

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.001

· 专家论坛 ·

## 肿瘤免疫检查点治疗中的疾病暴发性进展及其应对策略

夏晓芳,张燕捷(上海交通大学医学院附属第九人民医院 肿瘤科,上海 201900)

**[摘要]** 以PD-1/PD-L1等免疫检查点为靶点,应用单克隆抗体加以阻断,从而达到激活免疫系统杀灭肿瘤的目的,是当今肿瘤生物治疗的重要手段。在部分肿瘤患者,免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗可完全治愈或者有效抑制肿瘤,显著延长生存期;但是在部分肿瘤患者,ICIs治疗导致病情加重,出现暴发性进展(HPD)的现象,即免疫检查点治疗后肿瘤发生反常的加速生长,首次评估时肿瘤生长速率(TGR)比治疗前增加大于50%( $\Delta TGR > 50\%$ )。本文重点讨论ICIs治疗中HPD的相关问题,如HPD的发现过程、潜在的病理生理机制,以及未来如何应对这一挑战。

**[关键词]** 肿瘤;免疫检查点;暴发性进展;T细胞

**[中图分类号]** R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)05-0485-07

## Hyperprogressive disease in cancer patients with immune checkpoint inhibitor therapy and its coping strategies

XIA Xiaofang, ZHANG Yanjie (Department of Oncology, The Ninth People's Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201900, China)

**[Abstract]** Successful targeting and inhibition of the programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1 immune checkpoint pathways by monoclonal antibody stimulates an immune response against tumors, has led to a rapidly expanding repertoire of immune checkpoint inhibitors (ICIs) for the treatment of various cancers. Immune checkpoint therapy has dramatically changed the therapeutic landscape of certain types of cancers. However, hyperprogressive disease (HPD) is emerging as a new pattern of progression in cancer patients treated with ICIs, characterized as an absolute increase in the tumor growth rate exceeding 50% per month. This article discusses the concept of HPD, hypotheses as to the underlying biology, and what needs to be done to better understand and identify strategies to prevent or overcome HPD related to checkpoint blockade therapy.

**[Key words]** tumor; immune checkpoint; hyperprogressive disease; T cell

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(5): 485-491. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.05.001]



**张燕捷**,上海交通大学医学院博士,美国新泽西癌症研究所(Cancer Institute of New Jersey, CINJ)博士后,博士生导师。上海交通大学医学院附属第九人民医院肿瘤科副主任。兼任上海医学会消化分会肿瘤学组青年委员,上海肝病学会青年委员,上海市抗癌协会青年理事,宋庆龄基金会胰腺癌专委会常

委。先后承担多项国家自然科学基金及上海市国际科技合作研究项目。在 *Cancer Cell*、*Hepatology* 等期刊发表 20 余篇学术论文。入选上海市青年科技启明星、浦江人才、上海市教委高峰高原“研究型医师”等人才培养项目,获得上海市青年五四奖章等多项荣誉。

免疫检查点是指免疫系统中存在的一些抑制性信号通路,通过调节外周组织中免疫反应的持续性和强度以避免组织损伤,包括细胞程序性死亡受体 1(PD-1)、程序性死亡配体 1(PD-L1)以及毒性 T 淋巴细

胞抗原 4(CTLA-4)等。利用免疫检查点的抑制性信号通路抑制 T 细胞活性,是肿瘤逃避免疫杀伤的重要机制。基于阻断 PD-1/PD-L1 等免疫检查点的肿瘤免疫治疗是近期兴起的新型抗肿瘤方法,已经成为继手术治疗、放射治疗和化学药物治疗之后的第四大肿瘤治疗手段。

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81672354),上海市科委国际科技合作项目资助(No. 18410720200),上海市教委高峰高原研究型医师项目资助(No. 20172017)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81672354), the Shanghai Science and Technology Commission International Cooperation Project (No. 18410720200), and the Shanghai Municipal Education Commission-Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (No. 20172017)

