

• 临床研究 Clinical research •

TACE 联合消融及靶向免疫综合治疗原发性肝癌的
回顾性研究

张司马康, 刘鹏辉, 许 森, 倪建明, 陈万海

【摘要】 目的 探讨经导管动脉化疗栓塞术(TACE)联合微波消融及靶向免疫综合治疗原发性肝癌(HCC)的疗效分析。**方法** 回顾性分析 2016 年 8 月至 2023 年 8 月江南大学附属中心医院收治的行 TACE 治疗的肝癌患者临床数据。根据标准入组的 252 例患者,按照治疗方法分为两组:TACE 联合消融及靶向免疫四联(联合组)41 例,单纯 TACE(对照组)211 例。对两组患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)进行统计分析。利用倾向性得分匹配,按 1:1 进行配对后分析两种治疗方式的临床效果。据资料不同采用 t 检验、 χ^2 检验、Kaplan-Meier 曲线、对数秩检验、Cox 回归分析或 Cox 比例风险模型分析进行统计学分析。**结果** 多因素回归显示,肿瘤数目及最大直径、大血管侵犯、包膜、甲胎蛋白(AFP)、天冬氨酸转氨酶、BCLC 分期、Child-Pugh 肝功能分期是患者生存期的独立危险因素。影像学应答以及是否行联合治疗是生存期的保护因素。倾向性得分匹配实际匹配 37 对,配对后组间基线资料具有可比性。两组人群 OS 和 PFS 具有显著差异。TACE 联合消融及靶向免疫综合治疗原发性肝癌可显著延长患者 OS 和 PFS。**结论** TACE 联合消融及靶向免疫综合治疗对比单纯 TACE 治疗是一种更有效的肝癌治疗方式,显著提升了生存期和无疾病进展生存期。

【关键词】 原发性肝癌;肝动脉化疗栓塞;靶向治疗;免疫治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2025)-003-0301-06

TACE combined with ablation and targeted immunotherapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective study ZHANG Simakang, LIU Penghui, XU Sen, NI Jianmin, CHEN Wanhai. Department of Interventional Radiology, Affiliated Central Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu Province 214000, China

Corresponding author: CHEN Wanhai, E-mail: 1536650026@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of combination treatment of transcatheter arterial chemoembolization (TACE), microwave ablation (MWA) and targeted immunotherapy for hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The clinical data of HCC patients, who were admitted to the Affiliated Central Hospital of Jiangnan University of China to receive TACE from August 2016 to August 2023, were retrospectively analyzed. Based on the inclusion criteria, a total of 252 patients were included in this study. According to the therapeutic scheme, the patients were divided into combination group (receiving TACE, MWA, targeted therapy and immunotherapy, $n = 41$), and control group (receiving TACE alone, $n = 211$). The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of the two groups were statistically analyzed. After propensity score matching at 1:1 ratio, the clinical effects of the two groups were analyzed. According to different data, t -test, χ^2 test, Kaplan-Meier curve, logarithmic rank test, Cox regression analysis, or Cox proportional risk model analysis was used to make statistical analysis. **Results** Multivariate regression analysis showed that tumor number, maximum diameter, invasion of large vessels, tumor capsule, AFP level, glutamic oxalacetic transaminase, BCLC stage and Child-Pugh stage were the independent risk factors for patient survival. Imaging response and combination treatment were the protective factors for survival. After propensity score matching, a total of 37 pairs of patients were obtained, and the baseline data were comparable between the groups. The

differences in OS and PFS between the two groups were statistically significant. Combination treatment of TACE, MWA, targeted therapy and immunotherapy could significantly prolong OS and PFS in HCC patients. **Conclusion** Compared with TACE alone, combination use of TACE, MWA, targeted therapy and immunotherapy is a more effective therapeutic scheme for HCC, it can remarkably and effectively improve OS and PFS in HCC patients.

