

• 临床经验与技术交流 •

免疫检测点抑制剂治疗后“超进展”的晚期肺腺癌患者 2 例及文献复习*

葛俊, 郑敏, 田雨可, 李娟[△]

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 肿瘤内科

[摘要] 目的: 免疫检测点抑制剂治疗在多种肿瘤中都表现出了很好的疗效。然而, 约 10% 的患者在治疗中出现肿瘤加速生长的情况, 临床上将其称为超进展。对于在接受免疫检测点抑制剂治疗中发生“超进展”的非小细胞肺癌患者来说, 仍然需要对其临床病理特征进行更多的研究。方法: 我们报导 2 例分别使用帕博利珠单抗和阿特珠单抗二线治疗的晚期肺腺癌患者。这两例患者均在治疗后出现肿瘤快速进展, 根据目前的诊断标准评价为“超进展”。另外, 我们通过复习相关文献, 探讨“超进展”的定义、风险因素及患者预后。结果: 本文中报导的 2 例“超进展”的患者具有相应的临床特点, 但与既往研究中所报导的不完全一致。结论: 在接受免疫检测点抑制剂治疗后发生的“超进展”现象具有复杂性, 研究“超进展”相关的临床病理特征很有必要。

[关键词] 超进展; 免疫检测点抑制剂; 非小细胞肺癌; 帕博利珠单抗; 阿特珠单抗

[中图分类号] R734.2; R730.51 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.04.010

引文格式: Ge J, Zheng M, Tian YK, et al. Hyper-progressive disease in patients with advanced lung adenocarcinoma on immune checkpoint inhibitor therapy: A report of two cases and literature review [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(4): 346-351. [葛俊, 郑敏, 田雨可, 等. 免疫检测点抑制剂治疗后“超进展”的晚期肺腺癌患者 2 例及文献复习[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(4): 346-351.]

Hyper-Progressive Disease in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma on Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: A Report of Two Cases and Literature Review

Ge Jun, Zheng Min, Tian Yuke, Li Juan

Department of Medical Oncology, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Li Juan, E-mail: dr.lijuan@hotmail.com

This study was supported by CSCO-Xinda Cancer Immunotherapy Research Fund (NO. 2015NJMUZD038) and by grants from Science and Technology Department of Sichuan Province (NO. 2019YJ0583).

[Abstract] Immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy has great efficacy in treating multiple cancers. However, about 10% of patients experience accelerated disease progression, defined as hyper-progressive disease (HPD). Besides, the characteristics of HPD in patients with non-small-cell lung cancer remain to be described. **Methods:** We report two cases with advanced lung adenocarcinoma suffering from rapid disease progression, defined as HPD by existing standards. The two patients were respectively treated by pembrolizumab and atezolizumab as a second-line treatment. We also reviewed related literatures to discuss the definition, risk factors, and prognosis of HPD. **Results:** These two cases of lung adenocarcinoma with HPD had some characteristics, but not very consistent with that described in previously studies. **Conclusion:** It reflected the potential complexity of this phenomenon and the necessity to study the characteristics of patients who are administered ICIs.

[Key words] Hyper-progressive disease; Immune checkpoint inhibitor; Non-small-cell lung cancer;

[收稿日期] 2020-02-10 **[修回日期]** 2020-04-06

[基金项目] * 希思科-信达肿瘤免疫治疗研究基金(编号: Y-XD2019-201); 四川省科技厅基金(编号: 2019YJ0583)

[通讯作者] [△]李娟, E-mail: dr.lijuan@hotmail.com

肺癌是世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1-2]。近年来,肺癌在中国人群中展现出了发病率上升的趋势,对国民健康构成了极大的威胁。新诊断的肺癌患者中,80%以上是非小细胞肺癌(Non-small-cell lung cancer, NSCLC),且大部分患者是晚期^[3-4]。免疫检测点抑制剂已在多种肿瘤中被证实具有改善总生存的作用。多种抗程序死亡蛋白 1(programmed death protein 1, PD-1)或其配体 PD-L1 的抗体药物已经被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 NSCLC^[5-16]。然而,PD-1 或 PD-L1 抗体单药治疗的客观缓解率仅仅 10%~30%^[11,17]。值得注意的是,约 10% 的患者在治疗中表现出肿瘤加速生长的情况,临床上将其称为超进展(hyper-progressive disease, HPD)。这一现象说明,少部分患者接受免疫检测点抑制剂治疗不仅不能获益,甚至可能缩短其生存时间^[18-20]。但是目前关于 HPD 的报导基本都来自于外文文献。国内肿瘤医生仍然需要对中国人群中的这一现象及患者的临床病理特征进行更多的研究。因此,本文希望通过报导两例在免疫检测点抑制剂治疗后发生 HPD 的 NSCLC 患者,增强肿瘤医生对于 HPD 现象的认识。

