

卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂治疗晚期食管癌的临床研究

张志明, 徐明静, 刘茜红, 龚理, 吴红阳*

安徽医科大学第一附属医院医院东城院区 肿瘤科, 安徽 合肥 231600

摘要: **目的** 分析卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂治疗晚期食管癌的临床效果。**方法** 选择 2020 年 1 月—2021 年 10 月安徽医科大学第一附属医院医院东城院区收治的晚期食管鳞状细胞癌患者 96 例, 按随机抽签法分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例)。对照组患者静脉滴注注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 和卡铂注射液治疗, 第 1、8 天滴注注射用紫杉醇 (白蛋白结合型), 125 mg/m²; 第 1 天静脉滴注卡铂注射液, 200~400 mg/m²。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用卡瑞利珠单抗, 第 1 天, 200 mg/次, 每 3 周 1 次。21 d 为 1 个周期, 两组治疗 2 个周期。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者生存期、免疫功能指标、肿瘤标志物、血清炎症因子水平及程序性死亡-配体 1 (PD-L1) 和肿瘤错配修复缺陷 (dMMR) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组 24 个月无进展生存 (PFS) 率、总生存率 (OS)、客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、疾病进展时间 (TTP) 均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 T 淋巴细胞 (T_总)、Th、Th/Ts、自然杀伤细胞 (NK)、树突状细胞 (DC)、DC/单核巨噬细胞 (PBMC) 水平明显升高, 而抑制性 T 细胞 (Ts)、糖类抗原 19-9 (CA19-9)、癌胚抗原 (CEA)、角蛋白 19 片段抗原 21-1 (CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原 (SCC-Ag)、TNF- α 和 IL-8 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组这些指标水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 PD-L1 水平降低, 而 PD-L1+/dMMR 水平升高 ($P < 0.05$), 且患者预后良好组 PD-L1 水平降低、PD-L1+/dMMR 占比升高 ($P < 0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂治疗晚期食管癌可改善晚期食管鳞状细胞癌患者的肿瘤标志物水平, 抑制炎症反应, 提升免疫功能, 提高患者的生存率。

关键词: 注射用卡瑞利珠单抗; 注射用紫杉醇 (白蛋白结合型); 卡铂注射液; 晚期食管鳞状细胞癌; 程序性死亡-配体 1; 肿瘤错配修复缺陷; 免疫功能

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)06-1564-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.032

Clinical study on camrelizumab combined with albumin paclitaxel and carboplatin in treatment of advanced esophageal cancer

ZHANG Zhiming, XU Mingjing, LIU Xihong, GONG Li, WU Hongyang

Department of Oncology, Dongcheng Campus, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 231600, China

Abstract: **Objective** To analyze the effect of camrelizumab combined with albumin paclitaxel and carboplatin in treatment of advanced esophageal cancer. **Methods** Patients (96 cases) with advanced esophageal cancer in the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2020 to October 2021 were divided into control group (48 cases) and treatment group (48 cases) by random drawing. Patients in the control group were iv administered with Paclitaxel for injection (Albumin Bound) and Carboplatin Injection. Paclitaxel for injection (Albumin Bound) was given intravenously on the 1st and 8th day, and Carboplatin Injection was injected intravenously at 125 mg/m²; on the 1st day, 200 — 400 mg/m². The treatment group were iv administered with Camrelizumab for injection on the basis of the control group, 200 mg/times on the first day, once every 3 weeks. A cycle had 21 days, and patients in two groups were treated for 2 cycles. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the progression-free survival, immune function indexes, tumor markers, serum inflammatory factor levels, and the levels of PD-L1 and dMMR in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the 24-month PFS rate, OS, ORR, DCR, and TTP in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of T total, Th, Th/Ts, NK, DC and DC/PBMC were significantly increased, while the levels of inhibitory Ts, CA19-9, CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, TNF- α and IL-8 were significantly

收稿日期: 2023-12-15

基金项目: 合肥市卫健委基金项目 (Hwk2022zc043)

