

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240384

• 专题报道 •

肝细胞癌转化治疗：从不可切除到可切除的新希望

钟承千^{1,2,3}, 林孔英^{1,2}, 曾永毅^{1,2*}

1. 福建医科大学孟超肝胆医院肝胆胰外科, 福州 350007
2. 福建省肝胆医学中心, 福州 350007
3. 福建医科大学附属龙岩第一医院普外三科, 龙岩 364000

〔摘要〕 肝细胞癌（HCC）临床预后差，主要原因是其发病隐匿，多数患者初诊时已达中晚期，失去了手术指征。随着新型靶向药物、免疫药物及局部治疗等多维治疗方案的联合应用，HCC 的客观缓解率显著提高，为 HCC 转化治疗奠定了基础。转化治疗是近年来 HCC 治疗领域的重要突破，旨在将不可切除肿瘤转化为可切除状态，已成为不可切除 HCC 的有效治疗手段。然而，HCC 转化治疗仍面临诸多挑战，本文根据笔者临床经验及 HCC 转化治疗最新进展，对 HCC 转化治疗策略及疗效进行阐述。

〔关键词〕 肝肿瘤；不可切除肝细胞癌；转化治疗；肝切除术

〔引用本文〕 钟承千, 林孔英, 曾永毅. 肝细胞癌转化治疗：从不可切除到可切除的新希望[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(2): 168-175. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240384.

Conversion therapy for hepatocellular carcinoma: from unresectable to resectable

ZHONG Chengqian^{1,2,3}, LIN Kongying^{1,2}, ZENG Yongyi^{1,2*}

1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350007, Fujian, China
2. Hepatobiliary Medical Center of Fujian Province, Fuzhou 350007, Fujian, China
3. Department of General Surgery (III), Longyan First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Longyan 364000, Fujian, China

〔Abstract〕 Hepatocellular carcinoma (HCC) still has a poor clinical prognosis, mainly due to its insidious onset, and most patients have reached an advanced stage at initial diagnosis and lost the indications for surgery. With the combined application of multidimensional therapeutic options such as novel targeted drugs, immune drugs and local therapies, the objective response rate of HCC has greatly improved, laying a foundation for conversion therapy. Conversion therapy is a major breakthrough for the treatment of HCC lately, and it aims to make unresectable tumors resectable, and has now become an effective treatment for unresectable HCC. However, conversion therapy of HCC still faces many challenges. The paper provides an in-depth description of the strategies and efficacy of conversion therapy for HCC based on the authors' clinical experience and the latest advances in this field.

〔Key words〕 liver neoplasms; unresectable hepatocellular carcinoma; conversion therapy; hepatectomy

〔Citation〕 ZHONG C, LIN K, ZENG Y. Conversion therapy for hepatocellular carcinoma: from unresectable to resectable[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(2): 168-175. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240384.

原发性肝癌是最常见的恶性肿瘤之一，2022 年全球原发性肝癌的发病率和死亡率分别位居第 6 位和第 3 位^[1]。我国是原发性肝癌的高发国家，2022 年我国原发性肝癌的发病率居第 5 位，死亡率居第 2 位^[2]。肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，

HCC）是原发性肝癌最常见的病理类型，对于可切除 HCC 患者，术后 5 年生存率可达 64%，但我国超过一半的 HCC 患者在初诊时即已达中国肝癌分期（China liver cancer staging, CNLC）Ⅱ、Ⅲ期，已失去手术机会，只能接受包括局部治疗及系

〔收稿日期〕 2024-05-30 〔接受日期〕 2024-09-25

〔基金项目〕 国家自然科学基金面上项目（62275050），福建省科技创新联合资金项目（2019Y9108），福建省卫生健康委员会中青年科研重大项目（2021ZQNZD013）。Supported by General Program of National Natural Science Foundation of China (62275050), Science and Technology Innovation Joint Project of Fujian Province (2019Y9108), and Major Research Project for Young and Middle-aged Researchers of Fujian Provincial Health Commission (2021ZQNZD013).

