

# 晚期 NSCLC 免疫治疗假性进展 1 例

Advanced NSCLC Presenting Pseudoprogression Following Immunotherapy: A Case Report  
WANG Jun, RAN Feng-ming, QIAN Yu

王 俊,冉凤鸣,钱 羽

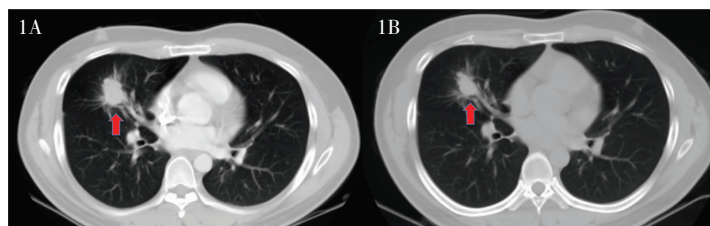
(湖北省肿瘤医院,湖北 武汉 430079)

关键词:非小细胞肺癌;免疫治疗;假性进展  
中图分类号:R734.2 文献标识码:B  
文章编号:1671-170X(2019)03-0275-02  
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.03.B022

年 5 月至 2018 年 12 月继续行 Tislelizumab (BGB-A317) 治疗,期间疗效评价为 PR。

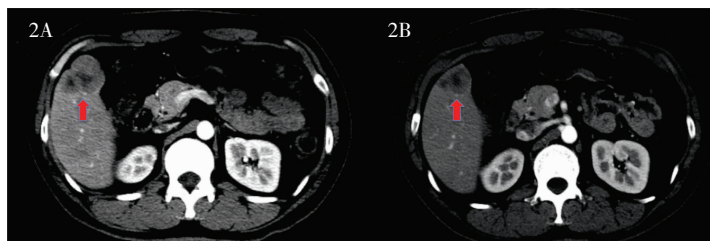
## 1 临床资料

患者,男性,28 岁。2017 年 6 月 18 日因右上臂骨折,行右上臂 X 线示:右肱骨近段粉碎骨折;右肺占位,建议进一步检查。胸部 CT 示:右肺中叶见类圆形结节影,纵隔内及两侧肺门未见明显肿大淋巴结影,右侧腋窝多个淋巴结显示。2017 年 6 月就诊于湖北省肿瘤医院完善相关影像学检查,并行 CT 引导下经皮肺穿刺活检术。诊断为右肺腺癌 cT1N0M1(骨、肝转移),IV 期;EGFR(-)、ALK(-)。于 2017 年 7 月至 2017 年 11 月行培美曲塞 (PEM)+顺铂 (DDP) 方案化疗 6 个周期;PEM 500mg/m<sup>2</sup>+DDP 75mg/m<sup>2</sup>,疗效评价为部分缓解(PR)。2017 年 12 月至 2018 年 1 月行 PEM 单药维持化疗 PEM 500mg/m<sup>2</sup> 2 个周期;疗效评价为疾病进展(PD)。患者同意参加临床试验,随机分配至免疫治疗组,于 2018 年 3 月至 2018 年 4 月行 Tislelizumab (BGB-A317) 治疗 3 个周期:Tislelizumab (BGB-A317) 200mg/3w;疗效评价为 PD (Figure 1A、2A)。因患者一般情况可,且不排除假性进展可能,于 2018 年 5 月再次行 Tislelizumab (BGB-A317):Tislelizumab (BGB-A317) 200mg/3w 治疗 1 个周期。疗效评价为 PR (Figure 1B、2B)。患者于 2018



1A: After 3-cycle immunotherapy (2.9cm×2.0cm)  
1B: After 4-cycle immunotherapy (2.4cm×1.2cm)

Figure 1 Pulmonary neoplasm after immunotherapy



2A: After 3-cycle immunotherapy (4.1cm×3.5cm)  
2B: After 4-cycle immunotherapy (3.1cm×2.6cm)

Figure 2 Liver neoplasm after immunotherapy

## 2 讨论

肿瘤免疫治疗已成为治疗恶性肿瘤的又一重要手段,代表性药物即为程序性死亡受体 1(programmed death 1,PD-1)/程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1,PD-L1)抑制剂。Tislelizumab (BGB-A317) 作为 PD-1 抑制剂,其在肺癌中 III 期临床试验已在国内开展。患者既往一线化疗失败,经患者同意将其纳入该临床试验。经筛选符合入组标准,随机分配进入免疫治疗组。患者 3 个周期免疫治

通讯作者:冉凤鸣,主任医师,硕士;湖北省肿瘤医院胸内一科,湖北省武汉市洪山区卓刀泉南路 116 号(430079);E-mail:jasonmum@163.com

