

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.22.035

免疫检查点抑制剂联合抗血管生成二线治疗晚期食管癌患者疗效及肿瘤标志物表达、预后生存期的影响 *

季从飞 苏小琴[△] 倪婷婷 于洋 陈佳

(南通大学附属肿瘤医院肿瘤内科 江苏南通 226300)

摘要 目的:研究信迪利单抗与阿帕替尼在晚期食管癌二线治疗中的应用效果。**方法:**根据随机数字表法将2019年1月~2022年1月本院收治的70例食管癌患者分为对照组与观察组,每组各35例,对照组给予阿帕替尼治疗,观察组给予信迪利单抗与阿帕替尼联合治疗,观察两组患者的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR),并在治疗前后利用酶联免疫吸附法检测其糖类抗原50(CA-50)、糖类抗原199(CA199)、癌胚抗原(CEA)、鳞癌抗原(SCC)水平;随后通过随访记录两组患者的预后生存期,并建立多因素Logistic模型分析影响患者达到中位OS、PFS的独立危险因素。**结果:**与对照组比较,观察组ORR、DCR率较高($P<0.05$)。与对照组相比,治疗后观察组血清CA50、CA199、CEA、SCC水平较低($P<0.05$)。与对照组比较,观察组中位OS、PFS较长($P<0.05$)。多因素Logistic分析结果显示,治疗方法、CA50、CA199、CEA、SCC是影响食管癌预后生存期的独立危险因素($P<0.05$)。**结论:**利用免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物对晚期食管癌患者开展二线治疗,不仅能降低血清中的肿瘤标志物浓度,还能延长患者的预后生存期,治疗效果较为显著。

关键词:晚期食管癌;信迪利单抗;阿帕替尼;二线治疗;临床疗效;肿瘤标志物;预后生存期

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)22-4375-05

Effect of Immune Checkpoint Inhibitors Combined with Anti-angiogenesis Second-line Treatment on Efficacy, Tumor Marker Expression and Prognosis of Patients with Advanced Esophageal Cancer*

JI Cong-fei, SU Xiao-qin[△], NI Ting-ting, YU Yang, CHEN Jia

(Department of Medical Oncology, Tumor Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226300, China)

ABSTRACT Objective: To study the application effect of sintilimab and apatinib in the second-line treatment of advanced esophageal cancer. **Methods:** According to the random number table method, 70 patients with esophageal cancer admitted to our hospital from January 2019 to January 2022 were divided into control group and observation group, 35 patients in each group. The control group was treated with apatinib. The observation group received cindilizumab in combination with apatinib. Objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) in both groups. The levels of sugar antigen 50 (CA-50), sugar antigen 199 (CA199), carcinoembryonic antigen (CEA) and squamous cell carcinoma antigen (SCC) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay before and after treatment. Record the subsequent prognostic survival in both groups by follow-up. A multivariate Logistic model was established to analyze the independent risk factors affecting patients reaching median OS and PFS. **Results:** Compared with the control group, the ORR and DCR rates of the observation group were higher ($P<0.05$). Compared with the control group, the levels of serum CA50, CA199, CEA and SCC in the observation group were lower after treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the median OS and PFS in the observation group were longer ($P<0.05$). Multivariate Logistic analysis showed that treatment, CA50, CA199, CEA and SCC were independent risk factors affecting the prognosis and survival of esophageal cancer ($P<0.05$). **Conclusion:** The use of immune checkpoint inhibitors and anti-angiogenic drugs for second-line treatment of patients with advanced esophageal cancer can not only reduce the concentration of tumor markers in serum, but also prolong the prognosis and survival of patients, and the therapeutic effect is more significant.

Key words: Advanced esophageal cancer; Sintilimab; Apatinib; Second-line treatment; Clinical efficacy; Tumor markers; Prognostic survival

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)22-4375-05

* 基金项目:江苏省卫健委面上项目(M2022007);江苏省南通市科技局项目(JCZ21068)

作者简介:季从飞(1985-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:消化道及乳腺肿瘤,E-mail:qq286948650@163.com

△ 通讯作者:苏小琴(1979-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:消化道肿瘤的综合诊疗,E-mail:qq286948650@163.com

(收稿日期:2023-04-24 接受日期:2023-05-18)

