

卡瑞利珠单抗联合化疗方案治疗晚期胃癌的临床研究

张连花, 税明才*, 唐国英

重庆市开州区人民医院 肿瘤科, 重庆 405400

摘要: **目的** 探讨卡瑞利珠单抗联合化疗方案治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选择2020年1月—2021年1月重庆市开州区人民医院收治的80例晚期胃癌患者, 根据治疗方法将患者分为对照组和观察组, 每组各40例。对照组第1天静脉滴注多西他赛注射液, 75 mg/m²; 第2天静脉滴注盐酸伊立替康注射液, 75 mg/m²; 第3~16天分2次口服替吉奥胶囊80 mg/m², 连续诱导化疗3个周期。观察组在对照组基础上静脉注射注射用卡瑞利珠单抗, 200 mg, 21 d为1个周期, 连续免疫治疗3个周期。比较两组疗效及安全性, 以及治疗前后血清肿瘤标志物和生活质量差异。**结果** 治疗后, 观察组总有效率达52.50%, 显著高于对照组的30.00% ($P < 0.05$)。两组治疗后健康状况调查简表(SF-36)各项评分和总分均较治疗前增加 ($P < 0.05$), 且观察组治疗后SF-36各项评分和总分均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组治疗后血清CEA、CA199水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 观察组III度及以上反应性毛细血管增生症发生率高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗联合化疗方案治疗可提高晚期胃癌治疗疗效, 不良反应较低, 并能降低血清CEA、CA19-9水平, 改善患者生活质量。

关键词: 卡瑞利珠单抗; 化疗; 晚期胃癌; 癌胚抗原; 糖类抗原199

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)07-1502-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.022

Clinical study of carrelizumab combined with chemotherapy in treatment of advanced gastric cancer

ZHANG Lianhua, SHUI Mingcai, TANG Guoying

Department of Oncology, People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of carrizumab combined with chemotherapy in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** A total of 80 patients with advanced gastric cancer admitted to People's Hospital of Kaizhou District from January 2020 to January 2021 were selected and divided into control group and observation group according to treatment methods, with 40 patients in each group. Patients in the control group were iv administered with Docetaxel Injection on the first day, 75 mg/m²; Irinotecan Hydrochloride Injection was intravenously injected on the second day, 75 mg/m²; From 3 to 16 days, Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules 80 mg/m² was taken orally twice daily, and induction chemotherapy was conducted for 3 consecutive cycles. Patients in the observation group were iv administered with Carrizumab for injection, 200 mg, 21 d as a cycle, and immunotherapy lasted for 3 cycles. The therapeutic effect, serum tumor markers, and quality of life before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 52.50%, which was significantly higher than 30.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores and total scores of SF-36 in two groups were increased compared with before treatment ($P < 0.05$), and the scores and total scores of SF-36 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of CEA and CA199 in two groups were decreased compared with before treatment ($P < 0.05$), and the CEA and CA199 levels in observation group were significantly lower than those in control group after treatment ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of III degree or above reactive capillary hyperplasia in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Carrelizumab combined with chemotherapy can improve the curative effect of advanced gastric cancer with low adverse reactions, reduce serum CEA and CA19-9 levels, and improve the quality of life of patients.

Key words: carrizumab; chemotherapy; gastric cancer; CEA; CA19-9

收稿日期: 2021-04-21

第一作者: 张连花(1989—), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤放疗化疗免疫靶向治疗, 尤其是消化系统及呼吸系统恶性肿瘤。

E-mail: zzdc16520@163.com

*通信作者: 税明才(1978—), 男, 本科, 副主任医师, 主要从事放射肿瘤学工作。

胃癌是全球高发的恶性肿瘤之一,也是临床最常见的消化系统恶性肿瘤,我国每年新发胃癌病例几乎占全世界的一半左右^[1]。早期胃癌可通过手术部分获得治愈,但是晚期胃癌患者丧失手术治疗机会,临床以化疗为主,由于化疗不良反应大,患者耐受性差,影响治疗效果,预后较差^[2]。免疫逃逸是恶性肿瘤发生发展的重要机制之一,程序性细胞死亡受体1(programmed cell death receptor-1, PD-1)是适应性和先天免疫应答的抑制剂,可调控T细胞活性,诱导T细胞功能衰竭^[3],降低对肿瘤的杀伤能力^[4]。抑制PD-1可增强T细胞应答,介导抗肿瘤活性,PD-1抑制剂对多种晚期实体恶性肿瘤均表现出显著的抗肿瘤作用^[5]。卡瑞利珠单抗是PD-1抑制剂,可与PD-1结合阻断PD-1与其配体程序性死亡受体配体1结合激活T细胞,从而产生持续的抗肿瘤效应,现有临床研究显示卡瑞利珠单抗在治疗复发或难治性霍奇金淋巴瘤^[6]、非小细胞肺癌^[7]、原发性肝癌伴肺转移^[8]等取得了显著的效果。但是卡瑞利珠单抗在胃癌的应用较少,鉴于此本研究尝试将其用于晚期胃癌的治疗,观察其疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般对象

