·实践与交流·

斯鲁利单抗治疗肺鳞癌致肿瘤超进展1例

应园园[1,2]，牟永晓[3]，竺裘娜[1]，郑　松[4]，楼颂羔[1]，楼　江[2]

1. 嵊州市中医院药剂科（浙江嵊州 312400）
2. 杭州市第一人民医院药学部（杭州 310006）
3. 宁波市第六医院药学部（浙江宁波 315000）
4. 杭州市第一人民医院肿瘤内科（杭州 310006）

【摘要】本文报道 1 例 45 岁女性肺鳞癌患者因全身多发转移行化疗治疗，后加用免疫检查点抑制剂斯鲁利单抗 171 mg，ivd，d1（21 d 为 1 个周期）。用药 2 个周期后患者出现头晕、恶心不适，考虑肿瘤脑转移；且肺部 CT 示右肺上叶前段不规则团影较前增大，肝脏 MRI 示肝Ⅳ段见斑片状异常信号，PET-CT 示肺部、肝脏、肾上腺、左侧腹股沟及多处骨骼均较前进展，考虑为斯鲁利单抗所致肿瘤超进展。立即停用斯鲁利单抗，予甲泼尼龙对症治疗，但患者仍因病情过重死亡。采用 Naranjo's 评估量表对该病例发生的肿瘤超进展与斯鲁利单抗进行关联性评价，结果为“很可能有关”。该病例提示，免疫检查点抑制剂所致肿瘤超进展预后差，临床使用时应警惕该现象出现，注意早期鉴别诊断并及时处置，避免导致严重后果。

【关键词】斯鲁利单抗；超进展；免疫检查点抑制剂；药品不良反应

【中图分类号】R 979.1　　【文献标识码】A

A case of tumor hyperprogression caused by treatment of lung squamous cancer with serplulimab

YING Yuanyuan[1,2], MOU Yongxiao[3], ZHU Qiuna[1], ZHENG Song[4], LOU Songgao[1], LOU Jiang[2]

1. Department of Pharmacy, Shengzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Shengzhou 312400, Zhejiang Province, China
2. Department of Pharmacy, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China
3. Department of Pharmacy, Ningbo No.6 Hospital, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China
4. Department of Oncology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China
Corresponding author: LOU Jiang, Email: jianglou5855@163.com

【Abstract】This paper reports a 45-year-old female patient with lung squamous cell carcinoma who received chemotherapy for multiple systemic metastases, and then 171 mg of the immune checkpoint inhibitor serplulimab was added, ivd, d1 (21 d as a cycle). After 2 cycles of treatment, the patient developed dizziness and nausea, and tumor brain metastasis was considered. The lung CT showed that the irregular mass shadow in the anterior segment of the upper lobe of the right lung was enlarged compared with the previous one, and MRI of the liver showed patchy abnormal signal in the liver segment IV. PET-CT showed that the lung, liver, adrenal gland, left

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412126
基金项目：浙江省自然科学基金项目（省公益技术应用研究项目）（LGF21H310003）；浙江省医药卫生科技计划项目（2021KY877）
通信作者：楼江，硕士，副主任药师，Email：jianglou5855@163.com

groin and multiple bones were all progressed compared with the previous progress. It was considered to be tumor hyperprogression caused by serplulimab. Serplulimab was immediately discontinued and methylprednisolone was given for symptomatic treatment, but the patient still died due to overprogression. The Naranjo's Assessment Scale was used to evaluate the correlation between the tumor progression and serplulimab in this case, and the result was' likely to be related'. This case suggested that, the prognosis of tumor hyperprogression caused by immune checkpoint inhibitors has a poor prognosis, the clinical use of immune checkpoint inhibitors should be alert to this situation, and pay attention to early differential diagnosis and timely treatment to avoid serious consequences.

