

PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期/不可切慢性乙型病毒性肝炎相关肝细胞癌患者的临床观察

马永宁, 米日班古丽·买吐地, 唐 勇*

新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

目的: 观察PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物对乙肝相关性肝细胞癌中的疗效及其不良反应, 为晚期/不可切肝细胞恶性肿瘤的免疫联合治疗的策略提供临床数据。方法: 根据纳入排除标准纳入从2019年1月1日~2023年6月15日所有就诊于新疆医科大学附属肿瘤医院明确诊断为肝细胞癌的使用PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗方案的慢性乙型病毒性肝炎相关性晚期/不可切肝细胞癌患者共97例, 对其进行疗效观察, 评估其临床效果和副作用。同时计算客观缓解率、疾病控制率、疾病无进展生存期和总生存期, 并记录及分析其不良反应数据。结果: 本研究共纳入了97例晚期/不可切患有慢性乙型病毒性肝炎的肝细胞癌患者。在97例患者中, 所有患者均未达到完全缓解, 有27例(27.8%)患者达到了部分缓解, 58例(59.8%)患者病情稳定, 12例(12.4%)患者的原发肿瘤出现了进展。客观缓解率为27.8% (27/97), 疾病控制率为87.6% (85/97)。截至2023年12月15日的随访截止日期, 这97名患者均已结束了目前的治疗方案, 其中37名患者已经离世, 中位无进展生存期为15个月(95%置信区间: 13.024~16.975个月), 中位总生存期为27个月(95%置信区间: 21.58~32.42个月), 第12个月的总生存率为79.4%, 第24个月的总生存率为44.3%。绝大多数病人都在治疗过程中经历了不良反应, 其中大部分为I-II级。在血液系统毒性相关的不良反应中, 最常见的I-II级反应是血细胞减少, 达到了46.4% (45/97), 其次是血小板减少, 发生率为36.1% (35/97)。而非血液学毒性主要表现为食欲减退56.7% (55/97)、甲状腺功能减退32.8% (32/97)、高血压19.6% (19/97)及转氨酶升高30.9% (30/97)。共有14例(14.4%)发生了治疗相关严重不良反应(III~IV级), 3例为III级甲状腺功能减退, 3例为III级血小板减少, 3例为III级转氨酶升高, 4例为III级蛋白尿, 仅有1例严重皮疹为与治疗相关的IV级毒副反应。虽然有一半以上的患者发生了治疗相关的不良反应, 但大多数不良事件均为3级以下。结论: 晚期/不可切乙型肝炎相关性肝细胞癌患者, 在经过PD-1/PD-L1抑制剂与抗血管生成药物的联合治疗方案后, 在临床应用中呈现出较为理想的疗效, 并且毒副作用处于可控范围之内。PD-1/PD-L1抑制剂与抗血管生成药物的联合治疗方案有望成为此类患者的有效治疗选择。

关键词

肝细胞癌, 免疫治疗, 抗血管生成, 临床观察, 慢性乙型病毒性肝炎

*通讯作者。

文章引用: 马永宁, 米日班古丽·买吐地, 唐勇. PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期/不可切慢性乙型病毒性肝炎相关肝细胞癌患者的临床观察[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2613-2626. DOI: 10.12677/acm.2024.1451726

Clinical Observation of PD-1/PD-L1 Inhibitors Combined with Anti Angiogenic Drugs in the Treatment of Advanced/Unresectable Chronic Hepatitis B Related Hepatocellular Carcinoma Patients

Yongning Ma, Miribanguli Maitudi, Yong Tang*

Department of Gastroenterology, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Objective: To observe the efficacy and adverse reactions of PD-1/PD-L1 inhibitor combined with anti angiogenesis drugs in hepatitis B related hepatocellular carcinoma, and provide clinical data for the strategy of combined immunotherapy of advanced/unresectable hepatocellular carcinoma. **Methods:** According to the inclusion and exclusion criteria, a total of 97 patients with chronic hepatitis B virus related advanced/unresectable hepatocellular carcinoma who were diagnosed with hepatocellular carcinoma at the Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University from January 1, 2019 to June 15, 2023 and treated with PD-1/PD-L1 inhibitors combined with anti angiogenic drugs were included. The therapeutic effects were observed, and their clinical effects and side effects were evaluated. Simultaneously, the objective response rate, disease control rate, disease progression free survival, and overall survival were calculated, and their adverse reaction data were recorded and analyzed. **Results:** This study included 97 advanced/unresectable hepatocellular carcinoma patients with chronic hepatitis B admitted to the Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University from January 1, 2019 to June 15, 2023. Among the 97 patients, all patients did not achieve complete remission, with 27 cases (27.8%) achieving partial remission, 58 cases (59.8%) showing stable condition, and 12 cases (12.4%) showing progression of the primary tumor. The objective response rate was 27.8% (27/97), and the disease control rate was 87.6% (85/97). As of the follow-up deadline of December 15, 2023, all 97 patients have completed their current treatment plan, of which 37 patients have passed away. The median progression free survival was 15 months (95% confidence interval: 13.024~16.975 months), the median overall survival was 27 months (95% confidence interval: 21.58~32.42 months), the overall survival rate at 12 months was 79.4%, and the overall survival rate at 24 months was 44.3%. The vast majority of patients have experienced adverse reactions during the treatment process, most of which are I~II grade, mainly divided into hematological toxicity and non hematological toxicity. The most common I~II grade adverse reaction in hematotoxicity is a decrease in blood cells, reaching 46.4% (45/97), followed by a decrease in platelets, with an incidence rate of 36.1% (35/97). The main manifestations of non hematological toxicity are decreased appetite (56.7%, 55/97), hypothyroidism (32.8%, 32/97), hypertension (19.6%, 19/97), and elevated transaminases (30.9%, 30/97). A total of 14 cases (14.4%) experienced treatment-related serious adverse reactions (III~IV), including 3 cases of grade III hypothyroidism, 3 cases of grade III thrombocytopenia, 3 cases of grade III transaminase elevation, 4 cases of grade III proteinuria, and only 1 case of severe rash as a treatment-related grade IV toxic side effect. Although more than half of patients experience treatment-related adverse reactions, most adverse events are below level 3. **Conclusion:** Patients with

advanced/unresectable hepatitis B related hepatocellular carcinoma have shown ideal therapeutic effects in clinical application after a combination therapy of PD-1/PD-L1 inhibitors and anti angiogenic drugs, and the toxic side effects are within a controllable range. The combination therapy of PD-1/PD-L1 inhibitors and anti angiogenic drugs is expected to become an effective treatment option for such patients.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Immunotherapy, Anti Angiogenesis, Clinical Observations, Chronic Hepatitis B