〔作者简介〕 钟承千, 博士生, 主治医师. E-mail: zhongchengqian@aliyun.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 0591-88110232, E-mail: lamp197311@163.com

统治疗为主的非手术治疗方案^[3]。此外,相比早期HCC,中晚期HCC患者总体预后较差,中位生存时间仅2年左右,即使部分患者可接受手术治疗,也往往伴随着较高的术后复发率^[4]。HCC的转化治疗是目前临床研究热点,其快速发展有赖于HCC非手术治疗近年来取得的显著进展,尤其是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的应用。ICI联合靶向药物治疗晚期HCC的客观缓解率(objective response rate, ORR)为20%~30%,晚期HCC患者接受治疗后的中位生存时间可达20个月^[5]。此外,肝动脉插管化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)及肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)等局部治疗联合系统治疗方案在控制HCC中也取得了较大的进展^[6]。基于上述治疗方案所取得的临床疗效,HCC的转化治疗为不可切除HCC患者创造了新的治疗机会^[7]。笔者结合自身临床经验及HCC转化治疗最新研究进展,探讨HCC转化治疗策略及疗效,对HCC转化治疗的研究进行阐述及思考。

1 转化治疗的概念和发展历程

转化治疗是对不适合手术切除的HCC进行干预使之获得可手术切除的机会。转化治疗策略主要有2种,第1种是有功能的剩余肝脏体积(future liver remnant, FLR)转化,治疗方案有联合肝脏分割和门静脉结扎的分阶段肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)及门静脉栓塞术(portal vein embolization, PVE);第2种是肿瘤学的转化,治疗方案有系统治疗(ICI、靶向治疗及化学治疗)、介入治疗(TACE及HAIC)和放射治疗[三维适形放射治疗(three-dimensional conformal radiation therapy)、调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy)、立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)]。HCC转化治疗主要针对潜在可切除HCC患者,包括技术不可切除的CNLC Ia、Ib、IIa期HCC患者和技术可切除的CNLC IIb、IIIa期HCC患者^[8]。

HCC的转化治疗最早源于1970年,Hermann等^[9]报道了将不可切除的肝母细胞瘤经放射治疗和化学治疗后缩小瘤体并成功行手术切除的病例。到

20世纪90年代,陆续有关于TACE或放射治疗等方案将肿瘤缩小、降低分期后行手术治疗的研究报道。1993年,Sitzmann等^[10]报道了35例不可切除HCC患者通过放射治疗或化学治疗成功转化后行手术治疗的研究,患者5年生存率达45%。1998年,樊嘉院士团队回顾性分析了65例不可切除HCC行TACE治疗后再行手术切除的患者资料,肿瘤直径平均缩小3.7 cm,肿瘤坏死率为40%~100%,患者1、3、5年生存率分别为80.0%、65.0%和56.0%^[11]。Schnitzbauer等^[12]运用ALPPS治疗25例FLR不足的HCC患者,在中位等待时间9 d后,中位肝体积增加74%(21%~192%),成功增加了FLR,为后续FLR不足的HCC转化治疗提供了良好的技术支持。

随着HCC综合治疗手段日趋丰富,靶向药物、ICI和局部治疗的多维度、序贯及联合策略在HCC转化治疗中展现出良好的临床应用前景,多学科联合会诊模式也为HCC的转化治疗奠定了有力的理论和技术基础。在《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》中,国家卫生健康委员会首次将转化治疗列为不可切除HCC治疗方式之一^[13]。

2 转化治疗的临床应用

在临床实践中,基于研究的不断深入,HCC转化治疗的内涵被不断地丰富及扩展,转化治疗不仅包括外科学转化(外科学不可切除转化为外科学可切除),还包括肿瘤学转化(手术后疗效较差转化为手术后疗效更好)。无论基于何种转化策略,HCC转化的核心目标一致,即改善根治性切除疗效及患者远期预后^[14]。

