

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.06.017

· 综述 ·

实体瘤免疫治疗的非常规反应及其疗效评价标准的研究进展

Development of unconventional response and related efficacy evaluation of ICIs in the treatment of solid tumor

刘娅 综述; 邓红彬 审阅(重庆医科大学 附属第一医院 肿瘤科, 重庆 400000)

[摘要] 随着免疫学及分子生物学的发展,免疫治疗已成为抗肿瘤治疗的一种新模式。特别是免疫检查点抑制剂的临床应用日益广泛,并在多种实体瘤治疗中展现出优良前景,被视为最具有潜力抗肿瘤治疗方式之一。但越来越多的证据提示,免疫治疗产生了不同于传统应答模式的非常规免疫反应模式,包括假性进展、延迟反应等;同时研究证实,传统的实体瘤治疗疗效评价标准往往无法准确捕捉此类非常规反应,从而难以正确评估免疫治疗疗效,这为临床工作带来了极大困扰与挑战。因此,新的实体瘤免疫治疗疗效评价标准亟待建立与完善,导致一系列免疫相关疗效评价标准被陆续提出。本文就实体瘤免疫治疗,主要是检查点抑制剂治疗的非常规反应模式及相关疗效评价标准研究发展和应用作一综述。

[关键词] 免疫治疗; 实体瘤; 假性进展; 超进展; 延迟反应; 疗效评价标准

[中图分类号] R737.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)06-0698-07

免疫治疗,尤其是免疫检查点抑制剂(immune-checkpoint inhibitors, ICIs)治疗,通过解除免疫抑制、改善免疫微环境、增强有效免疫浸润,显著提高了晚期肿瘤的治疗疗效。这种“范式转换”式的治疗方式的改变伴随着非常规反应模式的出现,假性进展(pseudoprogression)、延迟反应(delayed response)或肿瘤超进展(hyperprogression disease, HPD)等^[1]。近来,多项临床研究提示^[2],基于RECIST v1.1的传统实体瘤疗效评价标准低估了免疫治疗的临床疗效,其中关于无进展生存(progression-free survival, PFS)、客观缓解率(overall response rate, ORR)的评价亦不准确,常常导致治疗提前中断,影响生存获益,这为临床治疗决策的选择及相关临床试验观察的指标及结局的设定带来了巨大的挑战。因此,一系列实体瘤免疫治疗相关疗效评价标准被陆续提出并在临床实践过程中得到不断的修订和完善。本文以ICIs治疗为主,就目前实体瘤免疫治疗的非常规反应模式及相关疗效评价标准的研发和应用现状作一综述,希望能为临床实践工作提供一定的参考。

1 实体瘤免疫治疗中的非常规反应

1.1 基本概念

传统的细胞毒性药物及靶向药物通过直接杀灭肿瘤细胞,使病灶缩小。而免疫治疗则通过激活免疫细胞、增强免疫浸润、维持病灶局部有效免疫反应,达到抑杀肿瘤细胞的目的。在免疫治疗过程中,部分患者不会即刻观察到肿瘤缩小,相反,在治疗初期病灶短暂性增大甚至出现新发病灶,随后才缩小或消失;或治疗一段时间后,病灶仍然持续稳定存

在,但患者生存延长;另外,还存在免疫治疗短时间内病灶急剧恶化,OS明显缩短的现象等,均不同于传统应答模式,即非常规反应模式^[1]。其中,假性进展与延迟反应均可视为免疫治疗过程中的有效客观反应,而超进展的出现则会导致病情急剧恶化,威胁患者生命。因此,准确识别超进展和正确评估免疫治疗疗效对临床工作意义重大^[3]。

1.2 常见类型

(1) 假性进展

在免疫治疗初期出现新病灶或原有病灶增大,后期病灶稳定或缩小的现象即为假性进展。其分子基础是,用药初期,T细胞增殖和免疫激活,致病灶局部增大甚至出现新浸润灶^[4]。该现象被ipilimumab单药治疗晚期黑色素瘤进展后行局部穿刺,活检提示局部免疫细胞浸润和坏死所证实^[5]。目前报道的假性进展发生率基本低于10%,其中最常见于黑色素瘤和NSCLC^[3]。

