

【循证研究与数据挖掘】

PD-1 抑制剂联合化疗治疗晚期食管鳞状细胞癌有效性与安全性的 Meta 分析

姚海峰¹, 王凤玲², 吴 阳¹, 殷素琴¹, 谢亚萍¹, 章 勇¹, 何 勇^{1*}

1. 池州市人民医院 药剂科, 安徽 池州 247000

2. 合肥市第二人民医院 药剂科, 安徽 合肥 230011

摘要: **目的** 系统评价程序性死亡蛋白-1 (PD-1) 抑制剂联合化疗对比单纯化疗治疗晚期食管鳞状细胞癌的有效性与安全性。**方法** 计算机检索截至 2025 年 4 月, PubMed、Web of Science、EMBASE、Cochrane 图书馆、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data) 中评估 PD-1 抑制剂联合化疗对比单纯化疗治疗晚期食管鳞状细胞癌的随机对照试验 (RCTs)。采用 RevMan 和 Stata 软件计算总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS) 的合并风险比 (HR), 以及客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 和 ≥ 3 级不良事件的相对风险比 (RR)。**结果** 共纳入 15 项 RCTs。与单纯化疗相比, PD-1 抑制剂联合化疗显著改善 OS (HR=0.70, 95% CI: 0.65~0.75, $P<0.000\ 01$)、PFS (HR=0.63, 95% CI: 0.58~0.67, $P<0.000\ 01$)、ORR (RR=1.48, 95% CI: 1.33~1.65, $P<0.000\ 01$) 和 DCR (RR=1.10, 95% CI: 1.07~1.13, $P<0.000\ 01$)。但联合治疗的 ≥ 3 级不良事件发生率更高 (RR=1.06, 95% CI: 1.01~1.10, $P=0.01$)。**结论** 在晚期食管鳞状细胞癌治疗中, PD-1 抑制剂联合化疗较单纯化疗可显著提升生存获益和应答效果, 但会增加严重不良事件。支持将 PD-1 抑制剂联合化疗方案作为一线选择, 但需注意毒性风险的管理。

关键词: 食管鳞状细胞癌; PD-1 抑制剂; 化疗; 随机对照试验; Meta 分析

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)02-0669-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.026

Meta-analysis of efficacy and safety of PD-1 inhibitors in combination with chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma

YAO Haifeng¹, WANG Fengling², WU Yang¹, YIN Suqin¹, XIE Yaping¹, ZHANG Yong¹, HE Yong¹

1. Department of Pharmacy, the People's Hospital of Chizhou, Chizhou 247000, China

2. Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230011, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of PD-1 inhibitor combination chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** A computerized search was performed for randomized controlled trials evaluating PD-1 inhibitors in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for the treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma in PubMed, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wanfang databases until April 2025. RevMan and Stata software were used to calculate the combined risk ratios (Hazard Ratio, HR) for overall survival, progression-free survival, and the relative risk ratios (RR) for objective remission rate, disease control rate, and grade ≥ 3 adverse events. **Results** A total of 15 randomized controlled trials were included. Compared with chemotherapy alone, PD-1 inhibitors combined with chemotherapy significantly improved OS (HR = 0.70, 95% CI: 0.65—0.75, $P<0.000\ 01$), PFS (HR = 0.63, 95% CI: 0.58—0.67, $P<0.000\ 01$), ORR (RR = 1.48, 95% CI: 1.33—1.65, $P<0.000\ 01$), and DCR (RR = 1.10, 95% CI: 1.07—1.13, $P<0.000\ 01$). However, the incidence of grade ≥ 3 AEs was higher with combination therapy (RR = 1.06, 95% CI: 1.01—1.10, $P=0.01$). **Conclusion** In the treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma, the combination of PD-1 inhibitors with chemotherapy significantly enhances survival benefit and response outcome compared with

收稿日期: 2025-11-19

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82003849)

作者简介: 姚海峰 (1987—), 男, 硕士研究生, 副主任药师, 主要从事临床药学、药事管理研究。E-mail: yaohai Feng163@163.com

*通信作者: 何 勇, 主任药师, 硕士生导师, 从事医院药学、药物临床试验研究。E-mail: 398479146@qq.com

chemotherapy alone, but increases serious adverse events. This study supports the use of PD-1 inhibitors in combination with chemotherapy regimens as a first-line option, but attention should be paid to the management of toxicity risks.