1 临床资料

本研究包含 2 例晚期肺腺癌患者。患者甲,男性,50 岁,因“腰背痛 1 年”首次入院,有 30 年吸烟史。完善颅脑及颈部增强 MRI、胸腹部增强 CT 提示:左肺下叶肿瘤、颈 7 椎体、腰 2~5 椎体、胸骨柄及双侧多根肋骨、骨盆转移。腰 3 椎体软组织穿刺活检后行免疫组化提示肺腺癌,肿瘤细胞 PD-L1(90% 阳性, Ventana SP142 试剂盒)、ALK-V(D5F3, -)、ROS-1(-)。采用石蜡切片行二代基因测序提示:未检测到 EGFR 敏感突变;肿瘤突变负荷检测结果:2.54 个突变/Mb(Low)。患者于 2018 年 1 月 15 日起行颈椎、肋骨、腰椎转移灶放疗(30Gy/10f),2018 年 1 至 7 月行 6 周期培美曲塞+顺铂方案化疗及 3 周期培美曲塞单药维持化疗。2018 年 8 月 19 日复查 CT 提示:隆突下淋巴结、左锁骨上淋巴结较前明显增大,多处骨转移灶较前明显。疗效评估为 PD。遂于 2018 年 9 月 12 日开始针对隆突下淋巴结放疗(2.4Gy/f,计划照射 25 次,实际完成 10 次)。为缓解癌性骨痛及左锁骨上转移淋巴结压迫,患者于 2018 年 9 月 20 日行右半骨盆转移灶放疗(45Gy/15f),于 2018 年 9 月 26 日行左侧锁骨上淋巴结放疗(30Gy/10f)。

患者一线治疗后进展,一般情况良好, ECOG PS 评分 1 分,于 2018 年 9 月 27 日起使用帕博利珠单抗(pembrolizumab)治疗 3 次(200 mg,每 21 天 1 次)。2018 年 11 月 26 日复查颅脑、颈胸腰椎增强 MRI,与旧片对比:1. 双侧大脑及左侧小脑半球多发转移瘤,较大者位于右顶叶,较前新增(图 1a, b); 2. 颈胸腰骶椎及部分附件骨质破坏,较前明显增多。颈胸部 CT 平扫,与旧片对比:1. 左肺下叶外基底段小结节影,同前相似;2. 左锁骨上及左颈部稍大及增大淋巴结(图 1c, d),隆突下淋巴结较前缩小(图 1e, f);3. 肝内多发低密度结节影,考虑转移(图 1g, h)。根据实体瘤免疫治疗疗效评估标准(iRECIST),疗效评估为:疾病进展。因患者临床情况未出现恶化,暂评估为:待证实的疾病进展。

