·综　　述·

肿瘤免疫治疗中超进展性疾病的研究现况

桂子宸，丁则阳，张必翔
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心，湖北 武汉 430030

［摘要］ 免疫检查点抑制剂的临床应用显著改善了肿瘤治疗效果，但其诱发的超进展性疾病已成为影响病人预后的关键问题。该文系统综述了超进展性疾病的研究进展，重点探讨其定义争议、潜在机制及临床管理策略。目前超进展性疾病诊断缺乏统一标准，基于肿瘤生长动力学和影像学特征的评估体系存在显著异质性，导致不同研究中发生率差异达 4.8%～37.3%。分子机制研究揭示，超进展性疾病的发生与致癌通路异常、免疫微环境重塑及细胞因子失衡等多因素交互作用密切相关。该文提出建立多维度预测模型（整合临床特征、基因组标志物及影像组学），并探索靶向干预策略以优化免疫治疗决策。

［关键词］ 肿瘤免疫治疗；超进展性疾病；肿瘤微环境
［中图分类号］R730　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.02.013

Hyperprogressive disease induced by immune checkpoint inhibitors: mechanisms and clinical implications

Gui Zichen, Ding Zeyang, Zhang Bixiang
Hepatic Surgery Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, *China*
Corresponding author: Zhang Bixiang, Email: bixiangzhang@163.com

［**Abstract**］ The clinical application of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has significantly improved cancer treatment outcomes, yet ICI-induced hyperprogressive disease (HPD) has become a critical issue affecting the prognosis. This review systematically summarized research advances in HPD, focusing on controversies in its definition, underlying mechanisms, and clinical management strategies. Currently, the absence of unified diagnostic criteria for HPD leads to substantial heterogeneity in evaluation systems based on tumor growth kinetics and imaging characteristics, resulting in incidence variations ranging from 4.8% to 37.3% across studies. Mechanistic investigations revealed that HPD development is closely associated with multifactorial interactions involving oncogenic pathway abnormalities, immune microenvironment remodeling, and cytokine dysregulation. We proposed establishing multidimensional predictive models that integrate clinical features, genomic biomarkers, and radiomics, and exploring targeted intervention strategies to optimize immunotherapy decision-making.

［**Key words**］ Tumor immunotherapy; Hyperprogressive disease; Tumor microenvironment

恶性肿瘤的免疫逃逸机制在其发生发展中起到关键作用。生理状态下，T 细胞通过免疫监视功能识别并清除异常细胞；而肿瘤细胞通过多种途径逃避免疫清除，其中免疫检查点分子如程序性死亡受体 1（programmed death1，PD-1）/程序性死亡受体配体 1（programmed cell death ligand 1，PD-L1）的异常激活尤为重要[1]。这些分子在正常组织中通过负向调控 T 细胞活化防止自身免疫损伤，但在肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）中，肿瘤细胞高表达 PD-L1 等抑制性配体，通过与 T 细胞表面 PD-1 结合触发抑制性信号，导致 T 细胞功能耗竭和抗肿瘤免疫应答失效。

针对此机制开发的免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）通过阻断 PD-1/PD-L1 等通路显著改善了多种晚期肿瘤病人的总生存期和无进展生存期。然而，约 4.8%～37.3% 的病人在接受 ICIs 治疗时出现超进

基金项目：国家自然科学基金（82472970，82273441）；湖北省公共卫生青年拔尖人才项目（第一层次，2022SCZ051）；华中科技大学同济医学院附属同济医院优秀青年基金项目（2020YQ05，24-2KYC13057-05）

作者简介：桂子宸，硕士研究生在读，Email：m202276370@hust.edu.cn
通信作者：张必翔，Email：bixiangzhang@163.com

展性疾病（hyperprogressive disease，HPD）[2-4]，其特征为治疗期间肿瘤体积激增，并伴随生存期显著缩短[5]。这种矛盾现象提示免疫治疗存在复杂的双向调控效应，其机制亟待阐明。

目前HPD研究面临三重挑战：（1）诊断标准尚未统一，基于实体瘤疗效评价标准及其改良版的评估体系存在显著差异；（2）分子机制涉及致癌信号通路异常［鼠双微体基因2（murine double minute 2，*MDM2*）扩增和表皮生长因子（epidermal growth factor receptor，*EGFR*）］与TME免疫抑制微环境重塑的交互作用；（3）缺乏有效的生物标志物指导临床预防策略。本文通过系统解析HPD的评估体系争议、分子调控网络及预测干预策略，旨在为优化免疫治疗决策提供理论依据。