【Key words】 hepatocellular carcinoma; hepatic artery chemoembolization; targeted therapy; immunotherapy

肝癌是全球最多发肿瘤之一,其中有超过 3/4 的患者为原发性肝细胞癌(HCC)^[1]。肝癌的 5 年生存率低于 20%,仅次于胰腺癌^[2]。以肝动脉化疗栓塞(TACE)为基础的综合治疗是目前中晚期肝癌主要治疗方式。本研究纳入以 TACE 为基础,行联合消融及靶向免疫治疗的肝细胞癌患者,以死亡为随访终点,评价基于 TACE 的综合治疗对肝细胞癌患者的治疗价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 8 月至 2023 年 8 月江南大学附属医院以 TACE 治疗为基础的 252 例原发性肝细胞癌患者资料。纳入标准:①符合 2022 年《原发性肝癌诊疗指南》诊断标准:有至少 2 项影像学检查有肝癌的典型表现或至少 1 项影像学检查有肝癌的典型表现且甲胎蛋白(AFP)+或穿刺活检符合肝癌的病理学特点;②不具备外科切除条件或拒绝行外科手术;③Child-Pugh 肝功能分期 A/B 级;④TACE 为患者首次接受的治疗方式且至少接受过 2 次消融治疗;⑤临床信息完整。排除标准:①东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态>2 分;②合并有其他脏器恶性肿瘤者;③预期生存期小于 3 个月;④TACE 后接受肝移植或手术切除的患者。

1.2 资料收集

①患者的基线数据:性别、年龄、病因、BCLC 分期、Child-Pugh 分级、肿瘤大小及数目、有无肿瘤包膜、门脉癌栓、转移情况。②实验室及影像学检查指标:AST、ALT、AFP 水平。

1.3 方法

1.3.1 TACE 治疗 局部麻醉穿刺股动脉留置 5 F 导管鞘(泰尔茂,日本),送入 5 F 的 RH 导管(泰尔茂,日本),对腹腔动脉、肠系膜上动脉等行血管造影,明确肿瘤位置大小数量及滋养动脉情况,灌注化疗药物(奈达铂,40~80 mg)。采用 2.7 F Progreat 微导管超选至肿瘤滋养动脉,利用 5~20 mL 超液化碘油与 10 mg 表柔比星混合成混悬乳剂进行栓

塞,追加合适粒径的 Embosphere 栓塞微球、明胶海绵颗粒加强栓塞,至造影明确肿瘤供血动脉阻断。

1.3.2 微波消融 根据患者病灶选择合适体位,深度镇静后行 CT 扫描,评估肿瘤位置、大小、数量及最佳穿刺点。局麻后将 15 G 微波消融针(康友,南京)插入肿瘤,功率设为 50~70 W,消融 5~20 min。拔针时行针道消融,防止出血或转移。在手术结束时再次行 CT 扫描以确保目标病灶消融,确定有无气胸、出血或其他并发症发生。

1.3.3 随访方法 术后患者定期随访,间隔时间 1~3 个月,直至患者死亡或研究结束。随访内容包括血常规、肝肾功能、甲状腺功能、AFP、影像学检查(增强 CT 或普美显 MRI 检查)等。当发现残留的存活肿瘤或发现新的病灶时,经多学科讨论后,根据患者的肿瘤状态和一般情况对患者进行治疗。总生存时间为首次 TACE 至死亡时间或随访截止时间。随访截止至 2024 年 1 月。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料以频数表示,比较采用 χ^2 检验。Cox 回归模型用于预后单、多因素分析。对于两组人群的生存期使用倾向性匹配分析法,采用 1:1 比例来匹配两个治疗组的部分基线资料,卡钳值设定为 0.05。配对完成后的两组人群采用 Kaplan-Meier 法计算累积生存率,Log-rank 检验用于生存曲线之间的比较。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 匹配前后患者基线资料

2016 年 8 月至 2023 年 8 月共纳入 252 例具有完整临床资料的中晚期 HCC 患者,其中 TACE 联合消融及靶向免疫综合治疗(联合组)41 例,单一 TACE 组 211 例,卡钳值设定为 0.05,经 1:1 匹配后,共 74 例患者纳入分析,联合组 37 例,对照组 37 例。252 例患者匹配前后的部分临床基线资料,见表 1。

