

阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗肝细胞癌的 现况

田维松, 余天雾*

重庆医科大学附属永川医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2024年11月9日; 录用日期: 2024年12月2日; 发布日期: 2024年12月11日

摘要

肝细胞癌(简称肝癌)是高发的恶性肿瘤, 据国家癌症中心报告, 截至2022年, 在所有恶性肿瘤的发病率中, 肝癌发病率位居第四。中国虽为乙肝大国, 但我国肝癌的早期诊断率低, 仅有不到30%的患者具备根治性手术的机会, 大多数肝癌患者在初诊时已属中晚期(中国肝癌分期IIb期、IIIa期、IIIb期)。针对中晚期肝癌, 系统抗肿瘤治疗是重要的治疗手段。近年来随着免疫检查点抑制剂联合靶向药物的应用, 肝癌患者的总生存期得到显著提高, 其中代表药物阿替利珠单抗(atenzolizumab, A) + 贝伐珠单抗(bevacizumab, T)治疗方案(A + T方案)已被国内外多个指南推荐作为既往未接受过系统治疗的不可切除肝癌的一线治疗方案。本文将对A + T方案治疗肝癌的现况进行阐述。

关键词

肝细胞癌, 阿替利珠单抗, 贝伐珠单抗

Current Status of Atezolizumab Combined with Bevacizumab in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Weisong Tian, Tianwu Yu*

Department of Hepatobiliary of Surgery, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 9th, 2024; accepted: Dec. 2nd, 2024; published: Dec. 11th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 田维松, 余天雾. 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗肝细胞癌的现况[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 296-300. DOI: 10.12677/acm.2024.14123080

Abstract

Hepatocellular carcinoma (liver cancer) is a high incidence of malignant tumors, with the fourth highest incidence of liver cancer as of 2022, according to the National Cancer Center. Although China is a big country with hepatitis B, the early diagnosis rate of liver cancer in China is low, and only less than 30% of the patients have the opportunity of radical surgery. Most of the liver cancer patients with initial diagnosis are in the middle and advanced stage (China liver cancer staging IIb, IIIa and IIIb). Systematic anti-tumor therapy is an important treatment method for middle and advanced liver cancer. In recent years, with the application of immune checkpoint inhibitors combined targeted drugs, the overall survival of liver cancer patients was significantly improved, the representative drug atezolizumab + bevacizumab treatment (A + T regimen) has been recommended multiple guidelines at home and abroad as previously not received systemic treatment of unresectable liver cancer. This paper will describe the current status of A + T regimen.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Atezolizumab, Bevacizumab

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

既往文献表明, 程序性死亡受体 1 (programmed cell death 1, PD-1) 抑制剂并未明显提高肝癌患者总生存期(overall survival, OS), 而抗血管内皮生长因子(vascular epithelial growth factor, VEGF)治疗可能通过转变 VEGF 介导的免疫抑制及增强肿瘤中 T 细胞浸润而提高 PD-1 及程序性死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抑制剂的疗效[1]。鉴于以上可能机制, 2020 年 5 月, III 期 IMbrave150 试验的结果显示阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在不可切除肝癌且未接受系统治疗的患者中, 有显著优于索拉非尼的 OS 及无进展生存期(progression-free survival, PFS), 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗被批准作为晚期 HCC 的一线治疗药物[2]。此外, 为提高手术切除率, 降低术后肝癌复发及转移风险, 肝癌的转化治疗、新辅助治疗及术后辅助治疗成为了近年来的研究热点, 以下将对 A + T 方案在治疗晚期肝癌、转化治疗、新辅助治疗及术后辅助治疗四个方面进行阐述。

2. A + T 方案在治疗晚期肝癌的应用

2020 年, 一项 Ib 期临床试验(GO30140)结果显示, 在未接受过系统治疗的不可切除性肝细胞癌患者中, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的 PFS 比单独使用阿替利珠单抗更长[3]。此后开展的全球性、多中心、开放性、III 期临床试验(NCT03434379) IMbrave150 进一步显示, 基于改良实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST), T + A 方案治疗的总生存时间 OS 和 PFS 均优于索拉非尼[4]。随后的亚组数据分析显示, 在中国不可切除肝癌(uHCC)人群中 T + A 方案的 OS 和 PFS 同样优于索拉非尼[5]。在 IMbrave150 老年亚组分析中, ≥65 岁人群在 T + A 方案中同样获益[6]。2021 年更新的 IMbrave150 数据显示, 共纳入 485 名患者(T + A 方案组 329 人, 索拉非尼组 156 人), 截至 2020 年 8 月 31 日, 中位随访时间为 15.6 个月(T + A 方案组 17.6 个月, 索拉非尼组 10.4 个月), 两组的中位 OS