选择2020年1月—2021年1月重庆市开州区人民医院收治的80例晚期胃癌患者。男48例,女32例,年龄53~72岁,平均(61.67±5.11)岁;肿瘤直径5~8 cm,平均(6.37±0.58)cm;肿瘤部位:胃上部23例,胃中部37例,胃下部20例;TNM分期^[9]:IIIB期54例、IV期26例;ECOG评分0~2分,平均(1.44±0.35)分。

纳入标准:(1)经胃镜/腹腔镜取病理组织证实为胃癌;(2)病理组织学检查和确定TNM分期为IIIB~IV期;(3)免疫组化检查提示胃癌组织PD-L1阳性;(4)均有可测量病灶;(5)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状态评分0~2分;(6)治疗未接受放疗、化疗、中医抗肿瘤治疗等任何形式的治疗。

排除标准:(1)TNM分期为I~IIIA期的胃癌患者;(2)行手术治疗;(3)恶病质、严重肝肾功能损伤,多脏器功能障碍者;(4)对本研究药物过敏者;(5)随访失联者。

1.2 方法

对照组第1天静脉滴注多西他赛注射液(浙江万晟药业有限公司,规格:0.5 mL:20 mg,批号180503、1965SL、200213),75 mg/m²;第2天静脉滴注盐酸伊立替康注射液(上海创诺制药有限公司,

规格:2 mL:40 mg,批号180115、190535、203142)75 mg/m²;第3~16天分2次口服替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:20 mg/片,批号180617M、19052E、201005)80 mg/m²,连续诱导化疗3个周期。观察组在对照组基础上静脉注射注射用卡瑞利珠单抗(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格200 mg/支,批号201907003A、191635S、200318G),200 mg,21 d为1个周期,连续免疫治疗3个周期。两组均辅以碳酸氢钠注射液水化治疗,化疗前后阿扎司琼静脉注射预防恶心呕吐。治疗期间每周检测1次血常规,粒细胞减少者入住层流病房,重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射,血红蛋白低于80 g/L时静脉输注红细胞悬液,血小板低于30×10⁹/L时静脉输注血小板,发生感染者积极应用敏感抗生素治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评价^[10] 治疗结束后根据靶病灶动脉期增强显影直径大小并参考RECIST 1.1版实体肿瘤疗效评价标准评价疗效。完全缓解(complete response, CR):显影消失,全部淋巴结短直径减少至10 mm以内;部分缓解(partial remission, PR):显影直径缩小>30%;稳定(stable disease, SD):显影直径减少≤30%或增大<20%;进展(progress disease, PD):显影直径增大>20%,或出现1个或以上新发病灶。

总有效率=(CR+PR)/总例数

1.3.2 生活质量 治疗前后采用健康状况调查简表(SF-36)评价生活质量,评分越高表示生活质量越高^[11]。

1.3.3 肿瘤标志物水平 治疗前后分别采集静脉血3 mL,血标本凝固后离心处理取上清液,采用COBAS 6000电化学发光全自动免疫分析仪(瑞士罗氏公司)运用化学免疫发光法检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3.4 不良反应 两组治疗期间每周进行血常规,肝肾功能检测,记录治疗期间反应性毛细血管增生症、骨髓抑制(中性粒细胞减少、贫血、白细胞减少、血小板减少等)、肝损伤(丙氨酸氨基转移酶升高、γ-谷氨酰转氨酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、胆红素升高)、消化道不良反应(恶心、呕吐、食欲下降、腹泻、便秘)、感染、皮疹、瘙痒等不良反应发生情况。根据WHO NCI-CTC3.0版《抗癌药物急性与亚急性毒性反应判定标准》评价不良反应发生