作者简介: 张志明, 副主任医师, 硕士, 研究方向为胸部肿瘤精确放疗、化疗及综合治疗。E-mail: 18019986938@163.com

*通信作者: 吴红阳, 主任医师, 博士, 研究方向为消化道肿瘤的化疗靶向治疗及综合治疗。

decreased in the treatment group in two groups ($P < 0.05$), and the level of these indexes in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of PD-L1 was decreased and the level of PD-L1+/dMMR was increased in the treatment group, and the level of PD-L1 was decreased and the proportion of PD-L1+/dMMR was increased in the group with good prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** Camrelizumab combined with albumin paclitaxel and carboplatin in treatment of advanced esophageal cancer can improve the level of tumor markers, inhibit inflammatory response, enhance immune function and improve the survival rate of patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma.

Key words: Camrelizumab for injection; Paclitaxel for injection (Albumin Bound); Carboplatin Injection; advanced esophageal squamous cell carcinoma; PD-L1; dMMR; immune function

食管癌发病率居全部恶性肿瘤的第 6 位死亡率居第 4 位。食管癌根据组织学类型可分为腺癌、鳞状细胞癌, 其中食管鳞状细胞癌发生率相对较高^[1-2]。经调查发现, 2018 年食管鳞状细胞癌的疾病发生例数与死亡例数分别为 30.7 万、28.3 万, 疾病的发生率与死亡率较高^[3-4]。食管鳞状细胞癌临床上主要表现为吞咽困难、反流、声音嘶哑等, 部分患者可能存在感染、体液失衡、心理障碍等并发症^[5-6]。现阶段对于食管鳞状细胞癌的主要治疗方法为化疗, 所用药物为紫杉醇、卡铂等, 可降低疾病复发及远处转移风险^[5]。近年来新型白蛋白紫杉醇逐渐应用于临床, 在具备紫杉醇活性成分的同时, 还具有分散与转载成分的白蛋白, 能增强治疗效果, 但临床应用发现在改善恶性肿瘤患者免疫功能方面效果不佳。卡瑞利珠单抗在恶性肿瘤治疗中, 能够延长患者的生存期, 可用于晚期食管鳞状细胞癌治疗^[6]。为了探讨白蛋白紫杉醇、卡铂化疗联合卡瑞利珠单抗对晚期食管鳞状细胞癌的效果, 本研究选取了 96 例患者进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择安徽医科大学第一附属医院医院东城院区 2020 年 1 月—2021 年 10 月收治的 96 例晚期食管鳞状细胞癌患者为研究对象, 其中男性 53 例, 女性 43 例; 年龄 48~70 岁, 平均年龄 (59.63 ± 10.45) 岁; 肿瘤位置: 食管上段 8 例, 食管中段 61 例, 食管下段 27 例。

纳入标准: (1) 研究对象年龄范围: 18~80 岁; (2) 经病理学检查确诊为晚期食管鳞状细胞癌者, 且 AJCC 第八版 TNM 分期 cT1-2N+M0 期、cT3-4aNxM0 期; (3) 不存在原发血液系统疾病者; (4) 既往未接受任何抗肿瘤治疗者; (5) 了解研究内容, 自愿加入者。

排除标准: (1) 存在感染、心血管疾病者; (2) 不

能接受化疗者; (3) 存在其他恶性肿瘤者; (4) 患者肿瘤易出现远处转移者。

1.2 药物

注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 由石药集团欧意药业有限公司生产, 规格 100 mg/瓶, 产品批号 CYHB1900621; 卡铂注射液由齐鲁制药有限公司生产, 规格 10 mL : 50 mg, 产品批号 CYHB2100107; 注射用卡瑞利珠单抗由苏州盛迪亚生物医药有限公司生产, 规格 200 mg/瓶, 产品批号 CTR20212837。

