

# 免疫检查点抑制剂治疗后疾病进展的临床特征及预后因素分析

郝冀

(四平市中心人民医院 吉林四平 136000)

**【摘要】**免疫检查点抑制剂 (ICIs) 的问世为多种恶性肿瘤的治疗带来了革命性突破, 然而仍有相当比例的患者在治疗后出现疾病进展, 包括原发性耐药和获得性耐药两种情形。部分患者甚至在治疗早期出现肿瘤加速生长的超进展现象, 预后极差。本文系统综述了ICIs治疗后疾病进展的临床特征、进展模式及预后相关因素。耐药机制涉及肿瘤内在因素和外在因素的复杂交互网络, 包括抗原呈递障碍、免疫抑制性微环境、T细胞耗竭等。超进展作为一种特殊的进展模式, 其发生率约为6%~29%, 与肝转移、基线肿瘤负荷大、高乳酸脱氢酶水平等因素密切相关。在预后评估方面, 免疫谱评分、可溶性PD-1等新型生物标志物展现出了良好的应用前景。理解这些临床特征和预后因素, 对于优化患者筛选、早期识别高风险人群及制定个体化治疗策略具有重要意义。

**【关键词】**免疫检查点抑制剂; 疾病进展; 超进展; 耐药机制; 预后因素

Clinical Characteristics and Prognostic Factor Analysis of Disease Progression After Immun checkpoint inhibitor Therapy

Hao Ji,

(Siping Central People's Hospital, Siping, Jilin 136000)

**[Abstract]** The advent of immun checkpoint inhibitors (ICIs) has brought revolutionary breakthroughs in the treatment of various malignant tumors. However, a significant proportion of patients still experience disease progression post-treatment, including both primary resistance and acquired resistance. Some patients even exhibit hyperprogressive phenomena with accelerated tumor growth during early treatment, resulting in extremely poor prognosis. This article systematically reviews the clinical characteristics, progression patterns, and prognostic factors associated with disease progression following ICI therapy. Resistance mechanisms involve a complex interplay of intrinsic and extrinsic tumor factors, including antigen presentation dysfunction, immunosuppressive microenvironment, and T-cell exhaustion. Hyperprogression, as a distinct progression pattern, occurs in approximately 6% - 29% of cases and is closely associated with liver metastases, high baseline tumor burden, and elevated lactate dehydrogenase levels. In terms of prognosis assessment, novel biomarkers such as the immune checkpoint score and soluble PD-1 demonstrate promising applications. Understanding these clinical features and prognostic factors is crucial for optimizing patient selection, early identification of high-risk populations, and development of personalized treatment strategies.

**[Key words]** immune checkpoint inhibitors; disease progression; hyperprogression; drug resistance mechanisms; prognostic factors

## 1.引言

免疫检查点抑制剂 (ICIs) 通过阻断 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 等抑制性信号通路, 重新激活 T 细胞的抗肿瘤免疫应答, 在黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌等多种实体瘤中取得了突破性疗效<sup>[1]</sup>。自 2011 年首个 CTLA-4 抑制剂 ipilimumab 获批以来, ICIs 的应用范围迅速扩展, 已成为多种晚期恶性肿瘤的标准治疗方案。

然而, ICIs 的临床获益并非均质。相当比例的患者对 ICIs 治疗无应答或在初始应答后出现疾病进展, 这种现象被定义

为原发性耐药和获得性耐药<sup>[3]</sup>。据统计, 约 80% 的患者对 ICIs 治疗未能产生持久获益<sup>[4]</sup>。更为棘手的是, 部分患者在治疗早期出现肿瘤加速生长的超进展 (HPD) 现象, 表现为肿瘤生长速率显著高于自然病程, 临床结局极差<sup>[5]</sup>。超进展的发生率在不同研究中差异较大, 约 6%~29%, 这与各研究中采用的诊断标准不一致密切相关<sup>[6]</sup>。

识别和预测 ICIs 治疗后疾病进展的高风险人群, 阐明其背后的分子机制, 已成为优化免疫治疗策略的核心议题。本文将从耐药机制、临床进展模式及预后因素三个方面, 对 ICIs 治疗后疾病进展的研究进展进行系统综述。

