

· 肝脏肿瘤 ·

DOI: 10.12449/JCH260318

氩氦刀冷冻消融联合靶向药物和程序性死亡受体1单抗治疗年龄>60岁不可切除肝细胞癌患者的效果及安全性分析

弓树娟^{1,2}, 常秀娟¹, 刘妍³, 纪冬¹, 陈艳⁴, 何权威⁵, 杨永平^{1,2}

1 中国人民解放军总医院肝病医学部, 北京 100039

2 中国人民解放军医学院, 北京 100853

3 中国人民解放军总医院感染病医学部/国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京 100039

4 中国人民解放军总医院第五医学中心门诊部日间诊疗科, 北京 100039

5 中国人民解放军总医院海南医院消化内科, 海南 三亚 572013

通信作者: 杨永平, yongpingyang@hotmail.com (ORCID: 0000-0002-8307-1095)

摘要: 目的 评估程序性死亡受体1(PD-1)单抗能否提高氩氦刀冷冻消融联合靶向药物治疗年龄>60岁不可切除肝细胞癌(uHCC)患者的疗效及安全性。方法 回顾性分析2013年1月—2024年9月中国人民解放军总医院第五医学中心收治的124例年龄>60岁中晚期uHCC患者临床资料。采用倾向性评分匹配后,氩氦刀冷冻消融联合靶向药物治疗(二联组)和氩氦刀冷冻消融联合靶向药物及PD-1单抗治疗(三联组)各57例。疗效评价指标包括客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)及不良事件发生率。计量资料两组间比较采用Mann-Whitney *U* 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并运用Log-rank 检验比较组间差异。Cox比例风险回归模型分析生存预后的影响因素。结果 三联组患者的ORR显著高于二联组(59.6% vs 29.8%, $\chi^2=9.083$, $P=0.003$),但DCR未见显著差异(87.7% vs 77.2%, $\chi^2=1.516$, $P=0.218$);三联组患者中位PFS(9.1个月 vs 4.8个月, $\chi^2=7.813$, $P=0.005$)及中位OS(26.1个月 vs 13.6个月, $\chi^2=14.199$, $P<0.001$)均显著长于二联组。多因素Cox回归分析显示,三联治疗方案是PFS(风险比=0.52, 95%置信区间:0.35~0.78, $P=0.001$)和OS(风险比=0.32, 95%置信区间:0.20~0.51, $P<0.001$)的独立影响因素。两组治疗相关不良事件发生率差异均无统计学意义(P 值均>0.05)。结论 氩氦刀冷冻消融联合靶向药物及PD-1单抗三联治疗可显著改善年龄>60岁uHCC患者的生存获益,且安全性可控。

关键词: 癌, 肝细胞; 冷冻外科手术; 分子靶向治疗; 免疫检查点抑制剂

基金项目: 首都临床特色诊疗技术研究及转化应用(Z221100007422002)

Safety and efficacy of argon-helium cryoablation combined with targeted therapy and anti-programmed death-1 monoclonal antibody in treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma aged 60 years or older

GONG Shujuan^{1,2}, CHANG Xiujuan¹, LIU Yan³, JI Dong¹, CHEN Yan⁴, HE Quanwei⁵, YANG Yongping^{1,2}

1. Department of Hepatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2. Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; 3. Department of Infectious Diseases/National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 4. Outpatient Department Day Treatment Unit, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 5. Department of Gastroenterology, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya, Hainan 572013, China

Corresponding author: YANG Yongping, yongpingyang@hotmail.com (ORCID: 0000-0002-8307-1095)

Abstract: Objective To investigate whether anti-programmed death-1 (PD-1) monoclonal antibody can enhance the efficacy and safety of argon-helium cryoablation combined with targeted therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC)

aged 60 years or older. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 124 patients with advanced uHCC aged 60 years or older who were treated at The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2013 to September 2024. After propensity score matching, 57 patients received cryoablation combined with targeted therapy (double combination group), while 57 received cryoablation combined with targeted therapy and anti-PD-1 monoclonal antibody (triple combination group). The indicators for efficacy assessment included objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and the incidence rate of adverse events. The Mann-Whitney *U* test was used for comparison of continuous data between two groups, and the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between two groups. The Kaplan-Meier method was used to plot survival curves, and the Log-rank test was used for comparison between groups. A Cox proportional-hazards regression model analysis was used to investigate the influencing factors for survival prognosis.

Results The triple combination group had a significantly higher ORR than the double combination group (59.6% vs 29.8%, $\chi^2=9.083$, $P=0.003$), while there was no significant difference in DCR between the two groups (87.7% vs 77.2%, $\chi^2=1.516$, $P=0.218$), and compared with the double combination group, the triple combination group had significantly longer median PFS (9.1 months vs 4.8 months, $\chi^2=7.813$, $P=0.005$) and median OS (26.1 months vs 13.6 months, $\chi^2=14.199$, $P<0.001$). The multivariate Cox proportional-hazards regression model analysis showed that triple combination treatment was an independent influencing factor for PFS (hazard ratio [HR]=0.52, 95% confidence interval [CI]: 0.35—0.78, $P=0.001$) and OS (HR=0.32, 95%CI: 0.20—0.51, $P<0.001$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse events between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion Triple combination treatment with argon-helium cryoablation, targeted therapy, and anti-PD-1 monoclonal antibody can significantly improve survival benefits in uHCC patients aged 60 years or older, with a controllable safety profile.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Cryosurgery; Molecular Targeted Therapy; Immune Checkpoint Inhibitors

Research funding: Research and Translational Application of Clinical Characteristic Diagnosis and Treatment Technology in the Capital (Z221100007422002)

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者在初次确诊时,约70%已进展至晚期,从而失去根治性手术的机会^[1]。随着人口老龄化,年龄>60岁不可切除肝细胞癌(unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC)患者占比呈逐年上升趋势。该类患者常合并多种基础疾病、肝功能较差且并发症较多,总体预后不佳^[2-3]。现有局部消融、介入治疗及系统药物治疗等单一疗法在此类人群中的临床疗效不佳^[4-5]。因此,探索综合治疗策略已成为临床关注的重点。