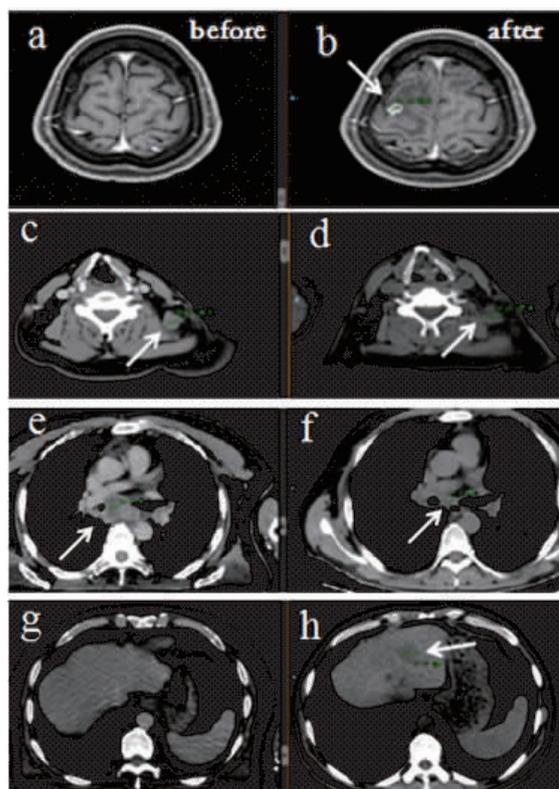


图 1 患者在帕博利珠单抗治疗前(左)及 3 周期治疗后(右)的 CT 图像

Figure 1. Computed Tomography Images of the Patient before (Left) and after (Right) 3 Cycles of Pembrolizumab Treatment (White Arrows Indicate the Lesions)

a: No intracranial metastasis was detected; b: Intracranial metastasis was detected; c-d: Supraclavicular lymph-node metastasis; e-f: Subcarinal lymph node metastasis; g: No liver metastasis was detected; h: Liver metastasis was detected.

患者二线治疗后进展,一般情况良好, ECOG PS 评分 1 分,于 2018 年 12 月 4 日行“紫杉醇+卡铂”化疗一周期,于 2018 年 12 月 13 日至 27 日行头部

放疗(30Gy/10f)。此后患者一般情况不断恶化,2019年2月9日因“乏力、意识障碍伴皮肤巩膜黄染”入重症监护室,急诊CT提示:左肺结节;纵隔内、双颈部(图2a)、锁骨上多个增大淋巴结,多系转移;全身多发骨转移;肝内多发占位,肝左右叶交界区可见范围约12cm×8cm较大占位病变(图2b),肝右叶可见大小约4cm×4cm占位病变(图2c)。患者因全身多器官功能衰竭,于2019年2月14日死亡。该患者使用帕博利珠单抗治疗的PFS为2个月,OS为4.6个月。

患者乙,男性,65岁,主因“右侧胸壁疼痛”首次入院,45年吸烟史。2019年8月全身骨扫描提示:右侧约第8后肋、骶骨代谢增高灶。2019年8月6日我院胸腹部CT:1.左肺下叶肿块;双肺多发结节影,部分多系转移;2.左肺门、纵隔多个增大淋巴结转移;3.右侧第7后肋骨质破坏;4.左侧肾上腺转移。头部增强MRI未见肿瘤转移。左下肺叶占位穿刺活检后病理诊断:左肺腺癌(未行PD-L1检测)。采用石蜡切片行基因检测(ARMS法)提示:未检测到EGFR基因敏感突变;未检测到ALK-EMLA融合基因突变、ROS-1融合基因突变。患者于2019年8至9月行2周期培美曲塞+顺铂方案化疗后拒绝继续化疗。2019年11月12日颈胸腹增强CT,与2019年8月14日旧片对比:左肺下叶不规则软组织肿块,较前稍缩小;双肺多发结节影,部分增大,部分新增,转移可能性大;左肺门、纵隔多个增大淋巴结,右侧第7后肋骨质破坏,较前相似;双侧肾上腺肿块,均较前明显增大。

患者一线治疗后病情进展,一般情况良好,ECOG PS评分1分,于2019年11月15日、2019年12月5日予以阿特珠单抗(atenzolizumab)治疗2次,2019年12月25日复查颈胸腹CT提示:左肺下叶不规则软组织肿块,较前稍增大(图3a-b);双肺散在结节影,较前增多、增大;左肺门、纵隔多个小及增大淋巴结,部分较前稍增大(图3c-d);右侧第7后肋骨质破坏伴软组织增厚影,较前明显;双侧肾上腺肿块占位,均较前明显增大(图3e-f);约T3~4椎体棘突及左旁见不均软组织肿块,较前新增,考虑转移。疗效评定为:疾病进展。

患者二线治疗后病情进展,一般情况恶化,ECOG PS评分2分,于2019年12月27日行1周期白蛋白结合型紫杉醇+顺铂化疗后予以对症支持治疗,未行进一步抗肿瘤治疗。2020年2月5日复查CT提示肿瘤较前增大。该患者使用阿特珠单抗治

