

晚期食管癌患者药物治疗方案的应用与评价

汪楠, 齐腊梅, 黄灿

安庆市立医院药事管理科 (安徽安庆 246000)

【摘要】目的 评价我院晚期食管癌患者药物治疗方案中遵从指南用药和未遵从指南用药的有效性、安全性、经济性, 为规范临床晚期食管癌患者诊疗提供依据。**方法** 将 135 例住院晚期食管癌患者分为遵从指南组 (60 例) 和未遵从指南组 (75 例), 比较两组的抗肿瘤药物平均相对剂量强度; 根据实体瘤疗效评价标准和常见不良事件评价标准比较抗肿瘤药物治疗方案的疗效及安全性; 统计患者的住院费用、药品费用和抗肿瘤药物费用, 比较抗肿瘤药物治疗方案的经济性。**结果** 未遵从指南组患者的平均相对剂量强度、客观缓解率、疾病控制率和药品不良反应发生率均高于遵从指南组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。未遵从指南组患者的住院费用、药品费用和抗肿瘤药物费用均显著高于遵从指南组 ($P < 0.001$)。**结论** 与未遵从指南者比较, 晚期食管癌患者药物治疗方案遵从指南者的安全性和有效性可能无明显差异, 但经济性较优。

【关键词】 晚期食管癌; 药物治疗; 指南; 有效性; 安全性; 经济性

Application and evaluation of drug therapy regimen in advanced esophageal cancer patients

Nan WANG, La-Mei QI, Can HUANG

Department of Pharmacy Management, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246000, Anhui Province, China

Corresponding author: La-Mei QI, Email: qlm4376@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the effectiveness, safety and economy of concordance and discordance guideline in the medication regimens of patients with advanced esophageal cancer in our hospital, and to provide a basis for standardizing the diagnosis and treatment of patients with advanced esophageal cancer. **Methods** 135 hospitalized patients with advanced esophageal cancer were divided into concordance guideline group (60 cases) and discordance guideline group (75 cases), and the average relative dose intensity of antitumor drugs was compared between the two groups. The efficacy and safety of antitumor drug treatment were compared according to the response evaluation criteria in solid tumors and common terminology criteria adverse events. The hospitalization cost, drug cost and antitumor drug cost were analyzed to compare the economy of antitumor drug treatment. **Results** The average relative dose intensity, objective response rate, disease control rate and the incidence of adverse drug reaction in discordance guideline group were greater than those

in concordance guideline group, but there were no statistically significant differences ($P>0.05$). The cost of hospitalization, medicine and anti-tumor drugs of discordance guideline group were greater than those of concordance guideline group ($P<0.001$) significantly. **Conclusion** There were no significant differences in the safety and effectiveness between the concordance and discordance guideline groups, but the economy of the concordance guideline group was better than that of discordance guideline group.

【Keywords】 Advanced esophageal cancer; Medical treatment; Guideline; Effectiveness; Safety; Economy

食管癌是临床常见恶性肿瘤，中国是食管癌发病高危地区^[1]，在恶性肿瘤中食管癌的发病率和死亡率均位居前列，分别排第6位和第4位，男性发病率高于女性^[2]。我国食管癌超过90%以上为鳞癌^[3]，其次为腺癌。约70%的患者确诊时已进展至晚期^[4]，主要表现为局部复发或远处转移。药物治疗是晚期食管癌最主要的治疗手段之一。近年来随着靶向药物、免疫抑制药等新型抗肿瘤药物的应用，肿瘤药物治疗取得了突破性进展^[5-6]，给易复发、经多线化疗失败或治疗效果不佳的患者提供了新选择^[7]，但缺乏循证证据支持的药物治疗方案可能出现治疗效果降低、不良反应增加、经济负担加重等问题。以权威指南为依据，对抗肿瘤药物的临床应用进行评价，是药物临床应用综合评价体系的重要组成部分，也是提高抗肿瘤药物合理应用水平的重要手段^[8]。本文收集我院晚期食管癌住院患者药物治疗方案，分析比较其中遵从指南用药和未遵从指南用药的安全性、有效性、经济性，为晚期食管癌规范诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析安庆市立医院2019年1月—2021年12月晚期食管癌住院患者135例的病例资料，依据2021版《中国临床肿瘤学会食管癌诊疗指南》^[9]，若抗肿瘤药物治疗方案中有1个及以上不符合指南的用药行为（治疗方案选择、药物用法用量不符合指南）则为未遵从指南用药。以此为评价标准将患者分为遵从指南组（60例）和未遵从指南组（75例）。本研究经安庆市立医院医学伦理委员会批准[批件号：医学伦理(2023)第6号]。