1.3 分组及治疗方法

随机抽签法将患者分为对照组与治疗组, 每组各 48 例。对照组男性 27 例, 女性 21 例; 年龄 48~70 岁, 平均年龄 (59.43 ± 10.71) 岁; 肿瘤位置: 食管上段 4 例, 食管中段 30 例, 食管下段 14 例。治疗组男性 26 例, 女性 22 例; 年龄 48~70 岁, 平均年龄 (59.44 ± 10.26) 岁; 肿瘤位置: 食管上段 4 例, 食管中段 31 例, 食管下段 13 例。两组一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 和卡铂注射液治疗, 第 1、8 天静脉滴注注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 剂量为 125 mg/m^2 ; 第 1 天静脉滴注卡铂注射液, $200 \sim 400 \text{ mg/m}^2$ 。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用卡瑞利珠单抗, 第 1 天, 200 mg/次 , 每 3 周 1 次。21 d 为 1 个周期, 两组患者治疗 2 个周期。

1.4 疗效评价标准

根据 irRECIST 标准评估^[7]。完全缓解 (CR): 肿瘤病灶全部消失, 时间 ≥ 4 周; 部分缓解 (PR): 病灶减小 $> 50\%$, 时间 ≥ 4 周; 疾病稳定 (SD): 病灶增加范围 $< 25\%$, 或缩小 $< 50\%$; 疾病进展 (PD): 出现新病灶或肿块增加 $> 25\%$ 。疾病进展时间 (TTP): 从患者入组至疾病进展的时间。

客观缓解率 (ORR) = (CR+PR) / 总例数

疾病控制率 (DCR) = (CR+PR+SD) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生存期 随访 24 个月，无失访，记录无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）。

1.5.2 免疫功能指标 治疗前后，通过 BD-FACBBalibu 型流式细胞仪检测 T 淋巴细胞（T 总）、抑制性 T 细胞（Ts）、辅助性 T 细胞（Th）、Th/Ts、自然杀伤细胞（NK）、树状突细胞（DC）、DC/单核巨噬细胞（PBMC）水平。

1.5.3 肿瘤标志物 治疗前后，以 3 500 r/min，离心半径 8 cm，离心 15 min，分离血清，利用 BS-220 型全自动生化分析仪（电化学发光法）检测糖类抗原 19-9（CA19-9）、癌胚抗原（CEA）、角蛋白 19 片段抗原 21-1（CYFRA21-1），利用 Abbott IMX 型免疫发光分析仪（化学发光免疫分析法）检测鳞状细胞癌抗原（SCC-Ag）水平。

1.5.4 血清炎症因子水平 治疗前后，离心处理，利用双抗体夹心酶联免疫吸附法（ELISA）检测肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）水平。

1.5.5 程序性死亡-配体 1（PD-L1）、肿瘤错配修复缺陷（dMMR） 治疗前后，利用免疫组化法检测

PD-L1、dMMR。MMR 相关蛋白 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 均定位于细胞核，所有细胞表达阴性：蛋白缺失，任一蛋白表达缺失为 dMMR。并将治疗组根据预后情况分为预后良好组（ $n=34$ ）、预后不良组（ $n=14$ ），比较两组 PD-L1、PD-L1+/dMMR 水平，其中预后情况根据患者的 ORR 进行判断。

1.6 不良反应观察

记录食管炎、呕吐、全身乏力、厌食、食管感染、白细胞减少、血小板减少发生情况，分为 4 级（1、2、3、4 级），级别越高，症状越严重。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件分析研究数据，计数资料以百分比表示，采用 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，用 t 检验。

2 结果

2.1 两组生存期比较

治疗后，治疗组 24 个月的 PFS 率、OS 率均明显高于对照组（ $P<0.05$ ），见表 1、2。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组 ORR、DCR、TTP 均明显高于对照组（ $P<0.05$ ），见表 3。

表 1 两组 PFS 率比较

Table 1 Comparison on PFS rates between two groups

组别	n/例	例数						PFS 率/%
		0 个月	5 个月	10 个月	15 个月	20 个月	24 个月	
对照	48	48	44	42	37	35	30	62.50
治疗	48	48	46	45	44	40	39	81.25*

与对照组比较：* $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表 2 两组 OS 率比较

Table 2 Comparison on OS rates between two groups

组别	n/例	例数						OS 率/%
		0 个月	5 个月	10 个月	15 个月	20 个月	24 个月	
对照	48	48	48	41	36	34	29	60.42
治疗	48	48	48	44	43	39	38	79.17*

与对照组比较：* $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

表 3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%	TTP/月
对照	48	10	11	8	19	43.75	60.42	7.62 $\pm$ 0.40
治疗	48	14	20	4	10	70.83*	79.17*	8.84 $\pm$ 0.32*

与对照组比较：* $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group.

