

ICIs对比常规二线化疗方案用于晚期食管癌有效性与安全性的Meta分析[△]

甘水蓉^{1*}, 欧阳华¹, 吕佩瑜¹, 蔡鸿福^{2#}(1. 厦门大学附属中山医院药学部, 福建 厦门 361000; 2. 福建医科大学附属协和医院药学部, 福州 350000)

中图分类号 R979.1; R735.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)14-1764-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.14.18



摘要 目的 系统评价免疫检查点抑制剂(ICIs)对比常规二线化疗方案用于晚期食管癌的有效性和安全性,为临床用药提供循证参考。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据、维普网,收集ICIs(试验组)对比常规二线化疗方案(对照组)用于晚期食管癌的随机对照试验(RCT),检索时限为建库起至2021年8月1日。筛选文献、提取资料后采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价,采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析和敏感性分析。**结果** 共纳入4项研究,共计1 656例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的总生存期显著长于对照组[HR=0.79, 95%CI(0.71, 0.88), $P<0.000\ 1$], 3级及以上不良事件发生率显著低于对照组[RR=0.42, 95%CI(0.32, 0.54), $P<0.000\ 01$], 两组患者的无进展生存期[HR=0.95, 95%CI(0.75, 1.21), $P=0.70$]、客观缓解率[RR=1.72, 95%CI(0.95, 3.13), $P=0.07$]比较,差异均无统计学意义。按患者程序性死亡配体1表达的不同进行的亚组分析结果显示,试验组中肿瘤比例分数 $\geq 1\%$ 患者的总生存期显著长于对照组[HR=0.64, 95%CI(0.51, 0.79), $P<0.000\ 1$]; 两组肿瘤比例分数 $<1\%$ 患者的总生存期[HR=0.83, 95%CI(0.67, 1.02), $P=0.07$]比较,差异无统计学意义。敏感性分析结果显示,除客观缓解率外,其余指标所得结果均稳定。**结论** ICIs较常规二线化疗方案可延长晚期食管癌患者的总生存期,且安全性较好,但在无进展生存期和客观缓解率方面未显示出优势。

关键词 免疫检查点抑制剂; 食管癌; 疗效; 安全性; Meta分析

Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors versus routine second-line chemotherapy for advanced esophageal cancer: a meta-analysis

GAN Shuirong¹, OUYANG Hua¹, LYU Peiyu¹, CAI Hongfu² (1. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Xiamen 361000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors (ICIs) versus routine second-line chemotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer, and to provide evidence-based reference for clinical medication. **METHODS** Randomized controlled trials (RCTs) about ICIs (trial group) versus routine second-line chemotherapy (control group) in the treatment of advanced esophageal cancer were searched from PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, Wanfang and VIP databases from the inception to August 1st, 2021. After screening the literature and extracting data, the risk of bias assessment tool recommended by Cochrane Systematic Evaluator Manual 5.1.0 was used to evaluate the quality of the included literature, and RevMan 5.4.1 software was used for meta-analysis and sensitivity analysis. **RESULTS** A total of four studies were included, involving 1 656 patients. Meta-analysis results showed that the overall survival of trial group was significantly longer than control group [HR=0.79, 95%CI (0.71, 0.88), $P<0.000\ 1$]; the incidence of grade 3 or higher adverse events in trial group was significantly lower than control group [RR=0.42, 95%CI (0.32, 0.54), $P<0.000\ 01$]. But there was no significant difference in progression-free survival [HR=0.95, 95%CI (0.75, 1.21), $P=0.70$] or objective remission rate [RR=1.72, 95%CI (0.95, 3.13), $P=0.07$] between 2 groups. Results of subgroup analysis was performed according to the expression of programmed death ligand 1 showed that overall survival of patients with tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$ in trial group was significantly longer than control group [HR=0.64, 95%CI (0.51, 0.79), $P<0.000\ 1$]; there was no significant difference in overall survival of patients with TPS $<1\%$ between 2 groups [HR=0.83, 95%CI (0.67, 1.02), $P=0.07$]. The results of sensitivity analysis showed that except for the objective remission rate, the conclusions of other indicators were robust. **CONCLUSIONS** Compared with routine second-line treatment, ICIs can prolong overall survival and has good safety, but shows no advantage in

terms of progression-free survival and objective response rates.