1.2 入排标准

纳入标准：①年龄在18~80岁之间；②病理诊断为“食管癌”，且主要临床诊断为“晚期食管癌”，即不可切除局部晚期、局部区域复发或远处转移性食管癌；③住院期间行全身性抗肿瘤药物治疗。排除标准：①除诊断为食管癌外还诊断其他癌症；②缺失身高、体重、抗肿瘤药物用法用量等重要信息；③未完成2个疗程的抗肿瘤药物治疗；④因其他因素结束治疗，不包括药品不良反应（adverse drug reaction, ADR）。

1.3 资料收集

查询医院信息系统（HIS），收集纳入患者的基本病历资料，包括年龄、性别、体重、病理类型、美国东部肿瘤协作组体力状态（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS）评分、接受放疗、疾病情况等一般资料、抗肿瘤药物治疗前后相关检查指标（如白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、直接胆红素、肌酐）、药物治疗方案、涉及抗肿瘤药物的ADR、住院期间抗肿瘤药品费用、药品费用、住院费用。

1.4 评价指标

1.4.1 平均相对剂量强度

剂量强度（dose intensity, DI）为不考虑抗肿瘤药物的具体给药途径及具体化疗方案、按体表面积计算患者每周接受的抗肿瘤药物剂量，计算公式为 $DI = \text{抗肿瘤药物总剂量} (\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}) / \text{治疗总周数}$ ，单位为 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} / \text{周}$ ，总周数应包括因各种原因延误的时间。抗肿瘤药物治疗时实际使用剂量与标准剂量不同时需计算相对剂量强度（relative dose intensity, RDI）， $RDI = \text{实际剂量强度} / \text{标准剂量强度}$ 。如多药联合化疗方案则需计算平均相对剂量强度（average relative dose

intensity, ARDI), ARDI是方案中所有抗肿瘤药物RDI的平均值,即 $ARDI(\%) = \text{方案中所有抗肿瘤药物RDI之和} / n$, n 为药品种数。比较两组在 $ARDI < 80\%$ 、 $80\% \leq ARDI \leq 100\%$ 、 $ARDI > 100\%$ 时的药物使用差异^[10]。

1.4.2 有效性评价

以实体肿瘤疗效评价标准(RECIST V1.1)为依据对疗效进行客观评价,评价时间为患者经历2个疗程的相同抗肿瘤药物方案治疗后,评价结果来自病历资料,按肿瘤的控制情况分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)^[11]。客观缓解率(ORR)= $CR+PR$,疾病控制率(DCR)= $CR+PR+SD$ 。

1.4.3 安全性评价

根据患者住院期间可获取的ADR进行抗肿瘤药物治疗方案的安全性评价。评价标准依据国家药品不良反应监测中心制定的ADR因果关系评价标准^[12],根据该标准进行抗肿瘤药物与ADR之间的因果关系分析,最终分析结果为肯定、很可能及可能的予以分级,分级依据为美国常见不良事件评价标准(CTCAE 5.0)^[10]。

1.4.4 经济性评价

根据患者住院期间的抗肿瘤药物费用、药品费用、住院费用进行抗肿瘤药物治疗方案的经济性评价,相关费用低则经济性更优。

1.5 统计学分析

采用SPSS 13.0软件进行数据的统计处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采

用两独立样本 t 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用两独立样本秩和检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher确切概率法。两组有序分类变量比较采用wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况及药物治疗方案比较

135例晚期食管癌患者中男106例(78.52%),女29例(21.48%),平均年龄(64.87 ± 7.43)岁。两组患者的性别、年龄、身高、体重、体表面积、病理类型、ECOG PS评分、接受放疗、疾病情况等差异均无统计学意义($P > 0.05$),但两组的抗肿瘤药物治疗方案类型存在差异,未依从指南组联合靶向或免疫方案占比显著高于依从指南组($P < 0.001$)。见表1。

2.2 未依从指南组药物治疗方案分析

75例未依从指南组在药物治疗方案选择和药物的用法用量两个方面存在问题。进一步分析发现,34例联合靶向或免疫方案均非指南推荐的标准治疗方案;41例以细胞毒类药物为主的化疗方案中,65.85%(27/41)为治疗方案选择未依从指南,34.15%(14/41)为药物的用法用量与指南不符。

2.3 药物治疗方案剂量强度分析

135例患者的ARDI为(64.10 ± 21.13)%。未依从指南组ARDI高于依从指南组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与标准药物剂量相比,两组

