

免疫检查点抑制剂同步放疗治疗老年食管鳞癌患者的临床疗效及安全性分析

刘艳艳 谢富洋 刘俊香 濮娟* 王新
涟水县人民医院 江苏淮安 223400

摘要：目的：对比免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICIs) 与放疗联合应用与传统放化疗在治疗老年食管鳞癌方面的近期疗效和不良反应的差异。

关键词：老年食管鳞状细胞癌；免疫治疗；放射治疗

研究方法：选取 2022 年 12 月至 2023 年 12 月期间，在涟水县人民医院接受放疗的符合入组条件的老年食管鳞癌患者共 60 例。其中，采用同步放化疗治疗的对照组 30 例，以及放疗联合免疫治疗的观察组 30 例。对两组患者近期治疗效果和副作用的差异进行比较。方法：两组患者在临床病理数据上没有显著差异。在实验组中，采用了派安普利单抗进行免疫治疗。观察组的客观缓解率 (ORR) 为 80.0%，疾病控制率 (DCR) 达到 100%，这两项指标均显著高于对照组的 60.0% ($p = 0.003$) 和 73.3% ($p = 0.002$)。两组患者 ≥ 3 级不良反应的发生率差异未呈现统计学意义 (36.7% vs 30.0%, $p = 0.854$)。在观察组中，1-2 级免疫治疗相关不良反应发生了 41 次，其中 3 级及以上的情况为 5 例。研究表明，派安普利单抗与放疗的结合应用在效果和安全性方面均显示出较高水平。结论：针对老年食管鳞癌患者，免疫治疗与放射治疗的联合应用初步表现出较为显著的疗效，同时具备安全性和耐受性。

我国被认为是全球食管癌发病率较高的地区，其发病人数约占全球总发病人数的一半^[1]。在我国老年人群中，食管鳞状细胞癌所占比重相对较大。食管癌的发生率在中老年人群中较为显著，其中年龄超过 70 岁的患者占比约为 30-40%。鉴于我国正逐步迈向老龄化社会，老年人食管癌患者数量预计在未来一段时间内将显著增长。食管癌根治性治疗优先选择手术方法，然而，由于老年患者器官功能衰退以及常伴随慢性疾病，手术并发症和相关死亡风险较高。因此，在临床实践中，老年患者接受手术治疗的相对比例较低，大

多数患者采用以放疗为主的非手术治疗方案。局部晚期或局部复发食管鳞癌患者的主要治疗方法之一为同步放化疗^[2,3]。近期，多种免疫检查点抑制剂 (ICIs) 在食管癌二线治疗领域实现了重大突破，为我国食管鳞癌患者提供了更多的治疗方案^[4-6]。然而，针对老年食管鳞癌患者的放疗联合免疫治疗研究相对较少。因此，我们开展了一项开放性、单臂、II 期临床试验，旨在评估派安普利单抗联合放疗对老年食管鳞癌患者近期疗效和安全性差异的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选择

自 2022 年 12 月至 2023 年 12 月，针对涟水县人民医院肿瘤放疗科 60 例 (基于预试验及文献综述后推测) 被确诊为食管鳞癌的老年患者，采用信封抽签法将其随机分配到观察组 (放疗联合免疫治疗) 和对照组 (放疗联合化疗)，每组各 30 例。纳入标准：病理证实为食管鳞状癌；ECOG 体力水平分为 0 ~ 1；年龄 ≥ 70 岁 ≤ 85 岁；有按 RECIST 规则可测量的病变；有完整随访资料。排除标准：组织学和细胞学证实为小细胞食管癌、食管腺癌或其他混合性癌症；有远处转移；由于其他原因拒绝接受治疗；合并其他恶性肿瘤病情；在组前 24 周内，观察到气管食管瘘、全面性食管梗阻、食管深层溃疡、食管穿透或呕血迹象的出现。根据美国癌症联合委员会 (AJCC) 的第八版食管癌分期标准。所有患者都是首次接受治疗，并且他们都已经签署了知情同意书。此项研究已获得涟水县人民医院伦理委员会的正式批准。