Key words: esophageal squamous cell carcinoma; PD-1 inhibitor; chemotherapy; randomized controlled trial; Meta-analysis

食管癌属于全球范围内对人类健康构成严峻威胁的恶性肿瘤类型之一。参照 GLOBOCAN 2020 公布的数据, 食管癌发病率位居全球恶性肿瘤第 7 位, 而其死亡率更是高达第 6 位, 年新发病例约 60.4 万例, 死亡病例达 54.4 万例^[1]。东亚地区食管鳞状细胞癌 (ESCC) 在所有食管癌病例中占比超过 90%, 相较于腺癌, 它呈现出更为强烈的侵袭性以及更加恶劣的预后特征^[2-3]。

晚期 ESCC 患者的治疗面临着极为严峻的诸多挑战。以氟尿嘧啶/铂类为基础的化疗方案 (如顺铂/5-氟尿嘧啶或紫杉醇/顺铂) 长期以来作为一线治疗标准, 其中位无进展生存期 (mPFS) 仅为 4~6 个月, 中位总生存期 (mOS) 不足 12 个月^[4-6]。更令人忧虑的是, 约 60% 的晚期 ESCC 患者在确诊时已失去手术治疗机会, 5 年生存率低于 20%^[3]。传统化疗除疗效有限外, 还伴随显著的血液学毒性 (中性粒细胞减少、血红蛋白降低、血小板降低等) 和胃肠道反应 (腹泻、恶心、呕吐等), 严重影响患者生活和生存质量。

近年来, 以程序性死亡受体-1 (PD-1) 抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂在 ESCC 治疗领域取得了具有革命意义的突破, 包括帕博利珠单抗 (Pembrolizumab)、卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab)、纳武利尤单抗 (Nivolumab)、特瑞普利单抗 (Toripalimab)、信迪利单抗 (Sintilimab)、斯鲁利单抗 (Serplulimab) 和替雷利珠单抗 (Tislelizumab)。通过阻断 PD-1/程序性死亡配体-1 (PD-L1) 信号通路, 可有效解除肿瘤微环境的免疫抑制状态, 恢复 T 细胞的抗肿瘤活性, 进而增强免疫系统针对癌细胞的杀伤效能^[7]。尽管多项 III 期研究已经证实 PD-1 抑制剂联合化疗的生存获益^[8], 但各研究之间在纳入标准、治疗方案以及评估方法等方面都存在异质性^[9], 亟需系统评价提供高级别证据。

基于上述背景, 本研究旨在通过 Meta 分析方法, 全面评估 PD-1 抑制剂联合化疗对比单纯化疗在晚期 ESCC 患者中的有效性与安全性, 以期指导临床实践和后续研究。

1 资料与方法

本系统回顾和荟萃分析是按照系统回顾和荟萃分析的首选报告项目 (PRISMA) 指南^[10]进行的。

本研究在 PROSPERO 平台上注册, 注册号 CRD420250652202。

1.1 检索策略

在 PubMed、Web of Science、EMBASE、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库 (CNKI) 和万方数据库 (Wanfang Data) 中, 采用主题词加自由词的策略系统地检索从数据库建立至 2025 年 4 月 17 日的所有相关研究。英文检索词为: “Pembrolizumab OR Camrelizumab OR Nivolumab OR Toripalimab OR Sintilimab OR Serplulimab OR Tislelizumab” AND “Esophageal squamous cell carcinoma”; 中文检索词: (“帕博利珠单抗”或“卡瑞利珠单抗”或“纳武利尤单抗”或“特瑞普利单抗”或“信迪利单抗”或“斯鲁利单抗”或“替雷利珠单抗”) 和“食管鳞状细胞癌”。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 患者: 晚期或转移性 ESCC 患者 (年龄 ≥ 18 岁); 干预措施: PD-1 抑制剂联合化疗; 对照措施: 单纯化疗; 结局指标: 总生存期 (OS); 无进展生存期 (PFS); 客观缓解率 (ORR); 疾病控制率 (DCR); 不良事件 (AE, ≥ 3 级); 研究类型: 已发表的随机对照试验 (RCTs)

1.2.2 排除标准 本研究的排除标准包括: (1) 研究对象为晚期或转移性 ESCC 患者 (年龄 ≥ 18 岁) 以外的患者; (2) 仅以摘要形式报道, 无法获取全文的文献; (3) 综述, Meta 分析, 指南, 共识, 信件, 回复, 病例报告, 动物实验, 临床前或体外研究。

1.3 文献筛选

将检索到的文献导入 Endnote X21 中, 采用软件自动标记重复文献和人工标记重复文献, 并删除。之后阅读标题和摘要初步筛选符合的原始研究并下载全文, 随后阅读全文, 筛选最终符合该项 Meta 分析的原始研究。文献筛选过程由 2 位研究员独立开展, 完成后交叉检查, 如果存在争议, 由第 3 位研究员协助解决。

1.4 数据提取

制定专门针对本研究的数据提取电子表格, 从纳入的文章中提取了以下信息: (1) 一般信息: 第一作者、出版年份、样本量、受试者的年龄和性别;

- (2) 研究特征: 干预措施、随访时间、结局指标等;
(3) 随机化方案的实施、盲法等。

1.5 偏移风险评估

研究质量由 2 位研究员独立采用 Cochrane 偏倚风险评估工具评估, 从随机序列产生 (选择性偏倚), 分配隐藏 (选择性偏倚), 对研究者和受试者施盲 (实施偏倚), 研究结果盲法评价 (观察偏倚), 结果数据的完成性 (随访偏倚), 选择性报告研究结果 (报告偏倚), 其他偏倚来源 7 个方面评估纳入研究的质量和偏倚风险。每项研究的评价结果分为“高风险”“低风险”或“不明确”。在偏倚风险方面的分歧通过讨论解决, 或者在必要时, 由第 3 人进行仲裁。

