

在肝内胆管癌患者的免疫治疗中关于白蛋白 - 胆红素分级 (ALBI) 的应用进展

卢锡潮 戴 维

广东医科大学附属肝胆外科 广东湛江 524000

【中图分类号】R735.7

【文献标识码】A

【文章编号】2095-9753 (2024) 03-172-02

1 引言

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)^[1] 是指来源于肝内胆管二级分支以下胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 为原发性肝癌的一种, 在各种类型的原发性肝恶性肿瘤中其发病率仅次于肝细胞癌, 占原发性肝癌的 10%-15%。^[2]

肝内胆管癌发病率在全世界范围内呈明显上升趋势。亚洲人群胆管癌发病率明显高于欧美人群。我国肝内胆管癌的年龄标准化发病率从 1993—1997 年的 0.14/ 万人年升高至 2008—2012 年的 0.63/ 万人年, 平均每年升高 11.1%。^[3] 胆管癌的总发病率和死亡率呈现增长的趋势, 5 年总生存率 (OS) 为 7% 至 20%, 主要是由于肝内胆管癌的增加, 而肝外胆管癌病例则保持稳定或下降。高收入国家的胆管癌发病率很低, 从每年每 10 万人 0.35 例到每 10 万人 2 例不等。然而, 在泰国和中国的流行地区, 胆管癌的发病率要高出 40 倍。因此该疾病引起了科学和临床的广泛关注。

肝内胆管癌在早期阶段通常无症状, 因此, 通常在肿瘤处于晚期才被首次诊断出来。由于早期局部浸润、远处转移和缺乏有效治疗, 肝内胆管癌的预后仍然很差。特别是对于晚期肝内胆管癌患者, 很少有有效的治疗方法可以改善临床预后。目前, 手术切除肝内胆管癌是唯一的根治性治疗选择。然而, 因肝内胆管癌起病隐匿, 极易侵犯肝脏周围器官、组织和神经, 发生淋巴结和肝外远处转移, 大部分患者确诊时通常已处于晚期, 无手术干预机会, 且肝内胆管癌极易复发与转移, 即使在切除后, 50% 的肝内胆管癌患者在手术后中位 20 个月时发生疾病进展, 报告的 5 年总生存率在 30%-35% 之间, 且术后复发率仍高达 60%-70%, 肝内胆管癌预后仍然很差。^[4] 因此, 肝内胆管癌患者迫切需要更有效的治疗方法, 实现进一步的突破, 从而提高肝内胆管癌患者的生存获益。

2 免疫治疗

肝内胆管癌的疗法在不断地与时俱进, 免疫治疗成为新兴的一种重要的系统治疗方法。目前免疫治疗联合化疗策略已经被国内外指南推荐, 标志着胆管癌肿瘤一线治疗正式进入免疫治疗时代。肝内胆管癌是一种高度促纤维增生性癌症, 其特征是丰富的肿瘤免疫微环境 (TIME), TIME 富含免疫抑制性细胞, 如髓系抑制细胞 (MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞 (TAM)、肿瘤相关中性粒细胞 (TAN)、调节性 T 细胞 (Treg), 且介导抗肿瘤免疫的细胞普遍减少, 如肿瘤浸润 CD8⁺T 细胞、黏膜相关恒定 T 细胞 (MAIT) 等。程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 通路因其在引发 T 细胞免疫检查点反应中的作用而引起国内外学者的重视, 从而导致肿瘤细胞能够逃避免疫监视并对常规化疗高度耐药。^[6] 相关的研究表明肿瘤学对免疫治疗方法逐渐重视, 凸显了肿瘤免疫微环境 (TIME) 的不可或缺的作用。在免疫治疗联合化疗中, 化疗药物可以增强胆管癌肿瘤细胞的 PD-L1 表达, 加强 CD8⁺T 细胞和 NK 细胞浸润, 促进抗原呈递细胞的成熟,

从而恢复免疫活化的肿瘤免疫微环境, 极大改善胆管癌肿瘤对免疫检查点抑制剂 (ICI) 的灵敏度。抗 PD-1/PD-L1 抗体作为免疫检查点抑制剂 (ICI) 的应用已成为众多恶性肿瘤的一线治疗方法, 使得免疫治疗正式成为继手术、化疗、放疗和系统治疗的癌症治疗一线行列。根据现有指南, 基于 2010 年发表的开创性 III 期 ABC-02 试验^[7], 吉西他滨和顺铂 (GEMCIS) 是晚期肝内胆管癌患者的首选一线治疗, 尽管治疗有效, 但接受该种治疗的患者中位生存期为 11.7 个月, 提示肝内胆管癌患者预后较差。^[8] 为改善胆管癌肿瘤患者预后, 2022 年美国 FDA 批准 PD-L1 抗体 Durvalumab 与吉西他滨和顺铂联用, 一线治疗局部晚期或者转移性免疫治疗胆管癌肿瘤, 免疫治疗联合化疗已被证明可明显提高肝内胆管癌患者的生存率。^[9]