疗的PFS为1.5个月。

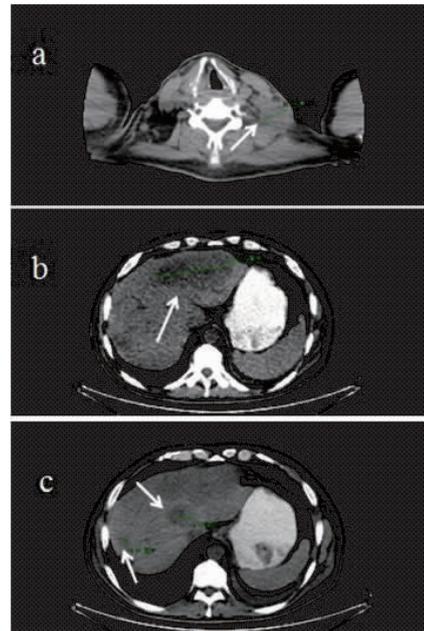


图2 患者在末次使用帕博利珠单抗治疗后2+月的CT图像

Figure 2. Computed Tomography Images of the Patient (over 2 Months after the Last Pembrolizumab Treatment, White Arrows Indicate the Lesions)

a: Supraclavicular lymph-node metastasis; b: A massive tumor in liver; c: Multiple liver metastases.

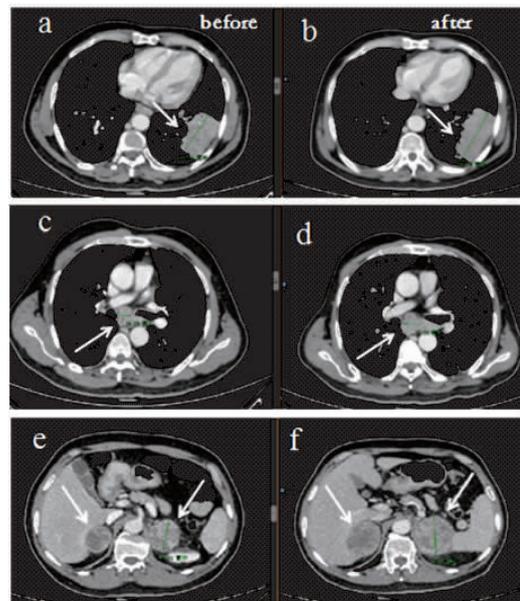


图3 患者在阿特珠单抗治疗前(左)及2周期治疗后(右)的CT图像

Figure 3. Computed Tomography Images of the Patient before (Left) and after (Right) 2 Cycles of Atezolizumab Treatment (White Arrows Indicate the Lesions)

a-b: Tumor in the left lung; c-d: Subcarinal lymph node metastasis; e-f: Bilateral adrenal metastasis.

为了对患者的疾病进展进行量化,我们参考相关文献中提供的方法,参考实体瘤评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1)对患者的肿瘤生长率(tumor growth rate, TGR)进行评估。在该研究中,若免疫治疗后和免疫治疗前的 TGR 比值 ≥ 2 ,则被定义为 HPD^[9]。TGR 按以下公式计算: $TGR = 100 \left[\text{EXP} \left(\frac{3 \log(D_t/D_0)}{t} \right) - 1 \right]$ 。其中 EXP 代表自然指数 e, D 代表靶病灶直径之和, t 代表时间间隔(月)。

本研究中,我们将新发的可测量病灶也纳入评估。患者甲在免疫治疗前 3 个月和免疫治疗后 2.2 个月期间的靶病灶长径(淋巴结以短径计算)之和分别增长 63% 和 146%。治疗前肿瘤生长率(tumor growth rate-0, TGR-0)和治疗后肿瘤生长率(tumor growth rate-1, TGR-1)分别为 23.3 和 70.4, TGR-1 和 TGR-0 的比值为 3.02, 疗效判定为 HPD。患者乙在免疫治疗前 2.9 个月和免疫治疗后 1.4 个月期间的靶病灶长径(淋巴结以短径计算)之和分别增长 12% 和 38%, TGR-0 和 TGR-1 分别为 5.2 和 34.1, TGR-1 和 TGR-0 的比值为 6.26, 疗效判定为 HPD。

