·药物安全与合理应用·

帕博利珠单抗治疗 dMMR/MSI-H 晚期结肠癌实现长期生存 1 例

张圣慧[1],王　迪[1],成帅华[1],蔺　阳[1],李红玲[2*]

(1 甘肃中医药大学第一临床医学院,兰州 730000;2 甘肃省人民医院肿瘤内科,兰州 730000)

[摘要] 结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是全球第三大最常见恶性肿瘤和第二大癌症相关死亡原因,已成为全球健康的主要威胁。近年来各种筛查和检测技术兴起,但约 25% 的 CRC 患者在诊断时已处于晚期,高达 50% 的最初局限性疾病的患者会发生转移,转移性 CRC 的 5 年生存率仍不足 15%,且传统治疗对分子异质性肿瘤的应答差异显著。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)的突破性进展为晚期 CRC 提供了新的治疗模式,尤其是错配修复缺陷(mismatch repair deficiency,dMMR)/微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high,MSI-H)亚型患者。本文报道 1 例 55 岁男性 dMMR/MSI-H 晚期 CRC 患者在多线治疗失败后,启用帕博利珠单抗实现肿瘤迅速缩小,肿瘤标志物持续下降,在完成 7 个周期治疗后实现完全缓解(complete remission,CR),并获得 5 年长期生存的典型病例,探讨癌症诊疗过程中的决策分析,为临床实践提供进一步参考。

[关键词] 晚期结直肠癌;错配修复缺陷/微卫星高度不稳定;帕博利珠单抗;免疫治疗;林奇综合征

[中图分类号] R979.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)10 - 1108 - 05

Long-term complete remission achieved by pembrolizumab for dMMR/MSI-H advanced colon cancer: a case report

ZHANG Sheng-hui[1], WANG Di[1], CHENG Shuai-hua[1], LIN Yang[1], LI Hong-ling[2*]

(1 *The First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine*, *Lanzhou* 730000, *China*; 2 *Department of Medical Oncology*, *Gansu Provincial People's Hospital*, *Lanzhou* 730000, *China*)

[**Abstract**] Colorectal cancer (CRC) is the third most common malignancy and the second leading cause of cancer-related deaths worldwide and has become a major threat to global health. In recent years, various screening and detection technologies have emerged; however, approximately 25% of CRC patients are still diagnosed at an advanced stage. Up to 50% of patients with initially localized disease develop metastases, and the 5-year survival rate for metastatic CRC remains below 15%. Furthermore, traditional treatments exhibit significant variability in response to molecularly heterogeneous tumors. Breakthroughs in immune checkpoint inhibitors (ICIs) have provided new treatment modalities for advanced CRC, particularly for patients with the microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair deficiency (dMMR) subtype. This report details the case of a 55-year-old man with dMMR/MSI-H advanced colorectal cancer (CRC). Following multiple prior treatment failures, the initiation of pembrolizumab led to rapid tumor shrinkage and a sustained decline in tumor markers. The patient attained complete remission (CR) after seven treatment cycles and achieved long-term survival, with a follow-up of five years. This case study explored the decision-making process in cancer diagnosis and treatment, thereby providing a valuable reference for

[基金项目] 甘肃省科技厅联合基金资助项目(23JRRA1545);国家自然科学基金资助项目(82460561);甘肃省自然科学基金资助项目(21JR11RA191、24JRRA586);国家卫健委重点实验室硕博基金资助项目(NHCDP2022005)

[作者简介] 张圣慧,女,硕士研究生,主要从事胃肠肿瘤治疗。E-mail:17339852008@163.com。共同第一作者:王迪,女,硕士研究生,主要从事肿瘤内科疾病治疗。E-mail:2973614367@qq.com。

[通讯作者] *李红玲,女,教授,博士,主任医师,主要从事肿瘤相关疾病研究。E-mail:lihongling1969@126.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.10.013

clinical practice.

