

卡瑞利珠单抗联合替吉奥胶囊对 晚期食管鳞癌的疗效及安全性研究

李建军¹, 张军峰², 牛红卫³

(河南省鹤壁市人民医院, 1. 消化血液内科一病区, 2. 肿瘤内科二病区,
3. 肿瘤内科一病区, 河南 鹤壁, 458030)

摘要: **目的** 分析卡瑞利珠单抗联合替吉奥胶囊对晚期食管鳞癌的疗效及安全性。**方法** 将2021年7月—2022年6月在本院治疗的80例晚期食管鳞癌患者根据治疗方法分为替吉奥组($n=44$)和联合组($n=36$)。替吉奥组口服替吉奥胶囊,联合组在替吉奥组基础上加用卡瑞利珠单抗注射液治疗。比较2组患者治疗前后肿瘤标志物、免疫细胞群水平;评估2组患者生活质量;分析2组治疗效果及药物不良反应。**结果** 治疗后,2组鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、CD8⁺、美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分均降低,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、生活质量评分量表(QOL)评分、卡氏评分量表(KPS)评分升高,且联合组上述指标较替吉奥组变化更大,差异有统计学意义($P<0.05$)。替吉奥组治疗有效率为34.09%,疾病控制率为72.73%;联合组治疗有效率为63.89%,疾病控制率为83.33%;联合组治疗有效率高于替吉奥组,差异有统计学意义($P<0.05$)。替吉奥组与联合组均出现胃肠道不适、心血管不良反应、骨髓抑制、脱发、甲状腺功能异常、皮疹、水肿等不良反应,但组间差异无统计学意义($P>0.05$)。替吉奥组平均无进展生存期(PFS)为(3.13±0.94)个月,平均总生存期(OS)为(6.05±2.38)个月;联合组平均PFS为(5.08±1.67)个月,平均OS为(9.01±3.54)个月;联合组平均PFS、OS长于替吉奥组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗联合替吉奥胶囊能有效缓解晚期食管鳞癌患者临床症状,减轻痛苦,提高生活质量。

关键词: 卡瑞利珠单抗; 替吉奥胶囊; 晚期食管鳞癌; 疗效; 安全性

中图分类号: R 735.1; R 459.7; R 446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)12-036-06 DOI: 10.7619/jcmp.20241055

Efficacy and safety of camrelizumab combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium capsule in treating advanced esophageal squamous cell carcinoma

LI Jianjun¹, ZHANG Junfeng², NIU Hongwei³

(1. the First Ward in the Department of Gastroenterology and Hematology, 2. the Second Ward in the Department of Oncology, 3. the First Ward in the Department of Oncology, Hebi City People's Hospital in Henan Province, Hebi, Henan, 458030)

Abstract: **Objective** To analyze the efficacy and safety of camrelizumab combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium capsule in treating advanced esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** Eighty patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma treated in the hospital from July 2021 to June 2022 were divided into tegafur, gimeracil and oteracil potassium group ($n=44$) and combined group ($n=36$) according to the therapeutic methods. The tegafur, gimeracil and oteracil potassium group was orally treated with tegafur, gimeracil and oteracil potassium capsule, while the combined group was treated with camrelizumab injection on the basis of the tegafur, gimeracil and oteracil potassium group. Tumor markers and immune cell population levels were compared between the two groups before and after treatment; the quality of life was evaluated in both groups; the therapeutic effect and adverse reactions of drugs were analyzed between the two groups. **Results** After treatment, the squamous cell carcinoma antigen(SCC-Ag), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), CD8⁺, and the performance

