

局部晚期鼻咽癌免疫治疗的研究现状及展望

刘溪溪^{1,2,3}, 孙亚洁^{1,2,3}, 杨坤禹^{1,2,3}

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心, 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤放射治疗研究所, 武汉 430022; 3. 肿瘤精准放射治疗湖北省重点实验室, 武汉 430022)



杨坤禹, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤科/肿瘤病学教研室主任, 教授、主任医师, 博士生导师, 肿瘤学国家重点专科学术带头人。擅长鼻咽和头颈部肿瘤、肺癌等恶性肿瘤放疗及分子靶向治疗和射波刀治疗。率先提出“头颈部恶性肿瘤全程诊治”理念、“精准诊断—提高疗效—改善预后及生活质量”全链条攻关, 创建“头颈部恶性肿瘤综合诊治新策略”, 实现临床转化及国内外推广应用。先后主持科技部重大专项子课题1项、国家自然科学基金重点项目1项、湖北省重大研发计划课题1项、国家自然科学基金面上项目6项, 率领其团队参与完成13项国际和国内多中心临床研究。在多个国际著名期刊发表高质量学术论文40余篇(单篇最高影响因子202)。主编出版专业书籍3部, 担任全国高等医学院校“十三五”规划教材《肿瘤学》英文版 *Oncology* 副主编, “十四五”规划教材《肿瘤放射治疗学》副主编。为中国临床肿瘤学会(CSCO)头颈肿瘤专家委员会副主任委员、CSCO鼻咽癌专家委员会副主任委员、中华放射肿瘤学会头颈肿瘤学组副组长、中华医学会生物组副组长、中华生物医学工程学会精准放疗技术分会头颈肿瘤专委会副主任委员等。获湖北省科技进步奖一等奖1项, 湖北省科技进步奖二等奖2项。

摘要 鼻咽癌(NPC)是一种起源于鼻咽上皮黏膜的鳞状细胞癌, 与EB病毒感染密切相关, 以中国南方最为常见。免疫治疗, 尤其是免疫检查点抑制剂在多种实体肿瘤中显示出较好的疗效和可靠的安全性, 包含复发转移性NPC。另外, 免疫治疗在局晚期NPC的治疗领域中也取得了新突破, 许多临床研究正在进行中。本文将立足于已经报道的研究结果, 通过介绍NPC免疫治疗的基本原理、免疫治疗的研究现状, 全面概述NPC免疫治疗领域的进展和挑战, 期望为今后NPC的临床实践和研究提供参考。

关键词 程序性细胞死亡受体-1; 免疫治疗; 临床研究; 鼻咽癌

中图分类号: R739.63 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)09-1296-08

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.009

Current status and prospects of immunotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma

LIU Xixi^{1,2,3}, SUN Yajie^{1,2,3}, YANG Kunyu^{1,2,3}. (1. Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 2. Institute of Radiation Oncology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 3. Hubei Key Laboratory of Precision Radiation Oncology, Wuhan 430022, China)

Abstract Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a squamous cell carcinoma arising from the nasopharyngeal epithelium, which is associated with Epstein-Barr virus (EBV) infection and is most common in southern China. Immunotherapy, particularly immune checkpoint inhibitors (ICIs), provides favorable efficacy with a good safety profile in a variety of solid tumors, including recurrent or metastatic NPC (R/M-NPC). In addition, immunotherapy has made new breakthroughs in the treatment of locally advanced NPC, and many clinical studies are un-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82073354); 肿瘤精准放射治疗湖北省重点实验室开放课题基金(No. jzfs006)

[通信作者] 杨坤禹, E-mail: yangkuny@hust.edu.cn

[收稿日期] 2024-08-04

derway. Based on previously reported results, this study presents a comprehensive overview of the advances and challenges by introducing the basic principles and the current status of immunotherapy in NPC, with the expectation that it will serve as a reference for clinical practice in the future.

