

PD-1 抑制剂联合化疗治疗转移性鼻咽癌 1 例



程艳双¹, 王娟¹, 金洁莹¹, 吴求吉², 钟亚华¹

1. 武汉大学中南医院头颈与儿童肿瘤放化疗科 (武汉 430071)

2. 武汉大学中南医院妇科肿瘤放化疗科 (武汉 430071)

【摘要】 本文回顾性分析了一例晚期鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 伴多发肝、肺、淋巴结转移患者的诊治过程。患者接受卡瑞利珠单抗免疫治疗联合化疗后显示出良好的疗效, 无进展生存期为 55 个月。即使治疗期间因新冠疫情中断免疫治疗 5 个月, 患者肿瘤仍得到有效控制, 无明显复发转移征象。治疗期间无 3~4 级治疗相关不良反应, 患者生活质量良好。对于复发 / 转移性 NPC, 免疫治疗联合化疗给患者带来了显著的生存获益。

【关键词】 鼻咽癌; PD-1 抑制剂; 免疫治疗; 化疗

PD-1 inhibitor combined with chemotherapy in the treatment of metastatic nasopharyngeal carcinoma: a case report

CHENG Yanshuang¹, WANG Juan¹, JIN Jieying¹, WU Qiuji², ZHONG Yahua¹

1. Department of Head, Neck and Pediatric Oncology Radiotherapy and Chemotherapy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Department of Gynecological Oncology Radiotherapy and Chemotherapy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: WU Qiuji, Email: wuqiuji@126.com; ZHONG Yahua, Email: doctorzyh73@163.com

【Abstract】 This paper retrospectively analyzed the diagnosis and treatment process of a patient with advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC) accompanied by multiple liver, lung, and lymph node metastases. The patient underwent camrelizumab immunotherapy in conjunction with chemotherapy, and demonstrated positive efficacy with a progression-free survival of 55 months. Despite a 5-month interruption in immunotherapy treatment caused by the COVID-19 epidemic, the patient's tumor remained well controlled with no apparent signs of recurrence or metastasis. Throughout the treatment, there were no grade 3-4 treatment-related side effects, and the patient's quality of life remained good. Immunotherapy combined with chemotherapy can bring significant survival benefits to patients with the recurrent/metastatic NPC.

【Keywords】 Nasopharyngeal carcinoma; PD-1 inhibitor; Immunotherapy; Chemotherapy

DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403024](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403024)

通信作者: 吴求吉, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: wuqiuji@126.com

钟亚华, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, Email: doctorzyh73@163.com

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 是一种发生于鼻咽部黏膜上皮的恶性肿瘤, 是头颈部常见肿瘤之一。2020 年全球癌症统计数据显示, NPC 新发病例数超过 13 万^[1]。NPC 发病率具有明显地域性, 在我国华南地区高发, 主要与 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染有关。目前以放化疗为主的综合治疗改善了患者的局部控制和生存, 但远处转移仍是治疗失败的主要原因^[2-3]。虽然早期 NPC 患者 5 年生存率达 90%, 但晚期 NPC 治疗效果较差。近年来, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在晚期 NPC 治疗中取得重要突破, 改善了患者的生存质量。武汉大学中南医院头颈与儿童肿瘤放化疗科报告了一例 NPC 放化疗治愈后多发肝、肺、淋

巴结转移的患者, 在接受全身化疗联合免疫治疗后获得了长期控制。本研究已取得患者知情同意, 并经武汉大学中南医院医学伦理委员会审批通过 (2021073)。

1 病例资料

患者, 男, 49 岁, 因乏力 1 周于 2019 年 7 月于我院就诊。既往于 2003 年因 NPC 在外院行根治性放化疗 (具体方案不详), 后定期复查, 未见明显异常。入院后肝脏磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 提示肝内多发结节及肿块, 考虑肝转移瘤并出血可能性大; 肝门部及腹膜后结节, 考虑肿大淋巴结。行肝穿刺活检, 病理诊断为低分化癌 (图 1)。免疫组化示癌细胞呈:

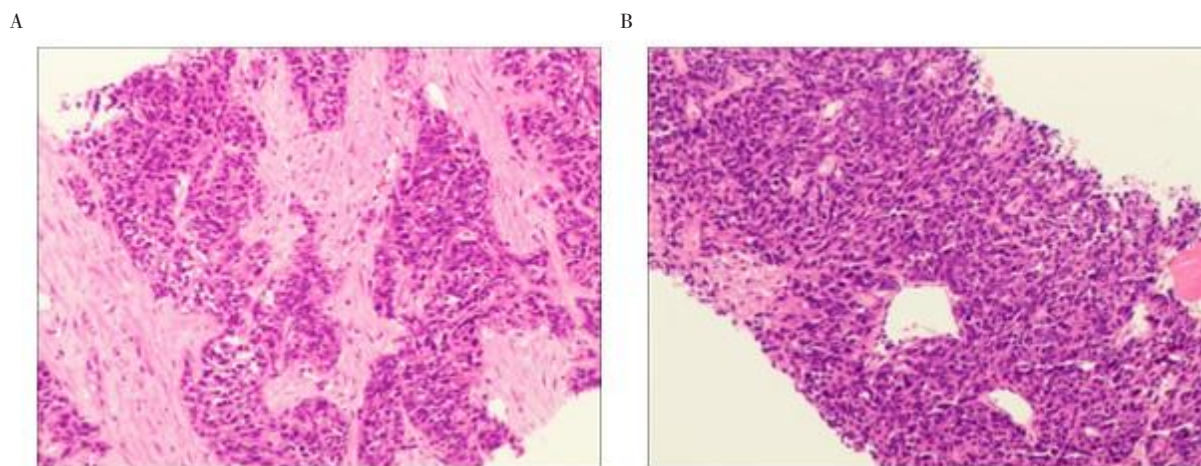


图1 肝穿刺活检病理诊断

Figure 1. Liver biopsy pathological diagnosis

注: A、B. 肝穿刺组织, HE 染色, 放大倍数: 200×。

P40 (+)、P63 (+)、CK5/6 (+)、CK19 (弱+)、CK7 (-)、Glypican-3 (-)、Ki-67 (Li: 60%)。原位杂交: EBER (+)。结合病史和免疫组化染色结果, 符合转移性非角化性鳞状细胞癌 (NPC 来源)。进一步完善全身检查, 头颈部 MRI 提示右侧颈部 IV 及 IVb 区见多发淋巴结, 部分肿大, 较大位于右侧 VIIb 区, 短径约 1.2 cm。肺部 CT 提示左肺上叶舌段见两枚软组织密度肿块, 纵隔 (2R、4R、5、6、7 区) 见多发肿大淋巴结, 较大者大小约 32 mm × 26 mm。骨发射计算机断层显像 (emission computed tomography, ECT) 提示全身骨显像未见明显骨转移征象。血清 EBV DNA: 1.21×10^4 copies · mL⁻¹。因此, 诊断为鼻咽非角化

性鳞状细胞癌 rT0N2M1 (肝、肺、淋巴结), IV 期。

患者为晚期 NPC, 按照 NPC 诊疗规范, 有全身治疗指征^[4]。明确诊断后, 患者接受了 8 周期卡瑞利珠单抗联合化疗。接受 1 周期卡瑞利珠单抗 (200 mg, d1, q21d) 联合白蛋白紫杉醇 (400 mg, d1, q21d) 化疗后, 患者因经济原因停用白蛋白紫杉醇, 继续行 7 周期卡瑞利珠单抗联合吉西他滨 (1000 mg · m⁻², d1、d8, q21d) 化疗 (图 2)。期间患者每 2 周期治疗后复查, 根据实体瘤反应评估标准 1.1 (RECIST1.1)^[5], 疗效评价为部分缓解 (partial response, PR)。治疗后患者乏力症状明显缓解, 血清 EBV DNA 水平明显降低 (图 3)。2020 年



图2 患者治疗时间轴

Figure 2. The treatment timeline of the patient

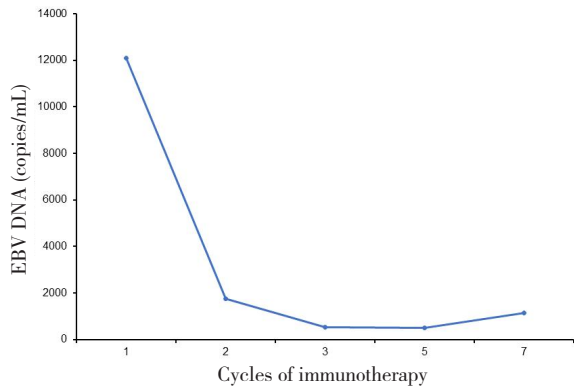


图3 患者治疗过程中血清EBV DNA定量变化

Figure 3. Quantitative changes in serum EBV DNA during the treatment of the patient