一、HPD的发现历程与评估体系演进

HPD的概念源于临床观察中发现的免疫治疗矛盾效应。在2016年的美国临床肿瘤学会和欧洲肿瘤医学学会的年会上，有学者首次报道了接受PD-1抑制剂治疗的晚期头颈部鳞状细胞癌和非小细胞肺癌病人中出现肿瘤加速进展的现象[6-7]。2017年，Champiat等[5]通过一项涵盖18种实体瘤的回顾性研究（n=218）系统定义了HPD，其总体发生率为9%，而在≥65岁老年病人中发生率升至19%，提示免疫衰老可能参与HPD病理过程。这一发现揭示了免疫治疗的双向调控效应，促使学界重新审视治疗应答评估体系。

尽管HPD已被公认为免疫治疗的重要挑战，但目前尚无统一的诊断标准。现有的研究主要基于实体瘤疗效评价标准及其免疫治疗修订版，通过影像学评估肿瘤体积变化，具体指标包括：肿瘤生长动力学（tumor growth kinetics，TGK），用于分析治疗前后肿瘤生长速率（tumor growth rate，TGR）的变化；肿瘤负荷变化率，用于评估治疗期间的肿瘤体积的变化；部分研究结合治疗失败时间等临床参数增强评估效度。这些多维度指标为HPD研究提供关键数据支撑。

（一）基于TGK的评估方法

TGK评估的核心指标包括：TGR和TGK参数。TGR假设肿瘤以指数方式增长，定义为通过目标病灶最长直径总和计算出的对数标度校正月变化率。相比之下，TGK也反映最长直径总和的月变化率，但未进行对数标度校正。通过获取治疗前影像、基线影像及治疗后复查影像，可分别计算治疗前后TGR（TGRpre和TGRpost）与TGK（TGKpre和TGKpost），进而得到TGR比值（TGRpost/TGRpre）、TGK比值（TGKpost/TGKpre）、TGR差值（ΔTGR=TGRpost－TGRpre），并以此作为判断HPD发生与否的依据。

不同研究团队基于样本异质性和评估侧重点的差异，提出了不同判定标准，具体可参考表1。Champiat等[5]在2017年首次提出，若治疗后TGR相较基线前增加至少2倍（TGR比值≥2），则可定义为HPD。Singavi等[8]在该基础上附加了“免疫治疗后最长直径总和增加超过50%”这一条件，为肿瘤体积变化提供了更多评估维度。Kato等[9]则将治疗失败时间＜2个月纳入定义，提高了筛选快速进展病人的特异性，同时也对基线及随访数据的获取提出了更高要求。Ferrara等[10]采用ΔTGR＞50%作为诊断阈值，主要关注治疗前后肿瘤增速的相对变化。Saâda-Bouzid等[11]提出TGK可能更具临床适用性。Kim团队在胃癌和肝癌病人中，通过分析比较免疫治疗组和非免疫治疗病人（化疗、靶向治疗、安慰剂治疗）的TGR比值、TGK比值和ΔTGR，首次确立适用于这两类癌种的HPD判定阈值为：TGK比值＞4、TGR比值＞4、ΔTGR＞40%[12-13]。

不同学者对HPD的定义标准影响了临床研究中的判定结果。Kas等[14]通过系统分析406例接受免疫治疗的晚期非小细胞肺癌病人发现，HPD的发生率因定义不同而在5.4%～18.5%之间波动，病人的中位生存期为3.4～6.0个月。该研究分析表明，ΔTGR是与预后恶化相关性最强的指标，且ΔTGR＞100%被认为是预测预后不良的最佳阈值。鉴于HPD发生率在不同研究间差异显著，制定统一的HPD诊断标准对规范临床评估、指导治疗策略具有重要意义。

（二）基于肿瘤负荷变化率的评估方法

TGK评估方法的优势在于结合影像检查时间间隔，能够对肿瘤负荷变化进行定量和动态分析，通过“病人自对照”的方式减少外部因素干扰[15]。然而，其局限性亦不容忽视，在免疫治疗逐步应用于一线治疗的背景下，基线前影像数据的获取变得愈发困难。因此，优化数据获取流程和探索新的评估方法将是未来的重要方向。为了克服TGK依赖基线前影像数据的局限性，基于肿瘤负荷变化率的评估方法应运而生。肿瘤负荷变化率方法更注重治疗前后目标最长直径总和的直接比较，从而简化评估流程并提高适用性。

表1　基于肿瘤生长动力学的超进展性疾病定义对比

作者	发表年份（年）	HPD定义方法	HPD发生率	癌种
Champiat等[5]	2017	基于RECIST标准的疾病进展且TGR比值＞2	9.20%	泛癌
Singavi等[8]	2017	基于RECIST标准的肿瘤直径增长＞50%且TGR比值＞2	-	泛癌
Kato等[9]	2017	基于RECIST标准的肿瘤直径增长＞50%且肿瘤进展速率增加2倍，并且TTF＜2个月	3.90%	泛癌
Saâda-Bouzid等[11]	2017	基于RECIST标准的疾病进展且TGK比值＞2	29.40%	头颈部鳞状细胞癌
Ferrara等[10]	2018	基于RECIST标准的疾病进展且△TGR＞50%	13.80%	非小细胞肺癌
Kim等[12-13]	2021/2022	基于RECIST标准的疾病进展且TGR比值＞4，△TGR＞40%，TGK比值＞4	12.70%/10.70%	肝癌/胃癌