目前,uHCC治疗涵盖靶向药物、免疫检查点抑制剂及局部消融等^[6-7]。靶向药物通过抑制血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子受体等靶点阻断肿瘤增殖,程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)单抗则通过解除免疫抑制激活和抗肿瘤免疫应答,成为晚期HCC系统治疗的基石。然而,这两类药物单药应用存在一定的局限性,靶向与免疫联合治疗已成为当前临床共识^[8-10]。此外,相关指南推荐介入联合系统治疗(靶向和/或免疫药物)用于uHCC患者^[6],但部分患者不适合接受介入疗法或对介入效果欠佳。《靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》^[11]推荐局部治疗联合系统治疗可作为uHCC患者的治疗选择之一。其中,

局部消融联合系统治疗已显示协同抗肿瘤潜力。针对不适合介入治疗或介入效果不佳的患者,氩氦刀冷冻消融不仅能毁损肿瘤组织,还可促进肿瘤抗原释放,激活抗肿瘤免疫反应,从而为后续治疗创造有利的免疫微环境^[12]。但针对年龄>60岁的uHCC患者,局部联合系统治疗的效果及安全性的临床证据尚显不足^[13]。

本研究旨在评估氩氦刀冷冻消融联合靶向药物与PD-1单抗在年龄>60岁uHCC患者中的安全性及疗效,以期为该人群的个体化综合治疗提供循证医学依据。

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2013年1月—2024年9月中国人民解放军总医院第五医学中心诊治的HCC患者临床资料,根据《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》^[6],经影像学[增强计算机体层成像(computed tomography, CT)/磁共振成像]或病理学活体组织检查确诊为HCC。纳入标准:(1)年龄>60岁;(2)经巴塞罗那临床肝癌(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期系统确定为B或C期;(3)经多学科团队会诊,由于肿瘤的数量、大小、位置,和/或难以耐受手术的基础疾病,肿瘤被确定为不可切除,并且患者经过介入治疗效

果欠佳,或者不适合介入治疗;(4)蔡尔德-皮尤分级(Child-Pugh分级)为A或B级(评分 ≤ 7 分);(5)美国东部肿瘤协作组体力状况(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)评分为0~1分;(6)根据实体瘤疗效评估标准1.1版(response evaluation criteria in solid tumors version 1.1, RECIST 1.1)及改良的实体瘤疗效评估标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST),至少有1处可测量的肝内病灶。排除标准:(1)肝转移瘤及胆管细胞癌;(2)靶向药物治疗<1个月;(3)PD-1单抗治疗<3次;(4)有严重的合并症,包括严重的心脏、肺、肾或凝血功能障碍,以及其他不可控制的慢性疾病和精神病患者、人类免疫缺陷病毒感染患者;(5)临床资料不全或失访者。

1.2 分组情况 经多学科团队会诊,根据患者的具体病情、体能状态、患者意愿与经济情况、药物可及性等因素决定采用氩氦刀冷冻消融联合靶向药物治疗(二联组)或氩氦刀冷冻消融联合靶向药物及PD-1单抗治疗(三联组)。

1.3 观察指标 收集患者人口学特征(性别、年龄等)、病灶特征(大小、数量、部位、转移、血管侵犯和分期)、治疗情况(入组前治疗情况、氩氦刀治疗次数、靶向药物名称及治疗时长、PD-1单抗药物名称、治疗周期及肿瘤进展后的治疗情况等)、实验室检查(肝功能、血常规和甲胎蛋白等)。

1.4 氩氦刀治疗方法 采用美国Endocare氩氦刀冷冻治疗系统,在CT引导下使用冷冻探头进行双重冷冻-解冻循环。冷冻探针的位置、数量和大小根据“2对1”原则确定^[14],以确保低温探头置于距肿瘤边缘1 cm以内,探头之间的间隔不超过2 cm。双重冻结-解冻周期包括20 min冻结、10 min解冻和15 min冻结。冷冻探头温度于1 min内降低至 $(-165 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ 。实时超声监测消融过程,以避免消融延伸至周围关键结构。循环结束后,取出冷冻探头和止血明胶海绵(强生公司)。将止血明胶海绵塞入鞘中,填塞止血,随后取出鞘管。氩氦刀治疗频次和间隔时间由治疗组专家根据患者肿瘤特征、病情、治疗意愿等综合决定。

1.5 治疗药物 本研究涉及的靶向药物包括仑伐替尼、索拉非尼、多纳非尼、瑞戈非尼、贝伐珠单抗。根据药物说明书给予相应剂量,并按照推荐频率给药。PD-1单抗免疫药物使用周期为每3周1次,根据药物说明书决定用药剂量。通常在氩氦刀冷冻消融术后7天内给予靶向药物和/或PD-1单抗药物治疗,若氩氦刀冷冻消融治疗

后出现严重不良事件,则待患者恢复后给予靶向药物和/或PD-1单抗治疗。对于出现1~2级药物相关不良事件的患者,酌情进行药物减量;对于3级及以上的药物相关不良事件,须予以停药,待患者症状改善后再次评估是否继续使用原药物。若经过治疗组专家评估,患者出现不能耐受的不良反应或者肿瘤发生进展,则停用目前治疗方案。

1.6 疗效评价指标 主要观察结局包括倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)后队列的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS);次要观察结局包括短期肿瘤消融效果、复发情况和不良事件发生率。PFS定义为从首次氩氦刀治疗日期至疾病进展、死亡或末次随访日期。OS定义为从首次氩氦刀治疗日期至因任何原因死亡或末次随访日期。根据mRECIST及RECIST 1.1,评估肿瘤的消融效果,评价指标包括肿瘤完全反应(complete response, CR)、部分反应(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)、客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)。ORR定义为CR与PR之和;DCR定义为CR、PR和SD的总和。

1.7 安全性评价指标 药物治疗相关不良事件(包括靶向药物和PD-1单抗的全身性毒性)根据美国卫生和公共服务部的不良事件常用术语标准5.0版进行分级^[15]。氩氦刀冷冻消融术相关操作并发症(如出血、气胸和胸腔积液等)使用外科手术并发症的Clavien-Dindo分级系统进行评价^[16],以标准化其严重程度。

1.8 随访策略 随访时间截至2025年4月30日。通过住院、门诊复查或电话对患者进行定期随访。随访内容包括生存状态、影像学检查、实验室检查、用药情况、不良反应情况和后续治疗情况等,其中后续治疗是指进行二联或三联方案后病情再次进展患者采用的治疗方案。在氩氦刀冷冻消融术后1个月进行复查以评价消融效果,靶向药物和PD-1单抗通常为治疗后每2~3个月进行1次随访评估。

