

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.007

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

颜芳¹, 应明真¹, 陈龙佩¹, 黄静怡², 傅强¹ (1. 海军军医大学附属长海医院 肿瘤科, 上海 200433; 2. 海军军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)

[摘要] **目的:** 观察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(ESCC)的临床疗效及安全性。**方法:** 收集2020年3月至2021年9月长海医院收治的晚期ESCC且有可评价病灶的患者35例, 一线给予帕博利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇及奈达铂治疗, 用药方案为: 第1天, 帕博利珠单抗 200 mg、白蛋白结合型紫杉醇 130 mg/m²、奈达铂 70 mg/m²; 第8天, 白蛋白结合型紫杉醇 130 mg/m²; 每3周重复1次。采用实体瘤客观疗效评价RECIST1.1标准评估疗效, 按NCI-CTC5.0标准评估治疗过程中产生的不良反应。**结果:** 全部35例患者均可评价疗效, 其中完全缓解(CR)4例(11.4%)、部分缓解(PR)21例(60.0%)、疾病稳定(SD)10例(28.6%)、疾病进展(PD)0例, 客观有效率(ORR)为71.4%, 疾病控制率(DCR)为100%, 中位无进展生存期(PFS)为13.4个月。最常见不良反应包括骨髓抑制、甲状腺功能异常、皮疹、发热、关节、肌肉酸痛及脱发, 仅有3例(8.6%)患者发生III级以上不良反应。**结论:** 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本组晚期ESCC的疗效较好, 不良反应患者可耐受, 有待进一步扩大样本进行随机对照临床研究验证。

[关键词] 食管鳞状细胞癌; 帕博利珠单抗; 白蛋白结合型紫杉醇; 奈达铂; 临床疗效; 安全性

[中图分类号] R735.1; R730.5; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)09-0828-06

Efficacy and safety of pembrolizumab plus albumin-bound paclitaxel and nedaplatin as a first-line therapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma

YAN Fang¹, YING Mingzhen¹, CHEN Longpei¹, HUANG Jingyi², FU Qiang¹ (1. Department of Oncology, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. National Key Laboratory of Medical Immunology & Institute of Immunology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy and safety of pembrolizumab plus albumin-bound paclitaxel and nedaplatin as a first-line therapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods:** 35 patients with advanced ESCC and evaluable foci admitted in Changhai Hospital from March 2020 to September 2021 were included in this study. All patients were given pembrolizumab 200 mg and albumin-bound paclitaxel 130 mg/m² on day 1 and 8, and nedaplatin 70 mg/m² on day 1. The treatment was repeated every 21 days. Evaluation of tumor response was performed according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST1.1). Adverse effects were graded using version 5.0 of the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC). **Results:** All 35 patients were available for evaluation, with 4 patients (11.4%) achieving complete response (CR), 21 patients (60.0%) partial response (PR), 10 patients (28.6%) stable disease (SD) and 0 patients progression disease (PD). The objective response rate (ORR) was 71.4%. The disease control rate (DCR) was 100%. The median progression free survival (PFS) was 13.4 months. The main adverse effects include bone marrow suppression, thyroid dysfunction, rash, fever, arthralgia, myalgia and alopecia. Treatment-related adverse events of grade 3 or higher occurred only in 3 patients (8.6%). **Conclusion:** Pembrolizumab plus albumin-bound paclitaxel and nedaplatin as a first-line treatment demonstrated feasible anti-tumor efficacy and manageable safety in patients with advanced ESCC. Randomized trials with expanded samples to evaluate this new combination strategy are warranted.