注：HPD，超进展性疾病；RECIST，实体瘤疗效评价标准；TGR，肿瘤生长速率；TTF，治疗失败时间。

Matos等[16]首先将肿瘤远处转移情况纳入HPD的定义，当满足以下任一条件时即可判定HPD：(1)病灶最长直径总和较基线增加＞40%；(2)病灶最长直径总和增加＞20%且伴随至少2个不同器官的新病灶。其研究结果显示，与TGK方法相比，肿瘤负荷变化率方法覆盖的病人范围更广(270例与221例)，检测到的HPD发生率更高(10.7%与6.3%)，同时其所识别的HPD病人总生存期更差(中位总生存期：5.23个月与6.27个月)。这些结果表明，肿瘤负荷变化率方法可能更灵敏地捕捉到HPD病人。其他研究团队进一步细化了基于肿瘤负荷变化率的HPD诊断标准，如Russo等[17]提出结合影像学和临床特征的多维评估，病人需满足以下标准中至少3项：(1)治疗失败时间＜2个月；(2)最长直径总和增加≥50%；(3)原发器官出现≥2个新病灶；(4)疾病扩散至新器官；(5)美国东部肿瘤协作组体能状态评分恶化≥2分。多种肿瘤负荷变化率定义均从不同角度对HPD病人的特征及进展模式展开深层探讨，有关这些定义及其要点的比较见表2。

二、HPD的发生机制

(一)肿瘤内在驱动因素-癌基因信号通路异常

1. *MDM2*/p53通路失调

通过新一代测序技术证实，在晚期肿瘤病人中，*MDM2*扩增和EGFR突变与HPD显著相关[9]。*MDM2*作为p53的关键负调控因子，通过泛素化降解p53，破坏其基因组守护功能(包括细胞周期阻滞、凋亡诱导及CⅡTA介导的MHC-Ⅱ抗原呈递)[19-20]。此外，*MDM2*过表达可降低肿瘤细胞MHC-Ⅰ/Ⅱ分子表达，同时诱导PD-L1上调和M2巨噬细胞极化，形成多重免疫逃逸[21]。临床前研究表明，*MDM2*抑制剂可双重逆转上述效应：恢复p53介导的基因组稳定性，并通过上调TRAIL-R1/R2增强NK细胞杀伤活性，同时促进$CD8^+$T细胞释放颗粒酶B[22-24]。这些发现为开发*MDM2*靶向疗法联合免疫检查点阻断提供了理论依据。

2. *EGFR*信号异常与免疫抑制微环境

*EGFR*突变型肿瘤呈现显著的非炎症性TME特征。机制层面，*EGFR*激活通过cJun/JNK-CCL22轴促进调节性T细胞(regulatory T Cells, Tregs)募集，并通过IRF-1-CXCL10/CCL5通路抑制$CD8^+$T细胞浸润[25]。同时，*EGFR*突变可上调白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)/IL-10/转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)等免疫抑制因子，形成多重免疫抑制网络[26]。临床数据显示，*EGFR*野生型病人接受ICIs治疗后无进展生存期及总生存期显著优于突变型，这一现象提示*EGFR*信号异常可能与HPD发生存在关联[27]。然而，目前仍需更大规模队列研究验证*EGFR*突变对HPD的特异性驱动作用。

3. 其他癌通路协同作用

除*EGFR*突变和*MDM2*扩增外，近年研究提示多种体细胞基因变异及其关联的致癌信号通路可能与HPD发生存在潜在关联。Xiong等[28]通过对2例接受ICIs治疗后出现HPD病人的肿瘤样本进行多组学分析发现某些基因的共突变模式可能具有更强的HPD预测价值。研究发现，丝氨酸/苏氨酸激酶11(STK11)与Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)的协同突变与HPD发生显著相关[29]。在KRAS突变背景下，STK11功能缺失可诱导IL-6异常分泌，并通过C-X-C基序趋化因子配体1/2介导的中性粒细胞募集，从而显著降低$CD8^+$T细胞在TME中的浸润密度并高抑制性受体。这些研究结果突显了HPD机制的复杂性，并表明HPD的发生可能是多种遗传变异和免疫逃逸机制共同作用的结果。

(二)机体免疫调控失衡-免疫细胞和细胞因子异常

1. 免疫细胞亚群失调

(1)$CD8^+$ T细胞　通过负向调控T细胞活化维持免疫稳态。PD-1/PD-L1抑制剂虽能恢复T细胞功能，但可能引发T细胞免疫球蛋白黏蛋白3、淋巴细胞激活基因3及T细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)结构域蛋白等代偿性检查点的异常激活，形成多维免疫逃逸网络，成为HPD的重要分子基础[30]。