1.9 统计学方法 采用R 4.4.1软件进行数据统计分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线(PFS和OS),并运用Log-rank检验进行组间比较。应用Cox比例风险回归模型分析PFS和OS的独立影响因素。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因

素分析。通过PSM消除潜在混杂变量的差异,采用Logistic回归计算倾向得分,并根据倾向得分对个体进行1:1匹配,卡钳值设为0.2,匹配变量包括年龄、性别、体重指数、有无糖尿病病史、有无乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染、肝功能血清学指标、甲胎蛋白水平、Child-Pugh分级、ECOG PS评分、BCLC分期以及既往是否有局部治疗。标准化均数差(standard mean difference, SMD)定义为组间差异除以标准差,在评估协变量平衡时,预先将SMD阈值设定为<0.2(通常认为SMD<0.25代表协变量较为平衡)^[17]。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料特征 根据纳排标准,研究选取124例符

合条件的uHCC患者,其中二联组67例,三联组57例。经PSM后,共纳入114例患者,每组各57例,其中年龄≥70岁者30例(26.3%),男87例(76.3%),乙型肝炎病毒感染者94例(82.5%),病毒性肝炎患者均接受抗病毒治疗;Child-Pugh A级103例(90.4%),BCLC C期78例(68.4%),多数为多发肿瘤(77.2%, 88/114),63例(55.3%)伴有血管侵犯。PSM后,两组患者基线特征差异均无统计学意义(P值均>0.05)(表1)。

2.2 肿瘤消融效果评价 经PSM后,二联组和三联组患者氩氦刀冷冻消融中位次数均为1次,两组氩氦刀次数[1.00(1.00~2.00)次 vs 1.00(1.00~2.00)次, P=0.472]和靶向药物使用时间[8.50(5.70~11.10)个月 vs 9.80(6.40~14.00)个月, P=0.132]差异无统计学意义;三联组PD-1单

表1 PSM前后基线特征
Table 1 Clinical features before and after PSM

指标	PSM前			PSM后		
	二联组 (n=67)	三联组 (n=57)	P值 SMD	二联组 (n=57)	三联组 (n=57)	P值 SMD
年龄[例(%)]			0.525 0.152			0.832 0.080
60~70岁	46(68.7)	43(75.4)		41(71.9)	43(75.4)	
≥70岁	21(31.3)	14(24.6)		16(28.1)	14(24.6)	
男[例(%)]	52(77.6)	44(77.2)	>0.05 0.010	43(75.4)	44(77.2)	>0.05 0.041
BMI(kg/m ²)	24.0(22.2~26.4)	23.4(21.7~25.6)	0.342 0.156	23.6(21.5~26.6)	23.4(21.7~25.6)	0.575 0.098
糖尿病[例(%)]	8(11.9)	7(12.3)	>0.05 0.010	7(12.3)	7(12.3)	>0.05 <0.001
病因[例(%)]			0.025 0.479			>0.05 0.086
病毒性肝炎	55(82.1)	55(96.5)		54(94.7)	55(96.5)	
其他	12(17.9)	2(3.5)		3(5.3)	2(3.5)	
TBil(μmol/L)	17.4(11.9~24.5)	15.0(11.9~20.9)	0.492 0.187	17.4(11.5~21.7)	15.0(11.9~20.9)	0.624 0.161
ALT(U/L)	35.0(19.5~131.5)	39.0(22.0~111.0)	0.731 0.049	36.0(20.0~118.0)	39.0(22.0~111.0)	0.894 0.075
AST(U/L)	45.0(29.5~112.0)	37.0(28.0~67.0)	0.217 0.104	46.0(29.0~116.0)	37.0(28.0~67.0)	0.232 0.137
PLT(×10 ⁹ /L)	120.0(86.5~144.0)	114.0(79.0~140.0)	0.521 0.107	119.0(83.0~140.0)	114.0(79.0~140.0)	0.861 0.014
AFP≥400 ng/mL[例(%)]	23(34.3)	16(28.1)	0.580 0.135	21(36.8)	16(28.1)	0.424 0.188
Child-Pugh分级[例(%)]			>0.05 0.053			>0.05 0.059
A级	61(91.0)	51(89.5)		52(91.2)	51(89.5)	
B级	6(9.0)	6(10.5)		5(8.8)	6(10.5)	
ECOG PS评分[例(%)]			0.599 0.128			0.453 0.176
0分	36(53.7)	27(47.4)		32(56.1)	27(47.4)	
1分	31(46.3)	30(52.6)		25(43.9)	30(52.6)	
BCLC C期[例(%)]	46(68.7)	39(68.4)	>0.05 0.005	39(68.4)	39(68.4)	>0.05 <0.001
肿瘤多发[例(%)]	49(73.1)	43(75.4)	0.931 0.053	45(78.9)	43(75.4)	0.823 0.084
肿瘤最大直径(cm)	4.4(2.8~7.6)	4.7(3.0~7.6)	0.888 0.029	4.2(2.8~7.4)	4.7(3.0~7.6)	0.764 0.080
肝外转移[例(%)]	17(25.4)	15(26.3)	>0.05 0.022	13(22.8)	15(26.3)	0.828 0.082
血管侵犯[例(%)]	37(55.2)	32(56.1)	>0.05 0.018	31(54.4)	32(56.1)	>0.05 0.035
既往局部治疗[例(%)]	18(26.9)	19(33.3)	0.557 0.141	17(29.8)	19(33.3)	0.840 0.076

注:PSM,倾向性评分匹配;BMI,体重指数;TBil,总胆红素;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;PLT,血小板计数;AFP,甲胎蛋白;Child-Pugh分级,蔡尔德-皮尤分级;ECOG PS,美国东部肿瘤协作组体力状况;BCLC,巴塞罗那临床肝癌。

抗使用周期为10.8(4.8~14.9)个月。由于本研究中纳入患者均为中晚期uHCC,在氩氦刀冷冻消融治疗短期肿瘤消融效果评估中,患者均未能实现根治性消融(完全消融肿瘤且边缘足够)。依据mRECIST评估结果显示,三联组的ORR显著高于二联组(59.6% vs 29.8%, $\chi^2=9.083$, $P=0.003$);两组DCR未见显著差异(87.7% vs 77.2%, $\chi^2=1.516$, $P=0.218$)(表2)。RECIST 1.1评估结果亦显示,三联治疗在提高ORR方面具有优势(50.9% vs 29.8%, $\chi^2=4.410$, $P=0.036$)(表3)。