情况,0度为无不良反应,I度为轻度,II度为中度,III度为重度,IV度为极重度,危及生命^[12],记录III度以上不良反应率

1.4 统计学方法

采用K-S法检验计量资料拟合优度,以 $\bar{x} \pm s$ 表示正态分布数据,配对(组内)或独立样本(组间)*t*检验差异性。以百分比表示疗效、不良反应等计数资料,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,以上数据录入和分析均采用SPSS 25.0统计软件进行。

2 结果

2.1 基线资料

根据治疗方法将患者分为对照组和观察组,每组各40例。对照组男25例,女15例;年龄53~72岁,平均(61.85±5.24)岁;肿瘤直径5~8 cm,平均(6.41±0.62)cm;肿瘤部位:胃上部11例,胃中部18例,胃下部11例;TNM分期:IIIB期25例、IV期15例;ECOG评分0~2分,平均(1.41±0.39)分。观察组男23例,女17例;年龄55~71岁,平均(61.49±5.03)岁;肿瘤直径5~7 cm,平均(6.32±0.59)cm;肿瘤部位:胃上部12例,胃中部19例,胃下部9例;TNM分期:IIIB期29例、IV期11例;ECOG评分0~2分,平均(1.46±0.37)分。两组患者性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤部位、TNM分期、ECOG评分比较均无

统计学差异,具有可比性。

2.2 两组疗效比较

治疗后,观察组总有效率为52.50%,显著高于对照组的30.00%($P < 0.05$),见表1。

2.3 两组生活质量比较

两组治疗后SF-36各项评分和总分均较治疗前增加($P < 0.05$),且观察组治疗后SF-36各项评分和总分均显著高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组血清肿瘤标志物比较

两组治疗后血清CEA、CA199水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组治疗后血清CEA、CA199水平明显低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间,观察组III度及以上反应性毛细血管增生症发生率高于对照组($P < 0.05$),其他不良反应率与对照组比较无统计学差异,见表4。

3 讨论

胃癌是高发病率和高死亡率的消化道恶性肿瘤,随着手术、新辅助放疗、新辅助化疗、靶向治疗等新治疗方法的应用,胃癌治疗正向个体化治疗和综合性治疗的模式转变,患者短期生存率得以提高,但是5年生存率仍然较低^[13]。对于晚期胃癌患者来讲,2种或3种药物联合化疗、靶向治疗是目前

表1 两组疗效比较

Table 1 Comparison of curative effect between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
对照	40	3	9	18	10	30.00
观察	40	8	13	13	6	52.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of quality of life scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	生理机能评分	生理职能评分	躯体疼痛评分	一般健康状况评分
对照	40	治疗前	48.15±6.05	55.42±5.28	56.15±4.35	43.24±7.05
		治疗后	53.35±9.24 [*]	59.52±7.45 [*]	63.35±6.51 [*]	58.32±9.15 [*]
观察	40	治疗前	48.90±6.06	56.22±5.62	55.70±4.12	42.72±7.27
		治疗后	58.62±9.35 ^{**}	65.43±8.35 ^{**}	69.62±9.08 ^{**}	64.33±11.33 ^{**}

组别	n/例	观察时间	精力评分	社会功能评分	情感职能评分	精神健康评分	SF-36总分
对照	40	治疗前	49.33±6.03	49.32±7.19	46.42±6.21	41.75±6.25	48.62±5.82
		治疗后	54.25±9.16 [*]	62.49±9.05 [*]	53.69±8.04 [*]	52.12±8.39 [*]	59.42±8.06 [*]
观察	40	治疗前	49.25±6.31	49.29±7.25	46.35±6.32	41.72±6.41	48.85±6.27
		治疗后	69.42±10.55 ^{**}	71.47±11.32 ^{**}	72.32±12.19 ^{**}	69.23±10.21 ^{**}	66.11±11.32 ^{**}

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3 两组血清CEA、CA199水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum CEA and CA199 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CEA/(ng·mL ⁻¹)		CA199/(kU·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	6.35±2.03	4.16±0.91*	38.05±9.46	33.41±7.09*
观察	40	6.53±2.06	3.42±0.95**	38.49±9.59	29.72±5.13**

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4 两组III度及以上不良反应比较

Table 4 Comparison of ADR of III degree and above between two groups

组别	n/例	III度及以上不良反应					
		反应性毛细血管增生症		骨髓抑制		肝损伤	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	40	0	0.00	5	12.50	3	7.50
观察	40	6	15.00*	7	17.50	4	10.00