研究表明，T细胞免疫球蛋白黏蛋白3在PD-1抑制剂治疗后表达水平显著上调并通过激活信号转导和转录激活因子3信号通路诱导髓源性抑制细胞扩增，并抑制树突状细胞的抗原呈递功能，导致T细胞活化阈值升高及提前进入耗竭状态[31]。淋巴细胞激活基因3则通过竞争性结合主要组织相容性复合体Ⅱ类分子干扰$CD4^+$辅助性T细胞1型功

表2　基于肿瘤负荷变化率的超进展性疾病定义对比

作者	发表年份(年)	HPD定义方法	HPD发生率	癌种
Matos等[16]	2020	TTF＜2个月的同时靶病灶SLD增大≥40% 或靶病灶SLD增大≥20%＋远处转移累及器官≥2	10.70%	泛癌
Russo等[17]	2019	满足以下条件中的3个即为HPD：①TTF＜2个月；②靶病灶SLD增加≥50%；③肿瘤原发器官新发病灶≥2；④≥1处的远处转移；⑤ECOG评分恶化至≥2	25.70%	非小细胞肺癌
Petrova等[3]	2020	满足以下条件中的3个即为HPD：①TTF＜3个月；②靶病灶SLD增加≥50%；③肿瘤原发器官新发病灶≥2；④≥1处的远处转移；⑤ECOG评分恶化至≥2	9.80%	非小细胞肺癌
Kang等[18]	2022	TTF＜3个月且肿瘤SLD增长≥50%或100%	8.8%(≥50%)，2.5%(≥100%)	胃癌、胃食管结合部癌和小细胞肺癌

注：HPD，超进展性疾病；TTF，治疗失败时间；SLD，最长直径总和；ECOG，美国东部肿瘤协作组。

能，削弱抗肿瘤免疫监视[32]。在HPD病人中，$CD8^+$ T细胞的T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白表达量显著升高且与病人中位生存期缩短相关。机制上，T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白通过与肿瘤细胞表面分化簇155结合，抑制$CD8^+$ T细胞颗粒酶B释放，从而直接抑制T细胞杀伤功能[12,33]。

这些发现揭示了代偿性免疫检查点在HPD发生中的关键作用，提示未来可通过靶向T细胞免疫球蛋白黏蛋白3、淋巴细胞激活基因3和T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白的联合治疗策略阻断多维免疫逃逸通路，从而改善HPD病人的临床结局。

（2）Tregs　作为特异性表达叉头框蛋白P3（fork head box protein P3，FoxP3）的免疫抑制性$CD4^+$ T细胞亚群，Tregs在TME中通过抑制效应T细胞功能介导免疫逃逸，并与HPD的发生密切相关[34]。临床研究显示，PD-1抑制剂治疗可导致非应答者Tregs比例显著升高，而PD-1基因缺失小鼠模型中，PD-1阻断可诱导$PD\text{-}1^+$ Tregs异常增殖；Tregs通过竞争性摄取IL-2剥夺效应T细胞活化信号，同时其与$CD8^+$ T细胞的比值失衡会共同驱动HPD进展[35-37]。

靶向Tregs的IL-2代谢通路（如阻断IL-2受体α链CD25）或特异性清除$FoxP3^+$ Tregs亚群，可能成为逆转HPD的潜在策略。

（3）肿瘤相关巨噬细胞　作为TME中具有免疫抑制功能的巨噬细胞亚群，肿瘤相关巨噬细胞通过多途径驱动肿瘤进展，并与HPD显著相关[38]。在HPD病人的肿瘤组织中肿瘤相关巨噬细胞比例显著升高，并特征性表达CD163、CD33和PD-L1，提示其为HPD的关键效应细胞[17,39]。研究发现，PD-1抑制剂保留了与激活性FcγRⅠ和抑制性FcγRⅡb的结合能力，这种结合可削弱$PD\text{-}1^+$效应T细胞的功能[40]。PD-1抑制剂的Fc段会与肿瘤相关巨噬细胞表面FcγRⅠ结合，诱导巨噬细胞吞噬$PD\text{-}1^+$效应T细胞，直接抵消治疗效应[41]。而FcγRⅡb会介导肿瘤相关巨噬细胞与$PD\text{-}1^+$免疫细胞间交叉连接，激活PD-1信号通路，促进巨噬细胞向促肿瘤表型（M2型）极化，并分泌免疫抑制因子加剧TME免疫逃逸[42]。

针对上述机制开发无Fc段结合的PD-1抑制剂变体以阻断Fcγ受体信号，或通过抑制CD163/PD-L1表达重塑肿瘤相关巨噬细胞表型，为逆转HPD相关免疫抑制提供了新的干预方向。