前言

食管癌在我国具有较高的发病率和死亡率,且目前临床对于早期食管癌的诊断仍较为困难,再加上缺乏特异性和敏感性高的早期食管癌诊断指标,导致多数患者直至中晚期才被确诊,晚期食管癌患者已错失最佳手术时机,只能依靠放化疗缓解病情,以维持生存期^[1]。一线化疗以含铂联合方案为主,虽能在一定程度上稳定病情,但随着化疗周期的延长,患者多会出现耐药病情进展情况,进而影响远期疗效和生存时间,远期疗效欠佳^[2]。随着临床对恶性肿瘤治疗研究的不断深入,免疫疗法已逐渐在食管癌治疗中取得良好疗效,信迪利单抗是我国自主研发的免疫药物,进入人体后可特异性结合程序性细胞死亡受体-1(programmed cell death 1,PD-1),并阻断PD-1与其配体PD-L1的相互作用,进而有效抑制肿瘤进展^[3]。目前已有研究证实信迪利单抗在提升恶性肿瘤的疾病缓解率方面具有重要意义^[4]。但单独免疫药物在提升食管癌临床疗效方面可取得的效果有限,需与其他药物联合应用才能进一步抑制肿瘤进展,从而延长患者生存期^[5]。阿帕替尼是临床常见的抗血管生成药物,在抑制肿瘤生成方面可发挥出至关重要的作用,相关研究认为该类药物与免疫药物联合应用具有协同增敏作用^[6]。基于此,本文就信迪利单抗联合阿帕替尼二线治疗晚期食管癌患者的应用效果进行分析,报告如下。

1 材料与方法

1.1 纳入对象

本研究内容均与医学伦理委员会要求相符。入选标准:(1)纳入标准:①符合《食管癌规范化诊治指南·第2版》^[7-8]相关诊断标准;②病理学检查确诊为食管鳞癌;③TNM分期Ⅲ~Ⅳ期;④体质量指数(Body Mass Index,BMI)≥18 kg/m²;⑤一线化疗失败;⑥卡氏功能状态(KPS)评分≥70分;⑦遵循自愿参与原则。(2)排除标准:①肿瘤细胞侵及大血管;②对本次研究药物过敏;③无法耐受药物不良反应;④预计生存期≤3个月;⑤合并其他恶性肿瘤;⑥存在出血倾向或正在接受溶栓、抗凝治疗。

1.2 一般资料

选取2019年1月~2022年1月本院收治的70例食管癌作为研究对象,根据随机数字表法对其进行分组(对照组、观察组),每组各35例,对照组男18例,女17例;年龄22~82岁,平均(56.68±6.58)岁;BMI 18~28 kg/m²,平均(24.54±2.35) kg/m²;TNM分期:Ⅲ期22例,Ⅳ期13例。观察组男20例,女15例;年龄23~84岁,平均(57.52±6.36)岁;BMI 18.5~28 kg/m²,平均(24.78±2.45) kg/m²;TNM分期:Ⅲ期20例,Ⅳ期15例。两组以上基本资料比较无差异($P>0.05$)。

1.3 治疗方法

对照组:给予患者阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20140103,规格:250 mg)治疗,口服,500 mg/次,1次/d;期间观察患者的反应,若出现严重副反应,需暂停治疗或减量至250 mg/次。一个周期为21 d。

观察组:给予患者阿帕替尼与信迪利单抗[信达生物制药(苏州)有限公司,国药准字S20180016,规格:10 mL:100 mg]联合治疗,阿帕替尼250 mg/次,口服,1次/d;信迪利单抗200 mg/

次,静脉滴注,每21 d滴注1次。一个周期为21 d。

两组患者均持续治疗至疾病进展或无法耐受不良反应或死亡。治疗期间若患者出现免疫相关性肺炎、免疫性心肌炎,需立即对症处理并停药,其余不良反应也应予以积极处理,一旦出现3~4级不良反应需暂停相关性药物治疗。

1.4 疗效评估标准

参照实体瘤治疗疗效评价标准评估,完全缓解(Complete response,CR):肿瘤病灶完全消失,消失时间≥1个月;部分缓解(partial remission,PR):肿瘤病灶缩小50%以上,缩小时间≥1个月;病情稳定(stable disease,SD):肿瘤病灶缩小25%~50%或无病灶新发,维持时间≥1个月;病情进展(progressive disease,PD):肿瘤病灶未缩小或增加25%以上^[9]。客观缓解率(Objective response rate,ORR)=CR率+PR率;疾病控制率(Disease Control Rate,DCR)=ORR率+SD率。