1.6 统计分析

本 Meta 分析使用 RevMan 5.3 软件和 Stata MP 16 软件。采用风险比 (HR) 及 95% 置信区间 (CI) 评估 OS、PFS 的效应量, 而 ORR、DCR 和 ≥ 3 级 AEs 则采用相对风险 (RR) 及 95% CI 进行评估。通过 Cochrane Q 检验, I^2 检验确定研究结果间是否存在异质性, 若 $I^2 < 50\%$ 可认为纳入分析的同类研究不具有异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分

析; 若 $I^2 \geq 50\%$, 说明研究结果间存在异质性, 则选择随机效应模型。敏感性分析通过“留一法”逐一移除每个研究, 评估单一研究对整体效应量的影响, 以检验研究结果的稳定性。发表偏倚则通过观察漏斗图的对称性进行评估。

2 结果

2.1 文献筛选流程

检索 6 个数据库共得 4 769 篇文献。自动和手动排除重复文献共 1 888 篇, 对剩余 2 881 篇通过阅读标题和摘要进行初步筛选后, 按照排除标准排除 2 721 篇。剩余 160 篇文章进入阅读全文的复筛环节。最后, 仅 15 篇文章符合纳入标准。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 15 项研究集中发表于 2021—2025 年, 其中有 7 篇英文文献^[11-17]和 8 篇中文文献^[18-25], 纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的偏移风险

对纳入研究的质量进行 Cochrane 风险偏倚评估后发现, 其总体方法学质量良好。具体来看, 6 项研究^[11-13,15-17]采用适当的方法生成随机序列, 评定

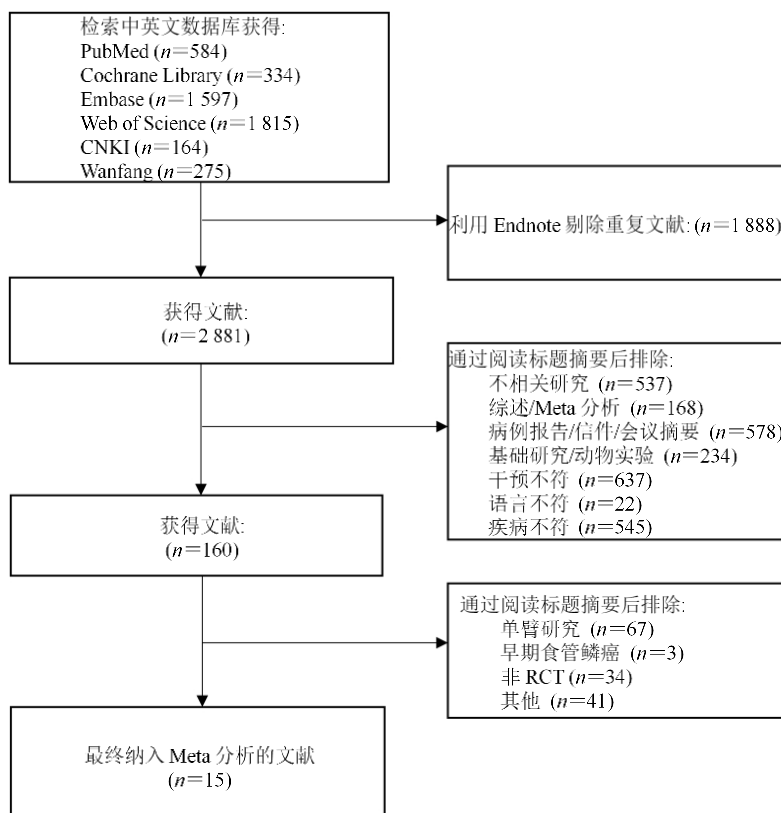


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening and selection

表 1 纳入研究的基本信息

Table 1 Baseline characteristics of included studies

作者	发表年份	n/例	入选患者	研究类型	干预措施	结局指标
Luo, et al ^[11]	2025	596	晚期或转移性 ESCC	phase 3/RCT	卡瑞利珠单抗+化疗	①②③④⑤
Xu, et al ^[12]	2023	649	晚期或转移性 ESCC	phase 3/RCT	替雷利珠单抗+化疗	①②③④⑤
Sun, et al ^[13]	2021	749	晚期或转移性 ESCC	phase 3/RCT	帕博利珠单抗+化疗	①②③④⑤
Kato, et al. ^[14]	2024	645	晚期 ESCC	phase 3/RCT	纳武利尤单抗+化疗	①②③④⑤
Song, et al ^[15]	2023	551	晚期或转移性 ESCC	phase 3/RCT	斯鲁利单抗+化疗	①②③④⑤
Lu, et al ^[16]	2022	659	晚期或转移性 ESCC	phase 3/RCT	信迪利单抗+化疗	①②③④⑤
Wang, et al ^[17]	2022	514	晚期 ESCC	phase 3/RCT	特瑞普利单抗+化疗	①②③④⑤
刘颖等 ^[18]	2025	88	晚期 ESCC	临床对照	信迪利单抗+化疗	③④⑤
张志明等 ^[19]	2024	96	晚期 ESCC	RCT	卡瑞利珠单抗+化疗	③④⑤
杨文倩等 ^[20]	2024	80	中晚期 ESCC	RCT	信迪利单抗+化疗	③④
王刚 ^[21]	2025	102	晚期 ESCC	RCT	信迪利单抗+化疗	③④
王冬苗等 ^[22]	2024	130	晚期 ESCC	RCT	卡瑞利珠单抗+化疗	③④
王娟等 ^[23]	2024	80	晚期 ESCC	RCT	替雷利珠单抗+化疗	③④
秦立东等 ^[24]	2024	100	晚期 ESCC	RCT	卡瑞利珠单抗+化疗	③④
秦雷等 ^[25]	2024	85	晚期 ESCC	RCT	信迪利单抗+化疗	③④