[**Key words**] advanced colorectal cancer;dMMR/MSI-H;pembrolizumab;immunotherapy;lynch syndrome

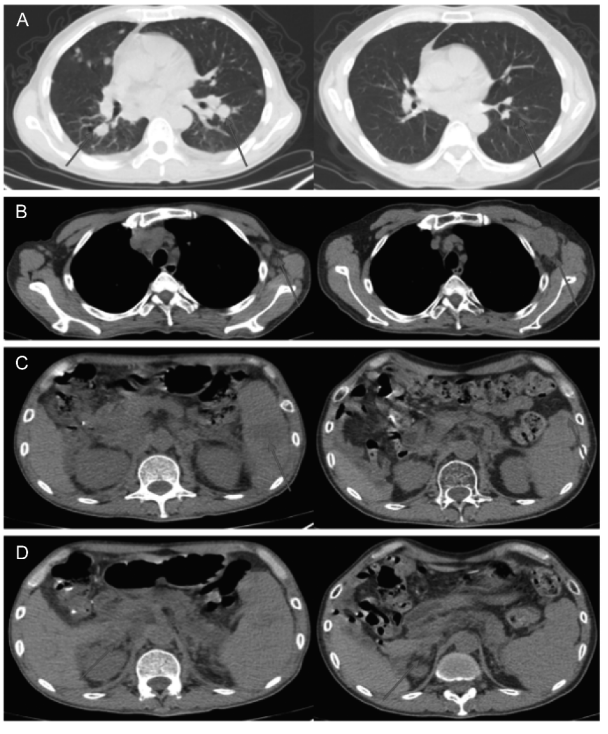
我国结直肠癌(colorectal cancer,CRC)每年新发病例约51.7万例,占全球新发病例的26.8%,每年死亡约24.0万例,居癌症死因第5位[1-2]。错配修复缺陷(mismatch repair deficiency,dMMR)/微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high,MSI-H)存在于大约4%的晚期CRC患者中[3]。错配修复(mismatch repair,MMR)系统是细胞纠正DNA复制错误的关键机制,由MLH1、MSH2、MSH6、PMS2等蛋白组成。MMR蛋白功能缺失导致DNA复制错误无法被修复,进而引起微卫星区域重复序列长度发生显著改变(插入或缺失),表现为高度微量不稳定性。部分研究表明,dMMR/MSI-H患者对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)单药化疗获益有限,但含奥沙利铂方案(如FOLFOX)仍推荐使用。PD-1抑制剂(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)对dMMR/MSI-H肿瘤疗效显著,客观缓解率(objective response rate,ORR)达40%~50%。KEYNOTE-177等Ⅲ期临床试验证实,帕博利珠单抗单药一线治疗dMMR/MSI-H转移性CRC的中位无进展生存期(progression free survival,PFS)较标准化疗翻倍(16.5 *vs* 8.2个月),且毒性更低,标志着精准免疫治疗时代的来临[4]。本文报道1例帕博利珠单抗治疗晚期CRC的病例,具体如下。

1 病历资料

患者刘某,男性,55岁,于2020年2月以"脐周隐痛,大便不成形"为主诉就诊于当地医院。既往史:无高血压、糖尿病病史,既往慢性乙型病毒性肝炎,无吸烟、饮酒史,有家族性肠癌遗传病史。当地医院结肠镜检查活检病理示:升结肠腺癌。后就诊于北京市某医院,于2月19日行"腹腔镜辅助根治性右半结肠切除术",术后病检:溃疡型中分化腺癌,部分呈微乳头状排列,肿瘤大小7.5 cm×3.8 cm×1 cm,癌组织浸润至浆膜下层,未累及回肠。(上下切缘)均未见癌,肠周淋巴结见转移癌(2/21)(第3站),淋巴结未见转移癌(0/2)。临床分期:cT3N1M0 Ⅲ期。免疫组化示:Ki67(95%)、HRE1[EGFR(-)]、MSH6(80%)、MSH2(85%)、PMS2(-)、MLH1(-)、HER2(1+)。血液基因检测:dMMR/MSI-H。分子病理检测结果示:KRAS(-)、BRAF(-)、NRAS(-)、PIK3CA(-)。2020年3月9日就诊于当地某院,给予术后辅助化疗XELOX方案5周期。2020年6月患者于兰州大学第二医院行正电子发射断层显像-X线计算机断层成像(positron emission tomography-computed tomography,PET-CT)示:右肾门区及腹主动脉右旁增大淋巴结,代谢增高,考虑转移。7月就诊于上海市某医院,于2020年7月28日开始给予晚期一线FOLFOXIRI方案化疗12周期,末次化疗时间为2020年12月23日。化疗期间患者肿瘤标志物较前下降。化疗结束后于2021年1月—6月给予"替吉奥"维持治疗,具体不详。2021年7月14日复查腹部CT示:肝门区、小弯侧及腹膜后多发肿大强化淋巴结,部分较前增大,下腔静脉及双侧门静脉可疑受累,腹膜局部略浑浊。更换晚期二线化疗方案为"瑞伐菲尼+曲氟尿苷替匹嘧啶片(TAS-102)",服药期间可耐受其不良反应。