status of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) decreased significantly in both groups, while $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, score of the Quality of Life (QOL), and score of the Karnofsky Scale increased significantly, and the improvement of the above indicators in the combined group were significantly greater than those in the tegafur, gimeracil and oteracil potassium group ($P < 0.05$). The effective rate was 34.09% and the disease control rate was 72.73% in the tegafur, gimeracil and oteracil potassium group, while the effective rate was 63.89% and the disease control rate was 83.33% in the combined group; the effective rate of the combined group was significantly higher than that of the tegafur, gimeracil and oteracil potassium group ($P < 0.05$). Both the tegafur, gimeracil and oteracil potassium group and the combined group occurred adverse reactions such as gastrointestinal discomfort, cardiovascular adverse reactions, myelosuppression, hair loss, thyroid dysfunction, rash and edema, but there were no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). The mean progression-free survival (PFS) was (3.13 ± 0.94) months and the mean overall survival (OS) was (6.05 ± 2.38) months in the tegafur, gimeracil and oteracil potassium group, while the mean PFS was (5.08 ± 1.67) months and the mean OS was (9.01 ± 3.54) months in the combined group; the mean PFS and OS in the combined group were significantly longer than those in the tegafur, gimeracil and oteracil potassium group ($P < 0.05$). **Conclusion** Camrelizumab combined with tegafur, gimeracil and oteracil potassium capsule can effectively alleviate clinical symptoms, reduce pain and improve the quality of life in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma.

Key words: camrelizumab; tegafur, gimeracil and oteracil potassium capsule; advanced esophageal squamous cell carcinoma; efficacy; safety

中国的食管癌发生率居世界首位,且以鳞状细胞癌为主^[1-2]。因多数患者患病早期无明显症状,导致就医时已进展至中晚期,治疗难度增大。晚期食管鳞癌患者手术治疗希望不大,多采用放疗、药物治疗等^[3]。因患者个人体质及患病情况存在差异,放疗治疗效果不一,预后情况也难以估计^[4]。近年来,免疫治疗发展迅猛,特别是程序性死亡受体1(PD-1)及其配体PD-L1的出现,为晚期食管鳞癌的治疗带来了希望^[5]。卡瑞利珠单抗是一类PD-1抑制剂,能中断PD-1及其配体间的信号传导,促进机体恢复免疫机制,抑制肿瘤细胞扩散^[6]。替吉奥包括替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾3种成分,是氟尿嘧啶类药物,主要通过人体内的酶系统延长替吉奥主要成分在人体的作用时间,抑制肿瘤毒性物质的产生,是临床治疗消化道有关疾病的常用药物^[7]。本研究探讨卡瑞利珠单抗联合替吉奥治疗晚期食管鳞癌患者的疗效,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年7月—2022年6月在本院接受

治疗的晚期食管鳞癌患者80例,根据治疗方法将患者分为替吉奥组($n = 44$)和联合组($n = 36$)。2组患者的临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。纳入标准:①经临床病理学检测并确诊为晚期食管鳞癌者;②年龄18~75岁者;③卡氏评分量表(KPS)评分 > 60 分者;④美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为0~2分者;⑤患者生存期超过3个月;⑥患者及家属同意长期配合本研究并签署知情同意书。排除标准:①患有免疫性疾病者;②患有其他重症疾病者;③入院治疗前已接受过相关治疗者;④患有高血压等其他影响本研究的基础性疾病者;⑤对本研究使用药物严重不适者。本研究已获得本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

患者入院稳定病情后,均采用顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20040813)进行化疗,静脉滴注,每次 30 mg/m^2 。替吉奥组在化疗的基础上口服替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20100135,20 mg/粒,替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾有效成分含量依次为20.0、5.8、19.6 mg),每天早晚饭

表 1 2 组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

临床资料	分类	替吉奥组(n=44)	联合组(n=36)	t/χ^2	P
性别	男	27(61.36)	22(61.11)	0.001	0.982
	女	17(38.64)	14(38.89)		
年龄/岁		49.57 ± 10.26	51.34 ± 12.31	0.702	0.485
肿瘤直径/cm		3.67 ± 1.19	3.88 ± 1.24	0.771	0.443
肿瘤位置	上部	13(29.54)	9(25.00)	0.206	0.902
	中部	16(36.36)	14(38.89)		
	下部	15(34.10)	13(36.11)		
临床分期	Ⅲ期	26(59.09)	20(55.55)	0.101	0.750
	Ⅳ期	18(40.91)	16(44.45)		
病理类型	浸润型	32(72.73)	27(75.00)	0.053	0.818
	非浸润型	12(27.27)	9(25.00)		
程序性死亡受体配体 1 状态	阳性	27(61.36)	20(55.55)	0.276	0.600
	阴性	17(38.64)	16(44.45)		
程序性死亡受体 1 状态	阳性	34(77.27)	25(69.44)	0.627	0.429
	阴性	10(22.73)	11(30.56)		
外周血营养状态	血红蛋白/(g/L)	105.27 ± 24.38	103.22 ± 23.65	0.379	0.706
	白蛋白/(g/L)	41.62 ± 7.91	44.02 ± 8.55		

