

局部消融联合免疫疗法在中晚期肝癌中的临床疗效与挑战

陈嘉诚 张松男 (通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

【摘要】 肝细胞癌 (HCC) 是全球常见的恶性肿瘤之一, 尤其在中晚期阶段, 治疗选择有限, 预后较差。近年来, 局部消融联合免疫疗法作为一种创新治疗模式, 显示出令人鼓舞的临床效果。本综述系统分析了局部消融与免疫治疗的协同作用机制, 总结了联合疗法在中晚期肝癌中的临床疗效, 包括完全缓解率和生存率数据。同时, 探讨了当前面临的挑战, 如患者选择标准、不良反应管理、治疗技术标准化等关键问题, 并对未来研究方向提出展望。临床实践表明, 这种联合策略能显著改善肿瘤完全控制率, 为中晚期肝癌患者提供了新的治疗希望。

【关键词】 肝细胞癌; 局部消融; 免疫疗法; 联合治疗; 临床疗效; 挑战

Clinical efficacy and challenges of local ablation combined with immunotherapy in advanced liver cancer

Chen Jiacheng Zhang Songnan (corresponding author)

(Yanbian University Affiliated Hospital Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the common malignant tumors worldwide, especially in the middle and late stages, with limited treatment options and poor prognosis. In recent years, local ablation combined with immunotherapy has shown encouraging clinical effects as an innovative treatment model. This review systematically analyzed the synergistic mechanism of local ablation and immunotherapy, and summarized the clinical efficacy of combination therapy in advanced liver cancer, including complete remission rate and survival rate data. At the same time, the current challenges faced, such as patient selection criteria, adverse reaction management, and standardization of treatment techniques, were discussed, and prospects for future research directions were proposed. Clinical practice has shown that this combined strategy can significantly improve the complete tumor control rate, providing new treatment hope for patients with advanced liver cancer.

[Key words] hepatocellular carcinoma; Local ablation; immunotherapy; Combination therapy; Clinical efficacy; challenge

1 引言

肝癌是全球范围内常见的恶性肿瘤, 其中肝细胞癌 (HCC) 占原发性肝癌的 75%–85%。中晚期肝癌患者在确诊时大多已失去手术机会, 传统治疗方法效果有限, 5 年生存率仅约 18%。这一严峻现状促使医学界不断探索新的治疗策略。

近年来, 免疫检查点抑制剂 (ICIs) 如抗 PD-1/PD-L1 抗体在晚期 HCC 治疗中展现出显著成效。然而, 单药免疫治疗的总体响应率有限, 促使研究者探索联合治疗策略。与此同时, 局部消融技术 (包括射频消融、微波消融、冷冻消融等) 作为 HCC 的重要治疗手段, 不仅能够直接摧毁肿瘤组织, 还能通过暴露肿瘤抗原、改变肿瘤微环境来激发机体抗肿瘤免疫反应。这一发现为局部消融与免疫治疗的联合应用提供了理论依据。

局部消融联合免疫疗法的核心理念在于利用消融技术释放大量肿瘤相关抗原, 破坏免疫抑制微环境, 进而增强免疫治疗药物的激活作用, 产生协同抗肿瘤效果。随着临床研究不断深入, 这一联合策略已成为中晚期肝癌治疗的新方

向, 有望显著改善患者预后。本文旨在综述局部消融联合免疫疗法在中晚期肝癌中的临床疗效、作用机制、当前面临的挑战及未来发展方向。

2 局部消融与免疫疗法的协同机制

2.1 消融疗法对抗肿瘤免疫的激活作用

局部消融技术是通过物理或化学方法直接破坏肿瘤组织的治疗手段, 主要包括射频消融 (RFA)、微波消融 (MWA)、冷冻消融 (cryoablation) 和高强度聚焦超声 (HIFU) 等。传统观念认为, 消融只是一种局部治疗手段, 但近年研究发现, 消融治疗具有显著的系统性免疫效应。

消融疗法能够通过多种机制激活抗肿瘤免疫反应: (1) 肿瘤抗原释放: 消融导致肿瘤细胞坏死和凋亡, 释放大量肿瘤相关抗原 (TAAs) 和危险相关分子模式 (DAMPs), 被树突状细胞 (DCs) 等抗原呈递细胞捕获, 进而激活初始 T 细胞; (2) 免疫细胞浸润: 消融后局部炎症反应促使多种免疫细胞 (如 CD8+ T 细胞、NK 细胞) 浸润至肿瘤区域, 增强肿瘤微环境的免疫活性; (3) 细胞因子表达变化: 消融可调

节白细胞介素 (IL)、干扰素 (IFN) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 等多种细胞因子的表达, 进一步激活全身免疫系统。

值得注意的是, 不同消融方式对免疫系统的影响存在差异。研究表明, 射频消融能够促进肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs) 的活化和增殖, 增强免疫识别。而冷冻消融则可能通过保留抗原结构, 诱导更强的免疫反应, 这种现象被称为“冷冻免疫”效应。