表1 两组患者一般资料及药物治疗方案比较[$n, \bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 1. Comparison of general information and drug therapy regimen between the two groups

[$n, \bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	依从指南组 ($n=60$)	未依从指南组 ($n=75$)	t/χ^2	P
男/女	45/15	61/14	0.793	0.373
年龄(岁)	64.35 ± 8.01	65.28 ± 6.96	3.178	0.077
身高(cm)	162.80 ± 8.06	164.40 ± 8.54	0.259	0.612
体重(kg)	54.16 ± 10.27	52.92 ± 8.87	1.377	0.243
体表面积($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	1.66 ± 0.17	1.65 ± 0.16	0.467	0.496
病理类型(鳞癌/腺癌/其他)	56/1/3	68/1/7	0.729	0.866
ECOG PS评分(0~2分/>2分)	60/0	74/1	0.806	0.369
接受放疗比例	34 (56.67)	41 (54.67)	0.054	0.816
疾病情况(不可切除局部晚期/局部区域复发/远处转移)	6/14/40	14/13/48	2.326	0.312
化疗方案/联合靶向或免疫方案	52/8	41/34	15.926	<0.001

治疗方案实际剂量均较低, 不足的给药剂量可能导致抗肿瘤药物治疗不能达到预期疗效。见表2。

2.4 药物治疗方案的有效性分析

135例患者中, CR 2例(1.48%), PR 30例(22.22%), SD 78例(57.78%), PD 25例(18.52%)。ORR为23.70%, DCR为81.48%。未依从指南组的ORR和DCR分别为25.33%, 85.33%, 均高于依从指南组(21.67%, 76.67%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.5 药物治疗方案的安全性分析

93例(68.89%)患者在抗肿瘤药物治疗中发生ADR 127例次, 以血液系统毒性、胃肠道反应、内分泌毒性多见, 多为1~2级, 3~4级的

严重ADR 12例(8.89%)。血液系统毒性主要表现为白细胞、血小板及中性粒细胞的减少; 胃肠道反应以纳差乏力、腹泻、恶心、呕吐为主要表现; 内分泌毒性主要表现为甲状腺功能检查指标异常。未依从指南组ADR总发生率(74.67%)高于依从指南组(61.67%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 进一步比较不同类型ADR的发生率, 两组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

2.6 药物治疗方案的经济性分析

由表5可知, 未依从指南组的住院费用、药品费用和抗肿瘤药物费用均显著高于依从指南组($P < 0.001$)。

表2 两组药物治疗方案剂量强度比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 2. Comparison of dose intensity of drug therapy regimens between the two groups [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	依从指南组 (n=60)	未依从指南组 (n=75)	t/Z	P
ARDI (%)	59.76 ± 20.16	67.56 ± 21.38	0.050	0.824
不同ARDI占比			-1.336	0.181
ARDI < 80%	49 (81.67)	54 (72.00)		
80% ≤ ARDI ≤ 100%	11 (18.33)	20 (26.67)		
ARDI > 100%	0 (0)	1 (1.33)		

表3 两组药物治疗方案疗效比较[n, n(%)]

Table 3. Comparison of therapeutic effect of drug therapy regimens between the two groups [n, n(%)]

项目	依从指南组 (n=60)	未依从指南组 (n=75)	χ^2	P
CR/PR/SD/PD	1/12/33/14	1/18/45/11		
ORR	13 (21.67)	19 (25.33)	0.248	0.619
DCR	46 (76.67)	64 (85.33)	1.659	0.198

表4 两组药物治疗方案ADR分级与发生率比较

Table 4. Comparison of ADR grading and incidence of drug therapy regimens between the two groups

不良反应类型	依从指南组 (n=60)		未依从指南组 (n=75)		χ^2	P
	1级/2级/3级/4级	发生率 (%)	1级/2级/3级/4级	发生率 (%)		
血液系统毒性	13/10/5/2	50.00	19/21/4/0	58.67	0.662	0.416
胃肠道反应	8/5/0/0	21.67	8/9/1/0	24.00	0.103	0.749
内分泌毒性	1/0/0/0	1.67	7/0/0/0	9.33	-	0.076 ^a
皮肤瘙痒	1/0/0/0	1.67	1/3/0/0	5.33	-	0.381 ^a
肌肉酸痛	1/1/0/0	3.33	1/1/0/0	2.67	-	>0.999 ^a
发热	1/0/0/0	1.67	1/0/0/0	1.33	-	>0.999 ^a
血压升高	0/0/0/0	0.00	0/1/0/0	1.33	-	>0.999 ^a
ADR总例数	37	61.67	56	74.67	2.628	0.105

