

免疫治疗相关假性进展的研究进展

蒲唯高¹, 许博¹, 王海云¹, 王云鹏¹, 何普毅¹, 王娜¹, 张静¹, 朱竞雨¹, 陈昊^{1,2,3}

(1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730030; 3. 甘肃省消化系统肿瘤重点实验室, 甘肃 兰州 730030)

摘要:免疫治疗应用广泛并且显著提高了部分肿瘤患者的生存率,然而假性进展等非常规反应作为免疫治疗过程中的独特现象,使医患双方对病情的研判、后续临床治疗及疗效评价产生困惑。如何准确地判断假性进展成为关注的焦点。全文对肿瘤免疫治疗假性进展的定义、发生机制以及可供参考的生物标志物及评估标准进行系统综述。

关键词:肿瘤;免疫治疗;假性进展;超进展

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2022)04-0301-10

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2022.04.A008

Research Progress of Immunotherapy-related Pseudoprogression

PU Wei-gao¹, XU Bo¹, WANG Hai-yun¹, WANG Yun-peng¹, HE Pu-yi¹, WANG Na¹, ZHANG Jing¹, ZHU Jing-yu¹, CHEN Hao^{1,2,3}

(1. The Second Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 2. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; 3. Gansu Provincial Key Laboratory of Digestive System Tumors, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Immunotherapy is widely used and significantly improves the survival rate in some cancer patients. However, pseudoprogression may occur as a unique phenomenon in the process of immunotherapy, which would cause confusion for doctors and patients in judging disease progress, evaluating therapeutic efficacy and planning subsequent treatment. Therefore how to recognize the pseudoprogression is important in cancer immunotherapy. This article reviews the definition and mechanism of tumor immunotherapy pseudoprogression, its reference biomarkers and evaluation criteria.

Key words: tumor; immunotherapy; pseudoprogression; hyperprogression

近年来,肿瘤免疫治疗取得的突破性进展改变了肿瘤治疗标准和治疗理念,成为继手术、传统放疗后肿瘤治疗的又一里程碑。其可通过主动或被动的方法激发调动机体的免疫系统,恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应,重新启动肿瘤-免疫循环,增强肿瘤免疫应答并打破免疫抑制,从而杀伤肿瘤细胞,具

有特异性强、作用持久等优点。但是,随着近年来肿瘤免疫治疗的广泛应用,许多与之相关的问题也相继出现。假性进展是在治疗初期观察到肿瘤原有病灶增大或出现新病灶,随后肿瘤负荷减少的现象,这种特殊现象可能使接受免疫治疗的患者获益,但往往由于对疾病进展的判断失误而导致治疗提前终止。传统的肿瘤治疗疗效评价标准无法准确评判此类特殊反应,也难以正确评估免疫治疗疗效,为临床工作带来了极大困扰与挑战,引起医患双方广泛关注,因此如何准确地筛选优势人群,评估免疫治疗疗效,延缓肿瘤进展是免疫治疗中面临的一大挑战。本文结合最新文献报道和指南,对肿瘤治疗过程中出

收稿日期:2022-02-10;修回日期:2022-02-24

基金项目:国家自然科学基金(82160129);甘肃省重点人才项目(2019RCXM020);甘肃省科技重大专项国际科技合作项目(19ZD2WA001);兰州市城关区科技计划项目(2019RC-CX0034);兰州市城关区科技计划项目(2020SHFZ0039);兰州市城关区科技计划项目(2020JSCX0073);兰州市科技局新冠肺炎防控技术研究项目(2020-XG-54);兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目(CY2017-ZD01)

通信作者:陈昊, E-mail: ery_chen@lzu.edu.cn

现的假性进展进行综述。

1 免疫治疗

肿瘤免疫治疗主要包括免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI), 细胞过继免疫治疗(adoptive immunotherapy)如:LAK、CIK、DC、TIL、CAR-T、ACT、TCR-T、CAR-NK 等, 细胞因子治疗如:TNF- α 、IFN、CSF、IL-6、IL-2 等, 小分子免疫药物如:CSF1R、IDO、ALK-5、CXCR1/CXCR2 等^[1]。目前, ICI 在临床中应用较为广泛, 免疫检查点作为负性调控因子, 抑制 T 细胞的过度活化, 人体在正常状态时, 其可以保护健康细胞不受自身免疫系统误伤, 但部分肿瘤细胞正是利用此机制逃避免疫监视, 造成免疫刹车效应。目前已知的免疫检查点主要有: 细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)、程序性死亡受体/配体 1(PD-1/PD-L1)、淋巴细胞激活基因 3(LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3(TIM-3)和含有 Ig 和 ITIM 结构域的 T 细胞免疫受体(TIGIT)等^[2]。

2 假性进展

2.1 假性进展的定义及当前评价方法

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(pseudo-progression)^[3]。因此假性进展并非真正的疾病进展, 经活检证实为坏死或局部炎性细胞浸润, 随后肿瘤负荷减小的一种非常规的临床反应^[4]。除了常见的假性进展模式外, 还存在一些非常规的假性进展模式, 根据肿瘤缩小的时间, 假性进展分为早期假性进展和迟发性假性进展。早期假性进展是指免疫治疗开始后 12 周内影像学评估肿瘤增长 $\geq 25\%$, 迟发性假性进展则是在 12 周后的影像学评估中肿瘤增加 $\geq 25\%$, 但在下一次影像学评估中未被免疫相关反应标准(immune-related response criteria, irRC)确认为疾病进展(progression disease, PD)^[5]。

