

Targeted-Immunotherapy versus TACE in CNLC Stage III Hepatocellular Carcinoma: A Efficacy Comparison

Yuanyuan Shen¹ Chunmin Ning^{2*} Haisheng Liu² Hui Jia¹

1. Graduate School, Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Department of General Surgery, Chaoyang Central Hospital, Chaoyang, Liaoning, 122000, China

Abstract

Objective: To evaluate the clinical efficacy of immune-combined targeted therapy compared with transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients at China Liver Cancer (CNLC) stage III. **Methods:** The clinical data of 78 patients with CNLC stage III HCC who received either immune-combined targeted therapy or transarterial chemoembolization (TACE) at Chaoyang City Central Hospital between April 2017 and September 2024 were retrospectively collected. Serum biomarkers were assessed before treatment and at 12 weeks post-treatment. **Results:** In the immune-targeted group, serum alpha-fetoprotein (AFP) and carbohydrate antigen 199 (CA199) levels were significantly reduced at 12 weeks post-treatment compared to baseline. In contrast, platelet (PLT) counts were significantly lower in the TACE group after treatment. Thyroid-stimulating hormone (TSH) levels in the immune-targeted group showed a marked increase from pretreatment values, whereas free thyroxine (FT4) levels decreased. In contrast, platelet (PLT) counts were significantly lower in the TACE group after treatment. At 12 weeks post-treatment, prothrombin time (PT) and PLT values in the immune-targeted group were statistically higher than those in the TACE group ($P<0.05$). **Conclusion:** Immune-targeted combination therapy demonstrates superior tumor response and disease control compared with transarterial chemoembolization (TACE) in patients with China Liver Cancer (CNLC) stage III hepatocellular carcinoma (HCC).

Keywords

immune-targeted therapy; TACE; sintilimab; lenvatinib; CNLC stage III hepatocellular carcinoma

靶向方案和 TACE 方案治疗 CNLC III 期肝癌的疗效评价

沈媛媛¹ 宁纯民^{2*} 刘海生² 贾辉¹

1. 承德医学院研究生学院, 中国·河北承德 067000

2. 朝阳市中心医院肝胆胰脾外科, 中国·辽宁朝阳 122000

摘要

目的: 探讨免疫联合靶向方案对比经动脉化疗栓塞术 (Transarterial Chemoembolization, TACE) 方案在 CNLC III 期肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 的临床疗效。**方法:** 收集在 2017 年 4 月至 2024 年 9 月在朝阳市中心医院接受免疫联合靶向方案或 TACE 方案共 78 例 CNLC III 期 HCC 患者的临床资料。评估患者治疗前、治疗后 12 周血清学指标。**结果:** 与治疗前相比, 靶向组患者治疗后 12 周的 AFP、CA199 水平均显著降低。靶向组的促甲状腺激素 (Thyroid-Stimulating Hormone, TSH) 水平与治疗前比较明显上升, FT4 与治疗前比较下降, TACE 组治疗后的 PLT 水平较治疗前显著降低。治疗后 12 周, 靶向组 PT、PLT 值高于 TACE 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论:** 对于 CNLC III 期 HCC 患者, 靶向组与 TACE 组相比, 在肿瘤缓解和疾病控制方面表现出显著优势。

关键词

靶向免疫; 经导管动脉化疗栓塞术; 信迪利单抗; 仑伐替尼; CNLC III 期肝癌

1 引言

肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) 是我国恶性肿瘤死亡的第二大病因, 其中 75%~80% 初诊即为中晚期

(中国肝癌分期 China Liver Cancer Staging, CNLC III - IV 期), 错失根治性手术机会。尽管经导管动脉化疗栓塞 (Transarterial Chemoembolization, TACE) 是中晚期 HCC 的局部治疗基石, 但其疗效受肿瘤异质性、栓塞后复发及门静脉癌栓 (Portal Vein Tumor Thrombus, PVTT) 等因素制约。近年来靶向联合免疫治疗通过抗血管生成与免疫微环境重塑的协同机制, 在 III 期临床研究中展现出生存获益, 但针对 CNLC III 期患者, 靶向免疫联合方案与 TACE 的疗效对比仍有争议。本研究通过系统分析真实世界临床数据, 为 CNLC III 期肝癌精准治疗提供依据。

【作者简介】 沈媛媛 (1998-), 女, 中国河南焦作人, 在读硕士, 从事肝胆外科研究。

【通讯作者】 宁纯民 (1970-), 男, 中国辽宁朝阳人, 硕士, 主任医师, 从事肝胆外科研究。

2 材料与方法

2.1 研究对象

病理或临床明确诊断为 CNLC III 期 HCC 患者，且于 2017 年 4 月至 2024 年 9 月于我院诊治的 78 名患者，根据治疗方式分为两个组：靶免组 (n=49) 采用 PD-1 抑制剂联合甲磺酸仑伐替尼的系统治疗方案，对照组 (n=29) 实施 TACE。所有入组病例在治疗前均完成基线特征评估。