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(HCC)在世界各地的癌症中, 名列第六, 在 2020 年, 它成为癌症相关死亡的第三大原因, 据统计, 2020 年约有 90.6 万例新发病例和 83 万死亡病例。根据预测, 2022 年我国新发肝癌发病人数将达到 43 万, 死亡人数达 41 万[1]。HCC 主要的危险因素是肝硬化, 这可能有包括病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝、酗酒和环境毒素在内的许多原因[2]。在我国, 乙肝病毒感染是导致肝癌的最主要的危险因素之一。尽管手术和局部治疗被广泛应用于全球, 但是大约有 50%~60%的 HCC 患者最终需要接受全身治疗[3]。与其他实体癌相比, 全身化疗尚未常规应用于 HCC, 因为 HCC 被认为是一种具有二氢嘧啶脱氢酶、P-糖蛋白基因产物和多药耐药基因 MDR-1 的过表达的化疗耐药性肿瘤[4] [5] [6]。2017 年, 纳武利尤单抗在美国被批准用于晚期肝细胞癌二线治疗起, 开创了 ICIs 在肝细胞癌治疗的新时代。此后, 多项 ICIs 的临床试验都取得了一定的成果。近些年来, 一些免疫检查点抑制剂如抗 PD-1/L1 抑制剂的研究取得了突破性成果, 为肝细胞癌的免疫治疗开启了新的时代, 使肿瘤治疗模式从传统的化疗迈向了化疗联合/不联合免疫治疗的模式。本研究纳入接受 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物联合抗血管生成药物方案治疗的晚期/不可切肝细胞癌患者 97 例, 对其进行疗效观察, 评估其临床效果和副作用。同时计算客观缓解率、疾病控制率、疾病无进展生存期和总生存期, 并记录及分析其不良反应数据, 为乙肝相关性肝细胞癌的诊疗提供帮助。

2. 研究对象及方法

2.1. 研究对象

2019 年 1 月~2023 年 6 月在本院接受 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物方案治疗的乙型肝炎相关性肝细胞癌患者。**纳入标准:** (1) 基于组织学或影像学诊断的 HCC; (2) 无法进行手术、放疗的患者; (3) 局部病灶不可切或有远处转移的患者; (4) 既往经系统治疗后疾病进展或复发的患者; (5) 同时接受或不接受 LRT 治疗的患者, 包括经导管动脉化疗栓塞(TACE)、消融、放疗或粒子植入; (6) 存在一个或多个可被测量病灶; (7) 近五年内无其他恶性肿瘤病史; (8) 东部肿瘤协作组评分(ECOG)为<3。**排除标准:** (1) 治疗周期数短, 无法根据影像学进行疗效评价; (2) 2 次治疗间隔 2 个月以上或无可测量病灶者; (3) 无可用的随访数据; (4) 无可用的基线数据; (5) 近五年来的第二例原发肿瘤; (6) 病理表现为肝细胞癌伴肉瘤或肝神经内分泌癌。

2.2. 研究方法 with 内容

收集 2019 年 1 月~2023 年 6 月在本院接受 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物方案治疗的乙型肝炎相关性肝细胞癌患者的相关数据, 对其进行疗效观察, 评估其临床效果和副作用。同时计算客观缓解率、疾病控制率、疾病无进展生存期和总生存期, 并记录及分析其不良反应数据。联合治疗方案是根据既往的治疗策略、个人特征、患者意愿和经济考虑确定的。

2.3. 临床疗效评估标准

疗效评价参考: 放射反应根据实体瘤反应评估标准 1.1 (RECIST 1.1)和基于肝脏动态 CT 或 MRI (如适用)的改良实体瘤反应评价标准(mRECIST)进行评估, 每隔 6 至 12 周对可评估病灶进行评价一次。治疗效果的评估可分为完全缓解(CR): 所有目标肿瘤均已完全消失; 部分缓解(PR): 每个可测量的目标病变直径之和均减少了基线的 30%或更多; 疾病进展(PD): 可测量肿瘤总直径增大了 20%以上, 或者出现了新的病变; 疾病稳定(SD): 病灶变化的情况不符合完全缓解、部分缓解或疾病进展的。

2.4. 不良反应评估

不良反应评定标准: 根据美国国立卫生研究院制定的不良事件(Adverse Event, AE)通用术语评价标准 4.03 版, 将不良反应等级划分为 0 至 IV 级。毒副作用根据世界卫生组织的抗肿瘤药物常见毒副作用分级标准分级, III 至 IV 级为严重的毒副作用。

病人在每次用药周期前后都接受了新疆医科大学附属肿瘤医院进行的血液、尿液、粪便和生化方面的常规检查。其中包括肿瘤相关抗原(如胃癌、肠癌、肝癌和胰腺癌)等项目的检测。在一些病人中, 还进行了甲状腺功能七项、24 小时尿蛋白定量和乙型肝炎 DNA 检测。通过查询住院和门诊医院信息系统的报告, 比较经过 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物方案治疗的辅助检查结果变化; 采用电话随访或者门诊随访回顾患者在出院后出现过的症状和体征, 记录患者已经发生的毒副作用并且根据评定标准对其进行分级评估。

2.5. 随访

调取患者病历资料, 从而获取患者的临床病历和实验室数据, 通过电话随访来了解患者的治疗过程和生存状况。根据患者的病史和住院记录, 确认患者是否曾接受手术、放疗、化疗等治疗方式, 通过影像学资料评估肿瘤的转移情况, 并通过住院病历和电话随访来评估 ECOG 评分、临床死亡时间以及具体死亡原因。随访期间从治疗第一周期开始时算起, 一直持续到患者去世或末次随访日期。通过综合患者在新疆医科大学附属肿瘤医院完善的影像学资料和病理诊断, 确定是否发现肿瘤的复发或转移。按照实体瘤反应评估标准 1.1 版本进行评估标准, 参考影像学和其他辅助检查资料。本研究的常规随访主要包括放射学检查, 如 CT 和 MRI, 以及实验室检查, 如血常规、肝功、肿瘤相关抗原(胃、肠、肝、胰)、甲功七项、24 小时尿蛋白定量、乙肝 DNA 检测。每隔 6 个月对患者进行一次生存状况、生存情况及不适症状的随访, 直至患者死亡或达到随访终点, 终止随访时间为 2023 年 12 月 10 日(按照先发生者为准)。对于尚未死亡的病人, 记录末次随访时间。根据随访时间和结果, 记录并计算出无进展生存期和总生存时间。

2.6. 统计学处理

所有数据记录于 Excel 表格, 在经过确认后导入 SPSS 26.0 进行统计学分析处理。使用 SPSS 26.0 软件对数据进行整理和多种统计分析。对患者的临床特征采用 Log-rank 检验进行单变量分析, 单变量分析中 $P < 0.05$ 的所有协变量均采用 Cox 回归模型进行多变量分析。计算风险比(HR)和置信区间(CI)。双侧 P