(2) 延迟反应

由于免疫细胞的浸润、特异性免疫反应的持续发生,致使在免疫治疗一段时间甚至停止治疗后病灶才出现持续稳定或缩小,并带来生存获益的现象^[4,6]。10%~30%的单药ICIs治疗的患者出现了该现象,以黑色素瘤和肾细胞癌多见,对延迟反应的准确评估无疑有利于免疫治疗持续时间的设定^[2,6]。

[作者简介] 刘娅(1994-),女,硕士生,主要从事肿瘤内科综合治疗及放射肿瘤的临床工作,E-mail:liuyya@yeah.net

[通信作者] 邓红彬(DENG,Hongbin),副主任医师,硕士生导师,主要从事泌尿系统肿瘤放射治疗及肿瘤内科综合治疗,E-mail:deng-hb@hospital.cqmu.edu.cn

(3) 疾病超进展

HPD 指免疫治疗后短期内病灶剧增, 是肿瘤免疫治疗过程中出现的另一典型的非常规反应模式, 违背了肿瘤正常生长规律。由于 HPD 的评价方式不一, 临床报道的 HPD 发生率波动在 9%~29%^[7]。一旦发生 HPD, 患者中位 OS 大约 3 个月^[8-9]。其发生的原因尚未明确, 主要包括分子生物因素和临床因素。如 CD4⁺Treg 细胞的过表达、代偿性 T 细胞耗竭、FOXP3⁺Treg 细胞和 MDM2 扩增、EGFR 突变, 以及 IDO、IFN γ 及某些细胞因子、TTF (治疗失败时间) < 2 个月、免疫治疗前自身免疫功能等; 然而, 治疗前病灶数目、低体能状态评分 (PS)、疾病分期、淋巴细胞计数等不被视为 HPD 发生的原因^[8-10]。

1.3 传统实体瘤治疗疗效评价标准亟待修订

鉴于免疫治疗的非常规反应, 相关临床经验^[11]认为, 免疫治疗出现反应活性的时间比传统化疗晚, 甚至可能出现在常规化疗标准 (WHO、RECIST 标准等) 评定为“进展”后; 在无法判断是否属于“真性进展”前, 允许无临床症状的“进展”存在, 贸然中断免疫治疗是不合适的。但超进展的发生伴随着 OS 的急剧下降, 及时识别及更换治疗方案是必要的^[3]。传统的疗效评价标准已提示无法准确捕捉和识别, 往往低估免疫治疗疗效, 这促使多种免疫相关疗效评价标准不断地产生、修订并完善。

2 实体瘤免疫治疗疗效评价标准的建立与发展

2.1 针对假性进展和延迟反应的评价标准

(1) 免疫相关疗效标准 (immune related response criteria, irRC)

免疫治疗出现前, 细胞毒性药物的化疗为治疗晚期实体瘤的主要方式, 其疗效评价标准由 WHO 标准的双径测量^[12]、RECIST1.0 标准的单径测量^[13]更新到 RECIST v1.1 标准^[14], 治疗的有效性表现为原发肿瘤的缩小或无新病灶出现^[15]。因此, 一旦出现原发肿瘤明显增大或新发病灶时, 将直接被评疾病进展 (progression disease, PD), 从而调整临床用药方案。将该标准用于评价实体瘤免疫治疗的临床实践中发现, 既往评价标准均不能充分反应免疫治疗真实的临床疗效。2009 年, WOLCHOK 等人^[16]提出了以 WHO 标准为基础的 irRC 标准, 并通过一项 487 名 ipilimumab 治疗晚期黑色素瘤的临床试验证明该评价标准的可行性, 该试验报道的假性进展发生率大概为 10%。后续报道^[17-19]有关其他实体瘤假性进展发生概率 1%~5%。irRC 标准与 WHO 标准的不同点在于: 首次引入肿瘤负荷 (tumor burden, TB), 并将新发可测量病灶 ($\geq 5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$) 纳入总肿瘤负荷 (total

tumor burden, TTB) 与基线对比。对于初次观察到的新发病灶, 不立即视为疾病进展, 且将其分为可测量新病灶和不可测量新病灶; 可测量新病灶纳入 TTB, 而不可测量者没有评价意义; 至少 4 周后再次评估, 连续 2 次 TTB 增加超过 25% 才被定义为 PD。irRC 标准作为首个免疫相关疗效评价标准, 临床应用中取得了一定成效。一项基于 Ib 期 KEYNOTE-001 的临床试验^[20]分别利用 RECIST、irRC 标准评价 pembrolizumab 临床疗效, 结果显示 RECIST 标准低估了大约 15% 患者的临床获益 (因为假性进展及延迟反应)。irRC 标准相对于传统评价方案而言准确性较高, 但需测量病灶数目较多, 且双径测量较为复杂、重复性不高, 尤其是当病灶变化较小时, 容易夸大病灶的实际变化而被评定为 PD^[21-22]。