**[作者简介]** 夏晓芳(1994-),女,研究生,主要从事肿瘤综合治疗的基础和临床研究工作,E-mail: 1198895561@qq.com

**[通信作者]** 张燕捷(ZHANG Yanjie, corresponding author),主要从事消化系统肿瘤的基础及临床研究,E-mail: zhangyanjie@shsmu.edu.cn

免疫检查点抑制剂 (immune-checkpoint inhibitors, ICIs) 是一类针对 PD-1、PD-L1、CTLA-4 的人源化单克隆抗体药物, 现已应用于多种晚期肿瘤的治疗, 如恶性黑色素瘤<sup>[1]</sup>、非小细胞肺癌 (NSCLC)<sup>[2]</sup>、大肠癌<sup>[3]</sup>、肾细胞癌 (RCC)<sup>[4]</sup>、头颈部鳞癌 (head and neck squamous cell carcinomas, HNSCC)<sup>[5]</sup> 和尿路上皮癌<sup>[6-7]</sup> 等。其在临床的成功应用完全颠覆了传统肿瘤治疗的观念, 从原来的依靠外界方式杀死肿瘤, 转变为通过活化自身免疫系统对抗肿瘤。但是 ICIs 的效应模式不同于经典的化疗和靶向药物, 存在长期反应、延迟反应、假性进展 (pseudoprogression) 和暴发性进展 (hyper-progressive disease, HPD)<sup>[8]</sup> 等多种临床现象。HPD 是当前肿瘤免疫检查点治疗面临的新挑战, 本文重点阐述 HPD 的最新研究进展, 以及未来研究方向。

## 1 HPD 的发现历程

在 2016 年 ESMO 年会上, JIHENE 等在壁报上发表了一篇 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 89 例晚期 NSCLC 的单中心回顾性研究, 显示 20 例患者在接受治疗后出现了进展, 其中 9 例在第一次评估时即发生快速进展, 进展速率超过 50%; 在这 9 例患者中, 只有 1 例在之后的随访中出现肿瘤回缩, 另外 8 例被作者定义为“超进展”, HPD 第一次走进人们的视野。2017 年, CHAMPIAT 等<sup>[9]</sup> 报道: 131 例接受 PD-1/PD-L1 ICIs 治疗的肿瘤患者中有 12 例患者 (9.1%) 发生 HPD, 且年龄 >65 岁的患者更容易发生 HPD, 发生率高达 19%; 该研究同时指出, 发生 HPD 的患者不仅限于 NSCLC, 在 20 个不同瘤种的患者均观察到 HPD 的发生; 更值得注意的是, 另有 18 名患者因为在第一次评估之前就出现了明显的临床进展, 而并未纳入统计, 因此实际上发生 HPD 的比例可能远高于 9.1%。2017 年 3 月, KATO 等<sup>[8]</sup> 报道, 155 例肿瘤患者接受 PD-1/PD-L1 ICIs 治疗后, 其中 6 例患者 (3.8%) 发生 HPD, 并且首次指出 MDM-2/MDM-4 基因扩增和 EGFR 基因突变可能是与 HPD 发生相关的潜在分子机制。随后, 研究者<sup>[10]</sup> 发现头颈部鳞癌应用抗 PD-1/PD-L1 抗体导致 HPD 的发生率高达 29%; HPD 更常见于诊断时已有淋巴结转移的患者, HPD 与确诊时的 T、N 分期或肿瘤负荷无关。另一项应用 PD-1/PD-L1 ICIs 治疗 NSCLC 的研究<sup>[11]</sup> 结果显示, 发生 HPD 的患者 OS 仅为 3.4 个月, 且 HPD 的发生与基线转移灶的数量大于 2 个有关; 相比于化疗, HPD 的发生在使用 PD-1/PD-L1 抑制剂后更为常见。综上, HPD 的发生不限于任何一种特定的肿瘤类型, 在不同瘤种的发生率也不尽相同: NSCLC 患者 HPD 的发生率为 8%~21%<sup>[8, 11-12]</sup>, 恶性黑色素瘤患者 HPD 的发生率为

9%<sup>[9]</sup>, HNSCC 患者 HPD 的发生率高达 29%<sup>[10]</sup>。

## 2 HPD 的定义及鉴别

HPD 是疾病进展的一种模式, 是肿瘤反常的加速生长。尽管欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 近期将 NSCLC 患者可能在用药后发生 HPD 的警示写入了 nivolumab (PD-1 单抗) 的产品说明书, 但是迄今为止, 权威肿瘤临床实践指南 NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) 中尚未对 HPD 的概念作出确切定义。在 2019 年的美国癌症研究协会年会 (American Association for Cancer Research Annual Meeting) 上, 一组专家集中讨论了 HPD 的概念、潜在机制及处理方法, 但目前尚未发布共识。CHAMPIAT 等<sup>[9]</sup> 将 HPD 定义为 ICIs 治疗后首次评估时肿瘤生长速率 (tumor growth rate, TGR) 增加至或大于治疗前的 2 倍 (例如治疗前肿瘤每月生长 20%, 治疗后每个月生长  $\geq 40\%$ )。2018 年 11 月, 由 FERRARA 和 LAHMAR 等<sup>[11]</sup> 共同完成的迄今样本量最大的一项以 HPD 为研究目的的多中心回顾性临床研究, 其结果发表于 JAMA Oncology, 该研究纳入了 406 例接受 PD-1/PD-L1 ICIs 治疗的 NSCLC 患者, 观察到 HPD 发生率为 13.8% (56/406), 并将 HPD 定义为 ICIs 治疗后首次评价疗效时 TGR 比治疗前增加  $>50\%$  ( $\Delta TGR > 50\%$ ), 例如治疗前肿瘤每个月生长 20%, 治疗后每个月生长  $>70\%$ , 比 CHAMPIAT 等<sup>[9]</sup> 定义的诊断标准更为严格。尽管目前的评价标准尚未统一, 但是一致认为“定量 TGR”是区分肿瘤自然病程进展与 ICIs 治疗所致肿瘤 HPD 的最重要指标<sup>[9-10, 12]</sup>。

