

卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和顺铂一线治疗晚期食管癌的疗效及对外周血 PD-1、PD-L1 的影响[△]

黄慧*, 龙亚辉, 谭玲霞, 税明才[#] (重庆市开州区人民医院肿瘤科, 重庆 405400)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0444-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.013

摘要 目的:探讨卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和顺铂一线治疗晚期食管癌的疗效及对外周血程序性死亡受体 1(PD-1)、程序性死亡受体配体 1(PD-L1)的影响。方法:选取 2019 年 7 月至 2020 年 10 月该院收治的晚期食管癌患者 80 例作为研究对象进行前瞻性研究,按照随机数字表法按 1:1 比例分为观察组、对照组,各 40 例。对照组患者采用白蛋白紫杉醇、顺铂治疗,观察组患者采用卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇、顺铂治疗。比较两组患者的疗效,治疗前后肿瘤标志物[鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)和癌胚抗原(CEA)]、免疫功能指标[T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)、树突状细胞(DC)和 DC/单核巨噬细胞(PBMC)]和血清 PD-1、PD-L1 水平,生活质量核心量表(QLQ-C30)评分及治疗期间不良反应发生情况,随访 1 年统计两组患者的生存情况。结果:观察组患者的疾病控制率为 77.50%(31/40),较对照组(55.00%,22/40)明显更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者血清 CA19-9、CEA、CYFRA21-1 和 SCC-Ag 水平较对照组明显更低,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、DC 和 DC/PBMC 水平较对照组明显更高,血清 PD-1、PD-L1 水平较对照组明显更低,QLQ-C30 评分较对照组明显更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者的生存率为 89.47%(34/38),明显高于对照组的 70.27%(26/37),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和顺铂一线治疗晚期食管癌患者的效果显著,可有效调节血清 PD-1、PD-L1 的表达,提高免疫功能及生活质量,降低肿瘤标志物水平,且安全性高,生存期更长。

关键词 卡瑞利珠单抗;食管癌;白蛋白紫杉醇;晚期;顺铂;程序性死亡受体 1;程序性死亡受体配体 1

Efficacy of Carrelizumab Combined with Albumin Paclitaxel and Cisplatin in the First-Line Treatment of Patients with Advanced Esophageal Cancer and Effects on Peripheral Blood PD-1 and PD-L1[△]

HUANG Hui, LONG Yahui, TAN Lingxia, SHUI Mingcai (Dept. of Oncology, People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of carrelizumab combined with albumin paclitaxel and cisplatin in the first-line treatment of patients with advanced esophageal cancer and effects on peripheral blood programmed death receptor 1 (PD-1) and programmed death receptor ligand 1 (PD-L1). **METHODS:** Eighty patients with advanced esophageal cancer admitted to the hospital from Jul. 2019 to Oct. 2020 were extracted to be divided into the observation group and the control group at the ratio of 1:1 according to the random number table method, with 40 cases in each group. The control group was treated with albumin paclitaxel and cisplatin, while the observation group received carrelizumab combined with albumin paclitaxel and cisplatin. The efficacy and levels of tumor markers [squamous cell carcinoma-associated antigen (SCC-Ag), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA)], immune function indicators [T cell subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺), dendritic cells (DC), DC/mononuclear macrophages (PBMC)], serum PD-1, PD-L1, the core quality of life scale (QLQ-C30) score before and after treatment and the incidence of adverse reactions during treatment were compared between two groups. The survival of patients in both groups was counted at 1 year of follow-up. **RESULTS:** The disease control rate of the observation group was 77.50% (31/40), significantly higher than 55.00% (22/40) of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CA19-9, CEA, CYFRA21-1 and SCC-Ag in the observation group were lower than those in the control

△ 基金项目:重庆市卫生计生委医学科研计划面上项目(No. 2019MSXM0350146)

* 主治医师,硕士。研究方向:肿瘤内科治疗。E-mail:huanghui88012@163.com

通信作者:副主任医师。研究方向:肿瘤放射治疗学。E-mail:1203687196@qq.com

group, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, DC and DC/PBMC in the observation group were higher than those in the control group, the serum levels of PD-1 and PD-L1 in the observation group were lower than those in the control group, the QLQ-C30 score of the observation group was lower than that of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P > 0.05$). The survival rate of the observation group was 89.47% (34/38), higher than 70.27% (26/37) of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of carrelizumab combined with albumin paclitaxel and cisplatin in the first-line treatment of patients with advanced esophageal cancer is significant, which can effectively regulate the expression of serum PD-1 and PD-L1, improve the immune function and quality of life, reduce the levels of tumor markers, with higher safety and longer survival time.