(2) 实体瘤免疫相关疗效评价 (immune-related response evaluation criteria in solid tumors, irRECIST)

2013 年, NISHINO 等人^[23]随机选择了 25 例接受 ipilimumab 治疗的晚期黑色素瘤患者, 分别使用单径法和双径法测量病灶, 以 irRC 标准为病灶选择及疗效评价标准, 证实了一维 irRC 标准和二维 irRC 标准对治疗反应的评估具有高度一致性。基于此, 2014 年欧洲癌症协会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 大会上提出了基于单径测量的 irRECIST 标准^[24], 该标准参考 RECIST v1.1 标准选择靶病灶和定义 PD, 将靶病灶长径总和作为 TB、TTB, 指出非靶病灶和新病灶具有参考价值, 对于初次评定的 PD 仍需在至少 4 周后重复确认。但非靶病灶及新病灶的具体价值如何体现, irRECIST 标准未给出明确规定^[25]。事实上, irRECIST 标准相对于 irRC 标准无明显突破, 在临床实践中应用也较少。仅一项关于 nivolumab 治疗转移性透明细胞肾细胞癌 (MccRCC) 的 II 期临床试验^[26]中出现的非常规反应现象的分析中显示: 结合相关生物学标志物进行疗效反应评估, irRECIST 标准较传统 RECIST 标准能更好地捕捉免疫治疗的非常规临床反应。尽管 irRC 标准在一定程度上减少了假性进展及延迟反应的判定, 但其来源于并主要应用于黑色素瘤的疗效评估, 并且已有数据表明, 非常规反应在各种实体瘤中的发生率高高低不一。那么, 该标准对其他缺乏大样本随机研究的实体瘤是否也普遍适用? 如何定义新病灶在疗效评价中的具体价值? ICIs 治疗各类实体瘤首次疗效评价于何时更恰当? 正是这些问题的存在, 推动着免疫治疗评价标准不断修订的步伐。

(3) 实体肿瘤免疫疗效评价标准 (immune response evaluation criteria in solid tumors, iRECIST)

2017 年, RECIST 工作组提出了新的免疫治疗疗

效评价标准,即 iRECIST 标准。该标准提出的初衷是为免疫治疗相关的临床试验提供一致的参考标准^[25]。iRECIST 标准在 RECIST v1.1 标准基础上做了一定修改,其评价指标包括免疫完全缓解(immune complete response, iCR)、免疫部分缓解(immune partial response, iPR)、免疫稳定(immune stable disease, iSD)、免疫不确定进展(immune unconfirmed progression disease, iUPD)、免疫明确进展(immune confirmed progression disease, iCPD)。与 RECIST v1.1 标准主要区别在于,首次评价时,RECIST v1.1 标准评价的 PD 均定义为 iUPD。对于新发病灶,根据 RECIST v1.1 标准选择靶病灶,并分为新靶病灶和新非靶病灶,与 irRC 标准不同,新靶病灶不被纳入 TTb,而是被单独用来作为后续评价的指标。首次评价的 iUPD 需在 4~8 周后再次确认,若再次评估时出现靶病灶、新靶病灶增加 $\geq 5\text{mm}$ 、新非靶病灶出现任何进展或任何新病灶的出现都将被认定为 iCPD;相反,若病灶变化不明显,未达到 RECIST v1.1 标准评价的 iCR、iPR、iSD,则继续评价为 iUPD。而如果病灶达到 RECIST v1.1 评价的 iCR、iPR、iSD,则需将基线重新调整为缩小后的肿瘤负荷,并将从治疗开始到出现上述任何确定性反应的时间定义为免疫治疗的最佳反应时间(immune best overall response, iBOR)。该标准特别指出,若 RECIST v1.1 标准评价为 PD 而 iRECIST 标准评价为 iUPD,需结合患者临床症状。若临床表现为稳定,可考虑继续使用目前免疫治疗方案,但复查时间应适当缩短在 4~8 周内。即使 iRECIST 评价为 iCPD,也可在患者及家属愿意的情况下继续使用免疫治疗。对于那些因 iCPD 而停止治疗的患者,也有必要定期随访,这将有助于观察者进一步了解免疫治疗下肿瘤生长及发展规律。iRECIST 标准首次给出了 iBOR 的定义,针对 ICIs 治疗实体瘤过程中出现的假性进展、延迟反应等非规范反应模式的再次确认评价方式也较为科学,同时明确了新病灶、非靶病灶的价值;强调了 ICIs 治疗过程中疗效判定不仅依靠影像学表现,结合临床症状作出决策也很重要。

