

# 恶性肿瘤免疫治疗出现疾病超进展的研究进展

窦留瑞, 孙 恺

(郑州大学人民医院, 河南省人民医院, 河南 郑州 450003)

**摘要:** 以免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗在多种恶性肿瘤的临床治疗中展现出较好疗效, 改变了肿瘤的治疗格局。然而, 免疫治疗在部分肿瘤患者中不仅未达到理想的治疗效果, 反而出现了肿瘤异常加速生长的非典型反应, 称之为疾病超进展 (hyperprogressive disease, HPD), 导致患者的生存期显著性缩短。全文综述恶性肿瘤免疫治疗中出现的 HPD 的定义、发生机制及其临床相关因素和分子生物学特征等内容, 旨在提高临床医生对 HPD 现象的认识。

**关键词:** 恶性肿瘤; 免疫治疗; 疾病超进展

**中图分类号:** R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)03-0172-06

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.03.B003

## Progress on Hyperprogressive Disease in Cancer Patients with Immunotherapy

DOU Liu-rui, SUN Kai

(Zhengzhou University People's Hospital, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

**Abstract:** Immune checkpoint inhibitors, which are widely used in immunotherapy for cancer patients, shows promising clinical efficacy and has changed the treatment landscape of various malignant tumors. However, it has been observed that in some cancer patients immunotherapy not only failed to achieve the desired therapeutic effect, but showed an abnormally accelerated tumor growth, known as hyperprogressive disease (HPD), resulting in significantly shortening survival of patients. This review summarizes the definition, mechanism, molecular biological characteristics and related clinical factors of HPD.

**Subject words:** malignant tumors; immunotherapy; hyperprogressive disease

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的主要疾病之一。近年来, 以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 为代表的免疫治疗取得了突破性的进展, 成为具有良好应用前景的肿瘤治疗方式。ICIs 主要有细胞程序性死亡受体-1 (programmed death-1 receptor, PD-1)、程序性死亡配体-1 (programmed death-1 ligand 1, PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4) 单克隆抗体, 常用于治疗恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和复发难治经典型霍奇金淋巴瘤等多种恶性肿瘤, 取得了良好的治疗效果<sup>[1-3]</sup>。然而, 也有部分肿瘤患者接受 ICIs 治疗后, 在治疗早期阶段出现疾病进展加速, 导致病情迅速恶化, 这种现象被称

为疾病超进展 (hyperprogressive disease, HPD)<sup>[4]</sup>。研究发现, HPD 并非免疫治疗特有的现象, 化疗及靶向治疗中也可能发生 HPD<sup>[5-8]</sup>。免疫治疗后的 HPD 发生概率从 4% 到 29% 不等<sup>[4, 6, 9-11]</sup>, 这可能与以往研究中纳入不同肿瘤类型和 HPD 不同评估方式有关。目前, HPD 的发生机制尚未完全阐明, HPD 是免疫治疗所致, 还是一些高度侵袭性恶性肿瘤生长的自然病程? 仍存在一些争议。本文对恶性肿瘤免疫治疗中出现 HPD 的定义、发生机制及其临床相关因素和分子生物学特征的相关研究进行综述。

## 1 恶性肿瘤免疫治疗中 HPD 现象及其定义

### 1.1 免疫治疗中出现的 HPD 现象

以 ICIs 为代表的免疫治疗改变了恶性肿瘤的

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (81971508, 81471589)

**通信作者:** 孙恺, E-mail: sunkai@cellscience.org

**收稿日期:** 2021-11-23; **修回日期:** 2022-01-09

治疗格局,然而,部分肿瘤患者接受免疫治疗后出现了肿瘤异常加速生长的 HPD 现象。近年来,陆续有文献报道,实体肿瘤患者免疫治疗前肿瘤生长缓慢,免疫治疗后肿瘤体积迅速增大,《科学》杂志也曾发文讨论 ICI 治疗后肿瘤加速生长这一现象<sup>[12]</sup>。值得关注的是,《新英格兰医学杂志》也报道,在血液系统肿瘤免疫治疗的临床研究中,接受纳武利尤单抗(Nivolumab)治疗的成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(adult T cell leukemia/lymphoma, ATLL)患者,均出现疾病迅速进展<sup>[13-14]</sup>。HPD 患者的病情往往进展极快,生存期显著性缩短<sup>[4-6,15]</sup>。

