

论 著

临床研究

氩氦刀冷冻消融与经动脉化疗栓塞联合仑伐替尼治疗不可切除肝细胞癌的疗效与安全性比较

王迪¹, 常秀娟², 宫嫚², 张伟², 张慧鑫², 孔慧芳², 黄加干², 高旭东², 曾珍^{1,2*}¹北京大学302临床医学院, 北京 100039; ²解放军总医院肝病医学部, 北京 100039

[中图分类号] R735.7 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1981.2026.0314

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王迪, 常秀娟, 宫嫚, 等. 氩氦刀冷冻消融与经动脉化疗栓塞联合仑伐替尼治疗不可切除肝细胞癌的疗效与安全性比较[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(4): 531-541.

[收稿日期] 2025-09-21 [录用日期] 2025-11-18 [上线日期] 2026-03-14

[摘要] **目的** 比较氩氦刀冷冻消融(CRYO)联合仑伐替尼(LEN)与肝动脉化疗栓塞(TACE)联合LEN治疗不可切除肝细胞癌(uHCC)的疗效及安全性。**方法** 本研究为回顾性队列研究。纳入2020年5月—2023年3月解放军总医院肝病医学部收治的234例uHCC患者, 其中107例接受TACE联合LEN治疗(TACE+LEN组), 127例接受CRYO联合LEN治疗(CRYO+LEN组)。采用1:1倾向评分匹配(PSM)平衡基线特征, 最终纳入192例患者。研究终点为总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)及不良事件(AEs)。采用Kaplan-Meier法分析生存差异, Cox回归和LASSO回归筛选独立预后因素。**结果** PSM匹配后, 两组基线特征均衡($P>0.05$)。192例中, 男178例(92.7%), 肝硬化182例(94.8%), Child-Pugh A级149例(77.6%), 巴塞罗那分期(BCLC)-C期130例(67.7%)。CRYO+LEN组与TACE+LEN组中位OS(24.2个月 vs. 22.0个月, $HR=1.10$, $P=0.635$)、中位PFS(8.7个月 vs. 11.9个月, $HR=0.89$, $P=0.477$)、ORR(53.1% vs. 53.1%, $P=1.000$)和DCR(78.1% vs. 86.5%, $P=0.186$)差异均无统计学意义。多因素Cox回归分析显示, 乙型肝炎病毒感染($HR=0.231$, $P=0.014$)、Child-Pugh分级($HR=1.757$, $P=0.017$)、肿瘤最大直径($HR=1.908$, $P=0.003$)及后续是否行抗程序性死亡受体1(PD-1)治疗($HR=0.652$, $P=0.045$)是OS的独立影响因素。CRYO+LEN组发生胸腔积液(6.2% vs. 0%, $P=0.038$)和皮肤冻伤(8.3% vs. 0%, $P=0.011$)的比例较高, 而TACE+LEN组更易出现腹痛(7.3% vs. 0%, $P=0.021$)和非感染性发热(24% vs. 5.2%, $P=0.001$), 其余AEs差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** CRYO+LEN在uHCC治疗中显示出与TACE+LEN相似的临床获益及可控的安全性, 可为不适合TACE的患者提供有效的替代治疗方案。

[关键词] 不可切除肝细胞癌; 经动脉化疗栓塞; 冷冻消融; 仑伐替尼**Comparison of efficacy and safety between argon-helium cryoablation combined with lenvatinib and transarterial chemoembolization combined with lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma**Wang Di¹, Chang Xiu-Juan², Gong Man², Zhang Wei², Zhang Hui-Xin², Kong Hui-Fang², Huang Jia-Gan², Gao Xu-Dong², Zeng Zhen^{1,2*}¹302 Clinical Medical School, Peking University, Beijing 100039, China²Senior Department of Liver Disease Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author, E-mail: zengzhen1970@sina.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82570716), the National Science and Technology Major Project (2025ZD01906003), the National Health Commission Research Project (WKZX2023CX020011), and the Natural Science Foundation of Beijing (7252131)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy and safety of argon-helium cryoablation (CRYO) combined with lenvatinib

[基金项目] 国家自然科学基金(82570716); 国家科技部重大专项(2025ZD01906003); 国家卫生健康委研究项目(WKZX2023CX020011); 北京市自然科学基金(7252131)

[作者简介] 王迪, 硕士研究生, 主要从事肝脏肿瘤临床与基础研究**[通信作者]** 曾珍, E-mail: zengzhen1970@sina.com

(LEN) and transarterial chemoembolization (TACE) combined with LEN in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). **Methods** This was a retrospective cohort study. A total of 234 patients with uHCC admitted to the Hepatology Medical Center of Chinese PLA General Hospital from May 2020 to March 2023 were enrolled, including 107 patients treated with TACE+LEN (TACE+LEN group) and 127 patients treated with CRYO+LEN (CRYO+LEN group). A 1:1 propensity score matching (PSM) was used to balance baseline characteristics, and 192 patients were finally enrolled. Study endpoints included overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), and adverse events (AEs). Survival differences were analyzed using Kaplan-Meier method, and independent prognostic factors were screened using Cox regression and LASSO regression analyses. **Results** After PSM, baseline characteristics were well balanced between the two groups ($P>0.05$). Of the 192 patients, 178 (92.7%) were male, 182 (94.8%) had liver cirrhosis, 149 (77.6%) were Child-Pugh class A, and 130 (67.7%) were at Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage C. No significant differences were observed between CRYO+LEN and TACE+LEN groups in median OS (24.2 months vs. 22.0 months, $HR=1.10$, $P=0.635$), median PFS (8.7 months vs. 11.9 months, $HR=0.89$, $P=0.477$), ORR (53.1% vs. 53.1%, $P=1.000$), or DCR (78.1% vs. 86.5%, $P=0.186$). Multivariate Cox regression analysis identified hepatitis B virus (HBV) infection ($HR=0.231$, $P=0.014$), Child-Pugh class ($HR=1.757$, $P=0.017$), maximum tumor diameter ($HR=1.908$, $P=0.003$), and subsequent anti-programmed cell death protein-1 (PD-1) therapy ($HR=0.652$, $P=0.045$) as independent factors influencing OS. CRYO+LEN group had higher incidences of pleural effusion (6.2% vs. 0%, $P=0.038$) and skin frostbite (8.3% vs. 0%, $P=0.011$), while TACE+LEN group was more prone to abdominal pain (7.3% vs. 0%, $P=0.021$) and non-infectious fever (24% vs. 5.2%, $P=0.001$). There were no significant differences in other AEs between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** CRYO combined with LEN demonstrates similar clinical benefits and manageable safety profiles to TACE combined with LEN in the treatment of uHCC, providing an effective alternative therapeutic option for patients unsuitable for TACE.