KEYWORDS immune checkpoint inhibitor; esophageal cancer; efficacy; safety; meta-analysis

[△] 基金项目 福建省科技创新联合资金项目(No.2020Y9070)

* 第一作者 药师。研究方向:循证药学、药物临床试验管理。电话:0592-2292446。E-mail:398001984@qq.com

通信作者 副主任药师, 硕士。研究方向:循证药学、药物经济学。电话:0591-86218223。E-mail:caihongfu31@qq.com

食管癌是临床常见的消化道恶性肿瘤,其侵袭性高、预后差^[1]。2020年全球癌症统计数据显示,在所有肿瘤中,食管癌的发病率(3.1%)和病死率(5.5%)均排名第7位;而我国的食管癌患者在全球新增确诊和新增死亡患者中占比超过50%^[1-3]。食管癌可分为腺癌(adenocarcinoma, AC)和鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)2种组织学亚型,且均在男性患者中较为常见^[4-5]。目前,虽然晚期食管癌的治疗取得了进展,但绝大多数患者预后较差^[6],加之传统的放化疗效果有限,且副作用较大^[7],故亟需寻找新的疗法。

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)包括2种配体,即程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)和PD-L2^[8]。ICIs可通过阻断程序性死亡分子(programmed death 1, PD-1)和PD-L1的相互作用,恢复T淋巴细胞的抗肿瘤活性,增强免疫功能,阻止肿瘤细胞的增殖和转移^[9]。2018年6月15日,纳武利尤单抗获得国家药品监督管理局批准,成为我国首个获批的PD-1抑制剂,主要用于治疗成人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变阴性、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)^[10]。近年来,多项针对ICIs的临床研究表明,其在NSCLC、黑色素瘤、肾细胞癌等治疗中显示出较好的抗肿瘤作用,在食管癌的二线治疗中也初显成效^[11-12]。有临床研究显示,ICIs作为二线治疗方案能够延长晚期食管癌患者的总生存期^[13],但研究的样本量有限,且结果存在差异^[14-15]。此外,PD-L1的表达情况是否可以作为免疫治疗的疗效预测因子仍无定论。基于此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了ICIs对比常规二线化疗方案用于晚期食管癌的有效性和安全性,旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献类型为国内外公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 本研究的对象为采用一线化疗方案后疾病进展且经组织学确诊为不可切除的局部晚期、复发或转移性食管癌患者(包括胃食管交界癌);患者的种族、国籍、性别、年龄均不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者采用ICIs治疗(包括卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、信迪利单抗等),对照组患者采用常规二线化疗方案(包括紫杉醇、多西他赛、卡铂、顺铂、伊立替康等)。

1.1.4 结局指标 结局指标包括:(1)总生存期(overall survival, OS);(2)无进展生存期(progression-free survival, PFS);(3)客观缓解率(objective response rate, ORR)——疗效判定标准按照《实体瘤疗效评价标准RECIST1.1版》分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病进展(progressive disease, PD)和疾病稳定(stable disease, SD), $ORR = (CR \text{例数} + PR \text{例数}) / \text{总例数} \times 100\%$ ^[16];(4)根据通用不良事件术语标准4.0(CTCAE v4.0)^[17],评估3级及以上不良事件发生率。

1.1.5 排除标准 排除标准包括:(1)非ICIs单药治疗对比二线化疗的文献;(2)重复发表或主要数据缺失的文献;(3)非晚期食管癌二线化疗的文献;(4)个案报道、综述。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据、维普网。中文检索词为“食管鳞癌”“食管腺癌”“免疫检查点抑制剂”“PD-L1抑制剂”“免疫治疗”“卡瑞利珠单抗”“帕博利珠单抗”“纳武利尤单抗”“信迪利单抗”“化疗”“紫杉醇”“多西他赛”“卡铂”“顺铂”“伊立替康”“随机对照”等;英文检索词为“esophageal neoplasms”“immune checkpoint inhibitors”“PD-L1 inhibitors”“programmed death-ligand 1 inhibitors”“camrelizumab”“pembrolizumab”“nivolumab”“sintilimab”“chemotherapy”“paclitaxel”“docetaxel”“carboplatin”“cisplatin”“irinotecan”“RCT”等。检索时限均为各数据库建库起至2021年8月1日。采用主题词和自由词相结合的方式检索。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立按纳入与排除标准筛选文献,如遇分歧,则与第3位研究者协商解决。提取资料包括:第一作者及发表年份、研究代码、国家、患者例数、患者性别、患者年龄、病理类型、PD-L1检测方法及阳性判定标准、PD-L1阳性例数、干预措施及结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入的RCT进行质量评价,具体包括随机序列产生、分配隐藏、对受试者和研究者施盲、研究结局盲法评价、结局数据的完整性、选择性报告研究结果以及其他偏倚来源,每个条目均分为低偏倚风险、高偏倚风险和不清楚^[18]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。计数资料以相对危险度(risk ratio, RR)、风险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示,采用 χ^2