收稿日期:2018-10-22;修回日期:2019-01-31

疗后,复查提示肺部病灶及肝脏转移病灶均较前增大,且患者肿瘤标志物 CEA 较前明显升高,疗效评价为 PD。反复与患者沟通,建议行穿刺活检,进一步协助评估是真进展还是假性进展,患者表示拒绝穿刺活检。因患者一般情况尚可,患者要求继续行免疫治疗。4 个周期免疫治疗后,复查提示肺部病灶及肝脏转移病灶均较前缩小,且肿瘤标志物 CEA 较前下降,疗效评价为 PR。故患者 3 个周期免疫治疗后进展为假性进展,后续患者继续行 Tislelizumab (BGB-A317) 治疗,期间复查疗效评价为 PR。

免疫治疗是一种被寄予厚望的抗肿瘤治疗模式,其在使用过程中有独特的现象,如疾病超进展 (hyperprogressive disease, HPD) 和假性进展。假性进展是指在免疫治疗过程中,起始肿瘤负荷增加(肿瘤病灶增大和/或出现新病灶),随后出现缓解,其原因可能为免疫细胞浸润导致肿瘤体积增大。假性进展最初见于 CTLA-4 抑制剂治疗黑色素瘤。Katz 等利用 RECIST1.1、iRECIST 和 iRRC 三个标准评价免疫治疗 NSCLC 后出现的假性进展<sup>[1]</sup>。228 例 NSCLC 患者分别接受 Nivolumab 或 Pembrolizumab 单药二线及后线治疗,可评价患者 166 例。治疗后第一次评估因肿瘤负荷增加怀疑假性进展患者 15 例 (9%),继续接受免疫治疗,仅有 3 例 (2%) 证实为临床假性进展。

在免疫治疗中,假性进展提示患者仍然可以从免疫治疗中获益;而超进展则往往提示预后不佳。有文章指出<sup>[2]</sup>,在接受免疫治疗的患者中超进展发生率约为 9%,而在老年患者 (年龄 > 65 岁) 高达 19%。然而,目前对于在免疫治疗过程中出现肿瘤负荷增加,到底是真进展还是假进展,或者是超进展,尚缺乏统一的准确手段。Singavi 等<sup>[3]</sup>研究发现 MDM2/MDM4 扩增、EGFR 扩增和位于 11q13 位点的一些基因如 CCND1、FGF3、FGF4、FGF19 等扩增与超进展发生存在相关性,推测这些基因变异可能为预测标志物。Ferrara 等<sup>[4]</sup>研究提示 PD-1/PD-L1 单抗引发的其他信号旁路异常激活或适应性免疫耐药也可能是超进展的原因。Sammamed 研究<sup>[5]</sup>发现:通过对比使用 PD-1 抗体前和使用 PD-1 抗体 2~4 周后,血液中白介素 8 (IL-8) 的浓度变化,可以更早预测 PD-1 抗体是否起效,同时可以协助鉴别真进展

和假性进展。另有研究,在接受 PD-1 抑制剂治疗的 125 例晚期恶性黑色素瘤患者中,29 例患者在随访期内出现了疾病进展<sup>[6]</sup>。分析血浆 ctDNA,9 例假性进展患者在治疗 12 周时 ctDNA 水平下降或消失。20 例真进展患者 90% ctDNA 水平稳定或上升,提示通过动态监测 ctDNA 含量可以鉴别 PD-1 抗体导致的真、假进展,准确率达 90%。

目前,在临床使用免疫检查点抑制剂治疗过程中,如果出现肿瘤负荷增大,可根据影像学检查特点、患者一般情况、肿瘤标志物、对增大的病灶进行穿刺活检,以及细胞因子和 ctDNA 变化等综合判断。对于一般情况尚可,进展幅度不大,且缺乏其他更加有效的治疗方案的患者,可以在充分知情同意的前提下继续使用免疫治疗 2~3 次再进行影像学评估。此外,我们也期待更多临床研究来提供更加准确、可行、有效的鉴别手段。

## 参考文献:

- [1] Reckamp KL. Real-world pseudoprogression; an uncommon phenomenon [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(7): 880-882.
- [2] 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.
- [3] Singavi AK, Menon S, Aci S, et al. Predictive biomarkers for hyper-progression (HP) in response to immune checkpoint inhibitors (ICI) - analysis of somatic alterations (SAs) [J]. Madrid Spain, ESMO, 2017. Abs. 1140PD.
- [4] Ferrara R, Caramjella C, Texier M, et al. Hyperprogressive disease (HPD) is frequent in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (PTS) treated with anti pd1/pd-l1 agents [J]. Yokohama, WCLC, 2017. Abs. MA10.11.
- [5] Sammamed 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.
- [6] 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(5): 717-721.