Keywords programmed cell death protein 1; immunotherapy; clinical trial; nasopharyngeal carcinoma

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国高发的头颈部恶性肿瘤之一。2022年GLOBOCAN数据显示,全球每年新发NPC为12万人,其中我国每年新发NPC为7.3万人,占比约60.8%^[1]。随着调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)的广泛应用,早期NPC的5年总生存(overall survival, OS)率可达到90%以上^[2]。由于NPC早期症状隐匿,75%以上的病例初诊即为局部晚期^[3-4]。基于同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)的治疗策略可显著改善局部晚期NPC患者的总体生存,仍有20%的患者会在治疗后3年内出现疾病进展^[5-6]。因此,迫切需要新的治疗策略来改善局部晚期NPC患者的预后。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)单药或联合化疗治疗复发转移NPC的疗效良好,安全性可控。程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)于2021年在中国获批用于治疗复发转移性NPC。本文主要就局部晚期NPC免疫治疗的现状及展望进行综述。

1 NPC免疫治疗的理论基础

非角化亚型是NPC流行地区最常见(>95%)的病理学类型,主要与EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染相关^[7]。EBV诱导的NPC病理学特征主要表现为肿瘤周围及瘤内免疫细胞(CD4⁺T、CD8⁺T及CD57⁺NK细胞)高度浸润,这类炎症型肿瘤就是典型的“热肿瘤”,因此NPC又称为“淋巴上皮瘤样癌”^[8-9]。肿瘤细胞与高度浸润的免疫细胞共存,侧面反映了NPC是免疫治疗的优势瘤种。

EBV表达潜在的病毒相关抗原(LMP-1、LMP-2、EBNA1)可作为新抗原诱导抗肿瘤活性。NPC肿瘤细胞表面程序性死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)表达高达83%~92%,与EBV阴性NPC相比,EBV诱导的鼻咽非角化癌的PD-L1呈过表达^[10-11]。研究报道称,EBV主要通过LMP-1

和INF- γ 介导的两种机制上调NPC肿瘤细胞表面PD-L1表达,从而介导免疫逃逸^[12]。另外,其它种类的干扰素(interferon, IFN)如IFN- β 已被证明可诱导NPC细胞PD-L1和PD-L2的表达^[13]。以上数据表明阻断PD-1/PD-L1信号轴也许是EBV相关NPC的潜在治疗手段。

2 复发转移性NPC的免疫治疗策略

多项临床研究数据提示,PD-1/PD-L1单抗单药或联用在复发转移性NPC的一线及后线治疗中都表现出较高的抗肿瘤活性和可控的安全性,本章节就PD-1/PD-L1单抗单药、联合用药及其他免疫治疗在复发转移性NPC的研究进展进行综述。

2.1 PD-1/PD-L1单抗单药治疗

KEYNOTE-028研究^[14]开启了NPC免疫治疗的时代,随后,Chan等^[15]团队开展了一项全球多中心、开放、随机对照的Ⅲ期临床研究(KEYNOTE-122),比较了帕博利珠单抗单药与化疗用于铂类经治复发转移性NPC的安全性和有效性。虽然两组之间的中位OS(17.2个月 vs. 15.3个月, $P=0.2262$)无统计学差异,但是在安全性方面,帕博利珠单抗单药组优于化疗组(3~5级治疗相关不良事件的发生率:10.3%和43.8%)。另外一项多中心、Ⅱ期、单臂NCI-9742的临床试验也证实了纳武利尤单抗单药用于晚期NPC患者后线治疗的疗效及安全性^[16]。基于以上研究数据,PD-1单抗在复发转移性NPC二线及后线治疗中将OS由传统治疗的12个月提升到16.5~17.2个月,因此美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南和中国临床肿瘤学会(Chinese society of clinical oncology, CSCO)指南批准帕博利珠单抗和纳武利尤单抗用于复发转移性NPC的二线及后线治疗。

国产PD-1单抗也陆续在NPC后线治疗中崭露头角。CAPTAIN研究^[17]和POLARIS-02研究^[18]分别为卡瑞利珠单抗和特瑞普利单抗单药治疗经铂方

案治疗失败的复发转移性NPC患者,取得满意的疗效。目前晚期NPC一线经铂治疗失败后尚无标准的治疗方案,以PD-1单抗为代表的免疫治疗打破了一直以来晚期NPC疗效不足和后线缺乏治疗选择的困境,这也意味着NPC免疫时代的到来。