2 讨论

虽然 HPD 的概念已经被很多肿瘤医生广泛认同,但是它的定义仍然存在一定的争议。Champtiat 等^[18]分析 131 例接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的实体瘤患者的研究中,发现约 9% 的患者存在肿瘤加速生长的情况,并将免疫治疗后和免疫治疗前的肿瘤生长率比值 ≥ 2 定义为 HPD。这一定义被大多数肿瘤医生所接受。然而, Kato 等^[19]人则定义 HPD 至少需要包含 3 方面的内容:治疗失败的时间在 2 个月之内,肿瘤负荷增长大于 50% 以及肿瘤增长速率大于治疗前的 2 倍。无论如何,HPD 都体现了与治疗前相比,肿瘤加速生长的趋势。但是,这些评估方法大多都是基于 RECIST 标准,纳入的是基线可测量的靶病灶进行评估,可能会低估了以新发病灶这种形式出现的肿瘤快速进展。因此,正如本文中的患者甲一样,由于免疫治疗前对部分病灶进行了放疗,虽然放疗部位的肿瘤较前缩小(图 1e-f),但疾病进展的主要形式为多发的新病灶。采用传统的 RECIST 标准不能评价为 HPD,但采用免疫治疗疗效评估的实体瘤免疫疗效评价标准,将新发的可测量病灶纳入计算则让评估结果更加准确^[21-22]。另外,虽然部分研究也证实了有少数患者在免疫检测点抑制剂治疗中存在假性进展^[23-24],但是假性进展

的患者临床症状稳定,肿瘤增大后再次缩小。而本研究中两例患者在再次评估时均提示肿瘤进一步增大,对免疫治疗后的治疗仍然无效,且患者一般情况不断恶化,也佐证了 HPD 的疗效评估是恰当的。

近年来,许多研究揭示了与 HPD 可能相关的一些机制或危险因素。大量基础研究发现抗 PD-1/PD-L1 单抗耐药及发生 HPD 的机制可能包括:1) 阻断 PD-1/PD-L1 在功能上激发调节性 T 细胞,进而产生免疫抑制性肿瘤微环境;2) 阻断 PD-1/PD-L1 代偿性上调其余免疫检查点信号,从而导致 T 细胞耗竭增加;3) 阻断 PD-1/PD-L1 影响免疫抑制细胞亚群富集,比如影响到 M2 巨噬细胞、树突状细胞和骨髓源性抑制细胞亚群的比例;4) 阻断 PD-1/PD-L1 触发失控性炎症反应,导致肿瘤细胞免疫逃逸和肿瘤加速生长;5) 阻断 PD-1/PD-L1 后激活某些信号通路,促进肿瘤细胞存活和增殖^[25-31]。在临床研究方面, Champiat 等^[18]的研究认为年龄 > 65 岁与发生 HPD 存在较强的相关性,但是 Kato 等^[19]的研究则没有观察到这一现象。Ferrara 等^[32]的研究报道了 HPD 发生率为 13.8%,且多因素分析显示 > 2 个部位转移的患者 HPD 发生率更高(62.5% vs 42.6%, $P = 0.006$)。本研究中,两例患者均有多个部位转移,但 Champiat 等人的研究却未得出同样结论。Okan Cakir 等^[33]的研究发现 *MDM2/4* 和 *EGFR* 基因突变与 HPD 的发生存在明显的相关性,而本研究中的两例患者,均未证实存在 *MDM2/4* 和 *EGFR* 基因突变。Adderley 等^[34]总结了 *TP53* 基因和 *KRAS* 基因的突变状态,发现 *TP53* 和 *KRAS* 这两个基因对 PD-L1 的表达、免疫系统 T 细胞的浸润、肿瘤免疫原性的增强具有显著影响,预示着 PD-1/PD-L1 抗体可能具有较好的疗效。以 KEYNOTE189 为代表的多项研究均提示 PD-L1 表达水平大于 50%,可能意味着免疫治疗疗效更好^[35]。然而,本研究中第一例患者是年仅 50 岁的中年男性,PD-L1 阳性率高达 90%,同时具有 *KRAS* 基因突变,仍然在免疫治疗后出现 HPD。由于目前报导的 HPD 的患者总量仍然较少,虽然观察到 HPD 患者的总生存有缩短的趋势,但结果并不完全一致。在前述 Champiat 等人的研究中,与未发生 HPD 的患者相比,HPD 患者的中位总生存明显缩短(分别为 4.6 个月和 7.6 个月, $P < 0.05$)。在 Saada-Bouid 等^[20]的研究中,HPD 患者的中位总生存比未发生 HPD 的患者更短(分别为 6.1 个月和 8.1 个月),但数据差异无统计学意义。因此,考虑到既往关于 HPD 的回顾