2. 细胞因子网络紊乱

（1）干扰素γ　作为抗肿瘤免疫的关键效应因子，干扰素γ（Interferon γ，IFN-γ）通过激活效应性T细胞发挥抑瘤作用[43]，但PD-1阻断治疗可能通过IFN-γ依赖性机制诱发HPD。研究显示，PD-1抑制剂可促进T细胞分泌IFN-γ，进而激活肿瘤内成纤维生长因子2信号，驱动丙酮酸激酶M2-β-连环蛋白通路，引发代谢重编程并增强肿瘤干性与增殖潜能，直接促进HPD[44]。进一步研究表明，IFN-γ通过干扰素调节因子8与*MDM2*基因启动子结合，诱导其过表达并加速基因组不稳定性，为HPD中*MDM2*扩增提供了分子证据[45]。这些发现提示，靶向IFN-γ下游节点（如肿瘤内成纤维生长因子2-驱动丙酮酸激酶M2或干扰素调节因子8/*MDM2*轴）可能平衡其抗肿瘤与促HPD的双重效应。

（2）IL-10　IL-10通过多维度免疫抑制网络驱动ICIs诱导的HPD。机制上，Treg分泌的IL-10通过抑制CD28共刺激信号及下调抗原提呈细胞和肿瘤细胞的主要组织相容性复合体表达，削弱T细胞活化和抗原呈递功能[46-47]。在TME中没有IL-2和或IL-4的共刺激下，IL-10会诱导细胞毒性T淋巴细胞的抗原特异性反应降低从而抑制其抗肿瘤活性[48]。临床研究显示，PD-1/PD-L1阻断可激活单核细胞IL-10分泌，同时肿瘤浸润$CD8^+$ T细胞高表达IL-10受体，形成恶性循环，导致细胞毒性T淋巴细胞功能耗竭[49]。通过靶向IL-10联合PD-1抑制可能可以恢复$CD8^+$ T细胞功能并逆转HPD进展，但需精准调控IL-10的双相免疫调节特性及TME异质性。

（3）TGF-β　TGF-β在ICIs治疗诱发的HPD中同样具有多重病理机制。在分子层面，TGFβ通过激活TGFβRⅠ/Ⅱ受体抑制T细胞1型细胞分化，阻断IFN-γ诱导的T-bet和IRF1表达，从而削弱抗免疫应答[50]。基因组学进一步分析发现，HPD病人肿瘤组织中存在TGF-β通路转录激活，并与胰岛素样生长因子-1、细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶等致癌通路形成协同网络[28]。上述机制在临床实践中体现为明确预后关联：肝细胞癌病人外周血TGF-β水平＞200 pg/mL时，对帕博利珠单抗治疗反应率显著降低，病人的无进展生存期和总生存期明显缩短[51]。

临床前研究证实，通过精准靶向TGF-β亚型可能是逆转HPD的有效策略。在抗PD-1耐药的模型中，选择性抑制TGF-β1（而非泛TGF-β阻断）既能增强$CD8^+$ T细胞抗肿瘤活性，又可减少心脏毒性[52-53]。通这些发现提示，通过检测TGF-β亚型表达模式及细胞来源制定精准联合方案，可能成为改善ICIs预后的关键。

三、HPD发生的预测指标

由于HPD的临床进展具有隐匿性，多数病例在确诊时已进入不可逆的快速进展阶段，建立前瞻性风险评估体系对优化ICIs治疗策略具有重要意义。现有研究已从多维度揭示HPD的预测指标，为临床早期识别高风险病人提供了科学依据。

（一）临床特征

多项研究证实病人基线特征与HPD发生风险存在显著关联。Champiat等[5]针对接受ICIs治疗病人的队列研究显示，年龄＞65岁病人发生HPD的风险较年轻组病人增加3倍以上，这可能与老年病人特有的免疫衰老现象相关，包括T细胞共刺激/抑制分子表达失衡及慢性炎症微环境形成[54]。此外，性别差异对HPD的影响值得关注，临床数据显示女性HPD发生率显著高于男性，这与女性病人免疫治疗应答率较低的现象具有一致性[55-56]。

（二）血液指标

动态监测外周血生物标志物可为HPD预警提供重要参

考。研究显示，乳酸脱氢酶水平超过正常值上限与PD-1/PD-L1抑制剂治疗期间的HPD风险呈正相关[57]。系统性炎症标志物如中性粒细胞-淋巴细胞比率的异常升高也被证实与HPD发生存在显著关联[58]，提示全身炎症状态可能参与HPD的病理过程。

（三）肿瘤生长特征

转移负荷与病灶分布特征对HPD预测具有重要临床价值。多中心回顾性研究证实，接受ICIs治疗病人中基线存在≥2个转移灶者HPD发生率显著升高[10]。在一项针对头颈部鳞状细胞癌病人的研究中，局部复发病人发生HPD的概率显著高于无复发或仅远处转移的病人[11]，提示局部微环境改变可能在HPD发生中起关键作用。