## 1.2 HPD 的定义

目前,HPD 的定义尚无统一标准。肿瘤生长速率(tumor growth rate, TGR)和肿瘤生长动力学(tumor growth kinetics, TGK)是最常用的两个定义指标。TGR 即肿瘤体积随时间增加的百分比。Champiat 等<sup>[4]</sup>依据实体肿瘤疗效评估标准 1.1 版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, RECIST v1.1),将 HPD 定义为免疫治疗后 TGR 较基线增加 $\geq 2$ 倍。而 Ferrara 等<sup>[6]</sup>提出 HPD 为免疫治疗期间首次影像学评估为疾病进展,且免疫治疗前后 TGR 的差值( $\Delta$ TGR)增加 50%以上。TGK 即单位时间内靶病灶直径之和的变化。Saada-Bouazid 等<sup>[10]</sup>提出 TGK 比(TGK ratio, TGKR)的概念,指免疫治疗前肿瘤生长斜率和免疫治疗后肿瘤生长斜率之比,将 TGKR $\geq 2$ 判定为 HPD。Forschner 等<sup>[16]</sup>根据 RECIST v1.1,根据靶病灶长轴的直径之和评估肿瘤负荷,将 HPD 定义为免疫治疗后较基线时肿瘤负荷增加超过 50%。TGR 和 TGK 的计算需要在三个时间点对靶病灶进行影像学检查:治疗前、基线和治疗后。然而,在真实世界中,有时无法计算 TGR 或 TGK,比如治疗前的影像学资料缺失。此时,有学者用快速进展(fast progression, FP)的指标代替 HPD。FP 被定义为免疫治疗开始 6 周内肿瘤生长 $\geq 50\%$ ,或在 12 周内因肿瘤进展死亡<sup>[17]</sup>。也有学者将至治疗失败时间(time-to-treatment failure, TTF)短于 2 个月作为 HPD 的代替指标<sup>[18]</sup>。然而,上述代替指标可能将假性进展与 HPD 相互混淆。Kato 等<sup>[9]</sup>判定 HPD 的标准为:TTF $< 2$ 个月,肿瘤负荷增加 $> 50\%$ ,肿瘤增长速度 $> 2$ 倍。与 TGR 或 TGK 相比,这一评判标准兼顾了肿瘤负荷改变和肿瘤进展发生的时间,更有利于早期判定 HPD。

HPD 缺乏统一诊断标准,是不同研究报道 HPD 发生率差异较大的原因之一。不可忽视的是,HPD 的发生率可能会被低估。这是因为:①免疫治疗后的肿瘤评估,在死亡或快速进展患者中可能无法获得;②只针对靶病灶的 HPD 定义,可能不能准确地反映肿瘤负荷的改变;③基于 TGR 和 TGK 的 HPD 定义,不包括体力状态等临床因素;④大多数 HPD 的定义基于 RECIST,部分 RECIST 评估为疾病稳定而非疾病进展的患者,TGR $> 2$ 。此外,HPD 的定义大多只针对实体肿瘤,对于非实体肿瘤,如急、慢性白血病,尚缺乏 HPD 的定义。因此需进一步精准和细化 HPD 的定义。

## 2 HPD 发生机制

恶性肿瘤的发生、发展和转移是与机体免疫系统相互博弈的结果。肿瘤细胞通过多种机制逃避机体免疫系统的识别和攻击,实现免疫逃逸。虽然已有很多研究发现 HPD 现象,但 HPD 的发生机制尚未完全明了。以下潜在机制与 HPD 之间的相关性仍需进一步阐明。

