

国产 PD-1 抑制剂联合仑伐替尼治疗老年晚期肝癌回顾性分析

于丹丹 王 黎 袁惠芳 潘 静 连慧娟

摘 要 **目的** 探讨国产程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂联合仑伐替尼治疗老年晚期肝癌患者的临床疗效及安全性。**方法** 收集2021年9月~2022年7月于郑州颐和医院接受国产PD-1抑制剂联合仑伐替尼治疗的37例老年(60岁以上)晚期肝癌患者的临床资料,采用实体瘤改良疗效评价标准(Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST)评价肝内病灶疗效,采用实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1版评价转移灶疗效。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。**结果** 37例老年晚期肝癌患者中,肿瘤部分缓解8例,疾病稳定15例,肿瘤进展14例,客观缓解率和疾病控制率分别为21.6%(8/37)和62.2%(23/37),中位无进展生存期为5.885个月(95% CI: 5.374~6.397个月)。总体治疗相关不良反应的发生率为51.4%(19/37),疲乏27.0%(10/37)、皮疹27.0%(10/37)和高血压21.6%(8/37)是最常见的不良反应。**结论** 国产PD-1抑制剂联合仑伐替尼治疗老年晚期肝癌疗效可,安全性好。

关键词 肝癌 老年 PD-1/PD-L1 抑制剂 仑伐替尼

中图分类号 R735

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.02.030

Retrospective Analysis of Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Elderly Treated with Domestic PD-1 Inhibitors combined with Lenvatinib. YU Dandan, WANG Li, YUAN Huifang, et al. Department of Oncology, Zhengzhou Yihe Hospital, Henan 450000, China

Abstract Objective To explore the clinical efficacy and safety of domestic programmed death-1 (PD-1) inhibitor combined with lenvatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma in the elderly. **Methods** The clinical data of 37 elderly patients (over 60 years old) with advanced hepatocellular carcinoma, who received domestic PD-1 inhibitors combined with lenvatinib in Zhengzhou Yihe Hospital from September 2021 to July 2022 were collected. Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) was used to evaluate the efficacy of intrahepatic lesions, and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 was used to evaluate the efficacy of extrahepatic metastatic lesions. Kaplan-Meier method was used to evaluate the survival curve. **Results** Among the 37 elderly patients with hepatocellular carcinoma, 8 patients achieved partial response, 15 patients achieved stabilization, and 14 patients achieved disease progression. The objective response rate and the disease control rate were 21.6% (8/37) and 62.2% (23/37), respectively, and the median progression-free survival time was 5.885 months (95% CI: 5.374-6.397 months). The overall incidence rate of treatment-related adverse events was 51.4% (19/37). The most common adverse events were fatigue 27.0% (10/37), rash 27.0% (10/37) and hypertension 21.6% (8/37). **Conclusion** Domestic PD-1 inhibitors combined with lenvatinib is an effective and safe therapy for elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma.

Key words Hepatocellular carcinoma; Elderly; PD-1/PD-L1 inhibitors; Lenvatinib

原发性肝癌严重威胁居民生命和健康^[1,2]。我国老年肝癌的发生率呈不断上升趋势,且预后较差^[3]。虽然根治性切除术及肝动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)已经临床证实,能够有效改善肝癌患者的预后,具备一定疗效。但在老年患者群体中,术前存在基础疾病、术中术后并发症发生率较高均会增加手术风险。老年肝癌患

者能否从外科手段获益,在实际临床治疗中仍有存疑,化疗药物的应用在治疗老年肝癌中也存在诸多瓶颈且疗效有限^[4,5]。

免疫治疗已成为全球治疗中晚期肝癌的新方式,主要以程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)及其配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制剂为代表^[6~8]。进口PD-1/PD-L1抑制剂如纳武利尤单抗及帕博利珠单抗等陆续获批成为治疗晚期肝癌的一线、二线治疗药物,且在联合分子靶向治疗中表现出了独特的优势,但其

存在费用高昂、可及性仍较低等问题^[9,10]。近年来已有多款国产 PD-1 抑制剂投入临床使用,其疗效和安全性在多系统肿瘤治疗领域也得到认可。本研究对郑州颐和医院老年晚期肝癌患者接受国产 PD-1 抑制剂联合仑伐替尼治疗的疗效、生存、不良反应等临床数据进行总结、分析,旨在为接受免疫靶向治疗的老年晚期肝癌患者提供更多的治疗经验。

对象与方法

1. 研究对象:收集 2021 年 9 月~2022 年 7 月于郑州颐和医院接受国产 PD-1 抑制剂联合仑伐替尼治疗的 37 例老年(60 岁以上)晚期肝癌患者的临床资料。本研究获得郑州颐和医院医学伦理学委员会批准[伦理学审批号:2021(08)03],参与研究的所有患者均明确知情,同意参与研究,自愿签署知情同意书。