2.2 PD-1/PD-L1 单抗联合治疗

研究报道称,PD-1/PD-L1 单抗单药具有内在耐药性,其原因可能为:(1)肿瘤突变负荷低,免疫原性弱,不足以诱导免疫应答;(2)肿瘤下调或突变MHC-I 分子;(3)干扰素信号通路抵抗;(4)替代免疫检查点产生;(5)局部微环境中的免疫抑制性细胞和抑制性分子;(6)某些癌基因信号如EGFR 信号调节PD-L1 表达^[19]。基于以上证据,PD-1/PD-L1 单抗联合治疗方案被广泛探究。

2.2.1 联合化疗 一方面,化疗可以通过促进抗原递呈,改变免疫调节受体、配体和细胞因子以及激活固有免疫来促进抗肿瘤免疫反应^[20]。另一方面,PD-1 单抗免疫治疗可以通过增强T 细胞反应和改善肿瘤免疫抑制微环境来调节化疗引起的免疫抑制状态^[21]。因此,免疫治疗联合化疗最终显示出良好的抗肿瘤作用,以上结论在多项临床研究中得到了证实。

在复发转移性NPC 一线治疗中,相较于单纯GP 方案化疗,PD-1 单抗联合GP 方案化疗实现了又一次跨越。3 项多中心、开放标签、随机对照的Ⅲ期临床试验(CAPTAIN-1st^[22]、JUPITER-02^[23] 及RATIONALE-309 研究^[24])提示,PD-1 单抗联合GP 方案化疗相较于单独GP 方案化疗作为一线治疗可以显著改善复发转移性NPC 的无进展生存(progression free survival, PFS)(9.6~21.4 个月)。基于以上研究成果,卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗及替雷利珠单抗分别联合GP 方案化疗相继作为Ⅰ级推荐被CSCO 指南批准用于一线治疗复发转移性NPC。2024 年公布的JUPITER-02 最新随访数据显示,特瑞普利单抗组5 年OS 率达到52.0%,安慰剂组仅33.9% 患者实现5 年生存。期待未来能够探索新的免疫治疗联合策略以期进一步改善复发转移性NPC 患者的生存预后。

2.2.2 联合抗血管生成药物 抗血管生成药物可阻断肿瘤细胞生成新的血管,限制肿瘤的氧气和营养物质供给;另外,抗血管生成抑制剂可使T 细胞富

集,联用PD-1 抑制剂可增强抗肿瘤免疫^[25]。PD-1/PD-L1 抑制剂与抗血管生成药物联合策略在多种肿瘤中获得适应证批准^[26-29]。在NPC 治疗领域,免疫治疗联合抗血管生成药物主要针对的人群是至少经过一线治疗失败的晚期患者。

陈明远教授团队开展了国际上首个抗血管生成药物(阿帕替尼)联合卡瑞利珠单抗治疗复发转移NPC 的Ⅱ期临床研究^[30]。研究人群为至少一线治疗失败且对ICIs 无效的晚期NPC 患者。最终研究结果显示,客观缓解率(objective response rate, ORR)为65.5%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为86.2%,中位PFS 为10.4 个月,疗效优于单纯化疗方案。关于安全性方面,58.6% 的患者出现了3 级及以上的治疗相关不良事件,其中鼻咽坏死是阿帕替尼相关的特殊不良事件,主要和鼻咽部既往接受再程放疗、鼻咽部复发及前次放疗距阿帕替尼用药时间短于1 年相关。

以上结果提示,PD-1 单抗联合抗血管生成药物在复发转移性NPC 的治疗中表现出良好的抗肿瘤活性和安全性。值得注意的是,抗血管生成药物相关的特殊不良事件仍然需要警惕。免疫治疗联合抗血管生成药物治疗时,如何扬长避短,期待未来更多前瞻性临床研究数据的解答。

2.2.3 联合其他免疫治疗 除了PD-1/PD-L1 免疫检查点,CTLA-4 也是目前热门的ICIs 靶点之一。PD-1 联合CTLA-4 抑制剂在多种肿瘤中显示出较好的抗肿瘤活性,例如肾细胞癌、恶性黑色素瘤及MSI-H 的结直肠癌^[31-33]。在晚期NPC 二线及后线治疗中,多项PD-1 联合CTLA-4 抑制剂的前期临床研究成果已经公布。

