

免疫检查点抑制剂联合抗血管生成靶向药物治疗晚期肝细胞癌20例临床观察

刘永*, 李俐姗, 李红梅, 冷洁

邳州市人民医院放疗科, 江苏 邳州

收稿日期: 2023年1月19日; 录用日期: 2023年2月14日; 发布日期: 2023年2月22日

摘要

目的: 通过免疫检查点抑制剂(PD-1单抗)联合抗血管生成靶向药物阿帕替尼治疗晚期肝细胞肝癌20例, 回顾性观察该方案临床疗效及安全性, 证实该方案是晚期肝细胞癌临床治疗理想选择。方法: 回顾性分析我科自2019年2月至2021年2月使用信迪利单抗(PD-1单抗)联合阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌20例。20例患者均符合原发性肝癌诊断标准。特点均有乙型肝炎病史。其中16例为男性, 女性4例。年龄42岁至67岁。中位年龄56岁。完善基线检查, 排除禁忌。确诊后首选治疗方案为免疫联合抗血管生成靶向药物。信迪利单抗200 mg, 三周方案。甲磺酸阿帕替尼250 mg/天, 连续三周, 停药一周。用药时间不少于12个月, PD及大于II级以上毒副作用停药。回顾性分析20例患者治疗期间及随访结果。结果: 随访至2022年8月。评价目标肿瘤主要参考RECIST1.1标准。毒副作用主要依据CTC2.0版药物治疗毒作用分级标准, CSCO指南的免疫治疗毒作用分级标准。评效结果: 6个月其中CR 0例, PR 16例, SD 4例。12个月CR 0例, PR 11例, SD 5例, PD 4例。18个月CR 0例, PR 4例, SD 7例, PD 5例, 死亡4例。治疗过程及随访提示不良反应分析未出现II级以上毒副反应。结论: 免疫联合抗血管生成靶向药物治疗为晚期肝癌主要治疗方法, 免疫联合抗血管生成靶向药物治疗晚期肝细胞肝癌前景值得期待。本组观察结果同国内其他发表的类似研究结果相近。近期疗效高, 安全可行的。

关键词

原发性肝癌, 免疫治疗, 抗血管生成靶向药物

Clinical Observation of Immunotherapy Combined with Antiangiogenic Targeted Drugs in the Treatment of 20 Cases Advanced Hepatocellular Carcinoma

Yong Liu*, Lishan Li, Hongmei Li, Jie Leng

*通讯作者。

文章引用: 刘永, 李俐姗, 李红梅, 冷洁. 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成靶向药物治疗晚期肝细胞癌 20 例临床观察[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2575-2580. DOI: 10.12677/acm.2023.132364

Abstract

Objective: To retrospectively observe the clinical efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor (PD-1 mab) combined with anti-angiogenesis targeted drug apatinib in the treatment of 20 patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC), and confirm that the regimen is effective, safe and feasible, and is an ideal choice for the clinical treatment of advanced HCC. **Methods:** From February 2019 to February 2021, 20 patients that with advanced hepatocellular carcinoma were treated with sindilizumab (PD-1 mab) combined with apatinib in our department were retrospectively analyzed. All 20 patients met the diagnostic criteria for primary liver cancer and had a history of hepatitis B. There were 16 males and 4 females and their age ranges from 42 to 67. The median age was 56 years old. All cases were improved baseline examination, eliminated contraindications and confirmed diagnosis. The first choice of treatment is immunotherapy combined with antiangiogenic targeted drug. The treatment included Sindilizumab 200 mg every three weeks and Apatinib mesylate 250 mg per day for three consecutive weeks then withdrawal for one week. The duration of medication was not less than 12 months. The drug was withdrawn for progressive disease and toxic side effects greater than grade II. The results of 20 patients during treatment and follow-up were retrospectively analyzed. **Results:** The patients were followed up until August 2022. The target tumor was evaluated using RECIST1.1 criteria. The grading of toxicity and side effects were mainly based on the toxicity grading standards of drug therapy (CTC2.0) and immunotherapy toxicity grading standards of CSCO guidelines. After 6 months 0 case had complete remission, 16 cases had partial remission, 4 cases had stable disease. At 12 months, 0 case of CR, 11 cases of PR, 5 cases of SD and 4 cases of PD. At 18 months, there were 0 case had complete remission, 4 cases had partial remission, 7 cases had stable disease, 5 cases had progressed disease, 4 cases died. At present follow-up adverse reaction analysis did not show adverse reactions severer than grade II. **Conclusion:** Immunotherapy combined with anti-angiogenic targeted drugs is the main treatment for advanced hepatocellular carcinoma, and the prospect of immunotherapy combined with anti-angiogenic targeted drugs in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma is worthy of expectation. The results of this study are similar to those of other similar studies published in China. It has high short-term efficacy, and it is safe and feasible.