【Keywords】Serplulimab; Hyperprogression; Immune checkpoint inhibitors; Adverse drug reaction

斯鲁利单抗是我国自主研发的程序性死亡受体-1（programmed death-1，PD-1）抑制剂，于2022年3月25日在我国首次获批上市，目前主要用于治疗微卫星高度不稳定型实体瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌和食管鳞状细胞癌。免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）是晚期肺鳞癌的常规治疗药物之一，但部分患者使用ICIs可能出现肿瘤加速生长，导致病情迅速恶化，这种现象称为肿瘤超进展（hyperprogressive disease，HPD）[1]。HPD在化疗、靶向及免疫治疗中均可能发生，在免疫治疗中较为常见，其发生率高达9%~29%，其中非小细胞肺癌中HPD的发生率为13.8%[2-3]。本文报道1例斯鲁利单抗治疗肺鳞癌致肿瘤HPD的病例，根据HPD定义评估是否与使用斯鲁利单抗有关，并探讨HPD发生机制、临床特征及治疗措施，希望能为ICIs治疗HPD提供参考。本研究已获得患者家属知情同意。

1 病例资料

患者，女，45岁，体重39 kg，身高158 cm，体表面积1.34 m^2。既往体质良好，有乙肝现病史，口服恩替卡韦1 mg，qd，控制可，否认其他疾病史。2023年6月24日患者因胸闷、胸痛在外院就诊，正电子发射计算机断层扫描（positron emission tomography/computed tomography，PET-CT）示右肺占位，大小33 mm×29 mm，考虑恶性肿瘤，伴全身多发骨转移。6月26日外院右侧支气管活检示鳞状细胞癌，免疫组化：CK7（+）、P63（-）、P40（-）、TTF-1（-）、NaspinA（-）。肿瘤组织下一代测序技术示：微卫星稳定，肿瘤突变负荷4.17 Muts/Mb，*KRAS Q61H*基因突变，细胞程序性死亡受体配体1（programmed cell death-ligand 1，PD-L1）肿瘤细胞阳性比例分数小于1%。患者拒绝化疗，暂未行全身抗肿瘤治疗。6月28日外院予地舒单抗120 mg，ih，d1，28 d为1个周期抑制骨转移。7月19日，外院行颈椎C5和右肱骨头放疗。9月8日，外院复查PET-CT示肝脏、左侧肾上腺占位较前新增。9月19日，外院基因检测：*STK11*基因突变，*KEAP1*基因突变。9月28日来杭州市第一人民医院行抗肿瘤化疗，给予白蛋白紫杉醇135 mg，ivd，d1、d8、d15+卡铂284 mg，ivd，d1、d8，21d为一个周期。12月7日，复查肺部CT示：右肺不规则团片影较前有缩小，大小28 mm×18 mm，疗效评价为疾病稳定（stable disease，SD）。

12月5日入院拟行后续抗肿瘤治疗，入院查血常规示：中性粒细胞数$7.4\times10^9\cdot L^{-1}$、淋巴细胞计数$0.8\times10^9\cdot L^{-1}$，余未见明显异常；血生化示：乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LHD）441 $U\cdot L^{-1}$，余未见明显异常。12月8日，为增强抗肿瘤疗效，联用斯鲁利单抗注射液（上海复宏汉霖生物制药有限公司，规格：每瓶100 mg，批号：202312206）171 mg，ivd，21d为一个周期进行免疫治疗。免疫治疗2周期后患者出现头晕、恶心不适；于2024年1月28日入院，复查头颅MRI示：两侧小脑半球、四叠体多发异常强化小结节灶，考虑脑部转移；肺部CT示：右肺上叶前段不规则团影较前增大，大小约29 mm×21 mm；肝脏MRI示：肝Ⅳ段见斑片状异常信号，大小约29 mm×16 mm，肝脏转移进展；PET-CT示：肺部、肝脏、肾上腺、左侧腹股沟及多处骨骼均较前进展。结合病史，患者肿瘤较前迅速进展，考虑出现肿瘤HPD可能性大，立即停用抗肿瘤药物，予甲泼尼龙80 mg，q12h对症治疗。之后患者病情持续恶化，骨髓抑制严重，