除与肿瘤自身进展相鉴别外, HPD 的诊断还应排除假性进展。前文提及的 406 例 ICIs 治疗 NSCLC 临床研究当中, 62 例被诊断为 HPD 的患者, 其中的 6 例后来被确诊为假性进展。假性进展是免疫检查点治疗特有的现象, 意指 ICIs 治疗初期, 影像学显示病灶增大, 按传统疗效评价标准 RECIST 判定为进展, 之后又出现肿瘤缩小的现象, 这种“先增后减”的模式称之为假性进展。此现象最初在黑色素瘤的 ICIs 试验中被发现, 此后随着随访时间的延长、使用 ICIs 患者数量的增加以及 ICIs 在更多癌种治疗中的应用, 假性进展逐渐真正被人们所认知。综合文献<sup>[13-18]</sup> 报道, ICIs 治疗人群中假性进展的发生率为 1%~19%。目前, 关于假性进展的成因并不明确, 主流解释为免疫细胞浸润到肿瘤病灶内引起肿瘤边缘模糊甚至是体积增大。也有学者将此归因于 ICIs 治疗的延迟效应, 即 ICIs 早期很可能无法控制瘤体生长, 但一旦招募到足够量的 T 细胞, 其效力即得到全面发挥, 且疗效持久。

目前还没有明确的鉴别HPD与假性进展的临床评价标准,多数鉴别方法都是基于临床经验。例如,假性进展不伴有症状加重或体能下降,HPD则有明显伴随症状;假性进展多为所有病灶同时进展,HPD多为单个或几个病灶发生进展;假性进展多无新发转移灶,如果出现新发转移病灶,基本可以认定是真正的病情进展。病理活检可见大量免疫细胞浸润肿瘤组织,是确定假性进展最为可信的证据。近期发表在JAMA Oncology的研究<sup>[19]</sup>提示,ctDNA动态变化谱有助于识别患者为真性还是假性进展。

### 3 HPD的相关因素

当前研究表明,接受抗PD-1或抗PD-L1单药治疗的患者在HPD的发生率方面没有显著差异,目前尚未有抗CTLA-4单药治疗导致HPD发生的报道<sup>[8]</sup>。不同研究发现,HPD可能的相关因素有年龄(>65岁)、基线转移灶的数量(>2)或原位肿瘤的复发、MDM-2/MDM-4基因扩增和EGFR基因突变等。由于这些相关因素是在不同研究中发现的,且不同研究可能存在偏差,还没有一项研究同时观测所有可能的相关因素,因此需要更多的研究明确HPD的高危因素。目前较为确定的HPD无关因素有肿瘤PD-L1表达水平、血淋巴细胞、血清白蛋白、纤维蛋白原或乳酸脱氢酶水平、先前接受治疗的次数和治疗类型等<sup>[20]</sup>。

### 4 HPD发生的原因

#### 4.1 原发性ICI耐药

有研究提出,原发性ICI耐药是导致HPD的原因之一,但是尚未被证实<sup>[21]</sup>。ICI的疗效仅限于部分患者,即使在被认为是ICI治疗最为成功的肿瘤类型之一的黑色素瘤中,40%~50%的患者对ICI没有响应;在响应人群当中,3年后响应率降至35%~40%,并在此基础上趋于平稳,意味着原发性耐药在40%~50%的患者中出现,另有20%~30%的患者因随后的获得性耐药而复发。原发性耐药的原因包括肿瘤细胞内在因素和外在因素。内在因素是指肿瘤细胞本身通过表达或沉默某些基因和通路,从而抑制免疫细胞浸润到肿瘤微环境,促进免疫耐药的形成。内在因素包括肿瘤抗原表达的缺失、抗原呈递的缺失、PD-L1低表达、IFN- $\gamma$ 信号通路的突变等,还有如JAK1/2基因突变或缺失、B2M基因突变等。外在因素是指除肿瘤细胞以外的肿瘤微环境中的其他因素对肿瘤免疫应答产生影响,包括调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、髓源抑制性细胞(myeloid derived suppressor cell, MDSC)、M2型巨噬细胞等,这些细胞会产生一些抑制T细胞发挥免疫功能的因