2.2 假性进展的机制

传统的细胞毒性化疗药物及分子靶向药物可以直接攻击肿瘤细胞, 使病灶缩小。而免疫治疗则通过主动或被动的方法激发调动机体的免疫系统, 激活免疫细胞恢复正常的抗肿瘤免疫反应, 打破免疫

抑制并增强肿瘤免疫应答重新启动肿瘤-免疫循环, 加强免疫细胞在肿瘤组织周围浸润、维持病灶局部有效免疫反应从而杀伤肿瘤细胞, 具有特异性强、作用持久等优点。正因为此过程, 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, 亦或是接受免疫治疗后, 病灶仍然持续稳定存在, 但患者临床症状减轻且生存期延长。接受免疫治疗后, 患者经历了肿瘤病灶先增大, 然后缩小的假性进展现象^[6]。病理学观察到免疫治疗初期, 肿瘤细胞死亡之后募集了大量 T 细胞, T 细胞被肿瘤细胞或抗原呈递细胞(APC)呈递的 PD-L1 和 CTLA-4 灭活, 在使用抗 PD-1/PD-L1/CTLA-4 等免疫检查点抑制剂后, T 细胞被重新激活, 活化的 T 细胞充斥在肿瘤病变当中以杀死肿瘤细胞, 释放大量的抗原吸引周围免疫细胞浸润, 并进入肿瘤组织内, 从而产生了局部组织水肿和坏死, 之后肿瘤细胞死亡释放的抗原吸引更多浸润的炎症细胞, 然而缩小的肿瘤组织会导致局部病变的血管破裂出血, 此时再次发生炎症反应引起病灶渗出、水肿。死亡肿瘤细胞的坏死产物不能立即被吸收, 反而在局部病变中积累, 或随血液系统、淋巴系统转移至其他器官形成新病灶, 造成了肿瘤病灶部分增大亦或是出现新发浸润灶的假象(Figure 1)^[7]。

2.3 与假性进展发生相关的基因

在 ICI 出现前, 假性进展最初被 de Wit 等^[8]描述为放化疗后不久发生的渐进式 MRI 影像病变, 并伴有病情自发改善或稳定无需额外治疗。有报道发现在接受替莫唑胺(TMZ)为基础的治疗后, 多形性胶质母细胞瘤(GBM)患者发生假性进展与 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化和异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)密切相关, 并且以 TMZ 为基础采取放化疗后发生假性进展的患者中位生存期更长, 预后更佳^[9-11], 认为 MGMT 启动子甲基化和 IDH 突变患者更容易发生假性进展。在 ICI 出现后, Molinero 等^[12]报告 1 例转移性三阴性乳腺癌(metastatic triple negative breast cancer, mTNBC)的女性患者, 在接受了为期 1 年的 Atezolizumab 单抗 PD-L1 治疗后, 根据实体瘤反应评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)及 irRC 评估出现假性进展, 继续治疗出现部分缓解(partial

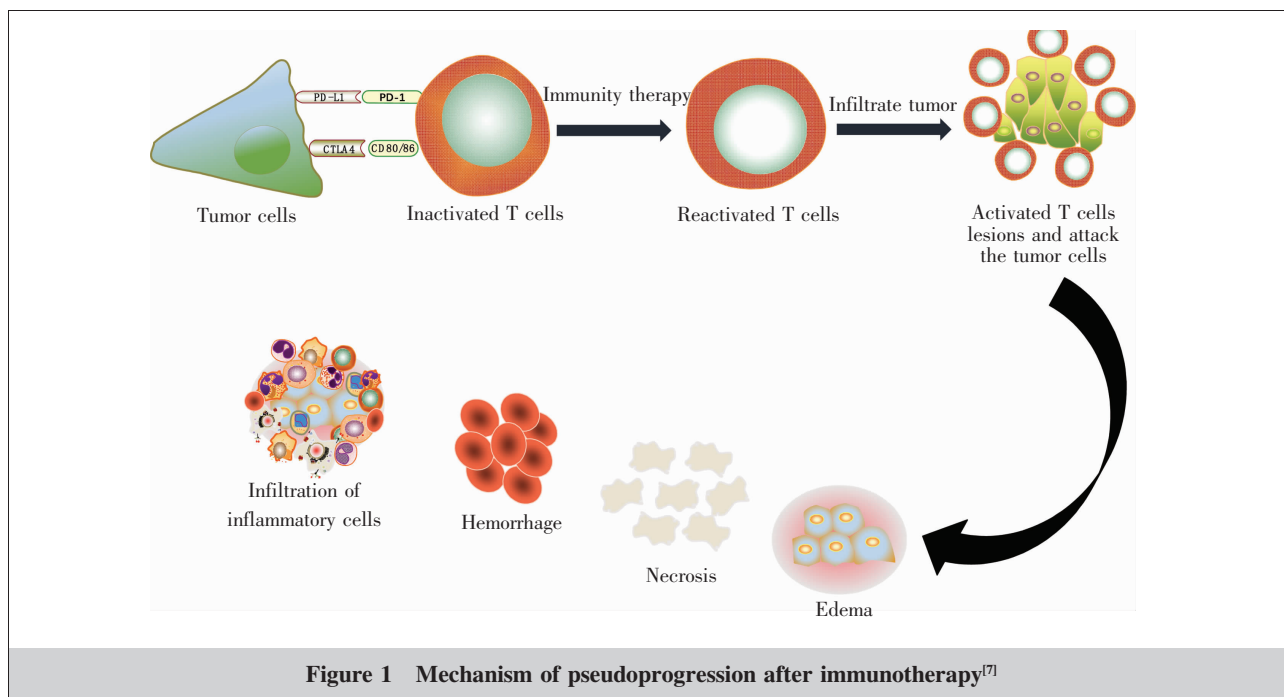


Figure 1 Mechanism of pseudoprogression after immunotherapy^[7]