2.1 有功能的FLR转化 FLR是指剩余功能性肝体积占术前功能性肝体积的百分比,肝切除术后FLR与术后肝衰竭的发生率密切相关,因而FLR也是决定能否手术的重要指标。通常建议无肝纤维化或肝硬化的HCC患者行根治性治疗时保留肝脏体积至少为30%,而伴慢性肝病、肝硬化或肝实质损伤的HCC患者应保留肝脏体积至少为40%^[15]。有功能的FLR转化治疗的目标就是将具有功能的FLR不足转变为足够,其最终目标是手术切除HCC并获益。

ALPPS与PVE是有功能的FLR转化的常用手段,PVE技术是由日本学者报道,目标是通过在手

术前栓塞肿瘤附近的门静脉分支以增加 FLR。PVE 诱发残余肝肥大的等待时间较长,通常需要 4 周以上的时 间,存在因肿瘤进展而进一步失去手术机会的风险。相较于 PVE, ALPPS 可以在短期内(1~2 周)使 FLR 快速增加。一项多中心研究比较了 ALPPS 和 PVE/门静脉结扎在不可切除肝肿瘤患者中的疗效,ALPPS 与 PVE/门静脉结扎的每天外推生长率分别为 34.8、3 cm³,转化后完整切除率分别为 83% (40/48)、66% (55/83)^[16]。另一项回顾性研究比较了 ALPPS (46 例)与 PVE (102 例)治疗肝炎相关 HCC 的效果,结果表明 ALPPS 在 6 d 内诱导绝对 FLR 增加 48.8%,ALPPS 较 PVE 可显著提高手术切除率 (97.8% vs 67.7%),且两者安全性相当;对于慢性肝炎患者,ALPPS 较 PVE 具有更大的优势^[17]。一项 meta 分析比较了 ALPPS 和 PVE 的结局,PVE 组平均增加的 FLR 估计值为 30.9%,平均间隔为 40.3 d;ALPPS 组平均增加的 FLR 估计值为 54.9%,平均间隔为 11.1 d^[18]。还有研究显示,对 PVE 后 FLR 不足的患者可以进行补救性 ALPPS,且不会增加患者术后并发症的发生风险^[19]。

在探讨 ALPPS 与 PVE 2 种过渡性治疗策略时,需认识到 ALPPS 在获取必要肝脏体积上的优势,但相较于 PVE,ALPPS 也存在出血量较高的不足,因此,选择 ALPPS 还是 PVE,应基于两者各自的优势与潜在风险进行权衡。对于 FLR 达到标准肝体积 30%~40% 的患者,PVE 因其创伤较小且出血量低的特点,足以确保获得所需的 FLR,然而,当面对肿瘤进展风险较高且 FLR 低于 40% 的复杂情况时,则需要考虑 ALPPS^[20]。因此,外科医师在临床决策时需全面评估患者的肝病背景、潜在并发症风险及肿瘤进展情况,以制定最符合患者个体化需求的临床策略。

近年来,肝静脉剥除术(liver venous deprivation, LVD)在肝脏二步切除手术中的应用也得到推广,它具有侵入性小、增生率高的特点。一项回顾性研究纳入了 27 例 FLR 不足经 TACE 治疗后行 LVD 的 HCC 患者,结果显示所有患者在 LVD 后均获得足够的 FLR,LVD 前后 FLR 分别占肝脏总体积的 29.3% 和 48.9%^[21]。Cillo 等^[22]报道了 1 例腹腔镜微波消融术联合门静脉结扎后行分期肝切除术(laparoscopic microwave ablation and portal vein

ligation for staged hepatectomy, LAPS)的病例,认为 LAPS 是一种微创手术,与传统的 ALPPS 相比具有创伤小、康复快的优势,且 LAPS 不涉及肝实质的横断,可显著降低胆汁渗漏和术中出血的风险。综上所述,LAPS 及 LVD 有望成为有功能的 FLR 转化的新选择。