### 2.1 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化

肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)在肿瘤微环境中发挥着双向作用。M1 型巨噬细胞具有抗肿瘤作用,而 M2 型巨噬细胞具有促肿瘤生长作用。ICIs 的 Fc 结构域与 TAM 的 Fc $\gamma$ 受体(Fc $\gamma$ R)结合,可能会诱导 M1 型巨噬细胞重编程为 M2 型巨噬细胞,抑制抗肿瘤免疫反应,导致 HPD 发生。Lo Russo 等<sup>[11]</sup>在 NSCLC 患者和 T 淋巴细胞缺陷小鼠模型中研究发现,接受 ICI 治疗后出现 HPD 患者,组织病理有特殊免疫表型 M2 样巨噬细胞(CD163 $^+$ CD33 $^+$ PD-L1 $^+$ )的浸润。基于 Nivolumab 缺乏 Fc 段的 Fab 构建体,在实验模型中没有引起 HPD。因此,免疫治疗可能会导致免疫抑制细胞的极化,增强免疫抑制作用,介导 HPD 的发生。

### 2.2 肿瘤干细胞的激活

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是肿瘤发生、发展的根源。免疫治疗可激活潜在的 CSCs,导致肿瘤侵袭性增加和耐药。在小鼠乳腺癌模型中,杀伤功能缺陷的 CD8 $^+$ T 细胞与肿瘤细胞相互作用,引起肿瘤细胞去分化级联反应,诱导 CSCs 形成,这可能是免疫治疗后出现 HPD 的潜在机制之一<sup>[19]</sup>。肺癌主

要分为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和 NSCLC 两大类。NSCLC 治疗后向 SCLC 转化较为常见, 其机制假说之一是肿瘤干细胞假说。文献报道, 晚期肺腺癌患者在接受 Pembrolizumab 治疗后转化为 SCLC, 同时伴有 HPD 和转移<sup>[20]</sup>。由此可见, 免疫治疗可能激活 CSCs, 导致肿瘤细胞逃避免疫系统的监视, 实现免疫逃逸。

### 2.3 替代性免疫检查点补偿性上调和其他信号通路的激活

PD-1/PD-L1 信号通路是肿瘤细胞生成的内在固有通路。免疫治疗阻断 PD-1/PD-L1 信号通路后, 替代性免疫检查点补偿性上调, 抑制抗肿瘤免疫反应。研究发现, 在 NSCLC 患者中, 接受免疫治疗后出现疾病进展的病例, 肿瘤浸润性 CD8<sup>+</sup>T 细胞过度表达 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 与 PD-1 阻断的时间相关<sup>[21]</sup>。另有研究发现, 免疫治疗能够诱导细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 细胞表面淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene 3, LAG3) 及 CTLA-4 表达上调<sup>[22]</sup>。这些研究证实, 阻断 PD-1/PD-L1 能够诱导替代性免疫检查点补偿性上调, 抑制免疫反应。此外, 阻断 PD-1/PD-L1 信号通路可以导致其他信号通路异常激活。Xiong 等<sup>[23]</sup>研究发现, ICI 治疗后出现 HPD 的患者, *VHL* 和 *TSC2* 等肿瘤抑制基因表达缺失, 而 PI3K/AKT、ERK/MAPK、IGF-1 和 TGF- $\beta$  等致癌信号通路转录上调。纤维介素蛋白 1 (fibrinogen-like protein 1, FGL1) 是 LAG3 的主要配体, 在体内外以受体—配体相互依赖的方式抑制 T 细胞活性, 促进肿瘤免疫逃逸。FGL1/LAG3 通路是独立于 PD-1/PD-L1 的免疫抑制信号通路。在恶性黑色素瘤和 NSCLC 患者中研究发现, 血浆中较高水平 FGL1 与免疫治疗后应答缺乏相关<sup>[24]</sup>。总而言之, 免疫治疗阻断 PD-1/PD-L1 信号通路, 能够激活其他信号通路或上调替代性的免疫检查点, 抑制 T 细胞活化和抗肿瘤免疫反应, 最终导致 HPD 的发生。

### 2.4 调节性 T 细胞的扩增

调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 是具有免疫抑制功能的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群, 在抗肿瘤免疫反应中发挥着负性调节作用。研究显示, 接受 Nivolumab 治疗后出现 HPD 的晚期胃癌患者, 伴有 Foxp3<sup>+</sup>Tregs 快速扩增。在体外及小鼠模型中也验证了此研究结果, 有力地支持了 Tregs 在胃癌 HPD 中的作用<sup>[25]</sup>。在 ATLL 研究中发现, 接受 Nivolumab 治