response, PR), 在停药 1 年后患者发生了 PD, 再次接受 Atezolizumab 治疗呈现完全缓解 (complete response, CR)。治疗期间多次收集肿瘤标本, 并通过免疫组织化 (IHC)、基因表达水平测序进行评估, 发现肿瘤免疫微环境相关标志物包括: CD8、免疫细胞 (immune cell, IC)、PD-L1 均在免疫治疗过程中呈升高趋势, 而在停药期间下降。RNA 测序 (RNA-seq) 与 IHC 的发现一致, T 细胞、NK 细胞、抗原呈递、细胞溶解能力以及免疫检查点相关的标志物在原发肿瘤中较低, 而在使用 Atezolizumab 治疗期间增加。活检后采用基因组学综合分析的方法 (hybrid-capture-based genomic profiling), 发现假性进展期间 *RB1*、*TP53*、*BARD1*、*ZNF-703*、*FGFR1*、*MYST3*、*GPR124* 等基因的表达均有改变, 23 个基因被鉴定为单核苷酸变异, 并且存在高肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB)。

2.4 假性进展临床特征

目前报道的假性进展发生率基本低于 10%, 其中黑色素瘤、脑胶质瘤和非小细胞肺癌 (NSCLC) 较为常见^[13]。在临床试验和相关报道中, 免疫治疗后发生假性进展的发生率黑色素瘤为 2.78%~9.69%^[14-19], 非小细胞肺癌为 1.81%~5.77%^[20], 肺腺癌^[21]、肾细胞癌^[22]、膀胱癌^[23]、乳腺癌^[12]、肝细胞癌^[24]、胰导管腺癌^[25]等也有报道 (Table 1)。Rocha 等^[26]报道了 1 例肺鳞

癌患者, 该患者接受了纳武单抗治疗并表现出非常规反应, 被认定为假性进展 (患者中枢神经系统评估为 PD、肺部评估为 SD), 但在治疗 3 个周期后, 肝功能却发生恶化, 病理结果显示广泛坏死, 仅存在淋巴组织细胞浸润, 在肝活检中 PD-1 表达增加, 免疫组化显示 CD8 和 CD103(+) 的数量增加, 没有发现肿瘤细胞, 采用实体肿瘤反应评估标准判定发生了假性进展。曹木兰等^[27]报道 1 例纳武利尤单抗 (PD-1 单抗) 治疗肺腺癌患者期间发生假性进展的病例, 该患者在免疫治疗 1 个周期后 CT 示肺内病灶增大, 经肺部病灶穿刺活检示大量坏死细胞及淋巴细胞浸润, 同时发现 PD-L1 表达 TPS (tissue polypeptide specific antigen) >80%, 与淋巴结的表达情况不同 (TPS >30%), 行肺部病灶二次穿刺活检, 证实为假性进展, 辅以肺部局部放疗和抗炎止痛治疗, 后继续免疫治疗, 病灶达到 PR。龙亚玲等^[28]报道 1 例培美曲塞联合卡铂和帕博利珠单抗 (PD-1 单抗) 免疫治疗肺腺癌的患者, 治疗后 2 周患者 CT 示大量胸腔积液, 穿刺引流后生化见大量淋巴细胞、中性粒细胞, 然而未见肿瘤细胞, 继续行 2 个周期化疗联合免疫治疗, 复查 CT 均未见胸腔积液减少, 癌胚抗原持续下降, 疗效评价为 PR。Cohen 等^[29]报告了 1 例黑色素瘤脑转移患者, 该患者接受帕博利珠单抗治疗后 11 d 出现精神状态变化, 脑部磁共振成像 (MRI) 显示中枢神经

Table 1 Incidence of pseudoprogression in clinical studies

Author	Tumor	Immunotherapy drug	Target	Number of cases	Pseudoprogressive cases	Proportion	Evaluation criteria
Wolchok et al. ^[14]	Melanoma	Ipilimumab	CTLA-4	227	22	9.66%	WHO/irRC
O'Day et al. ^[15]	Melanoma	Ipilimumab	CTLA-4	155	12	7.74%	mWHO/irRC
Di Giacomo et al. ^[16]	Melanoma	Ipilimumab	CTLA-4	27	2	7.41%	mWHO
Ribas et al. ^[17]	Melanoma	Tremelimumab and toll-like receptor-9 agonist	CTLA-4	36	1	2.78%	(RECIST) version 1.0
Nishino et al. ^[18]	Melanoma	Pembrolizumab	Anti-PD-1	107	4	3.47%	irRECIST
Robert et al. ^[19]	Melanoma	Nivolumab	Anti-PD-1	206	17	8.25%	(RECIST) version 1.1
Kim et al. ^[21]	Lung adenocarcinoma	Pembrolizumab/Atezolizumab	Anti-PD-1/ Anti-PD-L1	41	2	4.88%	(RECIST) version 1.1/irRC
Borghaei et al. ^[20]	Non-small cell lung cancer	Nivolumab	Anti-PD-1	287	16	5.57%	(RECIST) version 1.1
McDermott et al. ^[22]	Renal cell carcinoma	Nivolumab	Anti-PD-1	34	3	8.82%	(RECIST) version 1.0
Powles et al. ^[23]	Bladder cancer	Lambrolizumab	Anti-PD-1	65	1	1.50%	(RECIST) version 1.1
Molinero et al. ^[12]	Breast cancer	Atezolizumab	Anti-PD-L1	1	1	100.00%	(RECIST) version 1.1/irRC
Spira et al. ^[24]	Hepatocellular carcinoma	Sorafenib	Anti-VEGFR	25	2	8.00%	(RECIST) version 1.1
Shui et al. ^[25]	Pancreatic ductal adenocarcinoma	Toripalimab	Anti-PD-1	1	1	100.00%	(RECIST) version 1.1