（四）基因组特征

肿瘤基因组特征为HPD预测提供了分子层面的依据。病例研究显示，携带*EGFR*外显子20插入突变或MYC扩增的病人接受ICIs治疗后HPD发生率显著升高[59]。STK11/KRAS共突变被确定为HPD的潜在预测标志物[29]，*MDM2*家族扩增或*EGFR*突变则与PD-1/PD-L1抑制剂治疗后肿瘤生长加速密切相关[9]。值得注意的是，11q13染色体区域的基因扩增与HPD发生存在显著关联[8]，提示该基因组异常可能驱动肿瘤的HPD。

（五）新兴检测手段的预测潜力

随着精准医学的快速发展，新型检测技术逐步应用于HPD的临床预测。液体活检技术通过检测循环肿瘤DNA的基因突变负荷和克隆演化特征，能够在免疫治疗早期识别HPD高风险病人[60]。与此同时，基于计算机断层扫描影像组学的量化分析为HPD预测提供了新的视角。多中心回顾性研究证实，通过提取肿瘤生长模式、异质性特征及代谢参数构建的预测模型，可实现治疗前HPD风险的客观评估[61]。这些研究和技术的进展为ICIs治疗中HPD的风险评估提供了有力工具。未来，通过将基因组特征与新兴检测手段相结合，可进一步提高HPD的预测精度，为病人制定更精准的个体化治疗方案提供支持。

四、总结与展望

肿瘤免疫治疗中出现的HPD现象已成为制约其临床获益的核心挑战。当前研究面临三大关键问题：诊断标准缺乏统一性导致临床判读分歧，分子机制研究多停留于单一通路假说，以及传统评估手段对肿瘤动态异质性捕捉不足。突破上述困境需从三方面协同推进：其一，建立融合TGK与多维生物标志物的诊断体系，实现HPD的标准化识别；其二，系统性解析肿瘤细胞内在调控、微环境重塑及宿主免疫应答的交互作用网络；其三，整合动态监测技术，开发基于分子特征与影像演变的预测模型，优化风险分层管理。

未来研究需以临床转化为导向，构建“预测-监控-干预”的全周期管理体系。通过治疗前分子分型筛选高危人群、治疗中多维度动态评估、治疗后靶向化干预策略的有机整合，推动HPD防控向精准化发展。这一路径不仅为免疫治疗的安全性优化提供理论框架，更将促进个体化治疗范式的迭代升级。未来需通过多中心临床研究验证关键生物标志物的普适性，并探索人工智能技术在实时监测中的应用潜力，最终实现HPD临床管理的系统性突破。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Topalian S, Hodi F, Brahmer J, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.

[2] Li YP, Chen TH, Nie TY, et al. Hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer after PD-1/PD-L1 inhibitors immunotherapy: underlying killer[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1200875. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1200875.

[3] PetrovaMP, Donev IS, Radanova MA, et al. Sarcopenia and high NLR are associated with the development of hyperprogressive disease after second-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Clin Exp Immunol, 2020, 202(3): 353-362. DOI: 10.1111/cei.13505.

[4] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdz123.

[5] 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.

[6] Saada-Bouzid E, Defaucheux C, Karabajakian A, et al. Tumor's flare-up and patterns of recurrence in patients (pts) with recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with anti-PD1/PD-L1 inhibitors[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(15_suppl): 6072. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.6072.

[7] Lahmar J, Mezquita L, Koscielny S, et al. 1222P Immune checkpoint inhibitors (IC) induce paradoxical progression in a subset of non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Ann Oncol, 2016, 27: vi423. DOI: 10.1093/annonc/mdw383.22.

[8] Singavi AK, Menon S, Kilari D, et al. Predictive biomarkers for hyper-progression (HP) in response to immune checkpoint inhibitors (ICI) - analysis of somatic alterations (SAs)[J]. Ann Oncol, 2017, 28: v405. DOI: 10.1093/annonc/mdx376.006.

[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. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-3133.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Kim CG, Kim C, Yoon SE, et al. Hyperprogressive disease

during PD-1 blockade in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2021, 74(2): 350-359. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.010.

[13] Kim CG, Hong M, Jeung HC, et al. Hyperprogressive disease during PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer [J]. Eur J Cancer, 2022, 172: 387-399. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.05.042.

[14] Kas B, Talbot H, Ferrara R, et al. Clarification of definitions of hyperprogressive disease during immunotherapy for non - small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(7): 1039. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1634.

[15] Ferté C, Fernandez M, Hollebecque A, et al. Tumor growth rate is an early indicator of antitumor drug activity in phase I clinical trials[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(1): 246-252. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-13-2098.

[16] Matos I, Martin-Liberal J, García-Ruiz A, et al. Capturing hyperprogressive disease with immune-checkpoint inhibitors using RECIST 1.1 criteria[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(8): 1846-1855. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-2226.

[17] Russo GL, 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, 2016, 25: 989-999. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1390.