一项前瞻性、单臂、Ⅱ期临床研究评估纳武利尤单抗联合伊匹单抗治疗一线治疗进展后的EBV 阳性复发转移性NPC 的疗效和安全性。最终结果显示,最佳总体应答率为38%,中位PFS 和OS 分别为5.3 个月和19.5 个月。近年来,PD-1/CTLA-4 双抗相关的临床研究为晚期NPC 患者的双免治疗提供新的证据。由徐瑞华教授团队牵头开展的多中心、单臂、开放标签的临床研究,旨在评估AK104 (PD-1/CTLA-4 双抗)治疗经二线及以上化疗后进展,且之前未接受任何抗PD-1/PD-L1 抗体药物治疗的转移性NPC 患者的安全性和有效性。前期结果

提示,ORR 高达 30%,DCR 高达 70%;中位 PFS 为 3.71 个月,中位 OS 未达到,3 级治疗相关不良反应发生率为 21.7%。与之前研究不同的是,生物标志物分析显示,PD-L1 阳性和阴性肿瘤患者的 ORR 分别为 50% 和 16.7%,未来 PD-L1 阳性的患者是否有更好的生存获益还需进一步探究。

以上研究结果提示双免治疗初步疗效可观,尤其对于先前未接受过 ICIs 治疗的患者具有更好的抗肿瘤活性,未来还需要继续探索该策略的获益人群。

2.2.4 联合放射治疗 研究报道称放疗具有多种免疫调节作用。首先,放疗可以促进抗原释放并上调 MHC-I 类分子,激活 DC 并促进抗原的交叉提呈,增强抗肿瘤免疫。其次,放疗可以重塑肿瘤微环境,使“冷肿瘤”变成“热肿瘤”。因此,放疗与免疫治疗联合可能具有协同效应^[30,34]。

目前,在晚期 NPC 中进行免疫治疗联合放疗相关的几项临床研究纳入的人群为寡转移患者。陈明远教授团队开展了一项卡瑞利珠单抗联合转移灶立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)对比单纯卡瑞利珠单抗治疗寡转移 NPC 的 III 期临床研究。另外,该团队针对初诊寡转移的 NPC 的患者还开展了一项单中心、开放标签、非随机对照的 II 期临床研究。纳入的患者接受 GP 方案化疗联合卡瑞利珠单抗治疗 6 个周期后进行放疗,其中 NPC 原发灶和颈部淋巴结转移灶采用 IMRT,间隔 3 个月后对寡转移灶进行 SBRT 治疗。以上临床研究仍在进行中,期待最终数据的披露能给晚期 NPC 患者提供新的治疗选择。

2.3 其他免疫治疗策略

2.3.1 肿瘤疫苗 基于病毒的肿瘤疫苗是目前肿瘤治疗中的研究热点,EBV 相关抗原(EBNA、LMP-1 及 LMP-2)作为 NPC 天然的免疫治疗靶点正在被探索中。在 2002 年,首项 NPC 肿瘤治疗性疫苗的临床研究将载有 LMP-2 的 HLA 限制性 CD8⁺T 细胞表位的 DC 接种到 16 例复发转移性 NPC 患者体内。9 例患者表现出 CD8⁺T 细胞的增加,2 例患者达到部分缓解。随后,国内外开展了一系列 EBV 相关抗原的肿瘤疫苗的临床研究。随着抗原检测准确性和特异性的提高,肿瘤治疗性疫苗可能会成为一种新的肿瘤治疗趋势。

2.3.2 过继细胞免疫治疗 目前主要探索了细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer cell, CIK)、自体肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)以及嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)等在复发转移性 NPC 治疗中的应用。另外,EBV 特异性 T 细胞(EBV specific T cells, EBVST)治疗均显示了较好的疗效,化疗联合 EBVST 治疗的有效率达到 71.4%^[35-36]。细胞过继免疫治疗如何在实体瘤中发挥其最大优势,未来还需进一步探索。