TAZDAIT 等人^[17]在一项纳入了 160 例 PD-1/PD-L1 治疗晚期 NSCLC 的回顾性研究中比较了 RECIST 1.1 标准、irRECIST 标准及 iRECIST 标准的疗效反应,发现其中非常规反应占 13%,RECIST 1.1 标准低估了 11% 患者临床获益。irRECIST 标准和 iRECIST 标准具有较高的一致性。

然而,另一项纳入了 42 名 PD-1/PD-L1 治疗晚期 NSCLC 的前瞻性临床试验表明^[27],iRECIST 标准与 RECIST v1.1 标准评价的不一致率仅为 2/42,差异无

统计学意义,iRECIST 标准与 RECIST v1.1 标准具有一致性。故关于免疫相关疗效标准仍需随机临床研究验证。另外,iRECIST 标准的双节点不确定评价法侧重对假性进展、延迟反应的考察,可能忽略疾病超进展现象。

(4)修订后实体瘤免疫治疗疗效评价标准(immune-modified response evaluation criteria in solid tumors, imRECIST)

2018 年,为实施 atezolizumab 相关的临床试验,HODI 等人^[1]创新性提出了 imRECIST 标准,该标准是在 irRC 标准的基础上进行了修改的 RECIST v1.1 标准,与既往免疫相关疗效评价标准不同在于,该标准的提出更多是为了通过影像学评价,判断临床试验中观察指标、疗效终点的改变,特别是 PFS 是否能带来最终的 OS 获益^[28-30]。imRECIST 标准使用单径测量法、选择靶病灶和新靶病灶的方式与 RECIST v1.1 标准一致,对于新病灶的处理与 irRC 相同。但目前有关 imRECIST 标准的临床数据不够完善。

表 1 为 RECIST v1.1、irRC、irRECIST、iRECIST、imRECIST 标准的详细比较。

2.2 针对疾病超进展的评价标准

以上免疫相关评价标准主要为发现假性进展而制定,HPD 属于真性进展,不仅仅会发生在免疫治疗过程中,如 IFN α 治疗晚期黑色素瘤及抗 CD20 单抗利妥昔单抗治疗多发性骨髓瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤等时也会发生^[31-32]。有研究显示在小分子酪氨酸激酶抑制剂治疗多种实体瘤^[33-35],贝伐珠单抗用于结直肠癌辅助治疗过程中也出现疾病快速进展恶化^[36]。针对不同实体瘤,报道的 HPD 发生率在 6%~29%。因此有人认为 HPD 的发生是由于治疗不当导致疾病进展加速或者仅仅因为治疗无效所致疾病进展的自然模式^[8]。也许因发生率较高,临床缺乏相关大型前瞻性随机对照研究加以证实。因此,目前对于 HPD 这一定义是存在争议的,也无统一评估方式。

一些基于临床实践的小样本研究提出了几种 HPD 主要评估方式,均以 RECIST 标准为基础,证实能有效识别 HPD,及时调整用药方案可获得一定的临床获益^[8,10,37]。CHAMPIAT 等^[30]的临床研究中,将肿瘤生长率(tumor growth rate, TGR) ≥ 2 定义为 HPD。KATO 等^[10]人则将 TTF < 2 个月、影像学显示肿瘤负荷增长倍数较免疫治疗前 > 2 或肿瘤增长速度 > 2 定义为 HPD。另外一组以 NSCLC 为例将超进展定义为 ΔTGR 增加 > 1.5 ^[37]。近来,有人提出根据 iRECIST 标准制定更为合理的双时间点评估标准。