子。此外,其他免疫检查点的高表达也会抑制T细胞发挥免疫功能。虽然已经明确这些因素可导致ICI治疗疗效欠佳、病情进展,但其与HPD的因果关系还需进一步确证。

#### 4.2 Treg的扩增

Treg是一类具有显著免疫抑制作用的CD4<sup>+</sup> T细胞亚群,能维持免疫系统对自身成分的耐受,使机体保持免疫稳态,在自身免疫性疾病、移植排斥反应发生过程中发挥着重要作用。PD-1/PD-L1信号阻断可能导致肿瘤特异性Treg的活化和增殖,其过程可能涉及到肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)的参与<sup>[22-23]</sup>。在小鼠中,LKB1缺陷型Foxp3<sup>+</sup> Treg细胞PD-1表达上调,导致Treg功能性衰竭;PD-1阻断有效地重新激活Treg的能力,从而抑制T辅助细胞2(TH2)介导的免疫反应<sup>[24]</sup>。此外,PD-1/PD-L1轴可能影响CD8<sup>+</sup> CD122<sup>+</sup> Treg细胞的扩增,通过分泌高水平的IL-10抑制效应T细胞<sup>[25]</sup>。同时,PD-1/PD-L1信号也可能限制CD4<sup>+</sup> CXCR5<sup>+</sup>滤泡Treg(TFR)的扩增,如PD-1缺陷小鼠外周和淋巴结中TFR数量增加<sup>[26]</sup>。因此,PD-1/PD-L1阻断可能会导致具有免疫抑制作用的Treg的活化和增殖,影响ICI的疗效,促进疾病进展。

#### 4.3 代偿性T细胞功能衰竭

PD-1/PD-L1阻断导致代偿性免疫调节“环”激活(compensatory immune regulatory“loops”),即处于不同时间(活化阶段与效应阶段)、不同空间(淋巴结与肿瘤微环境)的免疫检查点之间存在功能上的互补,而不直接涉及Treg的参与。在小鼠中,PD-1缺陷的CD8<sup>+</sup> T细胞高度表达几种替代性免疫检查点(例如LAG3和TIGIT),并进入极度衰竭状态;PD-1信号的缺失与T细胞终末分化和增殖能力缺乏有关<sup>[27]</sup>。在卵巢癌的小鼠模型中,阻断PD-1导致CD8<sup>+</sup> T细胞上替代性免疫调节点(LAG3和CTLA-4)的上调<sup>[28]</sup>。类似地,在肺腺癌的小鼠模型中,在疾病进展时,免疫检查点TIM3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3)在肿瘤浸润的细胞毒性CD8<sup>+</sup> T细胞上过表达,且TIM3的表达水平与PD-1阻断的持续时间显著相关( $P<0.0001$ ),表明免疫检查点调节的补偿机制介导局部免疫抑制和逃逸,可能促进疾病进展<sup>[29]</sup>。在部分NSCLC患者,联合应用PD-1单抗和CTLA-4单抗获得显著生存优势,可能与阻断了免疫检查点的补偿机制有关<sup>[30]</sup>。

#### 4.4 免疫调节

PD-1/PD-L1信号的阻断可能影响有免疫抑制功能的细胞亚群,如M2巨噬细胞、树突状细胞(DC)或MDSCs的极化,导致具有免疫抑制作用的细胞因子或

可溶性介质大量分泌。例如,有研究<sup>[31]</sup>显示PD-1/PD-L1阻断后导致DC分泌更多的IL-10,致使DC的PD-L1表达量进一步上调,从而促进免疫逃逸。此外,IFN- $\gamma$ 可能是另一种参与PD-1/PD-L1阻断后的免疫抑制细胞因子,在阻断PD-1/PD-L1轴后,IFN- $\gamma$ 分泌显著增加,刺激MDSC介导的免疫抑制,并且在晚期黑素瘤患者中上调参与Treg分化的抑制性分子,例如IDO<sup>[32-33]</sup>;该理论与HPD患者外周血中存在大量MDSCs的观察结果<sup>[34]</sup>相一致。

#### 4.5 致癌途径的激活

越来越多的研究表明,致癌信号通路与免疫逃逸之间存在关联。例如,KRAS突变和TP53突变可预测肺腺癌患者对PD-1单抗治疗的反应<sup>[35]</sup>。一项针对T细胞非霍奇金淋巴瘤小鼠模型的研究<sup>[36-37]</sup>显示,PD-1/PD-L1阻断可直接导致HPD,其机制可能为T细胞表达的PD-1通过增强PTEN依赖性信号和抑制PI3K/AKT、NF- $\kappa$ B信号通路的方式来抑制致癌信号转导。类似的,在单剂Nivolumab治疗后,在成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)患者中观察到快速的疾病进展<sup>[38]</sup>。PD-1/PD-L1的阻断导致致癌信号的释放(unleash)和活化,促进疾病进展。