[Key words] esophageal squamous cell carcinoma (ESCC); pembrolizumab; albumin-bound paclitaxel; nedaplatin; clinical efficacy; safety

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(9): 828-833. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.007]

食管癌是消化道肿瘤中最常见的恶性肿瘤之一, 不同于欧美国家的50%以上病理类型为腺癌, 中国95%以上食管癌病理类型为鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC, 简称食

[作者简介] 颜芳(1982—), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤的基础及临床研究, E-mail: yanfang963@163.com

[通信作者] 傅强, E-mail: fumay71@163.com; 黄静怡, E-mail: huangjy@immunol.org

管鳞癌)^[1-2],且多数患者就诊时即为晚期,一般情况欠佳,对治疗耐受总体较差,长期生存率仍然较低,其治疗仍是个难题。目前,中国ESCC最常用的化疗方案是5-氟尿嘧啶(5-FU)联合顺铂(5-fluorouracil plus cisplatin,FP),但其疗效一般且不良反应较大,因此,亟需更高效的治疗方案。帕博利珠单抗是一种PD-1抑制剂,2018年在中国获批上市,可用于转移性黑色素瘤、晚期非小细胞肺癌等肿瘤的治疗;2020年6月19日获批晚期ESCC的适应证,并有用药慈善计划。III期临床研究KEYNOTE-590结果^[3]显示,相较于单纯化疗,帕博利珠单抗联合化疗能够显著延长患者的PFS(6.2 vs 4.6个月)及OS(10.5 vs 8.0个月),但这一研究结果也不令人满意。白蛋白结合型紫杉醇和奈达铂均为新一代紫杉醇类和铂类化疗药,新近研究显示其对ESCC的治疗更具有优势^[4-5]。据此,本课题组回顾分析了本院2020年3月至2021年9月收治的35例晚期ESCC,一线给予帕博利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇及奈达铂方案治疗,患者疗效及耐受良好,现将分析结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集上海长海医院2020年3月至2021年9月应用帕博利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇及奈达铂(ab-TP)一线治疗晚期ESCC患者资料。纳入标准:(1)有明确的病理组织学诊断为ESCC,且至少有一处可经影像学评估测量的病灶;(2)年龄 ≤ 80 岁;(3)既往未行过化疗或距离术后辅助化疗时间超过6个月;(4)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)PS评分为0~1分;(5)治疗前血常规及肝肾功能基本正常,无化疗禁忌证;(6)至少接受2个疗程的治疗,且完成1次疗效评价。

1.2 治疗方案

帕博利珠单抗200 mg,静脉滴注,第1天给药;白蛋白结合型紫杉醇130 mg/m²,静脉滴注,第1、8天给药;奈达铂70 mg/m²,静脉滴注,第1天给药;21 d为一疗程。用药至疾病进展或毒性不能耐受,最多完成8个疗程;联合治疗疗程结束后疗效达稳定及以上且耐受良好的患者给予帕博利珠单抗维持治疗。常规予以止吐、保肝等支持治疗,每次化疗前后复查血常规及肝肾功能,每疗程监测甲状腺功能及心肌酶谱;若发生骨髓抑制,立即予以G-CSF等支持治疗并允许进行二级预防;若出现4级不良反应则将后面疗程化疗药物剂量减少25%。

1.3 疗效和不良反应评估

所有患者每2个疗程进行影像学检查评估疗效,疗效评估采用实体瘤客观疗效评价(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)1.1版标准,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。客观有效率(objective response rate, ORR)为CR+PR病例占可评价病例的百分数,CR或PR患者需经4疗程后再次复查影像学确认;疾病控制率((disease control rate, DCR)为CR+PR+SD病例占可评价病例的百分数。无进展生存期(progression free survival, PFS)定义为本方案治疗开始至出现疾病进展的时间。治疗过程产生的不良反应按NCI-CTC5.0标准评估。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计软件对数据进行分析。对性别、肿瘤原发部位、转移部位、ECOG评分、是否手术和是否放疗等分类变量用频数进行描述,对于年龄等连续变量用中位数进行描述,采用Kaplan-Meier检验计算中位PFS,采用Log-Rank检验对生存率进行组间比较,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