表1 免疫疗效评价标准 RECIST v1.1、irRC、irRECIST、iRECIST、imRECIST 的比较

项目	RECIST v1.1 ^[9]	irRC ^[4]	irRECIST ^[1]	iRECIST ^[6]	imRECIST ^[4]
可测量病灶	实体瘤病灶长径≥10 mm、淋巴结(LN)短径≥15 mm(胸部LN短径≥10 mm)	病灶≥5 mm×5 mm	同 RECIST v1.1 标准	同 RECIST v1.1 标准	同 RECIST v1.1 标准
靶病灶数目	每个器官最多 2 个, 共 5 个	每个器官最多 5 个, 共 10 个内脏实质病灶、5 个皮肤病灶	同 RECIST v1.1 标准	同 RECIST v1.1 标准	同 RECIST v1.1 标准
肿瘤负荷(TB)	单径测量、所有靶病灶最大径总和	双径测量、所有靶病灶垂直径乘积总和	同 RECIST v1.1 标准	同 RECIST v1.1 标准	同 RECIST v1.1 标准
新发病灶	立即认定为进展	不立即认定为 PD, 可测量NL纳入 TTB	同 irRC 标准	首次评为 iUPD	同 irRC 标准
疾病进展(PD)	TB 较基线增加≥20% 或增加≥5 mm, 不明确的非靶病灶进展, 出现新病灶	TB 较基线增加 ≥ 25%(基于可测量靶病灶)	TB 较基线增加 ≥ 20%(基于可测量靶病灶)	TB 较基线增加 ≥ 20%; 新靶病灶总和增加 ≥ 5 mm; 新非靶病灶增大; PD 确认时出现新病灶	TB 较基线增加 ≥ 20%(基于可测量靶病灶)
PD 的确认	不需要	开始治疗后 4~12 周	开始治疗后 4~12 周	开始治疗后 4~8 周	开始治疗后 4~8 周

3 以 PET/CT 为基础的免疫疗效评价标准

众所周知, 大多数肿瘤属于高代谢组织, 因此, 仅以常规的形态影像学作为评价依据较为片面。1999 年, 欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)首次提出了与代谢相关的抗肿瘤治疗疗效评价标准^[38]。2009 年, WAHL 等人^[39]在 EORTC 基础上提出实体瘤 PET/CT 疗效评估标准(PET response criteria in solid tumors, PERCIST)标准, 该标准首次引入对体质量要求较小的局部组织对显像剂的标准化的摄取值(standardized uptake value lean, SUL)及热点病灶区域 SUL 峰值(the peak of SUL, SULpeak)的概念。考虑到免疫治疗过程中出现的非常规反应及 irRC 标准的提出, 2017 年, ANWAR 等人^[40]提出了第一个基于 PET/CT 的免疫治疗疗效评估标准(PET response evaluation criteria for immunotherapy, PERCIMT), 并通过 41 例 ipilimumab 治疗晚期黑色素瘤患者的评估证实, 与 EORTC 标准相比, PERCIMT 标准具有更高的敏感性。分析表明, PET/CT 能较好地发现常规形态影像学检查不能发现的微小病灶, 患者对治疗的反应与病灶数目的改变相关, 而非 SUV 值的改变。但是, PERCIMT 标准将新出现的病灶直接定义为代谢相关进展(progression metabolic disease, PMD)被认为与免疫治疗反应模式不吻合。同年, CHO 等^[41]综合 PERCIST 和 RECIST 标准, 并探讨了不同时间点