表 1 两组患者匹配前后临床资料(n)

参数	匹配前		P 值	匹配后		P 值
	联合组(n = 41)	单纯 TACE 组(n = 211)		联合组(n = 37)	单纯 TACE 组(n = 37)	
年龄			<0.05			1.000
≥60 岁	28	96		25	25	
<60 岁	13	115		12	12	
性别			0.605			1.000
男	32	172		31	31	
女	9	39		6	6	
病因			0.272			0.528
乙肝	36	170		32	30	
其他	5	41		5	7	
数量			0.198			1.000
≥4 个	14	95		14	14	
<4 个	27	116		23	23	
最大直径			0.741			0.102
≥5 cm	21	114		17	24	
<5 cm	20	97		20	13	
大血管侵犯			<0.05			1.000
有	3	57		3	3	
无	38	154		34	34	
肝外转移			<0.05			0.174
有	3	86		3	7	
无	38	125		34	30	
包膜			<0.05			0.480
有	21	68		17	14	
无	20	143		20	23	
AFP			0.303			0.451
≥200 ng/mL	13	85		13	10	
<200 ng/mL	28	126		24	27	
天冬氨酸转氨酶			0.268			0.632
≥45 U/L	15	97		13	15	
<45 U/L	26	114		24	22	
BCLC 分期			<0.05			0.359
B~C	5	88		5	8	
A	36	123		32	29	
Child-Pugh 分期			0.125			0.772
B	9	27		7	8	
A	32	184		30	29	

2.2 肝癌患者经 TACE 治疗的预后因素分析

纳入患者预后相关潜在影响因素,结果发现经 TACE 治疗的肝癌患者预后与肿瘤数目、最大直径、大血管侵犯、包膜、AFP、天冬氨酸转氨酶水平、BCLC 分期、Child-Pugh 分期、影像学应答以及是否行联合治疗有关($P<0.05$)。多因素分析进一步发现肿瘤数目、最大直径、大血管侵犯、包膜、AFP、谷草转氨酶、BCLC 分期、Child-Pugh 分期是 TACE 后患者生存期相关的独立危险因素($P<0.05$),影像学应答以及是否行联合治疗是生存期的保护因素($P<0.05$),见表 2、表 3。

2.3 不同治疗组的肝癌患者生存曲线比较

匹配前,联合组和对对照组的 mOS、PFS 分别为 42.6 个月比 23.5 个月($P<0.05$)和 6.2 个月比 2.5 个月($P<0.05$)。匹配后,联合组和对对照组的

mOS、PFS 分别为 51.4 个月比 18.3 个月($P<0.05$)和 6.2 个月比 2.5 个月($P<0.05$)。匹配前后两组的 OS 和 PFS 曲线,见图 1。联合组 1、2、3 年的生存率为 95%、58.5%和 36.6%,分别高于单纯 TACE 治疗组的 67.3%、42.2%和 19.0%。

联合治疗组中靶向药物为:索拉非尼(9 例,其中 2 例因肿瘤进展更换瑞戈非尼)、仑伐替尼(10 例)、阿帕替尼(2 例);免疫治疗药物为:卡瑞丽珠单抗(15 例,其中 1 例因进展更换替雷利珠单抗)、信迪利单抗(26 例)。

2.4 联合治疗组相关不良反应事件

匹配后的联合组中,37 例患者中出现高血压 3 例(8%),皮肤瘙痒 10 例(27%),手足综合征 2 例(5%),蛋白尿 2 例(5%),腹泻 6 例(16%),甲状腺功能减退 3 例(8%),反应性毛细血管增生症 1 例

表 2 患者预后生存期的单因素回归分析($n=252$)