2021年9月28日,患者突发头痛,就诊于当地医院,诊断为"脑梗死、脾梗死、肾梗死、下肢静脉血栓",停用抗肿瘤药物,给予抗凝等对症支持治疗后好转,因患者腰部疼痛明显,考虑腹膜后病灶压迫所致。10月20日行首次放疗定位,计划靶区(planning target volume,PTV)为腹膜后转移病灶,CTV=PTC+,2021年10月25日行首次放疗。

2021年12月6日患者就诊于我院,行PET-CT示(见图1):结肠癌术后,双肺多发转移瘤,纵隔、双肺门、双侧锁骨区、左侧股窝及腹膜后淋巴结多发转移,右侧肾上腺转移;肾周渗出性改变、肾周筋膜增厚;脾梗死;直肠肌管氟代脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose,FDG)摄取增高灶;左侧颞枕叶脑软化灶;骨盆骨、肋骨、胸骨、双侧股骨近端FDG代谢略增高,考虑骨髓反应性改变。血液基因检测为:dMMR/MSI-H。消化道肿瘤标志物:癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA):109.6 ng·mL^{-1},CA199:222.45 U·mL^{-1},CA724:67.15 U·mL^{-1}。诊断为:溃疡型中分化腺癌Ⅳ期。结合中国科学院肿瘤专家意见予以帕博利珠单抗单药治疗1周期。后于2021年12月30日给予帕博利珠单抗治疗第2周期。复查肿瘤标志物:CEA:43.18 ng·mL^{-1},CA199:103.34 U·mL^{-1},CA724:40.95 U·mL^{-1}。2周期后CT评价为疾病稳定(stable disease,SD)。于2022年1月20日、2月10日分别给予帕博利珠单抗治疗第3和第4周期。复查CEA及CA199均下降。



A:结直肠癌治疗后双肺转移灶缩小;B:腋窝肿大淋巴结;C:脾脏低密度影缩小;D:右侧肾上腺转移灶缩小

图 1 4 周期帕博利珠单抗免疫治疗前后影像学检查

2022 年 3 月 2 日,患者在当地大量便血,胃镜示:食管静脉曲张;十二指肠球部黏膜活动性出血。肠镜示:结肠直肠广泛水肿。血常规:Hb 43 $g\cdot L^{-1}$,考虑免疫性肠炎,给予对症治疗,期间停用免疫治疗。PET-CT 示:与前片对比,左侧腋窝肿大淋巴结,FDG 代谢增高,考虑有活性肿瘤组织存在、右侧肾上腺转移灶较前变小,原双侧锁骨区、纵隔、双肺门以及腹膜后高代谢淋巴结消退,双肺高代谢消退,治疗有效。病情评价为部分缓解(partial response,PR)(见图 1)。