2.3 两组免疫功能指标比较

治疗后, 两组 T 总、Th、Th/Ts、NK 细胞、DC、DC/PBMC 水平升高, 而 Ts 水平明显降低 ($P<0.05$); 且治疗组 Th/Ts、NK 细胞、DC、DC/PBMC 水平明显低于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。

2.4 两组肿瘤标志物比较

治疗后, 两组 CA19-9、CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平显著降低 ($P<0.05$), 且治疗后, 治疗组患者水平明显低于对照组 ($P<0.05$), 见表 5。

2.5 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组血清炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平明显低于治疗前 ($P<0.05$), 且治疗组 TNF- α

和 IL-8 水平明显低于对照组 ($P<0.05$), 见表 6。

2.6 两组 PD-L1 和 dMMR 比较

治疗后, 两组 PD-L1 水平降低 ($P<0.05$), 治疗后, 治疗组 PD-L1 水平低于对照组, PD-L1+/dMMR 高于对照组 ($P<0.05$), 见表 7。

观察治疗组患者预后情况, 与预后不良组比较预后良好组的 PD-L1 水平较低、PD-L1+/dMMR 占比较高 ($P<0.05$), 见表 8。

2.7 两组不良反应比较

两组食管炎、呕吐、全身乏力、厌食、食管感染、白细胞减少、血小板减少等不良反应发生比较差异无统计学意义, 见表 9。

表 4 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	T 总/%	Ts/%	Th/%	Th/Ts
对照	48	治疗前	57.36 $\pm$ 4.30	27.53 $\pm$ 2.41	28.50 $\pm$ 2.75	1.05 $\pm$ 0.09
		治疗后	64.05 $\pm$ 4.53*	24.77 $\pm$ 1.35*	37.62 $\pm$ 3.77*	1.39 $\pm$ 0.10*
治疗	48	治疗前	57.69 $\pm$ 4.22	27.66 $\pm$ 2.33	28.34 $\pm$ 2.11	1.04 $\pm$ 0.08
		治疗后	67.94 $\pm$ 4.59*	25.94 $\pm$ 1.05*	41.02 $\pm$ 3.63*	1.71 $\pm$ 0.13* [▲]
组别	n/例	观察时间	NK 细胞/%	DC/($\times 10^6 \cdot L^{-1}$)	DC/PBMC/%	
对照	48	治疗前	16.55 $\pm$ 1.47	12.55 $\pm$ 1.14	0.53 $\pm$ 0.08	
		治疗后	17.89 $\pm$ 1.30*	13.55 $\pm$ 1.20*	0.60 $\pm$ 0.07*	
治疗	48	治疗前	16.32 $\pm$ 1.20	12.74 $\pm$ 1.05	0.51 $\pm$ 0.06	
		治疗后	18.87 $\pm$ 1.46* [▲]	14.70 $\pm$ 1.12* [▲]	0.68 $\pm$ 0.09* [▲]	