系统病变扩大,伴有中枢增强和病灶弥漫性周围水肿,手术切除的左侧顶枕叶小病变,组织学评估显示肿瘤细胞被CD68免疫染色的反应性星形细胞、散在的炎性细胞和大量小胶质细胞的混合物包围,这与免疫治疗反应一致,该脑转移灶被认为是假性进展。Ozaki等^[30]发现,1例接受纳武利尤单抗治疗的转移性黑色素瘤患者出现肝脏病变被评估为早期假性进展,而腹膜结节则出现迟发性假性进展,可见除了常见的假性进展模式外,还存在一些非常规的假性进展模式。Shui等^[25]报道了1例胰导管腺癌的患者在接受PD-1单抗Toripalimab与吉西他滨4个周期的联合治疗后,发生了肝转移的假性进展,患者不伴有功能状态评分相关的临床恶化,且CA199水平持续下降,因此被认为出现的新病变可能是由于假性进展所致,持续治疗后,肝转移灶消失且原有病灶缩小,RECIST标准评估后证实了假性进展的诊断。

综上,假性进展发生率的高低与评估标准、肿瘤生物学特性、个体差异及免疫治疗药物相关。假性进展发生的部位也各有不同,既可以发生在转移性病变中,也可发生在原发性肿瘤,一些患者的症状也可以表现为胸腔积液和腹腔积液等。然而,至于假性进展的发生部位是否有特定器官倾向性,还有待进一步研究。

3 肿瘤免疫治疗相关假性进展的评估

3.1 假性进展的评估标准

免疫治疗出现前,化疗为治疗晚期实体瘤的主要方式,传统的基于CT、MRI的世界卫生组织(World Health Organization,WHO)标准^[31](1979年),其中最主要是测量方法确定为二维测量法或称双径测量法(bidimensional),然而实体瘤中的反应评估标准或WHO标准旨在检测细胞毒性药物的早期影响。随着免疫治疗的出现与广泛应用,原评估标准可能无法对免疫治疗药物作出完整评估,免疫治疗疗效评价标准也随之发展更新,因此开发了新的免疫治疗特异性放射学标准,实体瘤反应评价标准(RECIST)(2000年)^[32]。RECIST以肿瘤最长径(需 ≥ 20 mm)为测量基线,治疗后肿瘤最长径缩小 $\geq 30\%$ 为PR,增大 $\geq 20\%$ 则为PD。以上标准中规定一旦出现原发肿瘤增大或新的病灶出现,将被直接判定为PD,然而世界各地都报道了一些WHO标准或RECIST标准无法描述的非常规反应模式,所以以上标准均无法准确反应出ICI治疗的确切疗效。免疫相关反应标准(irRC)

(2009年)^[33]应运而生,这是首个与免疫治疗疗效相关的评价标准,该标准建立在 RECIST 和 WHO 的化疗疗效评价指南的基础上,是基于在晚期黑色素瘤患者中使用以 CTLA-4 为靶点的抗体 Ipilimumab 免疫治疗后得出的,首次定义了肿瘤负荷与基线的关系,对于初次出现的新发病灶不判定为 PD,而是在至少 4 周后再次评估,连续 2 次肿瘤总负荷增加 25% 以上则判定为 PD;CR 的判定也必须在至少 4 周后进行第二次连续评估来确认。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^[34](相对于 irRC 标准无明显突破,在临床实践中应用也较少)。实体肿瘤免疫疗效评价标准 (iRECIST)(2017 年)^[35-36]在 RECIST v1.1 定义的免疫完全缓解(immune complete response, iCR)、免疫部分缓解(immune partial response, iPR)以及免疫疾病稳定(immune stable disease, iSD)等概念的基础上首次引入了新的定义:免疫治疗最佳反应时间 (immune best overall response, iBOR),即从开始治疗到出现确定性反应的时间;iUPD (免疫治疗待证实的疾病进展):在 4~8 周的随访影像学评估中未得到确认,需要再次评估;iCPD(免疫治疗已证实的疾病进展):在 4~8 周出现靶病灶和新靶病灶增加 ≥ 5 mm、出现新病灶或新非靶病灶的进展。iRECIST 与 RECIST v1.1 的主要差异体现在,首次评判时将 RECIST v1.1 标准判定为 PD 的患者重新定义为 iUPD。修订后实体肿瘤免疫疗效评价标准(imRECIST)(2018 年)^[37-38]在 RECIST v1.1 和 irRC 指南的基础上提出,该指南将 PD 定义为与基线/最低点(记录的最小肿瘤负荷)相比,原发病灶和新病灶的最长直径(SLD)总和增加 $\geq 20\%$,当患者符合 RECIST v1.1 或 imRECIST 指南的 PD 时,如果他们的临床症状没有继续恶化或者经评估明确 PD,则允许继续进行免疫治疗,或许可使患者临床获益,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。

目前,临床应用最为广泛的评价标准仍是 RECIST v1.1,尽管制定了诸多免疫治疗评价标准,仍然难以早期精确鉴别假性进展等非规范反应,但也正是这些问题的出现,推动着免疫治疗评价标准不断修订的步伐。

3.2 假性进展的评估方法

目前,虽然还没有统一的评估标准,但有影像学评估、临床表现功能状态评估、血清 IL-8、细胞循环肿瘤 DNA(ctDNA)动态监测、病理活检等,作为接受免疫治疗后出现假性进展患者的评估手段。