KEYWORDS Carrelizumab; Esophageal cancer; Albumin paclitaxel; Advanced; Cisplatin; Programmed death receptor 1; Programmed death receptor ligand 1

食管癌为消化道常见恶性肿瘤,发病率、病死率居恶性肿瘤第7、6位,近年来随着人们饮食习惯的改变,其发病率逐渐升高,严重威胁人们的身体健康^[1-2]。食管癌恶性程度较高,发病隐匿,早期无明显特异性症状,多数患者初次确诊时已处于晚期^[3-4]。含紫杉醇、顺铂的化疗方案为晚期食管癌的重要治疗方案,疗效确切,随之化疗药的更新换代,新型的白蛋白紫杉醇不仅具有紫杉醇活性成分,还增加了分散及转载成分白蛋白,联合顺铂可进一步提高疗效,但临床应用结果显示患者生活质量并未得到明显改善,因此仍需优化治疗方案^[5-6]。近年来,随着医疗技术的发展,免疫治疗逐渐应用于恶性肿瘤的治疗中,靶向作用于免疫调节检查点程序性死亡蛋白1(PD-1)/程序性死亡受体配体1(PD-L1)通路的方式被用于各种恶性肿瘤中,均取得了良好效果^[7-8]。卡瑞利珠单抗为我国研制的具有高亲和力、选择性的单克隆抗体,可靶向结合PD-1,阻断其与PD-L1结合,促使机体免疫功能改善,提高抗肿瘤效果,在膀胱癌、黑色素瘤等疾病中的应用证实了其治疗效果,但在食管癌中的研究较少^[9]。基于

此,本研究探讨了卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和顺铂方案对晚期食管癌的治疗效果,以期为临床治疗提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究经医学伦理委员会审核,选取2019年7月至2020年10月我院收治的晚期食管癌患者80例作为研究对象进行前瞻性研究。纳入标准:均符合食管癌的诊断标准^[10],并经病理组织检查确诊;临床分期为Ⅲb—Ⅳ期;预计生存期≥3个月;卡诺夫斯凯计分(KPS) > 60分;意识、精神正常,可良好配合临床治疗、检查;均知情本研究,签署同意书。排除标准:合并重要器官功能障碍者;血液、免疫系统疾病者;合并其他恶性肿瘤者;既往有放疗治疗史者;精神异常、认知功能障碍者;对本研究所用药物存在使用禁忌证者。按照随机数字表法按1:1比例分为观察组、对照组,各40例。两组患者在年龄、性别、体重指数、临床分期、肿瘤部位和美国东部肿瘤协作组(ECOG)等方面具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups

项目	观察组(n=40)	对照组(n=40)	χ^2	P
性别(男性/女性)/例	19/21	17/23	0.202	0.653
年龄/[范围($\bar{x} \pm s$),岁]	45~71 (58.95±5.41)	43~70 (59.87±5.02)	0.788	0.433
体质量指数/[范围($\bar{x} \pm s$),kg/m ²]	18.6~27.4 (22.96±1.62)	18.4~27.1 (23.11±1.47)	0.434	0.666
临床分期/例(%)				
Ⅲb期	22 (55.00)	20 (50.00)	0.201	0.654
Ⅳ期	18 (45.00)	20 (50.00)		
肿瘤部位/例(%)				
颈段	6 (15.00)	5 (12.50)	0.233	0.972
胸上段	8 (20.00)	7 (17.50)		
胸中段	15 (37.50)	16 (40.00)		
胸下段	11 (27.50)	12 (30.00)		
ECOG评分/[范围($\bar{x} \pm s$),分]	0~2 (1.05±0.28)	0~2 (1.02±0.31)	0.454	0.651

1.2 方法

对照组患者采用注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(规格:100 mg)220 mg/m²,静脉滴注,第1日;注射用顺铂(规格:20 mg)25 mg/m²,静脉滴注,第1—3日;21 d为1个周期,治疗2个周期。观察组患者在对照组的基础上给予注射用卡瑞利珠单抗(规格:200 mg)200 mg,静脉滴注,第1日;21 d为1个周期,治疗2个周期。