[Key words] unresectable hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; cryoablation; lenvatinib

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第六大常见癌症,居癌症相关死亡原因的第3位^[1-3]。由于HCC起病隐匿,约70%的患者初诊时已处于中晚期,丧失根治性手术机会^[4]。尽管近年来系统治疗取得突破(如阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗),但其客观缓解率(objective response rate, ORR)仅为27%,中位总生存期(median overall survival, mOS)为19.2个月,提示单一系统治疗难以满足不可切除HCC(unresectable HCC, uHCC)患者的临床需求^[5-6]。局部联合系统治疗的协同模式成为uHCC治疗的重要方向。《中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南》和《原发性肝癌诊疗规范》明确推荐,动脉化疗栓塞治疗(transarterial chemoembolization, TACE)联合系统治疗可显著改善uHCC的预后^[7-8]。LAUNCH III期研究证实,相较于仑伐替尼(lenvatinib, LEN)单药, TACE联合LEN可将ORR从24.1%提升至54.1%, mOS延长至17.8个月^[9-10],奠定了TACE联合LEN作为uHCC标准联合治疗的地位。然而, TACE在临床应用中存在一定的局限性,其核心机制是通过栓塞肿瘤供血动脉,阻断肿瘤血供并诱导缺血性坏死,同时局部释放化疗药物增强细胞毒性。由于患者的异质性和uHCC的生物学特征, TACE的疗效也高度依赖肿瘤血供的丰富程度,对于血供不丰富(如门静脉主干癌栓、乏血供病灶等)、TACE后肝功能储备差或多次栓塞后肝硬化进展的患者,常因“不适合”或“难治”导致疗效不佳甚至失败^[11-13]。因此迫切需要探索替代治疗方案。

冷冻消融(cryoablation, CRYO)作为一种局部物理治疗方法,通过超低温直接破坏肿瘤细胞的结构,其机制与TACE存在差异:首先,CRYO为非血供依赖性手段,可直接破坏肿瘤细胞,在细胞内形成冰晶,破坏细胞膜及细胞器,引起细胞溶解;同时冷冻-解冻循环可诱导肿瘤细胞凋亡,并释放大肿瘤抗原及细胞因子和热休克蛋白,激活树突状细胞和巨噬细胞,重塑肿瘤微环境^[14]。其次,CRYO在破坏局部肿瘤的同时,可能诱导残留病灶中血管内皮生长因子(VEGF)的表达上调,从而促进肿瘤血管生成与复发。LEN作为一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可抑制VEGF受体(VEGFR)的活性。因此,在CRYO后可能引发VEGF水平升高,联合应用LEN,可以及时阻断该信号通路,理论上能够形成一种“局部减瘤”与“系统抗血管生成”的协同增效模式,控制肿瘤进展,改善患者预后^[15-16]。《影像引导肝癌的冷冻消融治疗专家共识(2020版)》已推荐CRYO联合系统治疗用于uHCC^[17],但CRYO与TACE联合LEN在临床实践中的疗效与安全性对比仍缺乏直接证据。本研究系统评估CRYO联合LEN(CRYO+LEN)与TACE联合LEN(TACE+LEN)在uHCC中的疗效与安全性,旨在明确CRYO联合方案作为TACE不耐受或疗效不佳患者替代治疗的临床可行性,为uHCC的个体化精准治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性队列研究。收集

2020年5月—2023年3月解放军总医院肝病医学部收治的uHCC患者的临床资料,包括人口学特征(性别、年龄)、病灶特征(大小、数量、分期、转移、血管侵犯)、治疗史(入组前治疗、氩氦刀或介入治疗次数、肿瘤进展后的治疗等)、实验室检验[肝功能、血常规、凝血功能、甲胎蛋白(AFP)等]。患者治疗方案经多学科团队会诊,根据患者的病灶特征、体能状态、患者意愿与经济因素、药物可及性等决定患者接受CRYO+LEN或者TACE+LEN治疗。共纳入234例uHCC患者,其中TACE+LEN组107例,CRYO+LEN组127例,采用倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)1:1平衡基线特征后每组各纳入96例。

纳入标准:(1)年龄18~75岁;(2)肝功能Child-Pugh分级A或B级(≤ 7 分);(3)美国东部肿瘤协作组体力状态(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~1分;(4)经病理学或增强CT/MRI检查,根据美国肝病学会实践指南^[18],经两名及以上影像学或病理学专家确认,并经多学科团队会诊,确诊为uHCC;(5)增强CT/MRI影像学检查显示至少存在一个可测量的肝内病灶;(6)巴塞罗那分期(BCLC)B或C期^[19];(7)具有入组前1个月内肝脏MRI或CT增强的影像资料;(8)入组前1个月内未接受过其他局部或全身治疗。排除标准:(1)病理类型为胆管细胞癌或混合型肝癌,或者合并其他系统恶性肿瘤;(2)伴有严重心、肺、肾功能不全,凝血功能障碍,或其他不可控制的系统性疾病、活动性感染、精神病及HIV感染;(3)接受LEN治疗时间不足1个月;(4)临床资料不完整或失访。本研究获解放军总医院第五医学中心伦理委员会审批(KY-2024-8-120-1)。

1.2 干预措施

1.2.1 CRYO治疗 手术由同一组经验丰富的专家在CT引导下进行操作。患者根据病变的部位取合适的体位,利多卡因局部麻醉,依据病变的部位、大小及形态,操作者合理选择冷冻消融针的数目,多针组合时按照1.5~2.0 cm间距适型排列。操作时将冷冻消融针插入肿瘤部位,然后使用Cryo-care system系统(Endocare, 美国),启动超低温冷冻进行双重冷冻-解冻循环,即温度迅速降至 -135°C ~ -145°C ,冷冻15 min低温形成冰球。根据冰球覆盖的病变大小确定超过肿瘤边缘后,开启氩气进行复温3~5 min,重复冷冻治疗过程共两次。治疗结束后拔出冷冻消融针,包扎伤口。对于肿瘤直径 >5 cm或超过3个可测量的病变可通过多针穿刺和多点布针的方法尽可能消融病灶,达到部分灭活肿瘤、减轻肿瘤负荷或延缓病情进展的目的。

1.2.2 经肝TACE 采用Seldinger穿刺技术经皮股动脉穿刺置入导管鞘行动脉造影,确定供血动脉及肿

瘤血管的分布;将微导管选择性置入肿瘤供血血管内,缓慢漂注超液态碘化油注射液与洛铂的混悬液栓塞,透视下显示碘油沉积良好,再次造影肿瘤染色大部分消失,冲管拔管,使用动脉压迫止血器压迫穿刺点。

1.2.3 药物治疗 首次CRYO或者TACE术后7 d内给予LEN治疗,再次行局部治疗的前后3 d停用LEN。LEN治疗的初始剂量根据患者基线体重设定:体重 ≥ 60 kg予12 mg/d,体重 < 60 kg予8 mg/d。在LEN治疗过程中,出现1级或2级不良事件(AEs)时予以积极的对症支持治疗。对于3级AEs,暂停用药,待其恢复至0或1级或基线水平后,以降一级剂量(如12 mg降至8 mg,8 mg降至4 mg)恢复给药。对于出现4级AEs或任何危及生命以及不能耐受的毒性反应时,永久停用LEN。

1.3 疗效评价 根据改良的实体瘤疗效评估标准(mRECIST)评估肿瘤的治疗效果,包括肿瘤反应完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)、ORR、疾病控制率(disease control rate, DCR)。ORR定义为CR与PR率之和;DCR定义为CR、PR和SD率的总和。总生存期(OS)定义为从首次CRYO或者TACE治疗日期至因任何原因死亡的时间。无进展生存期(progression free survival, PFS)定义为从首次CRYO或者TACE治疗日期至肿瘤发生(任何方面)进展或患者(因任何原因)死亡的时间。

1.4 安全性评价 LEN和TACE治疗相关AEs,根据CTCAE v5.0进行评估并分级。CRYO相关的操作并发症使用Clavien-Dindo分级系统进行评价。记录治疗停止后30 d内所有 ≥ 1 级AEs。

1.5 随访 通过住院、门诊复查或电话方式进行随访,随访时间截至2024年12月17日。随访内容包括生存状态、影像学检查、实验室检验和AEs。治疗后每2~3个月评估治疗效果,安全性评估包括从开始治疗至停药后1个月所发生的相关AEs。

1.6 统计学处理 采用SPSS 25.0和R 4.3软件进行统计分析。符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布数据以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验;分类变量以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。为了消除潜在混杂变量的差异,基于性别、年龄、肝硬化状态、病原学、AFP水平、Child-Pugh分级、BCLC分期、ECOG评分、白蛋白-胆红素分级(ALBI)、肿瘤最大直径、肿瘤数目、是否存在肝外转移、是否存在门静脉侵犯以及既往抗肿瘤治疗史(药物及局部治疗)进行1:1 PSM,卡钳值设为0.1。采