①-OS; ②-PFS; ③-ORR; ④-DCR; ⑤-AE (≥3 级)。

①-OS; ②-PFS; ③-ORR; ④-DCR; ⑤-AE (grade ≥3)。

为“低风险”；其余 9 项研究^[14,18-25]因信息不详，难以判断，评定为“不明确”。在分配隐藏方面，6 项研究^[11-13,15-17]明确使用了适当的方法，评定为“低风险”；1 项研究^[14]相关信息不足，评定为“不明确”；其余 8 项研究^[18-25]未采用合适的方法，评定为“高风险”。在盲法方面，6 项研究^[11-13,15-17]对参与者、研究人员及结果评价均采取了适当的措施，评定为“低风险”；其余 9 项研究^[14,18-25]均未实施盲法，评定为“高风险”。所有 15 项研究^[11-25]均完整报告了结局数据，评定为“低风险”。在其他偏倚方面，5

项研究^[12-13,15-17]报告了组间基线差异较小，且未发现样本量不足、提前终止或资金来源不当等情况，评定为“低风险”；其余 10 项研究^[11,14,18-25]未提供相关信息，评定为“不明确”。见图 2。

2.4 Meta 分析

2.4.1 OS 共 7 项研究^[11-17]报道了 OS，研究间存在较小的异质性 ($I^2=0$, $P=0.68$)，因此使用固定效应模型合并分析。结果显示，相较于单独化疗组，PD-1 抑制剂联合化疗显著降低死亡风险 ($HR=0.70$, 95% CI: $0.65\sim0.75$, $P<0.000\ 01$)。见图 3。

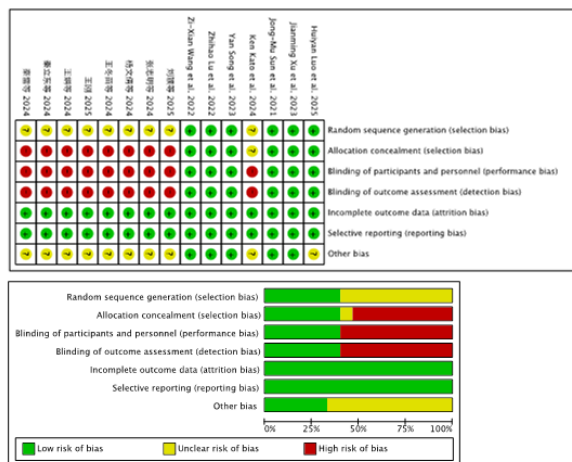


图 2 文献质量评价

Fig. 2 Risk of bias assessment of included studies

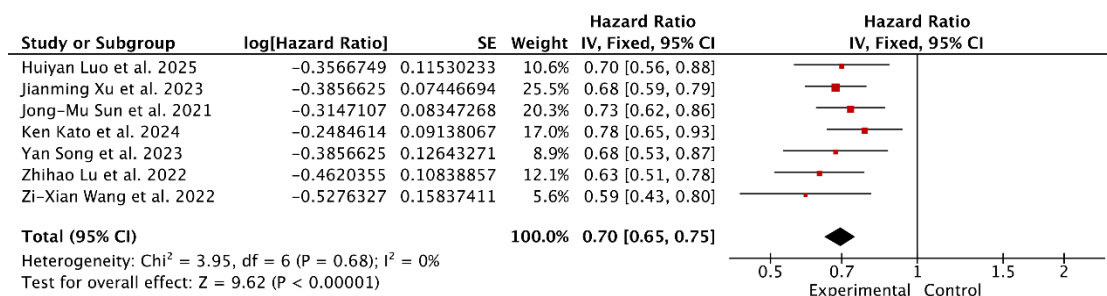


图 3 OS 的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis for OS

2.4.2 PFS 共 7 项研究^[11-17]报道了 PFS, 研究间存在较小的异质性 ($I^2=49\%$, $P=0.07$), 因此使用固定效应模型合并分析。结果显示, 相较于单独化疗组, PD-1 抑制剂联合化疗显示出更好的 PFS ($HR=0.63$, 95% CI: 0.58~0.67, $P<0.000\ 01$)。见图 4。