1.3 观察指标

(1)比较两组患者治疗前后肿瘤标志物[鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)、糖类抗原19-9(CA19-9)、细胞角质蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)和癌胚抗原(CEA)]水平。取晨起空腹静脉血约4 mL,离心(3 500 r/min,离心半径8 cm)15 min,分离,取血清,采用BS-220型全自动生化分析仪以电化学发光法测定血清CA19-9、CEA和CYFRA21-1水平,采用

Abbott IMX 型免疫发光分析仪以化学发光免疫分析法测定血清 SCC-Ag 水平。(2) 比较两组患者治疗前后免疫功能指标 [T 细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺)、树突突细胞 (DC) 和 DC/单核巨噬细胞 (PBMC)] 水平。取晨起空腹静脉血约 4 mL, 采用 BD-FACSCalibur 型流式细胞分析仪测定 T 细胞亚群、DC 和 DC/PBMC 水平。(3) 比较两组患者治疗前后血清 PD-1、PD-L1 水平。取晨起空腹静脉血约 4 mL, 离心 (3 500 r/min, 离心半径 8 cm) 15 min, 分离, 取血清, 采用酶联免疫吸附法测定血清 PD-1、PD-L1 水平, 试剂盒购自上海酶联生物公司。(4) 比较两组患者治疗前后的生活质量, 采用生活质量核心量表 (QLQ-C30) 评估, 分值为 28~112 分, 得分与生活质量成反比。(5) 比较两组患者治疗期间不良反应发生率。(6) 随访 1 年, 统计两组患者的生存情况。

1.4 疗效评定标准

参照《实体瘤疗效评价标准简介》^[11] 评定疗效, 完全缓解: 影像学检查显示病灶消失, 并维持 4 周以上; 部分缓解: 影像学检查显示肿瘤缩小 $\geq 30\%$, 并维持 4 周以上; 病灶稳定: 影像学检查显示肿瘤缩小 $< 30\%$ 或增大 $< 20\%$; 病灶进展: 影像学检查显示肿瘤增大 $\geq 20\%$ 。完全缓解率、部分缓解率和病灶稳定率之和为总疾病控制率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据, 疗效等计数资料以率 (%) 描述, 采用 χ^2 检验; 肿瘤标志物水平、免疫功能指标、血清 PD-1、PD-L1 水平和 QLQ-C30 评分等计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 组内对比采用配对 t 检验; 均采用双侧检验,

$\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组患者的疾病控制率为 77.50% (31/40), 较对照组 (55.00%, 22/40) 明显更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	完全缓解	部分缓解	病灶稳定	病灶进展	疾病控制
观察组 (n=40)	0 (0)	14 (35.00)	17 (42.50)	9 (22.50)	31 (77.50)
对照组 (n=40)	0 (0)	9 (22.50)	13 (32.50)	18 (45.00)	22 (55.00)
χ^2	—	1.526	0.853	4.528	4.528
P	—	0.217	0.356	0.033	0.033

2.2 肿瘤标志物水平

治疗前, 两组患者血清 CA19-9、CEA、CYFRA21-1 和 SCC-Ag 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者血清 CA19-9、CEA、CYFRA21-1 和 SCC-Ag 水平均较治疗前降低, 且观察组患者较对照组更低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 免疫功能指标

治疗前, 两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、DC 和 DC/PBMC 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、DC 和 DC/PBMC 水平较治疗前升高, 且较对照组治疗后更高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组治疗前后上述指标水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 3 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of levels of tumor markers between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	CA19-9/(ku/L)		CEA/($\mu\text{g/L}$)		CYFRA21-1/($\mu\text{g/L}$)		SCC-Ag/($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=40)	9.29±2.08	5.36±0.92 ^a	17.59±2.18	9.39±1.53 ^a	8.97±1.94	4.33±0.89 ^a	8.74±1.87	4.27±0.73 ^a
对照组 (n=40)	9.14±1.97	6.55±1.06 ^a	18.37±2.25	10.48±1.95 ^a	9.13±2.07	5.02±1.26 ^a	8.96±1.69	4.99±0.95 ^a
t	0.331	5.362	1.575	2.781	0.357	2.829	0.552	3.801
P	0.741	<0.001	0.119	0.007	0.722	0.006	0.583	<0.001