2.3 后续治疗方案 两组患者HCC复发后接受的治疗方案包括局部治疗和系统药物治疗,其中三联组局部治疗包括介入治疗18例、微波消融8例、射频消融1例和局部放射治疗6例;系统治疗药物包括仑伐替尼3例、多纳非尼4例、瑞戈非尼12例、贝伐珠单抗3例、阿帕替尼1例、安罗替尼1例、信迪利单抗1例及卡瑞利珠单抗2例。两组后续治疗方案相比,差异均无统计学意义(P 值均>0.05)(表4)。

2.4 PFS和OS比较 经PSM后,纳入患者的随访时间为18.8(10.1~31.9)个月,其中三联组39例(68.4%)死亡,二联组51例(89.5%)死亡。三联组中位PFS为9.1个月,中位OS为26.1个月;二联组中位PFS为4.8个月,中

位OS为13.6个月。三联组患者的PFS和OS均显著长于二联组(χ^2 值分别为7.813、14.199, P 值均<0.05)(图1)。

2.5 单因素和多因素Cox回归分析预后影响因素 PSM后多因素Cox分析显示,三联治疗是改善OS[风险比(hazard ratio, HR)=0.32, $P<0.001$]与PFS($HR=0.52$, $P=0.001$)的独立影响因素(表5、6)。此外,靶向药物治疗时长($HR=0.92$, $P<0.001$)、后续局部治疗($HR=0.59$, $P=0.029$)和后续系统药物治疗($HR=0.46$, $P=0.002$)均为OS的保护因素;而甲胎蛋白 ≥ 400 ng/mL($HR=2.35$, $P<0.001$)、Child-Pugh B级($HR=2.12$, $P=0.048$)、有肝外转移($HR=1.97$, $P=0.009$)均为OS的危险因素(表5)。在延长PFS方面,靶向药物治疗时长($HR=0.94$, $P=0.014$)为独立保护因素(表6)。

2.6 亚组分析 为进一步探索PD-1抗体联合治疗的敏感人群,本研究对影响免疫治疗效果的关键指标进行了亚组分析(图2)。结果显示,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) ≤ 5 [$HR=0.51$, 95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI):0.32~0.80, $P=0.004$]、血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) ≤ 100 ($HR=0.51$, 95%CI: 0.28~0.92, $P=0.025$)、Child-Pugh A级($HR=0.59$, 95%CI:0.39~

表2 mRECIST评估肿瘤消融效果
Table 2 Tumor ablation response evaluated with mRECIST

指标	PSM前				PSM后			
	二联组($n=67$)	三联组($n=57$)	χ^2 值	P 值	二联组($n=57$)	三联组($n=57$)	χ^2 值	P 值
CR	0(0.00)	0(0.00)			0(0.00)	0(0.00)		
PR	20(29.9)	34(59.6)	9.945	0.002	17(29.8)	34(59.6)	9.083	0.003
SD	34(50.7)	16(28.1)	5.673	0.017	27(47.4)	16(28.1)	3.734	0.053
PD	13(19.4)	7(12.3)	0.688	0.407	13(22.8)	7(12.3)	1.516	0.218
ORR	20(29.9)	34(59.6)	9.945	0.002	17(29.8)	34(59.6)	9.083	0.003
DCR	54(80.6)	50(87.7)	0.688	0.407	44(77.2)	50(87.7)	1.516	0.218

注:mRECIST,改良的实体瘤疗效评估标准;PSM,倾向性评分匹配;CR,完全反应;PR,部分反应;SD,疾病稳定;PD,疾病进展;ORR,客观缓解率;DCR,疾病控制率。

表3 RECIST 1.1评估肿瘤消融效果
Table 3 Tumor ablation response evaluated with RECIST 1.1

指标	PSM前				PSM后			
	二联组($n=67$)	三联组($n=57$)	χ^2 值	P 值	二联组($n=57$)	三联组($n=57$)	χ^2 值	P 值
CR	0(0.00)	0(0.00)			0(0.00)	0(0.00)		
PR	19(28.4)	29(50.9)	5.668	0.017	17(29.8)	29(50.9)	4.410	0.036
SD	35(52.2)	21(36.8)	2.360	0.125	27(47.4)	21(36.8)	0.900	0.343
PD	13(19.4)	7(12.3)	0.688	0.407	13(22.8)	7(12.3)	1.516	0.218
ORR	19(28.4)	29(50.9)	5.668	0.017	17(29.8)	29(50.9)	4.410	0.036
DCR	54(80.6)	50(87.7)	0.688	0.407	44(77.2)	50(87.7)	1.516	0.218

注:RECIST,实体瘤疗效评估标准;PSM,倾向性评分匹配;CR,完全反应;PR,部分反应;SD,疾病稳定;PD,疾病进展;ORR,客观缓解率;DCR,疾病控制率。