疗后出现 HPD 患者, 快速扩增的 ATLL 细胞表达肿瘤浸润 Tregs 基因<sup>[14]</sup>。一项前瞻性研究也证实, 免疫治疗后发生 HPD 患者的 Tregs 和耗竭性 T 细胞升高, 而效应 T 细胞减少<sup>[26]</sup>。研究表明, 免疫治疗会破坏机体免疫水平与肿瘤水平之间的平衡, 导致 Tregs 数量增加, 进而抑制效应 T 细胞的增殖与活化, 促进肿瘤免疫逃逸。

### 2.5 异常炎症反应

炎症与肿瘤的发生、增殖和转移等相关, 并可介导机体的免疫耐受。研究发现, 在前列腺癌和晚期恶性黑色素瘤患者中, 免疫治疗可诱导辅助性 T 细胞 1 (T helper cells 1, Th1) 和 Th17 介导的炎症反应, 使 IFN- $\gamma$ 、IL-6 和 IL-17 等细胞因子分泌增加<sup>[27]</sup>。研究显示, 耗竭中性粒细胞和阻断 IL-6 可增强抗肿瘤免疫反应<sup>[28]</sup>。IL-17 可通过调节细胞增殖、介导免疫耐受, 促进肿瘤发展<sup>[29]</sup>。IFN- $\gamma$  可通过激活 JAK/STAT/IRF1 信号通路, 上调 PD-L1 表达, 增强免疫抑制作用<sup>[30]</sup>。此外, IFN- $\gamma$  还可通过增加肿瘤微环境中的血管生成和上调免疫抑制细胞因子, 促进肿瘤发生和发展<sup>[31]</sup>。

## 3 HPD 临床相关因素和分子生物学特征

HPD 患者病情进展迅速, 生存质量下降, 生存时间缩短。在精准医学的时代背景下, 为减少恶性肿瘤免疫治疗中 HPD 的出现, 明确预测 HPD 的临床相关因素及分子生物学特征至关重要。

### 3.1 HPD 临床相关因素

#### 3.1.1 年龄和性别

Charniat 等<sup>[4]</sup>认为老年 ( $\geq 65$  岁) 是免疫治疗后发生 HPD 的风险因素之一。衰老对免疫功能的影响以及年龄相关性免疫功能不全 (age-related immune dysfunction, ARID) 可能会导致 HPD 的发生。Kanjapan 等<sup>[32]</sup>对 182 例不同类型的肿瘤患者进行研究, 接受免疫治疗后出现 HPD 患者中, 女性比例为 85%; 而非 HPD 患者中, 女性比例为 43%, 差异具有统计学意义 ( $P=0.01$ )。据此认为, 女性是 HPD 的好发人群。

#### 3.1.2 乳酸脱氢酶浓度

多项研究表明, 血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平升高与免疫治疗中 HPD 的发

生显著性相关<sup>[5,15,33]</sup>。血清的高水平 LDH 表明组织缺氧和酸性微环境,可能会降低 TILs 和自然杀伤细胞的功能<sup>[34]</sup>。此外,肿瘤微环境的改变能够改变药物的特异性和亲和力,酸性肿瘤微环境可能降低 ICI 的疗效<sup>[35]</sup>。

### 3.1.3 体力状态评分

体力状态(performance status,PS)评分是 HPD 发生的预测因素。在 OAK III 期临床研究中,免疫治疗组内分析显示,PS 评分与快速进展显著性相关<sup>[7]</sup>。在晚期胃癌患者中,基线时伴有较差 PS 评分的患者在接受免疫治疗后更易出现 HPD,这可能与 PS 差的患者对治疗耐受能力差有关<sup>[15]</sup>。

### 3.1.4 复发与转移

研究发现,接受免疫治疗后出现 HPD 病例,几乎均发生在至少有局部复发的患者中,局部复发患者比无局部复发患者更易发生 HPD (50.00% vs 6.25%)<sup>[10]</sup>。另有多项研究表明,基线时病灶转移个数与 HPD 的发生显著性相关<sup>[6-7]</sup>。