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$

Note: vs. the same group before treatment, ^a $P < 0.05$

表 4 两组患者治疗前后免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of immune function indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		DC/($\times 10^6/\text{L}$)		(DC/PBMC)/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=40)	54.75±5.24	59.71±6.09 ^a	35.93±4.58	38.87±5.14 ^a	1.19±0.28	1.48±0.33 ^a	12.85±1.72	14.32±1.98 ^a	0.58±0.09	0.64±0.11 ^a
对照组 (n=40)	56.09±5.91	56.87±5.18	34.17±4.93	35.74±6.06	1.23±0.32	1.25±0.29	12.42±2.26	12.29±1.61	0.56±0.07	0.57±0.09
t	1.073	2.247	1.654	2.491	0.595	3.311	0.958	5.031	1.109	3.115
P	0.287	0.028	0.102	0.015	0.554	0.001	0.341	<0.001	0.271	0.003

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$

Note: vs. the same group before treatment, ^a $P < 0.05$

2.4 血清 PD-1、PD-L1 水平

治疗前, 两组患者血清 PD-1、PD-L1 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者血清 PD-1、PD-L1 水平均较治疗前降低, 且观察组患者较对照组更低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.5 QLQ-C30 评分

治疗前, 两组患者 QLQ-C30 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者 QLQ-C30 评分均较治疗前降低, 且观察组患者较对照组更低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 5 两组患者治疗前后血清 PD-1、PD-L1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

Tab 5 Comparison of serum levels of PD-1 and PD-L1 between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

组别	PD-1		PD-L1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=40)	284.19±26.91	228.49±17.92 ^a	345.98±38.97	289.78±25.73 ^a
对照组 (n=40)	290.48±29.74	259.65±21.26 ^a	353.28±34.38	311.46±28.95 ^a
t	0.992	7.088	0.888	3.540
P	0.324	<0.001	0.377	0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05

Note: vs. the same group before treatment, ^aP<0.05

2.6 不良反应发生情况

两组患者胃肠道反应、皮疹、肝功能受损、白细胞减少、血

表 7 两组患者不良反应发生情况比较

Tab 7 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups

不良反应	观察组 (n=40)						对照组 (n=40)						χ^2	P
	I级/例	II级/例	III级/例	IV级/例	合计/例	总发生率/%	I级/例	II级/例	III级/例	IV级/例	合计/例	总发生率/%		
胃肠道反应	9	4	2	0	15	37.50	7	3	3	0	13	32.50	0.220	0.639
皮疹	7	3	1	0	11	27.50	5	4	1	0	10	25.00	0.065	0.799
肝功能受损	8	2	0	0	10	25.00	6	1	0	0	7	17.50	0.672	0.412
白细胞减少	7	5	0	0	12	30.00	6	6	2	0	14	35.00	0.228	0.633
血小板减少	3	1	0	0	4	10.00	5	2	0	0	7	17.50	0.949	0.330
红细胞减少	5	2	0	0	7	17.50	4	1	1	0	6	15.00	0.092	0.762

注:表中 χ^2 、P为观察组和对照组各项不良反应总发生率的比较

Note: χ^2 and P in the table are the comparison of the total incidence of various adverse reactions between the observation group and the control group

2.7 生存情况

随访 1 年,观察组脱落 2 例,对照组脱落 3 例。观察组患者的生存率为 89.47% (34/38),明显高于对照组的 70.27% (26/37),差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.127, P = 0.042$),见图 1。

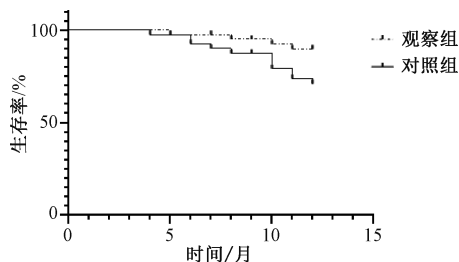


图 1 两组患者生存情况比较

Fig 1 Comparison of survival between two groups

3 讨论

食管癌的发病率较高,预后效果较差,5 年生存率约为 14%,严重威胁人们的身体健康^[12]。晚期食管癌患者已错失手术治疗时机,只能采用化疗的方式控制病情进展,延长生存时间。