表4 后续治疗方案
Table 4 Subsequent treatment

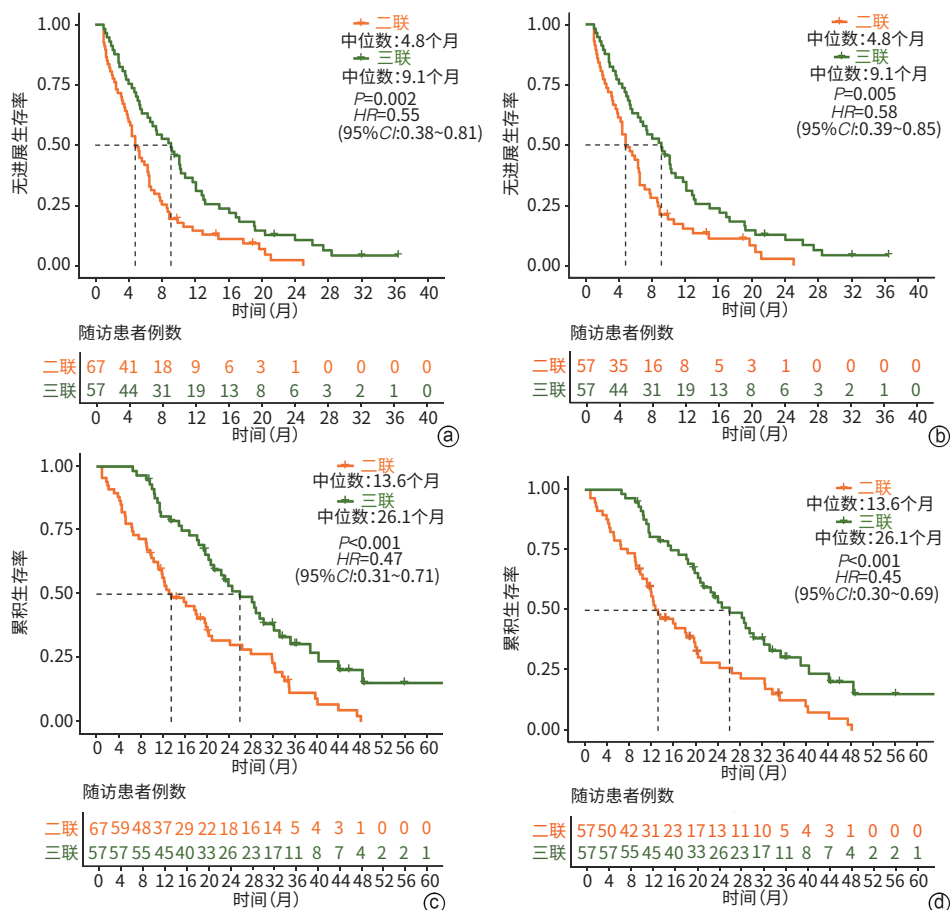
指标	二联组 (n=57)	三联组 (n=57)	χ^2 值	P值
局部治疗[例(%)]			2.366	0.498
介入治疗	19(33.3)	18(31.6)		
微波消融	3(5.3)	8(14.0)		
射频消融	1(1.8)	1(1.8)		
局部放射治疗	4(7.0)	6(10.5)		
系统药物治疗[例(%)]			9.650	0.140
靶向药物				
仑伐替尼	10(17.5)	3(5.3)		
多纳非尼	2(3.5)	4(7.0)		
瑞戈非尼	14(24.6)	12(21.1)		
贝伐珠单抗	0(0.0)	3(5.3)		
阿帕替尼	0(0.0)	1(1.8)		
安罗替尼	0(0.0)	1(1.8)		
免疫药物			3.080	0.214
信迪利单抗	0(0.0)	1(1.8)		
卡瑞利珠单抗	0(0.0)	2(3.5)		

0.88, $P=0.011$)以及白蛋白-胆红素(albumin-bilirubin, ALBI)分级 ≤ 2 级($HR=0.57$, 95%CI: 0.35~0.94, $P=0.027$)的患者接受三联治疗较二联治疗能获得更显著的生存获益(图2)。

2.7 安全性分析 氩氦刀冷冻消融治疗最常见的1~2级不良事件为转氨酶水平升高(98.2%)、发热(68.4%)等,3~4级不良事件最常见的为胸腔积液(14.0%)和出血(1.8%),经对症治疗均可恢复;药物相关1~2级不良事件最常见的为高氨血症(38.6%)、低蛋白血症(37.7%)等,3~4级不良事件最常见的为白细胞减少(11.4%)、血小板减少(10.5%)等。两组间治疗相关不良事件比较,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表7)。两组均未报告死亡相关不良事件。

3 讨论

本研究通过真实世界队列研究评估了氩氦刀冷冻消融联合靶向药物及PD-1单抗(三联方案)对比氩氦刀



注:a, PSM前PFS比较;b, PSM后PFS比较;c, PSM前OS比较;d, PSM后OS比较;PSM,倾向性评分匹配;PFS,无进展生存期;OS,总生存期;
 HR , 风险比;95%CI, 95%置信区间。

图1 两组患者PSM前后PFS与OS比较

Figure 1 Comparison of PFS and OS before and after PSM between the two groups of patients

表5 影响患者OS的单因素及多因素Cox回归分析

Table 5 Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression model analysis of influencing OS

变量	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
治疗方式(三联 vs 二联)	0.45(0.30 ~ 0.69)	<0.001	0.32(0.20 ~ 0.51)	<0.001
年龄(≥ 70 岁 vs <70岁)	1.17(0.74 ~ 1.86)	0.506		
性别(男 vs 女)	0.71(0.44 ~ 1.15)	0.164		
BMI(kg/m ²)	1.02(0.95 ~ 1.09)	0.603		
病因学(病毒性肝炎 vs 其他)	0.76(0.31 ~ 1.88)	0.552		
TBil(μ mol/L)	1.01(0.99 ~ 1.03)	0.178		
ALT(U/L)	1.00(1.00 ~ 1.00)	0.116		
AST(U/L)	1.00(1.00 ~ 1.00)	0.176		
AFP(≥ 400 ng/mL vs <400 ng/mL)	2.09(1.35 ~ 3.25)	<0.001	2.35(1.44 ~ 3.84)	<0.001
PLT($\times 10^9$ /L)	1.00(1.00 ~ 1.01)	0.358		
Child-Pugh分级(B级 vs A级)	2.13(1.05 ~ 4.33)	0.036	2.12(1.01 ~ 4.45)	0.048
ECOG PS评分(1分 vs 0分)	1.08(0.71 ~ 1.64)	0.717		
肿瘤个数(多发 vs 单发)	1.13(0.70 ~ 1.84)	0.602		
肿瘤最大直径(cm)	1.09(1.02 ~ 1.16)	0.007	1.02(0.95 ~ 1.09)	0.648
肝外转移(有 vs 无)	1.65(1.04 ~ 2.62)	0.034	1.97(1.18 ~ 3.28)	0.009
血管侵犯(有 vs 无)	1.29(0.84 ~ 1.96)	0.242		
BCLC分期(C期 vs B期)	1.45(0.91 ~ 2.33)	0.120		
既往局部治疗(有 vs 无)	0.77(0.49 ~ 1.23)	0.272		
冷冻消融次数(≥ 2 次 vs 1次)	1.04(0.68 ~ 1.58)	0.857		
靶向药物治疗时长(月)	0.92(0.88 ~ 0.96)	<0.001	0.92(0.89 ~ 0.96)	<0.001
后续局部治疗(有 vs 无)	0.50(0.32 ~ 0.77)	0.002	0.59(0.37 ~ 0.95)	0.029
后续系统药物治疗(有 vs 无)	0.64(0.42 ~ 0.97)	0.037	0.46(0.29 ~ 0.75)	0.002