性研究的样本量都比较小,这类患者的临床病理特征、发生机制及相关的分子标记物都还需要进一步研究来证实^[36]。

在临床实践中,患者可能会接受到抗 PD-1/PD-L1 抗体单药治疗或者抗 PD-1/PD-L1 抗体联合不同方案的化疗药物、抗血管生成药物等。由于人体免疫系统是一个非常复杂且精细化的系统,化疗在诱导免疫原性细胞死亡、释放免疫刺激因子、启动抗原递呈和激活免疫应答的同时,也可能导致免疫系统损伤。因此,在接受免疫检测点抑制剂治疗的患者中,合并用药对患者的肿瘤缓解或进展(包括 HPD 的发生)究竟有着怎样的影响,其机制也需要进一步研究^[37]。

3 结 论

综上所述,HPD 是近年来在肿瘤治疗中提出的一个新的概念,在大量接受抗 PD-1/PD-L1 抗体的患者中被广泛报导。由于人体免疫系统是一个非常复杂且精细化的系统,而肿瘤患者间存在个体差异并且治疗中合并用药也可能存在差异,因此研究 HPD 的危险因素和发生机制非常困难。另外,关于药物与药物之间或者药物与机体之间的相互作用机制,以及如何个体化选择有效率高的联合治疗方案来提高抗肿瘤免疫治疗的疗效并减少 HPD 的发生率,都需要进一步探索。除此之外,肿瘤医生还需要更多大样本的临床研究来增强对于 HPD 现象的认识。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: A review [J]. JAMA,

2019, 322(8):764-774.

- [2] Gansler T, Ganz PA, Grant M, et al. Sixty years of CA: a cancer journal for clinicians [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(6):345-350.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [4] Dai J, Lv J, Zhu M, et al. Identification of risk loci and a polygenic risk score for lung cancer: A large-scale prospective cohort study in Chinese populations [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(10):881-891.
- [5] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(21):2018-2028.
- [6] Shukuya T, Mori K, Amann JM, et al. Relationship between overall survival and response or progression-free survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 antibodies [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(11):1927-1939.
- [7] Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(22):2078-2092.
- [8] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1 expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2019, 393(10183):1819-1830.
- [9] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(21):2040-2051.
- [10] Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, et al. 24-Month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: Pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(1):124-129.
- [11] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016, 387(10027):1540-1550.
- [12] Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases [J]. Ann Oncol, 2018, 29(4):959-965.
- [13] Hellmann MD, Ciuleanu TE, 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.
- [14] Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate 078 randomized phase III clinical trial [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(5):867-875.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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(17) :1627-1639.
- [18] Champiat S, Derle 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.
- [19] 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.
- [20] Saada-Bouzd 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.
- [21] 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.
- [22] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3) :e143-e152.
- [23] Onesti CE, Freres P, Jerusalem G. Atypical patterns of response to immune checkpoint inhibitors: Interpreting pseudoprogression and hyperprogression in decision making for patients' treatment [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(1) :35-38.
- [24] Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 58 :125-135.
- [25] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy [J]. *Cell*, 2017, 168(4) :707-723.
- [26] Syn NL, Teng MWL, Mok TSK, et al. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12) :e731-e741.
- [27] 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.
- [28] Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(1) :9-16.
- [29] Ribas A. Adaptive immune resistance: How cancer protects from immune attack [J]. *Cancer discovery*, 2015, 5(9) :915-919.
- [30] Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9) :819-829.
- [31] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: From immunosurveillance to tumor escape [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11) :991-998.
- [32] 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.
- [33] Okan Cakir M, Kirca O, Gunduz S, et al. Hyperprogression after immunotherapy: A comprehensive review [J]. *J BUON*, 2019, 24(6) :2232-2241.
- [34] Adderley H, Blackhall FH, Lindsay CR. Lindsay, KRAS-mutant non-small cell lung cancer: Converging small molecules and immune checkpoint inhibition [J]. *EBioMedicine*, 2019, 41 :711-716.
- [35] Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22) :2078-2092.
- [36] Song Y, Li Z, Xue W, et al. Predictive biomarkers for PD-1 and PD-L1 immune checkpoint blockade therapy [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(6) :515-529.
- [37] Galluzzi L, Buque A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6) :690-714.