2. 纳入与排除标准:纳入标准:①临床确诊原发性肝癌患者;②年龄≥60 岁;③美国东部肿瘤协作组评分(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况≤2 分;④肝脏有≥1 个可测量病灶(依据 RECIST 标准 1.1 版);⑤巴塞罗那分期(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)C 期。排除标准:①存在药物使用禁忌;②存在重要脏器(心脏、脑、肺等)功能不全或障碍;③存在重度骨髓抑制史;④有器官移植病史;⑤伴严重免疫性疾病或并发症。

3. 治疗方案:37 例患者均接受信迪利单抗注射液治疗[信达生物(苏州)制药有限公司,国药准字 S20180016,100mg(10ml)/瓶],每 3 周给药 200mg,口服甲磺酸仑伐替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20213600,4mg,30 粒/盒),患者体重<60kg,8mg/d;体重≥60kg,12mg/d。3 周为 1 个治疗周期。

4. 疗效评价:联合治疗过程中,每 6 周复查腹部磁共振(平扫+增强)和其他脏器 CT(平扫+增强)。以改良实体瘤疗效评价标准(Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST)评估肝内肿瘤^[11];以 RECIST 1.1 标准评估肝外转移病灶(淋巴结病灶短径≥1.5cm,转移病灶最大径≥1.0cm 时符合可评估病灶)。客观缓解率(objective response rate, ORR)=[完全缓解(complete remission, CR)+部分缓解(partial remission, PR)]/总例数×100%;疾病控制率(disease control rate, DCR)=[CR+PR+疾病稳定(stable disease, SD)]/总例数×

100%;无进展生存期(progression-free survival, PFS)为患者开始接受免疫靶向治疗直至疾病进展或死亡时间;失访或随访截止仍未发生事件为删失。根据有无进展分为未进展组和进展组。不良事件评价使用常见不良反应术语评定标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)4.03 版。

5. 随访:通过查阅住院电子病例或电话等方式进行,随访至患者死亡或截至 2023 年 1 月 31 日。

6. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料以例数(百分比)[n(%)]表示,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。预后使用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析,绘制 PFS 生存曲线,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本资料:老年晚期肝癌患者 37 例,其中,男性占 28 例(75.7%),女性 9 例(24.3%),患者年龄 60~70 岁,平均年龄为 65.76 ± 3.39 岁;患者是否合并病毒感染、有无淋巴结转移等详见表 1。

2. 近期疗效评价:无患者达到 CR;8 例(21.6%)患者肿瘤明显缩小,达到 PR 水平;15 例(40.6%)患者肿瘤维持稳定,达到 SD 水平;14 例(37.8%)患者达到 PD 水平。ORR 为 21.6%,DCR 为 62.2%。

3. 生存分析:本研究中位 PFS 为 5.885 个月(95% CI:5.374~6.397),详见图 1。截至随访结束,8 例患者死亡。患者 PFS 预后与其性别、是否存在肝硬化、肝炎病毒感染类型、肝功能分级、AFP 水平、有无淋巴结转移、有无腹腔转移和有无肺转移无明显相关性($P > 0.05$),详见表 1。

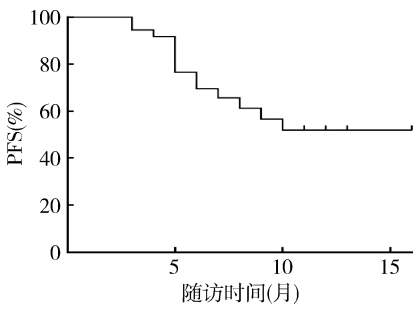


图 1 PFS 预后生存曲线图

4. 不良反应发生情况:51.4%(19/37)的患者出现不同程度的不良反应,其中 2 例患者发生 3 级高血压,4 例出现明显蛋白尿。尚未出现 4 级及以上不良反应,详见表 2。

表 1 患者基本资料与 PFS 预后的
Kaplan – Meier 分析[n (%)]