2.2 肿瘤学的转化 肿瘤学的转化综合了系统治疗、介入治疗、消融治疗以及放射治疗等多种手段,旨在通过多途径、多靶点的治疗方式有效降低肿瘤的负荷,提高患者的预后。

2.2.1 系统治疗 HCC 的一线系统治疗包括靶向(索拉非尼、仑伐替尼和多纳非尼)、ICI 治疗(阿替利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗和替雷利珠单抗)、化学治疗(FOLFOX4 方案)及联合治疗等^[23]。结合临床试验结果,目前临床上优先推荐的系统抗肿瘤治疗方案主要是抗血管生成药物与程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)单抗或程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)单抗的联合使用(如阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物、卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼)及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 单抗联合 PD-L1 单抗(曲美木单抗联合度伐利尤单抗)^[24]。

在 IMbrave150 更新的疗效和安全性数据中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组的疗效明显优于索拉非尼治疗组,两组总生存期(overall survival, OS)分别为 19.2 个月和 13.4 个月、无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为 6.9 个月和 4.3 个月,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组 ORR 达 33.2%,且两组治疗相关不良事件的发生率差异无统计学意义^[25]。在 ORIENT-32 试验中,与索拉非尼组相比,信迪利单抗+贝伐珠单抗组的 OS、PFS 均明显延长,该治疗方案在中国 HBV 相关不可切除 HCC 患者的一线治疗中表现出 OS 和 PFS 获益,且安全性良好^[26]。在另一项 HCC 转化治疗研究中,信迪利单抗+贝伐珠单抗组 ORR 达 23.3%,转化率为 43%^[27];信迪利单抗+贝伐珠单抗+HAIC 治疗患者的 ORR 达 66.7%,转化率为 47%^[28]。曲美木单抗联合度伐利尤单抗组患者的中位 OS 为 16.43 个月,该组患者的 36 个月总生存率达 30.7%,优于单药度伐利尤单抗组(24.7%)及索拉非尼组(20.2%)^[29]。PD-1 单抗联合酪氨

酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）在晚期 HCC 一线和二线治疗中具有良好的 ORR，信迪利单抗+仑伐替尼治疗患者的 ORR 为 35%，转化率为 27%^[30]。SHR-1210-Ⅲ-310 研究揭示了“双艾”（卡瑞利珠单抗与阿帕替尼的联合疗法）作为晚期 HCC 的一线治疗方案时，中位 PFS 达 5.6 个月，中位 OS 达 22.1 个月，ORR 达 25.4%，疾病控制率达 78.3%^[31]。另一项研究结果显示“双艾”治疗患者的 ORR 可达 33.3%，患者 1 年无进展生存率为 53.85%^[32]。仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗不可切除 HCC 患者的中位 OS 为 21.2 个月，中位 PFS 为 8.2 个月，ORR 为 36.0%^[33]。

2.2.2 介入治疗 TACE 和 HAIC 是不可切除 HCC 常用的介入治疗方法，也是目前 HCC 转化治疗的有效方案。一项对 831 例不可切除 HCC 患者的回顾性研究结果显示，对于有血管侵犯或 TACE 应答较好的患者，转化后切除较单纯 TACE 治疗患者获益明显，5 年总生存率分别为 26% vs 10%^[34]。相较于 TACE，HAIC 具有可持续给药、不良反应少的优势，对于巨大 HCC、合并门静脉癌栓及弥漫性 HCC 的疗效较好。对于肿瘤直径超过 7 cm 的 HCC