#### 4.6 HPD相关基因

据文献<sup>[8,39]</sup>报道,MDM2/4、EGFR、DNMT3A基因异常是ICIs相关HPD的独立预测因素。癌蛋白MDM2(mouse double minute 2)作为泛素连接酶,抑制抑癌基因p53的转录,并促进p53的泛素化降解<sup>[35]</sup>。MDM4是MDM2的同系物。MDM2基因扩增导致HPD的原因可能是高表达的MDM2抑制了野生型p53基因的表达<sup>[40]</sup>。实际上,ICIs能够激活抗原特异性T细胞免疫反应,后者通过TCR(T-cell receptor)信号通路上调MDM2表达、下调抑癌蛋白p53表达<sup>[41]</sup>;TCR信号通路的活化促进IFN- $\gamma$ 的合成与分泌,进而激活JAK-STAT信号<sup>[42]</sup>,导致干扰素调节因子8(interferon regulatory factor 8, IRF-8)表达增加<sup>[43]</sup>;IRF-8结合于MDM2基因的启动子,促进MDM2的转录。当存在MDM2基因扩增时,JAK-STAT/IRF-8/MDM2的级联反应就会被放大,最终导致MDM2高表达,引发HPD。目前MDM2抑制剂正在临床开发中,将其与ICIs联用可能会减少HPD的发生率<sup>[44]</sup>。但也可能存在另外一种机制,即MDM2基因扩增并非HPD的直接原因,而是由于HPD相关基因与MDM2基因位置邻近,该基因的扩增导致MDM2共扩增,使MDM2与HPD呈现出相关性。

先前文献<sup>[45-47]</sup>报道,在初始存在EGFR基因敏感突变或ALK重排的肺腺癌患者,ICIs的效果一般较差;即使在一代EGFR-TKI耐药后使用ICIs,其生存获益也明显劣于多西他赛单药化疗。其原因可能与

PD-L1低表达和肿瘤微环境中CD8<sup>+</sup>TIL数目减少有关<sup>[47]</sup>。也有研究<sup>[48]</sup>发现,在EGFR突变的肿瘤细胞存在CD73高表达,由于CD73使腺苷酸去磷酸化生成腺苷,导致肿瘤微环境中的腺苷堆积,后者具有显著的免疫抑制作用,抑制ICIs的抗肿瘤效果。CD73的靶向药物已进入早期临床验证之中。不过,近期有临床研究<sup>[49]</sup>报道,PD-L1高表达的EGFR突变的肺腺癌患者,有可能从ICIs治疗获益。因此,尚不能仅凭MDM2、EGFR基因状态预测HPD,HPD的预测可能需要综合多方因素的全面考量。

## 5 如何应对HPD

### 5.1 提前预测

许多生物标志物目前已应用于临床筛选ICIs潜在获益患者,包括肿瘤细胞PD-L1表达水平<sup>[50]</sup>、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)<sup>[51]</sup>、基线淋巴细胞浸润<sup>[52]</sup>或微卫星不稳定性(MSI)<sup>[53]</sup>,但遗憾的是,这些生物学标记物并不适合用于预测HPD。目前发现的HPD相关影响因素(年龄大于65岁,局部病灶复发,转移病灶的数目>2个)等尚未在大样本研究中得到证实,因此将其用于临床预测HPD为时尚早。仅有MDM2/MDM4基因扩增和EGFR基因突变被确认为HPD的独立相关因素,在文献报道中提及较多。近期有研究<sup>[11]</sup>表明,分析基线外周血中CD4<sup>+</sup>T细胞亚群的占比有助于预测HPD。高度分化的T细胞亚群,即CD28<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞(THD细胞)占比高者对ICIs治疗响应率高,在ICIs治疗过程中伴随有CD28<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞比例升高,发生HPD的比例显著低于THD占比低者;THD占比低者更可能对ICIs原发耐药,或发生HPD。总之,未来的研究重点必然是探索可以预测HPD的生物学标志物或分子组合,筛选出不适合ICIs的患者,避免HPD的发生。

