

# Serum FGF21 as a predictor of response to atezolizumab and bevacizumab in HCC

*Risako Kohya, et al.*

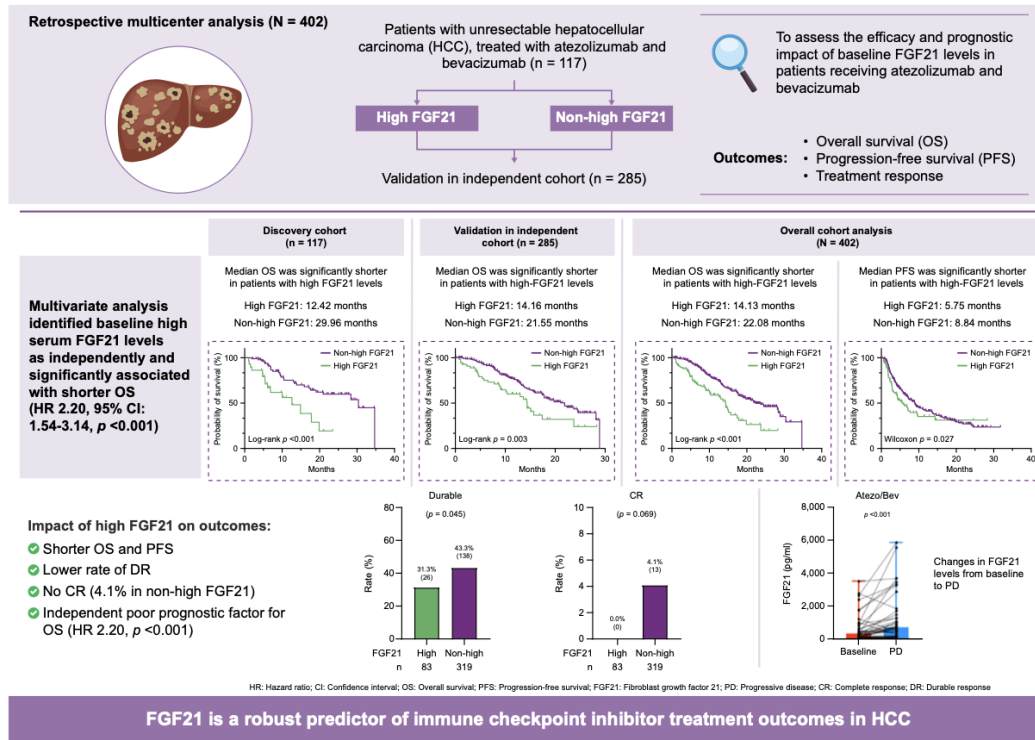
*JHEP Reports, vol. 7, no. 5, 2025*

<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101364>.

## **Abstract**

**Background & Aims:** Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is a crucial regulator of cell metabolism. Tumour-secreted FGF21 has shown immune-checkpoint factor functions, and high FGF21 levels are associated with a poor prognosis for patients. However, its prognostic value and impact on treatment response in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs) remain unclear. Thus, this study investigated the potential of high FGF21 levels as a prognostic marker and whether traditional ICI-based therapy can improve the prognosis of patients with high FGF21 levels.

**Methods:** In this retrospective multicentre study, patients with unresectable HCC who received atezolizumab/bevacizumab in the NORTE study group (n = 117) were classified into high ( $\geq 915$  pg/ml; n = 29) and non-high (n = 88) FGF21 groups. For validation, we investigated patients treated with atezolizumab/bevacizumab in an independent cohort (n = 285). Overall survival, progression-free survival, and treatment response were compared between patients with and without high baseline FGF21 levels.



**Results:** The median overall survival ( $p < 0.001$ ) and progression-free survival ( $p = 0.045$ ) were significantly shorter in the high FGF21 group than in the non-high FGF21 group. Independent cohort analysis validated these results. In the overall cohort, the median progression-free survival (5.75 vs. 8.84 months;  $p = 0.027$ ) and median overall survival (14.13 vs. 22.08 months;  $p < 0.001$ ) were significantly shorter in the high FGF21 group than in the non-high FGF21 group. The durable response ( $\geq 6$  months) plus complete response rate was significantly decreased in the high FGF21 group ( $p = 0.045$ ). No patient with a high FGF21 level achieved a complete response, whereas this was achieved in 4.1% (13/319) of patients with non-high FGF21 levels.

Multivariate Cox regression analysis identified high baseline serum FGF21 as an independent poor prognostic factor for overall survival (HR 2.20,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Serum FGF21 may be a robust, non-invasive prognostic and treatment response marker for unresectable HCC treated with atezolizumab/bevacizumab.

**Σχόλιο:** Οι συγγραφείς του παραπάνω άρθρου μελετούν τον ρόλο του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 21 (FGF21) ως βιοδείκτη πρόγνωσης και ανταπόκρισης στη θεραπεία με atezolizumab και bevacizumab σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Το FGF21 είναι γνωστός ρυθμιστής του μεταβολισμού, ωστόσο πρόσφατα έχει φανεί ότι λειτουργεί και ως εκκριτικός ανοσολογικός ανασταλτικός παράγοντας, γεγονός που μπορεί να επηρεάζει αρνητικά την αντικαρκινική ανοσία. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 402 ασθενείς, οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τα αρχικά επίπεδα FGF21: υψηλά και μη υψηλά. Η ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς με υψηλό FGF21 παρουσίασαν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση, με διάμεση συνολική επιβίωση

14,1 μήνες έναντι 22,1 μηνών και διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο 5,8 μήνες έναντι 8,8 μηνών. Επιπλέον, κανένας ασθενής με υψηλό FGF21 δεν πέτυχε πλήρη ανταπόκριση, ενώ στους ασθενείς με μη υψηλά επίπεδα το ποσοστό αυτό έφτασε το 4,1%. Η πιθανότητα διατηρήσιμης ανταπόκρισης μεγαλύτερης των 6 μηνών ήταν επίσης χαμηλότερη στους ασθενείς με υψηλό FGF21. Η πολυπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε το υψηλό FGF21 ως ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για τη συνολική επιβίωση (HR 2,20,  $p < 0,001$ ). Σημαντικό είναι ότι σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα FGF21 η κακή πρόγνωση διατηρήθηκε ανεξαρτήτως του αν έλαβαν atezolizumab/bevacizumab, sorafenib ή lenvatinib, ενώ αντίθετα σε εκείνους με μη υψηλά επίπεδα το σχήμα atezolizumab/bevacizumab συσχετίστηκε με καλύτερα αποτελέσματα.

Συμπερασματικά, το FGF21 αναδεικνύεται σε ισχυρό μη επεμβατικό προγνωστικό βιοδείκτη για ασθενείς με μη εξαιρεσιμο ΗΚΚ υπό ανοσοθεραπεία με atezolizumab και bevacizumab, ενώ τα ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη για εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές σε όσους εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα FGF21, καθώς τα υπάρχοντα σχήματα δεν αρκούν για να αντιστρέψουν την αρνητική προγνωστική του επίδραση.

Ορέστης Σιδηρόπουλος, PhD(C)  
Γαστρεντερολόγος – Ηπατολόγος  
Επιστημονικός Συνεργάτης  
Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής  
ΓΟΝΚ 'Οι Άγιοι Ανάργυροι'