1.5 血清学检验

于治疗前、后患者空腹时,分别采集其4 mL静脉血,置于抗凝试管(抗凝剂:乙二胺四乙酸)中,于3000 r/min的速度离心15 min,分离血清,置于-70℃冰箱保存待用,均采用放射免疫法检测糖类抗原50(Carbohydrate antigen 50,CA-50)、糖类抗原199(Carbohydrate antigen 19-9,CA199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、鳞癌抗原(Squamous cell carcinoma, SCC)。

检测步骤:稀释标准品,在酶标包被板设立空白孔、标准孔和待测样品孔,在标准孔中枪加50 μL标准品;待测样品孔中枪加40 μL样品稀释液,并加入10 μL食管癌血清,封酶标板(一次性封板膜),37℃环境温育30 min,重复洗涤5次,除空白外各孔加入50 μL酶标试剂,37℃环境温育30 min,洗涤5次;氧化二氨基联苯胺显色(试剂盒购于武汉博士德生物技术有限公司),加入终止液15 min后于450 nm波长下依次测量各孔吸光度值,参照标准曲线计算相应浓度值。

1.6 随访

于2019年2月开始随访至2023年5月,各患者中位随访时间为9个月,期间记录患者的无疾病进展(Progression free survival,PFS)时间和总生存期(Overall survival,OS)。

1.7 统计学分析

所有数据均采用统计学软件(SPSS 26.0)计算,计量资料($\bar{x} \pm s$)和计数资料(n)%经t检验和 χ^2 检验;另多因素Logistic模型分析影响食管癌预后生存期的危险因素,差异有统计学意义以 $P<0.05$ 表示。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

与对照组相比,观察组ORR、DCR率较高($P<0.05$),见表1。

2.2 两组肿瘤标志物表达水平比较

血清肿瘤标志物水平比较,两组治疗前比较无差异($P>0.05$);观察组治疗后与对照组相比较低($P<0.05$),见表2。

2.3 两组预后生存期比较

观察组中位OS为16.5(95%CI:14.5~18)个月,中位PFS为14.5(95%CI:12.5~17)个月;对照组中位OS为14.8(95%CI:12.4~16.6)个月,中位PFS为12.6(95%CI:10.2~15.8)个月;与对照组比较,观察组中位OS、PFS较长($P<0.05$)。

表 1 两组近期疗效对比[n(%)]

Table 1 Comparison of short-term efficacy between the two groups [n(%)]

Groups	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
Control group	35	7(20.00)	11(31.43)	4(11.43)	13(37.14)	18(51.43)	22(62.86)
Observer group	35	10(28.57)	16(45.71)	4(11.43)	5(14.29)	26(74.29)	30(85.71)
χ^2	-	-	-	-	-	3.916	4.786
P	-	-	-	-	-	0.048	0.029

表 2 两组血清肿瘤标志物对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum tumor markers between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CA50(U/mL)		CA199(U/mL)		CEA(ng/mL)		SCC(ng/mL)	
		Before treatment	Posttreatment	Before treatment	Posttreatment	Before treatment	Posttreatment	Before treatment	Posttreatment
Control group	35	42.29±10.24	24.38±6.52	47.24±4.25	26.84±3.28	8.94±1.48	5.24±0.65	1.08±0.21	0.79±0.16
Observer group	35	41.34±11.17	18.55±4.19	46.38±4.58	20.84±2.15	8.78±1.55	4.15±0.43	1.12±0.32	0.46±0.09
t	-	0.381	4.576	0.814	9.306	0.442	8.507	0.636	10.935
P	-	0.704	<0.001	0.418	<0.001	0.660	<0.001	0.527	<0.001

2.4 影响预后生存期的回归分析

以是否达到中位 PFS 和 OS 作为因变量(是=1 分,否=0 分);以年龄、性别、BMI、KPS 评分、病理类型、TNM 分期、治疗方法、CA50、CA199、CEA、SCC 作为自变量(变量赋值见表 3)

行多因素 Logistic 分析,结果显示,治疗方法、CA50、CA199、CEA、SCC 是影响食管癌预后生存期的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 变量赋值