Keywords

Primary Hepatocellular Carcinoma, Immunotherapy, Antiangiogenic Targeted Drugs

Copyright © 2023 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

根据国家肿瘤质控中心 2020 年全国癌症报告, 肝癌发病为第四位, 占约 9.42%。肝癌死亡为第二位, 约占 13.9%。我国原发性肝癌在世界上发病率及死亡率均排在第一位, 整体 5 年生存率仅仅为 12% 左右。原发性肝癌的危害性不言而喻。原发性肝癌(hepatic cell carcinoma)病理类型主要包括肝细胞肝癌(HCC 85%~90%), 肝内胆管细胞癌(ICC)和混合型肝癌(HCC-ICC) [1]。我国原发性肝癌大多具有慢性乙型肝炎背景。肝癌大多发病隐匿, 多数无症状, 一旦出现症状多数患者已经处于中晚期, 其症状多数因为肝癌

进展出现肝硬化等并发症有关。肿瘤进展较快。早期原发性肝癌可选择肝叶切除或肝脏移植手术，晚期肝癌治疗传统方法大致包括介入、射频消融、姑息手术、放疗、化疗等。传统化疗药物疗效不佳。新型抗血管生成靶向药物和免疫检测点抑制剂使用日益广泛。为晚期肝癌治疗提供新选择。我科自 2019 年 2 月至 2021 年 2 月开展免疫检查点抑制剂联合抗血管生成靶向药物治疗晚期肝细胞癌 20 例。本组为回顾性研究，获得吴阶平临床科研专项资助科研立项。并通过本单位医学伦理委员会审核。本组主要观察重点为无进展生存期(PFS)及不良事件。观察至 2022 年 8 月。具体如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般性资料

20 例患者均符合原发性肝癌诊断标准。临床诊断依据病史 + 病理 + 影像学 + AFP。诊断明确，符合 2021 版《原发性肝癌诊疗规范》。均有乙型肝炎病史。其中 16 例为男性，女性 4 例。年龄 42 岁至 67 岁。中位年龄 56 岁。治疗前基线检查一般血液学检查血常规，肝功能，肾功能，心肌酶谱，甲状腺功能，乙肝两对半，肿瘤标志物(AFP)等。器械检查心电图，心脏超声。体力分级：PS 1 级 16 例，2 级 4 例。肝功能 Child 分级 A 级 18 例，B 级 2 例。全组患者均无免疫治疗及抗血管生成药物使用禁忌。20 例患者 AFP 均增高，治疗前范围 370~1410 ug/L。所有患者治疗前均签署治疗知情同意书。

2.2. 治疗方案

治疗方法：2019 年 2 月至 2021 年 2 月，接受免疫检查点抑制剂联合抗血管生成靶向药物晚期肝细胞癌 20 例。药物联合方案：静脉信迪利单抗(PD-1)和口服甲磺酸阿帕替尼。

治疗实施口服甲磺酸阿帕替尼 250 mg/天，连续三周，停药一周，28 天为一个治疗周期。免疫检测点抑制剂选择国产的 PD-1 信迪利单抗。信迪利单抗 200 mg，静脉滴注，首次 60 分钟，三周方案，以后每次至少 30 分钟。输注信迪利单抗后开始服用甲磺酸阿帕替尼。

2.3. 疗效与毒副作用评估

2 周期免疫联合治疗后进行首次评估，而后每两周期进行再次评价，评价目标肿瘤主要参考 RECIST1.1 标准。(目标病灶的评价 CR：所有目标病灶消失。PR：基线病灶长径总和缩小 30%。SD：基线病灶长径总和与有缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。PD：基线病灶长径总和增加 20%或出现新病灶。)同期评估 AFP。目标肿瘤主要参看影像学检查。毒副作用评估依据 CTC 4.0 版药物治疗毒作用分级标准结合免疫治疗毒作用分级标准。