用Kaplan-Meier法绘制PFS和OS曲线，组间差异通过log-rank检验评估。采用Cox比例风险回归模型分析影响PFS和OS的独立预后因素。将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量纳入多因素分析。LASSO回归解决变量共线性问题。双侧检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 PSM匹配前两组患者的既往治疗情况差异有统计学意义($P<0.05$)，经过PSM处理控制

混杂因素后，两组患者的所有基线特征均达到均衡($P>0.05$ ，表1)。192例患者中，男178例(92.7%)，肝硬化182例(94.8%)，Child-Pugh A级149例(77.6%)。HBV感染169例(88.0%)，其中86例(50.9%)病毒核酸(HBV DNA)阳性，151例(89.3%)接受抗病毒药物治疗。80例(41.7%)AFP水平 >400 ng/ml。BCLC-C分期130例(67.7%)，160例(83.3%)为肝内多发病灶，肿瘤最大直径中位值为6.8 cm。65例(33.9%)合并肝外转移，95例(49.5%)存在门静脉侵犯。

表1 PSM匹配前后两组不可切除肝细胞癌(uHCC)患者临床特征比较
Tab.1 Comparison of clinical characteristics between two groups of uHCC patients before and after PSM matching

项目	PSM匹配前				PSM匹配后			
	总体(n=234)	TACE+LEN组 (n=107)	CRYO+LEN组 (n=127)	P	总体(n=192)	TACE+LEN组 (n=96)	CRYO+LEN组 (n=96)	P
性别[例(%)]				0.801				1.000
男	212(90.6)	98(91.6)	114(89.8)		178(92.7)	89(92.7)	89(92.7)	
女	22(9.4)	9(8.4)	13(10.2)		14(7.3)	7(7.3)	7(7.3)	
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	56.0 (48.0, 63.0)	54.0 (46.5, 61.5)	56.0 (49.0, 64.0)	0.085	55.0 (47.0, 62.0)	54.5 (46.8, 62.3)	56.0 (48.0, 62.0)	0.503
BMI[kg/m ² , M(Q ₁ , Q ₃)]	24.40 (22.27, 26.72)	23.87 (22.09, 26.40)	24.77 (22.53, 27.07)	0.290	24.42 (22.13, 26.84)	24.18 (22.13, 26.38)	24.77 (22.39, 27.34)	0.349
白蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$)	36.35 $\pm$ 4.43	36.48 $\pm$ 4.54	36.25 $\pm$ 4.34	0.700	36.56 $\pm$ 4.60	36.69 $\pm$ 4.57	36.44 $\pm$ 4.66	0.708
总胆红素[μ mol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	16.20 (11.40, 22.20)	16.00 (11.05, 21.85)	16.30 (12.35, 23.05)	0.432	16.10 (11.40, 21.80)	16.20 (11.28, 21.83)	16.10 (12.23, 21.20)	0.899
丙氨酸氨基转移酶[U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	33.00 (20.00, 50.00)	35.00 (18.50, 46.50)	32.00 (21.50, 54.00)	0.332	32.00 (20.75, 48.25)	34.50 (18.75, 47.25)	30.00 (22.00, 49.25)	0.762
门冬氨酸氨基转移酶[U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	39.00 (28.00, 62.00)	40.00 (27.00, 60.50)	37.00 (28.50, 62.00)	0.979	37.00 (27.00, 58.25)	39.50 (27.00, 58.25)	36.00 (27.00, 58.75)	0.580
凝血酶原时间[s, M(Q ₁ , Q ₃)]	12.15 (11.53, 13.00)	12.10 (11.40, 12.95)	12.20 (11.70, 13.10)	0.225	12.10 (11.50, 12.93)	12.00 (11.40, 12.90)	12.20 (11.70, 13.10)	0.200
血小板[$\times 10^9$ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	134.50 (90.50, 178.75)	134.00 (91.50, 181.00)	135.00 (91.00, 177.50)	0.700	135.50 (93.00, 184.75)	134.50 (93.75, 189.75)	136.50 (92.75, 181.75)	0.630
肝硬化[例(%)]				0.547				0.745
无	10(4.3)	6(5.6)	4(3.1)		10(5.2)	6(6.2)	4(4.2)	
有	224(95.7)	101(94.4)	123(96.9)		182(94.8)	90(93.8)	92(95.8)	
病原学[例(%)]				0.560				0.682
HBV感染	206(88.0)	94(87.9)	112(88.2)		169(88.0)	85(88.5)	84(87.5)	
酒精肝	10(4.3)	6(5.6)	4(3.1)		7(3.6)	4(4.2)	3(3.1)	
其他病因*	18(7.7)	7(6.5)	11(8.7)		16(8.3)	7(7.3)	9(9.4)	
HBV DNA检测[例(%)]				0.985				1.000
阴性	102(49.5)	46(48.9)	56(50.0)		83(49.1)	41(48.2)	42(50.0)	
阳性	104(50.5)	48(51.1)	56(50.0)		86(50.9)	44(51.8)	42(50.0)	
Log(HBV DNA)[M(Q ₁ , Q ₃)]	3.00 (2.35, 4.03)	2.98 (2.35, 3.85)	3.08 (2.35, 4.20)	0.812	2.96 (2.26, 3.98)	2.92 (2.33, 3.85)	3.10 (2.26, 4.13)	0.955
抗病毒治疗[例(%)]				0.196				0.439
无	35(17.0)	12(12.8)	23(20.5)		18(10.7)	7(8.2)	11(13.1)	
有	171(83.0)	82(87.2)	89(79.5)		151(89.3)	78(91.8)	73(86.9)	
AFP[例(%)]				0.224				0.884
≤ 400 ng/ml	131(56.0)	65(60.7)	66(52.0)		112(58.3)	57(59.4)	55(57.3)	
>400 ng/ml	103(44.0)	42(39.3)	61(48.0)		80(41.7)	39(40.6)	41(42.7)	

(续表)

项目	PSM匹配前				PSM匹配后			
	总体(n=234)	TACE+LEN组 (n=107)	CRYO+LEN组 (n=127)	P	总体(n=192)	TACE+LEN组 (n=96)	CRYO+LEN组 (n=96)	P
Child-Pugh 分级[例(%)]				0.560				1.000
A 级	178(76.1)	79(73.8)	99(78.0)		149(77.6)	75(78.1)	74(77.1)	
B 级	56(23.9)	28(26.2)	28(22.0)		43(22.4)	21(21.9)	22(22.9)	
BCLC 分期[例(%)]				0.522				0.877
B 期	77(32.9)	38(35.5)	39(30.7)		62(32.3)	32(33.3)	30(31.2)	
C 期	157(67.1)	69(64.5)	88(69.3)		130(67.7)	64(66.7)	66(68.8)	
ECOG 评分[例(%)]				0.817				1.000
0 分	78(33.3)	37(34.6)	41(32.3)		70(36.5)	35(36.5)	35(36.5)	
1 分	156(66.7)	70(65.4)	86(67.7)		122(63.5)	61(63.5)	61(63.5)	
ALBI[例(%)]				0.838				1.000
1 级	50(21.4)	24(22.4)	26(20.5)		46(24.0)	23(24.0)	23(24.0)	
2 级	184(78.6)	83(77.6)	101(79.5)		146(76.0)	73(76.0)	73(76.0)	
肿瘤个数[例(%)]				0.706				0.846
单个	36(15.4)	18(16.8)	18(14.2)		32(16.7)	17(17.7)	15(15.6)	
多个	198(84.6)	89(83.2)	109(85.8)		160(83.3)	79(82.3)	81(84.4)	
肿瘤最大直径[cm, M(Q ₁ , Q ₃)]	6.80 (3.90, 10.20)	7.10 (3.25, 9.80)	6.70 (4.40, 10.65)	0.382	6.80 (3.88, 10.20)	7.10 (3.38, 9.75)	6.75 (4.57, 10.70)	0.424
肝外转移[例(%)]				1.000				0.760
无	149(63.7)	68(63.6)	81(63.8)		127(66.1)	62(64.6)	65(67.7)	
有	85(36.3)	39(36.4)	46(36.2)		65(33.9)	34(35.4)	31(32.3)	
有无门静脉侵犯[例(%)]				0.088				0.210
无	123(52.6)	58(54.2)	65(51.2)		97(50.5)	51(53.1)	46(47.9)	
侵犯门静脉分支	74(31.6)	38(35.5)	36(28.3)		64(33.3)	34(35.4)	30(31.2)	
侵犯门静脉主干	37(15.8)	11(10.3)	26(20.5)		31(16.2)	11(11.5)	20(20.8)	
入组前系统性治疗[例(%)]				0.006				0.527
无	199(85.0)	83(77.6)	116(91.3)		166(86.5)	81(84.4)	85(88.5)	
有	35(15.0)	24(22.4)	11(8.7)		26(13.5)	15(15.6)	11(11.5)	
索拉非尼	30(85.7)	20(17.8)	10(7.1)		21(10.9)	12(12.5)	9(9.4)	
非索拉非尼	5(14.3)	4(2.8)	1(1.6)		5(2.6)	3(3.1)	2(2.1)	
入组前局部治疗[例(%)]				0.174				1.000
无	102(43.6)	41(38.3)	61(48.0)		81(42.2)	40(41.7)	41(42.7)	
有	132(56.4)	66(61.7)	66(52.0)		111(57.8)	56(58.3)	55(57.3)	