病灶活检:病理学检查一直是肿瘤诊断的金标准。Ranjan 等^[39]的研究结果证实病理学检查同样是区分接受肿瘤免疫治疗患者真性进展与假性进展的金标准。Tabei 等^[40]报道了 1 例接受纳武单抗治疗的肾透明细胞癌患者,该患者出现肺门扩大、主动脉旁淋巴结浸润和新的肝脏病灶,经过组织学评估显示肿瘤组织广泛出血,大量成熟淋巴细胞浸润转移灶导致细胞死亡,证实为假性进展。因此,通过活检可以发现肿瘤组织中的出血和成熟淋巴细胞的浸润,导致了细胞的死亡,这些可能正是引起病灶扩大的原因。可见留取肿瘤病理组织标本,如发现出血、水肿、免疫细胞浸润、死亡的肿瘤细胞,即可认定为假性进展。但活检在临床应用中也存在一定的局限性,首先,活检是一种侵入性检查方式,根据穿刺部位的不同,可能会导致严重的并发症,例如出血、感染和其他特定并发症。其次,依从性差可能会导致患者因侵入或害怕穿刺而拒绝活检;患者机体状态较差也是穿刺的禁忌证。第三,虽然活检是假性进展的标准,但也存在穿刺失败的可能性,这也因医生的经验和患者病变的确切位置而异。此外,如何选择适当的时间进行活检对医生来说也是一个挑战。上述原因限制了活检的使用。

影像学随访:与活检相比,影像学随访是一种更为常见的假性进展评估方法。当发现病灶扩大后,医生可以在影像学随访的基础上,继续为那些 KPS 评分较好且没有出现恶化的患者继续治疗。其优点主要有:①作为一种常规的无创检查方法,它可以对肿瘤的生长有更为直观的了解;②在影像学随访下,发生假性进展的患者接受持续免疫治疗能够有更好的临床获益;③还可以采用磁共振弥散加权成像技术,相较于传统的 MRI 成像技术为患者评估治疗效果,能提供更准确、详实的信息,为鉴别真性进展和假性进展提供可能^[41-42]。Cho 等^[43]研究发现,在 20 例接受 ICI 治疗的患者中,早期利用 ^{18}F -FDG(β -2-[18F]氟-2-脱氧-D-葡萄糖)作为显像剂进行 PET-CT 可以预测最终反应,分别选用 RECIST 1.1、irRC 作为评

价标准,准确性分别为75%、70%。Amrane等^[44]对20例接受ICB(immune checkpoint blocking agent)治疗的黑色素瘤患者通过PET-CT评估疗效,综合形态(RECIST v1.1)标准与功能(PECRIT)标准统计出灵敏度、特异度和准确率分别为100.0%、93.3%和95.0%。Hodi等^[45]的研究以irRC和RECIST v1.1为标准,采用影像学预测后证实在接受Pembrolizumab治疗的患者中有12%发生了假性进展。肿瘤较正常组织氨基酸代谢高,因此部分学者还使用SPIONT2加权对比剂、¹¹C-蛋氨酸、¹⁸F-氟酪氨酸乙酯等鉴别炎性或肿瘤组织^[46]。超声(US)、PET-CT、MRI、影像学等是用于评估肿瘤对免疫治疗反应的可行手段。但这些影像学方法的缺点也不能忽视,如早期难以精确与疾病超进展(hyperprogressive disease,HPD)鉴别,超声受到脂肪组织的干扰、PET-CT检查价格昂贵等。

循环肿瘤DNA(ctDNA):利用ctDNA动态监测技术,ctDNA来源于肿瘤患者体内凋亡或坏死的肿瘤细胞,可从血浆中分离出无细胞DNA进行液体活组织检查,以检测肿瘤特异性复制数的改变以及基因组不稳定数(GIN),以此区分临床反应、真性进展与假性进展^[47]。检测ctDNA水平还可用于评价肿瘤负荷、TMB、微卫星不稳定性(MSI)和一些罕见突变。Lee等^[48]发现对接受免疫疗法治疗的125例黑色素瘤患者中29例出现PD,其中9例被证实为假性进展。提示对疑似PD的患者进行ctDNA动态监测,可作为鉴别真假进展的手段之一。相较于影像学检查,ctDNA能更好地用于假性进展的鉴别,一是通过检测肿瘤细胞凋亡或坏死释放的ctDNA可反映肿瘤负荷,排除浸润的免疫细胞、坏死组织和水肿的干扰;二是ctDNA可以实时反映肿瘤负荷,并且检测ctDNA仅需收集患者静脉血进行检测,临床实施更加方便。更有研究表明,ctDNA(24.5 d)可以比影像学检查(72.5 d)提早发现假性进展^[49]。尽管存在优势,但ctDNA也存在一些缺点,首先,关于ctDNA和假性进展的研究数量有限,仅有少数研究揭示了两者的关系;其次,目前ctDNA的检测依赖二代测序,检测成本高以至于临床使用较少。

血清IL-8水平:有研究发现,IL-8在多种恶性肿瘤细胞中表达量升高,其高表达与肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、血管生成及上皮间充质转化有密切联系^[50]。Sanmamed等^[51]对29例接受Nivolumab、Pembrolizumab