1.2 治疗方案

放射治疗方案：两组患者均采用 IMRT 技术，处方剂量为 54Gy/30 次（1.8Gy/次，每天 1 次，每周 5 次）。肿瘤总体积（GTV）涵盖了原发性肿瘤（GTV-T）以及增大的转移性淋巴结（GTV-N）。在临床肿瘤体积（CTV）中，包括了 GTV 以及周围的亚临床区域。CTV-T：原发肿瘤 GTV-T 上下外放范围为 3cm，左右前后方向（四周）均外放 1.0cm，并根据解剖屏障进行相应调整。CTV-N：为转移淋巴结 GTV-N 外放 1cm；计划肿瘤体积（PTV）是在 CTV 基础上增加边缘，目的是确保规定的放疗剂量能够真正作用于 GTV。在实施 4D-CT 模拟定位的过程中，为了克服典型胸部放疗患者摆位不确定性的问题，必须设置 0.5 厘米的边缘空间。PTV= CTV + 0.5cm。

化学疗法：主要采用以多西他赛为核心的周期性药物治疗，患者在完成放射治疗后的 3-4 周内，部分人群将接受 2 至 6 个周期的多西他赛联合顺铂方案进行巩固治疗。

免疫疗法：采用派安普利单抗（200mg，通过静脉注射，每三周一次）进行治疗，放射治疗期间实施两轮，放射治疗结束后持续治疗一年（每三周一次）。

1.3 疗效评估

在放疗结束后 3-4 周，对照组的近期疗效评估将被进行。为了防止免疫治疗的假性进展对评估结果产生干扰，我们在放疗完成后 8 周对观察组进行疗效评估，并采用 RECIST 1.1 标准。客观缓解率（ORR）是完全缓解（CR）和部分缓解（PR）的百分比总和，而疾病控制率（DCR）则是 CR、PR 以及疾病稳定（SD）的百分比之和。

1.4 安全性评价

在同步放化疗期间，不良反应的评估频率为每周一次，而在免疫维持治疗期间，则为每三个周期进行一次评估。在对治疗相关不良事件（trAE）进行评估和分级时，采用 CTCAE4.0 标准。

1.5 随访

依据住院、门诊及电话随访的方式，第 1-2 年内每隔 3 个月进行一次跟踪调查，随后每 6 个月进行一次。最终随访时间定于 2024 年 10 月 31 日。

1.6 统计分析

利用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析，在组间比较方面，可以采用卡方检验或 Fisher 确切检验，当 p 值小于 0.05

时，认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床及治疗资料

本项研究共纳入 60 例患者，其中对照组为 30 例，观察组为 30 例。两组患者在临床病理资料方面的差异并未达到统计学显著性（p 均值 >0.05，见表 1）。

患者的详尽治疗资料可参考表格 1，60 例（占比 100%）均顺利完成了放射治疗，其中放射剂量为 54.0Gy。在周期性治疗中，以多西他赛为基础，患者在完成放射治疗后的 3 至 4 周内，部分患者将接受 2 至 6 个周期的多西他赛与顺铂联合化疗方案，以巩固治疗效果。在免疫治疗中，采用派安普利单抗进行治疗，并在放疗完成后持续治疗一年（每三周一次），以达到中位免疫维持治疗的 12 个周期。

表 1 两组病人临床资料比较

特征	例数	对照组 n = 30	观察组 n = 30	t/Z/c ² 值	p 值
性别				0.067	0.796
男	31	16	15		
女	29	14	15		
ECOG 体力状态				0.267	0.606
0	30	14	16		
1	30	16	14		
肿瘤分期				-0.382	0.702
II 期	23	11	12		
III 期	32	16	16		
IV 期	5	3	2		

2 疗效分析

与治疗相关死亡案例无。近期疗效分析：对照组中，CR 为 5 例（占 16.7%），PR 为 13 例（占 43.3%），SD 为 4 例（占 13.3%），PD 为 8 例（占 26.7%）。总体来看，ORR 达到 60.0%，DCR 达到 73.3%。观察组中，完全缓解（CR）的病例数为 6 例，占比 20.0%；部分缓解（PR）的病例数为 18 例，占比 60.0%；疾病稳定（SD）的病例数为 6 例，占比 20.0%；疾病进展（PD）的病例数为 0 例，占比 0%。因此，整体应答率（ORR）为 80.0%，疾病控制率（DCR）为 100%。在对照组与观察组的比较中，观察组的氧还原反应率（ORR）和诊断成功率（DCR）均显著高于对照组，差异具有统计学意义。