分别为 19.2 个月和 13.4 个月。T + A 方案组 12 个月和 18 个月的生存率分别为 214 例(67%)和 164 例(52%), 索拉非尼组分别为 78 例(56%)和 55 例(40%)。T + A 方案组客观缓解率(objective response rate, ORR)为 35.4% (其中完全缓解率 12.0%, 部分缓解率 23.4%), 索拉非尼组仅为 13.9% (其中完全缓解率 2.5%, 部分缓解率 11.4%) [4]。另外, IMbrave150 患者报告结果显示, T + A 方案在改善患者生活质量、疾病症状、以及身体、角色、情感、社交、认知等功能方面也均优于索拉非尼[7]。在不良事件(adverse event, AE)方面, IMbrave150 试验中 A + T 方案组患者任何级别 AE 及≥3 级 AE 的发生率分别为 98%和 70%, 索拉非尼组则分别为 99%和 63%, 最终结果显示均无统计学差异[4]。但蛋白尿的发生在 T + A 方案组更常见(21% vs 8%), 且治疗时间越长, 受试者出现蛋白尿的风险越高。因此在应用 T + A 方案时需严密检测尿蛋白, 必要时及时停药。一篇纳入了 23 项研究, 包括 3168 名患者的 meta 分析显示: 基于实体瘤反应评价标准(RECIST), A + T 方案的长期(超过 6 周)治疗的客观缓解率为 26%, 合并的中位 OS 为 14.7 个月, 中位 PFS 为 6.7 个月[8]。其报道的中位 OS 与中位 PFS 均小于 IMbrave150 试验, 可能是因其纳入研究的病例中夹杂大量 B 级、C 级肝功能(Child-Pugh 分级)的病人。此外, 其报道的所有级别 AE 的合并发生率为 83%, 最常见的不良事件有转氨酶升高、蛋白尿及高血压[8]。这些结果证实了阿替利珠单抗加贝伐珠单抗作为晚期肝细胞癌的一线治疗标准, 且总体不良事件可控。但 A + T 方案在治疗晚期肝癌的有效率较低, 需要进一步探索预测其疗效的生物学指标, 以便于在治疗前进行筛选, 从而使更多的患者获益。

3. A + T 方案在肝癌术后的治疗应用

肝癌术后 5 年肿瘤复发率约为 70% [9], 肿瘤复发转移是影响肝癌患者术后长期生存的最主要原因。肝癌早期复发的高危因素有肿瘤多发、肿瘤长径 > 5 cm、病理分级(Edmondson 分级法) III-IV 级、微血管或大血管侵犯、淋巴结转移、术后甲胎蛋白(AFP)和(或)异常凝血酶原(DCP)持续异常等。目前关于靶向治疗联合免疫治疗应用于肝癌术后辅助治疗的临床研究较少。一项国际多中心 III 期临床研究(IMbrave050)是关于 A + T 方案用于合并高危复发因素早期肝癌术后辅助治疗的, 在预设的中期分析中达到主要研究终点。该研究结果显示: 与主动监测相比, A + T 方案治疗组意向性治疗人群的无复发生存期(Recurrence free survival, RFS)改善具有统计学意义。该研究意向治疗人群包括 668 名患者, 在 2019 年 12 月 31 日至 11 月 25 日期间随机分配, 接受 A + T 方案(334 人)或主动监测(334 人)。在预先确定的中期分析中(2022 年 10 月 21 日), 中位随访持续时间为 17.4 个月。与积极监测相比, 辅助 A + T 方案显著改善 RFS, 风险比为 0.72 (95% CI 0.53~0.98; p = 0.012)。332 例接受 A + T 方案治疗的患者中有 136 例(41%)发生 3 级或 4 级不良事件, 330 例患者中有 44 例(13%)发生 3 级不良事件。A + T 方案组有 6 例患者(2%, 其中 2 例与治疗相关)发生 5 级不良事件, 主动监测组有 1 例患者(<1%)发生 5 级不良事件。29 例(9%)接受 A + T 方案治疗的患者因不良事件而停药[10]。该研究总体不良事件可控, 且改善 RFS, 说明 A + T 方案在肝癌术后辅助治疗的安全性及有效性。