注:OS,总生存期;BMI,体重指数;TBil,总胆红素;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;AFP,甲胎蛋白;PLT,血小板计数;Child-Pugh分级,蔡尔德-皮尤分级;ECOG PS,美国东部肿瘤协作组体力状况;BCLC,巴塞罗那临床肝癌;HR,风险比;95%CI,95%置信区间。

冷冻消融联合靶向药物(二联方案)在年龄>60岁 uHCC 患者中的疗效与安全性。经PSM调整混杂因素后,分析显示,三联治疗组的ORR显著高于二联组,与既往报道的冷冻消融联合靶向或免疫单药、经导管动脉化化疗栓塞术+免疫/靶向队列^[18-19]比较,三联治疗的肿瘤消融效果更好。然而,CR未见显著提升,提示三联方案虽能增强氩氦刀冷冻消融治疗的短期肿瘤消融效果,但其肿瘤根除性和免疫持久性仍存在局限,这与肿瘤异质性及免疫耐受有关^[20-22]。在生存获益方面,三联组的中位PFS及OS均显著延长,表明三联方案在快速控制肿瘤进展方面具有优势。多因素Cox回归分析进一步证实,三联治疗是延长OS和PFS的独立保护因素。同时,多因素Cox回归分析提示靶向药物治疗时长、后续系统药物治疗、后续局部治疗均在延长OS方面具有优势,而甲胎蛋白水平高、肝功能差、存在肝外转移均为影响预后的独立危险因素,与既往研究相符^[23],考虑到本研究人群为高龄、多数伴病毒性肝炎且部分转移的中晚期HCC患者,该结果更具临床价值。

三联治疗既可提升局部治疗强度,又能激发系统抗肿瘤效应。与既往冷冻消融联合介入、单一靶向或免疫药物研究相比^[24-26],三联治疗方案在调控肿瘤微环境和激发全身免疫方面表现出更强潜力,其生物学基础在于,氩氦刀冷冻消融释放天然构象肿瘤抗原,并通过上调钙网蛋白、高迁移率族蛋白B1等损伤相关分子模式,诱导免疫原性细胞死亡,促进树突状细胞活化,激活机体抗肿瘤免疫应答,为后续免疫治疗提供基础^[27]。而靶向药物一方面实现血管正常化,另一方面抑制M2样巨噬细胞和髓源性抑制细胞募集,促进CD8⁺T细胞增殖浸润,延长冷冻消融后短暂抗肿瘤免疫应答^[28-29]。在此基础上,PD-1抗体通过阻断PD-1/PD-L1轴,逆转肿瘤特异性CD8⁺T细胞的失应答状态,扩增效应记忆T细胞并维持其杀伤活性,协同冷冻消融增强局部残留病灶及远处未消融病灶的抗肿瘤免疫应答,从而实现协同抗肿瘤作用^[27]。

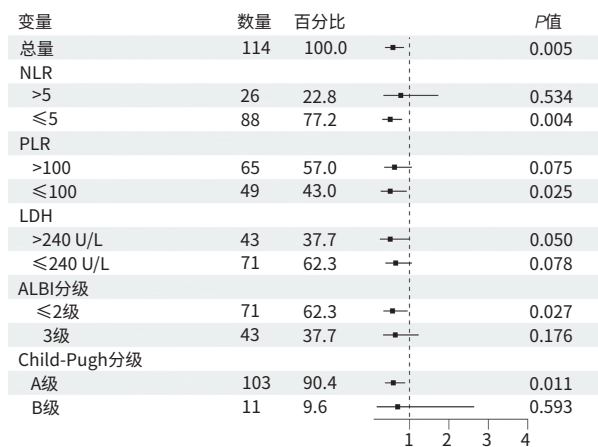
此外,本研究亚组分析结果显示,基线炎症水平低及肝功能较好的患者接受三联治疗可获得更显著的生存获益,这与免疫治疗在HCC中的作用机制密切相关。

表6 影响患者PFS的单因素及多因素Cox回归分析

Table 6 Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression model analysis of influencing PFS

变量	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
治疗方式(三联 vs 二联)	0.58(0.39 ~ 0.85)	0.005	0.52(0.35 ~ 0.78)	0.001
年龄(≥ 70 岁 vs < 70 岁)	0.70(0.45 ~ 1.08)	0.108		
性别(男 vs 女)	0.83(0.53 ~ 1.29)	0.410		
BMI(kg/m^2)	1.01(0.96 ~ 1.08)	0.567		
病因学(病毒性肝炎 vs 其他)	0.81(0.33 ~ 1.99)	0.640		
TBil($\mu\text{mol}/\text{L}$)	1.00(0.98 ~ 1.01)	0.690		
ALT(U/L)	1.00(1.00 ~ 1.00)	0.122		
AST(U/L)	1.00(1.00 ~ 1.00)	0.168		
AFP(≥ 400 ng/mL vs < 400 ng/mL)	1.40(0.93 ~ 2.10)	0.103		
PLT($\times 10^9/\text{L}$)	1.00(1.00 ~ 1.00)	0.822		
Child-Pugh分级(B级 vs A级)	1.03(0.53 ~ 1.98)	0.937		
ECOG PS评分(1分 vs 0分)	1.05(0.72 ~ 1.53)	0.812		
肿瘤个数(多发 vs 单发)	1.22(0.78 ~ 1.90)	0.384		
肿瘤最大直径(cm)	1.03(0.98 ~ 1.09)	0.278		
肝外转移(有 vs 无)	1.35(0.88 ~ 2.08)	0.173		
血管侵犯(有 vs 无)	1.41(0.95 ~ 2.09)	0.089	0.76(0.42 ~ 1.37)	0.361
BCLC分期(C期 vs B期)	1.82(1.19 ~ 2.79)	0.006	1.88(0.91 ~ 3.87)	0.088
既往局部治疗(有 vs 无)	0.56(0.37 ~ 0.84)	0.006	0.66(0.39 ~ 1.10)	0.110
冷冻消融次数(≥ 2 次 vs 1次)	1.28(0.86 ~ 1.90)	0.216		
靶向药物治疗时长(月)	0.95(0.91 ~ 0.99)	0.009	0.94(0.90 ~ 0.99)	0.014
后续局部治疗(有 vs 无)	0.90(0.61 ~ 1.34)	0.606		
后续系统药物治疗(有 vs 无)	0.67(0.45 ~ 0.98)	0.038	0.77(0.50 ~ 1.17)	0.213