患者，TACE 和 HAIC 的转化成功率分别为 11.5% 和 23.8%^[35]。HAIC 联合索拉非尼治疗患者的 OS 和 ORR 分别为 13.37 个月和 40.8%，较索拉非尼（7.13 个月和 2.46%）有更好的疗效^[36]。此外，在 HAIC+仑伐替尼+特瑞普利单抗联合对比仑伐替尼单药治疗晚期 HCC 的研究结果显示，联合组的 PFS（11.1 个月 vs 5.1 个月， $P<0.001$ ）、OS（未达到 vs 11 个月， $P<0.001$ ）长于仑伐替尼单药组，ORR 高于仑伐替尼单药组（67.6% vs 16.3%， $P<0.001$ ）^[37]。也有研究将 TACE 与 HAIC 方案进行联合，其中 56.1% 的患者肿瘤直径超过 10 cm，结果显示联合治疗组转化率明显高于单纯 TACE 组（48.8% vs 9.5%）^[38]。福建医科大学孟超肝胆医院一项多中心研究纳入了 83 例不可切除 HCC 患者，经 TACE+TKI+抗 PD-1 转化治疗后行手术切除，患者中位 PFS 为 25.4 个月，1 年和 2 年无病生存率分别为 68.2% 和 61.8%，1 年和 2 年总生存率分别为 92.2% 和 87.3%^[39]。目前，介入治疗联合靶向治疗、免疫治疗的转化方案已经在临床上开始了广泛地探索，并展示出良好的治疗效果^[40-45]（表 1）。

表 1 靶向治疗、免疫治疗联合介入治疗进行 HCC 转化治疗的疗效及安全性分析

Tab 1 Efficacy and safety analysis of conversion therapy for HCC utilizing a combination of targeted therapy, immunotherapy, and interventional treatment

Study	Treatment strategy	Cohort	ORR/%	Conversion rate/%	Complication (grade≥3)/%	CPR rate/%	mPFS/month	mOS/month
Retro ^[40]	Lenva+PD-1+TACE	HCC-PVTT $n=106$	69.8	31.1	20.8		20.5	NR
RCT ^[41]	Lenva+PD-1+TACE	uHCC $n=55$	76.4	54.5	43.6	20.7	NR	NR
RCT ^[42]	TKI+PD-1+TACE	uHCC $n=87$	71.3	11.5	67.8		10.5	NR
Retro ^[43]	Lenva+PD-L1+TACE	uHCC $n=70$	47.1	25.7	>24.3		9.2	18.1
Retro ^[37]	Lenva+PD-1+HAIC	uHCC $n=71$	67.6	12.7	>11.3		11.1	NR
Retro ^[44]	Lenva+PD-1+TACE	uHCC $n=62$	77.4	53.2	14.5	25.8	NR	NR
Retro ^[36]	Anti-AG+PD-1+HAIC	uHCC $n=25$	84.0	60.0	28.0	28.0	NR	NR
Retro ^[45]	Lenva+PD-1+TACE	uHCC $n=30$	76.7	50.0			NR	NR

HCC: Hepatocellular carcinoma; ORR: Objective response rate; CPR: Complete pathologic response; mPFS: Median progression free survival; mOS: Median overall survival; Retro: Retrospective study; Lenva: Lenvatinib; PD-1: Programmed death-1; TACE: Transarterial arterial chemoembolization; PVTT: Portal vein tumor thrombus; NR: Not reached; RCT: Randomized controlled trial; uHCC: Unresectable hepatocellular carcinoma; TKI: Tyrosine kinase inhibitor; PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; HAIC: Hepatic artery infusion chemotherapy; Anti-AG: Anti-angiogenic.

2.2.3 放射治疗 HCC 对于放射治疗敏感，放射治疗可以诱导 HCC 细胞免疫原性死亡、激活免疫系统并重编程肿瘤微环境，放射治疗联合免疫治疗或介入治疗比单一治疗有更好的局部肿瘤消退结果^[46]。选择性内放射治疗（selective internal radiation therapy, SIRT）可以起到增加 FLR 并抑

制肿瘤生长的作用，同时可以通过内部放射对肿瘤造成杀伤。一项随机对照试验研究结果显示，SIRT 较 TACE 展现出更高的 ORR（30.8% vs 13.3%）^[47]。除了 SIRT 外，SBRT 对 HCC 也有较好的治疗效果，有研究报道了 SBRT+TACE+抗 PD-L1 序贯治疗不可切除 HCC 的结局，有 55%（18/33）患者实现