值 < 0.05 被认为具有统计学意义。患者的预后评估使用 Kaplan-Meier 方法, 分析了总生存期和无进展生存时间, 绘制生存曲线图, 并根据患者有无乙肝病毒复制进行亚组分析。本研究其余主要运用描述性统计分析方法。所有统计检验均采用双侧概率检验, 检验水平设定为 0.05, 当 P 值小于 0.05 时表示存在统计学差异。

3. 结果

3.1. 临床特征

本研究纳入了 97 名晚期/不可切肝细胞癌患者, 经过纳入及排除标准筛选。在表 1 中详细描述了受试者的临床特征, 包括性别、年龄、族别、ECOG 评分、ChildPugh 分级、BCLC 分期、肿瘤数量、乙肝病毒复制情况、肝硬化程度、肝内/肝外转移状态、门脉癌栓或血管侵犯情况以及 AFP 水平。入组患者年龄在 31~70 岁之间, 中位年龄为 57 岁, 其中小于 65 岁的患者占比为 88.7% (86/97), 大于等于 65 岁患者占比为 11.3% (11/97); 男性 85 例(87.6%), 女性 12 例(12.4%); 汉族患者占比为 86.6% (84/97), 少数民族占比为 13.4% (13/97); 超过一半的患者 ECOG 评分为 2 (60/97, 61.9%); Child Pugh-A 级的患者占比为 73.2% (71/97), BCLC 分期 C 期的患者比 BCLC 分期为 B 期的患者多 12 人。超过一半的人原发灶为多发肿瘤。有 41.2% (40/97) 的患者在治疗前未检测到乙肝 DNA 复制。55.7% (54/97) 的患者发现时就已经存在肝内转移。肝外主要转移的首要部位是肺(18.6%, 18/97)。27.8% 的患者存在门脉癌栓或血管侵犯, 值得注意的是, 只有 33.0% 的患者 AFP ≥ 400 。在数据截止时(2023.12.15), 97 名患者均停止了当前治疗。

Table 1. Baseline characteristics of the 97 patients with HCC
表 1. 97 例晚期/不可切肝细胞癌患者的基线特征

临床特征	病例数
性别	
男	85 (87.6%)
女	12 (12.4%)
民族	
汉族	84 (86.6%)
少数民族	13 (13.4%)
年龄(岁)	
中位年龄[M(P25, P75)]	57 (48,62.5)
<65	86 (88.7%)
≥ 65	11 (11.3%)
ECOG 评分	
0~1	37 (38.1%)
2	60 (61.9%)
ChildPugh 分级	
A	71 (73.2%)
B	26 (26.8%)

续表

BCLC 分期	
B	42 (43.3%)
C	54 (55.7%)
肿瘤数量	
单发	33 (34.0%)
多发	64 (66.0%)
乙肝病毒复制	
无	57 (58.8%)
有	40 (41.2%)
肝硬化	
无	39 (40.2%)
有	58 (59.8%)
肝内转移	
无	43 (44.3%)
有	54 (55.7%)
远处转移	
无	56 (57.7%)
肺	18 (18.6%)
骨	2 (2.1%)
肠系膜	2 (2.1%)
其他部位	19 (19.6%)
门脉癌栓或血管侵犯	
无	70 (72.2%)
有	27 (27.8%)
AFP	
<400	65 (67.0%)
≥400	32 (33.0%)

晚期/不可切肝细胞癌患者治疗反应与基线特征的影响因素分析结果显示(表 2),汉族或少数民族和有肝硬化与 OS 显著相关($P < 0.05$), 少数民族、无肝硬化的患者有较长的 OS, 而性别、年龄、ECOG 评分、ChildPugh 分级、BCLC 分期、肿瘤数量、是否有乙肝病毒复制、有无肝内转移、有无肝外转移、有无门脉癌或血管侵犯以及 AFP 对 OS 无显著影响($P > 0.05$)。性别、年龄、ECOG 评分、ChildPugh 分级、BCLC 分期、肿瘤数量、是否有肝硬化、是否有乙肝病毒复制、有无肝内转移、有无肝外转移、有无门脉癌或血管侵犯以及 AFP 对 PFS 无显著影响($P > 0.05$), 少数民族患者有较长的 PFS ($P < 0.05$)。

Table 2. Relationship between patient clinical characteristics and treatment response
表 2. 患者基线特征与治疗反应的关系

变量	PFS			OS		
	HR	95CI%	P	HR	95CI%	P
性别	男性	1		1		
	女性	2.297	0.863~6.111	0.127	1.566	0.602~4.077
民族	汉族	1		1		
	少数民族	0.196	0.027~1.441	0.036	0.174	0.023~1.297
年龄	<65	1		1		
	≥65	1.799	0.551~5.875	0.291	1.273	0.387~4.190
ECOG 评分	0~1	1		1		
	2	0.983	0.301~3.209	0.977	0.691	0.210~2.277
ChildPugh 分级	A 级	1		1		
	B 级	1.671	0.833~3.351	0.161	1.318	0.655~2.655
BCLC 分期	B 期	1		1		
	C 期	1.596	0.794~3.208	0.180	1.538	0.770~3.068
肿瘤数量	单发	1		1		
	多发	1.315	0.616~2.807	0.470	0.889	0.411~1.920
乙肝病毒复制	是	1		1		
	否	1.201	0.610~2.367	0.594	0.519	0.263~1.022
肝硬化	无	1		1		
	有	1.982	0.902~4.356	0.071	3.182	1.449~6.987
肝内转移	无	1		1		
	有	0.702	0.357~1.380	0.306	0.911	0.475~1.746
肝外转移	无	1		1		
	有	1.441	0.754~2.753	0.270	1.178	0.606~2.290
门脉癌栓或血管侵犯	无	1		1		
	有	1.241	0.629~2.448	0.539	0.953	0.480~1.889
AFP	<400	1		1		
	≥400	1.263	0.654~2.441	0.491	1.325	0.674~2.606

3.2. 疗效分析

在对 97 名患者进行观察后发现，全部患者均未达到完全缓解，部分缓解比例为 27.8%，即 27 例；病情稳定的患者有 58 例，占 59.8%；还有 12 例患者的原发肿瘤有进展，详见表 3。根据数据显示，客观缓解率为 27.8% (27/97)，疾病控制率达 87.6% (85/97)。

Table 3. Evaluation of PD-1/PD-L1 inhibitor combined with antiangiogenic drugs in the treatment of advanced/unresectable hepatocellular carcinoma

表 3. PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期/不可切肝细胞癌的疗效评估

	Full analysis set (n = 97)
CR	0
PR	27 (27.8%)
SD	58 (59.8%)
PD	12 (12.4%)
ORR	27 (27.8%)
DCR	85 (87.6%)

截至 2023 年 12 月 15 日，全部 97 名患者均已结束了当前的治疗方案，其中 37 名患者已经离世，中位无进展生存期为 15 个月(95%置信区间：13.024~16.975 个月)，中位总生存期为 27 个月(95%置信区间：21.58~32.42 个月)，第 12 个月的总生存率为 79.4%，第 24 个月的总生存率为 44.3%，见图 1、图 2。