2.4. 随访

主要采取定期住院及专科门诊，其次电话，微信等随访，随访至 2022 年 8 月。PFS 定义患者肿瘤进展(PD)或患者死亡日期。

2.5. 统计学分析

采用 SPSS20.0 版软件进行处理。生存分析采用 Kaplan-Meier 法并行 Log-rank 检验。P 值 < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 近期疗效

6 个月其中 CR 0 例，PR 16 例，SD 4 例。12 个月 CR 0 例，PR 11 例，SD 5 例，PD 4 例。18 个月

CR 0 例, PR 4 例, SD 7, PD 5 例, 死亡 4 例。

3.2. 不良事件记录内容

发生起始时间, 发生部位、持续情况、严重程度分级, 药物干预情况, AE 的转归情况。不良反应分析本组 20 例患者治疗期间未出现 II 级以上毒副反应。目前继续观察中。免疫相关毒副作用主要为 1~2 级甲状腺功能减退, 1~2 级免疫性肺炎。

4. 讨论

我国原发性肝癌在世界上发病率及死亡率均为首位, 原发性肝癌的危害性不言而喻。根据国家肿瘤质控中心 2020 年全国癌症报告, 肝癌发病为第四位, 占约 9.42%。肝癌死亡为第二位, 约占 13.9% [2]。我国 HCC 多数具有乙型肝炎背景。而肝癌大多发病隐匿, 一旦出现症状多数患者已经处于晚期, 晚期肝癌治疗传统方法大致包括介入、射频消融、姑息手术、放疗、化疗。由于晚期肝癌肿瘤负荷重, 疾病进展迅速, 单一局部治疗及全身化疗局限性明显。长期生存获益有限。靶向治疗及免疫单药治疗, 客观缓解率仅为 20% 左右。联合治疗成为更佳选择。国内外近年开展的晚期肝癌新联合治疗及转化治疗研究很多, 其中抗血管生成的靶向药物联合免疫检测点抑制剂成为研究重点。2019 年 ESMO 中国 Cheng 等公布 IMbrave150 最新研究结果: 501 例未接受系统治疗的局部晚期或转移性肝癌(中国多中心), 随机分两组: 阿特珠单抗联合贝伐单抗或索拉菲尼。结果: 两组 ORR: 27% vs 12%, 中位 PFS 6.8 个月 vs 4.3 个月, 中位 OS 实验组未达到, 对照组 13.2 个月。结果打破了晚期肝癌治疗的一线僵局, 特别是为中国肝癌患者提供了新的选择, 被称为里程碑事件[3]。研究成果发表于 2020 年 5 月在新英格兰医学杂志。CSCO HCC 治疗指南 2020 年, 2021 年, 2022 年持续推荐为一线方案[4]。无论是免疫治疗联合抗血管生成多靶点药物或单靶点药物或酪氨酸激酶(RECIST 及 mRECIST 评效)均提示临床获益明显。PFS 及 OS 和生活质量都明显提高。极少部分患者可转化手术治疗进一步提高生存率, 且可手术患者病理 CR 可达约 10%。免疫检查点抑制剂联合抗血管生成靶向药物治疗开启了晚期肝癌治疗新的时代。