2.1 TOPAZ-1

2022 年 TOPAZ-1 是一项随机、双盲安慰剂对照、多中心、全球 III 期临床研究^[10], 评估 Durvalumab 度伐利尤单抗联合化疗对晚期胆道癌患者的疗效, TOPAZ-1 试验以 1:1 的比例随机分配既往未经治疗的不可切除或转移性胆道癌或复发性胆道癌患者接受 Durvalumab 或安慰剂联合吉西他滨加顺铂治疗, 一共有 685 名患者被随机分配接受 Durvalumab 或安慰剂化疗。TOPAZ-1 实验显示 Durvalumab 的估计 24 个月总生存率为 24.9%, 安慰剂为 10.4%, Durvalumab 组和安慰剂组的客观缓解率分别为 26.7%、18.7%, Durvalumab 和安慰剂组的 3 级或 4 级不良事件发生率分别为 75.7% 和 77.8%。与安慰剂加化疗相比, Durvalumab 联合化疗显著改善了胆道癌患者总生存期, 并且在实验设定的次要终点 (包括无进展生存期和生存期) 方面展示出与安慰剂加化疗相比的改善。TOPAZ-1 实验是近十年来首个取得阳性结果的全球 III 期临床研究, 表明免疫治疗联合化疗可明显提高肝内胆管癌患者的生存获益。

2.2 KEYNOTE-966

2022 年 KEYNOTE-966 试验是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心、全球 III 期临床研究^[11], 评估帕博利珠单抗联合化疗对晚期胆道癌患者的疗效, 帕博利珠单抗组与安慰剂组客观缓解率 ORR 均为 29%, 帕博利珠单抗组中位无进展生存期 PFS 为 6.5 个月, 与安慰剂组无统计学差异。在同一环境下, 帕博利珠单抗与吉西他滨和顺铂联合使用取得了积极的结果, 提高免疫疗法在胆道癌患者的治疗作用。KEYNOTE-966 试验表明免疫治疗联合化疗有助于肝内胆管癌患者的生存获益。根据致癌途径和免疫途径之间的相互作用, 免疫疗法可能是肝内胆管癌一种有治疗前景的方法。免疫治疗对于晚期肝内胆管癌患者是一种安全有效的治疗方法, 为肝内胆管癌患者提供了另一种治疗策略。然而肝内胆管癌的治疗方案通常会出现肝脏的损害, 这表明确需要进行肝功能的准确评估, 避免对治疗效果产生明显差异。

3 相关的肝功能评分

肝内胆管癌的治疗方案是根据四个要素来制定的: 肝功

能储备、远处转移、区域淋巴结 (LN) 转移 (LNM) 和肿瘤数量 (单发或多发)。肝内胆管癌的危险因素包括肝硬化和乙型或丙型肝炎, 这表明肝内胆管癌患者常常会出现肝脏的损害。因此, 有必要评估患者的肝储备功能。^[12] 许多研究已经确定肝脏功能储备和潜在肝脏疾病的活性是与手术切除或联合多学科治疗后总生存期 (overall survival, OS) 相关的主要因素。因此, 肝功能的准确评估对患者生存或肿瘤获益至关重要。目前肝细胞癌有多种分期系统, 同时考虑肝功能和肿瘤进展的分期系统被认为具有更好的预测价值。常用的肝功能评估方法有 Child-Pugh 分级、MELD、PNI、SII 等。

3.1 Child-Pugh 分级

Child-Pugh 分级是传统的肝功能评估方法, 被广泛应用于世界多种指南和肝癌分期系统中。Child-Pugh 分级通过五个变量 (血清胆红素水平、血清白蛋白水平、凝血酶原活性、肝性脑病、腹水) 的分数相加计算的, 并将患者分为 A-C 级。由于 Child-Pugh 分级存在腹水、肝性脑病的主观干扰因素影响,^[13] 导致 Child-Pugh 分级在肝内胆管癌的 OS、预后方面不尽人意。

3.2 MELD

MELD 终末肝病模型评分是一种评估肝病严重程度的客观方法, 根据临床收集的检验数据统计得出。MELD 评分根据患者的血清胆红素、血清肌酐、国际标准化比值 (INR) 和肝病病因来计算。MELD 评分通过建立疾病不同的程度分级, 可以更好地对患者进行分类。MELD 评分可以充分预测许多个肝病严重程度不同的患者队列中 3 个月内的死亡, 这些患者是在不同时间、不同地理位置进行测量的, 其中更多主观测量的原发性肝癌门脉高压并发症 (例如腹水、脑病或静脉曲张出血) 并不会对 MELD 评分的准确性有影响。MELD 评分是一种评估肝病严重程度的完全客观的新方法, 但是它在某些患者亚群中存在局限性。

3.3 预后营养指数 (PNI)

国内外学者在临床研究发现许多含有营养和炎症变量的指标对预测癌症患者的预后有一定作用, 表明营养状况与各种实体瘤患者的术后并发症和结局密切相关。因此, 在 1984 年提出预后营养指数 (PNI) 的概念。PNI 是根据患者的血清白蛋白和循环外周血淋巴细胞计数计算得出的, 用于评估癌症患者的免疫营养状态。^[16] PNI 可以通过血常规和肝功能检查来评估, 是肿瘤患者常规检查的实用、有效的生物标志物, 但是 PNI 在肝内胆管癌的 OS 方面不尽人意。