组别	n/例	III度及以上不良反应							
		感染		消化道不良反应		皮疹		瘙痒	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	40	1	2.50	9	22.50	2	5.00	1	2.50
观察	40	2	5.00	10	25.00	3	7.50	2	5.00

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

药物治疗的主要手段,但是长期使用毒性较高的化疗药物可引起药物蓄积反应,导致患者严重不适,在临床实践中常有一些患者因不良反应或其他原因而停止化疗,导致肿瘤很快出现进展。而靶向治疗在改善胃癌患者预后方面效果有限,因此有必要探寻新的治疗模式。随着免疫检查点的发现,免疫治疗逐渐引起医学界的关注,免疫检查点抑制剂的开发是免疫肿瘤学领域的一个革命性里程碑^[14],目前研究最多的免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂,PD-1抑制剂被证实可增强抗肿瘤免疫应答,并促进免疫介导的肿瘤细胞消除^[15],提高多种恶性肿瘤总生存率^[16]。

卡瑞利珠单抗是我国自主研发的PD-1抑制剂,2019年5月正式获得国家药品监督管理局批准上市,开启了我国肿瘤免疫治疗的新时代。目前已开展卡瑞利珠单抗治疗多种肿瘤的临床试验研究,结果表明卡瑞利珠单抗可提高复发/难治性经典霍奇金淋巴瘤CR率^[17],晚期非小细胞肺癌^[18]和晚期食管鳞状细胞癌^[19]的客观缓解率。本研究结果表明,在常规化疗基础上增加卡瑞利珠单抗治疗可提高治疗总有效率,Xu等^[20]采用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗25例既往治疗无效的胃或胃食管交界癌

患者,客观缓解率为16%,部分缓解率20%,与本研究结果接近。本研究观察组骨髓抑制、肝损伤、消化道不良反应、皮疹、瘙痒III度不良反应率与对照组比较均无明显差异性,说明卡瑞利珠单抗治疗对晚期胃癌毒性可控,安全性较好。但III度及以上反应性毛细血管增生症发生率高于对照组,皮肤毛细血管增生症是卡瑞利珠单抗特有的并发症^[21],目前尚无有效的预防措施,临床需密切观察病灶增长速度 and 变化,破溃时给予云南白药粉外涂或抗生素软膏预防感染。有学者发现卡瑞利珠单抗联合FOLFOX4方案或阿帕替尼治疗,皮肤毛细血管增生症发生率较低^[22]。

CEA是一种从结肠癌和胚胎组织中提取的具有人类胚胎抗原特性的广谱肿瘤标志物,可改变肿瘤微环境,促进黏附分子表达和恶性细胞存活^[23],在多种实体肿瘤中升高,被推荐为恶性肿瘤的生物标志物^[24]。CA19-9由胰腺、胆道导管细胞、胃、结肠、子宫内膜和唾液上皮合成,正常情况下血清中水平很少,在良恶性肿瘤中均可显著增加,参与恶性肿瘤侵袭和转移^[25]。本研究两组治疗后血清CEA、CA19-9水平均下降,而观察组下降更明显,说明卡瑞利珠单抗联合多西他赛、伊立替康和替吉奥

治疗可更有效地降低血清CEA、CA19-9水平,抑制肿瘤进展,缓解病情。观察组治疗后SF-36各项评分和总分均高于对照组,说明卡瑞利珠单抗有助于患者生存质量,可能与卡瑞利珠单抗增强机体抗肿瘤活性,改善患者免疫功能有关。