PET/CT 评估疗效的准确性, 制定了 PET/CT 早期(治疗第 21~28 天)ICIs 治疗疗效评估标准(PET/CT criteria for early prediction of response to ICI therapy, PEPRIT)。该标准在 20 例 ICIs 治疗黑色素瘤患者中证实特异性、敏感性及准确性分别为 93%、100%、95%。随着 iRECIST 标准的出现, PET/CT 实体瘤免疫治疗疗效评价标准(immune PET response criteria in solid tumors, iPERCIST)标准^[42]被提出, 该标准以 PERCIST 标准为基础, 与 iRECIST 标准相似, 将 PERCIST 标准首次评价的 PMD 定义为 UPMD(不确定代谢进展), 并需在 4~8 周内再次评估。GOLDFARD 等^[42]使用 iPERCIST 标准对 28 名 nivolumab 治疗的 NSCLC 患者进行评价, 分别在 ICIs 治疗前(SCAN-1)、治疗开始后 2 个月(SCAN-2)、SCAN-2 后 4~8 周(SCAN-3)进展确认, 进行 3 次甚至 3 次以上 PET/CT 检查, SCAN-2 检查时评定为 UPMD 需行 SCAN-3, 并将 SCAN-3 中确定为进展(CPMD)者称为治疗无反应者, 相反将部分缓解(PMR)或稳定(SMD)者称为反应者。该评价方式计算出的治疗反应率比 iRECIST 标准计算出的高 1 倍, 有反应者与无反应者的预后存在明显差异, OS 分别为 19.9 vs 3.6 个月, 提示 iPERCIST 标准在进行免疫相关疗效评价方面或许更有优势。但免疫治疗诱导的炎性反应也可能导致 SUV 等代谢相关指标暂时性升高, 从而误判为假性进展, 且基于 PET 的最佳反应评估时间也有待验证^[41, 43]。尽管以 PET/CT 为基础的评价方式较

常规影像学更能有效捕捉延迟反应^[6],但关于PET/CT的各评价标准多来源于小样本、回顾性研究,因此需要大样本量的前瞻性研究对上述标准加以验证。

此外,PET/CT检查并未普及,且检查过程相对复杂等原因也限制了相关标准的进一步发展。表2为PERCIST、PERCIMT、iPERCIST标准的详细比较。

表2 基于PET/CT的免疫疗效评价标准PERCIST、PERCIMT、iPERCIST的比较

指标	PERCIST ^[25]	PERCIMT ^[26]	iPERCIST ^[28]
完全缓解(CMR)	所有具有FDG高摄取的病灶消失	所有具有FDG高摄取的病灶消失	同PERCIST标准
部分缓解(PMR)	靶病灶FDG SULpeak降低≥30%	所有具有FDG高摄取的病灶消失	同PERCIST标准
疾病稳定(SMD)	除CR、PR、PD	除CR、PR、PD	除CR、PR、PD
疾病进展(PMD)	FDG SULpeak较基线减少≥30% 或出现摄取18-FDG新病灶	出现2个或2个以上>1 cm新病灶或 出现4个或4个以上<1 cm新病灶	FDG SULpeak较基线减少 ≥30%或出现摄取18-FDG 新病灶(UPMD),4~8周后 需再次确认(CPMD)