4. A + T 方案在肝癌转化治疗的应用

转化治疗是将不可切除肝癌转为可切除肝癌, 然后切除肿瘤[11]。它包含两个含义, 一是外科学意义上的不可切除, 包括病人全身情况不能承受手术创伤、肝功能不能耐受、残肝体积不足等。另一个是肿瘤学/生物学不可切除, 即技术可切除, 但切除以后不能获得比非手术治疗更好的疗效。抗血管生成药物、或靶向治疗药物联合免疫治疗已成为不可切除或中晚期肝癌的重要治疗方式, 也是潜在可切除肝癌转化治疗的主要方式之一[11]。其中 A + T 方案在肝癌转化治疗的研究及报告如下所述。一项回顾性多中心队列研究纳入了在日本 7 个研究所接受 A + T 方案作为一线治疗的 Child-Pugh A 肝功能不可切除中晚期肝癌患者[12]。该项研究共纳入 110 个病例, 其中 7 人成功获得手术转化, 转化率为 6.4%。另一项回顾性

研究纳入了 156 例使用 A + T 方案治疗的 Child-Pugh A 级晚期肝癌患者[13]。其中 17 人成功获得手术转化, 转化率为 10.9%。Miyata 等报告一例导管动脉栓塞术后应用 A + T 方案治疗(周期为 6 个月)不可切除和破裂的肝癌患者[14]。该患者在转换治疗后存活 7 个月无复发。另外, Fukunaga 报告了一名 77 岁患有不可切除的晚期肝癌伴肺转移的男性病例[15]。该患者在应用 A + T 方案 7 个治疗周期后, 进行转化治疗, 术后病理证实肿瘤完全坏死, 且术后 8 个月随访未观察到癌症复发, 并保持无药物状态。以上的回顾性研究及病例报告说明在 A + T 方案在肝癌转化治疗上的有效性, 但总体转换率较低, 可尝试联合其他局部及全身治疗方式提高转换率。

5. A + T 方案在肝癌新辅助治疗的现状

肝癌新辅助治疗指对于技术上可切除(可达到 R0 切除、余肝体积足够)、Child-Pugh A 级和部分 B 级, 同时伴有高危复发因素的肝癌患者, 在术前先予以系统治疗和(或)局部治疗(介入或放疗等治疗), 其目的是通过术前提前干预, 缩小肿瘤, 提高 R0 切除率, 并消灭亚临床病灶及远处转移灶, 从而减少局部复发和全身转移的风险[16]。手术切除作为可切除肝癌患者的首选治疗方法, 近年来肝癌患者肝切除术后 5 年总体生存率已提高至 60.0%, 但肝癌术后复发率高, 尤其是中国肝癌分期 IIb 和 IIIa 期的可切除肝癌患者, 其术后 1 年的局部复发率超过 55%, Ib 和 IIa 期的肝癌患者局部复发率达到了 32.4%和 45.7% [17]。目前 A + T 方案在肝癌新辅助治疗的应用处于探索阶段, 基于 IMbrave150 试验的疗效, 提示 A + T 方案在未经任何其他治疗的可切除肝癌患者的术前治疗的可行性。Abdelrahim 等报告了 1 例诊断为低分化肝癌, 在接受 A + T 新辅助治疗后显著降期, 并成功实现肝移植的病例[18]。目前正在开展的研究有 NCT04721132、NCT04857684。期待这些研究结果的公布以及更多前瞻性研究的开展。

6. 小结与展望

虽然 T + A 方案目前已被国内外多个指南/共识推荐作为不可切除或晚期肝癌患者的一线治疗方案, 但 A + T 方案在治疗晚期肝癌的有效率较低, 需要进一步探索预测其疗效的生物学指标, 以便于在治疗前进行筛选, 从而使更多的患者获益。而在新辅助治疗、术后辅助治疗以及转化治疗方面, T + A 方案目前仍缺少相关高质量临床研究, 需要临床及科研工作者进一步探索和研究。