后服用 2 次, 40 mg/次, 28 d 为 1 个疗程。1 个疗程后观察患者症状, 然后继续服药治疗, 直至出现疾病进展或无法忍受不良反应时停药。联合组在替吉奥组基础上加用卡瑞利珠单抗注射液(苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字 S20190027, 200 mg/瓶)治疗, 每 3 周注射 1 次, 200 mg/次, 直至出现疾病进展或无法忍受不良反应时停药, 期间密切观察患者症状, 留意病情发展。2 组均进行 2 个疗程的治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 肿瘤标志物: 采用酶联免疫吸附法检测患者血清鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)水平。

1.3.2 免疫细胞群: 采用流式细胞仪检测患者治疗前后的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺。

1.3.3 生活质量: 采用生活质量评分量表(QOL, 满分 60 分)、KPS(满分 100 分)、ECOG 体能状态评分(满分 5 分)分别对患者的生活质量、机体功能、体力状况进行评估, 其中 QOL、KPS 评分与患者身体功能呈正相关, ECOG 体能状态评分与患者身体功能呈负相关。

1.3.4 治疗效果: 参照 RECIST 1.1 中的疗效标准^[8], 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。以 CR + PR 计算治疗有效率, 以 CR + PR + SD 计算疾病控制率。

1.3.5 药物不良反应: 结合 CTCAE 5.0 标准^[9]

统计 2 组药物不良反应, 计算不良反应率。

1.3.6 随访: 患者出院后根据其联系方式或患者到院复查进行预后随访, 每 3 个月进行 1 次, 随访 18 个月, 截至 2023 年 12 月。统计患者无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对本研究数据进行总结分析。计量资料(肿瘤标志物水平、免疫细胞群水平、生活质量评分)均符合正态分布, 采用($\bar{x} \pm s$)描述, 组间数据比较采用独立样本 t 检验。计数资料(治疗效果与不良反应)采用[n(%)]描述, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤标志物水平比较

2 组治疗前肿瘤标志物水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组肿瘤标志物水平均降低, 且联合组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 免疫细胞群水平比较

2 组治疗前免疫细胞群水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均升高, CD8⁺ 水平降低, 且联合组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于替吉奥组, CD8⁺ 低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SCC-Ag/($\mu\text{g/L}$)		CEA/($\mu\text{g/L}$)		CYFRA21-1/($\mu\text{g/L}$)		CA125/(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
替吉奥组	44	12.39 \pm 3.74	9.02 \pm 2.11*	11.69 \pm 3.28	7.34 \pm 2.11*	8.66 \pm 2.21	3.53 \pm 1.04*	14.76 \pm 4.55	10.28 \pm 3.15*
联合组	36	12.62 \pm 3.89	7.41 \pm 1.86*#	11.77 \pm 3.53	5.29 \pm 1.47*#	8.42 \pm 2.10	1.24 \pm 0.67*#	14.51 \pm 4.12	7.63 \pm 2.45*#

SCC-Ag: 鳞状细胞癌抗原; CEA: 癌胚抗原; CYFRA21-1: 细胞角蛋白 19 片段; CA125: 糖类抗原 125。

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与替吉奥组比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 2 组免疫细胞群水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
替吉奥组	44	48.34 \pm 13.52	55.18 \pm 15.22*	31.16 \pm 8.16	35.51 \pm 11.10*	29.66 \pm 8.26	26.16 \pm 6.37*	1.02 \pm 0.25	1.28 \pm 0.41*
联合组	36	48.21 \pm 13.07	62.34 \pm 16.78*#	31.76 \pm 8.48	40.87 \pm 12.53*#	29.36 \pm 8.03	22.33 \pm 5.42*#	1.05 \pm 0.30	1.48 \pm 0.46*#

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与替吉奥组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 生活质量比较

2 组治疗前生活质量评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 QOL、KPS 评分升高, ECOG 体能状态评分降低, 且联合组 QOL、KPS 评分高于替吉奥组, ECOG 体能状态评分低于替吉奥组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 治疗效果比较