了降期, 42% (14/33) 的患者达到影像学完全缓解 (radiographic complete remission, rCR), 12% (4/33) 的患者接受了进一步手术或射频消融治疗^[48]。福建医科大学孟超肝胆医院目前正在开展一项调强放射治疗联合围手术期卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕替尼治疗 HCC 合并门静脉癌栓的单臂前瞻性临床转化治疗研究 (NCT06349317), 研究结果有望为合并门静脉癌栓的 HCC 患者提供新的治疗思路。

3 HCC 转化治疗面临的挑战

随着系统治疗技术的不断进步和联合用药策略的深入探索, HCC 的转化治疗领域取得了显著进展, 但同时也面临诸多新的挑战。

3.1 兼顾转化治疗方案的安全与疗效 联合用药方案在 HCC 转化治疗中展现出了较高的 ORR, 但不良反应的叠加风险也不容忽视。在临床实践中, 转化治疗患者虽然肿瘤得到降期, 但也有部分患者由于不良事件的发生而无法接受根治性切除。因此, 如何在确保治疗效果的同时降低不良反应的发生率成为当前研究的重点。此外, 转化后肝切除存在手术并发症较高的痛点 (表 1), 复旦大学附属中山医院孙惠川教授团队报道了转化后行肝切除患者术后肝衰竭发生率为 50% (5/10), 5 例患者出现术后并发症 (3 例膈下积液、1 例胆漏及 1 例死于免疫相关不良反应)^[49]。同样, 笔者的一项多中心 TACE+TKI+抗 PD-1 转化治疗研究结果显示, 围手术期并发症发生率高达 48.2%, 常见的并发症包括肝衰竭 (18.1%)、胸腔积液 (18.4%)、腹水 (10.8%) 及呼吸道感染 (6%)^[39]。

3.2 转化后的手术时机 手术切除并不是 HCC 转化治疗的最终目标, 转化治疗的最终目标是提高患者的长期预后。目前针对转化治疗后实现降期的患者, 是否手术以及具体手术时机的选择仍然存在争议。首先是转化肝切除人群的选择, 多项研究显示针对获得临床缓解的患者, 即 rCR 伴或不伴肿瘤标志物转阴, 转化切除与维持系统治疗之间预后差异无统计学意义。中山大学李斌奎教授团队回顾性分析了 149 例接受转化治疗后达到 rCR 的初始不可切除 HCC 患者, 其中 74 例后续接受“watch-and-wait” (W-W) 策略, 75 例后续接受手术切除策略, 两组倾向性评分匹配后 3 年总生存率及无进展生存率差异均无统计学意义, 表明 W-W 策略可以作为转

化治疗后达到 rCR 的患者的一种替代治疗方案^[50]。Wang 等^[51]纳入多中心初诊不可切除 HCC 伴门静脉癌栓患者进行研究, 经局部治疗+靶向治疗+免疫治疗方案成功转化的 93 例患者中 44 例接受手术切除、49 例未行手术切除, 结果发现两组 OS 及 RFS 差异无统计学意义; 亚组分析中对于 rCR 或门静脉癌栓程氏分型 III~IV 型的患者, 未手术组展示出更佳的生存预后。在另一项纳入了 405 例中晚期 HCC 成功转化后接受手术治疗患者 ($n=100$) 和继续局部+系统抗肿瘤治疗患者 ($n=305$) 的多中心研究中, 手术组 OS 获益, 而无事件生存期并无获益^[52]。

手术时机的把控同样也需要进一步研究, 《原发性肝癌转化及围手术期治疗中国专家共识 (2024 版)》建议的转化肝切除时机为肿瘤达到客观缓解或病灶稳定 3~4 个月^[8]。笔者的一项多中心研究结果显示, 针对甲胎蛋白阳性的患者, 转化后甲胎蛋白水平下降 80% (甲胎蛋白反应) 以上可以显著提高肝切除术后的无复发生存率, 此外, 甲胎蛋白反应进一步联合影像学反应可以指导复发风险分层及转化肝切除时机选择^[53]。因此, 笔者认为, 外科医师在手术时机把控上需要综合参考影像学反应和肿瘤标志物反应来进行决策。