3 局部晚期 NPC 的免疫治疗进展

3.1 局部晚期 NPC 的诊疗现状

Intergroup 0099 研究确立了 CCRT 在局部晚期 NPC 治疗中的标准地位^[37]。2009 年,诱导化疗(induction chemotherapy, IC)联合 CCRT 取得了令人鼓舞的结果^[38]。之后两项中国多中心、随机、开放标签的 III 期临床研究陆续报道了 IC 的加入可显著改善局部晚期 NPC 患者的生存结局。目前,IC 联合 CCRT 已经成为局部晚期 NPC 的标准治疗模式。然而,现有治疗模式下不同 T 分期和 N 分期的 NPC 患者的预后差异显著。T1~T3 组的 5 年局部控制率可达到 90% 以上, T4 组仅有 76%。N1~N2 组的 5 年无远处转移生存(distant metastasis free survival, DMFS)率可达到 80% 以上,而 N3 组仅有 66%,远处转移仍然是局部晚期 NPC 治疗失败的主要原因^[39]。随着免疫治疗在复发转移性 NPC 治疗领域中的重要性日益凸显,将免疫治疗引入局部晚期 NPC 的治疗是当前临床研究热点,许多前瞻性的 II/III 期临床试验正在进行。本章节围绕免疫治疗介入的时机、免疫治疗时代下的去化疗策略以及免疫治疗的主要获益人群等热门话题展开论述。

3.2 免疫治疗在局部晚期 NPC 中的研究布局

正在进行的临床研究多基于 PD-1/PD-L1 单抗介入模式和研究人群的不同主要分为 3 个方向:(1)探究 PD-1/PD-L1 单抗不同的介入时期(IC、CCRT 或辅助治疗)对治疗局部区域晚期 NPC 的临床价值,以及探究 PD-1 单抗的介入能否替代标准治疗中的同步化疗。(2)探究 PD-1/PD-L1 单抗在高危型局

部晚期NPC患者(如IC或CCRT后血浆EBV DNA >0, T4期或N2~N3期患者)中的临床价值。(3)将上述两方面结合,探究PD-1/PD-L1单抗治疗不同介入模式在高危NPC患者中的临床价值。基于以上特点局部晚期NPC目前的免疫联合治疗模式主要包含以下几个方面。

3.2.1 诱导、同期和辅助治疗阶段的全程应用

由马骏院士团队牵头完成了一项中国多中心、随机、开放标签的Ⅲ期临床研究(CONTINUUM研究),对比了信迪利单抗全程治疗联合标准治疗(IC-CCRT)与标准治疗(IC-CCRT)这两种治疗方案的疗效:入组425例患者,信迪利单抗联合标准治疗组3年PFS率为86.1%(标准治疗组76.0%, $P=0.019$),事件发生风险降低了41%,局部区域复发和远处转移风险分别降低了48% ($P=0.038$)和43% ($P=0.039$)^[40]。在安全性方面,70%的患者能够完成方案规定的从诱导开始的12周期信迪利单抗治疗。两组的3~4级不良反应发生率分别为74.2%和65.4%,其中信迪利单抗组3~4级免疫相关不良反应的发生率为9.6%。基于该研究成果,对于T1~T4、N2~N3以及T4N1的高危NPC患者,2024年CSCO指南新增了免疫治疗推荐方案。同样,该研究结果的披露奠定了免疫治疗在局部晚期NPC治疗领域的重要地位,对同类研究具有重要参考价值。

含铂的同步化疗会增加NPC患者的急性期毒性和远期不良反应,降低全程治疗的完成率并且严重影响了患者的生活质量。在精准放疗和免疫治疗时代,局部晚期NPC患者的同步化疗能否被替代也是目前研究的热点话题。马骏院士团队发起的一项中国多中心、单臂的Ⅱ期临床研究首次在局晚期NPC中进行纳武利尤单抗全程治疗联合IC+单纯IMRT的“减同步化疗”策略。该团队还开展一项中国多中心、随机对照的Ⅲ期临床研究,旨在对比特瑞普利单抗全程治疗联合IC+单独IMRT与特瑞普利单抗全程治疗联合IC+CCRT的疗效和安全性。以上两项临床研究均在进行中,期待最终临床数据的公布可以为无法耐受同步化疗的患者提供新的治疗机会。