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 5 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CA19-9/($kU \cdot L^{-1}$)	CEA/($\mu g \cdot L^{-1}$)	CYFRA21-1/($\mu g \cdot L^{-1}$)	SCC-Ag/($\mu g \cdot L^{-1}$)
对照	48	治疗前	9.14 $\pm$ 0.80	17.35 $\pm$ 1.33	8.59 $\pm$ 0.85	8.37 $\pm$ 0.92
		治疗后	6.43 $\pm$ 0.71*	10.82 $\pm$ 0.92*	5.16 $\pm$ 0.40*	4.86 $\pm$ 0.59*
治疗	48	治疗前	9.10 $\pm$ 0.78	17.23 $\pm$ 1.26	8.63 $\pm$ 0.81	8.35 $\pm$ 0.95
		治疗后	5.22 $\pm$ 0.62* [▲]	9.11 $\pm$ 0.84* [▲]	4.23 $\pm$ 0.52* [▲]	4.11 $\pm$ 0.62* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 6 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison on serum inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /($ng \cdot L^{-1}$)		IL-6/($ng \cdot L^{-1}$)		IL-8/($ng \cdot L^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	58.31 $\pm$ 4.27	34.06 $\pm$ 2.17*	47.51 $\pm$ 3.29	29.66 $\pm$ 1.64*	48.52 $\pm$ 3.57	29.36 $\pm$ 2.41*
治疗	48	58.54 $\pm$ 4.05	26.66 $\pm$ 2.03* [▲]	47.36 $\pm$ 3.52	26.30 $\pm$ 1.78*	48.33 $\pm$ 3.62	24.35 $\pm$ 2.06* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 7 两组 PD-L1 和 dMMR 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 7 Comparison on PD-L1 and dMMR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PD-L1/(ng·L ⁻¹)		PD-L1+/dMMR 占比/%
		治疗前	治疗后	
对照	48	286.01±10.25	249.57±8.32*	29.17
治疗	48	285.69±10.55	224.44±8.63* [▲]	54.17 [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment.

表 8 治疗后两组 PD-L1 和 dMMR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 8 Comparison on PD-L1 and dMMR between two groups after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PD-L1/(ng·L ⁻¹)	PD-L1+/dMMR 占比/%
预后不良组	14	226.34±6.36	28.57
预后良好组	34	222.54±5.52*	64.71*

与预后不良组比较: * $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs poor prognosis group.

3 讨论

食管鳞状细胞癌发病原因目前尚未明确,多认为与饮食、生活方式、遗传基因、感染等因素有关。目前对于晚期食管鳞状细胞癌患者,化疗仍为主要治疗方法之一^[8]。现阶段对于身体状态良好、耐受度较高,且无法进行手术的晚期食管鳞状细胞癌患者,多采用白蛋白紫杉醇联合卡铂化疗治疗。白蛋

表 9 两组不良反应比较

Table 9 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	食管炎/例				呕吐/例			
		1 级	2 级	3 级	4 级	1 级	2 级	3 级	4 级
对照	48	4	2	2	0	2	4	2	0
治疗	48	2	3	0	0	3	2	0	0

组别	n/例	全身乏力/例				厌食/例			
		1 级	2 级	3 级	4 级	1 级	2 级	3 级	4 级
对照	48	2	1	1	0	2	1	0	0
治疗	48	2	1	0	0	1	1	0	0

组别	n/例	食管感染/例				白细胞减少/例			
		1 级	2 级	3 级	4 级	1 级	2 级	3 级	4 级
对照	48	1	1	0	0	1	2	0	0
治疗	48	1	0	0	0	1	0	0	0

组别	n/例	血小板减少/例			
		1 级	2 级	3 级	4 级
对照	48	1	2	0	0
治疗	48	1	0	0	0

白紫杉醇不仅具备紫杉醇的活性成分,还能将肿瘤细胞产生的癌蛋白、GP60 等作为介导,提升药物的靶向性作用,并使药物在病灶部位聚集,增强肿瘤细胞对药物的摄取作用^[9-10]。卡铂作为临床上应用率较高的抗肿瘤药物,可干扰 DNA 的合成与修复,阻止肿瘤细胞的增殖、生长,达到抑制肿瘤细胞生长的效果。白蛋白紫杉醇联合卡铂化疗虽然能延长

晚期食管鳞状细胞癌患的生存期,但在灭杀肿瘤细胞的同时,可能会影响机体的免疫功能,影响了整体效果。近年来随着研究的深入,免疫治疗逐渐应用于恶性肿瘤治疗中。

本研究中,治疗组 24 个月的 PFS 率、OS 率及 ORR、DCR、TTP 均高于对照组 ($P<0.05$),说明白蛋白紫杉醇、卡铂化疗联合卡瑞利珠单抗治疗能提