## 2. 免疫检查点抑制剂耐药的机制

ICIs 耐药是一个多因素、多层次的复杂过程,可大致分为肿瘤内在因素和肿瘤外在因素两个维度。

### 2.1 肿瘤内在耐药机制

肿瘤细胞可通过多种内在机制逃避免疫识别和攻击。抗原呈递通路的缺陷是最关键的机制之一。表观遗传调控因子 EZH2/PRC2 复合物可介导抗原呈递相关基因的沉默,而 JAK1/2 或 B2M 的基因功能丧失则直接导致 IFN- $\gamma$  信号通路的阻断,使肿瘤细胞对免疫效应信号失去应答<sup>[7]</sup>。此外,多种致癌信号通路的激活可上调 PD-L1 表达,如 EGFR 突变、MAPK 通路活化等,形成肿瘤免疫逃逸的屏障<sup>[8]</sup>。

### 2.2 肿瘤外在耐药机制

肿瘤微环境(TME)在 ICIs 耐药中扮演着核心角色。免疫抑制性细胞的大量募集是主要特征之一。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)极化为 M2 表型,髓系来源抑制细胞(MDSCs)和调节性 T 细胞(Tregs)在 TME 中积聚,共同营造抑制性免疫环境<sup>[9]</sup>。T 细胞耗竭是另一关键机制,耗竭的 T 细胞共表达 PD-1、TIM-3 和 LAG-3 等多个抑制性受体,效应功能显著减退<sup>[7]</sup>。此外,缺氧诱导因子介导的缺氧微环境、吡哆胺 2,3-双加氧酶(IDO)催化的犬尿酸通路代谢产物等,均进一步强化了免疫抑制状态。

### 2.3 原发性耐药与获得性耐药的区分

原发性耐药指患者从未对 ICIs 治疗产生应答,通常在首次影像学评估时即表现为疾病进展;而获得性耐药指患者在初始治疗后获得部分或完全缓解,之后在持续治疗过程中出现疾病进展<sup>[3]</sup>。这一区分对于治疗决策具有重要临床意义:原发性耐药提示需要更换治疗策略,而获得性耐药则可能从联合治疗或免疫再挑战中获益。

## 3. 疾病进展的临床特征与评估

### 3.1 常规疾病进展与超进展

ICIs 治疗后疾病进展的表现形式多样。常规疾病进展符合传统的肿瘤生长模式,即肿瘤负荷在一定时间内按预期速率增长。然而,HPD 是一种特殊且更凶险的进展模式,其特点是肿瘤生长速率较治疗前显著加快,通常定义为肿瘤生长速率较基线增加至少 2 倍,且肿瘤负荷绝对增加超过 50%<sup>[11]</sup>。HPD 患者的预后极差,一项纳入 147 例晚期实体瘤患者的回顾性研究发现,HPD 患者的中位总生存期仅 3.0 个

月,而非 HPD 组为 23.1 个月(HR=12.03, P<0.001);中位无进展生存期分别为 1.5 个月和 9.8 个月(HR=9.56, P<0.001)。

### 3.2 假性进展的鉴别

假性进展是免疫治疗特有的现象,指因免疫细胞浸润导致肿瘤体积暂时性增大,而后出现实质性缩小。RECIST 1.1 标准可能将假性进展误判为疾病进展,从而低估患者的治疗获益<sup>[13]</sup>。为此,RECIST 工作组制定了 iRECIST 指南,该指南在 RECIST 1.1 基础上引入了“待确认的疾病进展”概念,要求对疑似进展进行 4~8 周后的确认扫描<sup>[14]</sup>。研究显示,在转移性肾细胞癌患者中,iRECIST 标准能够更准确地捕捉假性进展现象<sup>[15]</sup>。

### 3.3 超进展的临床特征与预测因素

HPD 的临床特征除影像学上肿瘤负荷的急剧增加外,常伴有患者整体状态的快速恶化,包括体力状态评分下降、体质量减轻、肝功能迅速恶化等<sup>[16]</sup>。多项研究已识别出 HPD 的潜在预测因素。肝转移被认为是最显著的独立风险因素,Kanjanapan 等的研究显示肝转移与 HPD 的发生显著相关(P=0.01),且是多因素分析中影响生存的独立因素(HR=4.66)<sup>[6]</sup>。此外,基线肿瘤负荷大、胃癌类型、高乳酸脱氢酶水平和高中性粒细胞-淋巴细胞比值也与 HPD 风险增加相关。值得注意的是,PD-L1 表达水平和肿瘤浸润淋巴细胞密度并未显示出与 HPD 的显著关联,提示目前尚无可靠的预测生物标志物可用于 HPD 的早期识别<sup>[6]</sup>。