血小板和血红蛋白长期处于危机值，未进一步行抗肿瘤治疗。此后患者因重症肺炎、呼吸衰竭、多脏器衰竭于 2024 年 4 月 6 日死亡。

2 讨论

2.1 HPD的定义与该病例的诊断

本例患者于 2023 年 12 月 8 日起行斯鲁利单抗进行免疫治疗，2024 年 1 月 28 日复查结果提示新发脑转移，肺部肿块及肝脏转移瘤较前增大，全身转移灶较前增多，肿瘤在免疫治疗 2 个月后出现快速进展，考虑为免疫治疗引起的 HPD。虽然 HPD 已为业界熟知，但其定义尚未达成共识，2016 年欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology，ESMO）年会首次将免疫治疗后肿瘤生长速率（tumor growth rate，TGR）较治疗前增加 50% 以上定义为超进展[4]。Champiat 等[5]将免疫治疗后 TGR 较免疫治疗前增加≥ 2 倍作为 HPD 的判定标准。目前，较为公认的 HPD 诊断标准需满足以下 3 个条件：①治疗失败时间＜ 2 个月；②与免疫治疗前相比，肿瘤负荷增加＞ 50%；③ TGR 较前超过 2 倍以上[6]。由于肿瘤负荷无法准确评估，本研究以可测量病变的最长直径之和来量化肿瘤大小。患者免疫治疗前可测量病变的最长直径总和为 28 mm，免疫治疗 2 个月后可测量病变的最长直径总和为 58 mm，增加 107%，则肿瘤负荷增加＞ 50%。免疫治疗前患者肿瘤趋于稳定，疗效评价 SD，免疫治疗后肿瘤快速进展，出现多发转移，且 TGR 超过 ICIs 治疗前 2 倍以上；综上该患者免疫治疗后的肿瘤变化符合 HPD 判断标准，判定为 HPD。

2.2 患者HPD的关联性分析评价

本例患者既往无自身免疫性疾病及家族史，使用斯鲁利单抗免疫治疗 2 个周期后出现 HPD，两者之间存在合理的时间相关性。斯鲁利单抗说明书虽未记载 HPD 的不良反应，但既往有使用 ICIs 后出现 HPD 的文献报道[7-8]。患者化疗期间肿瘤控制较好，疗效评价 SD，联用斯鲁利单抗后出现 HPD，较治疗前进展更快，因此可以排除 HPD 由化疗及自身因素引起。采用 Naranjo's 评估量表[9]进行关联性评价，评分为 6 分（表 1），因此认为患者的 HPD 与斯鲁利单抗的关联性为“很可能有关”。

2.3 免疫治疗致HPD的机制分析

目前，免疫治疗 HPD 的发生机制尚不完全清楚，研究者们从不同角度提出假说，主要包括以下几个方面[10]：①微环境中 PD-1$^+$ Treg 细胞的大量增殖；② T 细胞的耗竭；③免疫抑制细胞亚群极化，抑制性细胞因子或可溶性介质分泌增加；④不受控制的 Th1 和 Th17 细胞介导的炎症反应；⑤原癌基因信号通路激活。免疫治疗 HPD 可加速肿瘤进展，使患者病情迅速恶化，生存期急剧缩短，本例患者确定为 HPD 后，总生存期仅 2 月，揭露免疫治疗 HPD 的发生机制对确定 ICIs 治疗的目标人群、预防 HPD 的发生和延长患者生存期都至关重要。

表1 斯鲁利单抗的 Naranjo's 评估量表评分

Table 1. Naranjo's Assessment Scale for serplulimab

相关问题	问题分值（分）			得分（分）	评分理由
	是	否	未知		
1. 该不良反应是否已有结论性报告？	+1	0	0	1	有文献报道过其他ICIs导致HPD
2. 该不良反应是否在使用可疑药物后发生？	+2	−1	0	2	使用斯鲁利单抗后出现该不良反应，具有时间关联性
3. 不良反应是否在停药或应用拮抗剂后有所缓解？	+1	0	0	0	肿瘤进展过快，患者病情未好转
4. 再次使用可疑药物后该不良反应是否重复出现？	+2	−1	0	0	未再次使用
5. 是否存在其他原因能单独引起该不良反应？	−1	+2	0	2	不存在其他原因
6. 该不良反应是否在应用安慰剂后重复出院？	−1	+1	0	0	未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度？	+1	0	0	0	未检测体内药物浓度
8. 该不良反应是否随可疑药物剂量增加而加重或随剂量减少而缓解？	+1	0	0	0	未改变药物剂量
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应？	+1	0	0	0	未曾暴露于同种或同类药物
10. 是否存在任何客观证据证实该反应？	+1	0	0	1	患者临床表现符合HPD定义
总分值				6	