*除 HBV 感染和酒精肝以外的所有原因，如 HCV 感染、自身免疫性肝病等。PSM. 倾向评分匹配；TACE+LEN. 肝动脉化疗栓塞联合仑伐替尼；CRYO+LEN. 冷冻消融联合仑伐替尼；BMI. 体重指数；HBV DNA. 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸；AFP. 甲胎蛋白；BCLC. 巴塞罗那分期；ECOG. 美国东部肿瘤协作组体力状态；ALBI. 白蛋白-胆红素分级

2.2 疗效评估

2.2.1 ORR 和 DCR PSM 匹配前 CRYO+LEN 组中 CR 率为 7.9%，PR 率为 41.7%，PD 患者占比 21.3%；TACE+LEN 组中 CR 率为 6.5%，PR 率为 45.8%，PD 患者占 16.8%；CRYO+LEN 组与 TACE+LEN 组 ORR 分别为 49.6% 和 52.3%($P=0.776$)，DCR 分别为 78.7% 与 83.2%($P=0.489$)；PSM 匹配后 CRYO+LEN 组中 CR 率为 9.4%，PR 率为 43.8%，PD 患者占比 21.9%；TACE+LEN 组中 CR 率为 7.3%，PR 率为 45.8%，PD 患者占 13.5%；CRYO+LEN 组与 TACE+LEN 组 ORR 均为

53.1%($P=1.000$)，DCR 分别为 78.1% 与 86.5%($P=0.186$) (表2)。PSM 匹配前后结果表明这两种联合治疗方案的 ORR 和 DCR 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.2 OS 和 PFS PSM 匹配前，两组患者接受 TACE 和 CRYO 的次数分别为 (2.0±1.1) 次和 (2.1±0.8) 次，差异无统计学意义($P>0.05$)。其中，TACE+LEN 组死亡 60 例 (56.1%)，CRYO+LEN 组死亡 65 例 (51.2%)。CRYO+LEN 组 mOS 为 23.8(95%CI 18.3~29.3) 个月，TACE+LEN 组为 21.9(95%CI 17.7~26.1) 个月($HR=1.13$, 95%CI 0.80~1.61, $P=0.489$ ；图 1A)，组间差异无统计

表2 PSM匹配前后两组不可切除肝细胞癌(uHCC)患者治疗后肿瘤反应比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of tumor response after treatment between two groups of uHCC patients before and after PSM matching [n(%)]

指标	PSM匹配前				PSM匹配后			
	总体(n=234)	TACE+LEN组 (n=107)	CRYO+LEN组 (n=127)	P	总体(n=192)	TACE+LEN组 (n=96)	CRYO+LEN组 (n=96)	P
mRECIST								
CR	17(7.3)	7(6.5)	10(7.9)	0.890	16(8.3)	7(7.3)	9(9.4)	0.794
PR	102(43.6)	49(45.8)	53(41.7)	0.623	86(44.8)	44(45.8)	42(43.8)	0.885
SD	70(29.9)	33(30.8)	37(29.1)	0.888	56(29.2)	32(33.3)	24(25.0)	0.266
PD	45(19.2)	18(16.8)	27(21.3)	0.489	34(17.7)	13(13.5)	21(21.9)	0.186
ORR	119(50.9)	56(52.3)	63(49.6)	0.776	102(53.1)	51(53.1)	51(53.1)	1.000
DCR	189(80.8)	89(83.2)	100(78.7)	0.489	158(82.3)	83(86.5)	75(78.1)	0.186

PSM. 倾向评分匹配; TACE+LEN. 肝动脉化疗栓塞联合仑伐替尼; CRYO+LEN. 冷冻消融联合仑伐替尼; mRECIST. 改良的实体瘤疗效评估标准; CR. 完全缓解; PR. 部分缓解; SD. 疾病稳定; PD. 疾病进展; ORR. 客观缓解率; DCR. 疾病控制率

学意义。CRYO+LEN组 mPFS 为 8.8 个月(95%CI 7.3~10.3), TACE+LEN组为 11.3 个月(95%CI 8.7~13.9)($HR=0.89$, 95%CI 0.67~1.18, $P=0.417$; 图 1B)。PSM 匹配后, 两组患者 TACE 和 CRYO 次数分别为(1.8±1.3)次和(1.9±1.2)次, 差异无统计学意义($P>0.05$)。TACE+LEN组与 CRYO+LEN组死亡病例分别为 49 例(51.0%)与 50 例(52.1%)。CRYO+LEN组 mOS 为 24.2(95%CI 16.6~31.8)个月, TACE+LEN组 mOS 为 22.0(95%CI 16.6~27.4)个月($HR=1.10$, 95%CI 0.74~1.63, $P=0.635$; 图 1A), 组间 mOS 差异无统计学意义。CRYO+LEN组 mPFS 为 8.7(95%CI 6.8~10.6)个月, TACE+LEN组为 11.9(95%CI 9.4~14.4)个月($HR=0.89$, 95%CI 0.66~1.22, $P=0.477$; 图 1B)。无论 PSM 匹配前后, CRYO+LEN组与 TACE+LEN组 mOS 及 mPFS 均未呈现统计学差异($P>0.05$)。

2.3 后续治疗 患者在肿瘤进展后的后续治疗情况见附表 1。PSM 匹配前, TACE+LEN 组选择加用程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂治疗者 47 例; 另 13 例更换靶向药物, 其中 12 例更换为瑞戈非尼作为后续治疗, 1 例更换为多纳非尼继续治疗。CRYO+LEN 组选择加用 PD-1 治疗者 46 例; 另 14 例更换靶向药物, 其中 7 例在 LEN 停药后更换为瑞戈非尼作为后续治疗, 7 例更换为多纳非尼继续治疗; TACE+LEN 组和 CRYO+LEN 组分别有 7 例和 4 例进行了放射治疗。PSM 匹配后, TACE+LEN 组选择加用 PD-1 抑制剂治疗者 45 例, 另 10 例均更换为瑞戈非尼作为后续治疗。CRYO+LEN 组选择加用 PD-1 治疗者 41 例; 另 11 例更换靶向药物, 其中 6 例在 LEN 停药后更换为瑞戈非尼作为后续治疗, 5 例更换为多纳非尼继续治疗。TACE+LEN 组和 CRYO+LEN 组分别有 5 例和 3 例进行了放射治疗。两组后续治疗情况差异无统计学意义($P>0.05$)。为了校正后续治疗对 OS 的影响, 将后续治疗纳入 Cox 回归