项目	未进展组 (n = 23)	进展组 (n = 14)	χ^2	P
性别			0.006	0.940
男性	18 (78.3)	10 (71.4)		
女性	5 (21.7)	4 (28.6)		
肝硬化			<0.001	1.000
是	15 (65.2)	9 (64.3)		
否	8 (34.8)	5 (35.7)		
病毒感染类型			3.201	0.202
乙型肝炎病毒	16 (69.6)	12 (85.7)		
丙型肝炎病毒	4 (17.4)	2 (14.3)		
无病毒感染	3 (13.0)	0 (0.0)		
肝功能分级			1.697	0.428
A 级	14 (60.9)	6 (42.9)		
B 级	4 (17.4)	5 (35.7)		
C 级	5 (21.7)	3 (21.4)		
AFP 水平 (ng/ml)			0.001	0.977
≥ 200	15 (65.2)	10 (71.4)		
< 200	8 (34.8)	4 (28.6)		
淋巴结转移			3.050	0.081
有	15 (65.2)	5 (35.7)		
无	8 (34.8)	9 (64.3)		
腹腔转移			-	0.390
有	3 (13.0)	4 (28.6)		
无	20 (87.0)	10 (71.4)		
肺转移			-	0.687
有	5 (21.7)	2 (14.3)		
无	18 (78.3)	12 (85.7)		

表 2 患者不良反应发生情况[n (%)]

项目	合计	1 级	2 级	3 级
食欲下降	4 (10.8)	4 (10.8)	0 (0)	0 (0)
体重下降	2 (5.4)	0 (0)	2 (5.4)	0 (0)
疲乏	10 (27.0)	6 (16.2)	3 (8.1)	1 (2.7)
腹泻	5 (13.5)	3 (8.1)	2 (5.4)	0 (0)
皮疹	10 (27.0)	7 (18.9)	2 (5.4)	1 (2.7)
高血压	8 (21.6)	2 (5.4)	4 (10.8)	2 (5.4)
胆红素升高	1 (2.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.7)
尿蛋白	4 (10.8)	0 (0)	0 (0)	4 (10.8)
肾上腺皮质功能减退	2 (5.4)	0 (0)	0 (0)	2 (5.4)
甲状腺功能减退	3 (8.1)	0 (0)	2 (5.4)	1 (2.7)
免疫相关肺炎	3 (8.1)	0 (0)	2 (5.4)	1 (2.7)

讨 论

肝癌的发生是一个多阶段、多因素累积作用,原发性肝癌发生率随年龄上升而升高。老年群体机体抵抗免疫能力下降,机体应答迟缓,在疾病发生初期甚至发展中期都缺乏明显不适的症状和相关阳性体征,导致就诊时病期均较晚。高龄患者往往会合并基础性疾病,无法耐受以手术、介入、化疗为主的常规抗

肿瘤治疗手段^[12-14]。随着我国人口老龄化的出现,老年肝癌患者数量逐年增加,寻找对老年晚期肝癌治疗安全、有效、可及性强的方案迫在眉睫。

近年来,PD – 1/PD – L1 抑制剂为主的免疫治疗在晚期肝癌治疗中的价值逐渐凸显^[15,16]。其主要通过阻断 PD – 1/PD – L1 的细胞信号转导,削弱肿瘤细胞逃避免疫监视的能力,重建机体对肝癌细胞的识别能力,从而恢复其杀伤机制,达到治疗肝癌的作用^[17,18]。其中第 1 款被批准用于肝癌治疗的 PD – 1 抑制剂纳武利尤单抗单药治疗晚期肝癌的 ORR 为 20%,DCR 为 61%,中位 PFS 为 4.0 个月^[19]。仑伐替尼是一种口服多酪氨酸激酶 (receptor tyrosin kinase, RTK) 抑制剂,既可以抑制参与肿瘤增殖的促血管生成和致癌信号通路相关 RTK,包括血小板衍生生长因子 (platelet – derived growth factor, PDGF) 的受体 PDGFR, KIT 和 RET,也能够选择性抑制血管内皮生长因子受体 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 和成纤维生长因子受体 FGFR1、FGFR2、FGFR3。FGFR3 的激酶活性,是一个多靶点药物。在晚期肝癌的治疗中,不但可以抑制肿瘤微血管的形成,还可以在体内发挥免疫抑制作用控制肿瘤生长^[20-22]。在肝癌患者治疗中中位 PFS 优于既往常用靶向药物索拉非尼,且仑伐替尼联合 PD – 1 抑制剂相较于分别使用 2 种单药治疗恶性肿瘤效果更好,耐受性良好。

随着我国自主创新药物的研发,国产 PD – 1 不但在晚期癌症患者中初步显示了显著的疗效和良好的安全性,相较于价格高昂的原研药物,其价格和医保政策的优势也表现出更好的临床可及性。越来越多的国产免疫治疗药物成为治疗晚期癌症的主力军, ORIENT – 32 (NCT03794440) 研究发现,国产 PD – 1 抑制剂信迪利单抗注射液联合贝伐珠单抗生物类似药在一线治疗晚期肝癌患者中, PFS 达到 4.6 个月^[23]。