SUL: 对体质量要求较小的局部组织对显像剂的标准化的摄取值

4 结 语

必须承认,免疫治疗确实改善了某些实体瘤的预后,为实体瘤治疗提供了一项新的可选的治疗方式,也让人们看到了将恶性肿瘤变成慢性疾病甚至治愈的可能,但这必须建立在准确的临床疗效评价的基础上。由于免疫治疗过程中假性进展、延迟反应、HPD等非常规反应模式的出现,传统的实体瘤疗效评价标准评定的PD后不再是选择轻易停药。有临床研究表明^[44],PD后继续治疗能带来56%的有效率,并可在一定程度上改善患者总生存。目前临床广泛应用的疗效评价标准仍是经典的RECIST v1.1标准。一方面是因为非常规反应模式的发生率较低,多数数据显示假性进展、超进展发生率均低于10%,一旦出现进展,多数情况下属于真正的进展^[7];另一方面,目前各项免疫治疗相关临床疗效评价标准尚处于研究状态,需进一步得到前瞻性随机对照临床试验的证实。此外,不仅是免疫相关疗效评价标准有待更新验证,相关生物学标志物更需要进一步发展,从而能更准确、快捷地筛选出免疫治疗的最适人群,为患者带来最佳获益。可以说,免疫治疗疗效评价指标的完善与免疫治疗的发展是相辅相成、相互促进的,待两者皆完善之际,即为彻底攻克癌症之时。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] HODI F S, BALLINGER M, LYONS B, et al. Immune-modified response evaluation criteria in solid tumors (imRECIST): refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy[J]. *Jour Clin Oncol*, 2018, 36(9): 850-858. DOI: 10.1200/jco.2017.75.1644.
- [3] FRELAUT M, DU RUSQUEC P, DE MOURA A, et al. Pseudoprogression and Hyperprogression as new forms of response to immunotherapy.[J/OL] *BioDrugs*, 2020.[published online ahead of print, 2020-05-11]. [2020-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32394415/>.DOI:10.1007/s40259-020-00425-y.
- [4] ADES F, YAMAGUCHI N. WHO, RECIST, and immune-related response criteria: is it time to revisit pembrolizumab results? [J/OL] *Cancer Med Sci*, 2015, 9: 604. [2020-03-23] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715941/>. DOI:10.3332/ecancer.2015.604.
- [5] DIGIACOMO A M, DANIELLI R, GUIDOBONI M, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: Clinical and immunological evidence from three patient cases[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58: 1297-1306. DOI:10.1007/s00262-008-0642-y.
- [6] BORCOMAN E, KANJANAPAN Y, CHAMPIAT S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 385-396. DOI:10.1093/annonc/mdz003.
- [7] BORCOMAN E, NANDIKOLL A, LONG G, et al. Patterns of Response and Progression to Immunotherapy[J]. *ASCO Educational Book*, 2018, (38): 169-178. DOI:10.1200/EDBK_200643.
- [8] 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: 1920-1928. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
- [9] 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): 1543-1552. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3676.
- [10] KATO S, GOODMAN A, WALAVALKAR V, et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate[J] *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 4242-4250. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-3133.
- [11] 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/OL]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7412-7420 [2018-03-23]. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/15/23/7412.long>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.
- [12] SYLVESTER R. WHO handbook for reporting results of cancer treatment WHO offset publication #48 World Health Organization, Geneva, 1979, 45 pages, 6 Swiss Francs[J]. *Control Clin Trials*, 1980, 1(3): 276-277. DOI: 10.1016/0197-2456(80)90009-4.
- [13] THERASSE P, ARBUCK S G, EISENHAUER E A, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216. DOI: 10.1093/jnci/92.3.205.
- [14] EISENHAUER E A, 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.
- [15] CARTER B W, BHOSALE P R, YANG W T, et al. Immunotherapy and the role of imaging[J]. *Cancer*, 2018, 124(14): 2906-2922. DOI: 10.1002/cncr.31349.
- [16] NISHINO M, JAGANNATHAN J P, KRAJEWSKI K M, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 198(4): 737-745. DOI: 10.2214/AJR.11.7483.
- [17] 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: 38-47. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.017.
- [18] PLIMACK E R, BELLMUNT J, GUPTA S, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2): 212-220. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30007-4.
- [19] ETTINGER D S, WOOD D E, AKERLEY W, et al. NCCN guidelines® Insights: Non-small cell lung cancer, version 4.2016 Featured updates to the NCCN guidelines[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(3): 255-264. DOI:10.6004/jncn.2016.0031.
- [20] ETTINGER D S, WOOD D E, AKERLEY W, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1510-1517. DOI:10.1200/jco.2015.64.0391.
- [21] NISHINO M, GIOBBIE-HURDER A, GARGANO M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(14): 3936-3943 [2018-03-23]. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/19/14/3936.long>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0895.
- [22] OXNARD G R, ZHAO B, SIMA C S, et al. Variability of lung tumor measurements on repeat computed tomography scans taken within 15 minutes[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(23): 3114-3119 [2020-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3157977/>. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7071.
- [23] NISHINO M, GIOBBIE-HURDER A, GARGANO M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements[J]. *Research*, 2013, 19(14): 3936-3943. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-13-0895.
- [24] HENZE J, MAINTZ D, PERSIGHEHL T. RECIST 1.1, irRECIST 1.1, and mRECIST: how to do[J]. *Curr Radiol Rep*, 2016, 4(9):48. DOI:10.1007/s40134-016-0178-4.
- [25] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. irRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143-e152 [2020-03-23]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204517300748>. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30074-8.
- [26] PIGNON J C, JEGEDE O, SHUKLA S A, et al. irRECIST for the evaluation of candidate biomarkers of response to nivolumab in metastatic clear cell renal cell carcinoma: analysis of a phase II prospective clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2174-2184. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-18-3206.
- [27] BEER L, HOCHMAIR M, HAUG A R, et al. Comparison of RECIST, irRECIST, and PERCIST for the evaluation of response to PD-1/PD-L1 blockade therapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(7): 535-543. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002603.
- [28] KIM C, PRASAD V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US food and drug administration approvals[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(12): 1992-1994. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.5868.
- [29] LIU Y, LITIÈRE S, DEVRIES E G, et al. The role of response evaluation criteria in solid tumour in anticancer treatment evaluation: results of a survey in the oncology community[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2): 260-266. DOI:10.1016/j.ejca.2013.10.011.
- [30] SCHWARTZ L H, SEYMOUR L, LITIÈRE S, et al. RECIST 1.1-standardisation and disease-specific adaptations: perspectives from the RECIST working group[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62(7): 138-145. DOI:10.1016/j.ejca.2016.03.082.
- [31] KORTE W, JOST C, COGLIATTI, et al. Accelerated progression of multiple myeloma during anti-CD20 (Rituximab) therapy[J]. *Ann Oncol*, 1999, 10(10): 1249-1250. DOI:10.1023/a:1008310819049.
- [32] OZGÜROGLU M, TURNA H. Rituximab-induced tumor progression: does it really happen?[J]. *Med Oncol*, 2004, 21(2): 205-206. DOI:10.1385/MO:21:2:205.
- [33] DESAR I M, MULDER S F, STILLEBROER A B, et al. The reverse side of the victory: flare up of symptoms after discontinuation of sunitinib or sorafenib in renal cell cancer patients. A report of three cases[J]. *Acta Oncol*. 2009, 48(6): 927-931. DOI: 10.1080/02841860902974167.
- [34] TANIGAWA T, MORISAKI S, FUKUDA H, et al. Tumors sharply increased after ceasing pazopanib therapy for a patient with advanced uterine leiomyosarcoma: experience of tumor flare[J]. *Case Repo Obstet Gynecol*, 2017, 2017: 4801650. DOI: 10.1155/2017/4801650.
- [35] GRIFFIOEN A W, MANS L A, DE GRAAF A M A, et al. Rapid angiogenesis onset after discontinuation of sunitinib treatment of renal cell carcinoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(14): 3961-3971. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0002.
- [36] DE G A, VAN C E, SCHMOLL H J, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*. 2012, 13(12): 1225-1233. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70509-0.