### 3.1.5 其他因素

陈诗韵等<sup>[36]</sup>研究发现,在胰腺癌患者中 CA199 对 HPD 的发生有预示作用。此外,肿瘤转移负荷重、免疫治疗前放射治疗、中性粒细胞与淋巴细胞之比 $\geq 4$ 可作为 HPD 预测指标<sup>[6,10,33]</sup>,但相关研究并未得到广泛的验证,仍需前瞻性的临床研究进一步证实。

## 3.2 分子生物学标志物

### 3.2.1 *RAD54L* 突变

*RAD54L* 基因位于 1p32 染色体上,其编码产物是 DEAD 样螺旋酶超家族的成员,参与 DNA 双链断裂的同源重组修复。最近一项回顾性研究探讨了接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者的不同疾病进展模式与基因组改变关系,结果显示,出现 HPD 患者的 *RAD54L* 突变频率显著性高于未出现 HPD 患者<sup>[37]</sup>。然而,该研究样本量相对较小,*RAD54L* 突变与 HPD 之间的联系及其作用机制仍需进一步研究。

### 3.2.2 *MDM2/MDM4* 扩增

ICIs 可通过 JAK/STAT 信号通路,诱导 MDM2 表达,MDM2 能够抑制 p53 的反式激活,促进肿瘤生长<sup>[38]</sup>。Kato 等<sup>[9]</sup>通过二代测序技术研究 HPD 与基因组改变之间的关系,发现 *MDM2* 家族扩增的患者在免疫治疗后可能存在 HPD 风险,6 例 *MDM2* 家族扩增患者中,4 例(67%)出现 HPD。Singavi 等<sup>[39]</sup>研究也证实 *MDM2/MDM4* 扩增与 HPD 发生相关。

### 3.2.3 *EGFR* 基因突变

*EGFR* 基因突变可通过激活下游信号通路,上调 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 蛋白的表达,驱动免疫逃逸<sup>[40]</sup>。Kato 等<sup>[9]</sup>研究显示,10 例 *EGFR* 突变患者中 8 例 TTF $< 2$  个月,2 例出现 HPD;多因素分析显示,*EGFR* 突变与免疫治疗后 HPD 的发生相关。

### 3.2.4 循环肿瘤 DNA 和细胞游离 DNA

循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 作为一种新的肿瘤标志物,在肿瘤的早期诊断、治疗及预后评估等方面发挥着重要的作用。Weiss 等<sup>[41]</sup>通过检测血浆中的细胞游离 DNA (cell free DNA, cfDNA) 对染色体不稳定性进行定量分析,结果显示,染色体不稳定性评分对疾病进展的阳性预测值达 90% 以上,且能够准确地区分 HPD 和假性进展。Zuazo 等<sup>[42]</sup>通过量化免疫治疗前循环衰老 CD4<sup>+</sup>T 细胞的数量,将接受免疫治疗的 NSCLC 患者分为应答者和非应答者(包括 HPD),其特异度为 100%,敏感度为 75%。因此,基于液体活检的技术有望成为适用于临床的一种可靠的疾病分层和追踪方法。

### 3.2.5 其他分子生物学标志物

研究显示,仅在 HPD 患者中发现 *STK11* 和 *KRAS* 同时突变,*STK11* 和 *KRAS* 双突变被认为是预测 HPD 的生物标志物<sup>[33]</sup>。另有研究发现,位于 11q13 位点的相关基因变异、微卫星不稳定性、耗竭 T 细胞亚型比例增高、效应 T 细胞/记忆 T 细胞比例下降等可能有助于预测 HPD 的发生<sup>[6,9,39]</sup>。

## 4 总结与展望

HPD 是近年来提出的一种全新的肿瘤进展方式,预后极差,是恶性肿瘤免疫治疗中值得被重视的现象。目前,HPD 尚缺乏统一诊断标准。基于当前免疫治疗反应评估标准,对 HPD 提出更为精准且统一的定义,在未来的 HPD 研究中十分重要。