患者于 2022 年 9 月 27 日、2023 年 6 月 8 日在我院继续给予帕博利珠单抗第 5 和第 6 周期治疗。复查 CEA、CA199、CA724、CA242、CA50 均较前明显下降,且胸腹 CT 疗效评价为 SD。2023 年 12 月 15 日给予第 7 周期治疗,复查 CEA:2.30 $ng\cdot mL^{-1}$,CA199:3.26 $U\cdot mL^{-1}$,CA724:10.33 $U\cdot mL^{-1}$,CA242:4.90 $U\cdot mL^{-1}$,CA50:9.77 $U\cdot mL^{-1}$。PET-CT 示,对比 2022 年 8 月 30 日 PET/CT:左侧腋窝肿大淋巴结消退,未见 FDG 代谢异常增高;右侧肾上腺大小、形态及 FDG 代谢无异常;双肺散在多发微小结节,纵隔散在增大淋巴结、腹腔肠系膜区及腹膜后区脂肪间隙模糊,FDG 代谢均未见异常增高,对比前片无明显变化。疗效评价为完全缓解(complete remission,CR)。2024 年 12 月 3 日为末次即第 8 周期免疫治疗,PET-CT 示与 2023 年 12 月 PET-CT 所见相仿,无明显变化(见图 2)。CEA:1.98 $ng\cdot mL^{-1}$,CA125:19.9 $U\cdot mL^{-1}$,CA199:3.02 $U\cdot mL^{-1}$,CA50:9.29 $U\cdot mL^{-1}$,CA242:4.51 $U\cdot mL^{-1}$(见图 3)。仍提示疗效评价为 CR。至 2025 年 3 月,本病例患者生存期已达 5 年。

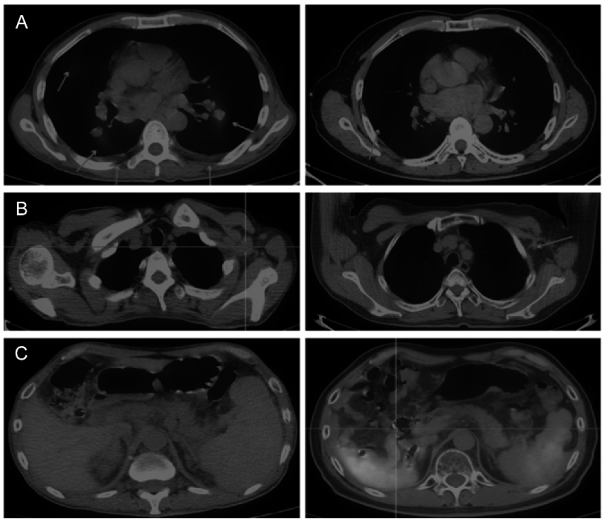
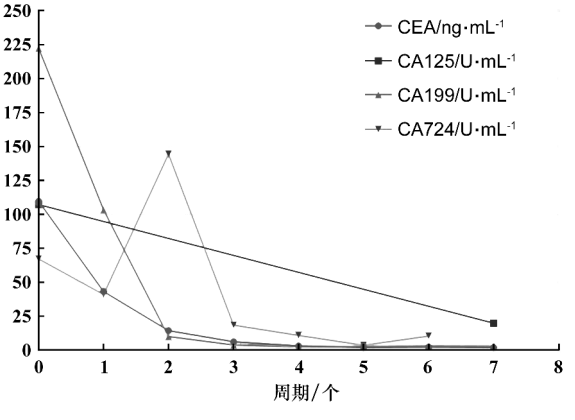


图 2 8 周期帕博利珠单抗免疫治疗前后 PET-CT 检查



A:双肺转移灶消失;B:腋窝肿大淋巴结消退;C:右侧肾上腺转移灶消失;从 2021 年 12 月开始至 2024 年 12 月完成 8 个周期帕博利珠单抗治疗

图 3 血清肿瘤标志物浓度动力学

2 讨论

近年来,CRC 的诊断技术正经历从传统形态学

向分子驱动的精准医学转变,显著提升了早期病变检出率、分子分型准确性及治疗反应监测能力。dMMR/MSI-H 状态是免疫检查点抑制剂疗效的强预测因子,当前国际指南强烈建议对所有 CRC 患者进行肿瘤微卫星状态的评估[5]。根据美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南,Ⅲ期 CRC 的标准治疗是手术切除后辅助化疗,通常使用 XELOX(卡培他滨和奥沙利铂)或 FOLFOX 方案(亚叶酸钙、氟尿嘧啶和奥沙利铂)[6]。一项Ⅲ期随机对照试验 Keynote-177 比较了帕博利珠单抗与 FOLFOX 联合或不联合贝伐珠单抗,或 FOLFIRI 联合或不联合贝伐珠单抗或西妥昔单抗治疗 dMMR/MSI-H 肿瘤患者,与后者相比,帕博利珠单抗组 PFS 显著改善。根据 Keynote-177 的结果,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology,ASCO)指南推荐将帕博利珠单抗作为不可切除或转移性 dMMR/MSI-H CRC 患者的一线治疗[5]。