本研究共纳入35例符合条件的晚期ESCC患者,其中位年龄为64岁(49~76岁);男性28例(80.0%),女性7例(20%);ECOG PS评分,0分为19例(54.3%),1分为16例(45.7%);术后复发转移为16例(45.7%),发现时已经有远处转移19例(54.3%);有放疗史16例(45.7%);11例(31.4%)患者仅有远处淋巴结转移,24例(68.6%)患者有脏器转移。常见的转移部位为肺转移12例(34.3%),肝转移5例(14.3%),骨转移3例(8.6%)。详见表1。

2.2 疗效

35例患者最少联合用药为3个疗程,最多的联合用药为8个疗程,累计完成联合治疗为204个疗程,平均每例患者接受治疗为5.8个疗程。所有患者均可评价客观疗效,其中CR 4例(11.4%)、PR 21例(60.0%)、SD 10例(28.6%)、PD 0例,ORR为71.4%、DCR为100%。随访截止2022年5月15日,中位随访时间10.8个月(3.9~22.0个月)。35例患者中,有18例患者出现PD,11例患者死亡;有7例患者疾病未进展但停用免疫治疗(4例与免疫治疗不良反应相关,3例与新冠疫情和治疗依从性相关)。其中,有2例患者联合治疗后采用局部放疗,有10例患者目前仍然在行帕博利珠单抗维持治疗。有2例CR患者(分别

有远处淋巴结转移和腹膜后淋巴结转移)经手术确认为PR。全组患者中位PFS为13.4个月(95% CI: 12.0~14.8个月)。详见表2及图1。

表1 35例ESCC患者的临床特征

临床特征	例数(n)	占比(%)
性别		
男性	28	80.0
女性	7	20.0
年龄/岁		
<65	18	51.4
≥65	17	48.6
ECOG PS评分		
0	19	54.3
1	16	45.7
肿瘤原发部位		
上段	9	25.7
中段	16	45.7
下段	10	28.6
是否手术		
是	16	45.7
否	19	54.3
是否放疗		
是	16	45.7
否	19	54.3
肿瘤转移部位		
远处淋巴结	11	31.4
肺	12	34.3
肝	5	14.3
骨	3	8.6

表2 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ESCC的疗效

疗效	例数(n)	占比(%)
CR	4	11.4
PR	21	60.0
SD	10	28.6
PD	0	0
ORR	25	71.4
DCR	35	100.0

2.3 不良反应

治疗过程中观察到主要不良反应包括骨髓抑制、甲状腺功能异常(减退/亢进)、皮疹、发热、关节或

肌肉酸痛、肺炎、肝功能异常、白癜风及脱发等。大部分患者不良反应均为I~II级;仅有3例(8.6%)患者发生III级不良反应,分别为1例发生白细胞、中性粒细胞降低,1例血小板降低和1例皮疹;无毒性相关死亡病例。最常见的血液学不良反应为中性粒细胞下降(45.7%)、白细胞降低(40%)和贫血(31.4%),常见非血液学不良反应包括脱发(74.3%)、关节或肌肉酸痛(31.4%)、皮疹(28.6%)、甲状腺功能减退(22.9%)和发热(20%)。

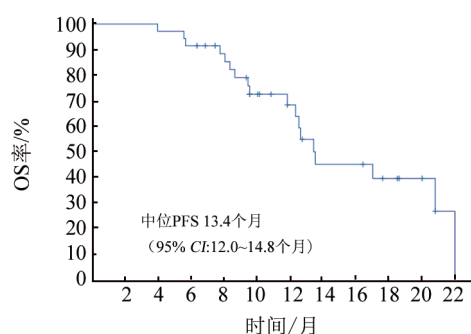


图1 帕博利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇及奈达铂一线治疗晚期ESCC患者的生存曲线

