

信迪利单抗联合贝伐珠单抗对晚期肝细胞癌的真实世界研究



苏 展, 车金辉, 裴锐锋

徐州市肿瘤医院肝胆胰外科 (江苏徐州 221000)

【摘要】目的 探究信迪利单抗联合贝伐珠单抗对晚期肝细胞癌 (HCC) 的临床疗效和安全性。**方法** 回顾性选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月徐州市肿瘤医院诊治的晚期 HCC 患者为研究对象。根据治疗方案, 将晚期 HCC 患者分为索拉非尼组 (索拉非尼治疗) 和单抗组 (信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗)。主要研究终点为无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS), 次要研究终点为客观反应率 (ORR) 和疾病控制率 (DCR)。根据不良事件通用术语标准 (CTCAE 4.03) 评估不良反应发生情况。**结果** 共纳入 108 例晚期 HCC 患者, 索拉非尼组 36 例, 单抗组 72 例。单抗组中位 PFS 和 OS 显著高于索拉非尼组 ($P < 0.05$)。单抗组 ORR 显著高于索拉非尼组 ($P < 0.05$), 但两组 DCR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不良反应方面, 两组均未发生致命不良反应, 不良反应发生情况相似。**结论** 与索拉非尼相比, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗在晚期 HCC 中可获得更好的 OS 和 PFS, 且安全性良好。

【关键词】 晚期肝细胞癌; 信迪利单抗; 贝伐珠单抗; 临床疗效; 安全性; 总生存期; 无进展生存期

Real-world study of sintilimab combined with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma

SU Zhan, CHE Jinhui, PEI Ruifeng

Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: PEI Ruifeng, Email: peiruifeng1982@163.com

【Abstract】Objective To explore the clinical efficacy and safety of sintilimab combined with bevacizumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Patients with advanced HCC diagnosed and treated in Xuzhou Cancer Hospital from January 2021 to January 2023 were retrospectively selected as study subjects. According to the treatment regimen, patients with advanced HCC were categorized into the sorafenib group (sorafenib treatment) and the monoclonal antibody group (sintilimab+bevacizumab treatment). The primary study endpoints were progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), and the secondary study endpoints were objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR). The occurrence of adverse reactions was assessed according

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202402057

基金项目: 徐州市卫生健康委科技项目 (XWKYSL20220353)

通信作者: 裴锐锋, 硕士, 副主任医师, Email: peiruifeng1982@163.com

<https://zgys.whuznhmedj.com>

to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 4.03). **Results** A total of 108 patients with advanced HCC were enrolled, 36 in the sorafenib group and 72 in the monoclonal antibody group. The median PFS and OS were significantly higher in the monoclonal antibody group than in the sorafenib group ($P<0.05$). The ORR in the monoclonal antibody group was significantly higher than that in the sorafenib group ($P<0.05$), but the difference in DCR between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). Regarding adverse reactions, no fatal adverse reactions occurred in both groups, and the occurrence of adverse reactions was similar. **Conclusion** Compared with sorafenib, sintilizumab combined with bevacizumab resulted in better OS and PFS in advanced HCC with a favorable safety profile.

【Keywords】 Advanced hepatocellular carcinoma; Sintilimab; Bevacizumab; Clinical efficacy; Safety; Overall survival; Progression-free survival

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的原发性肝癌类型, 是第二大男性相关癌症的死亡原因, 约占原发性肝癌 75%~85%^[1]。目前, 手术仍是治疗早期和中期 HCC 的最有效手段^[2]。然而, 由于症状隐匿及缺乏早期有效的筛查策略, 70% 的 HCC 患者在诊断时为晚期 HCC, 因此失去手术机会^[3-4]。尽管部分患者能够接受手术治疗, 但术后复发率高达 70%^[5]。经导管动脉化学栓塞术主要用于晚期 HCC 患者, 但其疗效并不能令人满意^[6-7]。随着临床研究的不断进展, 免疫治疗为晚期 HCC 患者的治疗注入了新的活力。目前, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗已是晚期 HCC 的一线治疗方案^[8]。一项随机临床试验表明, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物 (IBI305) 可显著改善不可切除 HCC 患者的总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS)^[9]。国内的 2 项回顾性研究表明, 与索拉非尼或与经导管动脉化学栓塞术相比, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗可提高疾病控制率, 降低血清肿瘤标志物水平 (AFP、CEA 和 GGT)^[10-11]。国内对信迪利单抗联合贝伐珠单抗对晚期 HCC 患者长期疗效影响报道较少, 大多数研究仅关注短期疗效。本研究通过选取徐州市肿瘤医院肝胆胰外科诊治的晚期 HCC 患者为研究对象, 探究信迪利单抗联合贝伐珠单抗在真实世界中治疗晚期 HCC 的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月徐州