注：总分值≥9分，表明药物与不良反应分关联性为肯定有关，总分值5~8分为很可能有关，总分值1~4分为可能有关，总分值≤0分为可疑或基本无关。

2.4 免疫治疗致HPD的高危因素和生物标志物分析

免疫治疗 HPD 会导致患者不良预后，为避免接受免疫治疗后发生 HPD，筛查引起免疫治疗 HPD 的高危因素和生物标志物等迫在眉睫。Ferrara 等[11]对接受 PD-1/PD-L1 抑制剂或单药化疗的晚期非小细胞肺癌患者进行多中心回顾性研究，纳入 406 例患者，发现 HPD 和非 HPD 患者免疫治疗前转移灶＞ 2 个的比例分别是 62.5%（35/56）和 42.6%（149/350）（P=0.006），提示＞ 2 个转移病灶使用免疫治疗可能是 HPD 高危因素。Kanjanapan 等[12]针对接受免疫治疗的 182 例实体瘤患者的单中心回顾性研究发现，女性和男性患者的 HPD 发生率分别为 12.0%（10/83）和 2.0%（2/99）（P=0.01），女性使用免疫治疗引起 HPD 的发生率可能更高。一项回顾性研究[5]显示，在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的 131 例肿瘤患者中，＞ 65 岁和≤ 64 岁者的 HPD 发生率分别为 19.4%（7/36）和 5.2%（5/95）（P=0.036）。除高危因素外，有研究对 HPD 的生物标志物也进行了探索。Diem 等[13]采用回顾性分析发现 66 例接受纳武利尤单抗或帕博利珠单抗治疗的晚期黑色素瘤患者中，基线 LHD 升高患者（n=34）的生存期（overall survival，OS）显著低于 LHD 正常患者（n=32）（6 个月的 OS：60.8% vs. 81.6%，12 个月的 OS：44.2% vs. 71.5%），认为 LHD 升高可能导致患者预后更差。一项纳入 167 例帕博利珠单抗作为二线治疗转移性非小细胞肺癌患者的多中心回顾性研究[14]发现，免疫治疗前较高的中性粒细胞计数 / 淋巴细胞计数比值（neutrophil-to-lymphocyte ratio，NLR）是 HPD 发生的潜在危险因素（受试者工作特征曲线分析：曲线下面积=0.85，[95%CI（0.75，0.95），P ＜ 0.001]，敏感性：87.5%，特异性：68.9%）。在另一项回顾性研究[15]中，110 例接受 ICIs 治疗的晚期非小细胞肺癌患者中，18.7%（3/16）的 HPD 患者出现 *STK11* 和 *KRAS* 基因共突变，而非 HPD 的患者中未出现该突变（0/28），认为 *STK11* 和 *KRAS* 共突变可能是免疫治疗 HPD 的潜在生物标志物。本例患者为 45 岁女性，免疫治疗前转移灶＞ 2 个，LHD ＞正常上限，NLR 值高，存在 *STK11* 和 *KRAS* 突变，为免疫治疗 HPD 的高危人群，针对该类型患者，使用免疫治疗前需与患者充分沟通，并密切监测免疫治疗后患者的临床症状及肿瘤大小情况，避免 HPD 发生。