Table 3 Variable assignment

Variable	Assignment	Prognostic survival		
		OR	95%CI	P
Age (years)	<60=1, ≥60=2	1.258	0.428~1.654	>0.05
Sexuality	male=1, female=1	1.354	0.418~1.635	>0.05
BMI	<24 kg/m ² =1, ≥24 kg/m ² =2	1.215	0.384~1.584	>0.05
KPS (points)	70~80=1, ≥90=0	1.569	0.411~1.879	>0.05
pathological type	Adenocarcinoma=1, squamous cell carcinoma=1	1.658	0.524~1.834	>0.05
TNM	III=1, IV=2	1.654	0.548~1.875	>0.05
therapies	Sintilimab Plus Apatinib=1, Apatinib=2	1.741	1.165~1.974	<0.001
CA50	Original value input	1.859	1.218~1.957	<0.001
CA199	Original value input	1.814	1.254~1.932	<0.001
CEA	Original value input	1.824	1.136~1.935	<0.001
SCC	Original value input	1.863	1.125~1.987	<0.001

3 讨论

晚期食管癌恶性程度较大,且多数患者对一线含铂双药的耐受性较低,长期治疗极易引发无法耐受的不良反应,导致患者预后生存期缩短^[8]。目前临床尚未确立标准的晚期食管癌二线治疗方案,免疫治疗和靶向治疗是癌症治疗领域的研究热点,其中免疫检查点抑制剂和抗血管生成药物是肿瘤免疫治疗较为多见的治疗方法之一^[11]。PD-L1/PD-1 抗体是常见的免疫检

查点抑制剂,常见用于晚期食管癌二线治疗的药物为帕博利珠单抗、纳武利尤单抗,两种药物在延长患者中位生存期方面均可发挥出重要作用,但价格较为昂贵,多数患者均失去了治疗机会^[12]。信迪利单抗作为我国自主研发药物,可通过阻断 PD-1/PD-L1 相互作用的方式打破肿瘤免疫耐受,并激活特异性 T 细胞对肿瘤的杀伤作用,在清除肿瘤细胞方面具有重要作用^[13]。阿帕替尼作为常见的抗血管生成药物,具有阻碍肿瘤血管生成的作用,可有效抑制肿瘤进展^[14]。

表 4 Logistic 多因素分析结果
Table 4 Logistic multivariate analysis results

Variable	α	SE(α)	Wald χ^2	OR	95%CI	P
PFS	-	-	-	-	-	-
Therapies	1.694	0.758	3.694	2.684	1.414~3.694	<0.05
CA50	1.758	0.763	4.168	2.847	1.369~4.284	<0.05
CA199	1.895	0.812	4.594	3.261	1.428~4.128	<0.05
CEA	1.847	0.835	4.364	3.625	1.269~4.847	<0.05
SCC	1.824	0.847	4.548	3.584	1.365~4.958	<0.05
OS	-	-	-	-	-	-
Therapies	1.711	0.784	3.258	2.845	1.269~3.879	<0.05
CA50	1.745	0.795	4.125	2.968	1.322~4.658	<0.05
CA199	1.825	0.824	4.221	3.542	1.396~4.845	<0.05
CEA	1.863	0.825	4.265	3.714	1.321~4.254	<0.05
SCC	1.847	0.847	4.369	3.798	1.218~4.987	<0.05

信迪利单抗和阿帕替尼在食管癌治疗仍处于研究阶段,两种药物在食管癌治疗中虽都体现了一定的抗肿瘤机制,但单独应用疗效仍不够理想,因此国内外研究认为联合治疗才能真正提升肿瘤临床治疗效果^[15]。本次研究也发现,单独接受阿帕替尼治疗患者的 ORR、DCR 分别为 51.43%、62.86%,均低于接受阿帕替尼联合信迪利单抗治疗的 74.29%、85.71%。与梁万霞^[17]团队的研究结果一致,该团队认为信迪利单抗联合阿帕替尼二线治疗晚期食管癌有良好疗效。提示免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物联合应用可有效提升晚期食管癌的临床治疗效果。推测可能是因为,阿帕替尼可通过抑制肿瘤淋巴细胞浸润的方式改善肿瘤微环境,进而解除免疫抑制状态;而信迪利单抗可通过激活 CD4⁺T 细胞的方式促使肿瘤血管正常化,两者联合可起到协同增敏的作用,有利于抑制血管生成,进而增强治疗效果^[12]。CA50、CA199、CEA、SCC 是临床常见的肿瘤标志物,与恶性肿瘤的发生、发展均存在密切观察,CA50 是肿瘤细胞分泌的特异性糖蛋白抗原,一种广谱肿瘤标记物^[21]。CA199 是一种类粘蛋白的糖蛋白成分,多集中于胃、肠、胰腺等上皮细胞,早年被运用于消化道恶性肿瘤的预测,近几年逐渐成为食管癌诊断的重要标志物^[22]。CEA 为酸性糖蛋白,多在肿瘤细胞表面表达,属于广谱抗肿瘤标志物^[27]。SCC 是一种糖蛋白,其表达水平与肿瘤负荷、肿瘤细胞活跃程度相关^[27]。