[18] Kang YK, Reck M, Nghiem P, et al. Assessment of hyperprogression versus the natural course of disease development with nivolumab with or without ipilimumab versus placebo in phase Ⅲ, randomized, controlled trials [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(4): e004273. DOI: 10.1136/jitc-2021-004273.

[19] Zhao K, Yang Y, Zhang G, et al. Regulation of the Mdm2-p53 pathway by the ubiquitin E3 ligase MARCH7[J]. EMBO Rep, 2018, 19(2): 305-319. DOI: 10.15252/embr.201744465.

[20] Wang S, Zhao Y, Aguilar A, et al. Targeting the MDM2-p53 protein-protein interaction for new cancer therapy: progress and challenges[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017, 7(5): a026245. DOI: 10.1101/cshperspect.a026245.

[21] Ho JNHG, Schmidt D, Lowinus T, et al. Targeting MDM2 enhances antileukemia immunity after allogeneic transplantation via MHC-Ⅱ and TRAIL-R1/2 upregulation[J]. Blood, 2022, 140(10): 1167-1181. DOI: 10.1182/blood.2022016082.

[22] Cortez MA, Ivan C, Valdecanas D, et al. PDL1 Regulation by p53 via miR-34[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 108(1): djv303. DOI: 10.1093/jnci/djv303.

[23] Fang DD, Tang QQ, Kong YH, et al. MDM2 inhibitor APG-115 synergizes with PD-1 blockade through enhancing antitumor immunity in the tumor microenvironment [J]. J Immunotherapy Cancer, 2019, 7: 327. DOI: 10.1186/s40425-019-0750-6.

[24] Sahin I, Zhang SL, Navaraj A, et al. AMG-232 sensitizes high MDM2-expressing tumor cells to T-cell-mediated killing[J]. Cell Death Discov, 2020, 6: 57. DOI: 10.1038/s41420-020-0292-1.

[25] Sugiyama E, Togashi Y, Takeuchi Y, et al. Blockade of EGFR improves responsiveness to PD-1 blockade in EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. Sci Immunol, 2020, 5(43): eaav3937. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav3937.

[26] Akbay EA, Koyama S, Carretero J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors[J]. Cancer Discov, 2013, 3(12): 1355-1363. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-13-0310.

[27] Sun LT, Zhang LY, Yu JR, et al. Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced or metastatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2020, 10: 2083. DOI: 10.1038/s41598-020-58674-4.

[28] Xiong DH, Wang YA, Singavi AK, et al. Immunogenomic landscape contributes to hyperprogressive disease after anti-PD-1 immunotherapy for cancer [J]. iScience, 2018, 9: 258-277. DOI: 10.1016/j.isci.2018.10.021.

[29] 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. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.05.033.

[30] Odorizzi PM, Pauken KE, Paley MA, et al. Genetic absence of PD-1 promotes accumulation of terminally differentiated exhausted CD8+ T cells[J]. J Exp Med, 2015, 212(7): 1125-1137. DOI: 10.1084/jem.20142237.

[31] Koyama S, Akbay EA, Li YY, et al. STK11/LKB1 deficiency promotes neutrophil recruitment and proinflammatory cytokine production to suppress T-cell activity in the lung tumor microenvironment [J]. Cancer Res, 2016, 76(5): 999-1008. DOI: 10.1158/0008-5472.can-15-1439.

[32] 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. DOI: 10.1080/2162402x.2016.1249561.

[33] Freed-Pastor WA, Lambert LJ, Ely ZA, et al. The CD155/TIGIT axis promotes and maintains immune evasion in neoantigen-expressing pancreatic cancer[J]. Cancer Cell, 2021, 39(10): 1342-1360.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.07.007.

[34] Sumida TS, Cheru NT, Hafler DA. The regulation and differentiation of regulatory T cells and their dysfunction in autoimmune diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2024, 24(7): 503-517. DOI: 10.1038/s41577-024-00994-x.

[35] Wang JH, Hong JS, Yang FY, et al. A deficient MIF-CD74 signaling pathway may play an important role in immunotherapy-induced hyper-progressive disease[J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(3): 1169-1180. DOI: 10.1007/s10565-021-09672-3.

[36] Ding P, Wen L, Tong F, et al. Mechanism underlying the immune checkpoint inhibitor-induced hyper-progressive state of cancer[J]. Cancer Drug Resist, 2022, 5(1): 147-164. DOI: 10.20517/cdr.2021.104.

[37] Wakiyama H, Kato T, Furusawa A, et al. Treg-dominant tumor microenvironment is responsible for hyperprogressive disease after PD-1 blockade therapy[J]. Cancer Immunol Res, 2022, 10(11): 1386-1397. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-22-0041.

[38] Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(7): 399-416. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.217.

[39] Kocikowski M, Dziubek K, Parys M. Hyperprogression under

immune checkpoint-based immunotherapy-current understanding, the role of PD-1/PD-L1 tumour-intrinsic signalling, future directions and a potential large animal model [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(4): E804. DOI: 10.3390/cancers12040804.