参考文献

- [1] 胡晓云, 陈锦章, 王森锐. 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗与索拉非尼应用于不可切除肝细胞癌的疗效对比[J]. 循证医学, 2021, 21(6): 325-328, 336.
- [2] Gordan, J.D., Kennedy, E.B., Abou-Alfa, G.K., Beg, M.S., Brower, S.T., Gade, T.P., *et al.* (2020) Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 4317-4345. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02672>
- [3] Lee, M.S., Ryoo, B., Hsu, C., Numata, K., Stein, S., Verret, W., *et al.* (2020) Atezolizumab with or without Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (GO30140): An Open-Label, Multicentre, Phase 1b Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 808-820. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30156-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30156-x)
- [4] Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T., *et al.* (2021) Imbrave150: Updated Overall Survival (OS) Data from a Global, Randomized, Open-Label Phase III Study of Atezolizumab (atezo) + Bevacizumab (bev) versus Sorafenib (sor) in Patients (pts) with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 267-267. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3_suppl.267
- [5] Qin, S., Ren, Z., Feng, Y., Yau, T., Wang, B., Zhao, H., *et al.* (2021) Atezolizumab Plus Bevacizumab versus Sorafenib in the Chinese Subpopulation with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 Randomized, Open-Label Imbrave150 Study. *Liver Cancer*, **10**, 296-308. <https://doi.org/10.1159/000513486>
- [6] Li, D., Toh, H.C., Merle, P., Tsuchiya, K., Hernandez, S., Verret, W., *et al.* (2022) Atezolizumab Plus Bevacizumab versus Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from Older Adults Enrolled in the Imbrave150 Randomized Clinical Trial. *Liver Cancer*, **11**, 558-571. <https://doi.org/10.1159/000525671>

- [7] Galle, P.R., Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., Zhu, A.X., Kim, T., *et al.* (2021) Patient-Reported Outcomes with Atezolizumab Plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (Imbrave150): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 991-1001. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00151-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00151-0)
- [8] Gao, X., Zhao, R., Ma, H. and Zuo, S. (2023) Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Bevacizumab Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Real World: A Single-Arm Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 635. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11112-w>
- [9] Villanueva, A. (2019) Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **380**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1056/nejmra1713263>
- [10] Qin, S., Chen, M., Cheng, A., Kaseb, A.O., Kudo, M., Lee, H.C., *et al.* (2023) Atezolizumab Plus Bevacizumab versus Active Surveillance in Patients with Resected or Ablated High-Risk Hepatocellular Carcinoma (Imbrave050): A Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **402**, 1835-1847. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01796-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01796-8)
- [11] 孙惠川, 谢青, 荚卫东, 等. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021版) [J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(6): 618-632.
- [12] Kudo, M., Aoki, T., Ueshima, K., Tsuchiya, K., Morita, M., Chishina, H., *et al.* (2023) Achievement of Complete Response and Drug-Free Status by Atezolizumab Plus Bevacizumab Combined with or without Curative Conversion in Patients with Transarterial Chemoembolization-Unsuitable, Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Proof-of-Concept Study. *Liver Cancer*, **12**, 321-338. <https://doi.org/10.1159/000529574>
- [13] Shimose, S., Iwamoto, H., Shirono, T., Tanaka, M., Niizeki, T., Kajiwara, M., *et al.* (2023) The Impact of Curative Conversion Therapy Aimed at a Cancer-free State in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab Plus Bevacizumab. *Cancer Medicine*, **12**, 12325-12335. <https://doi.org/10.1002/cam4.5931>
- [14] Miyata, T., Sugi, K., Horino, T., Ono, A., Tagayasu, Y., Nomoto, D., *et al.* (2023) Conversion Surgery after Atezolizumab Plus Bevacizumab for Primary and Peritoneal Metastasis after Hepatocellular Carcinoma Rupture. *Anticancer Research*, **43**, 943-947. <https://doi.org/10.21873/anticancer.16239>
- [15] Fukunaga, A., Takata, K., Itoh, S., Yamauchi, R., Tanaka, T., Yokoyama, K., *et al.* (2022) Complete Tumor Necrosis Confirmed by Conversion Hepatectomy after Atezolizumab-Bevacizumab Treatment for Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma with Lung Metastasis. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **16**, 224-228. <https://doi.org/10.1007/s12328-022-01744-z>
- [16] 肝癌新辅助治疗中国专家共识协作组, 中国研究型医院学会消化外科专业委员会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝癌新辅助治疗中国专家共识(2023版) [J]. 中华外科杂志, 2023, 61(12): 1035-1045.
- [17] 夏永祥, 张峰, 李相成, 等. 原发性肝癌 10,966 例外科治疗分析[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(1): 6-17.
- [18] Abdelrahim, M., Esmail, A., Umoru, G., Westhart, K., Abudayyeh, A., Saharia, A., *et al.* (2022) Immunotherapy as a Neoadjuvant Therapy for a Patient with Hepatocellular Carcinoma in the Pretransplant Setting: A Case Report. *Current Oncology*, **29**, 4267-4273. <https://doi.org/10.3390/curroncol29060341>