2.5 免疫治疗致HPD的处置及预后

对于免疫治疗 HPD 患者，使用免疫治疗不仅未获益，反而肿瘤加速生长、疾病迅速进展，预后极差。中国临床肿瘤学会 2024 年发布的《免疫检查点抑制剂临床应用指南》[16]指出，免疫治疗引起的 HPD，需停止免疫治疗，更换其他治疗方案，或参加临床试验。Kanazu 等[17]对 5 例接受纳武利尤单抗出现 HPD 的非小细胞肺癌患者进行回顾性分析，发现其中 4 例患者使用激素治疗后有效控制了 HPD 症状，认为激素治疗 HPD 可能有效。Ogawara 等[18]报道 2 例接受纳武利尤单抗治疗出现 HPD 的肺癌患者，改为化疗后肿瘤出现消退；Wang 等[19]报道与其类似，提示化疗可能是免疫治疗 HPD 的后线治疗药物。Chen 等[20]报道了 1 例使用信迪利单抗后出现 HPD 的晚期非小细胞肺癌患者，改用安罗替尼治疗后生存期延长，表明靶向药物可能也是免疫治疗引起 HPD 的后线备选方案。本例患者出现 HPD 后，立即停用斯鲁利单抗，使用甲泼尼龙 80 mg，q12h 对症治疗，但病情迅速进展导致死亡，未用其他抗肿瘤药物进行挽救性治疗。

综上所述，非小细胞肺癌患者免疫治疗 HPD 发生率较高，且预后极差，尚缺预测 HPD 患者的高危因素，同时缺少 HPD 标准治疗方案，探索引起 HPD 的高危因素及生物标志物，识别潜在 HPD 患者，定期监测使用 ICIs 患者的情况，对 HPD 的早发现、早预防和早治疗具有重大意义。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

1 Brower V. Hyperprogressive disease with anti-PD-1 and anti-PD-L1[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12): e527. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30590-3.

2 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. DOI: 10.1038/s41571-018-0111-2.

3 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.

4 Lahmar J, Mezquita L, Koscielny S, et al. Immune checkpoint inhibitors (IC) induce paradoxical progression in a subset of non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Ann Oncol, 2016, 27(suppl_6):?. DOI: 10.1093/annonc/mdw383.22.

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.CCR-16-1741.

6 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.

7 Xia L, Yu Y, Lan F, et al. Case report: tumor microenvironment characteristics in a patient with HER2 mutant lung squamous cell carcinoma harboring high PD-L1 expression who presented hyperprogressive disease[J]. Front Oncol, 2021, 11: 760703. DOI: 10.3389/fonc.2021.760703.

8 Kasparian S, Gentille C, Burns E, et al. Hyperprogressive NSCLC with two immune-checkpoint inhibitors[J]. JTO Clin Res Rep, 2020, 1(2): 100017. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2020.100017.

9 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.

10 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. DOI: 10.1038/s41571-018-0111-2.

11 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.

12 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.

13 Diem S, Kasenda B, Spain L, et al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma[J]. Br J Cancer, 2016, 114(3): 256-261. DOI: 10.1038/bjc.2015.467.

14 Petrova MP, 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.

15 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.

16 中国临床肿瘤学会指南工作委员会，编著. 中国临床肿瘤学会（CSCO）免疫检查点抑制剂临床应用指南（2024）[M]. 北京：人民卫生出版社，2023: 219.

17 Kanazu M, Edahiro R, Krebe H, et al. Hyperprogressive disease in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab: a case series[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(12): 1782-1787. DOI: 10.1111/1759-7714.12894.

18 Ogawara D, Soda H, Iwasaki K, et al. Remarkable response of nivolumab-refractory lung cancer to salvage chemotherapy[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(1): 175-180. DOI: 10.1111/1759-7714.12543.

19 Wang X, Mi X, Li T, et al. Hyperprogressive disease after immune checkpoint inhibitor therapy in a patient with non-small cell lung cancer who harbors a TGFBR2 mutation: a case report[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(5): 228. DOI: 10.3892/etm.2023.11927.

20 Chen L, Liu D, Zhang Y, et al. Anlotinib succeeded in rescue therapy for hyperprogression induced by immune checkpoint inhibitors: a case report[J]. Immunotherapy, 2023, 15(9): 631-639. DOI: 10.2217/imt-2022-0315.

收稿日期：2024 年 12 月 24 日 修回日期：2025 年 06 月 09 日
本文编辑：周璐敏 冼静怡