越来越多的研究证实 HPD 现象,但对于 HPD 的发生机制知之甚少。通过对 HPD 患者的活检标本进行免疫表型或基因组分析,可能有助于阐明 HPD 发生的分子机制,为解决 HPD 提供新思路;此外,进行大规模的前瞻性、随机、对照临床研究,探索 HPD 的发生机制,是深入了解 HPD 必不可少的环节。

免疫调控机制错综复杂,目前尚无能够准确地

预测 HPD 发生的生物标志物。基于二代测序技术的肿瘤微环境检测和液体活检技术能在一定程度上弥补影像学检查的不足,实现 HPD 动态监测,进一步探索更为可靠的生物标志物,早期准确地识别出 HPD 患者,实现精准治疗至关重要。在治疗前进行 HPD 预测,可能降低 HPD 的发生率;在治疗早期,对具有发生 HPD 高危因素的患者进行严密监测,及时转换治疗方式,可能减轻 HPD 的潜在危害;对于发生 HPD 的患者,通过与其他 ICIs、放疗、化疗、靶向治疗和靶向自噬等治疗方式联合,可能发挥协同抗肿瘤作用,成为解决 HPD 的可靠方法。目前多种联合治疗方案的临床研究正在探索中,期待这些研究结果为临床治疗带来新的希望。

### 参考文献:

- [1] Dummer R, Ascierto PA, Nathan P, et al. Rationale for immune checkpoint inhibitors plus targeted therapy in metastatic melanoma: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(12): 1957–1966.
- [2] Paver EC, Cooper WA, Colebatch AJ, et al. Programmed death ligand-1(PD-L1) as a predictive marker for immunotherapy in solid tumours: a guide to immunohistochemistry implementation and interpretation[J]. *Pathology*, 2021, 53(2): 141–156.
- [3] Xue Y, Gao S, Gou J, et al. Platinum-based chemotherapy in combination with PD-1/PD-L1 inhibitors: preclinical and clinical studies and mechanism of action[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(2): 187–203.
- [4] Champiat S, Derclé 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.
- [5] Kim CG, Kim KH, Pyo KH, et al. Hyperprogressive disease during PD-1/PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(7): 1104–1113.
- [6] 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.
- [7] Gandara D, Reck M, Moro-Sibilot D, et al. Fast progression in non-small cell lung cancer: results from the randomized phase III OAK study evaluating second-line atezolizumab versus docetaxel[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e001882.
- [8] Mellema WW, Burgers SA, Smit EF. Tumor flare after start of RAF inhibition in KRAS mutated NSCLC: a case report [J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(2): 201–203.
- [9] 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(15): 4242–4250.
- [10] Saada-Bouazid 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.
- [11] Lo Russo G, Moro M, Sommariva M, et al. Antibody-Fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 989–999.
- [12] Kaiser J. Cancer immunotherapy may have a dark side[J]. *Science*, 2019, 363(6434): 1377.
- [13] Ratner L, Waldmann TA, 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.
- [14] Rauch DA, Conlon K, Janakiram M, et al. Rapid progression of adult T-cell leukemia/lymphoma as tumor-infiltrating Tregs after PD-1 blockade[J]. *Blood*, 2019, 134(17): 1406–1414.
- [15] 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.
- [16] Forschner A, Hilke FJ, Bonzheim I, et al. MDM2, MDM4 and EGFR amplifications and hyperprogression in metastatic acral and mucosal melanoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 540.
- [17] Gandara DR, Reck M, Morris S, et al. LBA1Fast progression in patients treated with a checkpoint inhibitor(CPI) vs chemotherapy in OAK, a phase III trial of atezolizumab (atezo) vs docetaxel(DOC) in 2L+ NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 10): X39–X43.
- [18] Abbar B, De Castelbajac V, Gougis P, et al. Definitions, outcomes, and management of hyperprogression in patients with non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Lung Cancer*, 2021, 152: 109–118.
- [19] Stein RG, Ebert S, Schlahs L, et al. Cognate nonlytic interactions between CD8(+) T cells and breast cancer cells induce cancer stem cell-like properties[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(7): 1507–1519.