2.2 免疫疗法的作用机制

肝癌免疫治疗主要依赖于免疫检查点抑制剂 (ICIs), 包括抗 PD-1/PD-L1、抗 CTLA-4 抗体等。在正常情况下, 免疫检查点通路可防止 T 细胞过度激活, 维持免疫耐受, 但肿瘤细胞利用这一机制, 过度表达免疫检查点分子, 抑制 T 细胞功能, 导致肿瘤免疫逃逸。

ICIs 通过阻断抑制性信号通路, 恢复 T 细胞的抗肿瘤活性。然而, 肝癌作为一种“冷肿瘤”, 通常具有较低的免疫原性和较少的 T 细胞浸润, 使得单药免疫治疗响应率有限。这正是需要联合局部消融治疗的关键原因——将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”, 从而增强免疫治疗的效果。

2.3 协同增效的免疫机制

局部消融与免疫治疗的联合能够产生显著的协同效应, 其主要机制包括: (1) 增加抗原暴露: 消融导致肿瘤细胞大量死亡, 释放出丰富的肿瘤抗原, 为免疫系统提供更广泛的识别靶点; (2) 改变肿瘤微环境: 消融破坏肿瘤的物理屏障和免疫抑制环境, 促进 T 细胞浸润和功能发挥; (3) 解除免疫抑制: 免疫检查点抑制剂阻断抑制性信号, 与消融诱导的免疫激活形成正反馈循环。

这种协同效应在临床前研究和临床观察中得到了证实。研究发现, 联合治疗后患者外周血中 CD8+ T 细胞比例增加, PD-1 表达下调, 且 T 细胞受体多样性增加, 表明免疫系统被广泛激活。

3 局部消融联合免疫疗法在中晚期肝癌的临床疗效

3.1 临床研究数据

近年来, 多项临床研究证实了局部消融联合免疫疗法在中晚期肝癌中的显著疗效。一项由香港大学陈智仁教授和蒋子樑医生领导的研究团队进行的研究尤为引人注目。该研究纳入 63 名原本无法手术的中晚期肝癌患者, 这些患者的肿瘤大小中位数达 10 厘米, 且 60.3% 存在大血管侵犯。所有患者接受 LRT-IO 疗法 (局部治疗和免疫治疗联合疗法), 包括立体定向放射治疗 (SBRT)、肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 和后续的免疫治疗。

研究结果令人振奋: 46% (29 名) 的患者癌症达到完全控制, 无需手术干预。更重要的是, 达到完全控制的患者三

年整体存活率高达 75.5%, 而未达到完全控制的患者仅为 28.1%。在中位随访时间接近三年的观察中, 达到完全控制的患者中有三分之二在数据截止时仍无癌症复发。这一数据表明, 联合疗法不仅能够有效控制肿瘤, 还能实现长期生存获益。

另一项研究聚焦于消融联合免疫检查点抑制剂的治疗方案, 结果显示总体缓解率提高至 30%-35%, 远高于历史对照。值得注意的是, 有部分患者甚至在联合治疗后转化为可手术切除的状态, 实现了治疗策略的根本转变。

3.2 不同联合模式的比较

局部消融联合免疫治疗存在多种模式, 根据不同消融技术和免疫治疗方案的选择, 疗效也存在差异。TACE 联合免疫治疗是研究较为广泛的模式之一。TACE 通过阻断肿瘤血供并局部化疗诱导肿瘤坏死, 同时改变肿瘤微环境, 增强 PD-L1 表达, 从而提高对免疫治疗的反应。

立体定向放射治疗 (SBRT) 联合免疫治疗也显示出良好效果。SBRT 作为一种精确的高剂量放射治疗, 能够诱发免疫原性细胞死亡, 与免疫治疗产生“远隔效应”——即不仅照射的病灶得到控制, 未照射的转移灶也可能缩小。

相比之下, 热消融 (射频/微波) 联合免疫治疗更适合中小病灶, 且操作相对简便, 但其免疫激活效应可能低于其他方式。不同消融方式的选择应根据肿瘤大小、位置、患者肝功能状况以及医疗中心的经验个体化决定。

3.3 特定人群的获益

对于年长、身体状况不佳或肿瘤位置难以手术切除的患者, 局部消融联合免疫治疗提供了一种可行的替代方案。港大研究表明, 对于这类患者, 在接受 LRT-IO 疗法后采取“观察和等待”策略是可行的。这意味着部分无法耐受手术或病灶位置不佳的患者, 也能通过联合治疗获得长期生存机会。

此外, 对于肿瘤负荷较大的患者 (如肿瘤直径超过 8cm), 联合治疗同样显示出良好效果。研究表明, 无肿瘤血管侵犯和最大病变直径总和 ≤ 8 cm 与完全缓解呈正相关, 但即使肿瘤体积较大的患者, 联合治疗仍能带来显著获益。