紫杉醇、顺铂的化疗方案为治疗晚期食管癌的常用方式。顺铂为细胞周期药物,可对细胞周期各时相产生影响,通过与 DNA 链上碱基结合,破坏其功能,抑制细胞复制,发挥抗肿瘤效果,且与常规抗肿瘤药联合应用不会产生交叉耐药性,因此作为抗肿瘤基础药物;紫杉醇可影响肿瘤细胞有丝分裂,可通过形成稳定、无功能微管,抑制微管解聚,使恶性肿瘤细胞分裂停滞于 G₂ 期或 M 期,进而发挥抗肿瘤效果^[13-14]。但紫杉醇药物本身缺乏肿瘤组织靶向性,导致局部肿瘤组织药物浓度较低,可能损伤其他器官、组织,引发不良反应^[15]。新型紫杉醇类药物白蛋白紫杉醇通过纳米技术将白蛋白与紫杉醇结合,不

表 6 两组患者治疗前后 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

Tab 6 Comparison of QLQ-C30 scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	QLQ-C30 评分	
	治疗前	治疗后
观察组 (n=40)	92.56±7.09	68.79±4.23 ^a
对照组 (n=40)	90.89±7.78	71.85±5.18 ^a
t	1.003	2.894
P	0.319	0.005

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05

Note: vs. the same group before treatment, ^aP<0.05

小板减少和红细胞减少等不良不良反应发生率比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 7。

仅具有紫杉醇活性成分,还通过肿瘤组织分泌的窖蛋白、GP60 和酸性分泌蛋白为介导,使药物具有靶向性,有助于药物在肿瘤部位聚集,提升肿瘤细胞对药物的摄取率;此外,其还能减少紫杉醇造成的过敏反应,可溶性良好,用药前无需采用抗组胺药,应用便捷^[16]。临床实际应用结果显示,白蛋白紫杉醇虽可延长患者生存时间,但化疗药在杀伤肿瘤细胞的同时,也损伤了正常组织细胞,使免疫功能降低,导致生活质量降低。近年来,晚期恶性肿瘤的治疗从化疗、靶向治疗逐渐迈入免疫治疗时代。有研究结果指出,晚期肺癌患者采用针对 PD-1/PD-L1 的免疫治疗可显著提高 5 年生存率^[17]。Zhou 等^[18]的研究结果指出,肺癌患者在化疗基础上应用卡瑞利珠单抗治疗的无进展生存期、中位生存期显著延长。基于此,本研究在白蛋白紫杉醇、顺铂化疗方案的基础上应用卡瑞利珠单抗,结果显示,观察组患者的疾病控制率 (77.50%) 较对照组 (55.00%) 高,观察组患者治疗后的 QLQ-C30 评分较对照组低;两组患者的不良反应发生率相近,且不良反应多为 I—II 级,亦证实了卡瑞利珠单抗治疗的有效性及其安全性。研究结果指出,PD-1/PD-L1 可在自然杀伤细胞、T 细胞和 B 细胞中表达,通过激活 PD-1 通路抑制淋巴细胞增殖、活化,导致机体免疫功能降低,因此,抑制 PD-1 通路激活,可修复免疫细胞功能,增强免疫应答能力^[19]。卡瑞利珠单抗可通过靶向结合 PD-1,阻断其与 PD-L1 结合,解除机体免疫抑制作用,诱导 T 细胞活化,进而提高机体杀灭肿瘤细胞的能力,发挥抗肿瘤作用,改善患者生活质量^[20]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的血清 PD-1、PD-L1 水平较对照组低,证实了卡瑞利珠单抗的抗 PD-1 作用,其可通过抑制 PD-1/PD-L1 通路的表达提高治疗效果。

本研究进一步探究了卡瑞利珠单抗对晚期食管癌患者免疫功能的影响,分析了 T 细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/