有1例患者在治疗4疗程后发生III级皮疹伴瘙痒,考虑与免疫治疗相关,给予静脉地塞米松及口服泼尼松、依巴斯汀治疗后好转,后续因不良反应永久停用免疫治疗。共有3例患者发生肺炎,其中2例在半年内有放疗史,不能明确与免疫治疗相关,予暂停免疫治疗,行类固醇激素及抗生素治疗好转后再次使用免疫治疗。有7例患者在用药当天出现发热,体温最高达39.3℃,无明显寒颤,经物理降温及补液后恢复。有5例患者出现II级甲状腺功能减退,采用甲状腺素替代治疗。另有2例患者在治疗10个月后出现白癜风,未行特殊治疗。详见表3。

3 讨论

目前化疗仍然是中国晚期ESCC的主要治疗手段,一般以氟尿嘧啶类或紫杉醇类联合铂类(TP)方案为主,但此类方案有效率低且不良反应重,在过去几十年研究进展也较为缓慢^[6-7]。近年来,免疫治疗应用逐渐成熟,特别是临床研究KEYNOTE-181、ATTRITION-3及ESCORT等结果的发布,确立了免疫治疗在晚期ESCC二线治疗的地位^[8-10]。随着研究数据的更新,免疫治疗与其他方案的联合逐渐扩展到一线应用乃至新辅助治疗上的探索^[11-14]。如何对治疗方案进行优化,进一步提高患者的耐受性,改善患者生活质量,目前具有重要的研究意义。

KEYNOTE-590^[15]作为全球首个一线ESCC免疫

治疗领域的III期临床研究, 评估帕博利珠单抗联合化疗(帕博利珠单抗 200 mg 第1天; 5-FU 800 mg/m² 第1~5天, 顺铂 80 mg/m² 第1天; 每21 d重复进行)相较于单纯化疗一线治疗不可切除局部晚期或转移性ESCC的疗效和安全性。该研究结果显示, 免疫联合化疗组的ORR优于单独化疗组(45.0% vs 29.3%), 并且无论PD-L1表达状态如何, 所有入组患者的PFS及

OS均有明显获益(2年PFS率 12% vs 3%, 2年OS率 26% vs 16%)。但不容忽视的是III级以上不良反应率试验组和对照组分别高达71.9%和67.6%, 而中国亚组数据分析显示: 试验组中PS为1分患者高达82.4%, ESCC患者占98%。中国人群试验组的PFS、ORR、OS数据都低于全球的研究结果, 这些数据均提示中国患者采用标准剂量的FP方案疗效欠佳。

表3 帕博利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇及奈达铂治疗晚期ESCC的不良反应[n (%)]

不良反应	I级	II级	III级	IV级	V级	合计(%)
血液学毒性						
白细胞下降	8(22.9)	5(14.3)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	14(40.0)
中性粒细胞下降	9(25.7)	6(17.1)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	16(45.7)
血红蛋白下降	8(22.9)	3(8.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(31.4)
血小板下降	4(11.4)	1(2.9)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	6(17.1)
转氨酶升高	3(8.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.6)
胆红素升高	2(5.7)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.6)
非血液学毒性						
皮疹	6(17.1)	3(8.6)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	10(28.6)
白癜风	2(5.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.7)
发热	3(8.6)	4(11.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(20.0)
甲状腺功能减退	3(8.6)	5(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(22.9)
甲状腺功能亢进	2(5.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.7)
肺炎	1(2.9)	2(5.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.6)
关节/肌肉酸痛	6(17.1)	5(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(31.4)
乏力	2(5.7)	1(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.6)
恶心/呕吐	4(11.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(11.4)
脱发	11(22.6)	15(42.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	26(74.3)