3.3 转化治疗后的管理 初始不可切除 HCC 患者虽然经过转化治疗实现肿瘤降期, 但由于初始肿瘤本身的侵袭性程度较高, 这类患者的转化肝切除术后的复发风险仍然不可忽视。笔者的研究结果显示, TACE+TKI+PD-1 抑制剂转化肝切除术后 2 年的复发率达 38.2%, 并且以肝内复发为主^[39]。因此, 如何进一步降低术后复发率仍然有待进一步研究。

4 展 望

HCC 转化治疗随着医学技术的飞速发展迎来崭新的时代。最新的研究结果揭示了转化治疗在 HCC 治疗领域的巨大潜力, 通过靶向治疗、免疫治疗、局部治疗等手段能够缩小肿瘤体积, 降低肿瘤分期, 使原本无法手术或不适合手术切除的 HCC 患者重新获得手术机会, 从而提高治疗效果和生存率。未来, 随着科学技术的进步和临床研究的深入, HCC 转化治疗将更加精准、高效, 为更多 HCC 患者带来希望, 成为 HCC 综合治疗中的重要组成部分。

新型分子靶向药物和免疫抑制剂的涌现及多维度治疗方式的广泛应用, 为 HCC 转化治疗提供了更多的可能和选择。然而, 在这一充满希望的领域中, 我们也面临着治疗方案优化、安全性评估、适宜人群筛选、疗效评价及病情监测等多重挑战。为了克服这些挑战, 未来的 HCC 转化治疗研究应强化多学科联合会诊和多中心间协作, 通过严谨的科学研究探索适合我国患者的最佳治疗方案。同时, 重视疗效反应标志物的筛选及耐药机制的研究, 有助于更精准地识别潜在受益人群, 提高治疗质量。

展望未来, HCC 转化治疗的技术和方法将更加多样化和精准化, 新的药物和技术不断涌现, 将使治疗更加高效。同时, 随着对 HCC 生物学特性的深入理解, HCC 转化治疗的适应证将进一步扩大, 包括早期 HCC 患者的转化治疗, 以及特定类型 HCC 的精准治疗。HCC 的转化治疗将进一步提高患者的生存率和生活质量, 为 HCC 患者带来新的希望。

[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. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [3] PARK J W, CHEN M, COLOMBO M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study[J]. Liver Int, 2015, 35(9): 2155-2166. DOI: 10.1111/liv.12818.
- [4] 夏永祥, 张峰, 李相成, 等. 原发性肝癌 10 966 例外科治疗分析[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(1): 6-17. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20201110-00791.
- [5] FINN R S, QIN S, 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.
- [6] LI Q J, HE M K, CHEN H W, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(2): 150-160. DOI: 10.1200/JCO.21.00608.
- [7] SUN H C, ZHOU J, WANG Z, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2022, 11(2): 227-252. DOI: 10.21037/hbsn-21-328.
- [8] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 原发性肝癌转化及围手术期治疗中国专家共识(2024 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(4): 492-513. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240228-00135.
- [9] HERMANN R E, LONSDALE D. Chemotherapy, radiotherapy, and hepatic lobectomy for hepatoblastoma in an infant: report of a survival[J]. Surgery, 1970, 68(2): 383-388.
- [10] SITZMANN J V, ABRAMS R. Improved survival for hepatocellular cancer with combination surgery and multimodality treatment[J]. Ann Surg, 1993, 217(2): 149-154. DOI: 10.1097/0000658-199302000-00009.
- [11] FAN J, TANG Z Y, YU Y Q, et al. Improved survival with resection after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Dig Surg, 1998, 15(6): 674-678. DOI: 10.1159/000018676.
- [12] SCHNITZBAUER A A, LANG S A, GOESSMANN H, et al. Right portal vein ligation combined with *in situ* splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings[J]. Ann Surg, 2012, 255(3): 405-414. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
- [13] 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]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2): 112-128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.004.
- [14] 曾永毅, 林孔英, 陈清静. 肝细胞癌转化和新辅助治疗的进展与挑战[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(2): 195-201. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230105-00007.
- [15] CHIN K M, PRIETO M, CHEONG C K, et al. Outcomes after curative therapy for hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and review of current literature[J]. HPB, 2021, 23(8): 1164-1174. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.01.009.
- [16] SCHADDE E, ARDILES V, SLANKAMENAC K, et al. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis[J]. World J Surg, 2014, 38(6): 1510-1519. DOI: 10.1007/s00268-014-2513-3.
- [17] CHAN A, ZHANG W Y, CHOK K, et al. ALPPS versus portal vein embolization for hepatitis-related hepatocellular carcinoma: a changing paradigm in modulation of future liver remnant before major hepatectomy[J]. Ann Surg, 2021, 273(5): 957-965. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003433.