检验和 I^2 分析各研究间的异质性。若各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之则表示各研究间有统计学异质性,在分析异质性来源并排除异质性后,采用随机效应模型进行Meta分析;按PD-L1表达情况的不同对OS进行亚组分析;采用RevMan 5.4.1软件进行敏感性分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献298篇,经阅读题目、摘要及全文后,最终纳入4项研究^[14-15,19-20](文献[20]虽无全文,但相关数据已通过摘要的形式发布),共计1 656例患者,其中试验组为845例,对照组为811例。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

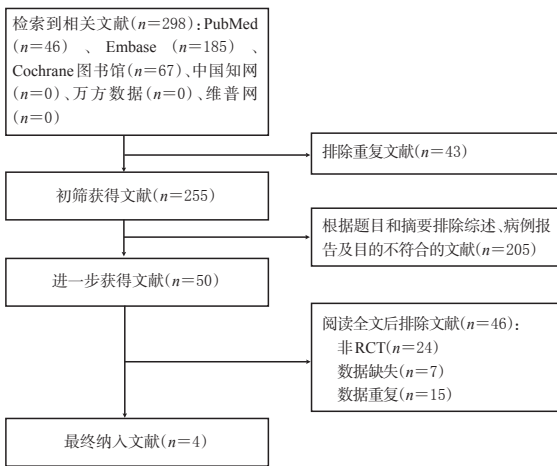


图1 文献筛选流程

2.2 纳入研究质量评价结果

4项研究均描述了随机分配方法^[14-15,19-20];3项研究描述了分配隐藏方案^[14-15,19];3项研究描述了对受试者和研究者的施盲情况,均为开放性研究^[14-15,19],1项研究描述了对结局的盲法评价^[19],2项研究由研究者进行评价^[14-15];3项研究结果数据完整^[14-15,19];3项研究未选择性报告研究结果^[14-15,19];4项研究均不清楚是否存在其他偏倚来源。结果见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 OS 4项研究均报道了OS,各研究间无统计学异质性($P=0.34, I^2=10\%$),采用固定效应模型进行

Meta分析,详见图4。结果显示,试验组患者的OS显著长于对照组[HR=0.79,95%CI(0.71,0.88), $P<0.000 1$]。

按患者PD-L1表达的不同进行亚组分析(因文献[19]采用的阳性判定标准不同,文献[20]未有报道,故仅对文献[14]和文献[15]进行亚组分析)。结果显示,试验组中肿瘤比例分数 $\geq 1\%$ 患者的OS显著长于对照组[HR=0.64,95%CI(0.51,0.79), $P<0.000 1$];两组肿瘤比例分数 $<1\%$ 患者的OS比较,差异无统计学意义[HR=0.83,95%CI(0.67,1.02), $P=0.07$]。结果见图5。

2.3.2 PFS 4项研究均报道了PFS,各研究间有统计学异质性($P=0.003, I^2=78\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图6。结果显示,两组患者的PFS比较,差异无统计学意义[HR=0.95,95%CI(0.75,1.21), $P=0.70$]。

2.3.3 ORR 4项研究均报道了ORR,各研究间有统计学异质性($P=0.004, I^2=77\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图7。结果显示,两组患者的ORR比较,差异无统计学意义[RR=1.72,95%CI(0.95,3.13), $P=0.07$](由于一些患者使用禁用药或中断治疗而被误纳入研究,故文献[14]纳入分析的例数与表1不同,下同)。

2.3.4 3级及以上不良事件发生率 4项研究均报道了3级以上不良事件发生率,各研究间有统计学异质性($P=0.05, I^2=62\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图8。结果显示,试验组患者3级以上不良事件发生率显著低于对照组[RR=0.42,95%CI(0.32,0.54), $P<0.000 01$]。