替吉奥组治疗有效率为 34.09%, 疾病控制率为 72.73%; 联合组治疗有效率为 63.89%, 疾病控制率为 83.33%。联合组治疗有效率高于替吉奥组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 药物不良反应比较

替吉奥组与联合组均出现胃肠道不适、心血管不良反应、骨髓抑制、脱发、甲状腺功能异常、皮疹、水肿等不良反应, 但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

2.6 生存情况比较

替吉奥组平均 PFS 为(3.13 \pm 0.94)个月, 平均 OS 为(6.05 \pm 2.38)个月; 联合组平均 PFS 为(5.08 \pm 1.67)个月, 平均 OS 为(9.01 \pm 3.54)个月; 联合组平均 PFS、OS 长于替吉奥组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 2 组生活质量比较($\bar{x} \pm s$)

分

组别	n	QOL 评分		KPS 评分		ECOG 体能状态评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
替吉奥组	44	26.75 \pm 6.55	46.42 \pm 11.35*	65.43 \pm 15.67	77.93 \pm 20.65*	1.89 \pm 0.53	1.35 \pm 0.33*
联合组	36	27.32 \pm 7.23	52.68 \pm 13.47*#	65.16 \pm 15.14	87.92 \pm 23.37*#	1.82 \pm 0.46	0.79 \pm 0.14*#

QOL: 生活质量评分量表; KPS: 卡氏评分量表; ECOG: 美国东部肿瘤协作组。

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与替吉奥组比较, # $P < 0.05$ 。

表 5 2 组治疗效果比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	治疗有效	疾病控制
替吉奥组	44	5(11.36)	10(22.73)	17(38.64)	12(27.27)	15(34.09)	32(72.73)
联合组	36	6(16.67)	17(47.22)	7(19.44)	6(16.67)	23(63.89)*	30(83.33)

与替吉奥组比较, * $P < 0.05$ 。

表 6 2 组药物不良反应比较[n(%)]

组别	n	胃肠道不适	心血管不良反应	骨髓抑制	脱发	甲状腺功能异常	皮疹	水肿
替吉奥组	44	12(27.27)	4(9.09)	10(22.73)	18(40.91)	7(15.91)	4(9.09)	2(4.55)
联合组	36	15(41.67)	2(5.56)	12(33.33)	21(58.33)	3(8.33)	9(25.00)	3(8.33)

3 讨论

食管鳞癌是致死率较高的疾病之一, 目前临床上主要采用手术、放化疗等方式进行治

疗^[10-11]。手术治疗能获得较好的效果, 但手术切除食管会造成进食受限, 影响生活质量^[12-13]。同时, 对于晚期患者而言, 手术治疗意义不大, 并不能获得较好的治疗效果, 因此临床上选择手术治

疗食管鳞癌需极其慎重。放化疗在临床上治疗癌症较为常见,但放化疗带来的副作用也较大,预后情况难以预测。

癌症的本质是肿瘤细胞逃过人体免疫系统的监视而大量增殖,损伤人体组织和器官。PD-1/PD-L1是目前临床研究热点,肿瘤细胞通过其表面的PD-1配体与人体内的PD-1相互作用,抑制人体免疫细胞活性,导致机体丧失正常免疫功能,肿瘤细胞大量增殖、侵袭^[14],而免疫治疗的主要方式就是阻断肿瘤细胞的这一攻击途径。目前常见的免疫治疗药物有派姆单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗等,这些均是与人相适应的单克隆抗体,能通过PD-1相互作用解除对人体的免疫抑制作用,增强机体对肿瘤细胞的免疫攻击,从而达到治疗的目的^[15]。替吉奥是氟尿嘧啶类药物,包括替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾,摄入人体后可以通过替加氟转化为活性物质5-氟尿嘧啶(5-Fu)发挥抑制肿瘤的作用;吉美嘧啶及奥替拉西钾可以调节与5-Fu相关的酶活性,增加人体内5-Fu含量,均具有增强人体抗肿瘤的作用。