本课题组前期有关ab-TP方案一线治疗晚期ESCC疗效与安全性的研究^[16]结果显示, 31例晚期ESCC患者中, CR为1例(3.2%), PR为20例(64.5%)、SD为9例(29.0%)、PD为1例(3.2%), ORR为67.7%、DCR为96.8%, 中位PFS为9.4个月, III级以上不良反应率低于10%; 该研究结果明显优于既往的TP方案^[17]。因此, 本次研究方案采用帕博利珠单抗联合ab-TP方案, 研究结果显示, 该方案的ORR为71.4%, DCR为100%; 中位随访时间10.8个月, 中位PFS为13.4个月。由于允许骨髓抑制进行二级预防处理, 故III级以上治疗相关的不良反应事件仅为8.6%。常见的不良反应为中性粒细胞下降(45.7%)、白细胞降低(40%)、贫血(31.4%)、关节或肌肉酸痛(31.4%)、皮疹(28.6%)、甲状腺功能减退(22.9%)和发热(20%)。综上分析, 本试验治疗方案的ORR明显优于KEYNOTE-590试验的结果, 且不良反应显著降低, 患者耐受良好。35例患者中CR 4例(11.4%)、

PR 21例(60.0%)、SD 10例(28.6%)、PD 0例, CR比例较本课题组既往单纯采用ab-TP方案化疗有优势, 没有观察到PD患者。进一步对不同亚组患者进行分析, 发现原发肿瘤部位、是否手术及放疗对PFS无明显影响。

与其他三个国产免疫检查点抑制剂联合TP方案的研究相比, 本方案研究结果也有明显优势。ESCORT-1st研究评估了卡瑞利珠单抗联合TP方案(卡瑞利珠单抗 200 mg 第1天; 紫杉醇 175 mg/m² 第1天, 顺铂 75 mg/m² 第1天; 每21 d重复)对比安慰剂联合TP方案用于晚期ESCC一线治疗的有效性和安全性, 结果显示卡瑞利珠单抗联合化疗组患者的ORR更高(72.1% vs 62.1%), 可显著延长患者的中位PFS(6.9 vs 5.6个月)和中位OS(15.3 vs 12.0个月); 安全性方面, 两组中III级以上治疗相关的不良反应事件发生率相当(63.4% vs 67.7%), 其中常见的III级以上治疗相关的不良反应是中性粒细胞计数减少^[18]。

ORIENT-15 研究^[19]是一项比较信迪利单抗联合化疗(顺铂+紫杉醇/5-FU, TP/CF)与安慰剂联合化疗一线治疗不可切除的局部晚期、复发或转移性 ESCC 患者的随机、双盲、国际多中心 III 期临床研究, 该研究结果显示, 所有患者中, 信迪利单抗联合化疗相较于安慰剂联合化疗, 中位 PFS 为 7.2 vs 5.7 个月, 中位 OS 为 16.7 vs 12.5 个月, III 级以上不良反应发生率两组类似 (59.9% vs 54.5%)。另一项 III 期研究 JUPITER-06^[20]评估了特瑞普利单抗联合 TP 方案相比 TP 方案用于晚期或转移性 ESCC 一线治疗的疗效和安全性, 2021 年 ESMO 大会上报告了该研究中期结果, 与安慰剂+化疗相比, 特瑞普利单抗联合化疗的中位 PFS 分别为 5.7 和 5.5 个月, 中位 OS 分别为 17.0 和 11.0 个月。JUPITER-06 与 ESCORT-1st 的研究设计非常相似, 入组人群都是中国 ESCC 人群, 联合的化疗方案都是 TP 方案, 转移性患者所占的比例相近, 两个研究取得了相近的 PFS 和 OS 结果, 均证实免疫联合 TP 方案的疗效较联合 FP 方案更好, 且安全性和耐受性良好。目前已经报道的 ESCC III 期研究中, 免疫检查点抑制剂联合化疗组取得了最长的中位 OS 为 17.0 个月, 而 TP 化疗组的 OS 为 11.0 个月, 这也与该化疗方案在既往其他研究的疗效结果相符。本研究表明, 帕博利珠单抗联合 ab-TP 方案的 ORR 高达 71.4%, 中位 PFS 为 13.4 个月, 目前 OS 数据不成熟; ORR 与 ESCORT-1st 结果 (72.1%) 相近, 但 III 级以上治疗相关的不良反应仅为 8.6%, 不良反应数据及 PFS 数据明显优于目前已报道的这 4 项 III 期临床研究结果。这样好的研究结果可能与本组中患者 PS 评分较好 (0 分占 54.3%)、仅 31.3% 的患者有远处淋巴结转移、白蛋白结合紫杉醇采用每周给药以及奈达铂剂量降低有关。