2.4 敏感性分析

以PFS为指标进行的敏感性分析结果显示,在逐一剔除文献后,发现在剔除文献[15]时,异质性较剔除前显著降低($P=0.86, I^2=0$)。Meta分析结果显示,两组患者的PFS比较,差异无统计学意义[HR=1.08,95%CI(0.96,1.23), $P=0.19$],与剔除前一致,详见图9。

以ORR为指标进行的敏感性分析结果显示,在逐一剔除文献后,发现在剔除文献[14]时,异质性较剔除前显著降低($P=0.34, I^2=8\%$)。Meta分析结果显示,试验组患者的ORR显著低于对照组[RR=2.26,95%CI(1.56,3.27), $P<0.000 1$],详见图10。

表1 纳入研究基本信息

第一作者及发表年份	研究代码	国家	例数		男性例数		中位年龄/岁		病理类型	PD-L1检测方法/ PD-L1阳性判定标准	PD-L1阳性例数		干预措施		结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			试验组	对照组	试验组	对照组	
KATO 2019 ^[4]	ATTRACTION-3	全球	209	208	179	185	64	67	SCC	免疫组化法/肿瘤比例分数 $\geq 1\%$	101	102	纳武利尤单抗	多西他赛或紫杉醇	①②③④
HUANG 2020 ^[5]	ESCORT	中国	228	220	208	192	60	60	SCC	免疫组化法/肿瘤比例分数 $\geq 1\%$	93	98	卡瑞利珠单抗	多西他赛或伊立替康	①②③④
KOJIMA 2020 ^[9]	KEYNOTE-181	全球	314	296	273	271	63	62	SCC和AC	免疫组化法/综合阳性评分 ≥ 10 分	107	115	帕博利珠单抗	紫杉醇或多西他赛或伊立替康	①②③④
XU 2020 ^[20]	ORIENT-2	中国	94	87	88	84	59	59	SCC	未报告	未报告	未报告	信迪利单抗	紫杉醇或伊立替康	①②③④