或Nivolumab联合Ipilimumab治疗黑色素瘤及NSCLC患者展开研究,其中3例出现假性进展,通过ELISA测定血清IL-8水平,结果显示,对ICI治疗有应答的患者,血清IL-8水平显著降低($P<0.001$),真性进展时IL-8水平增加($P=0.004$),而对ICI治疗无应答的患者,血清IL-8水平显著增加($P=0.013$),因此当患者病灶扩大或转移,但血清IL-8水平下降时,可能是假性进展的表现。同时,IL-8检测也仅需采集患者静脉血,相比于ctDNA动态监测技术更加方便、经济,但未来需要更多的临床研究来优化并进一步证实IL-8评估免疫治疗反应的有效性。

患者功能状态评估:研究者们关于患者功能状态和假性进展的关系有不同的意见。一些学者认为假性进展不伴有功能状态恶化,如体重减轻、发热盗汗和疼痛加剧等。但也有学者在研究中发现假性进展患者出现了临床表现恶化,如体重减轻和呼吸困难等^[52]。不同的临床表现可能与不同类型的肿瘤有关,同时也与增大的病灶或渗出物引起的占位效应密切相关。因此,患者的功能状态可作为临床医师后续治疗决策的参考,但不能作为假性进展评判的决定性因素^[53]。

总之,这些评估方法均体现出了各自的优缺点(Table 2)。其中,病理学活检是金标准;影像学随访复查是最常规的方法;ctDNA准确性高且能尽早发现假性进展;IL-8的检测十分方便快捷。除了这些用于识别假性进展的方法外,在作出决策时还可以参考TMB、PD-L1表达、MSI等与肿瘤负荷相关的指标,以及生物标志物如AFP、CEA、CA125和CA199等^[54-55]。

4 假性进展与超进展

4.1 超进展的定义与机制

在应用免疫检查点抑制剂进行肿瘤治疗的过程中,除了可能发生假性进展以外,疾病超进展(HPD)也是临床上可能遇到的非典型反应。该现象表现为部分患者在免疫治疗后出现肿瘤快速进展现象,此概念是由Chubachi等首次^[56]提出,报道指出1例肺腺癌患者术后复发,在接受了纳武单抗(Nivolumab)3个周期的治疗后,原发病灶快速扩大,全身多发转移灶。HPD被定义为在第一次评估时RECIST标准

Table 2 Comparison of pseudoprogression assessment methods

Method	Definition	Advantage	Disadvantage
Imaging assessment	The first evaluation of PD on imaging requires a second follow-up within 4 to 8 weeks to assess whether there is pseudoprogression	Intuitive, non-invasive	Difficult to differentiate from HPD
Pathological biopsy	Take tumor pathological tissue samples and observe by pathologists. If hemorrhage, edema, immune cell infiltration, and dead tumor cells are found, it can be regarded as pseudoprogression	Gold standard	Invasive examination; low acceptance
Serum IL-8 level	Pseudoprogression is considered when the patient's radiographic tumor increases and the serum IL-8 level decreases	Convenient and economical	Accuracy to be further confirmed
Circulating tumor DNA	The ctDNA dynamic monitoring technique enables the isolation of cell-free DNA from plasma for liquid biopsy to detect tumor-specific copy number alterations and a method for the genomic instability number (GIN)	High sensitivity	High cost of inspection
Performance status of the patient	Some scholars believe that pseudoprogression is not accompanied by deterioration of functional status, such as weight loss, fever and night sweats, and increased pain	Convenient and intuitive	As a reference for clinical decision-making, it should not be used as the main indicator for judging pseudoprogression

表现为 PD,但在基线(治疗开始前)和治疗(基线和第一次肿瘤评估之间)期间肿瘤生长速度(TGR)增加 2 倍^[48]。其发生机制可能为:CD4⁺ Treg 细胞的过表达、代偿性 T 细胞耗竭、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)3、FGF4、FGF19 扩增和 MDM2/4 扩增、p53 抑制、EGFR 突变,以及自由基导致的 DNA 损伤、TTF(治疗失败时间)小于 2 个月、JAK1 和 JAK2 突变等^[57-59]。

4.2 假性进展与超进展的鉴别

临床研究发现,大多数出现假性进展的患者具有良好的体力状况(performance status,PS),而发生超进展的患者则出现了 PS 评分增加的低体能状态^[60]。在病灶活检中,假性进展通常主要为纤维化组织、免疫细胞浸润等,而超进展患者的活检则为高度增殖的恶性肿瘤细胞^[61]。在血清标志物中,Tanizaki 等^[62]报道非小细胞肺癌与肺腺癌患者在纳武单抗治疗期间出现假性进展,均发生了癌胚抗原水平的下降,因

此癌胚抗原的变化也许有助于识别假性进展;Sasaki 等^[63-64]回顾性调查了接受纳武单抗治疗的胃癌患者,研究中的 HPD 病例中性粒细胞与淋巴细胞比例(neutrophil-to-lymphocyte ratio,NLR)显著高于非 HPD 组,因此 NLR 或许可作为 HPD 的预测指标。假性进展可由免疫细胞浸润、坏死、出血和水肿引起,而免疫细胞浸润表明患者对免疫治疗有良好的反应,因此,可以推断假性进展可能代表对免疫治疗有着更好的反应及预后。与假性进展相反,患者一旦出现 HPD,则预示肿瘤患者预后不佳的情况,如中位 OS 大约低至 3 个月以及 PFS、客观缓解率均下降(Table 3)。