初，患者因新冠疫情中断治疗5个月。疫情结束后，患者继续接受7周期卡瑞利珠单抗维持治疗，后因经济原因终止免疫治疗。截至2024年2月，患者定期复查病情稳定，颈部、肺部、纵隔病灶接近完全消失，肝脏主要病灶完全消失，仅残留一个小病灶为持续稳定状态（图4）。患者无进展生存期（progression free survival, PFS）达55个月。治疗期间出现I度消化道反应、I度白细胞减少，考虑为化疗相关不良反应；出现I度甲状腺功能减退，考虑为免疫相关不良反应，治疗总体安全性良好。

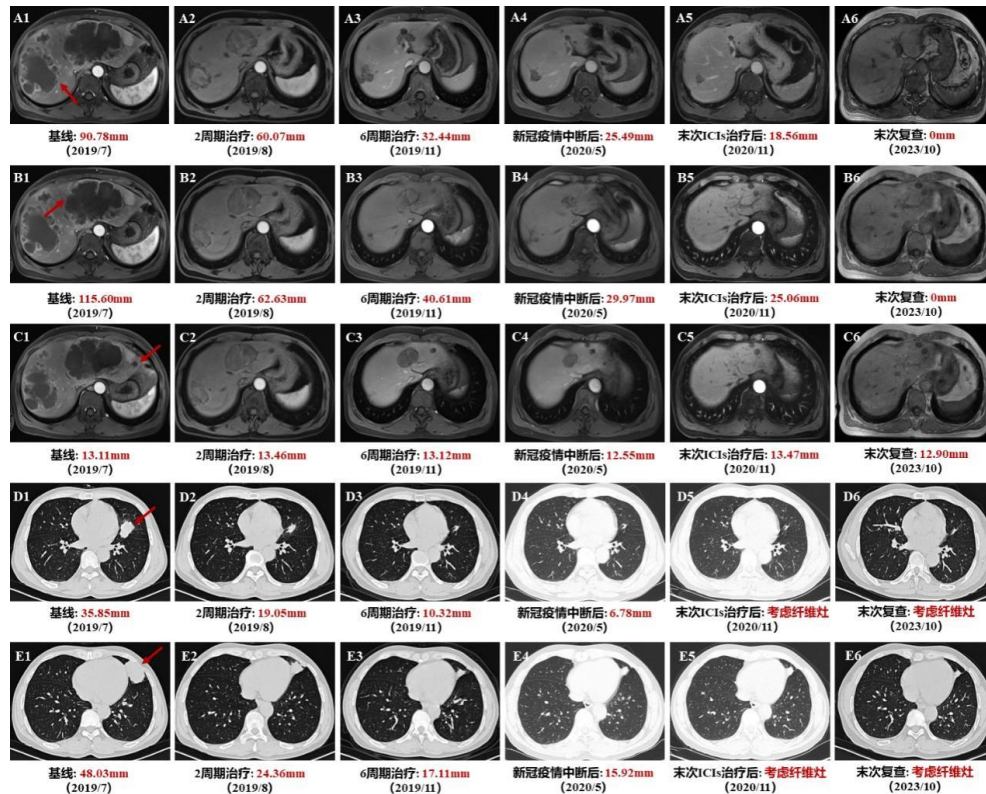


图4 患者治疗期间主要转移灶变化

Figure 4. Changes in major metastases during the treatment of the patient

注：A1~A6. 肝脏转移灶1变化；B1~B6. 肝脏转移灶2变化；C1~C6. 肝脏转移灶3变化；D1~D6. 左肺上叶病灶1变化；E1~E6. 左肺上叶病灶2变化。

2 讨论

本例患者为 NPC 晚期，且伴多发肝脏、肺、淋巴结广泛转移，甚至考虑存在瘤内出血，肿瘤负荷较大，但该患者对免疫治疗显示出很好的响应性。虽然并未选择标准的吉西他滨联合顺铂（GP）方案化疗，且期间因故中断了治疗，但患者全面复查病情稳定，仍显示出较好的疗效和较长的反应持续时间，至 2024 年 2 月底，PFS 达 55 个月。

NPC 远处转移中最常见部位包括骨、肺和肝脏。其中，肝转移、多发转移预示着生存期较短^[6-7]。转移性 NPC 治疗仍以全身化疗为主，吉西他滨联合顺铂是主要的标准治疗方案，但疗效较差，中位生存期仅 15.7 个月^[8]。ICIs 的出现一定程度改变了转移性 NPC 患者的治疗结局，并于 2021 年在我国获批应用于治疗复发/转移性 NPC^[9]。