本病例患者就诊于北京市某医院确诊转移时(2020 年 6 月)已明确为 dMMR/MSI-H 型,且分子检测显示 RAS/BRAF 野生型。根据 2020 年 KEYNOTE-177 研究结果,MSI-H 患者一线免疫治疗(帕博利珠单抗)的 PFS 和总生存期(overall survival,OS)显著优于化疗,但纵观患者的治疗过程,当时选择 FOLFOXIRI(三药化疗)而非免疫治疗,是否考虑到患者的 MSI-H 状态。患者在就诊于我院予以帕博利珠单抗治疗后,其肿瘤标志物持续下降,影像学评估从 SD 到 CR,并且维持 CR 超过 2 年。成功将晚期 CRC 从多线耐药、快速进展转化为 CR,充分体现精准免疫治疗对 dMMR/MSI-H 患者的革命性意义,也为类似难治性病例提供了重要临床借鉴。

此外,本病例患者在多周期化疗后,发生“脑梗死、脾梗死、肾梗死、下肢静脉血栓”等血栓事件。有研究发现,与微卫星稳定(microsatellite stable,MSS)/低水平微卫星不稳定(microsatellite instability-low,MSI-L) CRC 患者相比,炎性免疫微环境、趋化因子以及细胞因子在 MSI-H CRC 中显著上调,血浆中组织因子(tissue factor,TF)和炎性细胞因子白细胞介素 6(IL-6)水平显著高于 MSS 患者[7]。Xu 等[8]研究也表明,结肠癌细胞高表达 TF,激活凝血级联反应,并与肿瘤进展血管生成相关,而化疗药物可损伤血管内皮,增加 TF 表达和血小板活化,这可能通过激活凝血途径增加血栓风险。我们暂未从文献中查阅到有关 MSI-H CRC 患者发生血栓事件的此类病例,癌症相关的血栓风险普遍较高,本病例患者癌症晚期发生多部位梗死,可能与 CRC 本身属于高静脉血栓栓塞(venous thromboembolism,VTE)瘤种有关[9-10]。

林奇综合征(Lynch syndrome,LS)是一种常染色体显性遗传病,是人类最常见的遗传性癌症综合征之一,主要与 CRC 和子宫内膜癌风险增加相关,其约占所有 CRC 的 3%[11-13]。微卫星不稳定(microsatellite instability,MSI)是 LS 和高达 30% 的各种器官的散发性癌症的标志[13-14],dMMR/MSI-H CRC 患者中,约 15% ~20% 为 LS[15],散发性 MSI 通常与 *BRAF* 突变或 MLH1 启动子高甲基化相关,而 LS 相关 MSI-H 多由 *MMR* 基因胚系突变导致,无 MLH1 启动子甲基化或 *BRAF* 突变[16]。为筛查 LS,修订后的贝塞斯达(Revised Bethesda)(2004)标准[17]指出,在以下情况时,应对个人肿瘤进行 MSI 评估:① 结直肠癌发病年龄 <50 岁;② 存在同时性或异时性结直肠肿瘤或其他与 LS 相关的肿瘤,与年龄无关;③ 60 岁以内发病的结直肠癌,伴 MSI-H 样组织学特点;④ 1 个或多个 1 级亲属患结直肠癌或与 LS 相关的肿瘤,且其中 1 个发病年龄 <50 岁;⑤ 2 个或 2 个以上一级或二级亲属患结直肠癌或 LS 相关肿瘤,与年龄无关。本病例患者家族中,其父亲 70 岁患膀胱癌,姑姑老年患结肠癌(患病时间不详)。本病例患者符合此标准,基因检测为 dMMR/MSI-H,胚系突变示 MLH1 及 PMS2 蛋白表达缺失,且 *BRAF* 突变为阴性,可排除散发性癌,确定其为 LS[18]。LS 的管理核心在于多学科协同的终身防控体系,在临床工作中应对疑似患者进行详细询问病史,患者及其家属成员应定期接受结肠镜随访和息肉切除术以降低 CRC 发生风险,并同时进行肠外肿瘤监测。