2.4.3 ORR 共 15 项研究^[11-25]报道了 ORR, 研究间存在较大的异质性 ($I^2=65\%$, $P=0.000\ 3$), 因此使用随机效应模型合并分析。结果显示, 相较于

单独化疗组, PD-1 抑制剂联合化疗显著提高 ORR ($RR=1.48$, 95% CI: 1.33~1.65, $P<0.000\ 01$)。见图 5。

2.4.4 DCR 共 15 项研究^[11-25]报道了 DCR, 研究间存在较小的异质性 ($I^2=44\%$, $P=0.03$), 因此使用固定效应模型合并分析。结果显示, 相较于单独化疗组, PD-1 抑制剂联合化疗能显著提高 DCR ($RR=1.10$, 95% CI: 1.07~1.13, $P<0.000\ 01$)。见图 6。

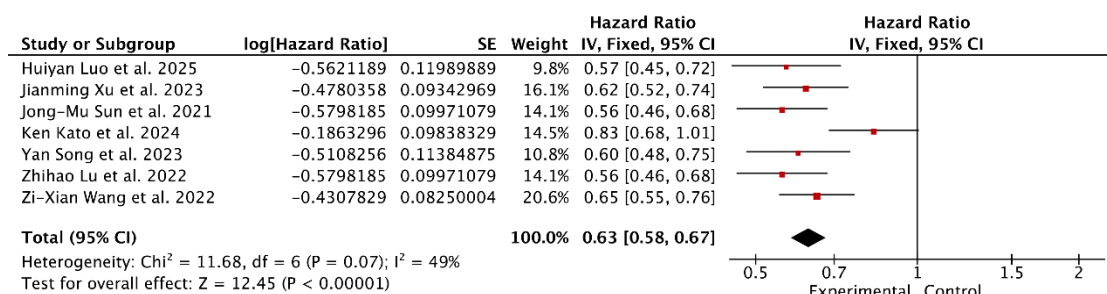


图 4 PFS 的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis for PFS

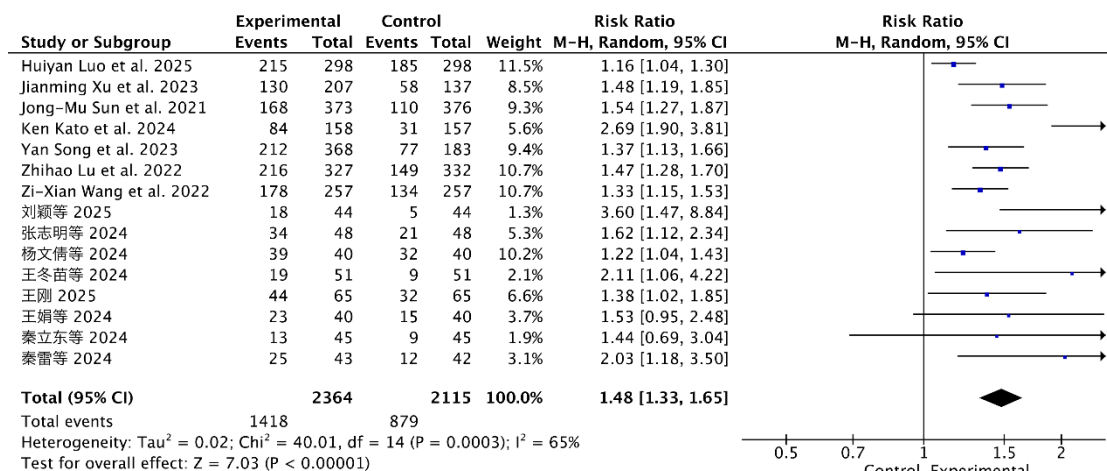


图 5 ORR 的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis for ORR

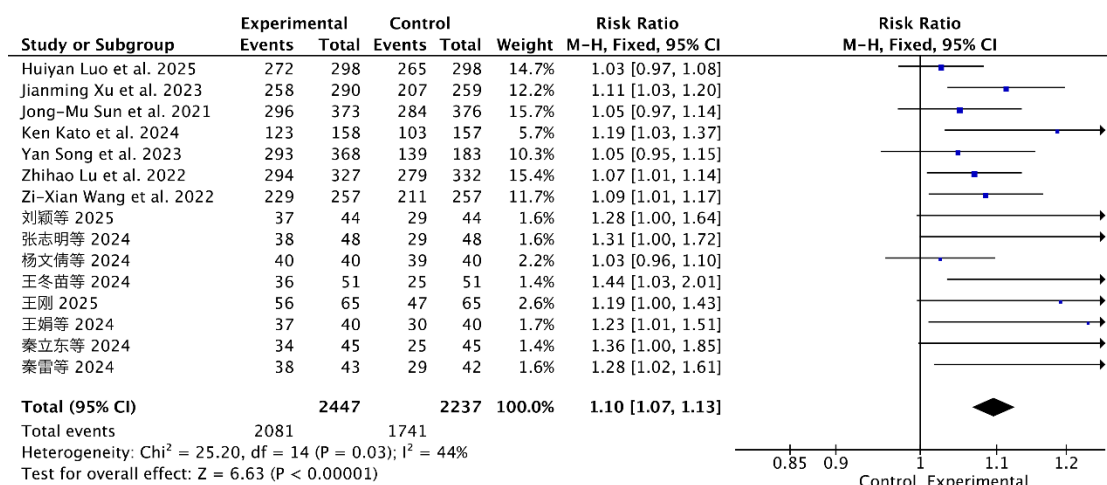


图 6 DCR 的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis for DCR

2.4.5 ≥ 3 AEs 共 9 项研究^[11-19]报道了 ≥ 3 级 AE, 研究间存在较小的异质性 ($I^2=45\%$, $P=0.07$), 因此使用固定效应模型合并分析。结果显示, 相较于