[40] Dahan R, Sega E, Engelhardt J, et al. FcγRs modulate the anti-tumor activity of antibodies targeting the PD-1/PD-L1 axis[J]. Cancer Cell, 2015, 28(3): 285-295. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.08.004.

[41] Zhang T, Song X, Xu L, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(7): 1079-1090. DOI: 10.1007/s00262-018-2160-x.

[42] Knorr DA, Ravetch JV. Immunotherapy and hyperprogression: unwanted outcomes, unclear mechanism[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(3): 904-906. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-3144.

[43] Chattopadhyay A, Jagdish S, Karhale AK, et al. IFN-γ lowers tumor growth by increasing glycolysis and lactate production in a nitric oxide-dependent manner: implications for cancer immunotherapy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1282653. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1282653.

[44] Li G, Choi JE, Kryczek I, et al. Intersection of immune and oncometabolic pathways drives cancer hyperprogression during immunotherapy[J]. Cancer Cell, 2023, 41(2): 304-322.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.12.008.

[45] Zhou JX, Lee CH, Qi CF, et al. IFN regulatory factor 8 regulates MDM2 in germinal center B cells[J]. J Immunol, 2009, 183(5): 3188-3194. DOI: 10.4049/jimmunol.0803693.

[46] Sawant DV, Yano H, Chikina M, et al. Adaptive plasticity of IL-10+ and IL-35+ Treg cells cooperatively promotes tumor T cell exhaustion[J]. Nat Immunol, 2019, 20(6): 724-735. DOI: 10.1038/s41590-019-0346-9.

[47] Mittal SK, Roche PA. Suppression of antigen presentation by IL-10[J]. Curr Opin Immunol, 2015, 34: 22-27. DOI: 10.1016/j.coi.2014.12.009.

[48] Oft M. IL-10: master switch from tumor-promoting inflammation to antitumor immunity[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(3): 194-199. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-13-0214.

[49] Sun ZJ, Fourcade J, Pagliano O, et al. IL10 and PD-1 cooperate to limit the activity of tumor-specific $CD8^+$ T cells[J]. Cancer Res, 2015, 75(8): 1635-1644. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-3016.

[50] Lin JT, Martin SL, Xia L, et al. TGF-beta 1 uses distinct mechanisms to inhibit IFN-gamma expression in $CD4^+$ T cells at priming and at recall: differential involvement of Stat4 and T-bet[J]. J Immunol, 2005, 174(10): 5950-5958. DOI: 10.4049/jimmunol.174.10.5950.

[51] Feun LG, Li YY, Wu CJ, et al. Phase 2 study of pembrolizumab and circulating biomarkers to predict anticancer response in advanced, unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2019, 125(20): 3603-3614. DOI: 10.1002/cncr.32339.

[52] Martin CJ, Datta A, Littlefield C, et al. Selective inhibition of TGFβ1 activation overcomes primary resistance to checkpoint blockade therapy by altering tumor immune landscape[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(536): eaay8456. DOI: 10.1126/scitranslmed.aay8456.

[53] de Streel G, Bertrand C, Chalon N, et al. Selective inhibition of TGF-β1 produced by GARP-expressing Tregs overcomes resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer[J]. Nat Commun, 2020, 11: 4545. DOI: 10.1038/s41467-020-17811-3. [LinkOut]

[54] Solana R, Tarazona R, Gayoso I, et al. Innate immunosenescence: Effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans[J]. Semin Immunol, 2012, 24(5): 331-341. DOI: 10.1016/j.smim.2012.04.008.

[55] 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. DOI: 10.1002/cncr.31999.

[56] Conforti F, Pala L, Bagnardi V, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(6): 737-746. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30261-4.

[57] Zhao ZJ, Bian J, Zhang JW, et al. Hyperprogressive disease in patients suffering from solid malignancies treated by immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 843707. DOI: 10.3389/fonc.2022.843707.

[58] Pei B, Zhang J, Lai L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for hyperprogressive disease mediated by immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1393925. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1393925.

[59] Huang X, Xia LX, Lan F, et al. Treatment of nivolumab results in hyperprogressive disease in a patient harboring EGFR exon 20 insertion and MYC amplification[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(9): e189-e191. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.04.009.

[60] Zulato E, Del Bianco P, Nardo G, et al. Longitudinal liquid biopsy anticipates hyperprogression and early death in advanced non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Br J Cancer, 2022, 127(11): 2034-2042. DOI: 10.1038/s41416-022-01978-1.

[61] Li YK, Wang PL, Xu JH, et al. Noninvasive radiomic biomarkers for predicting pseudoprogression and hyperprogression in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibition [J]. Oncoimmunology, 2024, 13(1): 2312628. DOI: 10.1080/2162402X.2024.2312628.

（收稿日期：2024-10-26）