

Development and validation of a risk prediction model for patients with hepatocellular carcinoma receiving atezolizumab-bevacizumab.

Nam H et al. Hepatology (Baltimore, Md.), 30 Jun 2025,
<https://doi.org/10.1097/hep.0000000000001444>

Background and Aims: Atezolizumab plus bevacizumab (AB) has become the standard first-line treatment for advanced HCC. However, identifying reliable prognostic biomarkers remains a critical challenge. We aimed to develop a comprehensive scoring system to predict overall survival (OS) in advanced HCC patients receiving first-line AB.

Approach and Results: We included patients with advanced HCC receiving first-line AB from multiple centers in Korea, forming a derivation cohort (n=456) and a validation cohort (n=205). Multivariable analysis identified 5 independent prognostic factors: C-reactive protein ≥ 1.0 mg/dL (HR 2.07; $p < 0.001$), albumin < 3.5 g/dL (HR 1.60; $p = 0.002$), protein induced by vitamin K absence or antagonist-II ≥ 1500 mAU/mL (HR 1.60; $p = 0.002$), total bilirubin ≥ 1.0 mg/dL (HR 1.50; $p = 0.006$), and macrovascular invasion (HR 1.49; $p = 0.009$). We developed the CRAPT-M model, named after these factors' initial letters. Patients were categorized into low (≤ 4), intermediate (5–12), and high (≥ 13) risk groups by CRAPT-M score. Median OS differed significantly: 22.4 (95% CI, 18.6–25.0), 12.9 (95% CI, 8.7–14.8), and 6.7 (95% CI, 5.1–7.7) months for low-risk, intermediate-risk, and high-risk groups, respectively ($p < 0.001$). Time-dependent area under the receiver operating characteristic for CRAPT-M demonstrated consistently higher predictive accuracy than the CRAFITY model, with values of 0.785, 0.737, and 0.742 at 12, 24, and 36 months, respectively. The model demonstrated robust predictive performance in the external validation cohort, with excellent calibration and consistent discrimination across sensitivity analyses.

Conclusions: The CRAPT-M model demonstrated robust OS prediction, offering a valuable tool for prognosis estimation and clinical decision-making in advanced HCC patients receiving AB.

Εισαγωγή και στόχοι: Ο συνδυασμός Atezolizumab / Bevacizumab (AB) αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για το προχωρημένο HCC. Ωστόσο, η εύρεση αξιόπιστων προγνωστικών βιοδεικτών παραμένει πρόκληση. Στόχος μας ήταν να αναπτύξουμε ένα ολοκληρωμένο score για την πρόβλεψη της συνολικής επιβίωσης (overall survival, OS) σε ασθενείς με προχωρημένο HCC που λαμβάνουν AB ως πρώτη γραμμή.

Μέθοδοι και αποτελέσματα: Συμπεριλάβαμε ασθενείς, από πολλαπλά κέντρα στην Κορέα, με προχωρημένο HCC που έλαβαν AB πρώτης γραμμής, σχηματίζοντας μια ομάδα μελέτης 456 ασθενών και μια ομάδα επικύρωσης 205 ασθενών. Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε 5 ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη $\geq 1,0$ mg/dL (HR 2,07; $p < 0,001$), αλβουμίνη $< 3,5$ g/dL (HR 1,60; $p = 0,002$), protein induced by vitamin K absence or antagonist-II ≥ 1500 mAU/mL (HR 1,60; $p = 0,002$), ολική χολερυθρίνη $\geq 1,0$ mg/dL (HR 1,50; $p = 0,006$) και μακροαγγειακή διήθηση (HR 1,49; $p = 0,009$). Αναπτύξαμε το μοντέλο CRAPT-M, από τα αρχικά γράμματα αυτών των παραγόντων. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε ομάδες χαμηλού (≤ 4), μέτριου (5–12)

και υψηλού (≥ 13) κινδύνου με βάση τη βαθμολογία CRAPT-M. Η μέση OS διέφερε σημαντικά: 22,4 (95% CI, 18,6–25,0), 12,9 (95% CI, 8,7–14,8) και 6,7 (95% CI, 5,1–7,7) μήνες για τις ομάδες χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα ($p < 0,001$). Σύμφωνα με την καμπύλη ROC, το CRAPT-M επέτυχε πιο αξιόπιστη πρόβλεψη σε σύγκριση με το μοντέλο CRAFTY, με τιμές 0,785, 0,737 και 0,742 στους 12, 24 και 36 μήνες, αντίστοιχα. Το μοντέλο έδειξε ισχυρή προγνωστική απόδοση στην ομάδα επικύρωσης αλλά και ανάλογα αποτελέσματα στις αναλύσεις ευαισθησίας.

Συμπεράσματα: Το μοντέλο CRAPT-M επέτυχε αξιόπιστη πρόβλεψη της ολικής επιβίωσης, προσφέροντας ένα πολύτιμο εργαλείο για την εκτίμηση της πρόγνωσης και τη λήψη κλινικών αποφάσεων σε ασθενείς με προχωρημένο HCC που λαμβάνουν AB.