3 结论

本病例报道系统呈现了 dMMR/MSI-H 晚期 CRC 患者经帕博利珠单抗治疗后实现持续 CR 长达 5 年的完整诊疗历程。在多线治疗(含 FOLFOXIRI 强化疗、抗血管生成及放疗)失败后,帕博利珠单抗单药仍诱导深度持续缓解(CR >24 个月),印证了 PD-1 抑制剂对 MSI-H 肠癌的治愈性潜力,为 KEYNOTE-177 研究的长期生存获益提供了真实佐证。尽管患者确诊转移时(2020 年)已符合 MSI-H 免疫治疗生物标志物特征,但初始选择 FOLFOXIRI 方案反映了循证医学向临床实践转化的复杂性。二线及

时转换免疫治疗的成功,凸显了动态分子分型指导治疗线序调整的核心价值。

[参 考 文 献]

[1] 刘汝霏, 孙晓政, 莫忧, 等. 全球结直肠癌发病与死亡趋势及风险因素评估[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2025, 32(8): 462 – 469.

[2] 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 Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229 – 263.

[3] FAN WX, SU F, ZHANG Y, *et al*. Oncological characteristics, treatments and prognostic outcomes in MMR-deficient colorectal cancer[J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 89.

[4] ANDRÉ T, SHIU KK, KIM TW, *et al*. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207 – 2218.

[5] MORRIS VK, KENNEDY EB, BAXTER NN, *et al*. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 678 – 700.

[6] WANG FH, ZHANG XT, TANG L, *et al*. The Chinese society of clinical oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(1): 127 – 172.

[7] LIN AQ, ZHANG J, LUO P. Crosstalk between the MSI status and tumor microenvironment in colorectal cancer[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2039.

[8] XU DG, TAN J. Interplay of genetic and clinical factors in cancer-associated thrombosis: Deciphering the prothrombotic landscape of colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(14): 103901.

[9] 张贝贝, 李振坤. 恶性肿瘤相关静脉血栓栓塞的机制和治疗进展[J]. 中国临床研究, 2025, 38(2): 294 – 298.

[10] 马宇, 张家萌, 张震, 等. 消化系统恶性肿瘤相关静脉血栓栓塞的研究进展[J]. 中国现代医生, 2024, 62(22): 111 – 114.

[11] BILLER LH, SYNGAL S, YURGELUN MB. Recent advances in lynch syndrome[J]. *Fam Cancer*, 2019, 18(2): 211 – 219.

[12] FODA ZH, DHARWADKAR P, KATONA BW. Preventive strategies in familial and hereditary colorectal cancer[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2023, 66: 101840.

[13] PELTOMÄKI P, NYSTRÖM M, MECKLIN JP, *et al*. Lynch syndrome genetics and clinical implications[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(5): 783 – 799.

[14] HAUSE RJ, PRITCHARD CC, SHENDURE J, *et al*. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types[J]. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1342 – 1350.

[15] WIN AK, JENKINS MA, DOWTY JG, *et al*. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(3): 404 – 412.

[16] COLLE R, LONARDI S, CACHANADO M, *et al*. BRAF V600E/RAS mutations and lynch syndrome in patients with MSI-H/dMMR metastatic colorectal cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Oncologist*, 2023, 28(9): 771 – 779.

[17] TRUJILLO-ROJAS MA, AYALA-MADRIGAL ML, GUTIÉRREZ-ANGULO M, *et al*. Diagnosis of patients with Lynch syndrome lacking the Amsterdam II or Bethesda criteria[J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2023, 21(1): 21.

[18] 王晓乐, 何森龙, 宁方玲, 等. 林奇综合征的基因学、诊断及治疗相关进展[J]. 中国医药科学, 2021, 11(7): 56 – 59.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 – 10 – 14