4 面临的挑战与局限性

4.1 患者选择与个体化治疗

局部消融联合免疫疗法虽然前景广阔, 但在临床应用中面临诸多挑战。其中, 患者选择是首要问题。目前尚缺乏明确的生物标志物来预测哪些患者能够从联合治疗中获益最大。研究显示, 无肿瘤血管侵犯和最大病变直径总和 ≤ 8 cm 的患者更可能达到完全缓解, 但这些因素仅为基础临床特征, 需要更精确的预测指标。

肿瘤免疫微环境的异质性是另一个重要挑战。肝癌的免疫 landscape 复杂多样,根据免疫细胞浸润特征可分为不同的免疫亚型。例如,研究将肝内胆管癌(ICC)分为四种免疫亚型(I1-I4),其中I1型为“免疫沙漠”型,特征为极少免疫细胞浸润;I2型为免疫原性型;I3型为髓系富集型;I4型为间质型。不同免疫亚型对治疗的反应差异显著,如I2型对免疫检查点抑制剂反应最佳,而其他亚型则效果有限。类似的免疫分型也可能存在于HCC中,影响联合治疗的效果。

4.2 不良反应与安全性管理

联合治疗的另一大挑战是安全性问题。局部消融和免疫治疗均可引起不良反应,两者联合可能增加并发症风险。免疫治疗相关不良反应(irAEs)涉及多个器官系统,包括皮疹、结肠炎、肝炎、肺炎和内分泌疾病等。而局部消融也可能导致疼痛、出血、感染和邻近器官损伤等并发症。

更为复杂的是,联合治疗可能产生独特的不良反应模式。例如,消融后肿瘤组织坏死释放的炎症因子可能增强免疫激活,进而加剧免疫相关不良反应。因此,如何平衡疗效与安全性,建立有效的预防和管理策略,是临床实践中必须面对的问题。《靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》强调,需要对联合治疗的常见不良反应进行多角度、全方位管理。

4.3 技术与治疗序列的优化

治疗方案标准化是联合治疗面临的又一难题。目前,局部消融联合免疫治疗涵盖多种技术组合,如射频消融、微波消融、冷冻消融、TACE、SBRT等与不同免疫检查点抑制剂的组合。最佳联合模式尚未确定,且治疗序列(如消融前还是消融后使用免疫治疗)可能显著影响最终疗效。

临床前研究提示,免疫治疗在消融前应用可能预先激活T细胞,而消融后应用则可能巩固和扩大免疫效应。然而,这一假设需要在临床研究中进一步验证。此外,不同消融技术对免疫系统的激活程度和特性不同,如热消融与

冷消融可能诱导不同的免疫反应,需要更多比较研究来指导技术选择。

4.4 耐药性与复发问题

尽管联合治疗提高了反应率,但耐药性和肿瘤复发仍然是困扰临床医生的难题。港大研究显示,即使在达到完全控制的患者中,仍有34.5%出现复发。虽然其中60%的复发患者适合接受根治性手术治疗,但复发本身表明当前联合方案仍不能完全消除所有肿瘤细胞,特别是癌症干细胞或微转移灶。

耐药机制复杂多样,包括免疫抑制微环境的重构、T细胞耗竭、抗原表达缺失和免疫抑制细胞聚集等。克服耐药性需要更深入地了解肝癌的免疫逃逸机制,并开发针对性的联合策略。

5 结论

局部消融联合免疫疗法代表了中晚期肝癌治疗的重要进展,这种联合策略通过协同抗肿瘤免疫激活,显著提高了治疗反应率和患者生存期。香港大学的研究数据显示,46%的中晚期肝癌患者通过联合治疗实现完全控制,且达到完全控制的患者3年生存率高达75.5%,这在中晚期肝癌的治疗中是一项突破性成就。

然而,这一领域仍面临诸多挑战,包括患者选择、不良反应管理、治疗标准化和耐药性等问题。未来研究需要聚焦于生物标志物开发、治疗方案优化和个体化治疗策略的制定,以最大化联合治疗的临床效益。

随着更多临床证据的积累和治疗策略的完善,局部消融联合免疫疗法有望成为中晚期肝癌的标准治疗选择,为更多患者带来生机。同时,多学科协作和以患者为中心的个体化决策,将是实现最佳治疗效果的关键所在。

参考文献:

- [1]Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 382 (20): 1894-1905.
- [2]Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022; 19 (3): 151-172.
- [3]Habib N, Salman A, Li J, et al. Synergistic effect of radiofrequency ablation and immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Res.* 2023; 11 (4): 420-435.
- [4]中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南专家委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版). *中华肝脏病杂志.* 2024; 32 (3): 201-229.
- [5]陈敏山, 梁惠宏, 谢晓燕, 等. 局部消融联合免疫检查点抑制剂治疗中晚期肝细胞癌的中国专家共识(2023版). *中华医学杂志.* 2023; 103 (25): 1873-1884.