Σχολιασμός

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) αποτελεί τον συνηθέστερο πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος, αναπτυσσόμενο συνήθως σε ασθενείς με υποκείμενη ηπατική νόσο. Για τη θεραπεία της προχωρημένης νόσου, το sorafenib αποτελούσε τη μόνη διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή για περίπου μια δεκαετία. Ωστόσο, πλέον το θεραπευτικό πλαίσιο έχει αλλάξει με την ένταξη στην κλινική πράξη και έτερων αναστολέων τυροσινικής κινάσης αλλά ιδίως με τη χρήση των Immune Checkpoint Inhibitors.

Στην τελευταία κατηγορία υπάγεται το atezolizumab, το οποίο σε συνδυασμό με το bevasizumab, ανταγωνιστή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, αποτελεί πλέον θεραπεία πρώτης γραμμής. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός επιτυγχάνει αντικειμενικές ανταποκρίσεις περίπου στο 1/3 των ασθενών, τόσο βάσει της μελέτης έγκρισης όσο και μελετών καθημερινής πρακτικής.

Ωστόσο, στην κλινική πράξη, πρόκληση παραμένει η εύρεση βιοδεικτών ή ιστολογικών χαρακτηριστικών που θα επιτρέψουν την διάκριση της υποομάδας ασθενών που αναμένεται να ωφεληθούν. Στο πλαίσιο αυτό, αναπτύχθηκε το CRAFTY score (CRP and AFP in ImmunoTherapy), που βασίζεται στο συνδυασμό της α -Φετοπρωτεΐνης και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ασθενείς που δε πληρούσαν κανένα κριτήριο είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες για επίτευξη απεικονιστικής ανταπόκρισης/σταθεροποίησης αλλά και μεγαλύτερη μέση συνολική επιβίωση σε σύγκριση με ασθενείς με υψηλότερα scores. Παρόλα αυτά, η διαγνωστική του ακρίβεια ήταν μέτρια, με τιμές ROC που υπολογίσθηκαν σε 0.71, 0.69 και 0.62 στους 12, 24 και 36 μήνες. Επιπλέον, ο πληθυσμός της μελέτης ήταν ανομοιογενής, καθώς η ανοσοθεραπεία δε χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά ως αγωγή 1^{ης} γραμμής.

Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκαν ομοιογενείς ασθενείς με ΗΚΚ και λήψη AB ως αγωγή 1^{ης} γραμμής. Η ομάδα μελέτης είχε μέση ηλικία 64 ετών, με τους άνδρες να αποτελούν το 86.0%. Η προεξάρχουσα αιτιολογία ηπατικής νόσου ήταν η ηπατίτιδα B, αντιπροσωπεύοντας το 62.1% των περιπτώσεων. Το 85.7% ήταν Child – Pugh A, το 36.8% ALBI 1. Η πλειοψηφία (93.6%) ήταν σταδίου C κατά Barcelona ενώ μακροαγγειακή διήθηση είχε το 56% και εξωηπατική διασπορά το 61.4%.

Το προτεινόμενο score, βάσει των αποτελεσμάτων της πολυπαραγοντικής ανάλυσης για εύρεση ανεξάρτητων δεικτών ολικής επιβίωσης, διατηρεί ως συνιστώσα τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη κατ'αναλογία με το CRAFTY, αντικαθιστά την AFP με το PIVKA-II ενώ εντάσσει επιπλέον την αλβουμίνη και την ολική χολερυθρίνη ως δείκτες βαρύτητας της ηπατικής νόσου και την μακροαγγειακή διήθηση ως δείκτη έκτασης του ΗΚΚ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το CRAPT-M επέτυχε πιο αξιόπιστη πρόβλεψη επιβίωσης σε σύγκριση με το μοντέλο CRAFTY στους 12, 24 και 36 μήνες. Επιπλέον, διατήρησε την αξιοπιστία του ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, σταδίου Βαρκελώνης, αιτιολογίας της ηπατικής νόσου,

προηγμένης τοπικοπεριοχικής θεραπείας και παρουσίας εξωηπατικής νόσου, με εξαίρεση το στάδιο Child-Pugh B.

Περιορισμοί της μελέτης είναι το υψηλό ποσοστό ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β που καθιστά προβληματική τη γενίκευση των αποτελεσμάτων σε ασθενείς με άλλη υποκείμενη χρόνια ηπατοπάθεια, η διενέργεια σε κέντρα αποκλειστικά της Κορέας μη επιτρέποντας την εκπροσώπηση ποικιλίας φυλών και η ένταξη ασθενών που έλαβαν αποκλειστικά ΑΒ ως ανοσοθεραπεία και όχι τον επίσης εγκεκριμένο σε αρκετές χώρες συνδυασμό Durvalumab / tremelimumab.

Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα δικαιολογούν την αξιολόγηση του CRAPT-M και σε μελλοντικές μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς, προς συνέχιση της προσπάθειας ανεύρεσης των ασθενών με ΗΚΚ που έχουν τις υψηλότερες πιθανότητες ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία.

1. Finn RS et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma *N Engl J Med* 2020, 382:1894-1905
2. Abdelrahim M et al. Real-World Experiences Using Atezolizumab + Bevacizumab for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study. *Cancers (Basel)* 2025, 29;17(11):1814.
3. Scheiner B et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with immunotherapy - development and validation of the CRAFTY score. *J Hepatol* 2022, 76(2):353-363.
4. Persano M et al. Role of the Prognostic Nutritional Index in Predicting Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab Plus Bevacizumab. *Oncology* 2023, 101(5):283-291.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2025 Feb;82(2):315-374. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028.