变量	HR	95%CI	P 值
年龄	1.201	0.865~1.666	0.274
≥60 岁			
<60 岁			
性别	0.843	0.561~1.269	0.413
男			
女			
病因	0.785	0.519~1.188	0.252
乙肝			
其他			
肿瘤范围	1.295	0.91~1.843	0.15
两侧			
单侧			
数量	1.932	1.391~2.684	<0.05
≥4 个			
<4 个			
最大直径	1.999	1.424~2.806	<0.05
≥5 cm			
<5 cm			
大血管侵犯	2.821	1.959~4.062	<0.05
有			
无			
肝外转移	1.113	0.792~1.563	0.539
有			
无			
包膜	0.621	0.433~0.89	0.009
有			
无			
甲胎蛋白	1.546	1.111~2.150	0.01
≥200 ng/mL			
<200 ng/mL			
白蛋白	0.77	0.547~1.083	0.133
≥35 g/L			
<35 g/L			
天冬氨酸转氨酶	1.615	1.163~2.243	0.004
≥45 U/L			
<45 U/L			
丙氨酸转氨酶	1.286	0.921~1.794	0.14
≥40 U/L			
<40 U/L			
总胆红素	1.065	1.752~1.509	0.722
≥20.5 μmol/L			
<20.5 μmol/L			
BCLC 分期	2.857	2.043~3.995	<0.05
B~C			
A			
Child-Pugh 分期	1.618	1.055~2.483	0.028
B			
A			
影像学应答	0.309	0.220~0.434	<0.05
OR			
NOR			
治疗方案	0.436	0.255~0.745	0.002
联合组			
对照组			

(3%),免疫性心肌炎 1 例,以上不良反应经对症治疗后均有好转。其中手足综合征患者因不能耐药而减量。

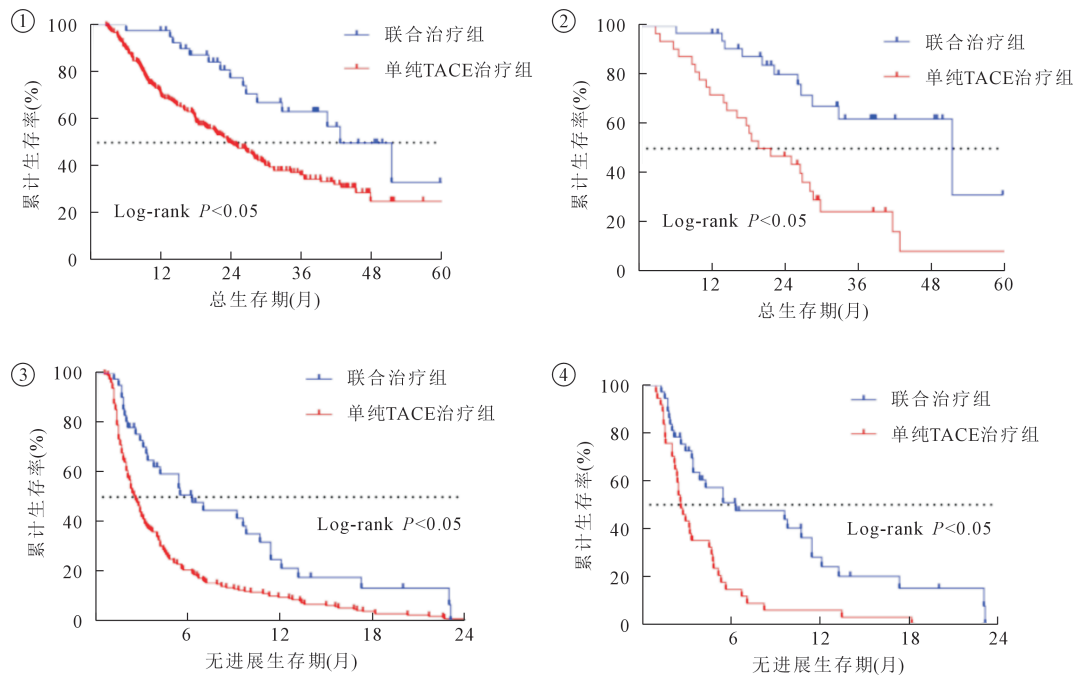
表 3 患者预后生存期的多因素回归分析($n=252$)