分析校正其治疗分组因素的干扰。

2.4 AEs CRYO+LEN 组患者术中出血量均不超过 10 ml。根据 Clavien-Dindo 并发症分级系统评估, CRYO+LEN 组患者所发生的并发症均为 I 或 II 级, 未出现 III 级及以上严重并发症。具体而言, PSM 匹配前, 非感染性发热 10 例(7.9%), 感染 26 例(20.5%), 胸腔积液 8 例(6.3%)和轻度皮肤冻伤 13 例(10.2%)。PSM 匹配后, 前述并发症依次为 5 例(5.2%)、22 例(22.9%)、6 例(6.2%)和 8 例(8.3%)。未观察到胆瘘、肠道穿孔、严重感染或冷休克等严重并发症。如表 3 所示, CRYO+LEN 组患者胸腔积液(6.2% vs. 0%, $P=0.038$)和皮肤冻伤(8.3% vs. 0%, $P=0.011$)发生率高于 TACE+LEN 组; 而 TACE+LEN 组更易出现腹痛(7.3% vs. 0%, $P=0.021$)和非感染性发热(24.0% vs. 5.2%, $P=0.001$)。两组并发症经过对症治疗后均在 1 周左右恢复。

PSM 匹配前 LEN 相关任何级别 AEs 发生率在 CRYO+LEN 组与 TACE+LEN 组分别为 72.4% 和 65.4% ($P=0.309$), 3 或 4 级 AEs 发生率为 13.4% 和 19.6% ($P=0.266$) (表 4)。两组中较常见的 AEs 是高血压(39.4% vs. 33.6%, $P=0.442$)、高氨血症(22.0% vs. 17.8%, $P=0.514$)、乏力(18.1% vs. 12.1%, $P=0.281$)。两组中较常见的 3 或 4 级 AEs 是高血压(4.7% vs. 13.1%, $P=0.041$)、血小板减少症(4.7% vs. 2.8%, $P=0.675$)和白细胞减少症(3.9% vs. 2.8%, $P=0.909$)。PSM 匹配后 LEN 相关任何级别 AEs 发生率在 CRYO+LEN 组与 TACE+LEN 组分别为 70.8% 和 64.6% ($P=0.440$), 3 或 4 级 AEs 发生率为 10.4% 和 20.8% ($P=0.074$)。其中, 两组中较常见的 AEs 是高血压(35.4% vs. 36.5%, $P=1.000$)、高氨血症(20.8% vs. 19.8%, $P=1.000$)、乏力(17.7% vs. 12.5%, $P=0.420$)。两组中较常见的 3 或 4 级 AEs 是高血压(4.2% vs. 13.5%, $P=0.042$)、血小板减少症(3.1% vs. 3.1%, $P=1.000$)和白细胞减少症(3.1% vs. 3.1%, $P=1.000$)。

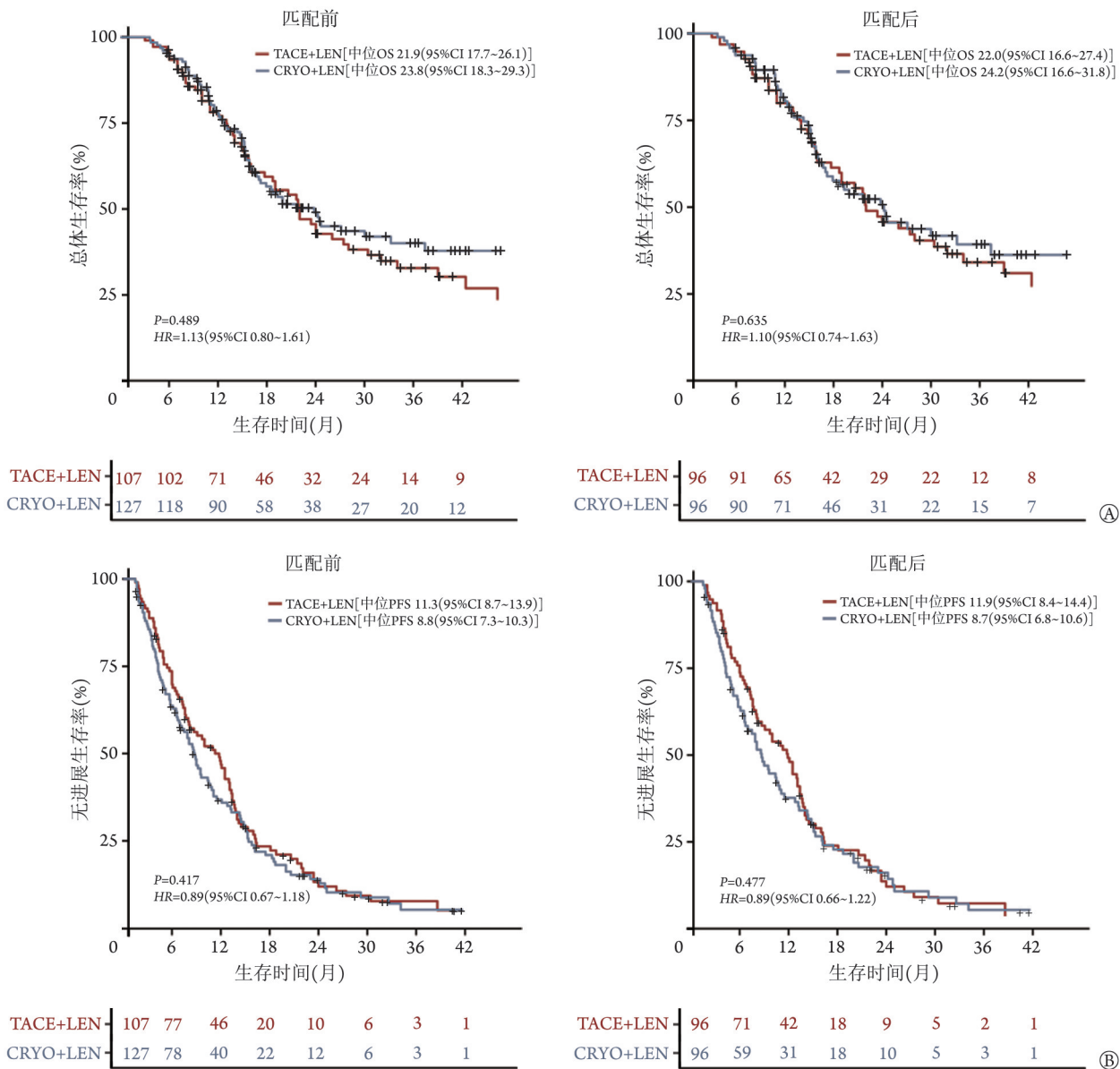


图1 PSM匹配前后TACE组与CRYO组不可切除肝细胞癌(uHCC)患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的生存曲线比较

Fig.1 Comparison of Kaplan-Meier survival curves for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) between TACE and CRYO groups of uHCC patients before and after PSM matching

A. PSM匹配前后OS曲线; B. PSM匹配前后PFS曲线。PSM. 倾向评分匹配; TACE. 肝动脉化疗栓塞; CRYO. 冷冻消融; LEN. 仑伐替尼

2.5 预后影响因素分析 经过单因素和多因素Cox回归分析,校正后续治疗等潜在因素后,治疗分组依然不是影响OS($P=0.632$)和PFS($P=0.483$)的独立因素(表5),而病原(HBV感染 vs. 其他病因: $HR=0.231$, $95\%CI 0.072\sim0.745$, $P=0.014$)、Child-Pugh 分级(B级 vs. A级: $HR=1.757$, $95\%CI 1.105\sim2.793$, $P=0.017$)、最大肿瘤直径($>6.8\text{ cm}$ vs. $\leq 6.8\text{ cm}$: $HR=1.908$, $95\%CI 1.245\sim2.925$, $P=0.003$)、进展后是否联合使用抗PD-1治疗(是 vs. 否: $HR=0.652$, $95\%CI 0.429\sim0.990$, $P=0.045$)是OS的独立影响因素。病原(HBV感染 vs. 其他病因: $HR=0.463$, $95\%CI 0.227\sim0.947$, $P=0.035$)、AFP