我们也探究了乙肝病毒复制对 OS、PFS 的影响，将纳入患者分为乙肝病毒未复制组和乙肝病毒复制组，对两组患者进行生存分析得出：乙肝病毒未复制组患者的中位 PFS 为 14 个月(95%CI: 10.50~17.50)，乙肝病毒复制组为 16 个月(95%CI: 13.26~18.74)，存在统计学无差异(P = 0.586)；乙肝病毒未复制组患者的中位 OS 为 33 个月(95%CI: 19.34~46.66)，乙肝病毒复制组为 25 个月(95%CI: 18.85~31.15)，存在统计学差异(P = 0.048)，见图 3、图 4。

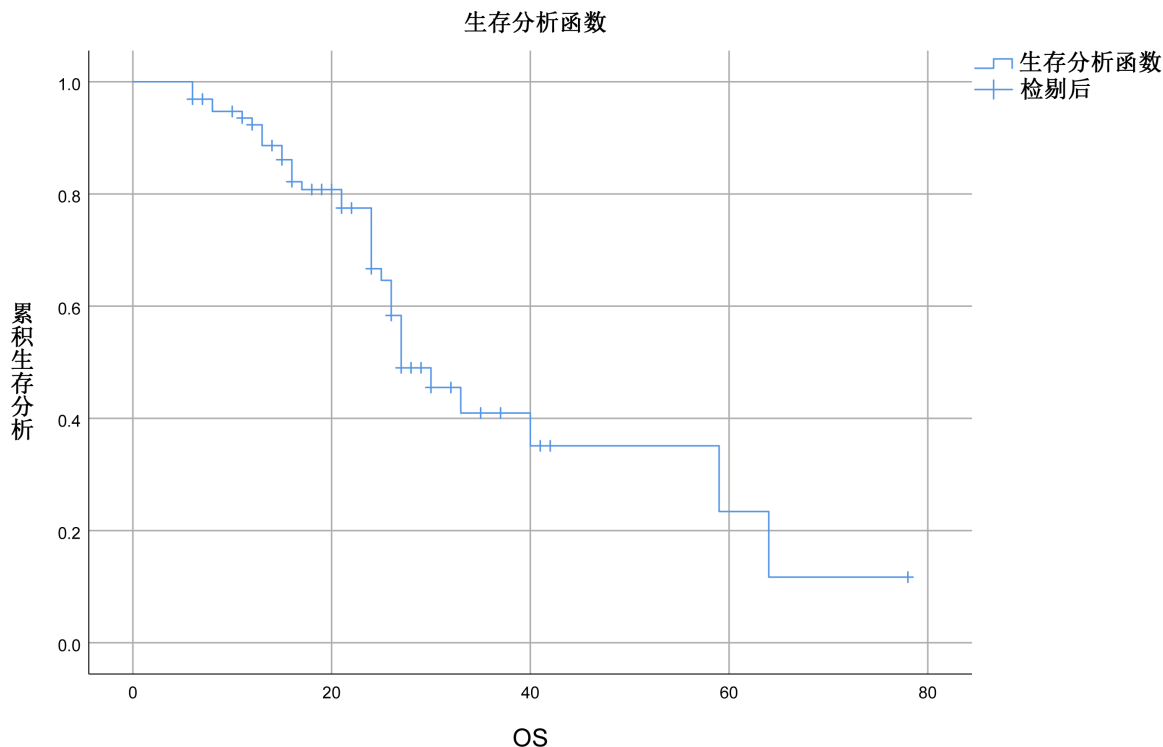


Figure 1. Effect of PD-1/PD-L1 inhibitor combined with antiangiogenic drugs on overall survival time (OS)

图 1. PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物对总生存时间(OS)影响的生存分析

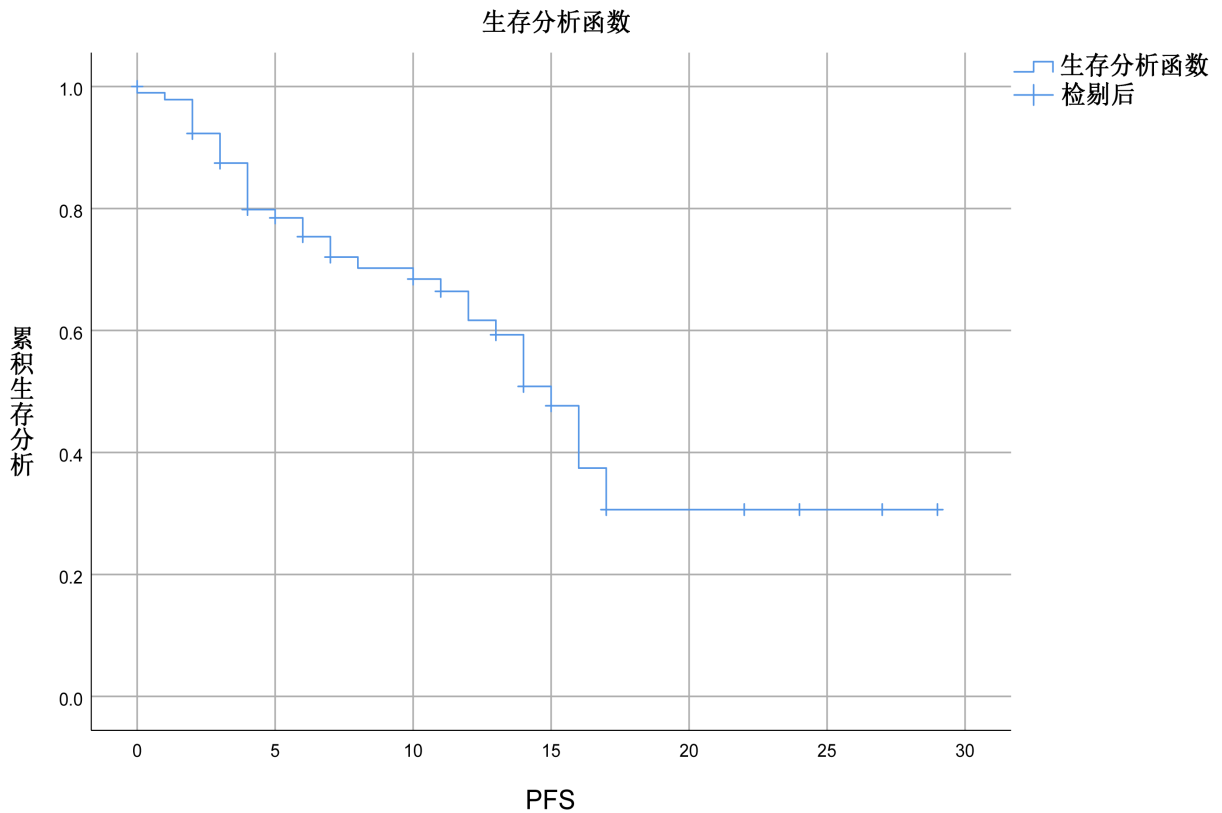


Figure 2. Effect of PD-1/PD-L1 inhibitor combined with antiangiogenic drugs on progression-free survival (PFS)
图 2. PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物对无进展生存期(PFS)影响的生存分析