### 5.2 早发现早诊断

经典的RECIST标准已不适用于ICIs的疗效评价,假性进展和HPD的发生推进了ICIs疗效评价标准的发展,将更多的动态参数,如肿瘤生长速率(TGR)<sup>[54]</sup>、治疗失败时间(TTF)等纳入到评价体系当中,产生了irRC<sup>[55]</sup>、irRECIST<sup>[56]</sup>和iRECIST<sup>[57]</sup>等ICIs疗效评价标准。这些评价方案可以反映患者治疗效果,明确患者是否出现假性进展,但却很难在早期发现HPD。因此,治疗前的影像学资料和治疗前后的TGR对早期发现和诊断HPD非常重要。此外,外周血单核细胞检测或液体活检等技术可能可以作为HPD的早期监测手段<sup>[58]</sup>。NGS可以检测患者血清/血浆来源的cfDNA,用来实时监测免疫治疗效果,比肿瘤标志物检查更可靠,且相比于传统的组织活检创伤小、

更方便。前文提及的部分肿瘤在接受ICIs治疗后,会发生假性进展的现象,由于其在影像学上与HPD难以区别,容易将其误判为HPD,影响治疗决策,在临床实践中值得注意。

### 5.3 早处理

由于HPD明显影响患者预后,因此诊断后的尽早治疗对患者尤为重要。目前观点是,一旦出现HPD症状,建议尽早考虑由ICIs治疗转向抢救化疗。遗憾的是,对于肿瘤患者(尤其是中国的肿瘤患者),ICIs多为超后线或者末线治疗方案,HPD发生后患者的生存时间通常较短,且一般状态较治疗前明显恶化,因此除及时停用ICIs之外,几乎没有机会追加有效的后续治疗。国际上对于ICIs导致HPD的后续治疗尚无系统的临床研究与文献报道,更无成熟的经验可以借鉴。但随着ICIs药品可获得性的提高,以及患者接受ICIs治疗意愿的增强,ICIs疗法可能会成为某些肿瘤的一线、二线治疗方案,这些病例发生HPD后可能会有机会尝试后线方案,比如传统化疗、靶向治疗等,这将为处理HPD积累宝贵经验。

## 6 结 语

在国际上,免疫检查点治疗已经成为晚期肿瘤治疗的基石。2018年免疫检查点治疗药物在中国的成功上市,标志着中国正式进入免疫治疗元年。随着ICIs在肺癌等瘤种的临床研究突飞猛进,免疫检查点治疗正在从后线快速发展到前线,未来可能与化疗一样,成为常规治疗手段。随着病例的积累,人们将对ICIs治疗中HPD的发生原因具有更加深刻的认识,并建立更为有效的预测、监测、处理HPD的方法和手段。通过对HPD发生前后和治疗前后的肿瘤组织及血液标本的研究,将极大推动HPD分子机制及新型免疫治疗药物的研发进展,为患者带来更优的生存获益。

### [参 考 文 献]

- [1] LARKIN J, MINOR D, D'ANGELO S, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: A randomized, controlled, open-label phase III trial[J]. *JCO*, 2018, 36(4): 383-390. DOI:10.1200/jco.2016.71.8023.
- [2] RITTMAYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255-265. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
- [3] HOUSSEAU F, LLOSA N J. Immune checkpoint blockade in microsatellite instable colorectal cancers: Back to the clinic[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(6): e1008858[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485714/>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1008858.
- [4] CHEDGY E C P, BLACK P C. Nivolumab: the new second line treatment for advanced renal-cell carcinoma commentary on: nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. *Urology*, 2016, 89: 8-9. DOI:10.1016/j.urology.2015.12.003.
- [5] FERRIS R L, BLUMENSCHEN G Jr, FAYETTE J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck[J/OL]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1856-1867[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5564292/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252.
- [6] MITCHELL F. Pembrolizumab as second-line treatment for urothelial cancer[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): e197[2019-04-02]. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30156-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30156-0/fulltext). DOI:10.1016/S1470-2045(17)30156-0.
- [7] ROSENBERG J E, HOFFMAN-CENSITS J, POWLES T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J/OL]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1909-1920[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5480242/>. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
- [8] KATO S, GOODMAN A, WALAVALKAR V, et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4242-4250[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5647162/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-3133.
- [9] CHAMPIAT S, DERCLE L, AMMARI S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1920-1928. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
- [10] SAËDA-BOUZID E, DEFAUCHEUX C, KARABAJAKIAN A, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1605-1611. DOI:10.1093/annonc/mdx178.
- [11] FERRARA R, MEZQUITA L, TEXIER M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1543. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3676.
- [12] ZUAZO-IBARRA M, ARASANZ H, FERNANDEZ-HINOJAL G, et al. Highly differentiated CD4 T cells unequivocally identify primary resistance and risk of hyperprogression to PD-L1/PD-1 immune checkpoint blockade in lung cancer[J]. *BioRxiv*, 2018. DOI: 10.1101/320176.
- [13] TAZDAIT M, MEZQUITA L, LAHMAR J, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 88(1): 38-47. DOI:10.1016/j.ejca.2017.10.017.
- [14] GANDARA D R, VON PAWEL J, SULLIVAN R N, et al. Impact of atezolizumab (atezo) treatment beyond disease progression (TBP) in advanced NSCLC: Results from the randomized phase III OAK study[J]. *JCO*, 2017, 35(15\_suppl): 9001. DOI: 10.1200/jco.2017.35.15\_suppl.9001.
- [15] KAZANDJIAN D, KEEGAN P, SUZMAN D L, et al. Characterization