($>400\text{ ng/ml}$ vs. $\leq 400\text{ ng/ml}$: $HR=1.393$, $95\%CI 1.011\sim1.921$, $P=0.043$)是PFS的独立影响因素。此外,本研究通过LASSO回归分析再次确认治疗分组不是OS和PFS的影响因素(附图1)。

2.6 非劣效分析 事后分析时,设置OS和PFS的非劣效域值为1.25, ORR的域值为10%,结果显示, TACE+LEN组与CRYO+LEN组OS比较($HR=1.10$, $95\%CI 0.74\sim1.63$)并未到达非劣效($1.63>1.25$),而两组PFS($HR=0.89$, $95\%CI 0.66\sim1.22$)达到非劣效性($1.22<1.25$)。两组患者ORR均为53.1%,两组差值小于10%,也达到了非劣效性。

表3 PSM匹配前后两组不可切除肝细胞癌(uHCC)患者局部治疗相关AEs比较[例(%)]
Tab.3 Comparison of local treatment-related AEs of uHCC patients before and after PSM matching [n(%)]

AEs	PSM匹配前				PSM匹配后			
	总体 (n=234)	TACE+LEN组 (n=107)	CRYO+LEN组 (n=127)	P	总体 (n=192)	TACE+LEN组 (n=96)	CRYO+LEN组 (n=96)	P
I-II级	167(71.4)	74(69.2)	93(73.2)	0.589	139(72.4)	66(68.8)	73(76.0)	0.333
发热	33(14.1)	23(21.5)	10(7.9)	0.005	28(14.6)	23(24.0)	5(5.2)	0.001
感染	45(19.2)	19(17.8)	26(20.5)	0.720	40(20.8)	18(18.8)	22(22.9)	0.594
转氨酶升高	108(46.2)	49(45.8)	59(46.5)	1.000	89(46.4)	41(42.7)	48(50.0)	0.385
高胆红素血症	39(16.7)	22(20.6)	17(13.4)	0.197	28(14.6)	17(17.7)	11(11.5)	0.307
腹痛	9(3.8)	8(7.5)	1(0.8)	0.021	7(3.6)	7(7.3)	0	0.021
恶心呕吐	10(4.3)	7(6.5)	3(2.4)	0.211	9(4.7)	7(7.3)	2(2.1)	0.172
胸腔积液	8(3.4)	0	8(6.3)	0.023	6(3.1)	0	6(6.2)	0.038
皮肤冻伤	13(5.6)	0	13(10.2)	0.002	8(4.2)	0	8(8.3)	0.011

AEs. 不良事件; PSM. 倾向评分匹配; TACE+LEN. 肝动脉化疗栓塞联合仑伐替尼; CRYO+LEN. 冷冻消融联合仑伐替尼

3 讨 论

本研究比较了CRYO+LEN与TACE+LEN在治疗uHCC中的安全性和有效性,结果显示,两组在OS、PFS、ORR及DCR方面均无统计学差异,提示CRYO+LEN具有与TACE+LEN相当的临床疗效,同时安全性可控,并未发生严重AEs。这一结果可为不适合TACE治疗的uHCC患者提供重要的替代方案,突显CRYO在联合治疗中的临床应用价值。

在疗效方面,本研究发现CRYO+LEN组的mOS和mPFS为24.2个月和8.7个月。一项索拉非尼联合CRYO对比单用CRYO的研究显示,联合组的mOS(11.0个月 vs. 7.5个月)和mPFS(6.0个月 vs. 3.5个月)均明显延长^[20]。Ni等^[21]报道,索拉非尼联合CRYO的mOS为12.2个月,DCR达59%。然而,上述两项研究均是2014年前的研究,研究中仅有38.7%的患者接受规范抗病毒治疗,且基线肿瘤负荷更大、肝功能更差,受限於医疗技术水平、治疗药物有限、对肝癌发病机制认识不足等,导致CRYO联合索拉非尼治疗的生存期相对较短。随着医学的进步,肝癌的治疗理念和治疗方法有了较大进步,明显改善了肝癌患者的预后。此外,本研究中CRYO+LEN联合治疗的mOS提升至24.2个月,明显优于历史数据中单独CRYO(mOS 16.9个月)或REFLECT试验中LEN单药的疗效(mOS 13.6个月)^[22-24]。这一结果表明,CRYO与LEN可能通过“局部减瘤-系统药物协同”机制实现疗效叠加,为联合策略提供了循证医学支持。

肝功能和肿瘤负荷一直是影响uHCC患者预后的关键因素^[25-26]。本研究中160例(83.3%)uHCC患者存在多发肿瘤,肿瘤最大直径为6.8 cm,肿瘤负荷高。CRYO同时放置多个探针形成冰球协同消融,

对肿瘤细胞造成损伤,减轻肿瘤负荷,其ORR与TACE+LEN组效果相当。另外TACE阻断动脉供血可能促进肝硬化进展,并且多次TACE治疗会增加肝硬化代偿期并发症(如消化道出血、肝性脑病、腹水)的风险^[27-29]。而CRYO允许重复治疗,可能不加重肝硬化,对肝硬化并发症的影响较小。

在机制层面,CRYO通过CRYO循环机制使肿瘤细胞内外形成冰晶,可迅速引发细胞坏死;而外围区域则主要发生细胞凋亡现象,细胞凋亡过程中会释放细胞内容物及凋亡小体,这些物质能够有效刺激机体进一步诱导巨噬细胞与树突状细胞活化,使细胞内原本处于遮蔽状态的抗原及各类细胞因子释放,并可能诱导肿瘤组织中VEGF高表达,促进血管新生;LEN通过抑制VEGF信号通路阻断血管生成,形成治疗闭环^[30-31]。同时,CRYO触发的肿瘤抗原释放与线粒体功能异常协同增强肿瘤特异性免疫应答,而LEN通过缓解免疫抑制微环境、增加T淋巴细胞浸润,可为后续免疫治疗奠定基础^[32-34]。本研究多因素分析显示后续抗PD-1治疗与OS延长独立相关,提示CRYO可能通过免疫激活作用增强免疫检查点抑制剂的疗效,相较于后线使用,在治疗开始即采用局部治疗联合靶向与免疫的治疗方案,可能为患者带来更好的生存获益。

在安全性方面,两组AEs存在差异:TACE+LEN组以栓塞相关症状(发热、腹痛)为主,而CRYO+LEN组则以胸腔积液和皮肤冻伤更为常见,并且没有出现胆瘘、肠道穿孔、严重感染、冷休克等严重并发症。这表明CRYO联合LEN在安全性方面与TACE联合LEN具有可比性,是一种安全性可控的治疗方案,可为临床选择提供更多依据,进一步拓展CRYO+LEN方案的适用人群。

对于不适合TACE治疗或TACE难治的uHCC患

表 4 PSM 匹配前后两组不可切除肝细胞癌(uHCC)患者 AEs 发生情况比较[例(%)]
Tab.4 Comparison of AEs between the two groups of uHCC patients before and after PSM matching [n(%)]