3.4 全身免疫炎症指数 (SII)

相关研究表明炎症是肿瘤生成、进展和转移的诱发因素之一, 炎症预后生物标志物仅整合两种炎症细胞, 将实验室数值客观展示, 使其成为研究热点。全身免疫炎症指数 (SII) 定义为血小板 $\times$ 中性粒细胞 / 淋巴细胞计数, 是一种可以预测癌症患者临床结局的新指标。SII 可以通过血常规和肝功能检查来评估, 是肿瘤患者常规检查有效的生物标志物。

4 ALBI (albumin-bilirubin grade)

白蛋白-胆红素分级 (albumin-bilirubin grade, ALBI), 是由 Johnson^[17] 在 2015 年提出的新型肝功能评估工具, 是通过对日本 1313 例原发性肝癌患者的临床生存资料进行基于证据的统计学分析后建立的评估模型: $ALBI = 0.66 \times \log_{10}(\text{bilirubin}) - 0.085 \times \text{albumin}$, $ALBI \leq -2.60$ 为 1 级, $-2.60 < ALBI \leq -1.39$ 为 2 级, $ALBI > -1.39$ 为 3 级。

白蛋白-胆红素分级因本身只有白蛋白、胆红素两项客观指标, 容易获取且去除了 Child-Pugh 分级对腹水、肝性脑病等主观因素影响, 因此逐渐被世界学者所重视。ALBI 等级可以将肝癌患者客观地进行分层, 并预测随访期间的总体生存率 (OS)

明显不同。与 Child-Pugh 分级相比, 它具有三个主要优点。首先, 它是通过基于证据的过程建立的, 特别是用于评估肝癌患者的肝功能储备, 以及在非肝硬化患者等。ALBI 分级在肝癌中的作用肝硬化人群一表现良好。其次, 由于它仅使用血清白蛋白和总胆红素的标准, 因此它是一种简单而客观的评估方法, 它消除了对主观临床变量的需求, 并使观察者之间的分类更加可靠。第三, 用于评估肝功能的预测比 Child-Pugh 分级更高, 因为它可以根据不同的生存结果对 Child-Pugh 分级患者进行分层。

作为新型的肝功能评估模型, 世界众多学者对 ALBI 分级的准确性进行了相关验证。2017 年, 为了验证白蛋白-胆红素分级对原发性肝癌射频消融术后的预测作用, 建立了一个包含 ALBI 分级的列线图模型, 结果提示 ALBI 分级对其预后有良好的预测能力。2019 年有效验证 ALBI 分级对 CT 引导下经皮微波消融肝内胆管癌远期预后的预测价值。2019 年对肝内胆管癌肝切除术后短期和长期预后的 706 例患者的多机构分析, 验证了 ALBI 分级可以作为肝内胆管癌肝切除术后短期和长期预后的预后指标。在 2020 年验证基于 ALBI 分级的超声引导下经皮微波消融肝内胆管癌预后作用。ALBI 分级已得到广泛验证, 并证明了其在预测肝内胆管癌生存结果和指导治疗选择方面的实用性, 有助于改善肝内胆管癌患者预后。

5 小结

肝内胆管癌在全球的发病率逐年升高, 成为全世界研究和治疗的新趋势。根据致癌途径和免疫途径之间的相互作用, 免疫疗法可能是肝内胆管癌一种有前途的治疗方法。目前来说, 现有的评估肝内胆管癌治疗的疗效及预后的评估方法仍显不足, ALBI 分级是现在最简便的无创肝功能评估工具, 容易获取且去除了 Child-Pugh 分级对腹水、肝性脑病等主观因素影响, 但是, 因为 ALBI 分级只采集白蛋白和胆红素两个生化指标, 在简化的同时, 仍有一定不足, 所以联合其他预后评估方式或开发新的评估分级的方法日益凸显重要, 这也有助于肝内胆管癌患者选择最优治疗方案和促进精准医疗的进一步发展。

参考文献:

- [1] 原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识 (2022 版) .
- [2] Bragazzi, M.C., et al., Intrahepatic cholangiocarcinoma: Evolving strategies in management and treatment. *Digestive and Liver Disease*, 2024. 56(3): p. 383-393.
- [3] Greten, T.F., et al., Immunology and immunotherapy of cholangiocarcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2023. 20(6): p. 349-365.
- [4] Zhou, S., et al., A New Prognostic Model Covering All Stages of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2022. 10(2): p. 254-262.
- [5] Auer, T.A., et al., Interventional Treatment Strategies in Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Perspectives for Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma. *Cancers*, 2023. 15(9): p. 2655.
- [6] Wu, X., et al., Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2019. 17: p. 661-674.
- [7] Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer.
- [8] Moris, D., et al., Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2023. 73(2): p. 198-222.