本研究结果显示,信迪利单抗联合国产仑伐替尼治疗老年晚期肝癌患者 ORR 为 21.6%,DCR 为 62.2%,肿瘤有很好的治疗反应;中位 PFS 为 5.885 个月,患者也获得了相对较好的预后。与既往进口原研 PD – 1 抑制剂/分子靶向药物分别比较,均能改善老年晚期肝癌患者的生存状态和 PFS。但相较以往经典的 KEYNOTE – 524 临床试验 (仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗肝癌) ORR 为 36.0%,中位 PFS 为 8.6 个月,仍存在一定劣势^[17]。笔者分析,与本研究患者临床分期较晚、高龄患者群体合并基础性疾病、

癌症相关并发症较多等因素有关。

从患者临床特征分组结果来看,患者 PFS 预后不受其性别、肝硬化程度、病毒性肝炎类型、肝功能分级、AFP 水平、有无淋巴结、腹腔和肺转移影响。实验药物均按照药品使用说明标准剂量给予,未因患者年龄做减量处理,治疗中的主要不良反应仍以疲乏、皮疹、高血压最为常见;未出现 4 级及以上不良反应,且不良反应可控;不良反应的种类、发生率、发生级别相较于既往进口药物单药、联合方案均无明显增加;安全性与既往全年龄段研究相似^[24]。

综上所述,国产 PD-1 抑制剂联合仑伐替尼治疗老年晚期肝癌疗效可,安全性好,研究多方面结果与进口药物联合方案比较毫不逊色,为今后我国老年晚期肝癌患者的临床治疗提供了可及性更强的“国有”方案作为选择。本研究因病例收集时间较短,纳入样本量有限,期待今后开展大样本量研究予以进一步证实。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, *et al.* A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10): 589-604
- Zhou M, Wang H, Zeng X, *et al.* Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158
- 张稳稳, 郑曦孜, 郑小红, 等. 晚期原发性肝癌药物研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(33): 28-31
- Chen Z, Xie H, Hu M, *et al.* Recent progress in treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(9): 2993-3036
- Amanda JC, Johannvon F, Teresa GL, *et al.* Tumour evolution in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(3): 139-152
- Yang H, Chen XQ, Wang XT, *et al.* Observation on fuzhengxiaoliu glonules combined carrelizumab and apatinib mesylate in the treatment of advanced primary liver cancer under the intervention of traditional Chinese medicine[J]. *Chinese Journal of Intergrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases*, 2021, 31(8): 679-682
- Oura K, Morishita A, Tani J, *et al.* Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5801
- Teng Y, Ding XY, Li WD, *et al.* Clinical effect of programmed cell death-1 inhibitor combined with lenvatinib in treatment of advanced primary liver cancer and related adverse events[J]. *J Clin Hepatology*, 2021, 37(3): 606-610
- Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, *et al.* Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 2960-2970

- Yang Y, Wang Z, Fang J, *et al.* Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (oncology program by innovent anti-PD-1-11)[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1636-1646
- Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: performance and novel refinements[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 288-306
- Tada T, Kumada T, Hiraoka A, *et al.* Safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab in elderly patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(20): 3796-3808
- Wang Y, Wand L, Fang M, *et al.* Prognostic value of the geriatric nutritional risk index in patients exceeding 70 years old with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(4): 620-626
- Craig AJ, von Felden J, Garcia-Lezana T, *et al.* Tumour evolution in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(3): 139-152
- Rimassa L, Pressiani T, Merle P. Systemic treatment options in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(6): 427-446
- Cheng AL, Hsu C, Chan SL, *et al.* Challenges of combination therapy with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 307-319
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905
- Scheiner B, Kirstein MM, Huckle F, *et al.* Programmed cell death protein-1 (PD-1)-targeted immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data from an international multicentre real-world cohort[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(10): 1323-1333
- Zhu XD, Tang ZY, Sun HC. Targeting angiogenesis for liver cancer: past, present, and future[J]. *Genes Dis*, 2020, 7(3): 328-335
- Zhao Y, Zhang YN, Wang KT, *et al.* Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: from preclinical mechanisms to anti-cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(1): 188391
- Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, *et al.* Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD consensus conference[J]. *Hepatology*, 2021, 73(Suppl 1): 158-191
- Maruta S, Ogasawara S, Ooka Y, *et al.* Potential of lenvatinib for an expanded indication from the REFLECT trial in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9: 382-396
- Ren Z, Xu J, Bai Y, *et al.* Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomized, open-label, phase 2-3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990
- Hatanaka T, Kakizaki S, Nagashima T, *et al.* Liver function changes in patients with hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib: predictive factors of progression to Child-Pugh Class B, the formation of ascites and the candidates for the post-progression treatment[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12: 2906

(收稿日期: 2023-03-12)

(修回日期: 2023-05-08)