变量	HR	95%CI	P 值
数量	1.932	1.391~2.684	<0.05
≥4 个			
<4 个			
最大直径	1.999	1.424~2.806	<0.05
≥5 cm			
<5 cm			
大血管侵犯	2.821	1.959~4.062	<0.05
有			
无			
包膜	0.621	0.433~0.89	0.009
有			
无			
AFP	1.546	1.111~2.150	0.01
≥200 ng/mL			
<200 ng/mL			
天冬氨酸转氨酶	1.615	1.163~2.243	0.004
≥45 U/L			
<45 U/L			
BCLC 分期	2.857	2.043~3.995	<0.05
B~C			
A			
Child-Pugh 分期	1.618	1.055~2.483	0.028
B			
A			
影像学应答	0.309	0.220~0.434	<0.05
OR			
NOR			
治疗方案	0.436	0.255~0.745	0.002
联合组			
对照组			

3 讨论

TACE 是肝癌广泛使用的治疗方法,尤其是对于不可切除的中晚期肝癌^[3]。TACE 可延长肝癌患者生存期,但是单一 TACE 难以确保病灶完全坏死,术后复发并不少见^[4]。有研究指出,在节段性 cTACE 中,病灶累积局部复发率为 2 年 46%,3 年 58%,5 年 63%,高于手术切除或射频消融后的复发率^[5]。肿瘤滋养动脉栓塞不完全、术后栓塞血管再通以及新血管的生成,可能促进肿瘤复发和转移^[1]。

微波消融(MWA)被认为是局灶性不可切除 HCC 的最佳治疗选择,其可以引起肿瘤凝固坏死,其长期生存率与手术相当^[6]。消融可以作为 TACE 治疗的有效补充:TACE 减轻肿瘤负荷后,肿瘤活性成分减少,结合消融治疗可以提高肿瘤灭活效率;另外,TACE 术后碘油沉积,对难以分辨的微小病灶标记,序贯消融精准杀灭肿瘤细胞,延缓复发进展。既往纳入 1 736 例患者的荟萃分析发现,TACE 联合 MWA 相对单纯 TACE 可显著提高 1、



①匹配前两组 OS;②匹配后两组 OS;③匹配前两组 PFS;④匹配后两组 PFS

图 1 匹配前后联合组和对照组的 OS 和 PFS 曲线

2、3 年生存率($P < 0.05$),联合治疗组客观应答率显著高于单纯 TACE 组($P < 0.05$)^[7]。此外,TACE 治疗后,肿瘤滋养动脉可能变窄、闭塞,生成细小的侧支血管,难以超选栓塞以控制残留病灶,而后续消融可直接灭活此类难治性病灶^[8],改善预后。

近年来,局部治疗联合靶向免疫治疗的研究有很多。日本一项随机、多中心前瞻性试验中,TACE 联合索拉非尼组的 mPFS 较单纯 TACE 组更长(25.2 个月比 13.5 个月, $P = 0.006$),联合组的 1、2 年 OS 明显长于单独 TACE 组,分别为 96.2% 和 82.7%、77.2% 和 64.6%^[9]。张玉晨等^[10] 回顾分析了 42 例不可切除肝癌患者行 TACE + TKI + PD-1 联合治疗的病例,其中有 13 例(31%)达到成功转化的标准。TACE 诱导肝缺氧增加缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子(VEGF)和转化生长因子- β 1 的表达,引发肝细胞损伤和肝纤维化^[11],影响患者预后。有研究回顾 D-TACE 联合卡瑞利珠单抗及阿帕替尼的患者群,发现患者 VEGF 水平由术前(154 ± 51) ng/L 下降至治疗后 2 个月的(57 ± 19) ng/L,联合治疗降低患者 VEGF 水平的同时,控制了病情进展^[12]。顾杰等^[13] 对 TACE 是否同时联合阿帕替尼治疗 HCC 进行倾向性匹配分析,结果发现匹配后,联合组较对照组有更好的肿瘤应答率、疾病控制率和生存期(9 个月和 5 个月)。冯超凡等^[14] 采用 DEB-TACE 联合 MWA 及阿帕替尼治