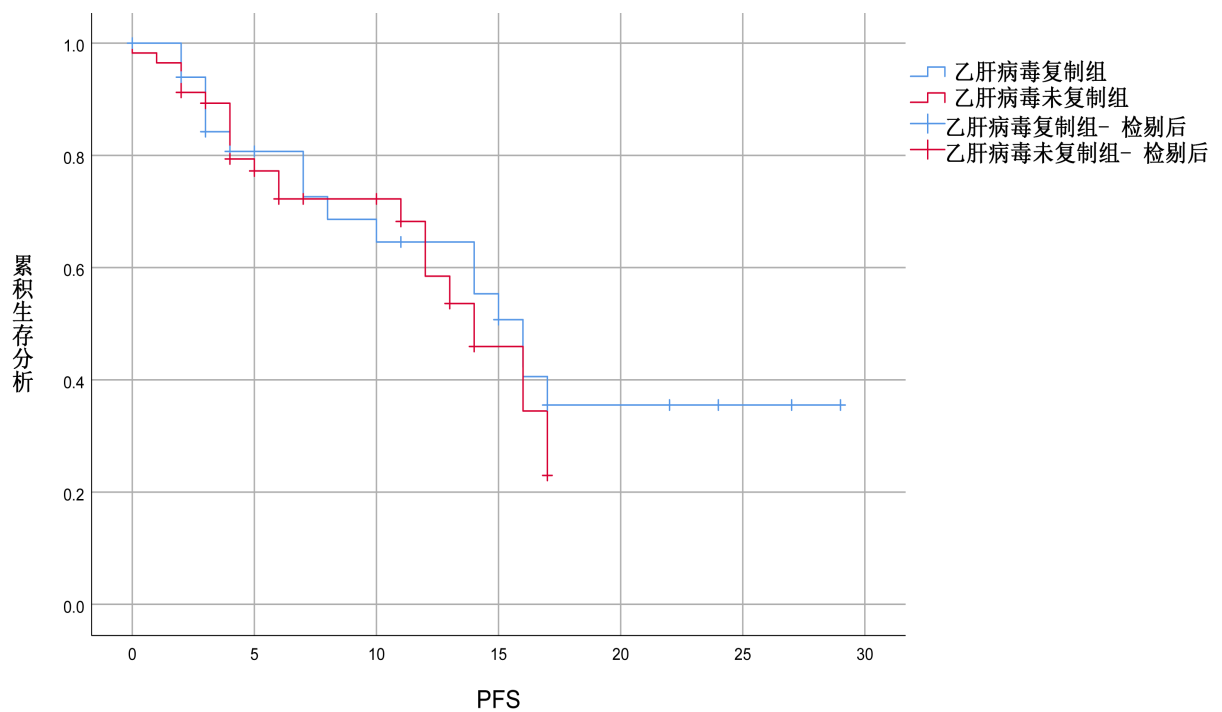


Figure 3. Survival analysis of the effect of hepatitis B virus replication on progression free survival (PFS)
图 3. 乙肝病毒复制情况对无进展生存期(PFS)影响的生存分析

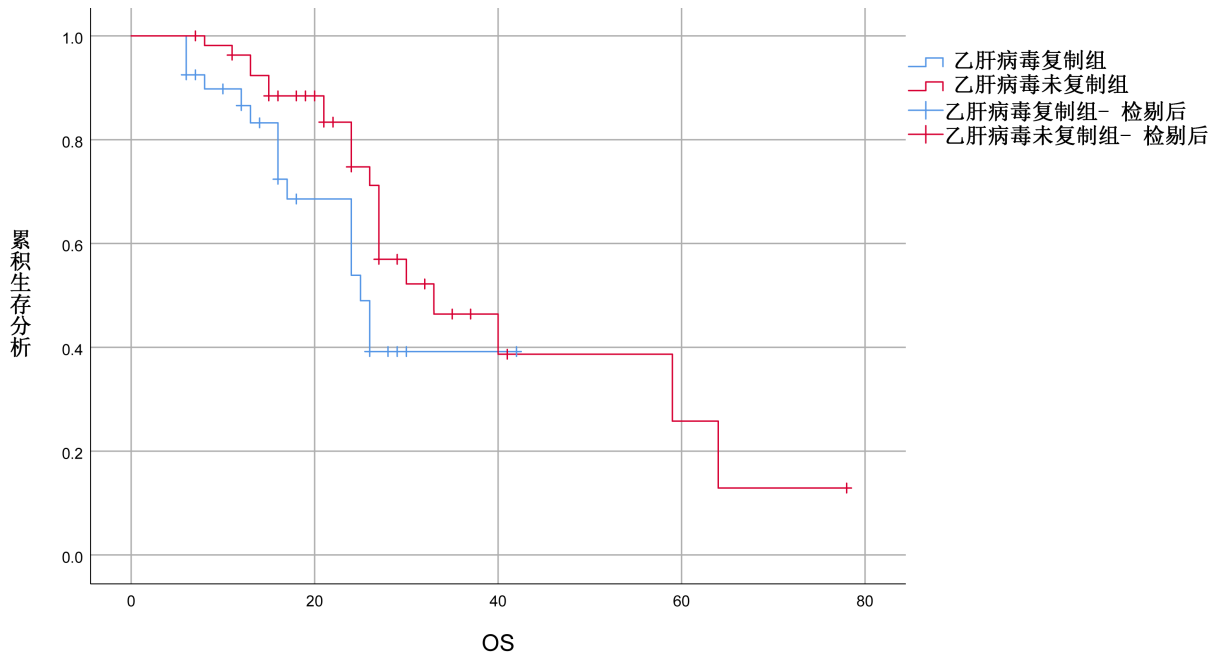


Figure 4. Survival analysis of the effect of hepatitis B virus replication on progression free survival (OS)

图 4. 乙肝病毒复制情况对无进展生存期(OS)影响的生存分析

3.3. 安全性分析

97 名患者均进行了安全性分析，表 4 及图 5 列出了所有 97 位患者出现的治疗相关的主要不良反应。绝大多数病人都在治疗过程中经历了不良反应，其中 II、III 级不良反应占比较高。在血液毒性不良反应中，最常见的 I~II 级反应是血细胞减少，达到了 46.4% (45/97)，其次是血小板减少，发生率为 36.1% (35/97)。而非血液学毒性主要表现为食欲减退(56.7%, 55/97)、甲状腺功能减退(32.8%, 32/97)、高血压(19.6%, 19/97)及转氨酶升高(30.9%, 30/97)。经确定，在纳入患者中，有 41.2% (40/97)中存在与免疫治疗相关的不良事件(表 4、图 5)。有 36 例(37.1%) I~II 级免疫相关不良反应发生患者，其中甲状腺功能减退症 32 例(32.9%)，皮疹 4 例(4.1%)。III 级免疫相关不良反应为 3 例(3.1%)，IV 级免疫相关不良反应为 1 例(1.0%)即患者全身出现了散在的淡红色皮疹。