本研究中,卡瑞利珠单抗与替吉奥联合治疗取得了较好的临床效果。既往临床研究^[16]将免疫治疗与化疗相结合来发挥更强的杀灭肿瘤细胞的效果,但也会给人体其他器官、组织造成巨大的损伤,副作用较大。本研究选用SCC-Ag、CYFRA21-1、CEA、CA125作为食管鳞癌的标志物。在肿瘤细胞中,SCC-Ag、CYFRA21-1、CEA、CA125均可大量表达,通过检测血液中肿瘤标志物的含量可反映患者体内肿瘤细胞增殖情况^[17-20]。本研究结果显示,2组治疗前SCC-Ag、CYFRA21-1、CEA、CA125水平均较高;治疗后,SCC-Ag、CYFRA21-1、CEA、CA125水平均下降,且联合组上述指标降低幅度更大,表明联合治疗较替吉奥单独治疗能更大程度地抑制肿瘤细胞的增殖。

免疫细胞是人体免疫系统的重要组成部分,而肿瘤的发生就是因为肿瘤细胞逃过人体免疫系统监视,在体内大量增殖,损害人体功能。CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺是T淋巴细胞的重要组成部分。研究^[21-22]发现,癌症患者体内CD3⁺、CD4⁺保持较低水平,而CD8⁺受癌细胞诱导。本研究结果显示,治疗后CD3⁺、CD4⁺水平显著升高,CD8⁺水平显著降低。一般情况下,CD4⁺/CD8⁺在体内相对稳定,当CD4⁺/CD8⁺出现波动时,表明人体受到病原菌侵袭,需要诊治^[23]。本研究中,联合

组治疗后CD4⁺/CD8⁺显著升高,表明卡瑞利珠单抗与替吉奥联合治疗能阻断癌细胞的免疫抑制,显著增强患者机体免疫功能。

癌症患者的日常生活质量可反映治疗方法的有效性。QOL从睡眠状态、自身信念、日常生活状态等多个方面评估癌症患者的整体状态^[24]。KPS、ECOG主要体现患者的活动能力及健康状态^[25]。本研究中,2组治疗后QOL、KPS评分均升高,ECOG评分均降低;联合组治疗有效率显著高于替吉奥组,表明卡瑞利珠单抗与替吉奥均可缓解患者症状,减轻患者痛苦,提高患者生活质量。治疗过程中,2组都出现了药物不良反应,但组间不良反应发生率无显著差异,同时这些不良反应均可自行消失或减弱。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合替吉奥能缓解晚期食管鳞癌患者的病情,减轻患者痛苦,增强患者免疫防御能力,提高患者生活质量。

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] 姜哲, 韩佳慧, 吴婷, 等. 环状RNA_0005273对食管癌细胞生物学行为的影响及可能机制[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(9): 46-52.
- [3] 刘润泽, 常栋, 李博闻. 食管鳞癌免疫治疗的临床进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(13): 1028-1032.
- [4] 刘燕, 吕茵, 穆克代斯·伊利亚斯, 等. 食管癌根治性放疗患者营养风险筛查的临床意义[J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(8): 829-834.
- [5] 何楚楚, 陆海波. 食管鳞状细胞癌免疫治疗的现状与展望[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(14): 2566-2569.
- [6] CHEN K Y, CHENG G P, ZHANG F R, *et al.* Prognostic significance of programmed death-1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30772-30780.
- [7] 黄志平, 俞慧群, 赵昕, 等. 替吉奥治疗胃癌的循证评价[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(21): 2644-2648.
- [8] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1. 1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [9] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, *et al.* Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - version 5. 0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2021, 112(1): 90-92.
- [10] 孙魏, 戴虹. 程序性死亡受体-1抑制剂联合安罗替尼二

线疗法治疗晚期食管鳞癌的临床疗效及安全性[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(19): 17-21.

- [11] 裴书飞, 张向东, 卢万里. 盐酸阿罗替尼联合多西他赛治疗晚期食管癌的疗效及对血清肿瘤标志物和免疫功能的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(4): 443-446.
- [12] 翟国蕊, 惠周光, 梁军, 等. 同步尼妥珠单抗联合化疗治疗不可切除局部晚期食管鳞癌的疗效分析[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(9): 1052-1055.
- [13] 王源舒, 王颖, 林辰雨, 等. 长链非编码 RNA 在食管鳞癌中的功能及临床应用价值[J]. 药学进展, 2017, 41(6): 411-418.
- [14] 马可, 杨晓冬, 孙奉昊, 等. PD-1/PD-L 通路在食管癌中的表达及临床意义的研究进展[J]. 复旦学报: 医学版, 2018, 45(3): 408-412.
- [15] 李雪娣, 韩啸. PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗治疗晚期食管鳞癌患者的临床疗效及安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(23): 4138-4141.
- [16] 陆坤, 沈辉, 陈茜, 等. 卡瑞利珠单抗联合化疗对局部晚期非小细胞肺癌患者生存预后的影响[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(10): 1066-1071.
- [17] 刘娟, 冉立. SCC-Ag 在宫颈癌中应用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 8(2): 328-331.
- [18] 钱程程, 袁海花, 姜斌. 头颈部鳞癌预后相关肿瘤标志物的研究现状[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(5): 888-892.
- [19] CHENG C, YANG Y G, YANG W, *et al.* The diagnostic