5 展 望

免疫检查点抑制剂在临床上应用广泛,假性进展作为免疫治疗过程中出现的非常规反应,应该加以重视。如发现影像学上的肿瘤病灶增大或新发病

Table 3 Discrimination of pseudoprogression from hyperprogression

Item	Pseudoprogress	Hyperprogressive disease
Definition	In the early stage of immunotherapy, new lesions or enlargement of the original lesions appeared, and the lesions were stable or reduced in the later stage	Lesions increased sharply in a short period of time after immunotherapy, which violated the normal growth law of tumors
Performance status	Good performance status	Poor performance status
Serologic markers	The primary lesion increased but the serum IL-8 level decreased and the CEA level decreased	Increased lymphocyte ratio
Biopsy examination	Hemorrhage, edema, immune cell infiltration, dead tumor cells	Highly proliferative malignant tumor cells
Prognosis	Good prognosis	Unfavorable prognosis

灶等,是继续原方案还是调整治疗方案成为临床治疗的难题。临床研究表明,无论出现何种非典型反应,PD后继续治疗仍然能带来56%的有效率,并可在一定程度上改善患者总生存率^[65]。及时发现并鉴别非常规反应:假性进展、延迟反应、真正进展和疾病超进展等,能够使更多患者临床获益。迄今为止,对假性进展的研究仍然有限,仍有许多问题亟待解决,如导致假性进展发生的相关基因仍不明确,其能否带给患者更佳的预后尚不清楚。假性进展等非常规反应的发生会干扰罹患肿瘤患者的正常治疗方案,并且难以正确评估患者接受免疫治疗的疗效,使患者更有可能出现免疫治疗相关不良事件。因此,运用影像学评估联合病理检查,结合基因组变化建立起切实有效的评价体系已经迫在眉睫,评价体系的建立与免疫治疗的发展是相辅相成的。此外,通过选用适当的免疫相关疗效评价标准、生物标志物,能更精准、便捷地筛选出发生假性进展的患者。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,需要更多前瞻性临床试验的验证。期待进一步的研究阐明假性进展的具体发生机制、更新相关生物标志物,完善免疫治疗疗效评价体系,从而能更早、更准确地识别假性进展等非常规免疫治疗相关反应,使之为广大患者带来最佳受益。

参考文献:

- [1] Cable J, Greenbaum B, Pe'er D, et al. Frontiers in cancer immunotherapy—a symposium report[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2021, 1489(1):30–47.
- [2] Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan S, et al. The next decade of immune checkpoint therapy [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4):838–857.
- [3] Ades F, Yamaguchi N. WHO, RECIST, and immune-related response criteria: is it time to revisit pembrolizumab results?[J]. *Ecanermediscience*, 2015, 9:604.
- [4] Billan S, Kaidar-Person O, Gil Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):e463–e476.
- [5] Zhao L, Yang Y, Li W, et al. Pseudoprogression: an indicator for cure in combined immunotherapy? [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(13):1087–1093.
- [6] Wolchok JD, 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.
- [7] Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31):3541–3543.
- [8] de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, et al. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression[J]. *Neurology*, 2004, 63(3):535–537.
- [9] Li H, Li J, Cheng G, et al. IDH mutation and MGMT promoter methylation are associated with the pseudoprogression and improved prognosis of glioblastoma multiforme patients who have undergone concurrent and adjuvant temozolomide-based chemoradiotherapy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 151:31–36.
- [10] Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(13):2192–2197.
- [11] 秦丹蕾, 张辉. 磁共振功能成像在脑胶质瘤术后复发与假性进展鉴别诊断中的应用进展 [J]. *磁共振成像*, 2020, 11(10):931–933.
- [12] Qin DL, Zhang H. Application progress of functional magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of postoperative recurrence and pseudoprogression of glioma [J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2020, 11(10):931–933.
- [13] Molinero L, Li Y, Chang CW, et al. Tumor immune microenvironment and genomic evolution in a patient with metastatic triple negative breast cancer and a complete response to atezolizumab [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):274.
- [14] Jia W, Gao Q, Han A, et al. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy[J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(4):655–670.
- [15] Wolchok JD, 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, 15:7412–7420.
- [16] O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21:1712–1717.
- [17] Di Giacomo AM, Danielli R, Calabrò L, et al. Ipilimumab experience in heavily pretreated patients with melanoma in an expanded access program at the University Hospital of Siena (Italy)[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60:467–477.
- [18] Ribas A, Chesney JA, Gordon MS, et al. Safety profile