3.2.2 诱导联合辅助阶段的应用 关于PD-1单抗在诱导联合辅助阶段的应用,有两项临床研究值得

我们关注。首先是麦海强教授团队开展的一项替雷利珠单抗联合IC+CCRT(试验组)对比安慰剂联合IC+CCRT(对照组)治疗局部晚期NPC的Ⅲ期临床研究。其初步研究结果显示,共纳入450例患者,其中替雷利珠单抗组223例,安慰剂组227例;在意向治疗人群中,与安慰剂组相比,替雷利珠单抗组的完全缓解率有显著改善(30.5% vs. 16.7%, $P=0.0006$),且两组人群中≥3级的不良事件发生率无明显差异。另外一项特瑞普利单抗联合IC+CCRT对比安慰剂联合IC+CCRT治疗高危局部区域晚期NPC的Ⅱ期临床研究,2年PFS率(免疫治疗组和安慰剂组)分别为91.8%和73.9%,2年DMFS率分别为92.8%和80.0%。≥3级的治疗相关不良反应事件的发生率分别为73.7%和68.0%。由此提示该种PD-1单抗的介入方式同样可以提高NPC患者的疗效,且有较好的安全性,其长期生存数据还需拭目以待。

3.2.3 单一阶段的应用 关于PD-1单抗在诱导治疗阶段的应用,向燕群教授团队开展的“TPC方案(白蛋白紫杉醇、顺铂以及卡培他滨)IC贯序CCRT联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗治疗N3期高危转移NPC”的Ⅱ期临床研究近期公布了研究数据^[41]。其ORR达100%,1年与2年DMFS率均为98%,≥3级治疗相关毒性的发生率为65.3%。这一研究结果提示,在诱导治疗阶段加用免疫治疗联合抗血管生成治疗可以明显降低高危型NPC患者远处转移的发生率,但是该强化治疗随即带来的副作用值得关注。

关于PD-1单抗在辅助治疗阶段的应用,马骏院士团队报道了DIPPER研究的最新研究结果,该研究旨在评估卡瑞利珠单抗在根治性放化疗的基础上辅助治疗高危局部晚期NPC的疗效及安全性。初步研究结果显示,相较于标准治疗组,卡瑞利珠单抗将远处转移风险降低了46%,3年DMFS率从84.5%提高到了92.4%;复发风险降低了47%,3年局部无复发生存(local regional relapse free survival, LRRFS)率从87.0%提高到92.8%。且副反应轻微,耐受性好。该研究结果首次证实辅助免疫治疗在高危局部晚NPC中的价值,为NPC辅助治疗提供了新的选择。

3.3 免疫治疗在局部晚期NPC中的挑战

免疫治疗时代下,如何在局部晚期NPC治疗领域充分利用这一“利刃”成为目前亟待解决的难题。首先,免疫治疗介入的时机和顺序(IC、CCRT或单纯放疗后序贯免疫治疗)尚不明确,需要更多的前瞻性临床研究来指导临床实践。其次,如何根据患者的具体情况(如PD-L1表达状态、EBV拷贝数、肿瘤组织的突变负荷等)制定个体化的治疗方案,以达到“增效减毒”的目标也是未来需要解决的难题。最后,免疫治疗随之带来的经济负担也是局部晚期NPC治疗中的重要挑战,从而影响患者的治疗选择和生活质量。

4 小结与展望

免疫治疗的出现为NPC开启了新的篇章。对于晚期NPC,PD-1单抗联合化疗取得了令人满意的结果,现已成为复发或转移性NPC的一线治疗策略。在晚期NPC的后线治疗中,PD-1单抗单药已被证明有较好的抗肿瘤活性和可控的安全性;此外,PD-1单抗联合用药,虽然充满挑战但仍然具有广阔的应用前景。对于局部晚期NPC,含抗PD-1单抗的治疗模式也在如火如荼的探索中。主要通过整合现有的治疗策略,来探索免疫治疗介入的治疗模式。已经报道的前期研究结果提示,免疫治疗的加入可能为高危局部晚期NPC的治疗带来新的突破点,未来仍具“大有可为”的改善空间。尽管免疫治疗在费用和响应率方面尚面临挑战,但随着研究的不断深入以及新药物的研发,其治疗方法和效果将持续得到优化,以期造福更多的NPC患者。

参考文献:

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] LIU Y P, LV X, ZOU X, et al. Minimally invasive surgery alone compared with intensity-modulated radiotherapy for primary stage I nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer communications, 2019, 39(1): 75.
- [3] LIU X X, WU B, HUANG J, et al. Tumor factors associated with in-field failure for nasopharyngeal carcinoma after intensity-modulated radiotherapy[J]. Head & neck, 2022, 44(4): 876-888.
- [4] LIN M, YANG Q, YOU R, et al. Metastatic characteristics associated with survival of synchronous metastatic nasopharyngeal carcinoma in non-epidemic areas[J]. Oral oncology, 2021, 115: 105200.
- [5] CHAN S K, CHAN S Y, TONG C C, et al. Comparison of efficacy and safety of three induction chemotherapy regimens with gemcitabine plus cisplatin (GP), cisplatin plus fluorouracil (PF) and cisplatin plus capecitabine (PX) for locoregionally advanced previously untreated nasopharyngeal carcinoma: a pooled analysis of two prospective studies[J]. Oral oncology, 2021, 114: 105158.
- [6] YANG Z N, CAI Z M, CAI Q X, et al. Sequential induction chemotherapy plus intensity-modulated radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: the three-year report of a phase II, single center, randomized, non-inferiority trial[J]. Cancer medicine, 2021, 10(12): 3886-3895.
- [7] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.
- [8] HUANG Z L, LIU S, WANG G N, et al. The prognostic significance of PD-L1 and PD-1 expression in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer cell international, 2019, 19: 141.
- [9] FU C M, JIANG A M. Dendritic cells and CD8 T cell immunity in tumor microenvironment[J]. Frontiers in immunology, 2018, 9: 3059.
- [10] WANG Y Q, ZHANG Y, JIANG W, et al. Development and validation of an immune checkpoint-based signature to predict prognosis in nasopharyngeal carcinoma using computational pathology analysis[J]. Journal for immunotherapy of cancer, 2019, 7(1): 298.
- [11] LEE V H, LO A W, LEUNG C Y, et al. Correlation of PD-L1 expression of tumor cells with survival outcomes after radical intensity-modulated radiation therapy for non-metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. PLoS one, 2016, 11(6): e0157969.
- [12] LIAO C L, LI M, CHEN X, et al. Anoikis resistance and immune escape mediated by Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1-induced stabilization of PGC-1 α promotes invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of experimental & clinical cancer research, 2023, 42(1): 261.
- [13] MAKOWSKA A, BRAUNSCHWEIG T, DENECKE B,

- et al. Interferon β and anti-PD-1/PD-L1 checkpoint blockade cooperate in NK cell-mediated killing of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Translational oncology*, 2019, 12(9): 1237-1256.
- [14] HSU C, LEE S H, EJADI S, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 study[J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American society of clinical oncology*, 2017, 35(36): 4050-4056.
- [15] CHAN A T C, LEE V H F, HONG R L, et al. Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy in platinum-pretreated, recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer (KEYNOTE-122): an open-label, randomized, phase III trial[J]. *Annals of oncology: official journal of the European society for medical oncology*, 2023, 34(3):251-261.
- [16] MA B B Y, LIM W T, GOH B C, et al. Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: an international, multicenter study of the mayo clinic phase 2 consortium (NCI-9742)[J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American society of clinical oncology*, 2018, 36(14): 1412-1418.
- [17] YANG Y P, ZHOU T, CHEN X Z, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of camrelizumab in previously treated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN study)[J]. *Journal for immunotherapy of cancer*, 2021, 9(12): e003790.
- [18] WANG F H, WEI X L, FENG J F, et al. Efficacy, safety, and correlative biomarkers of toripalimab in previously treated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a phase II clinical trial (POLARIS-02)[J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American society of clinical oncology*, 2021, 39(7): 704-712.
- [19] LEI Q Y, WANG D, SUN K, et al. Resistance mechanisms of anti-PD1/PDL1 therapy in solid tumors[J]. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2020, 8: 672.
- [20] YU W D, SUN G, LI J, et al. Mechanisms and therapeutic potentials of cancer immunotherapy in combination with radiotherapy and/or chemotherapy[J]. *Cancer letters*, 2019, 452: 66-70.
- [21] YAP T A, PARKES E E, PENG W Y, et al. Development of immunotherapy combination strategies in cancer[J]. *Cancer discovery*, 2021, 11(6): 1368-1397.
- [22] YANG Y P, QU S, LI J G, 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]. *The lancet oncology*, 2021, 22(8): 1162-1174.
- [23] MAI H Q, CHEN Q Y, CHEN D P, et al. Toripalimab plus chemotherapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: the JUPITER-02 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(20): 1961-1970.
- [24] YANG Y P, PAN J 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.e4.
- [25] MABETA P, STEENKAMP V. The VEGF/VEGFR axis revisited: implications for cancer therapy[J]. *International journal of molecular sciences*, 2022, 23(24): 15585.
- [26] CHENG H Y, ZONG L J, KONG Y J, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia (CAP 01): a single-arm, open-label, phase 2 trial[J]. *The lancet oncology*, 2021, 22(11): 1609-1617.
- [27] LAN C Y, SHEN J X, WANG Y, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with advanced cervical cancer (CLAP): a multicenter, open-label, single-arm, phase II trial[J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American society of clinical oncology*, 2020, 38(34): 4095-4106.
- [28] XU J M, ZHANG Y, JIA R, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: an open-label, dose escalation and expansion study [J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American association for cancer research*, 2019, 25(2): 515-523.
- [29] ZHANG T Q, GENG Z J, ZUO M X, et al. Camrelizumab (a PD-1 inhibitor) plus apatinib (an VEGFR-2 inhibitor) and hepatic artery infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma in barcelona clinic liver cancer stage C (TRIPLET): a phase II study[J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2023, 8(1): 413.
- [30] DING X, ZHANG W J, YOU R, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: an open-label, single-arm, phase II study[J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American society of clinical oncology*, 2023, 41(14):