NPC 肿瘤微环境中含有丰富的免疫细胞浸润，包括 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等免疫活性细胞，这可能与 EBV 感染及鼻咽中的淋巴结构有关^[10]。EBV 可通过多种机制上调 NPC 细胞上的程序性死亡配体 -1（programmed cell death-ligand 1, PD-L1）表达来逃避免疫监视^[11-13]。PD-L1 在 NPC 表达中高达 90%，为 ICIs 治疗提供了依据^[14]。ICIs 联合化疗与单独化疗相比可能具有协同作用。化疗一方面能有效杀伤肿瘤细胞，促进肿瘤抗原释放^[15-16]；另一方面可以上调肿瘤细胞 PD-L1 表达，抑制调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞水平，从而增强免疫治疗效果^[15, 17-20]。

在复发/转移 NPC 中，ICIs 联合化疗显示出较好的疗效。CAPTAIN-1st 研究的中期结果显示，相较于安慰剂联合 GP 方案化疗组，卡瑞利珠单抗联合 GP 方案化疗组的中位 PFS 显著延长（9.7 个月 vs. 6.9 个月）^[21]。RATIONALE-309 研究中后期分析结果也提示，与单独化疗相比，替雷利珠单抗联合 GP 方案化疗在延长中位 PFS 方面有显著优势（9.2 个月 vs. 7.4 个月）^[22]。JUPITER-02 的最新研究结果显示，特瑞普利单抗联合 GP 治疗组的 PFS 显著延长。与安慰剂组相比，特瑞普利单抗组总生存期（overall survival, OS）及客观缓解率（objective response rate, ORR）也显著改善^[23]。虽然上述临床研究结果支持 PD-1 抑制剂

联合 GP 方案化疗成为复发或转移性 NPC 一线治疗的新标准，但仍有部分患者可能对免疫治疗无效。同时需要注意的是，上述研究仍要长期随访来评估 PFS 的获益是否能转化成 OS 的获益。

尽管本例患者仅接受了免疫治疗联合白蛋白紫杉醇/吉西他滨单药化疗，且治疗期间有较长时间的中断，但该患者仍显示出了良好的响应性，这可能与患者治疗前血浆 EBV DNA 水平较高有关。有研究表明，在接受帕博利珠单抗/纳武利尤单抗治疗时，EBER 阳性（表明肿瘤细胞中有活动性 EBV 感染）的复发/转移性 NPC（R/M NPC）患者相较 EBER 阴性的 R/M NPC 患者有更长的 PFS 和 OS^[24]。治疗结束后，影像学复查患者肺部、多发淋巴结转移灶完全消退，但肝脏病灶尚未完全消退，可能与肝脏肿瘤的异质性有关。若证实仍有肿瘤活性，可以考虑联合局部放射治疗或局部射频消融等，进一步延长患者生存期。目前，双重免疫疗法，如 PD-1/CTLA4 双重阻断在晚期 NPC 中也显示出显著效果^[25]。若患者在定期随访期间病情进展，双重免疫治疗也为其二线治疗提供了新选择。本病例报告仍存在局限性：首先，由于经济原因限制，该患者未接受系统、完整、规范的治疗；其次，未检测患者的 PD-L1 表达水平；最后，肝脏残余病灶未能经病理证实是否仍有肿瘤活性。

综上所述，PD-1 抑制剂联合化疗在晚期 NPC 伴肝、肺、淋巴结转移患者中取得了良好的治疗效果，给患者带来了显著的生存获益，且安全性良好。

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](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 2 Wu F, Wang R, Lu H, et al. Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: treatment outcomes of a prospective, multicentric clinical study[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 112(1): 106-111. DOI: [10.1016/j.radonc.2014.05.005](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.05.005).
- 3 Jia GD, Sun XS, Li XY, et al. Clinical characteristics and prognostic factors affecting survival after radical radiotherapy for early and late post-treatment metastatic

- nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 7. DOI: [10.1186/s12885-022-10494-7](https://doi.org/10.1186/s12885-022-10494-7).
- 4 Tang LL, Chen YP, Chen CB, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(11): 1195–1227. DOI: [10.1002/cac2.12218](https://doi.org/10.1002/cac2.12218).
- 5 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*, 2009, 45(2): 228–247. DOI: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026).
- 6 Teo PM, Kwan WH, Lee WY, et al. Prognosticators determining survival subsequent to distant metastasis from nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 1996, 77(12): 2423–2431. DOI: [10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960615\)77:12<2423::AID-CNCR2>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960615)77:12<2423::AID-CNCR2>3.0.CO;2-N).
- 7 Lu TZ, Zeng FJ, Hu YJ, et al. Anatomic prognostic factors and their potential roles in refining M1 classification for de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(24): 22091–22102. DOI: [10.1002/cam4.6816](https://doi.org/10.1002/cam4.6816).
- 8 Prawira A, Oosting SF, Chen TW, et al. Systemic therapies for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(12): 1743–1752. DOI: [10.1038/bjc.2017.357](https://doi.org/10.1038/bjc.2017.357).
- 9 Fang W, Yang Y, Ma Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1338–1350. DOI: [10.1016/s1470-2045\(18\)30495-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30495-9).
- 10 Xu JY, Wei XL, Wang YQ, et al. Current status and advances of immunotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14: 17588359221096214. DOI: [10.1177/17588359221096214](https://doi.org/10.1177/17588359221096214).
- 11 Fang W, Zhang J, Hong S, et al. EBV-driven LMP1 and IFN- γ up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: implications for oncotargeted therapy[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23): 12189–12202. DOI: [10.18632/oncotarget.2608](https://doi.org/10.18632/oncotarget.2608).
- 12 Silva JM, Alves CEC, Pontes GS. Epstein-Barr virus: the mastermind of immune chaos[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1297994. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1297994](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1297994).
- 13 Wang J, Ge J, Wang Y, et al. EBV miRNAs BART11 and BART17-3p promote immune escape through the enhancer-mediated transcription of PD-L1[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 866. DOI: [10.1038/s41467-022-28479-2](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28479-2).
- 14 Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64–80. DOI: [10.1016/s0140-6736\(19\)30956-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30956-0).
- 15 Grasselly C, Denis M, Bourguignon A, et al. The antitumor activity of combinations of cytotoxic chemotherapy and immune checkpoint inhibitors is model-dependent[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2100. DOI: [10.3389/fimmu.2018.02100](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02100).
- 16 Principe DR, Kamath SD, Korc M, et al. The immune modifying effects of chemotherapy and advances in chem-immunotherapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 236: 108111. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2022.108111](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108111).
- 17 Fournel L, Wu Z, Stadler N, et al. Cisplatin increases PD-L1 expression and optimizes immune check-point blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 464: 5–14. DOI: [10.1016/j.canlet.2019.08.005](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.08.005).
- 18 Ng HY, Li J, Tao L, et al. Chemotherapeutic treatments increase PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma through EGFR/ERK activation[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(6): 1323–1333. DOI: [10.1016/j.tranon.2018.08.005](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.08.005).
- 19 Tran L, Allen CT, Xiao R, et al. Cisplatin alters antitumor immunity and synergizes with PD-1/PD-L1 inhibition in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(12): 1141–1151. DOI: [10.1158/2326-6066.Cir-17-0235](https://doi.org/10.1158/2326-6066.Cir-17-0235).
- 20 van der Most RG, Currie AJ, Mahendran S, et al. Tumor eradication after cyclophosphamide depends on concurrent depletion of regulatory T cells: a role for cycling TNFR2-expressing effector-suppressor T cells in limiting effective chemotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(8): 1219–1228. DOI: [10.1007/s00262-008-0628-9](https://doi.org/10.1007/s00262-008-0628-9).
- 21 Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1162–1174. DOI: [10.1016/s1470-2045\(21\)00302-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00302-8).
- 22 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(6): 1061–1072. DOI: [10.1016/j.ccell.2023.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.04.014).
- 23 Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab plus chemotherapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: the JUPITER-02 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(20): 1961–1970. DOI: [10.1001/jama.2023.20181](https://doi.org/10.1001/jama.2023.20181).
- 24 Manako T, Yasumatsu R, Nakano T, et al. Immune checkpoint inhibitors for nasopharyngeal carcinoma in a real-world setting in Japan[J]. *In Vivo*, 2023, 37(2): 747–755. DOI: [10.21873/invivo.13137](https://doi.org/10.21873/invivo.13137).
- 25 Lim DW, Kao HF, Suteja L, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of dual PD-1/CTLA-4 blockade in recurrent/metastatic EBV-associated nasopharyngeal carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2781. DOI: [10.1038/s41467-023-38407-7](https://doi.org/10.1038/s41467-023-38407-7).

收稿日期: 2024 年 03 月 05 日 修回日期: 2024 年 03 月 13 日
本文编辑: 王雅馨 黄 笛

引用本文: 程艳双, 王娟, 金洁莹, 等. PD-1抑制剂联合化疗治疗转移性鼻咽癌1例[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(5): 392–397. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403024](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403024).
Cheng YS, Wang J, Jin JY, et al. PD-1 inhibitor combined with chemotherapy in the treatment of metastatic nasopharyngeal carcinoma: a case report[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(5): 392–397. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403024](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403024).