- [20] Okeya K, Kawagishi Y, Muranaka E, et al. Hyperprogressive disease in lung cancer with transformation of adenocarcinoma to small-cell carcinoma during pembrolizumab therapy[J]. *Intern Med*, 2019, 58(22): 3295–3298.
- [21] Koyama S, Akbay EA, Li YY, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10501.
- [22] Huang RY, Francois A, Mcgray AR, 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]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(1): e1249561.
- [23] Xiong D, Wang Y, Singavi AK, et al. Immunogenomic landscape contributes to hyperprogressive disease after anti-PD-1 immunotherapy for cancer[J]. *iScience*, 2018, 9: 258–277.
- [24] Wang J, Sanmamed MF, Datar I, et al. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3[J]. *Cell*, 2019, 176(1–2): 334–347, e12.
- [25] Kamada T, Togashi Y, Tay C, et al. PD-1(+) regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(20): 9999–10008.
- [26] Klemen ND, Hwang S, Bradic M, et al. Long term follow-up and patterns of response, progression and hyperprogression in patients after PD-1 blockade in advanced sarcoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 939–947.
- [27] Li Q, Ngo PT, Egilmez NK. Anti-PD-1 antibody-mediated activation of type 17 T-cells undermines checkpoint blockade therapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(6): 1789–1796.
- [28] Akbay EA, Koyama S, Liu Y, et al. Interleukin-17A promotes lung tumor progression through neutrophil attraction to tumor sites and mediating resistance to PD-1 blockade [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(8): 1268–1279.
- [29] Fabre J, Giustiniani J, Garbar C, et al. Targeting the tumor microenvironment: the protumor effects of IL-17 related to cancer type[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1433.
- [30] Lamberti G, Sisi M, Andrini E, et al. The mechanisms of PD-L1 regulation in non-small-cell lung cancer (NSCLC): which are the involved players?[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3129.
- [31] Kobelt D, Zhang C, Clayton-Lucey IA, et al. Pro-inflammatory TNF-alpha and IFN-gamma promote tumor growth and metastasis via induction of MACC1[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 980.
- [32] Kanjanapan Y, Day D, Wang L, et al. Hyperprogressive disease in early-phase immunotherapy trials: clinical predictors and association with immune-related toxicities[J]. *Cancer*, 2019, 125(8): 1341–1349.
- [33] Kim Y, Kim CH, Lee HY, et al. Comprehensive clinical and genetic characterization of hyperprogression based on volumetry in advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitor[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(9): 1608–1618.
- [34] Renner K, Bruss C, Schnell A, et al. Restricting glycolysis preserves T cell effector functions and augments checkpoint therapy[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(1): 135–150, e9.
- [35] Pilon-Thomas S, Kodumudi KN, El-Kenawi AE, et al. Neutralization of tumor acidity improves antitumor responses to immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1381–1390.
- [36] 陈诗韵, 千年松, 闫欢, 等. PD-1 抑制剂治疗消化系统恶性肿瘤后超进展发生率及影响因素分析[J]. *解放军医学院学报*, 2021, 42(1): 1–6.  
Chen SY, Qian NS, Yan H, et al. Incidence and risk factors of hyperprogressive disease caused by PD-1 inhibitors for treatment of digestive system malignancies[J]. *Academic Journal of Chinese PLA Medical School*, 2021, 42(1): 1–6.
- [37] Li J, Xiang C, Wang Y, et al. The genomic characteristics of different progression patterns in advanced non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9): 779.
- [38] Sahin I, Zhang S, Navaraj A, et al. AMG-232 sensitizes high MDM2-expressing tumor cells to T-cell-mediated killing[J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6: 57.
- [39] Singavi AK, Menon S, Kilari D, et al. 1140PDPredictive biomarkers for hyper-progression(HP) in response to immune checkpoint inhibitors(ICI)– analysis of somatic alterations (SAs)[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 5): V405.
- [40] Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, 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.
- [41] Weiss GJ, Beck J, Braun DP, et al. Tumor cell-free DNA copy number instability predicts therapeutic response to immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5074–5081.
- [42] Zuazo M, Arasanz H, Gato-Caas M, et al. Pre-treatment CD4 senescent T cells accurately predicts lack of response to PD-L1/PD-1 immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer and correlates with risk of hyperprogression-science direct [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 8): VIII15.