AEs	PSM 匹配前						PSM 匹配后					
	任何级别			3 或 4 级			任何级别			3 或 4 级		
	总体 (n=234)	TACE+LEN 组(n=107)	CRYO+LEN 组(n=127)	P	总体 (n=234)	TACE+LEN 组(n=107)	CRYO+LEN 组(n=127)	P	总体 (n=192)	TACE+LEN 组(n=96)	CRYO+LEN 组(n=96)	P
腹痛	5(2.1)	3(2.8)	2(1.6)	0.846	0	0	0	1.000	0	0	0	1.000
丙氨酸氨基转移酶升高	17(7.3)	8(7.5)	9(7.1)	1.000	2(0.9)	1(0.9)	1(0.8)	1.000	13(6.8)	8(8.3)	5(5.2)	0.566
门冬氨酸氨基转移酶升高	24(10.3)	10(9.3)	14(11.0)	0.837	1(0.4)	0	1(0.8)	1.000	18(9.4)	10(10.4)	8(8.3)	0.804
脱发	4(1.7)	1(0.9)	3(2.4)	0.739	0	0	0	0	2(1.0)	0(0.0)	2(2.1)	0.477
食欲减退	14(6.0)	2(1.9)	12(9.4)	0.031	0	0	0	0	9(4.7)	2(2.1)	7(7.3)	0.172
体重减轻	1(0.4)	0	1(0.8)	1.000	0	0	0	0	1(0.5)	0	1(1.0)	1.000
腹泻	30(12.8)	12(11.2)	18(14.2)	0.633	2(0.9)	1(0.9)	1(0.8)	1.000	27(14.1)	9(9.4)	18(18.8)	0.097
高血压	86(36.8)	36(33.6)	50(39.4)	0.442	20(8.5)	14(13.1)	6(4.7)	0.041	69(35.9)	35(36.5)	34(35.4)	1.000
声音嘶哑	8(3.4)	3(2.8)	5(3.9)	0.909	0	0	0	0	7(3.6)	3(3.1)	4(4.2)	1.000
恶心	10(4.3)	3(2.8)	7(5.5)	0.486	0	0	0	0	8(4.2)	3(3.1)	5(5.2)	0.718
鼻出血	1(0.4)	0	1(0.8)	1.000	0	0	0	0	1(0.5)	0	1(1.0)	1.000
乏力	36(15.4)	13(12.1)	23(18.1)	0.281	1(0.4)	0	1(0.8)	1.000	29(15.1)	12(12.5)	17(17.7)	0.420
高氨血症	47(20.1)	19(17.8)	28(22.0)	0.514	0	0	0	0	39(20.3)	19(19.8)	20(20.8)	1.000
甲状腺功能减退	15(6.4)	6(5.6)	9(7.1)	0.847	0	0	0	0	11(5.7)	6(6.2)	5(5.2)	1.000
高胆红素血症	15(6.4)	8(7.5)	7(5.5)	0.731	0	0	0	0	10(5.2)	7(7.3)	3(3.1)	0.330
手足综合征	22(9.4)	8(7.5)	14(11.0)	0.483	1(0.4)	1(0.9)	0	0.931	17(8.9)	6(6.2)	11(11.5)	0.310
血小板减少	30(12.8)	15(14.0)	15(11.8)	0.759	9(3.8)	3(2.8)	6(4.7)	0.675	26(13.5)	15(15.6)	11(11.5)	0.527
蛋白尿	36(15.4)	17(15.9)	19(15.0)	0.989	3(1.3)	3(2.8)	0	0.188	26(13.5)	17(17.7)	9(9.4)	0.140
皮肤瘙痒	4(1.7)	1(0.9)	3(2.4)	0.739	0	0	0	0	3(1.6)	1(1.0)	2(2.1)	1.000
发热	2(0.9)	1(0.9)	1(0.8)	1.000	0	0	0	0	2(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	1.000
皮疹	15(6.4)	6(5.6)	9(7.1)	0.847	1(0.4)	1(0.9)	0	0.931	12(6.2)	5(5.2)	7(7.3)	0.766
口腔炎	13(5.6)	9(8.4)	4(3.1)	0.143	1(0.4)	0	1(0.8)	1.000	9(4.7)	7(7.3)	2(2.1)	0.172
白细胞减少	35(15.0)	16(15.0)	19(15.0)	1.000	8(3.4)	3(2.8)	5(3.9)	0.909	31(16.1)	16(16.7)	15(15.6)	1.000
肝性脑病	3(1.3)	2(1.9)	1(0.8)	0.881	0	0	0	0	2(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	1.000
消化道出血	4(1.7)	1(0.9)	3(2.4)	0.739	0	0	0	0	3(1.6)	1(1.0)	2(2.1)	1.000
甲状腺功能亢进	4(1.7)	1(0.9)	3(2.4)	0.739	0	0	0	0	3(1.6)	1(1.0)	2(2.1)	1.000
总计	162(69.2)	70(65.4)	92(72.4)	0.309	38(16.2)	21(19.6)	17(13.4)	0.266	130(67.7)	62(64.6)	68(70.8)	0.440

AEs. 不良事件; PSM. 倾向评分匹配; TACE+LEN. 肝动脉化疗栓塞联合仑伐替尼; CRYO+LEN. 冷冻消融联合仑伐替尼

表5 PSM匹配后不可切除肝细胞癌(uHCC)患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的Cox回归分析
Tab.5 Cox regression analysis of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of uHCC patients after PSM matching

因素	OS				PFS			
	单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
组别(TACE+LEN vs. CRYO+LEN)	1.101(0.742~1.633)	0.632	-	-	0.894(0.656~1.221)	0.483	-	-
年龄(≤60岁 vs. >60岁)	1.376(0.873~2.165)	0.170	-	-	1.110(0.789~1.560)	0.550	-	-
性别(男 vs. 女)	1.555(0.633~3.831)	0.335	-	-	1.114(0.603~2.058)	0.732	-	-
肝硬化(有 vs. 无)	1.134(0.417~3.086)	0.806	-	-	1.597(0.782~3.257)	0.199	-	-
病原学-HBV感染(参照)								
其他病因*	0.284(0.090~0.899)	0.032	0.231(0.072~0.745)	0.014	0.443(0.217~0.904)	0.025	0.463(0.227~0.947)	0.035
酒精肝	1.202(0.487~2.962)	0.690	0.832(0.320~2.166)	0.706	1.090(0.509~2.335)	0.825	0.832(0.320~2.166)	0.878
抗病毒治疗(有 vs. 无)	0.772(0.429~1.389)	0.388	-	-	0.929(0.600~1.439)	0.741	-	-
AFP(>400 ng/ml vs. ≤400 ng/ml)	1.726(1.157~2.576)	0.007	1.282(0.817~2.011)	0.280	1.441(1.046~1.986)	0.025	1.393(1.011~1.921)	0.043
血小板(×10 ⁹ /L)	1.001(0.999~1.004)	0.403	-	-	1.000(0.998~1.002)	0.891	-	-
Child-Pugh分级(B级 vs. A级)	1.553(1.002~2.410)	0.049	1.757(1.105~2.793)	0.017	1.263(0.876~1.821)	0.211	-	-
ECOG评分(1分 vs. 0分)	0.853(0.568~1.280)	0.442	-	-	0.960(0.697~1.323)	0.805	-	-
ALBI(2级 vs. 1级)	1.242(0.779~1.981)	0.363	-	-	1.259(0.872~1.821)	0.219	-	-
肿瘤个数(多个 vs. 单个)	1.248(0.710~2.198)	0.441	-	-	1.208(0.792~1.838)	0.381	-	-
肿瘤最大直径(>6.8 cm vs. ≤6.8 cm)	2.039(1.361~3.053)	<0.001	1.908(1.245~2.925)	0.003	1.098(0.805~1.498)	0.554	-	-
无门静脉侵犯(参照)								
侵犯门静脉分支	1.037(0.659~1.631)	0.876	-	-	0.987(0.696~1.401)	0.944	-	-
侵犯门静脉主干	1.508(0.889~2.560)	0.128	-	-	1.087(0.695~1.702)	0.714	-	-
肝外转移(有 vs. 无)	1.450(0.968~2.172)	0.071	1.437(0.893~2.315)	0.135	1.128(0.813~1.565)	0.470	-	-
BCLC分期(C期 vs. B期)	1.487(0.959~2.305)	0.076	0.930(0.551~1.571)	0.787	1.033(0.743~1.437)	0.846	-	-
入组前系统治疗(有 vs. 无)	1.700(0.979~2.953)	0.060	1.693(0.924~3.102)	0.088	1.112(0.702~1.762)	0.650	-	-
入组前局部治疗(有 vs. 无)	1.050(0.703~1.570)	0.810	-	-	1.236(0.900~1.698)	0.191	-	-
进展后抗PD-1治疗(是 vs. 否)	0.640(0.430~0.951)	0.027	0.652(0.429~0.990)	0.045	0.805(0.588~1.102)	0.176	-	-
进展后TKI治疗(是 vs. 否)	0.932(0.598~1.453)	0.757	-	-	1.138(0.809~1.601)	0.458	-	-