市肿瘤医院诊治的晚期 HCC 患者为研究对象。根据治疗方案, 将晚期 HCC 患者分为索拉非尼组 (索拉非尼治疗) 和单抗组 (信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗)。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②经细胞学或组织病理学确诊为 HCC; ③肿瘤灶不可切除或已发生转移; ④具有至少 1 个可测量病灶; 巴塞罗那肝癌 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC) 分期为 B 期或者 C 期; ⑤美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分为 0 或 1; ⑥肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级。排除标准: ①合并严重肝肾功能损害者; ②临床资料或检验资料缺失者; ③在治疗期间接受其他抗肿瘤方案治疗者; ④孕妇、精神疾病患者。本研究已获所有患者知情同意, 经徐州市肿瘤医院医学伦理委员会批准 (批件号: 2023-03-015-K01)。

1.2 方法

1.2.1 索拉非尼组

索拉非尼组采用索拉非尼治疗, 具体治疗方案如下: ①索拉非尼 (拜耳医药保健有限公司, 批号: 1017R021, 规格: 200 mg/片) 400 mg, po, bid, 直到疾病进展、无法忍受的毒性或死亡。

1.2.2 单抗组

单抗组给予信迪利单抗 + 贝伐珠单抗治疗, 具体治疗方案如下: ①信迪利单抗 (信达生物制药有限公司, 批号: P2207037, 规格: 100 mg/支) 200 mg, ivgtt, Q3W, 直到疾病进展、无法忍受的毒性或死亡; ②贝伐珠单抗 (信达生物制药有限公司, 批号: DP2206021, 规格: 100 mg/瓶) 15 mg/kg, ivgtt, q3w, 直到疾病进展、无法忍受

的毒性或死亡。晚期 HCC 患者接受信迪利单抗联合贝伐珠单抗治疗最长不超过 24 个月。

1.3 随访

本研究随访形式为电话随访或门诊随访。为评估肿瘤进展情况，第 1 年，增强 MRI 或增强 CT 检查，每 6 周 1 次；第 2 年，增强 MRI 或增强 CT 检查，每 12 周 1 次。2023 年 12 月 31 日为本研究末次随访时间。

1.4 研究指标

1.4.1 主要研究终点

PFS：从接受治疗开始到疾病进展的时间或任何原因引起死亡的时间。

OS：从治疗开始到因任何原因死亡的时间。

1.4.2 次要研究终点

根据实体肿瘤疗效评价标准（RECIST）标准^[12]评估晚期 HCC 患者。具体可分为：完全缓解（complete response, CR）、部分缓解（partial response, PR）、疾病稳定（stable disease, SD）和疾病进展（progressive disease, PD）。CR 定义为目标病灶溶解，且不产生新病灶，4 周内无变化。PR 定义为以基线目标病灶最长径总和为参考值，缩短量超过 30% 且 4 周内无变化。SD 定义为缩短小于 30% 及其增长小于 20% 且 4 周内无变化。疾病进展定义为最小目标病灶最长径总和增长大于 20%，或者有新病灶产生。

客观缓解率（objective response rate, ORR）为 CR 和 PR 例数占总数百分比。

疾病控制率（disease control rate, DCR）为 CR、PR 和 SD 例数占总数百分比。

1.5 安全性评估

观察并记录用药期间索拉非尼、信迪利单抗及信迪利单抗所致不良反应发生情况，不良反应主要包括胃肠道反应、肝功能异常、骨髓抑制、蛋白尿等。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件及 R 4.2.3 进行数据分析。计量资料符合正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验；不符合正态分布，以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，采用非参数检验。计量资料以 $n(\%)$ 表示，采用卡方检验或 Fisher's 精确检验。生存数据采用 Kaplan-Meier 分析，行 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入 108 例晚期 HCC 患者，索拉非尼组 36 例，单抗组 72 例。两组年龄、性别、ECOG 评分、Child-Pugh 分级、甲胎蛋白、大血管侵犯、肝外转移、肝炎病毒感染和既往治疗史方面，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。具体见表 1。