注: ^aFisher确切概率

表5 两组药物治疗方案费用比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

Table 5. Comparison of the cost of drug therapy regimens between the two groups $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	依从指南组 (n=60)	未依从指南组 (n=75)	Z	P
抗肿瘤药物费用	936.42 (411.68, 2928.00)	3199.02 (2293.68, 7118.50)	5.606	<0.001
药品费用	2227.74 (1506.11, 3777.91)	4724.75 (3114.75, 8204.63)	5.478	<0.001
住院费用	4401.83 (3495.65, 6301.38)	7512.12 (5030.59, 11308.22)	4.875	<0.001

3 讨论

本研究将 135 例患者按抗肿瘤药物治疗方案的指南依从性分为依从指南组 (n=60) 和未依从指南组 (n=75)，两组在药物治疗方案类型方面存在显著差异，与依从指南组 (13.33%) 相比，未依从指南组联合靶向或免疫方案 (45.33%) 占比明显提高。进一步分析发现未依从指南组主要在药物治疗方案选择和药物的用法用量两个方面存在问题，体现在：①选择指南未推荐的药物治疗方案，如吉西他滨、雷替曲塞、依托泊苷等药物用于晚期食管癌虽有部分证据支持，但循证证据等级不高；将卡瑞丽珠单抗联合紫杉醇和顺铂方案中的紫杉醇以白蛋白结合型紫杉醇替代，或许是考虑到白蛋白结合型紫杉醇不需预处理，过敏反应等不良反应发生率较紫杉醇低^[13]等原因。②首次抗肿瘤药物治疗未选择指南一线推荐方案而直接使用二线 III 级推荐方案，本组资料中突出体现在将白蛋白结合型紫杉醇单药方案直接用于未接受过化疗的晚期食管癌患者。药物的用法用量未依从指南体现在个别药物的给药频次未严格遵循指南，如白蛋白结合型紫杉醇应分 2 次给药而实际只用药 1 次，紫杉醇应 1 次给药而实际分 2 次使用。

剂量强度与抗肿瘤药物疗效和不良反应呈正相关。剂量强度过低，可能导致抗肿瘤药物治疗达不到很好的效果；剂量强度过高，可能导致 ADR 增加使患者不能耐受^[14]。医生在给患者制定方案时会根据其身体状况综合考虑适当调整剂量，但通常 ARDI 不建议低于 80%^[15]。本研究中未依从指南组 ARDI 稍高于依从指南组，但差异无统计学意义 (P > 0.05)。另外，135 例患者的 ARDI 仅为 (64.10 ± 21.13) %，可见晚期食管癌抗肿瘤药物治疗剂量强度普遍偏低，分析原因可能与医生为避免 ADR 而降低细胞毒性药物给

药剂量及部分患者未严格按治疗周期入院接受抗肿瘤药物治疗有关。本组资料中，患者的 ORR 为 23.70%，低于文献报道的 33%~60%^[16-17]，考虑可能与患者药物治疗剂量不足有关。未依从指南组的 ORR (25.33%) 高于依从指南组 (21.67%)，但差异无统计学意义 (P > 0.05)。

给药剂量不足一定程度上减少了严重 ADR 的发生率，本组中 ADR 发生率为 68.89%，以血液系统毒性、胃肠道反应、内分泌毒性多见，多为轻、中度，3~4 级严重 ADR 主要为血液系统毒性和胃肠道反应，发生率为 8.89%，这一数据也低于以往的文献报道^[18-19]。组间比较，未依从指南组总 ADR 发生率 (74.67%) 和胃肠道严重 ADR 发生率 (1.33%) 均高于依从指南组 (61.67%，0.00%)，但差异无统计学意义 (P > 0.05)；未依从指南组血液系统严重 ADR 发生率 (5.33%) 低于依从指南组 (11.67%)，但差异也无统计学意义 (P > 0.05)。在经济性指标方面，未依从指南组的住院费用、药品费用和抗肿瘤药物费用均显著高于依从指南组 (P < 0.001)。依从指南组多选择细胞毒类药物，而未依从指南组使用价格高昂的免疫检查点抑制剂、靶向药物等新型抗肿瘤药物的比例明显增高，导致未依从指南组患者经济负担明显加重。