- and pharmacokinetic analyses of the anti-CTLA4 antibody tremelimumab administered as a one hour infusion[J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 236.
- [18] Nishino M, Giobbie-Hurder A, Manos MP, et al. Immune-related tumor response dynamics in melanoma patients treated with pembrolizumab: identifying markers for clinical outcome and treatment decisions[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 4671–4679.
- [19] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 320–330.
- [20] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1627–1639.
- [21] Kim HK, Heo MH, Lee HS, et al. Comparison of RECIST to immune-related response criteria in patients with non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80: 591–598.
- [22] McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. Survival, durable response, and long-term safety in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma receiving nivolumab[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 2013–2020.
- [23] Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer[J]. *Nature*, 2014, 515: 558–562.
- [24] Spira D, Fenchel M, Lauer UM, et al. Comparison of different tumor response criteria in patients with hepatocellular carcinoma after systemic therapy with the multikinase inhibitor sorafenib[J]. *Acad Radiol*, 2011, 18(1): 89–96.
- [25] Shui L, Cheng K, Li X, et al. Durable response and good tolerance to the triple combination of toripalimab, gemcitabine, and Nab-Paclitaxel in a patient with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1127.
- [26] Rocha P, Hardy-Werbin M, Naranjo D, et al. CD103 + CD8+ lymphocytes characterize the immune infiltration in a case with pseudoprogression in squamous NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13: e193–e196.
- [27] 曹木兰, 赵明芳. 肺癌患者免疫治疗后出现假进展的多学科诊疗[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(10): 123–125.
Cao ML, Zhao MF. Multidisciplinary diagnosis and treatment of false progression in lung cancer patients after immunotherapy[J]. *Chinese Oncology Clinic*, 2021, 48(10): 123–125.
- [28] 龙亚玲, 余敏, 黄媚娟. 免疫治疗假性进展之大量胸腔积液一例[J]. *华西医学*, 2020, 35(3): 367–369.
Long YL, Yu M, Huang MJ. A case of massive pleural effusion with pseudoprogression of immunotherapy [J]. *West China Medicine*, 2020, 35(3): 367–369.
- [29] Cohen JV, Alomari AK, Vortmeyer AO, et al. Melanoma brain metastasis pseudoprogression after pembrolizumab treatment[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4: 179–182.
- [30] Ozaki Y, Shindoh J, Miura Y, et al. Serial pseudoprogression of metastatic malignant melanoma in a patient treated with nivolumab: a case report[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17: 778.
- [31] Paine CH. WHO handbook for reporting results of cancer treatment, in: WHO Offset Publication No. 48, World Health Organisation, London (1979), ISBN: 92 4 170048 3-ScienceDirect[J]. *Clin Radiol*, 31(3): 312–312.
- [32] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205–216.
- [33] Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, 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.
- [34] Henze J, Maintz D, Persigehl T. RECIST 1.1, irRECIST1.1, irRECIST1.1, and mRECIST: how to do [J]. *Curr Radiol Rep*, 2016, 4(9): 48.
- [35] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143–e152.
- [36] Ippolito D, Maino C, Ragusi M, et al. Immune response evaluation criteria in solid tumors for assessment of atypical responses after immunotherapy [J]. *World J Clin Oncol*, 2021, 12(5): 323–334.
- [37] Hodi FS, 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]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 850–858.
- [38] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36 (13): 2495–2501.
- [39] Ranjan S, Quezado M, Garren N, et al. Clinical decision making in the era of immunotherapy for high grade-glioma: report of four cases[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 239.
- [40] Tabei T, Tsuura Y, Kobayashi K. Pseudoprogression: a case of metastatic renal clear cell carcinoma treated with nivolumab[J]. *Pathol Int*, 2018, 68: 627–629.
- [41] Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, et al. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up[J]. *Radiographics*, 2011, 31(6): 1773–1791.

- [42] Soliman MA, Guccione J, Reiter AM, et al. Current concepts in multi-modality imaging of solid tumor angiogenesis[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(11):3239.
- [43] Cho SY, Lipson EJ, Im HJ, et al. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using early-time-point ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in patients with advanced melanoma[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(9):1421–1428.
- [44] Amrane K, Le Goupil D, Quere G, et al. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with melanoma[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(29):e16417.
- [45] Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, 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.
- [46] Serkova NJ. Nanoparticle-based magnetic resonance imaging on tumor-associated macrophages and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:590.
- [47] Jensen TJ, Goodman AM, Kato S, et al. Genome-wide sequencing of cell-free DNA identifies copy-number alterations that can be used for monitoring response to immunotherapy in cancer patients [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(2):448–458.
- [48] Lee JH, Long GV, Menzies AM, et al. Association between circulating tumor DNA and pseudoprogression in patients with metastatic melanoma treated with anti-programmed cell death 1 antibodies [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4:717–721.
- [49] Goldberg SB, Narayan A, Kole AJ, et al. Early assessment of lung cancer immunotherapy response via circulating tumor DNA[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24:1872–1880.
- [50] Bilusic M, Heery CR, Collins JM, et al. Phase I trial of HuMax-IL8 (BMS-986253), an anti-IL-8 monoclonal antibody, in patients with metastatic or unresectable solid tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):240.
- [51] Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Schalper KA, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8):1988–1995.
- [52] Wong AS, Thian YL, Kapur J, et al. Pushing the limits of immune-related response: a case of “extreme pseudoprogression” [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67:1105–1111.
- [53] Barnet MB, Zielinski RR, Warby A, et al. Pseudoprogression associated with clinical deterioration and worsening quality of life in malignant pleural mesothelioma [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13:e1–e2.
- [54] Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response[J]. *Nature*, 2017, 545:60–65.
- [55] Zhuo ML, Chen HX, Zhang TZ, et al. The potential predictive value of circulating immune cell ratio and tumor marker in atezolizumab treated advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22:467–476.
- [56] Chubachi S, Yasuda H, Irie H, et al. A case of non-small cell lung cancer with possible “disease flare” on nivolumab treatment[J]. *Case Rep Oncol Med*, 2016, 2016:1075641.
- [57] 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.
- [58] Duchemann B, Remon J, Naigeon M, et al. Current and future biomarkers for outcomes with immunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6):2937–2954.
- [59] Failing JJ, Dudek OA, Marin Acevedo JA, et al. Biomarkers of hyperprogression and pseudoprogression with immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(22):2645–2656.
- [60] Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 58:125–135.
- [61] Kurman JS, Murgu SD. Hyperprogressive disease in patients with non-small cell lung cancer on immunotherapy [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10:1124–1128.
- [62] Tanizaki J, Hayashi H, Kimura M, et al. Report of two cases of pseudoprogression in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab-including histological analysis of one case after tumor regression [J]. *Lung Cancer*, 2016, 102:44–48.
- [63] Sasaki A, Nakamura Y, Mishima S, et al. Predictive factors for hyperprogressive disease during nivolumab as anti-PD1 treatment in patients with advanced gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4):793–802.
- [64] Jiang T, Qiao M, Zhao C, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of advanced-stage cancer patients treated with immunotherapy: a meta-analysis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(5):713–727.
- [65] 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]. *Lancet*, 2017, 389(10066):255–265.