注:PFS,无进展生存期;BMI,体重指数;TBil,总胆红素;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;AFP,甲胎蛋白;PLT,血小板计数;Child-Pugh分级,蔡尔德-皮尤分级;ECOG PS,美国东部肿瘤协作组体力状况;BCLC,巴塞罗那临床肝癌;HR,风险比;95%CI,95%置信区间。



注:NLR,中性粒细胞与淋巴细胞比值;PLR,血小板与淋巴细胞比值;LDH,乳酸脱氢酶;ALBI分级,白蛋白-胆红素分级;Child-Pugh分级,蔡尔德-皮尤分级。

图2 亚组分析

Figure 2 Subgroup analysis

NLR和PLR作为外周血炎症指标,能够反映机体炎症状态及免疫微环境^[30-31]。而ALBI分级 ≤ 2 级和Child-Pugh A级的患者肝功能储备较好,能更好地耐受三联治疗。

安全性分析显示,两种治疗方案的不良事件发生率无显著差异,二联组不良事件多为轻中度且易于管理,三联组的不良事件谱与既往报道一致^[32-33],表明三联治疗在年龄 > 60 岁uHCC患者中具有良好的耐受性和可行性。

本研究存在一些局限性。首先,为单中心回顾性研究,尽管采用PSM以减少基线特征偏倚,但无法完全避免选择偏倚和未测量混杂因素。其次,患者来源于单中心的研究队列,本院患者主要来自中国北方地区,以乙型肝炎病毒感染为主,因此,种族、地区及病因构成限制了结果的推广性。最后,尽管对患者的治疗进行了统一和标准化管理,但个体差异导致的药物剂量调整和冷冻消融率变化,可能对结果造成潜在影响。

综上所述,对于年龄 > 60 岁的uHCC患者,氩氦刀冷冻消融联合靶向药物及PD-1单抗三联治疗可显著提高ORR,延长PFS及OS,且安全性可控。本研究为优化该人群治疗策略提供了真实世界证据,未来需开展前瞻性、大样本、多中心的随机对照临床试验,以进一步验证本研究结论。

表7 治疗相关不良事件
Table 7 Treatment-related adverse reactions

不良事件	1~2级			3~4级		
	二联组(n=57)	三联组(n=57)	P值	二联组(n=57)	三联组(n=57)	P值
氩氦刀冷冻消融相关						
转氨酶水平升高	57(100.0)	55(96.5)	0.476	0(0.0)	0(0.0)	
发热	39(68.4)	39(68.4)	>0.05	0(0.0)	0(0.0)	
胆红素升高	33(57.9)	25(43.9)	0.190	0(0.0)	0(0.0)	
胸腔积液	29(50.9)	28(49.1)	>0.05	10(17.5)	6(10.5)	0.419
疼痛	25(43.9)	32(56.1)	0.261	0(0.0)	0(0.0)	
血小板减少	28(49.1)	23(40.4)	0.451	0(0.0)	0(0.0)	
低蛋白血症	29(50.9)	20(35.1)	0.130	0(0.0)	0(0.0)	
感染	23(40.4)	20(35.1)	0.699	0(0.0)	0(0.0)	
恶心呕吐	14(24.6)	25(43.9)	0.051	0(0.0)	0(0.0)	
低钾血症	12(21.1)	19(33.3)	0.207	0(0.0)	0(0.0)	
出血	2(3.5)	0(0.0)	0.476	2(3.5)	0(0.0)	0.476
靶向或免疫系统药物相关						
高氨血症	18(31.6)	26(45.6)	0.178	2(3.5)	0(0.0)	0.476
低蛋白血症	18(31.6)	25(43.9)	0.246	0(0.0)	0(0.0)	
贫血	17(29.8)	25(43.9)	0.174	3(5.3)	3(5.3)	>0.05
蛋白尿	12(21.1)	15(26.3)	0.660	2(3.5)	2(3.5)	>0.05
血小板减少	9(15.8)	18(31.6)	0.078	4(7.0)	8(14.0)	0.205
白细胞减少	9(15.8)	13(22.8)	0.476	3(5.3)	10(17.5)	0.154
胆红素升高	12(21.1)	9(15.8)	0.629	1(1.8)	2(3.5)	>0.05
高血压	9(15.8)	11(19.3)	0.805	4(7.0)	4(7.0)	>0.05
乏力	10(17.5)	3(5.3)	0.077	3(5.3)	2(3.5)	>0.05
腹泻	9(15.8)	4(7.0)	0.239	2(3.5)	2(3.5)	>0.05
手足综合征	3(5.3)	8(14.0)	0.205	2(3.5)	1(1.8)	>0.05
食欲下降	5(8.8)	2(3.5)	0.435	3(5.3)	1(1.8)	0.611

伦理学声明: 本研究方案于2024年8月2日经由中国人民解放军总医院第五医学中心伦理审查小组审批, 批号: KY-2024-8-120-1。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 弓树娟负责研究数据的获取分析、解释过程以及论文起草; 常秀娟、纪冬、陈艳、何权威负责修改文章内容; 刘妍提供数据支持; 杨永平设计研究思路。

参考文献:

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA A Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] CAO W, CHEN HD, YU YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J, 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.

[3] JU W, ZHENG RS, ZHANG SW, et al. Cancer statistics in Chinese older people, 2022: Current burden, time trends, and comparisons

with the US, Japan, and the Republic of Korea[J]. Sci China Life Sci, 2023, 66(5): 1079-1091. DOI: 10.1007/s11427-022-2218-x.

[4] SEKIGUCHI S, TSUCHIYA K, YASUI Y, et al. Clinical usefulness of geriatric assessment in elderly patients with unresectable hepatocellular carcinoma receiving sorafenib or lenvatinib therapy[J]. Cancer Rep, 2022, 5(11): e1613. DOI: 10.1002/cnr2.1613.

[5] MAC EOCHAGAIN C, POWER R, SAM C, et al. Inclusion, characteristics, and reporting of older adults in FDA registration studies of immunotherapy, 2018-2022[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(8): e009258. DOI: 10.1136/jitc-2024-009258.

[6] National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.

中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.

[7] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.

[8] FINN RS, QIN SK, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.