此次研究发现,相较于单独接受阿帕替尼的患者而言,在此基础上联合信迪利单抗治疗患者的血清肿瘤标志物水平较低。与操思源^[29]团队研究结果相似,该团队认为信迪利单抗联合盐酸安罗替尼用于晚期非小细胞肺癌能有效改善患者肿瘤标志物水平。提示免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物联合应用可有效改善晚期食管癌患者的肿瘤标志物。推测可能是因为,阿帕替尼具有抑制肿瘤血管新生的作用,而信迪利单抗可促使异常肿瘤血管正常化,两者联合应用有利于改善血管结构,进而加快化疗药物在血管中的运送速度,使药物迅速在病灶组织中发挥作用,有效降低了机体的肿瘤标志物水平^[25]。本次研究经 18 个月随访发现,随访期间观察组的中位 OS、PFS

较长,且在建立多因素 Logistic 模型后也发现,治疗方法、CA50、CA199、CEA、SCC 均是影响食管癌预后生存期的独立危险因素。与唐琳^[26,27]团队研究结果相似,该团队认为免疫检查点抑制剂与阿帕替尼和化疗联合应用可有效延长恶性肿瘤的 PFS,且多因素分析证实了治疗方法是影响恶性肿瘤预后的独立危险因素。提示免疫检查点抑制剂与抗血管生成药物联合应用可有效延长晚期食管癌患者的预后生存期。推测可能是因为,信迪利单抗通过与 PD-1 结合的方式阻断和抑制 PD-1 与其受体的相互作用,可促使免疫系统恢复,与阿帕替尼联合还能进一步延长肿瘤组织中的血管正常时间,从而有效抑制血清肿瘤标志物表达水平的提升,在延长患者生存期方面具有重要意义^[28]。本次研究的不足之处:① 纳入样本量较少;② 受时间限制,随访时间较短;③ 未分析治疗安全性。建议后续研究加大样本量,并加强对联合治疗安全性的分析,同时延长随访时间,才能进一步保障研究结果的真实性。

综上所述,免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物在晚期食管癌二线治疗中疗效确切,可有效降低肿瘤标志物水平,还能在一定程度上延长患者的生存期。

参考文献(References)

- [1] Waters JK, Reznik SI. Update on Management of Squamous Cell Esophageal Cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2022, 24(3): 375-385
- [2] Yang G, Sun H, Zhou C, et al. PD-1 inhibitor monotherapy versus combination therapy: A real-world study of patients with recurrent or metastatic advanced esophageal squamous cell carcinoma after first-line chemotherapy[J]. J Cancer Res Ther, 2022, 18(2): 545-552
- [3] Kojima T, Shah MA, 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
- [4] Adenis A, Kulkarni A S, Girotto G C, et al. Impact of pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer on health-related quality of life in KEYNOTE-181 [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(4): 382-391