Table 4. Treatment-related adverse events observed with PD-1/PD-L1 inhibitor combined with antiangiogenic drugs

表 4. PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物的治疗相关不良反应

不良反应	I~II 级(N, %)	III~IV 级(N, %)
食欲减退	55 (56.7%)	0
甲状腺功能减退	32 (32.9%)	3 (3.1%)
高血压	19 (19.6%)	0
疲劳	43 (44.3%)	0
腹痛腹泻	14 (14.4%)	0
体重下降	48 (49.5%)	0
手足综合征	2 (2.0%)	0
蛋白尿	30 (30.9%)	4 (4.1%)

续表

出血	6 (6.1%)	0
血小板减少	35 (36.1%)	3 (3.1%)
转氨酶升高	30 (30.9%)	3 (3.1%)
血细胞减少	45 (46.4%)	0
皮疹	4 (4.1%)	1 (1.0%)

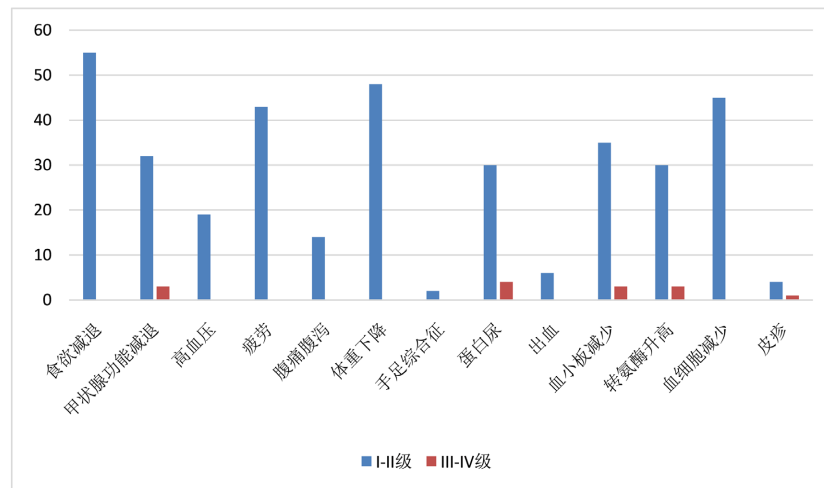


Figure 5. Treatment-related adverse reactions of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with anti-angiogenic drugs
图 5. PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物的治疗相关不良反应

4. 讨论

肝细胞癌(HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,在全球癌症相关死亡原因中排名第四[7]。大多数 HCC 患者确诊时已经处于晚期或不可切除,因此,全身治疗是这些患者的主要选择[8] [9] [10]。此外,在接受原发肿瘤手术切除的患者中,约 70%的患者复发[3]。不同于在欧美国家,主要导致肝癌的危险因素是酒精性肝炎或者脂肪性肝炎,在中国,乙肝病毒感染是导致肝癌的最主要的危险因素之一,约 80%的 HCC 患者伴有乙肝病毒感染。

在我国,超过 80%的 HCC 患者在确诊时伴有慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染史[11]。

持续性的 HBV 感染不仅导致慢性肝脏炎症的发生并推动其向 HCC 的发展[12],它还被证明具有许多免疫抑制特性。比如,乙型肝炎核心抗原(HBcAg)能够诱导体内分泌白细胞介素-10 (IL-10),这是一种有效的免疫抑制细胞因子[12]。HBV 感染对肿瘤微环境(TME)具有复杂的生物学效应,这可能在一定程度上影响免疫治疗的疗效。在先前的研究中,程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)已被证明与肝细胞癌病程和 HBV 感染相关[13] [14] [15] [16]。

本研究是一项单中心的临床观察,共 97 例晚期/不可切慢性乙型肝炎病毒感染的肝细胞癌的患者被纳入研究,旨在观察 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物对乙肝相关性肝细胞癌中的疗效及其不良反应,为晚期/不可切肝细胞恶性肿瘤的免疫联合治疗的选择提供临床数据。

临床特征分析

本研究入组患者年龄在 31~70 岁之间,中位年龄为 57 岁,其中小于 65 岁的患者占比为 88.7% (86/97),大于等于 65 岁患者占比为 11.3% (11/97); 男性 85 例(87.6%),女性 12 例(12.4%); 汉族患者占比为 86.6%

(84/97), 少数民族占比为 13.4% (13/97); 超过一半的患者 ECOG 评分为 2 (60/97, 61.9%); 汉族患者占比比较多, Child-Pugh-A 级的患者占比为 73.2% (71/97), BCLC 分期 C 期的患者比 BCLC 分期为 B 期的患者多 12 人。超过一半的人原发灶为多发肿瘤。有 41.2% (40/97) 的患者在治疗前未检测到乙肝 DNA 复制。55.7% (54/97) 的患者发现时就已经存在肝内转移。肝外主要转移的首要部位是肺(18.6%, 18/97)。27.8% 的患者存在门脉癌栓或血管侵犯, 值得注意的是, 只有 33.0% 的患者 AFP \geq 400。在数据截止时(2023.12.15), 97 名患者均停止了当前治疗。AFP 是一种癌胚抗原, 其与树突状细胞对 T 细胞的免疫刺激作用受损呈正相关, 这可能是其对 HCC 预后的负面预测的潜在机制。AFP \geq 400 是肝细胞癌临床诊断标准之一, 但是在本研究中发现, 临床特征中 AFP \geq 400 的患者仅为 33%, 大部分患者 AFP 虽高于参考值, 但小于 400。对临床特征进行单因素分析, 结果显示, 民族和有无肝硬化与生存期显著相关($P < 0.05$), 而性别、年龄、ECOG 评分、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、肿瘤数量、是否有乙肝病毒复制、有无肝内转移、有无肝外转移、有无门脉癌或血管侵犯以及 AFP 对生存期无显著影响($P > 0.05$)。Rimini 等人进行了一次类似的真实世界研究, 该研究遵守 IMbrave150 试验纳入标准与接受阿替利珠单抗/贝伐珠单抗治疗的患者的预后改善有关。值得注意的是与 Child-Pugh B 级患者相比, Child-Pugh-A 级患者的 OS 和 PFS 有所改善(OS: 16.3 个月 vs 5.9 个月; PFS 7.9 个月 vs 5.3 个月) [17]。在另一项回顾性研究中, Tanaka 等人报告了 457 例日本不可切除 HCC 患者, 其中 89 例被归类为 Child-Pugh-B, 其余被归类为 Child-Pugh-A [18]。Child-Pugh-A 患者的 PFS 和 OS 优于 Child-Pugh 患者, 治疗效果与肝功能恶化相关(mALBI 分级为 2b 或 3) [18]。但在本研究中 Child-Pugh 分级与纳入患者的生存期的 OR (95%CI)为: 1.625 (0.644, 4.099), $P = 0.302$, 并无统计学意义, 这可能是由于由于本研究样本均来源于 HBV 相关性肝细胞癌患者, 导致肝功能损害的原因常为慢性乙肝感染所致的肝硬化及 HCC 的双重作用, 而国外 HCC 人群则不以 HBV 感染为主, 这样表明了对于肝功能为 Child-Pugh-B 的 HBV 相关 HCC 患者而言, PD-1/L1 抑制剂联合抗血管生成药物治疗的疗效十分可观。