单独化疗组, PD-1 抑制剂联合化疗组患者的不良反应升高, 差异具有统计学意义 ($RR=1.06$, 95% CI: 1.01~1.10, $P=0.01$), 如图 7 所示。

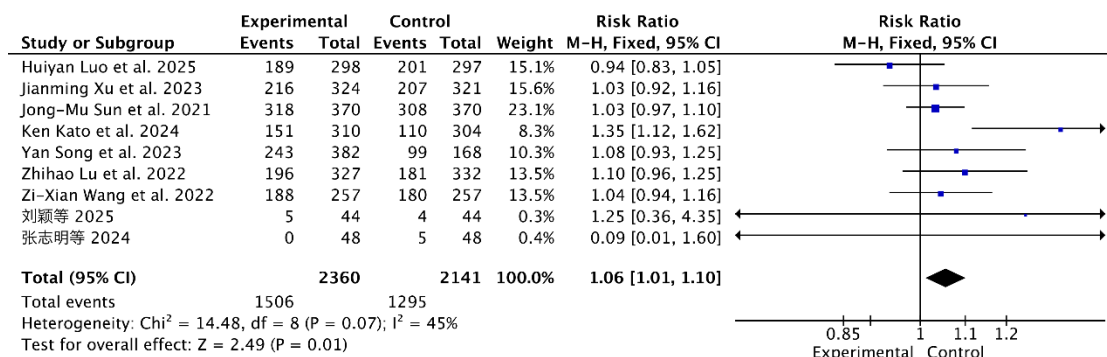


图 7 AEs 的 Meta 分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis for AEs

2.5 敏感性分析和结果

通过从 Meta 分析中单独排除每项研究来进行敏感性分析, 以排除 Meta 分析中单个研究结果的过度表现, 并对主要结局指标的敏感性分析结果进行展示。敏感性分析结果显示所有 Meta 分析结果稳定可靠。

2.6 发表偏倚

采用漏斗图直观的分析发表偏倚, 结果分散且不对称, 因此采取剪补法用于检测和校正发表偏倚, 剪补法表明存在发表偏倚, 填补了 7 项研究以校正漏斗图不对称, 见图 8。调整后的随机效应估计值 (1.27) 低于原始值 (1.48), 但效应仍具有统计学显著性 ($P=0.002$)。发表偏倚高估了效应量,

但调整后的估计值仍支持显著效应, 表明偏倚未改变总体结论, 见表 2。

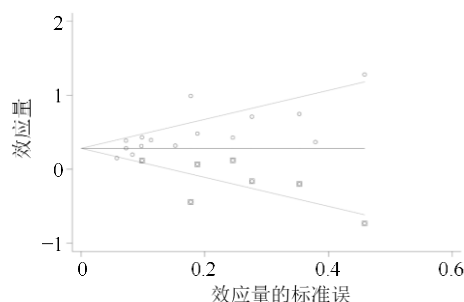


图 8 剪补法的漏斗图

Fig. 8 Funnel plot using trim-and-fill method

表 2 剪补法的结果

Table 2 Results of trim-and-fill analysis

方法	效应量	低 95% CI	高 95% CI	P 值	文献数量
随机效应	1.48	1.33	1.65	0.000	15
随机效应 (剪补法增加 7 篇文献后)	1.27	1.09	1.48	0.002	22

3 讨论

近年来, PD-1 抑制剂在晚期 ESCC 治疗中取得显著进展。帕博利珠单抗作为首个获批用于 ESCC 的 PD-1 抑制剂, 基于 KEYNOTE-181^[26]和 KEYNOTE-590^[13]研究结果, 于 2019 年和 2021 年分别获批用于二线及一线治疗, 由此开启了 ESCC 免疫治疗的新时代。卡瑞利珠单抗是由我国自主研发的 PD-1 抑制剂, ESCORT-1st^[11]研究证实其联合化疗一线治疗可显著提升患者生存状况, 于 2021 年获中国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准用于治疗复发或转移性 ESCC。ATTRACTION-3^[27]研究显示纳武利尤单抗在二线治疗中呈现生存获益, CheckMate 648^[14]研究进一步验证了其一线联合化疗的疗效。特瑞普利单抗的 JUPITER-06^[17]研究、信迪利单抗的 ORIENT-15^[16]研究、斯鲁利单抗和替雷利珠单抗的 RATIONALE-306^[12]研究相继实现突破, 使得这些药物陆续获批用于 ESCC 治疗, 丰富了临床治疗的选择。