纳入标准：①年龄 18 ~ 75 岁；②经《原发性肝癌诊疗指南》确诊的 HCC，经临床影像学或穿刺病理确诊为 HCC；③ CNLCIII 期 (a/b 期)；④至少有 1 个符合实体肿瘤的疗效评价 (mRECIST) 1.1 标准的可测量病灶；⑤ Child-Pugh 评分 ≤ 7 分，美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状态评分 0 或 1 分^[1]；⑥患者的预期生存期 > 3 个月。

排除标准：①同时接受放疗或有其他全身系统治疗史；②存在心肺功能不全的患者；③合并其他恶性肿瘤；④既往免疫缺陷型疾病史或有器官移植史；⑤病史数据不完整。本研究经朝阳市中心医院医学伦理委员会审核通过，患者或家属自愿签署知情同意书。

2.2 研究方法

TACE 组：依据患者意愿及肿瘤状况实施常规 TACE 治疗。之后依据增强 CT 或增强 MR 以及肿瘤指标的复查结果，来评估是否需要再次进行 TACE 治疗。靶免组：靶向药物选择甲磺酸仑伐替尼胶囊 (体重 < 60kg, 8mg/d; 体重 ≥60kg, 12mg/d, 口服, 1 次/d)。免疫检查点抑制剂选择信迪利单抗 (200mg, 静脉滴注, 1 次/3 周)。替雷利珠单抗 (200mg, 静脉滴注, 1 次/3 周)。免疫检查点抑制剂至少使用 3 个周期，根据患者的体重及药物耐受情况，可酌情调整靶向药物剂量。

2.3 血清学分析

比较两组治疗前、治疗 12 周后的血清学指标，包括：

(1) 比较两组治疗前、治疗 12 周后肿瘤标志物水平，包括：AFP、糖类抗原 199 (Carbohydrate Antigen 199, CA199) 水平。(2) 比较凝血酶原时间 (PT) 和血小板计数 (PLT) 水平。(3) 针对接受靶向联合免疫治疗组，额外对比其治疗前与治疗 12 周后的甲状腺功能状态，具体包括促甲状腺激素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 及游离甲状腺素 (Free Thyroxine, FT4) 的水平变化。

2.4 统计学分析

所有数据应用统计软件 SPSS27.0 进行分析。应用卡方检验进行基线特征比较，计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。计量资料符合正态分布的以 $\pm s$ 表示，两组间比较采用成组 *t* 检验，不符合正态分布的以 $M(Q1, Q3)$ 表示，两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般资料

依据既定的纳入与排除准则，对这两组患者的多项基线特征进行了对比分析。统计结果显示，各组间上述特征差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

3.2 肿瘤标志物、血清学指标变化情况

3.2.1 组内比较

治疗 12 周后，靶免组患者的血清 AFP、CA199、PLT 水平均显著降低，TSH 水平升高，FT4 水平降低，且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2、5。治疗 12 周后，TACE 组患者的血清 PLT 水平显著降低，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

3.2.2 组间比较

两组患者治疗前在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后 12 周后，靶免组 PT、PLT 水平较 TACE 组有统计学差异 ($P < 0.05$)。靶免组 PT 优于 TACE 组。靶免组治疗后 PLT 高于 TACE 组。见表 4。

表 1 两组患者一般资料比较 [n (%)]

基线指标	靶免组 (n=49)	TACE 组 (n=29)	t/χ^2 值	P 值
性别 (男/女)	38/11	25/4	0.879	0.349
年龄 (<55 岁/≥55 岁)	12/37	6/23	0.148	0.700
HBV 感染 (是/否)	31/18	19/10	0.040	0.841
Child-Pugh 分级 (A 级/B 级)	41/8	25/4	0.000	1.000
AFP 水平 (<400 ng/mL/≥400 ng/mL)	21/28	18/11	2.690	0.101
肿瘤生物学行为 (肝外转移/血管侵犯/二者均有)	19/16/14	14/13/2	5.287	0.071

表 2 靶免组治疗前后血清学指标对比 [M (Q1, Q3)]

靶免组血清	治疗前	治疗后	Z/t	P
AFP (μg/L)	613.00 (10.41, 1210.00)	18.50 (2.42, 916.00)	-4.451	<0.01
CA199(U/ml)	22.00 (13.15, 51.50)	17.80 (11.95, 34.50)	-2.275	0.023
PT(sec)	13.50 (12.30, 14.75)	12.80 (11.90, 14.51)	-0.930	0.352
PLT(10 ⁹ /L)	143.50 (108.00, 189.50)	115.73 (86.00, 154.00)	-4.190	<0.001

表 3 TACE 组治疗前后血清学指标对比

TACE 组血清	治疗前	治疗后	Z/t	P
AFP (μg/L)	47.49 (5.61,1210.00)	60.93 (7.76,1210.00)	-0.0763	0.445
CA199(U/ml)	19.30 (8.82,33.55)	20.94 (8.20,46.74)	-1.410	0.159
PT(sec)	14.10 (13.05,15.10)	13.40 (13.10,14.80)	-0.752	0.452
PLT(109/L)	115.50 (86.75, 166.75)	88.50 (72.75, 119.25)	-3.214	<0.001