①:OS;②:PFS;③:ORR;④:3级及以上不良事件发生率

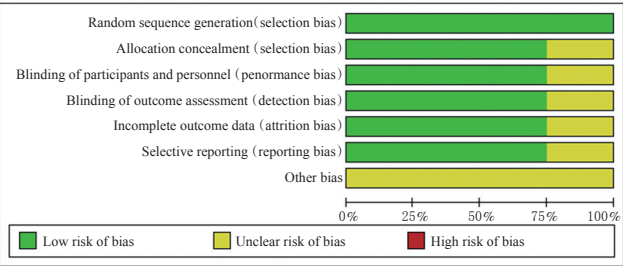


图2 偏倚风险条形图

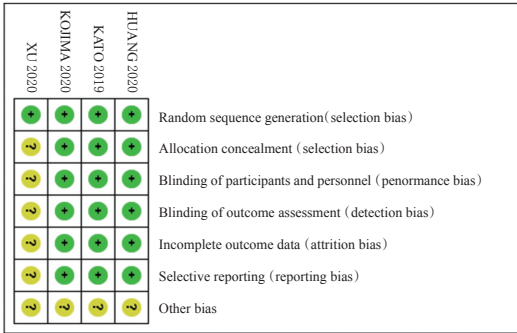


图3 偏倚风险图

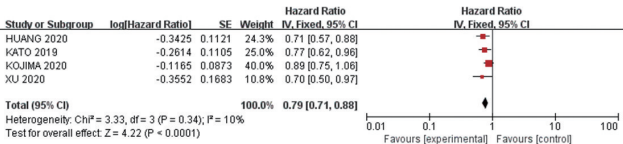


图4 两组患者OS的Meta分析森林图

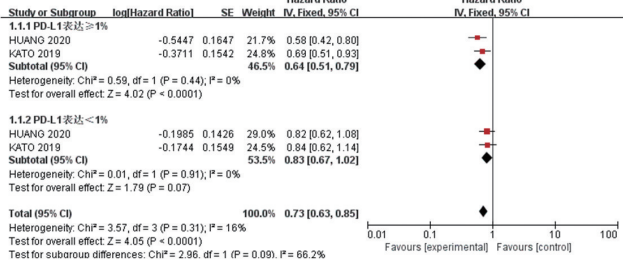


图5 两组患者OS的亚组Meta分析森林图

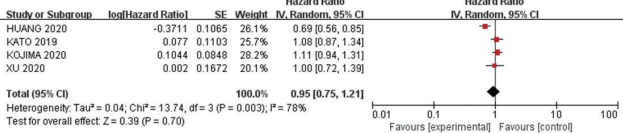


图6 两组患者PFS的Meta分析森林图

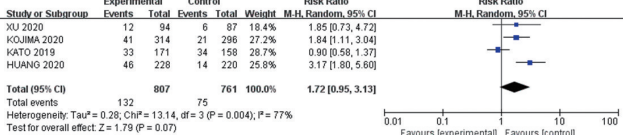


图7 两组患者ORR的Meta分析森林图

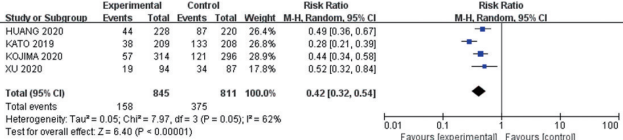


图8 两组患者3级及以上不良事件发生率的Meta分析森林图

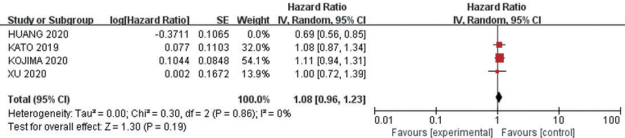


图9 两组患者PFS的敏感性分析结果图

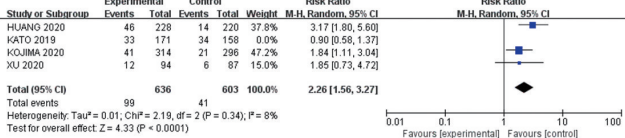


图10 两组患者ORR的敏感性分析结果图

以3级及以上不良事件发生率为指标进行的敏感性分析结果显示,在逐一剔除文献后,发现在剔除文献[14]时,异质性较剔除前显著降低($P=0.83, I^2=0$)。Meta分析结果显示,试验组患者3级及以上不良事件发生率显著低于对照组[RR=0.47, 95%CI(0.39, 0.57), $P<0.000 01$],与剔除前一致,详见图11。

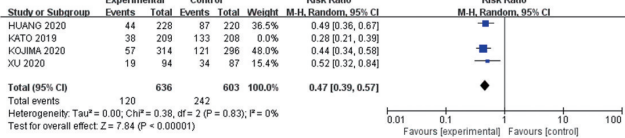


图11 两组患者3级及以上不良事件发生率的敏感性分析结果图

综上,敏感性分析结果显示,除ORR外,其余指标所得结果均稳定。

3 讨论

免疫治疗作为目前新型的治疗方案,在多种恶性肿瘤治疗中,相较于常规化疗显示出了延长患者生存期、降低不良反应发生率等优势^[13]。然而由于ICIs被批准用于晚期食管癌二线治疗的时间较短,其所特有的免疫相关不良事件以及昂贵的价格,使其临床应用受到限制;加之免疫治疗在食管癌领域的研究目前处于初显成效的阶段,另外有些研究聚焦于免疫治疗联合化疗或者放疗用于食管癌辅助治疗、新辅助治疗或一线治疗,因此本研究纳入的ICIs对比常规二线化疗方案用于晚期食管癌的研究较少。

本研究结果显示,与常规二线化疗相比,ICIs能够延长患者OS,降低3级及以上不良事件发生率,该结果与既往相关研究结果一致^[13, 21]。对于合并基础疾病较多的患者,为了避免副作用,可以适当地考虑使用ICIs,但有研究认为,ICIs可导致免疫相关不良事件发生率的增加^[21],这就要求临床医师在使用ICIs时需更加注意潜在的相关不良事件的发生。

Chen等^[13]系统评价了ICIs对比其他疗法用于晚期胃食管癌的有效性,其纳入的患者类型包括胃癌、胃食管交界癌和食管癌,结果显示,在PFS和ORR方面,两者比较差异均无统计学意义。本研究中,两组患者的PFS、ORR比较,差异也均无统计学意义。由于本研究未纳入