2.2 疗效评估

单抗组 0 例 CR、18 例 PR、37 例 SD 及 17 例 PD；而索拉非尼组 0 例 CR、3 例 PR、20 例 SD 及 13 例 PD。单抗组 ORR 明显高于索拉非尼组（ $P < 0.05$ ），而两组 DCR 差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。具体见表 2。

索拉非尼组和单抗组死亡人数分别为 23 例

表1 两组患者基线期特征比较

Table 1. Comparison of baseline characteristics between two groups of patients

特征	单抗组 (n=72)	索拉非尼组 (n=36)	t/χ^2	<i>P</i>
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	51.71 ± 16.88	47.83 ± 16.75	1.128	0.262
性别 [<i>n</i> (%)]			0.044	0.834
男	63 (87.5)	32 (88.89)		
女	9 (12.50)	4 (11.11)		
ECOG评分 [<i>n</i> (%)]			0.019	0.892
0	35 (48.61)	17 (47.22)		
1	37 (51.39)	19 (52.78)		
Child-Pugh分级 [<i>n</i> (%)]			0.105	0.746
A	69 (95.83)	34 (94.44)		
B	3 (4.17)	2 (5.56)		

续表1

特征	单抗组 (n=72)	索拉非尼组 (n=36)	t/χ^2	P
BCLC分期 [n (%)]			0.037	0.848
B	11 (15.28)	5 (13.89)		
C	61 (84.72)	31 (86.11)		
甲胎蛋白 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)			0.019	0.891
<400	41 (56.94)	21 (58.33)		
≥400	31 (43.06)	15 (41.67)		
大血管侵犯 [n (%)]			0.094	0.759
是	20 (27.78)	9 (25.00)		
否	52 (72.22)	27 (75.00)		
肝外转移 [n (%)]			0.024	0.877
是	53 (73.61)	27 (75)		
否	19 (26.39)	9 (25.00)		
肝炎病毒感染 [n (%)]			3.000	0.233
HBV	68 (94.44)	34 (94.44)		
HCV	1 (1.39)	2 (5.56)		
无	3 (4.17)	0 (0.00)		
既往治疗史 [n (%)]				
消融	18 (25)	8 (22.22)	0.101	0.750
手术	38 (52.78)	19 (52.78)	0.000	1.000
放疗	2 (2.78)	3 (8.33)	1.678	0.195
TACE [n (%)]	47 (65.28)	24 (66.67)	0.021	0.886

注：TACE：肝动脉化疗栓塞术。

表2 两组患者次要终点比较 [n (%)]

Table 2. Comparison of secondary endpoints between two groups of patients [n (%)]

指标	单抗组 (n=72)	索拉非尼组 (n=36)	χ^2	P
CR	0 (0.00)	0 (0.00)		
PR	18 (25.00)	3 (8.33)		
SD	37 (51.39)	20 (55.56)		
PD	17 (23.61)	13 (36.11)		
ORR	18 (25.00)	3 (8.33)	4.256	0.039
DCR	55 (76.39)	23 (63.89)	1.869	0.172

和 17 例。单抗组晚期 HCC 患者中位 PFS 显著高于索拉非尼组中位 PFS ($P < 0.05$)；单抗组晚期 HCC 患者中位 OS 明显高于索拉非尼组中位 OS ($P < 0.05$)。具体见图 1 和图 2。

2.3 安全性评估

本研究共对 108 例晚期 HCC 患者进行系统的安全性评估。本次研究未观察到致命的不良事

件，大多数不良事件轻微可控。此外，索拉非尼组和单抗组最常见的 1~2 级不良事件为蛋白尿，分别为 44.44% 和 50.00%；其次为肝功能异常，分别为 37.50% 和 16.67%；骨髓抑制分别为 31.33% 和 36.11%。上述结果表明索拉非尼组和单抗组主要不良反应相似。此外，无 1 例患者因为治疗所导致的不良事件而延迟治疗。