综上,卡瑞利珠单抗联合化疗方案治疗可提高晚期胃癌治疗疗效,不良反应较低,并能降低血清CEA、CA19-9水平,改善患者生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Strong V E. Progress in gastric cancer [J]. *Updates Surg*, 2018, 70(2): 157-159.
- [2] 王 俊, 王宝成. 晚期胃癌免疫检查点抑制剂治疗的临床研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(11): 1089-1093.
Wang J, Wang B C. Progression in immunotherapy with immune checkpoint inhibitors for advanced gastric cancer [J]. *Chin J Cancer Biother*, 2018, 25(11): 1089-1093.
- [3] Kunkle C, Rosado F G. The role of the programmed death receptor-1/programmed death ligand-1: immunologic checkpoint in human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142(6): 719-720.
- [4] 毛 璐, 鞠侯雨, 任国欣. 程序性细胞死亡受体-1 与其配体信号通路的调控及其在头颈鳞状细胞癌治疗中的研究进展 [J]. *国际口腔医学杂志*, 2018, 45(5): 560-565.
Mao L, Ju H Y, Ren G X. Regulation of programmed death receptor-1 and its ligand signalling pathway and its progress in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Int J Stomatol*, 2018, 45(5): 560-565.
- [5] Nie R C, Zhao C B, Xia X W, et al. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in combination with conventional therapies for advanced solid tumors: a meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 5059079.
- [6] Song Y Q, Wu J Q, Chen X C, et al. A single-arm, multicenter, phase II study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(24): 7363-7369.
- [7] 吴克林, 吴天英, 许 海. 卡瑞利珠单抗联合化疗对老年非小细胞肺癌患者血清细胞角蛋白19片段抗原21-1、基质金属蛋白酶9表达及肿瘤生长转移的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(20): 2830-2833.
Wu K L, Wu T Y, Xu H. The effect of camrelizumab monoclonal antibody combined with chemotherapy on serum CY211, MMP-9 expressions and tumor growth and metastasis in elderly patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Pract Med*, 2020, 36(20): 2830-2833.
- [8] 张 伟, 殷海涛, 周 冲, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗原发性肝癌伴肺转移一例 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2020, 47(8): 510-512.
Zhang W, Yin H T, Zhou C, et al. A case of apatinib mesylate combined with carrelizumab in the treatment of primary liver cancer with lung metastasis [J]. *J Int Oncol*, 2020, 47(8): 510-512.
- [9] Amin M B, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2016.
- [10] Eisenhauer 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.
- [11] Ware J E, Sherbourne C D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection [J]. *Med Care*, 1992, 30(6): 473-483.
- [12] Palmer M. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [J]. *Br J Cancer*, 1982, 45(3): 484-485.
- [13] 陈 平, 吴云林. 胃癌、结肠直肠癌血清标志物在疾病筛查、诊断中的应用新进展 [J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(4): 377-382.
Chen P, Wu Y L. New progress in application of serum markers in screening and diagnosis of gastric cancer and colorectal cancer [J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2019, 18(4): 377-382.
- [14] Darvin P, Toor S M, Sasidharan Nair V, et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(12): 1-11.
- [15] Gordon S R, Maute R L, Dulken B W, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity [J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 495-499.
- [16] Duan J C, Cui L G, Zhao X C, et al. Use of immunotherapy with programmed cell death 1 vs programmed cell death ligand 1 inhibitors in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(3): 375-384.
- [17] Nie J, Wang C M, Liu Y, et al. Addition of low-dose decitabine to anti-PD-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17): 1479-1489.
- [18] Wei Z G, Yang X, Ye X, et al. Camrelizumab combined with microwave ablation improves the objective response rate in advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(7): 1629-1634.
- [19] Zhang B, Qi L, Wang X, et al. Phase II clinical trial using camrelizumab combined with apatinib and chemotherapy as the first-line treatment of advanced esophageal

- squamous cell carcinoma [J]. Cancer Commun (Lond), 2020, 40(12): 711-720.
- [20] Xu J M, Zhang Y, Jia R, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(2): 515-523.
- [21] Chen X L, Ma L Y, Wang X, et al. Reactive capillary hemangiomas: a novel dermatologic toxicity following anti-PD-1 treatment with SHR-1210 [J]. Cancer Biol Med, 2019, 16(1): 173-181.
- [22] 王 锋, 秦叔逵, 方维佳, 等. 抗PD-1单抗 SHR-1210 治疗原发性肝癌引发皮肤毛细血管增生的临床病理报告 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(12): 1066-1072.
- Wang F, Qin S Q, Fang W J, et al. Clinicopathological report of cutaneous capillary endothelial proliferation related with anti-PD-1 monoclonal antibody SHR-1210 in the treatment of primary hepatic carcinoma [J]. Chin Clin Oncol, 2017, 22(12): 1066-1072.
- [23] Hao C, Zhang G Q, Zhang L J. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 162: 213-227.
- [24] Campos-da-Paz M, Dórea J G, Galdino A S, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) and hepatic metastasis in colorectal cancer: update on biomarker for clinical and biotechnological approaches [J]. Recent Pat Biotechnol, 2018, 12(4): 269-279.
- [25] Zhou W H, Yang F, Peng J H, et al. High pretreatment serum CA19-9 level predicts a poor prognosis for patients with stage III colon cancer after curative resection and adjuvant chemotherapy [J]. J Cancer, 2019, 10(16): 3810-3818.

[责任编辑 高 源]