胃癌患者,且对照组的干预措施均为常规二线化疗方案,这表明ICIs在晚期食管癌中的疗效较好。

不同的PD-1/PD-L1抑制剂在不同的研究中显示出不同的疗效^[14-15,19-20]。因此,寻找符合免疫治疗的优势人群也是临床研究热点之一^[13]。本研究按患者PD-L1表达的不同进行的亚组分析结果显示,肿瘤比例分数 $\geq 1\%$ 的患者更能从免疫治疗中获益。有研究发现,一些肿瘤细胞可以通过PD-L1介导的逃逸机制来逃避免疫监视和免疫细胞的杀伤,抗PD-L1药物可通过阻断PD-L1信号通路来恢复T淋巴细胞的抗肿瘤作用^[22]。因此,PD-L1表达阳性(肿瘤比例分数 $\geq 1\%$)的肿瘤患者比PD-L1表达阴性的肿瘤患者表现出更高的反应性^[21]。此外,也有学者认为,PD-L1表达阳性患者的预后较PD-L1表达阴性患者差^[13,23]。结合上述相关研究结果以及本研究结果,笔者认为,PD-L1表达阳性患者更能从免疫治疗中获益,提示PD-L1表达阳性患者可能是免疫治疗的优势人群。

本研究存在异质性来源的原因可能为:(1)纳入人群特征分布存在差异,文献[15]和文献[20]纳入的人群均为中国患者,而文献[14]和文献[19]纳入的人群为全球患者,本研究纳入的亚洲人群占比较大,可能是异质性的主要来源。(2)患者接受的二线化疗方案不同,不同研究的化疗方案以及给药周期的选择存在差异,如紫杉醇在不同研究中的给药周期不同(在文献[14]中紫杉醇的给药周期为100 mg/m²,每周1次,持续6周,然后休息1周;在文献[19]中紫杉醇的给药周期为28 d为1个周期,每个周期的第1、8、15天使用紫杉醇80~100 mg/m²;在文献[20]中紫杉醇的给药周期为175 mg/m²,每3周1次)。(3)不同ICIs的疗效与安全性可能存在差异。一项网状Meta分析研究结果显示,疗效方面以卡瑞利珠单抗的生存获益更优,而安全性方面以纳武利尤单抗更具优势^[24]。(4)不同患者对ICIs和化疗药的耐受性不同。

综上所述,ICIs较常规二线化疗方案可延长晚期食管癌患者OS,且安全性较好;但在PFS和ORR方面,ICIs未显示出优势。本研究的局限性为:(1)由于亚组分析的样本量较小,结果的可靠性仍有待进一步验证。(2)纳入研究的数量较少,无法进行发表偏倚分析。(3)本研究未检索灰色文献且仅纳入了中英文文献,可能存在数据检索不全面的问题,从而影响本研究的结果。(4)关于PD-L1表达的检测,由于各研究的检测方法不同,可能会导致结果出现偏差。故本研究所得结论尚有待更多大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

[1] 杨媛媛,孟祥瑞,路遥,等.免疫检查点抑制剂在食管癌新辅助治疗中的应用进展[J].中国肿瘤临床,2021,48(14):748-753.
[2] 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.
[3] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J/OL].肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-14 [2021-02-01]. <http://www.jmcm2018.com/cn/10.12151/JMCM.2021.02-01>.
[4] ARNOLD M,LAVERSANNE M,BROWN L M,et al. Predicting the future burden of esophageal cancer by histological subtype: international trends in incidence up to 2030[J]. Am J Gastroenterol,2017,112(8):1247-1255.
[5] AJANI J A,D'AMICO T A,ALMHANNA K,et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015[J]. J Natl Compr Canc Netw,2015,13(2):194-227.
[6] LEE S,COHEN D J. Pharmacotherapy for metastatic esophageal cancer: where do we need to improve? [J]. Expert Opin Pharmacother,2019,20(3):357-366.
[7] YANG Y M,HONG P,XU W W,et al. Advances in targeted therapy for esophageal cancer[J]. Signal Transduct Target Ther,2020,5(1):229.
[8] 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.
[9] AJANI J A,D'AMICO T A,BENTREM D J,et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2019,NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw,2019,17(7):855-883.
[10] 孙菲菲.首个免疫检查点抑制剂Opdivo在中国获批上市[J].抗癌之窗,2018(3):80.
[11] AROLDI F,ZANIBONI A. Immunotherapy for pancreatic cancer: present and future[J]. Immunotherapy,2017,9(7):607-616.
[12] 李恭泰,周艳琳. PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗晚期食管癌的研究进展[J].医学综述,2021,27(15):2988-2994.
[13] CHEN K,WANG X,YANG L,et al. The anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for gastric esophageal cancer: asystematic review and meta-analysis and literature review[J]. Cancer Control,2021,28:1073274821997430.
[14] KATO K,CHO B C,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(11):1506-1517.
[15] HUANG J,XU J M,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.

(下转第1775页)