CD8⁺)和DC/DC/PBMC的变化。DC为专职抗原递呈细胞,可触发初次免疫应答,在控制肿瘤发生、发展方面具有重要作用;但DC分化成熟缺陷时可导致DC/PBMC显著降低,致使恶性细胞更易发生免疫失效^[21]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、DC和DC/PBMC水平较对照组更高,进一步证实卡瑞利珠单抗可改善晚期食管癌患者的免疫功能。肿瘤标志物由肿瘤细胞或肿瘤与宿主相互作用产生,可为肿瘤早期诊断、疗效评估和预后预测等提供参考^[22]。CA19-9、CEA、CYFRA21-1和SCC-Ag均为食管癌常见肿瘤标志物。本研究中,观察组患者治疗后的血清CA19-9、CEA、CYFRA21-1和SCC-Ag水平较对照组更低,提示卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和顺铂治疗方案可降低食管癌患者肿瘤标志物水平,延缓病情进展。这可能是由于卡瑞利珠单抗通过提高机体免疫功能,增加抗肿瘤效果,进而降低肿瘤标志物水平。此外,本研究还发现,观察组患者1年生存率(89.47%)高于对照组(70.27%),说明观察组方案对延长晚期食管癌患者的生存时间具有重要作用。但本研究样本量较小,所得结论的客观性仍需继续探讨。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和顺铂一线治疗晚期食管癌安全有效,可通过调节血清PD-1、PD-L1表达,提高患者免疫功能及生活质量,降低肿瘤标志物水平,发挥抗肿瘤效果。

参考文献

[1] 李变云,付方现,王振海,等. 2005—2016年林州市食管癌死亡趋势分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(18): 1443-1447.

[2] UHLENHOPP D J, THEN E O, SUNKARA T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors[J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6): 1010-1021.

[3] DRÖGE L H, KARRAS P J, GUHLICH M, et al. Preoperative radiochemotherapy in esophageal squamous cell cancer with 5-fluorouracil/cisplatin or carboplatin/paclitaxel: treatment practice over a 20-year period and implications for the individual treatment modalities[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(8): 1834.

[4] SANFORD N N, CATALANO P J, ENZINGER P C, et al. A retrospective comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2017, 30(7): 1-8.

[5] 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.

[6] 朱林,袁高峰,胡筱,等. 白蛋白紫杉醇联合顺铂方案同步化疗治疗局部晚期食管癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(10): 916-920.

[7] 孙佳琦,黄俊星. PD-1/PD-L1抑制剂及其生物标志物在食管鳞状细胞癌治疗中的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(16): 1871-1874.

[8] WU Y Y, SANG M X, LIU F, et al. Epigenetic modulation combined with PD-1/PD-L1 blockade enhances immunotherapy based on MAGE-A11 antigen-specific CD8⁺T cells against esophageal carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2020, 41(7): 894-903.

[9] 余明金. 卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(9): 865-890, 900.

[10] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中华医学会放射肿瘤治疗学分会,中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国食管癌放射治疗指南(2019年版)[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(7): 385-398.

[11] 张百红,岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 845-847.

[12] ZHANG F, ZHU X Y, ZHANG Q, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression predicts poor treatment response and prognostic value in esophageal squamous cell carcinoma patients without esophagectomy[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(14): 18827-18838.

[13] 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.

[14] 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.

[15] ROGERS J E, AJANI J A. Taxane- versus cisplatin-based chemotherapy with radiation therapy is a better platform to refine esophageal cancer therapy [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(30): 2805-2806.

[16] ZONG Y, WU J Y, SHEN K W. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(10): 17360-17372.

[17] NADAL E, MASSUTI B, DÓMINE M, et al. Immunotherapy with checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: insights from long-term survivors [J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(3): 341-352.

[18] ZHOU C C, CHEN G Y, HUANG Y C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(3): 305-314.

[19] 王耿杰,马良赞,沈宇舟,等. PD-1/PD-L1表达与食管癌的临床病理特征及预后的关系[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(10): 1751-1753.

[20] TENG Y, GUO R F, SUN J F, et al. Reactive capillary hemangiomas induced by camrelizumab (SHR-1210), an anti-PD-1 agent [J]. Acta Oncol, 2019, 58(3): 388-389.

[21] 周晓琳,周希法,陆忠华. DC-CIK联合放疗治疗非小细胞肺癌的效果及对外周血淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(18): 4577-4579.

[22] QIAO Y F, CHEN C G, YUE J, et al. Tumor marker index based on preoperative SCC and CYFRA 21-1 is a significant prognostic factor for patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2019, 25(3): 243-250.

(收稿日期:2021-08-18 修回日期:2021-12-22)