升晚期食管鳞状细胞癌患者的临床效果。季德林等^[11]研究认为,卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇、奈达铂/顺铂化疗治疗老年晚期食管癌,可提升患者的客观缓解率,和本研究结果相似。临床研究发现,程序性死亡受体-1(PD-1)主要分布于自然杀伤细胞、T 细胞等细胞中,能够激活 PD-1 通路,阻滞淋巴细胞的增殖、活化,导致机体的免疫功能受到影响,而若 PD-1 通路得到了抑制,可降低对机体免疫功能的影响^[12-13]。本研究所用的卡瑞利珠单抗可与 PD-1 发生靶向结合,阻断 PD-1、PD-L1 之间的作用,诱导 T 细胞活化,重建机体的免疫系统,提升机体灭杀肿瘤细胞的功能,达到抗肿瘤的效果^[14-15]。

人体肿瘤的形成与发展和其免疫功能有密切联系,其中 T 细胞介导的细胞免疫能够参与抗肿瘤机制。T 细胞包括 T_总、T_s、T_h 等,T_s 可抑制机体的细胞免疫与体液免疫;T_h 可增强机体的细胞免疫与体液免疫作用;自然杀伤细胞(NK)参作为机体重要的免疫细胞,能参与抗肿瘤、抗病毒过程。晚期食管鳞状细胞癌患者其血液中的 T_h 表达较低,T_s 表达较高,导致 T_h/T_s 水平异常,造成机体的免疫功能受到影响,对病毒的抵御能力下降。树状突细胞(DC)属于专职抗原递呈细胞,能激活首次免疫应答,抑制肿瘤的发生与发展;若 DC 水平异常,会影响机体的 DC/单核巨噬细胞(PBMC)水平,影响机体的免疫功能。本研究中治疗后,治疗组 T_总、T_h、T_h/T_s、NK 细胞、DC、DC/PBMC 水平较高($P<0.05$),T_s 水平较低($P<0.05$),提示白蛋白紫杉醇、卡铂化疗联合卡瑞利珠单抗治疗可改善晚期食管鳞状细胞癌患者的免疫功能。卡瑞利珠单抗通过阻断 PD-1 与 PD-L1 发生作用,诱导 T 细胞活化,修复机体的免疫功能,从而改善机体的 T_总、T_h 等免疫细胞水平^[16-17]。

肿瘤标记物来自于肿瘤代谢的过程,可用于肿瘤的临床诊断。CA19-9、CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 均为临床上应用率较高的肿瘤标志物,SCC-Ag 水平高低与肿瘤的负荷程度密切相关,可预测食管癌的预后效果。CYFRA21-1 在机体出现恶性病变时,如发生食管癌,蛋白酶会迅速降解 CK19,促使 CYFRA21-1 进入外周血中,在临床上可用于诊断食管癌。本研究中,治疗后治疗组 CA19-9、CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 水平较低($P<0.05$),提示本研究治疗组所用方法可改善本研究患者的血清肿瘤标志物水平。白蛋白紫杉醇、卡铂化疗联合卡瑞利

珠单抗治疗能够抑制晚期食管鳞状细胞癌患者的肿瘤细胞生长、增殖,减小病灶部位面积,抑制肿瘤细胞产生肿瘤标志物,从而降低血清中 CA19-9、CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 的表达水平。