表 4 靶免组与 TACE 组治疗前后的血清学对比

两组对比	Z1	t1	Z2	t2
AFP (μg/L)	-1.484	0.138	-1.500	0.133
CA199(U/ml)	-1.446	0.148	-0.138	0.891
PT(sec)	-1.61	0.111	-2.550	0.011
PLT(109/L)	-1.688	0.91	-2.199	0.028

注: Z1、t1 为两组治疗前比较, Z2、t2 为两组治疗后比较。

表 5 靶免组治疗前后甲状腺功能指标对比

	治疗前	治疗后	Z/t	P
TSH (μIU/mL)	2.39 (1.67, 5.54)	3.28 (1.96, 8.55)	-2.551	0.011
FT3 (pg/ml)	2.65 (2.04, 3.05)	2.60 (2.24, 3.16)	-1.339	0.181
FT4 (ng/dL)	1.28 (1.06, 1.44)	1.10 (0.91, 1.23)	-3.054	0.002

4 讨论

靶免治疗肝癌可显著降低患者的 CA199、AFP 水平。对于治疗前 AFP 阳性的患者, AFP 明显下降往往提示转化治疗有效, 其数值下降至正常范围并长期维持时提示肿瘤组织可能完全坏死^[2]。Sun 等^[3]的研究显示, 接受 PD-1 抑制剂初始治疗 6 周后, 甲胎蛋白水平较基线降低超过 50% 的患者展现出更好的治疗应答。这一生物标志物变化与更高的 ORR 显著相关, 且此类患者群体的无进展生存期 PFS 和 OS 均获得显著延长。

对于基线 PLT 较低或肝硬化患者, 优先选择靶免联合治疗以降低严重血小板减少风险。根据中国专家共识^[4], 对于肝硬化合并肝癌患者, 若基线 PLT<100×10⁹/L, 应优先选择局部联合系统治疗(如 TACE+靶免), 而非单纯 TACE 或化疗, 以减少骨髓抑制和脾功能亢进的叠加效应。且 CHANCE2201 研究^[5]强调, 靶免联合 TACE 方案通过减少化疗药物暴露, 特别适用于基线 PLT<100×10⁹/L 的肝硬化患者。靶免治疗中的抗血管生成药物通过抑制 VEGF 信号通路, 减少肿瘤血管异常增生, 同时避免传统 TACE 中高剂量化疗药物的骨髓抑制效应, 从而降低 PLT 下降幅度。

靶向联合免疫治疗(靶免治疗)诱导的甲状腺毒性是 irAEs 的常见类型, 一项回顾性研究揭示^[6], 接受 PD-1 抑制剂治疗的 HCC 患者中, 治疗期间出现甲状腺功能减退(甲减)者较无甲减者具有更优的生存结局, 且基线甲减状态联合 Child-Pugh 分级可作为免疫治疗生存获益的独立预测因素。

本项研究探讨了中晚期 HCC 治疗中, TACE 单独应用与靶向联合免疫疗法的临床效果对比。针对 CNLC III 期 HCC 的临床决策, 靶向联合免疫治疗应作为系统性治疗的基石, 在此基础上, 是否联合 TACE 需严格遵循肝功能分层原则: 肝功能储备良好可联合 TACE 以增强局部控制,

而肝功能失代偿患者则需避免 TACE。通过动态评估肝功能, 既发挥靶免治疗的全身抗肿瘤优势, 又规避 TACE 潜在的肝功能恶化风险, 最终平衡疗效与安全性。本研究存在一定局限。作为单中心回顾性队列研究, 样本量较小。

综上, 本研究初步成果揭示, 相较于 TACE 疗法, 靶向药物在治疗 HCC 患者上展现出确切的疗效, 为 CNLC III a/ III b 期患者的系统性治疗策略提供了有力的证据支持。

参考文献

- [1] Simcock R, Wright J. Beyond Performance Status[J]. Clinical Oncology, 2020, 32(9): 553-561.
- [2] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 北京医学会外科学分会肝脏学组, 等. 晚期肝细胞癌免疫靶向联合转化序贯外科治疗专家共识(2024 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(1): 30-40.
- [3] X S, J M, W L, et al. Reductions in AFP and PIVKA-II can predict the efficiency of anti-PD-1 immunotherapy in HCC patients[J]. BMC cancer, 2021, 21(1).
- [4] 于航, 闫涛, 孙耀. 肝病相关血小板减少症临床管理中国专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2307-2320.
- [5] Zc J, Jj C, Xl Z, et al. Immune checkpoint inhibitors and anti-vascular endothelial growth factor antibody/tyrosine kinase inhibitors with or without transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma (CHANCE2201): a target trial emulation study[J]. EClinicalMedicine, 2024, 72.
- [6] Xu L, Leng C, Chen L, et al. Hypothyroidism is a predictive factor of superior antitumour efficacy of programmed death 1 inhibitors in hepatocellular carcinoma[J]. International Journal of Cancer, 2022, 150(3): 472-481.