3.1 有效性分析

本 Meta 分析结果显示, PD-1 抑制剂联合化疗组在 OS (HR=0.70)、PFS (HR=0.63)、ORR (RR=1.48) 和 DCR (RR=1.10) 等关键疗效指标上均显著优于单纯化疗组。这与 Leone 等^[28] (OS HR=0.71, PFS HR=0.78) 和 Lu 等^[29] (OS HR=0.71, PFS HR=0.74) 的研究结果高度一致, 进一步验证了免疫联合治疗在晚期 ESCC 中的临床价值。另外, 研究显示 PFS 获益更为突出 (HR=0.63), 反映 PD-1 抑制剂通过激活 T 细胞免疫应答, 能够更有效地控制肿瘤早期进展。ORR (RR=1.48) 提升 48%, 表明联合治疗可促使更加深度的肿瘤消退, 为那些不可切除的患者带来了潜在的转化治疗契机。

然而, 不同 PD-1 抑制剂的有效性存在一定差异。对于 OS, 卡瑞利珠单抗组 (HR=0.70)^[11]和替雷利珠单抗组 (HR=0.68)^[12], 这种差异可能与药物自身特性或研究人群特征有关。此外, KEYNOTE-590^[13]亚组分析显示, PD-L1 CPS \geq 10 患者获益更为明显 (HR=0.62), 提示生物标志物筛

选可能进一步优化治疗人群。遗憾的是, 由于纳入研究中的 PD-L1 检测方法和阈值并不统一, 造成无法开展基于生物标志物的亚组分析, 这在一定程度上限制了本研究结果的精准性。

3.2 安全性分析

安全性数据显示, PD-1 抑制剂联合化疗组 \geq 3 级 AEs 发生率显著高于单纯化疗组 (RR=1.06)。这一结果与 Jin^[30]和 Zhu 等^[31]报道的 PD-1 抑制剂单药治疗较化疗更安全的结果形成对比, 说明毒性增加主要源于联合治疗方案的叠加效应。具体分析显示, 血液学毒性 (如中性粒细胞减少、贫血) 和胃肠道反应 (如恶心、呕吐) 为联合治疗中最常见的高级别 AE, 这与传统化疗的毒性谱类似。其次, 免疫相关不良事件 (irAEs) 如肺炎、结肠炎、肝炎、肾炎虽发生率较低 (10%~20%), 但持续时间可能更长且伴随着特异性管理。另外, ESCORT-1st^[11]研究显示卡瑞利珠组出现反应性皮肤毛细血管增生症 (RCCEP) 的情况较为突出, 发生率达到 79.6%, 虽多属 1~2 级, 但依旧影响患者生活质量。在临床实践中有必要组建多学科管理团队, 制定预防性措施 (如糖皮质激素预处理)、早期识别方案和分级处理流程, 实现有效性与安全性的平衡。

3.3 研究局限性

本研究存在以下局限性: 首先, 纳入研究主要来自中国 (14/15), 可能因地域差异 (如 HPV 感染率、遗传背景) 影响结果的普遍适用性。CheckMate 648^[14]全球研究显示亚洲与非亚洲人群 OS 存在差异 (HR: 0.64 vs 0.79), 提示研究结果在非亚洲人群中需谨慎解读。其次, 各研究采用的 PD-L1 检测抗体 (22C3、28-8 或 SP142)、评分系统 (CPS 或 TPS) 和临界值 (1%、10%或未报告) 不统一, 导致无法评估生物标志物的预测价值, 这与 Leone 等^[28]强调的 PD-L1 CPS 重要性形成方法学差距。

此外, 纳入研究随访时间较短 (中位 12~24 个月), 无法评估长期生存获益和迟发性毒性。在 ORIENT-15^[16]研究中, 24 个月 OS 率显示联合组较化疗组更有优势 (23.7% vs 12.8%), 但 5 年生存数