- of outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with programmed cell death protein 1 inhibitors past RECIST version 1.1-defined disease progression in clinical trials[J]. *Semin Oncol*, 2017, 44(1): 3-7. DOI:10.1053/j.seminoncol.2017.01.001.
- [16] GEORGE S, MOTZER R J, HAMMERS H J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: A subgroup analysis of a randomized clinical trial[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(9): 1179-1186[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5568541/>. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.0775.
- [17] WEINSTOCK C, MAHER V E, ZHANG L J, et al. FDA analysis of treatment beyond disease progression disease (PD) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with nivolumab vs. everolimus[J]. *JCO*, 2016, 34(15\_suppl): 4508. DOI: 10.1200/jco.2016.34.15\_suppl.4508.
- [18] ESCUDIER B, MOTZER R J, SHARMA P, et al. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate 025[J]. *Eur Urol*, 2017, 72(3): 368-376. DOI:10.1016/j.eururo.2017.03.037.
- [19] LEE J H, LONG G V, MENZIES A M, et al. Association between circulating tumor DNA and pseudoprogression in patients with metastatic melanoma treated with anti-programmed cell death 1 antibodies[J / OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): 717-721[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885201/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5332.
- [20] CHAMPIAT S, FERRARA R, MASSARD C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12): 748-762. DOI:10.1038/s41571-018-0111-2.
- [21] SALEH K, KHALIFE-SALEH N, HADDAD E E, et al. Negative predictive biomarkers of checkpoint inhibitors in hyper-progressive tumors[J]. *Biomark Med*, 2017, 11(10): 819-821. DOI: 10.2217/bmm-2017-0168.
- [22] KOYAMA S, AKBAY E A, LI Y Y, et al. STK11/LKB1 deficiency promotes neutrophil recruitment and proinflammatory cytokine production to suppress T-cell activity in the lung tumor microenvironment[J/OL]. *Cancer Res*, 2016, 76(5): 999-1008[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4775354/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-1439.
- [23] SKOULIDIS F, GOLDBERG M E, GREENAWALT D M, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J / OL]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 822-835[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6030433/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-0099.
- [24] YANG K, BLANCO D B, NEALE G, et al. Homeostatic control of metabolic and functional fitness of Treg cells by LKB1 signalling [J]. *Nature*, 2017, 548(7669): 602-606. DOI:10.1038/nature23665.
- [25] RIFA'I M, SHI Z, ZHANG S Y, et al. CD8<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup> regulatory T cells recognize activated T cells via conventional MHC class I-alphabetaTCR interaction and become IL-10-producing active regulatory cells[J]. *Int Immunol*, 2008, 20(7): 937-947. DOI:10.1093/intimm/dxn052.
- [26] SAGE P T, FRANCISCO L M, CARMAN C V, et al. The receptor PD-1 controls follicular regulatory T cells in the lymph nodes and blood[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(2): 152-161. DOI:10.1038/ni.2496.
- [27] ODORIZZI P M, PAUKEN K E, PALEY M A, et al. Genetic absence of PD-1 promotes accumulation of terminally differentiated exhausted CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(7): 1125-1137. DOI: 10.1084/jem.20142237.
- [28] HUANG R Y, FRANCOIS A, MCGRAY A R, et al. Compensatory upregulation of PD-1, LAG-3, and CTLA-4 limits the efficacy of single-agent checkpoint blockade in metastatic ovarian cancer[J / OL]. *Oncol Immunol*, 2017, 6(1): e1249561[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5283642/>. DOI:10.1080/2162402X.2016.1249561.
- [29] KOYAMA S, AKBAY E A, LI Y Y, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10501 [2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4757784/>. DOI:10.1038/ncomms10501.
- [30] HELLMANN M D, CIULEANU T E, PLUZANSKI A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1801946.
- [31] LAMICHHANE P, KARYAMPUDI L, SHREEDER B, et al. IL10 release upon PD-1 blockade sustains immunosuppression in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(23): 6667-6678. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0740.
- [32] SPRANGER S, SPAAPEN R M, ZHA Y Y, et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(200): 200ra116[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4136707/>. DOI:10.1126/scitranslmed.3006504.
- [33] BABAN B, CHANDLER P R, SHARMA M D, et al. IDO activates regulatory T cells and blocks their conversion into Th17-like T cells [J/OL]. *J Immunol*, 2009, 183(4): 2475-2483[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3677163/>. DOI:10.4049/jimmunol.0900986.
- [34] FAURE M, ROCHIGNEUX P, OLIVE D, et al. Hyperprogressive disease in anorectal melanoma treated by PD-1 inhibitors[J / OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 797[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5916968/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00797.
- [35] DONG Z Y, ZHONG W Z, ZHANG X C, et al. Potential predictive value of TP53 and KRAS mutation status for response to PD-1 blockade immunotherapy in lung adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3012-3024. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2554.
- [36] WARTEWIG T, KURGYIS Z, KEPPLER S, et al. Erratum: PD-1 is a haploinsufficient suppressor of T cell lymphomagenesis[J]. *Nature*, 2018, 553(7687): 238. DOI:10.1038/nature25142.
- [37] LUDIN A, ZON L I. Cancer immunotherapy: The dark side of PD-1 receptor inhibition[J]. *Nature*, 2017, 552(7683): 41-42. DOI: 10.1038/nature24759.
- [38] RATNER L, WALDMANN T A, JANAKIRAM M, et al. Rapid progression of adult T-cell leukemia-lymphoma after PD-1 inhibitor therapy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(20): 1947-1948. DOI:10.1056/NEJMc1803181.
- [39] MAO S Y, ZHANG J F, GUO Y D, et al. Hyperprogression after anti-programmed cell death ligand-1 therapy in a patient with recur-