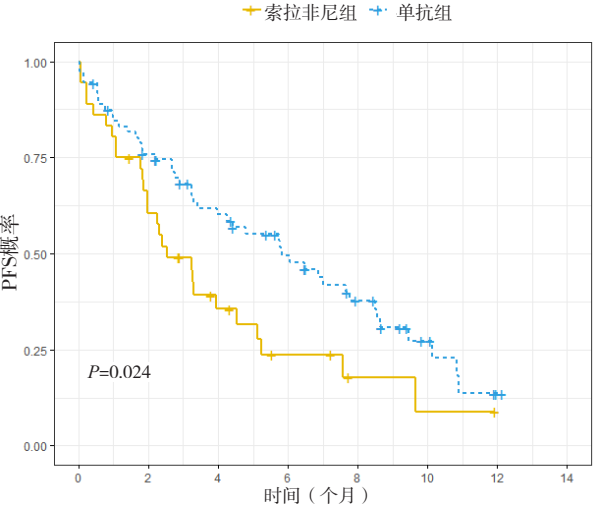


图1 索拉非尼组和单抗组无进展生存概率比较
Figure 1. Comparison of the probability of progression free survival between two groups of patients

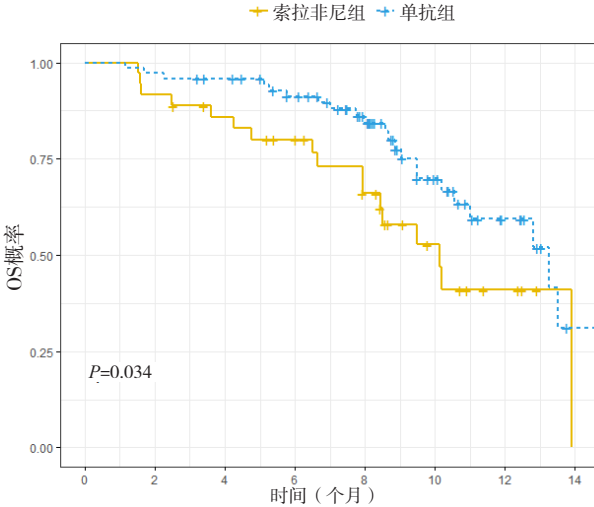


图2 索拉非尼组和单抗组总生存率比较
Figure 2. Comparison of overall survival rates between two groups of patients

3 讨论

早期 HCC 症状隐匿且缺乏筛查手段, 70% 的 HCC 患者在诊断时为晚期, 因此失去手术机会^[3-4]。自 2007 年以来, 两项大型临床研究 (SHARP 和 ORIENTAL) 表明, 索拉非尼可显著延长晚期 HCC 患者的 PFS 和 OS, 晚期 HCC 的治疗进入分子靶向时代。在索拉非尼长期使用过程中, 仍有部分晚期 HCC 由于高不良反应发生率、低应答率等问题而停药^[13-14]。单克隆抗体药物的出现, 为越来越多的晚期恶性肿瘤患者的长期生存带来了新的希望。一项于 2021 发表的临床试验研究表明, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物 (IBI305) 可显著改善不可切除 HCC 患者的 OS 和 PFS^[9]。然而, 目前仍缺乏大量真实世界数据对临床试验进行补充。因此, 本研究采用真实世界研究方法探究信迪利单抗联合贝伐珠单抗在晚期 HCC 患者中的临床疗效和安全性。

本研究结果表明, 单抗组的 ORR 显著高于索拉非尼组, 而 DCR 在两组间无显著差异。该结果与 Ren 和柴喆等^[9,11] 研究结果一致。周柳旦^[10] 研究表明, 与索拉非尼相比, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗对不可切除 HCC 患者 ORR 和 DCR 均有显著提高。上述结果表明, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗可提高晚期 HCC 患者 ORR 和 DCR。而结论不同的原因可能是由多种因素造成的, 如样本量和研究人群。周柳旦^[10] 研究样本量仅为

64 例, 为本研究的一半左右, 且其研究人群不仅包括晚期 HCC, 也包括中期 HCC。在长期疗效上, 本研究结果表明, 单抗组晚期 HCC 患者中位 PFS (5.83 个月) 和中位 OS (13.27 个月) 显著高于索拉非尼组中位 PFS (2.53 个月) 和中位 OS (10.13 个月), 与既往的研究大致相符^[9]。该结果表明, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗可改善晚期 HCC 生存期。在不良反应方面, 本研究结果表明, 索拉非尼组和单抗组主要不良反应相似, 最常见 1~2 级不良事件是蛋白尿此外, 无 1 例患者因为治疗所导致的不良事件而延迟治疗, 提示信迪利单抗联合贝伐珠单抗具有良好的安全性, 值得在临床推广使用。