- 2571-2582.
- [31] KLÜMPER N, RALSER D J, ZARBL R, et al. CTLA4 promoter hypomethylation is a negative prognostic biomarker at initial diagnosis but predicts response and favorable outcome to anti-PD-1 based immunotherapy in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Journal for immunotherapy of cancer*, 2021, 9(8): e002949.
- [32] OLSON D J, EROGLU Z, BROCKSTEIN B, et al. Pembrolizumab plus ipilimumab following anti-PD-1/L1 failure in melanoma[J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American society of clinical oncology*, 2021, 39(24): 2647-2655.
- [33] CHALABI M, FANCHI L F, DIJKSTRA K K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. *Nature medicine*, 2020, 26(4): 566-576.
- [34] MONDINI M, LEVY A, MEZIANI L, et al. Radiotherapy-immunotherapy combinations - perspectives and challenges[J]. *Molecular oncology*, 2020, 14(7): 1529-1537.
- [35] CHIA W K, TEO M, WANG W W, et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Molecular therapy*, 2014, 22(1): 132-139.
- [36] STRAATHOF K C, BOLLARD C M, POPAT U, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with epstein-barr virus-specific T lymphocytes[J]. *Blood*, 2005, 105(5): 1898-1904.
- [37] AL-SARRAF M, LEBLANC M, GIRI P G, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099[J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American society of clinical oncology*, 2023, 41(24): 3965-3972.
- [38] HUI E P, MA B B, LEUNG S F, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American society of clinical oncology*, 2009, 27(2): 242-249.
- [39] LEE A W M, NG W T, CHAN J Y W, et al. Management of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer treatment reviews*, 2019, 79: 101890.
- [40] LIU X, ZHANG Y, YANG K Y, et al. Induction-concurrent chemoradiotherapy with or without sintilimab in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in China (CONTINUUM): a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2024, 403(10445): 2720-2731.
- [41] LIANG H, JIANG Y F, LIU G Y, et al. Camrelizumab and apatinib plus induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy in stage N3 nasopharyngeal carcinoma: a phase 2 clinical trial[J]. *Nature communications*, 2024, 15(1): 1029.

本文引用格式:

刘溪溪,孙亚洁,杨坤禹.局部晚期鼻咽癌免疫治疗的研究现状及展望[J].广西医科大学学报,2024,41(9): 1296-1303. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.009

LIU X X, SUN Y J, YANG K Y. Current status and prospects of immunotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(9): 1296-1303. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.09.009