value of CEA for lung cancer-related malignant pleural effusion in China: a meta-analysis[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2022, 16(1): 99-108.

- [20] 张心阳, 赵爱民. 血清生物标志物预测早期妊娠结局的研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 8(8): 851-854.
- [21] 张伟, 任丽丽, 宋艺玲, 等. 肺癌放疗后放射性肺炎患者 T 淋巴细胞亚群、中性粒细胞与淋巴细胞比值的测定[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2023, 58(4): 544-548.
- [22] 郭小英, 谢海林, 祈秉民, 等. 肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚型与抗核抗体之间的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(10): 1960-1963, 1973.
- [23] LEE P H, YANG T Y, CHEN K C, *et al.* Higher CD4/CD8 ratio of pleural effusion predicts better survival for lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9381.
- [24] 张莹, 张玲玲, 热依娜·吾甫里. 系统性疼痛护理管理对晚期癌症患者疼痛程度、心理情绪与生活质量的影响[J]. 河北医药, 2022, 8(1): 154-156.
- [25] 樊晓静, 史志涛, 孙昕. 活血健脾中药联合顺铂化疗对直肠癌患者肿瘤相关指标、Karnofsky 评分及 ECOG 评分的影响分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(11): 2969-2972.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋; 校对: 梁琥)

(上接第 30 面)

- [11] 周立志, 张忠伟, 向立斌, 等. 结直肠癌组织中 Rictor 蛋白的表达及其与临床病理特征、预后的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(15): 80-83, 88.
- [12] 楚晨, 薛雨, 闫周, 等. cT1N0M0 口腔鳞状细胞癌浸润深度对预测淋巴结转移和评价预后的影响[J]. 口腔颌面外科杂志, 2024, 34(1): 40-44.
- [13] AMBROSCH P, KRON M, FISCHER G, *et al.* Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion[J]. *Head Neck*, 1995, 17(6): 473-479.
- [14] DANG R R, KIM J, QURESHI M M, *et al.* Impact of depth of invasion on local recurrence in R0 resected node-negative oral tongue squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2023, 45(3): 561-566.
- [15] NEWMAN M, DZIEGIELEWSKI P T, NGUYEN N T A, *et al.* Relationship of depth of invasion to survival outcomes and patterns of recurrence for T3 oral tongue squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2021, 116: 105195.
- [16] YAMAMOTO E, MIYAKAWA A, KOHAMA G. Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity[J]. *Head Neck Surg*, 1984, 6(5): 938-947.
- [17] WU K L, WEI J S, LIU Z W, *et al.* Can pattern and depth of

invasion predict lymph node relapse and prognosis in tongue squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 714.

- [18] KOPECKÁ K, PINK R. Pattern of invasion of oral squamous cell carcinoma and its relation to the presence of nodal metastases- a review[J]. *Acta Chir Plast*, 2023, 65(1): 28-33.
- [19] CHU W M, SONG X M, YANG X M, *et al.* Neuropilin-1 promotes epithelial-to-mesenchymal transition by stimulating nuclear factor-kappa B and is associated with poor prognosis in human oral squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101931.
- [20] BILOTTA M T, ANTIGNANI A, FITZGERALD D J. Managing the TME to improve the efficacy of cancer therapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 954992.
- [21] PENG C, XU Y L, WU J, *et al.* TME-related biomimetic strategies against cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 109-135.
- [22] PU Y M, DING L, WANG Y J, *et al.* Biopsy pattern of invasion type to determine the surgical approach in early-stage oral squamous cell carcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2021, 479(1): 109-119.

(本文编辑: 周娟 钱锋; 校对: 梁琥)