡瑞利珠单抗具有较高的亲和力和选择性，其可通过阻断PD-1通路所介导的T细胞免疫抑制作用，诱导T淋巴细胞活化，重建机体免疫系统，进而对肿瘤细胞进行监测、杀灭而发挥抗肿瘤作用^[17]。故采用卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗老年晚期食管癌可进一步提高临床疗效。CEA、SCC均为临床常用的肿瘤标志物，可用于评价抗肿瘤治疗效果^[18]。本研究结果表明，A组治疗前后CEA、SCC的差值高于B组，提示卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗可降低其水平。本研究发现，两组患者治疗期间腹泻、胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤总发生率相接近，提示对老年晚期食管癌患者采用卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗不会明显增加患者的不良反应，安全可靠。本研究还发现，A组、B组生存率分别为80.00%和56.25%，A组存活率高于B组，提示对老年晚期食管癌患者采用卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗可提高患者近期生存率。分析原因可能为：卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗老年晚期食管癌患者可通过提高临床疗效、降低肿瘤标志物水平等延长患者生存时间，

进而提高患者的生存率。

综上所述,老年晚期食管癌患者采用卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗可提高临床疗效、降低肿瘤标志物水平、改善免疫功能,提高患者近期生存率且安全性良好,值得在临床中推广应用。本研究存在的不足之处在于所纳入的病例数量较少,后期需扩大样本量进一步验证,并探讨药物远期抗肿瘤效果。

参 考 文 献 :

- [1] MENG X R, WU T, HONG Y G, 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.
- [2] 肖勇, 霍前伦, 杨祎明, 等. 卡瑞利珠单抗注射剂联合手术治疗 II/III 期食管鳞状细胞癌患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(24): 3323-3325.
- [3] LI L, LOU A Q, YU J X. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis induced by camrelizumab: a case report and review of literature[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7): 8460-8466.
- [4] 李姗姗, 林征, 马明阳, 等. 食管鳞癌术后化疗与副作用关联性[J]. *中华疾病控制杂志*, 2020, 24(7): 808-813.
- [5] LUO H Y, LU J, BAI Y X, 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] 项敏敏, 任伟芳, 方忠宏, 等. 卡瑞利珠单抗联用阿帕替尼致药物性肝损伤 1 例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(7): 542-544.
- [7] 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌规范化诊治指南[M]. 第 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013: 104-107.
- [8] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [9] BOYD M R, PAULL K D. Some practical considerations and applications of the national cancer institute *in vitro* anticancer drug discovery screen[J]. *Drug Dev Res*, 1995, 34(2): 91-109.
- [10] 李维青, 李志田, 张旭刚, 等. ESTD 术联合生物免疫疗法对老年食管癌患者疗效及循环肿瘤细胞的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(1): 49-52.
- [11] WU Z G, ZHENG Q, CHEN H Q, 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.
- [12] 宋琪, 杨淑莉, 郑翠玲, 等. 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇/洛铂新辅助治疗局部晚期食管癌疗效和安全性 II 期临床观察[J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2021, 4(3): 218-222.
- [13] 王文辉, 段旭华, 李浩, 等. 食管动脉化疗栓塞联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期食管癌[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2021, 18(11): 699-701.
- [14] SONG H, LIU X L, JIANG L, et al. Current status and prospects of camrelizumab, a humanized antibody against programmed cell death receptor 1[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2021, 16(3): 312-332.
- [15] 徐浩. 甲磺酸阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期食管癌的疗效及影响因素分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(44): 25.
- [16] 颜芳, 应明真, 陈龙佩, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合奈达铂一线治疗晚期食管癌患者的临床观察[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(8): 632-635.
- [17] 石丰豪, 金敏, 王子婧, 等. 卡瑞利珠单抗对比化疗方案二线治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌的成本效用分析[J]. *中国卫生经济*, 2021, 40(12): 73-77.
- [18] YANG P, ZHOU X, YANG X F, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus chemotherapy in treating locally advanced esophageal squamous cell carcinoma patients: a pilot study[J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1): 333.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 季德林, 冯克海, 谢韬. 卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇+奈达铂/顺铂治疗老年晚期食管癌的临床疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(23): 6-10.

Cite this article as: JI D L, FENG K H, XIE T. Clinical observation of carelizumab combined with albumin paclitaxel and nedaplatin/cisplatin in treatment of elderly patients with advanced esophageal cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(23): 6-10.