截至 2024 年 10 月底，对照组和观察组随访满 12 个月的患者数量分别为 26 例（占 86.7%）和 27 例（占 90%）。对照组共有 8 例（占 26.7%）表现出疾病进展，其中单纯局

部进展为6例，单纯远处转移为1例，复发伴转移为1例。观察组则未出现任何进展情况。两组间的差异在统计学上具有显著性 ($p = 0.003$)。

3 安全性结果

在放疗、化疗和免疫治疗期间，以及治疗结束后，出现 ≥ 3 级治疗相关不良事件 (trAE) 的主要表现为白细胞计数降低和中性粒细胞计数降低。其他 trAE 包括：放射性食管炎、恶心呕吐、肺炎和贫血。组间分布差异在统计学上并无显著性 (p 均 > 0.05 , 见表3)。没有治疗导致的死亡病例。

在观察组中，25例 (占比83.3%) 患者共发生46次免疫治疗相关不良反应 (见表3)。其中，1-2级的情况有41次，而3级及以上的情况则有5次 (腹泻/结肠炎2次，皮疹/瘙痒2次，免疫性肺炎1次)。在研究中，最常见的副作用包括：皮肤病变/瘙痒 (33.3%, 10/30)，甲状腺功能减退 (20.0%, 6/30)，转氨酶升高 (16.6%, 5/30)，腹泻/结肠炎 (6.7%, 2/30)，以及免疫性肺炎 (6.7%, 2/30)。没有与免疫治疗相关的致命事件发生。

表3 两组病人治疗相关不良症状

	对照组 (n=30)	观察组 (n=30)	p 值
≥ 3 级不良反应	11 (36.7%)	9 (30.0%)	0.854
白细胞计数降低	11 (36.7%)	9 (30.0%)	
中性粒细胞计数降低	7 (23.3%)	5 (16.7%)	
其它主要不良反应			0.837
放射性食管炎	5 (16.7%)	5 (16.7%)	0.854
贫血	7 (23.3%)	6 (20.0%)	0.682
肺炎	5 (16.7%)	6 (20.0%)	0.530
恶心, 呕吐	10 (33.3%)	6 (20.0%)	0.530
免疫疗法相关副作用			
皮疹/瘙痒		10 (33.3%)	
甲状腺功能减退		6 (20.0%)	
转氨酶升高		5 (16.7%)	
腹泻/结肠炎		2 (6.7%)	
免疫性肺炎		2 (6.7%)	

4 讨论

同步放化疗作为老年性食管鳞癌患者的主要治疗方法，然而，由于60-70%的高龄患者因为年龄较大，放化疗副作用较大，难以承受，导致这一群体的5年生存率 (OS) 低于20%^[7]。近期，以PD-1/L1单抗为典型的免疫治疗方式逐渐受到关注。研究表明，在老年性食管鳞癌患者中，PD-1/L1联合放疗能够显著提升总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS)，因此已被视为老年性食管鳞癌患者的首选治疗方

案^[8,9]。然而，初期的PD-1/L1单克隆抗体，例如纳武利尤单抗和帕博利珠单抗等，价格昂贵，这在一定程度上限制了其在临床实践中的应用。此外，早期研究主要关注局部晚期患者，治疗策略通常采用PD-1/L1单药或化疗联合治疗。对于老年性食管鳞癌患者，放疗与PD-1/L1联合治疗的临床数据仍然匮乏。

当前，随着国内生产的PD-1/L1单抗不断涌现并被纳入医疗保险体系，老年性食管鳞癌治疗领域涌现了众多免疫治疗药物以及综合治疗方案。这些治疗选择的增加，一方面为患者提供了更多的治疗选择，另一方面也给治疗方案的制定带来了一定的挑战。当前，国内生产的PD-1/L1单克隆抗体主要涵盖：卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗等。这些药物与化疗相结合，在食管鳞癌一线治疗中展现出了令人振奋的成效^[10-13]。近期来，免疫疗法联合同步放疗治疗老年性食管鳞癌已经成为了研究的重点之一，朱玉佳等^[14]在一项II期单臂临床试验中 (EC-CRT-001)，得出42例局部晚期食管鳞癌病人经过特瑞普利单抗联合同步放疗后，ORR达到83%，其中62%病人CR，在这一项研究中，1年内的总生存率 (OS) 和无进展生存率 (PFS) 分别为78.4%和54.5%。本研究中，观察组采用安普利单抗联合放疗的总应答率 (ORR) 和疾病控制率 (DCR) 分别达到80.0%和100%，这两个指标均显著优于放化疗组的60.0%和73.3%。近期治疗效果与上述研究结果相吻合。当前研究表明，局部晚期食管鳞癌患者在接受同步放疗后，整体响应率 (ORR) 不足65%^[15]。通过对比分析，可以观察到免疫联合同步放疗显著增强了近期治疗效果，展现出良好的协同作用。