在本研究中随访截止时间, 全部的 97 名患者均停止了治疗, 最常见的原因是疾病进展(74/97)。PD-1 抑制剂加抗血管生成剂的 ORR 为 27.8%, 与临床试验中报道的 PD-1 抑制剂 + 抗血管生成药的 ORR (24%~46%)相似。截至 2023 年 12 月 15 日, 全部 97 名患者均已结束了当前的治疗方案, 其中 37 名患者已经离世, 中位无进展生存期为 15 个月(95%置信区间: 13.024~16.975 个月), 中位总生存期为 27 个月(95%置信区间: 21.58~32.42 个月), 第 12 个月的总生存率为 79.4%, 第 24 个月的总生存率为 44.3%。与本研究结果基本一致, 前瞻性临床研究中 PFS 和 OS 的中位数分别为 4.6 个月至 9.3 个月、20.1 个月至 26.5 个月[19] [20] [21]。且 PFS 优于前瞻性临床研究。在 PD-1 抑制剂和抗血管生成剂的联合临床试验中, 通常排除 ECOG 评分为 2, 且既往有免疫治疗或抗血管生成治疗史的不可切除 HCC 患者, 并对肝功能与全身脏器功能有严格限制, 而本研究则纳入标准未对肝功能与全身脏器功能进行严格限制。我们发现, 临床试验治疗周期、方案及剂量较现实世界情况仍有较大差别, 临床观察的结果更加符合现实情况, 本研究纳入患者时间跨度较长。本研究的 OS 高于临床试验, 其原因可能是因为部分患者既往接受过如手术、LRT 等其他形式的治疗, 且随访时间长短不一致, 终点事件(死亡)人数较少等原因所致。尽管我们的研究和临床试验的入选标准不同, 但疗效和生存时间相似, 说明 PD-1 抑制剂联合抗血管生成治疗是现实世界中乙肝相关性不可切除/晚期 HCC 患者的可行方案。

在本研究中, 我们也探究了乙肝病毒复制对 OS、PFS 的影响, 根据生存分析结果显示: 乙肝病毒未复制组患者的中位 PFS 为 14 个月(95%CI: 10.50~17.50), 乙肝病毒复制组为 16 个月(95%CI: 13.26~18.74), 存在统计学无差异($P = 0.586$)。这说明初始治疗前慢性乙型肝炎 DNA 未检测到复制(非活动期)的患者在经过 PD-1/PD-L1 抑制剂抗血管生成剂联合治疗后的 PFS 与活动期(包括慢性 HBV 携带状态、免疫活动期、再活动期)的 PFS 无统计学意义($P = 0.586$), 这说明慢性乙肝活动期(包括慢性 HBV 携带状态、

免疫活动期、再活动期)患者在应用 PD-1/PD-L1 抑制剂抗血管生成剂联合治疗后的 PFS 与非活动期患者无明显差异,我们发现,在临床试验中,乙肝病毒处于活动期(包括慢性 HBV 携带状态、免疫活动期、再活动期)的患者通常不被纳入在内,且慢性乙肝活动期 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效是否存在影响还不明确,但对本研究中进行的分析显示在临床诊疗中,这部分患者由于各种原因也接受了 PD-1/PD-L1 抑制剂抗血管生成剂联合治疗,其 PFS 乙肝病毒未复制组无明显差异,初步说明乙肝病毒处于活动期(包括慢性 HBV 携带状态、免疫活动期、再活动期)的患者应用联合治疗方案也有较好的无进展生存期。与但是对其 OS 进行分析所示,慢性乙型肝炎 DNA 未检测到复制(非活动期)的患者在经过 PD-1/PD-L1 抑制剂抗血管生成剂联合治疗后的生存期高于活动期(包括慢性 HBV 携带状态、免疫活动期、再活动期)的患者,差异有统计学意义 $P = 0.048$ 。综合来看, D-1/PD-L1 抑制剂抗血管生成剂联合治疗方案虽然对两组患者的 PFS 无明显影响,但是乙肝病毒未复制组的 OS 却高于乙肝病毒复制组。这也许与慢性乙肝活动期导致肝脏内免疫微环境发生改变,从而使得联合治疗具有更好的疗效相关,需要进一步的研究探究其关系。但根据 OS 评估,乙肝病毒未复制组仍然具有较高的 OS,这可能与慢性乙型肝炎活动期对肝脏的损伤更大,更容易引起肝功能的受损,使得患者治疗末期更容易出现肝功能异常而影响患者的总体生存,但本研究并未对两组患者进行肝功能评价,未随访患者的血小板、凝血、肝功等检验指标的变化,需要在以后的研究中进一步明确探究其原因所在。

绝大多数病人都在治疗过程中经历了不良反应,其中大部分为 I~II 级。虽然有一半以上的患者发生了治疗相关的不良反应,但大多数不良事件均为 3 级以下。最常见的免疫相关不良反应是内分泌系统的甲状腺毒性,根据有关研究发现[22],免疫检查抑制剂 PD-1 引发的甲状腺功能障碍一般在治疗初期出现。尽管发生率不低,但大多数情况表现为无症状的不良反应。根据其不良反应的分级,很少达到严重级别。通过定期监测甲状腺功能,根据结果进行个体化治疗或使用左甲状腺素钠片替代治疗,患者的甲状腺功能可以逐渐恢复正常。本研究中,所有纳入的患者出现的免疫相关不良反应(Immune-related adverse events, IRAEs)与目前用于肝细胞癌治疗的各种 PD-1/PD-L1 抑制剂无明显差异,主要包括甲状腺功能减退症等,大部分为 I~II 级;其中 3 例患者出现 III 级甲状腺功能减退,通过相应治疗均有所好转。该方案的整体安全性尚可,治疗相关严重不良反应(III~IV 级)有 14 例。97 例患者中仅有 1 例出现了 4 级不良反应,其余不良反应等级均小于等于 III 级。所有治疗相关的毒副作用均未导致患者的死亡。高胆红素血症和血小板减少是已知的抗 PD-1/PD-L1 治疗的不良反应,出血是已知的抗血管生成治疗的不良反应,肝硬化和 HCC 患者通常有肝功能不全、血小板减少和上消化道出血的并发症。在本临床观察中,没有发现免疫相关性肺炎、免疫相关性心肌炎等不良反应。