免疫联合抗血管生成靶向药物治疗机制明确。首先免疫治疗机制明确: 肿瘤的发生及发展包括多基因的突变, 部分突变的肿瘤细胞被人体的免疫系统识别并清除, 而一部分肿瘤细胞仍可以逃脱人体免疫监控形成临床恶性肿瘤。免疫治疗就是要恢复或加强体内微环境的免疫监控能力。人体内参与免疫监控主要为活化的 T 细胞, 而免疫检测点 PD-1 与 PDL-1 结合会阻断或减弱 T 细胞的免疫监控功能[5]。PD-1 为细胞程序性死亡因子, 是第一个被发现的免疫检查点分子, 主要表达在被刺激的 T 细胞、B 细胞和髓样细胞。与 PDL-1 互为配体。健康人一般不表达 PDL-1。在肿瘤的微环境中肿瘤细胞表达 PDL-1, 两者结合减少 TCR (激活 T 细胞的反应)信号通路的磷酸化, 降低 TCR 通路下游的信号激活导致 T 细胞的激活障碍和细胞因子的生成受阻, 肿瘤细胞发生并发展实现逃逸。抑制或阻断两者结合就可以加速和增强机体的自身免疫。PD-1/PDL-1 抗体(免疫检查点抑制剂)就是通过阻断 PD-1/PDL-1 的结合实现阻断, 从而恢复机体对肿瘤细胞的免疫杀伤功能[6]。免疫治疗的作用一般持久、稳定且强大。其次抗血管生成靶向药物治疗机制明确, 无论是单药还是联合用药疗效确切。上世纪 70 年代 Folkman 等提出肿瘤生长和转移依赖于血管生成的假说[7]。肿瘤血管在结构和功能上明显异于正常组织血管。肿瘤血管生成不仅对肿瘤微环境产生重要影响, 而且在肿瘤发生、发展、转移中起到重要作用[8] [9]。抗血管生成靶向药物主要针对表皮生长因子(VEGF)及表皮生长因子受体(VEGFR)。VEGF 与 VEGFR 结合促进内皮细胞增殖, 增加血管通透性, 促进内皮细胞迁移, 加速肿瘤血管形成。肿瘤微环境可以促进肿瘤恶化, 增加肿瘤侵袭力, 逃避机体免疫作用及对抗治疗, 抗血管生成药物可以抑制 VEGF/VEGFR 的表达或干预其下游信号通路实现抑制肿瘤新生血管作用。促进肿瘤血管正常化, 阻断免疫抑制信号。免疫治疗可以破坏肿瘤微环境,

诱导免疫效应因子肿瘤或杀伤肿瘤[10]。也可以促进肿瘤血管正常化。抗血管生成靶向药物代表性药物包括小分子单靶点阿帕替尼。其高度选择性竞争细胞内 VEGFR-2 的 ATP 结合位点, 阻断下游信号传导抑制肿瘤血管生成[11] [12]。2020 年 ASCO 会议中国四川大学华西医院李秋教授报告阿帕替尼二线治疗晚期肝细胞癌的有效性和安全性三期研究结果。阿帕替尼组的疗效明显优于安慰组中位 OS: 8.7 个月 VS 6.8 个月, 中位 PFS: 4.5 个月 VS 1.9 个月, 研究结果提示阿帕替尼可显著延长一线耐药的晚期 HCC 患者的 OS 时间和 PFS 时间, 患者耐受性好, 安全可控[13]。

免疫检查点抑制剂起作用机理与抗血管生成靶向药物机理互相兼容并优势并举。免疫检查点抑制剂可以恢复机体免疫支持环境, 促进肿瘤血管正常化。抗血管生成药物主要作用是肿瘤血管正常化, 联合免疫治疗后可以改变其短效、适应症少等不足。所以联合治疗机制相辅相成。免疫联合抗血管生成靶向药物治疗晚期黑色素瘤、驱动基因阴性的非小细胞肺癌等恶性肿瘤取得非常好的临床疗效。Hodi 等新的 Check Mate o67 免疫联合靶向治疗恶性黑色素瘤结果及 Socinski 等 2018 年报告 IMpower 150 III 期临床研究免疫联合抗血管生成靶向药物治疗驱动基因阴性的非小细胞肺癌与对照组比较明显生存获益[14] [15]。肝癌方面: 一项卡瑞利珠单抗(SHR-1210)联合 VEGFR 抑制剂阿帕替尼在肝细胞癌及胃癌的探索性临床研究结果在 2018 年 ASCO 中报道, SHR-1210 200 mg, Q2W 联合阿帕替尼 250 mg, 该联合给药方案针对晚期肝细胞癌疗效显著: 可评价病例中, 6 例评价为疾病缓解, 客观缓解率(ORR)达到 46.2%, 且缓解具有可持续性。6 例疾病缓解受试者经过 18~60 周的治疗, 仍未见疾病进展; 6 周的疾病控制率更是达到 100%, 近期疗效显著[16]。2020 年 ASCO 年会中国医学科学院肿瘤医院周爱萍教授团队开展的 NCT04072679 研究公布的结果提示信迪利单抗联合 IBI305 在晚期肝细胞肝癌安全性、耐受性、和抗肿瘤活性方面得到高度好评。其共入组 50 例低剂量组 29 例, 7 例评效 PR, ORR 为 24.1%; 高剂量组 21 例。参加评效 18 例, 6 例 PR, ORR33.3%。