- [5] Yang Y L, Li Z Q, Wang Q L, et al. Efficacy and safety of programmed cell death 1 inhibitor monotherapy versus chemotherapy as second-line treatment for advanced esophageal cancer: a meta-analysis and systematic review [J]. Clin Ther, 2021, 43 (11): 1997-2012
- [6] Chen S, Sun J, Zhao L, et al. Safety of apatinib plus S-1 for advanced solid tumor as palliative treatment[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(1): 62
- [7] 中国抗癌协会食管癌专业委员会.食管癌规范化诊治指南.第2版[M].中国协和医科大学出版社, 2013: 1-171
- [8] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准--RECIST[J].循证医学, 2004, (2): 85-90, 111
- [9] Ahn D, Sidel M, Panattoni L, et al. Real-world outcomes in patients with first-line and second-line therapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Future Oncol, 2022, 18(30): 3419-3433
- [10] Xu J, Li Y, Fan Q, et al. Clinical and biomarker analyses of sintilimab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, open-label phase 2 study (ORIENT-2)[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 857
- [11] Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 832-842
- [12] Yamamoto S, Kato K. Pembrolizumab for the treatment of esophageal cancer [J]. Expert Opin Biol Ther, 2020, 20 (10): 1143-1150
- [13] Shen L, Kato K, Kim S B, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-302): a randomized phase III study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(26): 3065-3076
- [14] Yan Z, Yao ZH, Yao SN, et al. Camrelizumab plus apatinib successfully treated a patient with advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Immunotherapy, 2020, 12(16): 1161-1166
- [15] 连晓敏,马峰,赵丽霞,等. PD-1 抑制剂联合抗血管生成药物及化疗二线治疗晚期肺腺癌的临床对比分析 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2022, 36(4): 339-345
- [16] Cite Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma [J]. N Engl J Med, 2022, 386(5): 449-462
- [17] 梁万霞,赵宇,廖金花,等. 信迪利单抗联合阿帕替尼对比阿帕替尼二线治疗晚期食管癌的疗效及安全性 [J]. 安徽医学, 2021, 42(5): 530-533
- [18] Li J, Jia Y, Gao Y, et al. Clinical efficacy and survival analysis of apatinib combined with docetaxel in advanced esophageal cancer[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12(5): 2577-2583
- [19] Cheng R, Zhou Z, Liu Q. Cost-effectiveness of first-line versus second-line use of domestic anti-PD-1 antibody sintilimab in Chinese patients with advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer[J]. Cancer Med, 2023, 12(6): 7389-7397
- [20] 倪峰,徐健,邵国梅,等.复方苦参注射液联合放疗治疗老年中晚期食管癌临床疗效及对患者血清 CEA、CA199 及 CA50 水平的影响 [J].湖北中医药大学学报, 2022, 24(1): 38-41
- [21] Hao J, Liu W, Zhao C, et al. The diagnostic significance of 64-slice spiral CT combined with serological CA19-9, Bcl-2, CYFRA21-1 detection in thoracic esophageal carcinoma [J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(12): 5383-5389
- [22] Zhang L, Wang W, Ge S, et al. Sintilimab Plus Apatinib and Chemotherapy as Second-/Third-Line treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: a prospective, Single-Arm, phase II trial[J]. BMC cancer, 2023, 23(1): 1-10
- [23] Liu G, Wang Y, Wang C, et al. Clinical efficacy and safety of apatinib as maintenance treatment in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020, 13(12): 1423-1430
- [24] An L, Zheng R, Zeng H, et al. The survival of esophageal cancer by subtype in China with comparison to the United States [J]. Int J Cancer, 2023, 152(2): 151-161
- [25] 操思源,宋文灿,陶正平. 信迪利单抗联合盐酸安罗替尼用于晚期非小细胞肺癌疗效研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(4): 356-360
- [26] Duan H, Wang T, Luo Z, et al. A multicenter single-arm trial of sintilimab in combination with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable esophageal cancer (SIN-ICE study)[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(22): 1700
- [27] Li J, Zang XY, Dai Z. Comparative clinical outcomes and predictive biomarkers of sintilimab combinations vs. single therapy in cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(3): 911-923
- [28] 唐琳,相明月,张建波,等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼及化疗二线或以上治疗 HER-2 阴性晚期胃癌的临床疗效及安全性[J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(5): 276-281
- [29] Hou XF, Zhang XX, Li S, et al. A Retrospective Cohort Study Examining the Effects of Anti-PD-1 Antibody in Combination with Apatinib in Patients Previously Treated for Her2-Negative Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer [J]. J Clin Pharmacol, 2023, 63(7): 769-775
- [30] Pan L, Tian Y, Wang K, et al. Low-dose apatinib combined with camrelizumab and the SOX regimen in the neoadjuvant treatment of locally advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (SPACE-neo): a protocol for an open-label, single-arm, clinical trial [J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13(6): 3300