在安全性层面，观察组 ≥ 3 级 trAE 的发生率与对照组相比，差异未达到统计学显著 (30.0% vs 36.7%)。此外，血液学毒性、放射性食管炎、肺炎以及恶心呕吐的发生率均未呈现出明显增加趋势。在与张等人^[16]关于20例局晚期食管癌患者接受卡瑞利珠单抗联合放化疗的临床研究相对照时，我们发现 ≥ 3 级不良反应 (trAE) 的比例低于后者 (45%)。因此，我们推测后者60Gy的辐射剂量可能是导致不良反应增加的主要原因。因此，在老年性食管鳞癌放疗联合免疫治疗的情境下，我们偏好采用50-50.4Gy作为照射剂量。在观察组中，免疫治疗相关不良反应的总次数为46例，大多数情况下属于1-2级。这些不良反应主要涵盖了转氨酶升高、

甲状腺功能减退、皮疹/瘙痒、免疫性肺炎、腹泻/结肠炎等症状。发生率和严重程度与文献报道基本一致[17,18]。在本研究中，对于接受 ≥ 3 级免疫治疗的观察组，不良反应仅发生5例，这些患者均通过激素治疗实现了症状缓解，且未出现免疫治疗相关致死事件。在免疫治疗结合放射疗法的应用过程中，并未观察到普遍关注的放射性肺炎、免疫性肺炎以及食管瘘等不良反应的发生率增加。我们通过对高危人群进行治疗前筛选、治疗过程中实施密切监控，以及强化营养干预措施，从而有效降低了严重不良反应的发生率。

本研究的局限性表现在：首先，鉴于其前瞻性研究的特点，所涵盖的病例数量有限，可能导致选择偏倚；其次，由于跟踪观察时间较短，目前尚未获得相关生存数据。总体而言，针对老年性食管鳞癌患者，同步放疗联合免疫治疗相较于传统放化疗具有更显著的近期疗效，且严重不良反应并未显著增加，表明老年性患者能够耐受此种治疗方案。

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.

[2] Liu Q, Xia Y, Chen Y, et al. A study of concurrent chemoradiotherapy with weekly docetaxel and cisplatin for advanced esophageal squamous cell carcinoma with T4 and/or M1 lymph node metastasis or locoregional recurrence [J]. *Radiat Oncol*, 2020(15):75.

[3] 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（2020年版）[J]．*国际肿瘤学杂志*，2020,47(11):641–655.

[4] Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20:1506–1517.

[5] 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, 21:832–842.

[6] Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5:546–550.

[7] 张天，庞青松．局部晚期不可手术食管癌放射治疗研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*，2023,30(3):174–180.

[8] Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, 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, 398:759–771.

[9] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398:27–40.

[10] Luo H, Lu J, Bai Y, 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, 326:916–925.

[11] Lu Z, Wang J, Shu Y, 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]. *BMJ*, 2022:e068714.

[12] Wang Z-X, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40:277–288.e273.

[13] Yang Y, Pan J, Wang H, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309) [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41:1061–1072.e1064.

[14] Zhu Y, Wen J, Li Q, et al. Toripalimab combined with definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal

squamous cell carcinoma (EC-CRT-001): a single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24:371-382.

[15] Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15:305-314.

[16] Zhang W, Yan C, Zhang T, et al. Addition of camrelizumab to docetaxel, cisplatin, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase 1b study [J]. *OncoImmunology*, 2021, 10.

[17] Shen L, Kato K, Kim SB, 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, 40:3065-3076.

[18] 陆晓, 陆虹, 金振军等. 信迪利单抗联合化疗治疗晚期胃癌的疗效及安全性 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(11):47-51.

作者简介:

刘艳艳 (1979—), 女, 汉族, 肿瘤学硕士研究生, 研究方向: 胸部及妇科恶性肿瘤综合治疗。