## 4. 疾病进展的预后因素

### 4.1 临床病理学因素

多种临床病理学因素与 ICIs 治疗后疾病进展的预后密切相关。年龄、性别、体力状态评分等基础参数在部分研究中显示出预测价值,但各研究结果存在异质性。肿瘤类型和组织学亚型是重要的影响因素,例如微卫星不稳定性高的肿瘤对 ICIs 更为敏感,而肝细胞癌、胰腺癌等“冷肿瘤”则耐药率较高。基线肿瘤负荷、转移部位(尤其是肝转移和骨转移)和既往治疗线数均与进展后生存期显著相关。

### 4.2 生物标志物

寻找可靠的生物标志物以预测 ICIs 治疗后进展风险是当前研究热点。PD-L1 表达水平是目前应用最广的预测指标,但其预测价值在不同癌种中存在较大差异。肿瘤突变负荷(TMB)同样被证实与 ICIs 疗效相关,但同样面临跨癌

种一致性的挑战。近年来,多组学生物标志物的研究取得了重要进展。免疫谱评分(IPS)是一种基于DNA和RNA的分子特征评分系统,在大规模队列中验证了其作为泛癌种预后生物标志物的效能。可溶性PD-1(sPD-1)作为一种新型血清生物标志物,在非小细胞肺癌患者中被发现与疾病进展风险显著相关,治疗前sPD-1水平较高的患者更易出现进展。此外,基线乳酸脱氢酶水平和衍生中性粒细胞-淋巴细胞比率也被证实与广泛期小细胞肺癌患者的生存预后显著相关。

## 5.总结与展望

免疫检查点抑制剂已彻底改变了肿瘤治疗的格局,但治疗后疾病进展仍然是限制其临床获益的核心瓶颈。从机制层面看,ICIs耐药涉及肿瘤内在因素和外在因素的复杂交互网

络,肿瘤微环境的免疫抑制性重塑、抗原呈递通路缺陷和T细胞耗竭是其中的关键节点。在临床层面,超进展作为一种特殊且预后极差的进展模式,需要引起临床医生的高度警惕,肝转移、高LDH水平等因素可能有助于早期识别高风险患者。

当前面临的挑战包括:HPD缺乏统一的诊断标准导致不同研究间的数据难以整合;可靠的预测生物标志物仍处于探索阶段,临床转化尚需时日;耐药后治疗策略的循证依据相对匮乏。未来的研究方向应包括:建立国际共识的HPD诊断标准;整合多组学数据构建个体化的耐药风险预测模型;探索联合治疗策略以克服或延缓耐药的发生。随着单细胞测序、空间转录组学和人工智能等技术的深入应用,对ICIs耐药机制的理解将更加精细化,个体化的精准免疫治疗策略有望惠及更多患者。

## 参考文献:

- [1]Sharma P, Allison J P. The future of immune checkpoint therapy. *Science*, 2015, 348(6230): 56-61.
- [3]Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo J A, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723.
- [4]Schoenfeld A J, Hellmann M D. Acquired resistance to immune checkpoint inhibitors. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 443-455.
- [5]Liu T T, et al. Research progress on the potential mechanisms of hyper-progressive disease in immune checkpoint blockade therapy of solid tumors. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2025, 28(9): 700-709.
- [6]Kanjanapan Y, Guduguntla G, Varikara A K, et al. Hyperprogressive disease (HPD) in solid tumours receiving immune checkpoint inhibitors in a real-world setting. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 2023, 22: 1-9.
- [7]Vesely M D, Zhang T, Chen L. Resistance mechanisms to immune checkpoint inhibitors: updated insights. *Molecular Cancer*, 2025, 24: 20.
- [8]Karagiannis P, et al. Oncogenic signalling pathways in cancer immunotherapy: leader or follower in this delicate dance? *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(9): 4393.
- [9]Zhu S, et al. Mechanisms, combination therapy, and biomarkers in cancer immunotherapy resistance. *Cell Communication and Signaling*, 2024, 22: 338.
- [11]Şen G A, Şentürk Ö ztaş N, Değerli E, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Clinical and Translational Oncology*, 2024, 27: 736-744.
- [13]Garralda E, et al. Towards evidence-based response criteria for cancer immunotherapy. *Nature Communications*, 2023, 14: 3001.
- [14]Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(3): e143-e152.
- [15]中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 免疫检查点抑制剂临床应用指南. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [16]庞北川, 谭煜炜, 李友伟, 等. 肝细胞癌免疫治疗超进展潜在分子机制及预测因素研究进展. *中国普外基础与临床杂志*, 2025, 32(7): 911-915.