据仍缺乏。最后,治疗方案异质性(如铂类选择、免疫治疗周期数)和评估标准差异(RECIST 1.1 vs iRECIST)可能引入偏倚。

4 结论

PD-1 抑制剂联合化疗可显著改善晚期 ESCC 患者的生存结局,但需警惕毒性增加风险。基于现有证据,建议:1)将 PD-1 抑制剂联合含铂化疗作为 PS 评分 0~1 患者的一线标准治疗;2)治疗前尽可能进行 PD-L1 检测;3)建立 irAEs 多学科管理流程,重点关注肺毒性、肝毒性、肾毒性;4)未来研究更应趋向全球多中心研究,验证亚洲以外人群的疗效,实现精准化、个体化的综合治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Zeng H M, Chen W Q, Zheng R S, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: A pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [4] Liu Y, Ren Z H, Yuan L, et al. Paclitaxel plus cisplatin vs 5-fluorouracil plus cisplatin as first-line treatment for patients with advanced squamous cell esophageal cancer [J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(10): 2345-2350.
- [5] Kies M S, Rosen S T, Tsang T K, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer [J]. Cancer, 1987, 60(9): 2156-2160.
- [6] Zhang W C, Wang P, Pang Q S. Immune checkpoint inhibitors for esophageal squamous cell carcinoma: A narrative review [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(18): 1193.
- [7] Hokamura N, Fukagawa T, Fukushima R, et al. Pembrolizumab plus cisplatin and fluorouracil as induction chemotherapy followed by definitive chemoradiotherapy for patients with cT4 and/or supraclavicular lymph node metastasis (MILym) of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Surg Today, 2024, 54(11): 1410-1413.
- [8] Petrillo A, Smyth E C. Immunotherapy for squamous esophageal cancer: A review [J]. J Pers Med, 2022, 12(6): 862.
- [9] Yang H, Wang K L, Wang T, et al. The combination options and predictive biomarkers of PD-1/PD-L1 inhibitors in esophageal cancer [J]. Front Oncol, 2020, 10: 300.
- [10] Liberati A, Altman D G, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration [J]. Ann Intern Med, 2009, 151(4): W65-W94.
- [11] 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.
- [12] Xu J M, Kato K, Raymond E, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): A global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(5): 483-495.
- [13] 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.
- [14] Kato K, Doki Y, Chau I, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab versus chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CheckMate 648): 29-month follow-up from a randomized, open-label, phase III trial [J]. Cancer Med, 2024, 13(9): e7235.
- [15] 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.
- [16] Lu Z H, Wang J Y, Shu Y Q, 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.
- [17] Wang Z X, Cui C X, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial [J]. Cancer Cell, 2022, 40(3): 277-288.e3.
- [18] 刘颖, 王蕾, 李丽, 等. 信迪利单抗联合紫杉醇+顺铂化疗对老年晚期食管鳞癌患者免疫功能和肿瘤标志物水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2025, 25(5): 910-

- 917, 862.
- Liu Y, Wang L, Li L, et al. Effect of sintilimab combined with paclitaxel + cisplatin chemotherapy on immune function and tumor marker levels in elderly patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. Prog Mod Biomed, 2025, 25(5): 910-917, 862.
- [19] 张志明, 徐明静, 刘茜红, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(6): 1564-1570.
- Zhang Z M, Xu M J, Liu X H, et al. Clinical study on camrelizumab combined with albumin paclitaxel and carboplatin in treatment of advanced esophageal cancer [J]. Drugs Clin, 2024, 39(6): 1564-1570.
- [20] 杨文倩, 杨超. 信迪利单抗联合化疗治疗老年中晚期食管鳞癌的临床效果 [J]. 名医, 2024(10): 138-140.
- Yang W Q, Yang C. Clinical effect of cindilizumab combined with chemotherapy on elderly patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. Renowned Dr, 2024(10): 138-140.
- [21] 王刚. 信迪利单抗联合伊立替康方案治疗晚期食管癌患者的临床观察 [J]. 临床研究, 2025, 33(2): 81-84.
- Wang G. Clinical observation of sintilimab combined with irinotecan in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. Clin Res, 2025, 33(2): 81-84.
- [22] 王冬苗, 范仲英, 税明才. 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗食管鳞状细胞癌的疗效及对血清癌胚抗原、SCC、VEGF 水平和免疫功能的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(13): 1396-1400.
- Wang D M, Fan Z Y, Shui M C. Therapeutic effect of combination chemotherapy with Karelizumab in the treatment of esophageal squamous cell carcinoma and its effects on serum carcinoembryonic antigen, SCC, VEGF levels and immune function [J]. J Clin Exp Med, 2024, 23(13): 1396-1400.
- [23] 王娟, 田宁, 刘超. 替雷利珠单抗联合化疗对晚期食管鳞癌患者免疫功能的影响 [J]. 中国处方药, 2024, 22(6): 113-115.
- Wang J, Tian N, Liu C. Effect of tirelizumab combined with chemotherapy on immune function in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. J China Prescr Drug, 2024, 22(6): 113-115.
- [24] 秦立东, 张凯利, 乔辉, 等. 卡瑞利珠单抗联合标准化疗一线治疗不可手术食管鳞癌的临床效果 [J]. 中外医学研究, 2024, 22(21): 21-24.
- Qin L D, Zhang K L, Qiao H, et al. Clinical effect of carrilizumab combined with standard chemotherapy in first-line treatment of inoperable esophageal squamous cell carcinoma [J]. Chin Foreign Med Res, 2024, 22(21): 21-24.
- [25] 秦雷, 曾平, 汪毅. 信迪利单抗联合 SOX 化疗方案治疗晚期食管癌临床观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(17): 1818-1822.
- Qin L, Zeng P, Wang Y. Observation of the clinical efficacy of Xindilizumab combined with SOX chemotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer [J]. J Clin Exp Med, 2024, 23(17): 1818-1822.
- [26] Kojima T, Shah M A, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(35): 4138-4148.
- [27] Kato K, Cho B C, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(11): 1506-1517.
- [28] Leone A G, Petrelli F, Ghidini A, et al. Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and Meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score [J]. ESMO Open, 2022, 7(1): 100380.
- [29] Lu Y, Wang W K, Wang F. Clinical benefits of PD-1 inhibitors in specific subgroups of patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and Meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1171671.
- [30] Jin Z, Zhao M H. Efficacy and safety profile of PD-1 inhibitors versus chemotherapy in the second-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Immunother, 2023, 46(7): 262-270.
- [31] Zhu X X, Shanzhou Q, Li D Y, et al. PD-1 inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A Meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1195.

[责任编辑 齐静雯]