- rent metastatic urothelial bladder carcinoma following first-line cisplatin-based chemotherapy: a case report[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 291-300[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6333318/>. DOI:10.2147/DDDT.S181122.
- [40] WADE M, LI Y C, WAHL G M. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(2): 83-96. DOI:10.1038/nrc3430.
- [41] WATANABE M, MOON K D, VACCHIO M S, et al. Downmodulation of tumor suppressor p53 by T cell receptor signaling is critical for antigen-specific CD4(+) T cell responses[J]. *Immunity*, 2014, 40(5): 681-691. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.04.006.
- [42] SCHINDLER C, LEVY D E, DECKER T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(28): 20059-20063. DOI: 10.1074/jbc.R700016200.
- [43] WAIGHT J D, NETHERBY C, HENSEN M L, et al. Myeloid-derived suppressor cell development is regulated by a STAT/IRF-8 axis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10): 4464-4478. DOI: 10.1172/JCI68189.
- [44] BURGESS A, CHIA K M, HAUPT S, et al. Clinical overview of MDM2/X-targeted therapies[J/OL]. *Front Oncol*, 2016, 6: 7[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728205/>. DOI:10.3389/fonc.2016.00007.
- [45] FEHRENBACHER L, SPIRA A, BALLINGER M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00587-0.
- [46] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- [47] GAINOR J F, SHAW A T, SEQUIST L V, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18): 4585-4593. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3101.
- [48] VIJAYAN D, YOUNG A, TENG M W L, et al. Targeting immunosuppressive adenosine in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(12): 709-724. DOI:10.1038/nrc.2017.110.
- [49] CHO J H, JUNG H A, LEE S H, et al. Impact of EGFR mutation on the clinical efficacy of PD-1 inhibitors in patients with pulmonary adenocarcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(5): 1341-1349. DOI:10.1007/s00432-019-02889-0.
- [50] NISHINO M, RAMAIYA N H, HATABU H, et al. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(11): 655-668. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.88.
- [51] RIZVI N A, HELLMANN M D, SNYDER A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124-128. DOI:10.1126/science.aaa1348.
- [52] TUMEH P C, HARVIEW C L, YEARLEY J H, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568-571. DOI: 10.1038/nature13954.
- [53] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413. DOI: 10.1126/science.aan6733.
- [54] DIENSTMANN R, TABERNERO J. TGR analysis in phase I clinical trials--letter[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(9): 2495-2496. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-13-3455.
- [55] WOLCHOK J D, HOOS A, O'DAY S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7412-7420. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.
- [56] BOHNSACK O, HOOS A, LUDAJIC K. Adaptation of the immune related response criteria: irrecist[J/OL]. *Ann Oncol*, 2014, 25(suppl\_4): iv369[2019-04-02]. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu342.23>. DOI:10.1093/annonc/mdu342.23.
- [57] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. IRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J / OL]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143-e152[2019-04-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5648544/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [58] WEISS G J, BECK J, BRAUN D P, et al. Tumor cell-free DNA copy number instability predicts therapeutic response to immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5074-5081. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0231.

[收稿日期] 2019-04-05

[修回日期] 2019-04-20

[本文编辑] 黄静怡