疗巨块型肝癌,患者中位生存期达到了 27.0 个月。本研究中,TACE 联合消融及靶向免疫综合治疗组患者中位生存期为 40 个月,显著高于仅接受 TACE 治疗的患者。局部治疗如 TACE、TARE 和消融治疗通过释放大量肿瘤相关抗原和诱导炎症来增加肿瘤的免疫原性^[15],是 TACE 联合免疫治疗产生良好预后的原因之一。

本研究存在一些局限性。首先,本研究属于单中心回顾性临床研究,可能存在选择性偏倚和其他混杂因素。其次,虽然统计结果显示两组患者的生存期有显著差异,但由于联合靶向免疫药物的选择上方案不尽相同,有必要通过更大样本或多中心试验研究。此外,在局部治疗结合的时间、靶向免疫药物应用、调整的决策上仍然缺乏量化的指标,容易受到临床医师主观影响。

综上所述,TACE 联合消融及靶向免疫综合治疗能很好地提高肝细胞癌患者的生存期,值得推广,但在治疗策略转换的时机选择和具体治疗组合的方式上仍待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Chang Y, Jeong SW, Young JJ, et al. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 8165.
- [2] Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma [J]. N Engl J Med,

- 2019,380;1450-1462.
- [3] Lanza E, Donadon M, Poretti D, et al. Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2016, 6; 27-33.
- [4] Han K, Kim JH. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment; Barcelona clinic liver cancer staging system [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21; 10327-10335.
- [5] Tsurusaki M, Murakami T. Surgical and locoregional therapy of HCC: TACE[J]. Liver Cancer, 2015, 4; 165-175.
- [6] Wang F, Gao S, Wu M, et al. The prognostic role of the AST/ALT ratio in hepatocellular carcinoma patients receiving thermal ablation combined with simultaneous TACE[J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23; 80.
- [7] Liu C, Li T, He JT, et al. TACE combined with microwave ablation therapy vs. TACE alone for treatment of early-and intermediate-stage hepatocellular carcinomas larger than 5 cm: a meta-analysis[J]. Diagn Interv Radiol, 2020, 26; 575-583.
- [8] Yin X, Zhang L, Wang YH, et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation delays tumor progression and prolongs overall survival in patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma [J]. BMC Cancer, 2014, 14; 849.
- [9] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial[J]. Gut, 2020, 69; 1492-1501.
- [10] 张玉晨, 季敏, 张梦辉, 等. TACE 联合 TKI 及 PD-1 抑制剂治疗初始不可切除肝细胞癌的疗效及安全性[J]. 中华肝胆外科杂志, 2023, 29; 412-417.
- [11] Abdelaziz AO, Abdelhalim H, Elsharkawy A, et al. Liver stiffness measurement changes following hepatocellular carcinoma treatment with percutaneous microwave ablation or transarterial chemoembolization: a cohort study [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31; 685-691.
- [12] 刘金, 曹刚, 张根山, 等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗 D-TACE 后进展的中晚期肝癌的初步疗效及安全性分析[J]. 中华医学杂志, 2021, 101; 2304-2309.
- [13] 顾杰, 许晨, 周卫忠, 等. TACE 联合阿帕替尼对比单独 TACE 治疗中晚期原发性肝癌的倾向性匹配分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30; 724-729.
- [14] 冯超凡, 胡继红, 张学贤, 等. DEB-TACE 联合 MWA 及阿帕替尼治疗巨块型肝癌的临床疗效[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31; 254-258.
- [15] Elshaarawy O, Gomaa A, Omar H, et al. Intermediate stage hepatocellular carcinoma: a summary review[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2019, 6; 105-117.

(收稿日期: 2024-03-11)

(本文编辑: 茹实)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告
《Journal of Interventional Radiology》
网址: www.cjir.cn
邮箱: jrfsxzz@vip.163.com