*除HBV感染和酒精肝以外的所有原因，如HCV感染、自身免疫性肝病等。“-”：无数据。PSM：倾向评分匹配；TACE+LEN：肝动脉化疗栓塞联合仑伐替尼；CRYO+LEN：冷冻消融联合仑伐替尼；ECOG：美国东部肿瘤协作组；ALBI：白蛋白-胆红素分级；BCLC：巴塞罗那分期；PD-1：程序性死亡受体1；TKIs：酪氨酸激酶抑制剂。

者，如乏血供肿瘤、TACE治疗(2~3次)效果不佳、对碘过敏Ⅱ级及以上的患者，或者本身血管条件不适宜插管或拒绝做TACE的患者，均可考虑CRYO+LEN作为替代方案。基于局部消融的安全性考虑，对于特殊部位肿瘤，如肿瘤病灶邻近膈肌，CRYO治疗穿刺针需经过肺部，因此出现胸腔积液的风险较大，以及对于邻近胆管和血管主干、靠近胃肠道及胆囊或者肝门部的肿瘤病灶，CRYO治疗风险较高，建议优先选择介入治疗。因此，在制定治疗方案时，应组建多学科团队，综合评估患者的肝功能状态、肿瘤负荷与解剖位置、门静脉侵犯情况以及全身状况，从而制定高度个体化的联合治疗策略。

尽管本研究通过PSM平衡了基线特征，仍存在若干局限性：首先，回顾性设计可能存在选择偏倚；其次，单中心样本可能限制结果外推性；第三，以HBV相关HCC为主的研究人群可能影响结论对其他

病因HCC的适用性。未来需开展多中心、前瞻性、大样本随机对照试验，涵盖不同病因及人群，以进一步验证CRYO+LEN的临床价值。

综上所述，CRYO+LEN方案在uHCC治疗中显示出与TACE+LEN相当的疗效和可控的安全性，可为TACE不耐受或疗效不佳的患者提供可靠的替代方案。

【附加材料】

附图1和附表1见 <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1981.2026.0314FJ>。
请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):

- 229-263.
- [2] Hwang SY, Danpanichkul P, Agopian V, *et al.* Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2025, 31(Suppl): S228-S254.
 - [3] Zhou J, Sun H, Wang Z, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 Edition) [J]. *Liver Cancer*, 2023, 12(5): 405-444.
 - [4] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2025, 82(2): 315-374.
 - [5] Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al.* Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905.
 - [6] Cheng AL, Qin S, Ikeda M, *et al.* Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab *vs.* sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 862-873.
 - [7] 安天志, 高嵩, 靳勇, 等. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南[J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27(12): 1117-1126.
 - [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(2): 277-292.
 - [9] 毕新宇, 陈波, 洪智贤, 等. 靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(12): 2782-2792.
 - [10] Peng Z, Fan W, Zhu B, *et al.* Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial (LAUNCH)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 117-127.
 - [11] Raoul JL, Gilibert M, Piana G. How to define transarterial chemoembolization failure or refractoriness: a european perspective [J]. *Liver Cancer*, 2014, 3(2): 119-124.
 - [12] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会. 肝细胞癌经动脉化疗栓塞抵抗及后续治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(8): 860-866.
 - [13] Zhang S, Wang WS, Zhong BY, *et al.* Subsequent treatment after transarterial chemoembolization failure/refractoriness: a review based on published evidence[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(4): 740-747.
 - [14] Wu Y, Cao F, Zhou D, *et al.* Cryoablation reshapes the immune microenvironment in the distal tumor and enhances the anti-tumor immunity[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 930461.
 - [15] Li X, Xu J, Gu X, *et al.* Case report: antiangiogenic therapy plus immune checkpoint inhibitors combined with intratumoral cryoablation for hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 740790.
 - [16] Ma CH, Jiang R, Li JD, *et al.* Experimental study on residual tumor angiogenesis after cryoablation[J]. *APJCP*, 2014, 15(6): 2491-2494.
 - [17] 柳明, 刘超, 李成利, 等. 影像引导肝癌的冷冻消融治疗专家共识(2020版)[J]. *中国医刊*, 2020, 55(5): 489-492.
 - [18] Singal AG, Llovet JM, Yarrowan M, *et al.* AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1922-1965.
 - [19] Reig M, Forner A, Rimola J, *et al.* BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 681-693.
 - [20] 陆荫英, 常秀娟, 周霖, 等. 索拉非尼联合冷冻消融治疗乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌的研究[J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35(12): 1420-1424.
 - [21] Ni H, Yang M, Guo Z, *et al.* Sorafenib combined with cryoablation to treat unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Cancer Res*, 2011, 23(3): 188-193.
 - [22] Niu LZ, Li JL, Xu KC. Percutaneous cryoablation for liver cancer [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2014, 2(3): 182-188.
 - [23] 王春平, 陆荫英, 王新真, 等. 经皮氩氦刀冷冻消融治疗原发性肝癌的疗效观察(附300例报告)[J]. *解放军医学杂志*, 2008, 33(12): 1413-1417.
 - [24] Kudo M, Finn RS, Qin S, *et al.* Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163-1173.
 - [25] Hung YW, Lee IC, Chi CT, *et al.* Redefining tumor burden in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: the seven-eleven criteria[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(6): 629-640.
 - [26] Horvat N, de Oliveira AI, Clemente de Oliveira B, *et al.* Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma: a primer for radiologists[J]. *Radiographics*, 2022, 42(6): 1670-1689.
 - [27] Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, *et al.* Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8165.
 - [28] Kudo M, Han KH, Ye SL, *et al.* A changing paradigm for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: asia-pacific primary liver cancer expert consensus statements[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(3): 245-260.
 - [29] Maesaka K, Sakamori R, Yamada R, *et al.* Hypovascular hepatic nodules as a predictive factor for transcatheter arterial chemoembolization refractoriness in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(3): 365-373.
 - [30] Yakkala C, Chiang CLL, Kandalaft L, *et al.* Cryoablation and immunotherapy: an enthralling synergy to confront the tumors[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2283.
 - [31] Kato T, Iwasaki T, Uemura M, *et al.* Characterization of the cryoablation-induced immune response in kidney cancer patients [J]. *OncoImmunology*, 2017, 6(7): e1326441.
 - [32] Yakkala C, Denys A, Kandalaft L, *et al.* Cryoablation and immunotherapy of cancer[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, 65: 60-64.
 - [33] Tan J, Liu T, Fan W, *et al.* Anti-PD-L1 antibody enhances curative effect of cryoablation *via* antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity mediating PD-L1^{high}CD11b⁺ cells elimination in hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(2): 632-647.
 - [34] Lu M, Zhang X, Gao X, *et al.* Lenvatinib enhances T cell immunity and the efficacy of adoptive chimeric antigen receptor-modified T cells by decreasing myeloid-derived suppressor cells in cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105829.

(责任编辑: 纪方方)