本研究首次分析了帕博利珠单抗联合 ab-TP 方案一线治疗晚期 ESCC 的疗效及安全性, 结果与其他研究比较, 本研究有明显的优势, 且安全性较好。但本次研究为回顾性研究, 样本量少、随访时间较短、目前 OS 数据不成熟, 影响了研究结果的效力, 有待今后进一步开展大样本的前瞻性随机对照研究进行确认。

[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. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9. DOI:10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [3] KATO K, SUN J M, SHAH M A, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(suppl 4): S1192-S1193. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2298.
- [4] WANG H Y, YAO Z H, TANG H, *et al.* Weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel in combination with cisplatin versus weekly solvent-based paclitaxel plus cisplatin as first-line therapy in Chinese patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5663-5669[2022-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27713635/>. DOI: 10.2147/OTT.S108580.
- [5] ZHANG F, WANG Y, WANG Z Q, *et al.* Efficacy and safety of cisplatin-based versus nedaplatin-based regimens for the treatment of metastatic/recurrent and advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(2): 1-8. DOI:10.1111/dote.12490.
- [6] HIRANO H, KATO K. Systemic treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: chemotherapy, molecular-targeting therapy and immunotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(5):412-420. DOI: 10.1093/jjco/hyz034.
- [7] MURO K, LORDICK F, TSUSHIMA T, *et al.* Pan-asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(1):34-43. DOI: 10.1093/annonc/mdy498.
- [8] KOJIMA T, SHAH M A, MURO K, *et al.* Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 4138-4148[2022-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026938/>. DOI: 10.1200/JCO.20.01888.
- [9] KATO K, CHO B C, TAKAHASHI M, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced esophageal 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6.
- [10] HUANG J, XU J M, CHEN Y, *et al.* Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 832-842. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30110-8.
- [11] YAMAMOTO S, KATO K. Pembrolizumab for the treatment of esophageal cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(10): 1143-1150. DOI:10.1080/14712598.2020.1792881.
- [12] HARADA K, YAMAMOTO S, KATO K. Pembrolizumab for the treatment of advanced esophageal cancer[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(18): 2311-2319. DOI:10.2217/fon-2022-0108.
- [13] JIN Z X, SHEN J F, WANG C G, *et al.* Narrative review of pembrolizumab for the treatment of esophageal cancer: evidence and outlook[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(14): 1189[2022-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34430630/>. DOI: 10.21037/atm-21-2804.
- [14] LIU J, YANG Y, LIU Z C, *et al.* Multicenter, single-arm, phase II

- trial of camrelizumab and chemotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e004291[2022-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35338088/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-004291.
- [15] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01234-4.
- [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. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.08.011.
- [17] CHEN Y, YE J J, ZHU Z F, *et al.* Comparing paclitaxel plus fluorouracil versus cisplatin plus fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: a randomized, multicenter, phase III clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(20): 1695-1703. DOI:10.1200/JCO.18.02122.
- [18] 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. DOI:10.1001/jama.2021.12836.
- [19] 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/OL]. *BMJ*, 2022, 377: e068714[2022-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35440464/>. DOI:10.1136/bmj-2021-068714.
- [20] 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/OL]. *Cancer Cell*, 2022, 40(3): 277-288. e3[2022-03-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35245446/>. DOI:10.1016/j.ccell.2022.02.007.

[收稿日期] 2022-05-20

[修回日期] 2022-06-15

[本文编辑] 向正华, 沈志超