- [37] SAÂDA-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.
- [38] YOUNG H, BAUM R, CREMERIUS U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations[J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35(13): 1773-1782. DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00229-4.
- [39] WAHL R L, JACENE H, KASAMON Y, et al. From recist to per-cist: evolving considerations for pet response criteria in solid tumors [J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(Suppl_1): 122S-150S. DOI: 10.2967/jnumed.108.057307.
- [40] ANWAR H, SACHPEKIDIS C, WINKLER J, et al. Absolute number of new lesions on 18F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab[J]. *Eur J Nucl Me Mol Imaging*, 2018, 45(3): 376-383. [2020-03-23] <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-017-3870-6>. DOI: 10.1007/s00259-017-3870-6.
- [41] CHO S Y, LIPSON E J, IM H J, et al. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using early-timepoint 18F-FDG PET/CT imaging in patients with advanced melanoma[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(9):1421-1428. DOI:10.2967/jnumed.116.188839.
- [42] GOLDFARB L, DUCHEMANN B, CHOUAHNIA K, et al. Monitoring anti-PD-1-based immunotherapy in non-small cell lung cancer with FDG PET: introduction of iPERCIST[J]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1): 8. DOI:10.1186/s13550-019-0473-1.
- [43] CASTELLO A, LOPCI E. Role of PET/CT in the era of immune checkpoint inhibitors: state of art[J]. *Curr Radiopharm*, 2020, 13(1): 24-31. DOI:10.2174/1874471012666191015100106.
- [44] RITTMeyer 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/OL]. *Lancet*, 2017, 389(10066):255-265 [2020-03-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/>. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.

[收稿日期] 2020-01-02

[修回日期] 2020-05-20

[本文编辑] 韩丹