[9] TAMAI Y, FUJIWARA N, TANAKA T, et al. Combination therapy of immune checkpoint inhibitors with locoregional therapy for hepato-

- cellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(20): 5072. DOI: 10.3390/cancers15205072.
- [10] CAI JQ, ZHAO H, CHEN X. A new pattern of comprehensive treatment for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Dig Surg*, 2024, 23(2): 204-208. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231208-00243. 蔡建强, 赵宏, 陈晓. 肝癌综合治疗新格局[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(2): 204-208. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231208-00243.
- [11] Liver Oncology Branch, China Association for the Promotion of International Exchange in Healthcare; Immunology Branch, China Association for the Promotion of International Exchange in Healthcare; Cooperative Group for Chinese Expert Consensus on Targeted Immunotherapy Combined with Local Therapy for Advanced Hepatocellular Cancer. Chinese expert consensus on targeted immunotherapy combined with local therapy for advanced hepatocellular cancer[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(12): 2782-2792. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.12.006. 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会, 中国医疗保健国际交流促进会免疫学分会, 《靶免联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》协作组. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.12.006.
- [12] DEN BROK MHMG, SUTMULLER RPM, NIERKENS S, et al. Efficient loading of dendritic cells following cryo and radiofrequency ablation in combination with immune modulation induces anti-tumour immunity[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(7): 896-905. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603341.
- [13] LIU T, CHANG XJ, HE QW, et al. Efficacy and safety of cryoablation combined with lenvatinib and anti-PD-1 monoclonal antibody in treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(3): 539-549. DOI: 10.12449/JCH240317. 刘腾, 常秀娟, 何权威, 等. 冷冻消融联合仑伐替尼和程序性死亡受体1单抗治疗不可切除肝细胞癌的效果及安全性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(3): 539-549. DOI: 10.12449/JCH240317.
- [14] WANG H, LITTRUP PJ, DUAN Y, et al. Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: Initial experience with more than 200 procedures[J]. *Radiology*, 2005, 235(1): 289-298. DOI: 10.1148/radiol.2351030747.
- [15] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1): 90-92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
- [16] CLAVIEN PA, BARKUN J, DE OLIVEIRA ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(2): 187-196. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- [17] HARDER VS, STUART EA, ANTHONY JC. Propensity score techniques and the assessment of measured covariate balance to test causal associations in psychological research[J]. *Psychol Methods*, 2010, 15(3): 234-249. DOI: 10.1037/a0019623.
- [18] ZHANG JX, CHEN P, LIU S, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization and immune checkpoint inhibition with camrelizumab for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9: 265-272. DOI: 10.2147/JHC.S358658.
- [19] LIU WB, XIE ZG, SHEN KF, et al. Analysis of the safety and effectiveness of TACE combined with targeted immunotherapy in the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2023, 40(9): 251. DOI: 10.1007/s12032-023-02082-x.
- [20] LIM M, ESPINOZA M, HUANG YH, et al. Complete response to immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(2): e2461735. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.61735.
- [21] CHEN KN, SHUEN TWH, CHOW PKH. The association between tumour heterogeneity and immune evasion mechanisms in hepatocellular carcinoma and its clinical implications[J]. *Br J Cancer*, 2024, 131(3): 420-429. DOI: 10.1038/s41416-024-02684-w.
- [22] TONG J, TAN YC, OUYANG WW, et al. Targeting immune checkpoints in hepatocellular carcinoma therapy: Toward combination strategies with curative potential[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025, 14(1): 65. DOI: 10.1186/s40164-025-00636-5.
- [23] EHLING J, TACKE F. Role of chemokine pathways in hepatobiliary cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(2): 173-183. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.017.
- [24] WEI JL, CUI W, FAN WZ, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: Transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation vs. combined with cryoablation[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1285. DOI: 10.3389/fonc.2020.01285.
- [25] CHEN ZN, MENG LL, ZHANG J, et al. Progress in the cryoablation and cryoimmunotherapy for tumor[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1094009. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1094009.
- [26] TAN HT, JIANG YQ, SHEN LJ, et al. Cryoablation-induced neutrophil Ca^{2+} elevation and NET formation exacerbate immune escape in colorectal cancer liver metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 319. DOI: 10.1186/s13046-024-03244-z.
- [27] QIAN L, XIE L, ZHU Y, et al. Potent induction of antitumor immunity by combining cryo-thermal ablation with immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2024, 44(3): 723-737. DOI: 10.1111/liv.15817.
- [28] RAHMA OE, HODI FS. The intersection between tumor angiogenesis and immune suppression[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18): 5449-5457. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1543.
- [29] SHIGETA K, DATTA M, HATO T, et al. Dual programmed death receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade promotes vascular normalization and enhances antitumor immune responses in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1247-1261. DOI: 10.1002/hep.30889.
- [30] FELISMINO T, MARTINS L, BARROSO M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a predictive biomarker in advanced hepatocellular carcinoma treated with first-line immunotherapy[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2025, 56(1): 175. DOI: 10.1007/s12029-025-01299-5.
- [31] ROCCO A, SGAMATO C, PELIZZARO F, et al. Systemic inflammatory response markers improve the discrimination for prognostic model in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2025, 19(4): 915-928. DOI: 10.1007/s12072-025-10806-6.
- [32] IMAI K, TAKAI K, AIBA M, et al. Adverse events in targeted therapy for unresectable hepatocellular carcinoma predict clinical outcomes[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(18): 3150. DOI: 10.3390/cancers16183150.
- [33] ZHANG Y, WANG M, CHEN Q, et al. Adverse events of immune checkpoint inhibitor-based therapies for unresectable hepatocellular carcinoma in prospective clinical trials: A systematic review and meta-analysis[J]. *Liver Cancer*, 2022, 12(6): 521-538. DOI: 10.1159/000528698.

收稿日期: 2025-10-19; 录用日期: 2025-12-10

本文编辑: 葛俊

引证本文: GONG SJ, CHANG XJ, LIU Y, et al. Safety and efficacy of argon-helium cryoablation combined with targeted therapy and anti-programmed death-1 monoclonal antibody in treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma aged 60 years or older[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(3): 629-638.

弓树娟, 常秀娟, 刘妍, 等. 氩氦刀冷冻消融联合靶向药物和程序性死亡受体1单抗治疗年龄 ≥ 60 岁不可切除肝细胞癌患者的效果及安全性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(3): 629-638.