TNF- α 、IL-6、IL-8 作为炎症因子,会加重机体的炎症反应。当机体出现恶性肿瘤后,免疫细胞向肿瘤微环境释放多种活性因子促进其发展,而炎症反应在恶性肿瘤早期癌变阶段就已出现,参与肿瘤的发展。本研究中,治疗后治疗组 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平较低($P<0.05$),提示白蛋白紫杉醇、卡铂化疗联合卡瑞利珠单抗治疗可缓解晚期食管鳞状细胞癌患者的炎症反应。卡瑞利珠单抗可抑制阻断 PD-1 与 PD-L1 结合,有助于机体的免疫功能恢复,提升对病毒的抵御能力,有助于缓解恶性肿瘤患者的炎症反应^[18-19]。治疗后,治疗组 PD-L1 水平较低($P<0.05$),PD-L1+/dMMR 水平较高($P<0.05$),说明白蛋白紫杉醇、卡铂化疗联合卡瑞利珠单抗可降低机体 PD-L1 的表达,改善 PD-L1+/dMMR 水平。而观察在患者预后良好组的 PD-L1 水平较低、PD-L1+/dMMR 占比较高($P<0.05$),说明可根据晚期食管鳞状细胞癌患者的 PD-L1、dMMR 水平评估患者的预后效果。两组食管炎、呕吐等不良反应发生率对比无意义,反映了白蛋白紫杉醇、卡铂化疗+卡瑞利珠单抗治疗晚期食管鳞状细胞癌的安全性尚可,可在临床上进行使用。

综上所述,白蛋白紫杉醇、卡铂化疗联合卡瑞利珠单抗治疗可改善晚期食管鳞状细胞癌患者的肿瘤标志物水平与炎症因子水平,修复患者的免疫系统,延长患者的生存期,效果理想。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Thuss-Patience P, Stein A. Immunotherapy in squamous cell cancer of the esophagus [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(4): 2461-2471.
- [3] 颜芳,应明真,陈龙佩,等.帕博利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇及奈达铂一线治疗晚期食管鳞状细胞癌的疗效及安全性 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022,

- 29(9): 828-833.
- [4] 顾永娟, 徐丽贤, 陈亚楠, 等. 周剂量紫杉醇脂质体联合卡铂同步放化疗治疗局部晚期食管鳞状细胞癌的临床观察 [J]. 癌症进展, 2021, 19(19): 1995-1998.
- [5] 梁华, 葛明珠, 李新, 等. 老年局部晚期食管癌卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇序贯放疗的临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(20): 1495-1499.
- [6] 李晓琳, 靳大羲, 宋应明. 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和奈达铂治疗局部晚期食管鳞癌的疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(22): 4167-4171.
- [7] Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K. Adaptation and modification of the immune related response criteria (IRRC): IrRECIST [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15 suppl): e22121-e22121.
- [8] 张玉萍, 吴德平. 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇二线治疗晚期食管鳞状细胞癌的疗效和安全性 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(11): 649-654.
- [9] 朱林, 袁高峰, 胡筱, 等. 白蛋白结合型紫杉醇和普通紫杉醇联合顺铂方案同步放疗治疗局部晚期食管鳞状细胞癌的效果比较 [J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(4): 287-290.
- [10] 张殿宝, 康议心, 米优嘉. 程序性死亡受体 1 抑制剂卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期食管鳞状细胞癌的临床疗效 [J]. 癌症进展, 2022, 20(23): 2402-2404.
- [11] 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.
- [12] 魏瑜, 高艳, 努尔斯曼古丽·买买提明, 等. PD-1 抑制剂联合化疗一线治疗晚期食管鳞状细胞癌的 Meta 分析 [J]. 浙江医学, 2022, 44(23): 2545-2551.
- [13] 葛青青, 石变, 高启龙, 等. PD-1 抑制剂联合安罗替尼治疗化疗后进展的晚期食管鳞状细胞癌的回顾性研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(10): 519-523.
- [14] 顾宁宁, 宋振鑫, 王红梅, 等. 卡瑞利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇三线及以上方案治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效及其预后的影响因素研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(6): 22-27.
- [15] 付海琴, 南阳光, 李春燕, 等. 白蛋白紫杉醇与卡铂联合替雷利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的效果 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38(4): 164-168.
- [16] Baba Y, Nomoto D, Okadome K, et al. Tumor immune microenvironment and immune checkpoint inhibitors in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9): 3132-3141.
- [17] Song Y, Zhang B, Xin D, et al. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: A randomized, double-blind phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(2): 473-482.
- [18] 王希龙, 修家伟, 李旭, 等. 卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇+顺铂化疗用于局部晚期食管癌术前新辅助治疗临床效果观察 [J]. 临床军医杂志, 2022, 50(8): 806-809.
- [19] 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.

[责任编辑 金玉洁]