综上所述, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗对晚期 HCC 患者疗效显著, 优于索拉非尼单药治疗, 可提高患者 ORR 和 DCR, 延长患者的 PFS 和 OS。然而, 本研究存在一定的局限性: 首先, 本研究是一项回顾性的研究, 在样本人群的选择上可能存在一定的选择偏倚; 其次, 本研究样本量较小, 仅为 108 例。因此, 仍需大样本量、多中心、前瞻性研究为信迪利单抗联合贝伐珠单抗治疗晚期 HCC 患者的疗效提供更多的循证医学证据, 以促进晚期 HCC 临床诊疗工作。

参考文献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer

- statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394–424. DOI: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492).
- 2 Cheng K, Ho K. Laparoscopic vs open liver re-resection for cirrhotic patients with post-hepatectomy hepatocellular carcinoma recurrence: a comparative study[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2022, 14(5): 409–418. DOI: [10.4240/wjgs.v14.i5.409](https://doi.org/10.4240/wjgs.v14.i5.409).
- 3 吴霜霜, 戚益铭, 朱红, 等. 晚期肝细胞癌肝动脉灌注化疗与索拉非尼靶向治疗疗效比较的 Meta 分析 [J]. *浙江医学*, 2021, 43(6): 639–644. [Wu SS, Qi YM, Zhu H, et al. Meta-analysis of the efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib targeted therapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2021, 43(6): 639–644.] DOI: [10.12056/j.isn.1006-2785.2021.43.6.2020-3667](https://doi.org/10.12056/j.isn.1006-2785.2021.43.6.2020-3667).
- 4 单东风. HAX-1 通过 BTBD7 介导的上皮-间质转化促进肺腺癌的进展 [D]. 山东青岛: 青岛大学, 2021.
- 5 Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, et al. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Cancer*. 2012, 48(5): 599–641. DOI: [10.1016/j.jhep.2011.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001).
- 6 Hatanaka T, Arai H, Kakizaki S. Balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *World Journal of Hepatology*, 2018, 10(7): 485–495. DOI: [10.4254/wjh.v10.i7.485](https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i7.485).
- 7 Xie Y, Tian H, Xiang H. Is transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib better than chemoembolization plus placebo in the treatment of hepatocellular carcinoma?[J]. *Tumori*, 2021, 107(4): 292–303. DOI: [10.1177/0300891620945029](https://doi.org/10.1177/0300891620945029).
- 8 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8(2): 16–53. DOI: [10.12151/JMCM.2022.02-04](https://doi.org/10.12151/JMCM.2022.02-04).
- 9 Ren ZG, Xu JM, Bai YX, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2–3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977–990. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00252-7).
- 10 周柳旦. 贝伐珠单抗联合信迪利单抗治疗肝癌的临床疗效观察 [J]. *福建医药杂志*, 2023, 45(2): 50–53. [Zhou LD. Clinical efficacy observation of bevacizumab combined with Xindilizumab in the treatment of liver cancer[J]. *Fujian Medical Journal*, 2023, 45(2): 50–53.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-2600.2023.02.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-2600.2023.02.016).
- 11 柴喆. 信迪利单抗联合贝伐珠单抗联合肝动脉化疗栓塞术治疗不可切除肝癌的疗效及对血清肿瘤相关因子的影响 [J]. *临床研究*, 2023, 31(6): 84–86. [Chai Z. The therapeutic effect of Xindilizumab combined with bevacizumab and hepatic artery chemoembolization in the treatment of unresectable liver cancer and its impact on serum tumor related factors[J]. *Clinical Research*, 2023, 31(6): 84–86.] DOI: [10.12385/j.issn.2096-1278\(2023\)06-0084-03](https://doi.org/10.12385/j.issn.2096-1278(2023)06-0084-03).
- 12 Samuel GA, Anna KN. Revised modified response evaluation criteria in solid tumors for assessment of response in malignant pleural mesothelioma (version1.1)[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(7): 1012–1021. DOI: [10.1016/j.jtho.2018.04.034](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.034).
- 13 Méndez-blanco C, Fondevila F, García-Palomo A, et al. Sorafenib resistance in hepatocarcinoma: role of hypoxia-inducible factors[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(10): 1–9. DOI: [10.1038/s12276-018-0159-1](https://doi.org/10.1038/s12276-018-0159-1).
- 14 Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, et al. New response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 195(3): W221–W228. DOI: [10.2214/AJR.09.3928](https://doi.org/10.2214/AJR.09.3928).

收稿日期: 2024 年 01 月 19 日 修回日期: 2024 年 02 月 20 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