基于以上免疫联合治疗原理及相关研究充分说明免疫检查点抑制剂联合抗血管生成靶向药物临床潜力巨大。特别在晚期肿瘤或既往治疗疗效至瓶颈的恶性肿瘤前景值得期待。免疫联合抗血管生成靶向药物方案成为晚期干细胞肝癌主要治疗方法。本观察组信迪利单抗联合阿帕替尼治疗患者 20 例, 6 个月其中 CR 0 例, PR 16 例, SD 4 例。12 个月 CR 0 例, PR 11 例, SD 5 例, PD 4 例。18 个月 CR 0 例, PR 4 例, SD 7, PD 5 例, 死亡 4 例。本观察组近期 PFS 同国内其他发表的类似研究结果相近, 12 个月 PFS 略增高。因单中心, 非前瞻性研究, 观察组患者例数较少, 原发性肝癌晚期并发症较多, 治疗方案的连续性同国内其他研究相比存在差距。需要扩大病例数进一步观察。

基金项目

吴阶平医学会临床科研专项资助基金课题。课题编号: 320.6750.2020-10-71。

参考文献

- [1] 孙燕. 临床肿瘤学高级教程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 575-585.
- [2] 2020 年国家癌症中心解读《2020 年全国癌症报告》[Z].
- [3] Cheng, A.L., Qin, S., Ikeda, M., et al. (2021) IMBrave150: Exploratory Efficacy and Safety Results in Patients with Hepatocellular Carcinoma without Macrovascular Invasion or Extrahepatic Spread Treated with Atezolizumab + Bevacizumab or Sorafenib. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (N Y)*, **17**, 14-15.
- [4] 2020 年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(2): 107.
- [5] Peskov, K., Azarov, I., Chu, L., et al. (2019) Quantitative Mechanistic Modeling in Support of Pharmacological Therapeutics Development in Immuno-Oncology. *Frontiers in Immunology*, **10**, 924. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00924>
- [6] Pennock, G.K., Chock, G.K. and Chow, L.Q. (2015) The Evolving Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer

- Treatment. *Oncologist*, **20**, 812-822. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0422>
- [7] Folkman, J. (1971) Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. *New England Journal of Medicine*, **285**, 1182-1186. <https://doi.org/10.1056/NEJM197111182852108>
- [8] Mayordomo, J.I., Zorina, T., Storkus, W.J., *et al.* (1995) Bone Marrow-Derived Dendritic Cells Pulsed with Synthetic Tumour Peptides Elicit Protective and Therapeutic Antitumour Immunity. *Nature Medicine*, **1**, 1297-1302. <https://doi.org/10.1038/nm1295-1297>
- [9] Zhou, Y., Miao, J., Wu, H., Tang, H., *et al.* (2017) PD-1 and PD-L1 Expression in 132 Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: The Correlation with Anemia and Outcomes. *Oncotarget*, **8**, 51210-51223. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17214>
- [10] Rosenberg, S.A., Yang, J.C. and Restifo, N.P. (2004) Cancer Immunotherapy: Moving beyond Current Vaccines. *Nature Medicine*, **10**, 909-915. <https://doi.org/10.1038/nm1100>
- [11] Kammertoens, T., Friese, C., Arina, A., Idel, C., *et al.* (2017) Tumour Ischaemia by Interferon- γ Resembles Physiological Blood Vessel Regression. *Nature*, **545**, 98-102. <https://doi.org/10.1038/nature22311>
- [12] 董坚. 肿瘤靶向治疗药物与临床应用[M]. 北京: 科学出版社, 2018: 38-39.
- [13] 2020年ASCO会议中国四川大学华西医院李秋教授口头报告: 阿帕替尼二线治疗晚期肝细胞癌的有效性和安全性三期研究结果[Z].
- [14] Hodi, F.S., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., *et al.* (2018) Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Alone versus Ipilimumab Alone in Advanced Melanoma (CheckMate 067): 4-Year Outcomes of a Multicentre, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **19**, 1480-1492. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30700-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9)
- [15] Socinski, M.A., Jotte, R.M., Cappuzzo, F., *et al.* (2018) Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Non-squamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2288-2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>
- [16] 何昌霞, 丁德权, 曹齐生, 等. 阿帕替尼联合化疗作为二线及以上方案治疗晚期胃癌或胃食管结合部腺癌的疗效观察[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(2): 213-218.