综上所述，晚期食管癌患者抗肿瘤药物剂量低于指南标准剂量。依从指南组和未依从指南组的安全性和有效性虽无显著差异，但依从指南组的经济性明显优于未依从指南组，提示晚期食管癌药物治疗方案的制定仍应遵从循证指南。本研究为规范晚期食管癌患者抗肿瘤药物治疗方案提供了依据，但也存在局限性：纳入病例数偏少；由于为回顾性分析，ADR 未纳入患者主观评述指标。

参考文献

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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 Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 22. DOI: 10.1186/s40880-019-0368-6.
 - 3 刘晓川, 左小平, 昌伟, 等. 信迪利单抗联合化疗治疗复发晚期食管癌临床观察 [J]. *中国药师*, 2022, 25(5): 841–845. [Liu XC, Zuo XP, Chang W, et al. Clinical observation of sintilimab combined with chemotherapy in the treatment of recurrent advanced esophageal cancer[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(5): 841–845.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X. 2022.05.016.
 - 4 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115–132. DOI: 10.3322/caac.21338.
 - 5 Peng Z, Wei J, Wang F, et al. Camrelizumab combined with chemotherapy followed by camrelizumab plus apatinib as firstline therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11): 3069–3078. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4691.
 - 6 Kato K, Shah MA, Enzinger P, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(10): 1057–1066. DOI: 10.2217/fon-2018-0609.
 - 7 唐浩淳, 夏铮铮, 左靖, 等. 肿瘤患者免疫检查点抑制药用药安全性的回顾性研究 [J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(5): 315–318, 323. [Tang HC, Xia ZZ, Zuo J, et al. A retrospective study on the safety of immuncheckpoint inhibition in cancer patients[J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2020, 29(5): 315–318, 323.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.05.004.
 - 8 李艳, 封卫毅, 毛维, 等. 应用德尔菲法构建抗肿瘤药物临床使用合理性评价指标体系 [J]. *药学服务与研究*, 2020, 20(6): 401–405. [Li Y, Feng WY, Mao W, et al. Establishment of the indicator system for clinical rationality evaluation of antitumor drugs by the Delphi method[J]. *Pharm Care Res*, 2020, 20(6): 401–405.] DOI: 10.5428/pcar20200601.
 - 9 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 食管癌诊疗指南 2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 63–91.
 - 10 李艳, 封卫毅, 仝敏, 等. 174 例肺癌患者抗肿瘤药物应用评价分析 [J]. *中南药学*, 2020, 18(8): 1405–1409. [Li Y, Feng WY, Tong M, et al. Rational use of antineoplastic drugs in 174 lung cancer patients[J]. *Central South Pharmacy*, 2020, 18(8): 1405–1409.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2020.08.025.
 - 11 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 45(2): 228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
 - 12 魏戎, 谢雁鸣. 国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(18): 2744–2747. [Wei X, Xie YM. Principle of adverse drug reaction causality judgement and interpretation of causality assessment method both in China and abroad[J]. *China Journal Chinese Materia Medica*, 2012, 37(18): 2744–2747.] DOI: 10.4268/cjcm20121819.
 - 13 Parisi A, Palluzzi E, Cortellini A, et al. First-line carboplatin/nab-paclitaxel in advanced ovarian cancer patients, after hypersensitivity reaction to solvent-based taxanes: a single-institution experience[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(1): 158–162. DOI: 10.1007/s12094-019-02122-x.
 - 14 尤海生, 高乾, 高春侠, 等. 206 例乳腺癌患者抗肿瘤药物应用评价分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(8): 526–529, 542. [You HS, Gao Q, Gao CX, et al. Rational use analysis of antitumor drugs in 206 patients with breast cancer[J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2019, 28(8): 526–529, 542.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698. 2019.08.008.
 - 15 Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, et al. Relative dose intensity of chemotherapy and survival in patients with advanced stage solid tumor cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncologist*, 2021, 26(9): e1609–e1618. DOI: 10.1002/onco.13822.
 - 16 Huang J, Xu B, Mo H, et al. Safety, activity, and biomarkers of SHR-1210, an anti-PD-1 antibody, for patients with advanced esophageal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1296–1304. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2439.
 - 17 Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or

- gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 828-837. DOI: 10.1007/s10120-018-00909-5.
- 18 Yang W, Chang L, Guo Q, et al. Programmed cell death protein-1 inhibitors in the treatment of digestive system tumors in Chinese population: an observational study of effectiveness and safety[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(8): 9015-9024. DOI: 10.21037/apm-21-1827.
- 19 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. DOI: 10.1200/JCO.20.01888.

收稿日期: 2022 年 08 月 31 日 修回日期: 2023 年 01 月 06 日
本文编辑: 钟巧妮 杨燕