我们的研究有一些局限性。首要的是,这项研究属于回顾性研究,样本量较少,这有可能会降低统计功效。其次,尽管没有标准的生物标志物来预测 HCC 患者的 ICI 结果,但是肿瘤 PD-L1 表达是 HCC 中研究最广泛的生物标志物,PD-L1 表达水平和肿瘤突变负担等生物标志物是选择患者是否能从免疫治疗中获益的指标,但我们并没有记录和分析这些生物标志物。第三,队列中所有患者的肝脏基础均是 HBV 感染,而不是其他类型,如酒精性肝炎等其他病因,因此该结果可能不适用于其他病因的 HCC。第四,部分慢性 HBV 感染患者伴有严重的肝硬化,结合 HCC 对肝功能造成的严重肝损伤,使得部分患者未符合 PD-1 抑制剂和/或抗血管生成药物的适应症,从而被本研究排除在外。第四,PD-1 抑制剂和抗血管生成药物的方案是异质性的,在研究中根据患者经济条件及个人意愿,使用了多种不同的 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物组合,虽然我们分析了联合治疗方案的疗效及不良反应发生情况,但未来需要进行大型的前瞻性临床试验,以及扩大样本量,进行不同联合治疗方案间的亚组比较,或者固定免疫联合治疗的治疗方案。

参考文献

- [1] Xia, C., Dong, X. and Li, H. (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal (England)*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [2] Singal, A.G. and El-Serag, H.B. (2015) Hepatocellular Carcinoma from Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **13**, 2140-2151. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.014>
- [3] Llovet, J.M., Kelley, R.K. and Villanueva, A. (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- [4] Kato, A., Miyazaki, M., Ambiru, S., et al. (2001) Multidrug Resistance Gene (MDR-1) Expression as a Useful Prognostic Factor in Patients with Human Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection. *Journal of Surgical Oncology*, **78**, 110-115. <https://doi.org/10.1002/jso.1129>
- [5] Jiang, W., Lu, Z., He, Y., et al. (1997) Dihydropyrimidine Dehydrogenase Activity in Hepatocellular Carcinoma: Implication in 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, **3**, 395-399.
- [6] Soini, Y., Virkajarvi, N., Raunio, H., et al. (1996) Expression of P-Glycoprotein in Hepatocellular Carcinoma: A Potential Marker of Prognosis. *Journal of Clinical Pathology*, **49**, 470-473. <https://doi.org/10.1136/jcp.49.6.470>
- [7] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., et al. (2021) Cancer Statistics for the Year 2020: An Overview. *International Journal of Cancer*, **149**, 778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- [8] Finn, R.S. and Zhu, A.X. (2018) Evolution of Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **73**, 150-157. <https://doi.org/10.1002/hep.31306>
- [9] Kudo, M. (2018) Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Latest Advances. *Cancers (Basel)*, **10**, Article No. 412. <https://doi.org/10.3390/cancers10110412>
- [10] 熊焰, 简蕾, 吴昊. 肝细胞癌的临床免疫治疗联合靶向治疗研究进展[J]. 中国医药科学, 2024, 14(2): 62-65+82. <https://doi.org/10.20116/j.issn2095-0616.2024.02.15>
- [11] Luo, R.H., Zhao, Z.X., Zhou, X.Y., Gao, Z.L. and Yao, J.L. (2005) Risk Factors for Primary Liver Carcinoma in Chinese Population. *World Journal of Gastroenterology*, **11**, 4431-4434. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i28.4431>
- [12] Hyodo, N., Nakamura, I. and Imawari, M. (2004) Hepatitis B Core Antigen Stimulates Interleukin-10 Secretion by both T Cells and Monocytes from Peripheral Blood of Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clinical and Experimental Immunology*, **135**, 462-466. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2003.02376.x>
- [13] Goodman, A., Patel, S.P. and Kurzrock, R. (2017) PD-1-PD-L1 Immune-Checkpoint Blockade in B-Cell Lymphomas. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 203-220. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.168>
- [14] Fiscaro, P., Valdatta, C., Massari, M., Loggi, E., Biasini, E., Sacchelli, L., et al. (2010) Antiviral Intrahepatic T-Cell Responses Can Be Restored by Blocking Programmed Death-1 Pathway in Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*, **138**, 682-693. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.052>
- [15] Zhang, Z., Zhang, J.Y., Wherry, E.J., Jin, B., Xu, B., Zou, Z.S., et al. (2008) Dynamic Programmed Death 1 Expression by Virus-Specific CD8 T Cells Correlates with the Outcome of Acute Hepatitis B. *Gastroenterology*, **134**, 1938-1949. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.037>
- [16] Boni, C., Fiscaro, P., Valdatta, C., Amadei, B., Di Vincenzo, P., Giuberti, T., et al. (2007) Characterization of Hepatitis B Virus (HBV)-Specific T-Cell Dysfunction in Chronic HBV Infection. *Journal of Virology*, **81**, 4215-4225.
- [17] Rimini, M., Persano, M., Tada, T., et al. (2023) Real-World Data for Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: How Does Adherence to the IMbrave150 Trial Inclusion Criteria Impact Prognosis? *Targeted Oncology*, **18**, 221-233. <https://doi.org/10.1007/s11523-023-00953-x>
- [18] Tanaka, T., Hiraoka, A., Tada, T., et al. (2022) Therapeutic Efficacy of Atezolizumab plus Bevacizumab Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Patients with Child-Pugh Class A or B Liver Function in Real-World Clinical Practice. *Hepatology Research*, **52**, 773-783. <https://doi.org/10.1111/hepr.13797>
- [19] Ren, Z., Xu, J., Bai, Y., et al. (2021) Sintilimab plus a Bevacizumab Biosimilar (IBI305) versus Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (ORIENT-32): A Randomised, Open-Label, Phase 2-3 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 977-990. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00252-7)
- [20] Xu, J.M., et al. (2021) Camrelizumab in Combination with Apatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (RESCUE): A Non-Randomized, Open-Label, Phase 2 Trial. *Clinical Cancer Research*, **27**, 1003-1011.
- [21] El-Khoueiry, A.B., Kim, R.D., Harris, W.P., et al. (2021) Updated Results of a Phase 1b Study of Regorafenib (REG) 80 mg/Day or 120 mg/Day plus Pembrolizumab (PEMBRO) for First-Line Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 4078. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4078
- [22] 牛志成, 王雷, 汪治宇. 免疫检查点抑制剂相关不良反应的管理专家共识[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(3): 249-255.