- [18] CHARALEL R A, SUNG J, ASKIN G, et al. Systematic reviews and meta-analyses of portal vein embolization, associated liver partition and portal vein ligation, and radiation lobectomy outcomes in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(11): 135. DOI: 10.1007/s11912-021-01075-1.
- [19] SPARRELID E, HASSELGREN K, RØSOK B I, et al. How should liver hypertrophy be stimulated? A comparison of upfront associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) and portal vein embolization (PVE) with rescue possibility[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, 10(1): 1-8. DOI: 10.21037/hbsn.2019.10.36.
- [20] GLANTZOUNIS G K, TOKIDIS E, BASOURAKOS S P, et al. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(1): 32-41. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.026.
- [21] SY T V, DUNG L T, GIANG B V, et al. Safety and efficacy of liver venous deprivation following transarterial chemoembolization before major hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2023, 19: 425-433. DOI: 10.2147/TCRM.S411080.
- [22] CILLO U, GRINGERI E, FELTRACCO P, et al. Totally laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy: a new minimally invasive two-stage hepatectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(8): 2787-2788. DOI: 10.1245/s10434-014-4353-7.
- [23] 曾永毅, 林孔英, 唐世川. 靶向联合免疫时代肝细胞癌转化治疗策略[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(2): 224-230. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211130-00606.
- [24] 《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *中国临床医学*, 2024, 31(2): 277-334. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240065.
- [25] CHENG A L, 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.030.
- [26] REN Z, XU J, BAI Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00252-7.
- [27] SUN H, ZHU X, GAO Q, et al. Sintilimab combined with bevacizumab biosimilar as a conversion therapy in potentially resectable intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): updated results of a phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): e16220. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e16220.
- [28] LIU D, MU H, LIU C, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) combined with sintilimab and bevacizumab biosimilar (IBI305) for initial unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): a prospective, single-arm phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 4073. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.4073.
- [29] ABOU-ALFA G K, LAU G, KUDO M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(8): EVIDoA2100070. DOI: 10.1056/EVIDoA2100070.
- [30] WANG L, WANG H, CUI Y, et al. Sintilimab plus lenvatinib as conversion therapy in patients with unresectable locally intermediate to advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm, single-center, open-label, phase 2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl): 449. DOI: 10.1200/jco.2022.40.4_suppl.449.
- [31] QIN S, CHAN LS, GU S, et al. LBA35 Camrelizumab (C) plus rivoceranib (R) vs. sorafenib (S) as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a randomized, phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 (Suppl 7): S1401-S1402. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.032.
- [32] XIA Y, TANG W, QIAN X, et al. Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open label, phase II clinical trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(4): e004656. DOI: 10.1136/jitc-2022-004656.
- [33] LLOVET J M, KUDO M, MERLE P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12): 1399-1410. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00469-2.
- [34] ZHANG Y, HUANG G, WANG Y, et al. Is salvage liver resection necessary for initially unresectable hepatocellular carcinoma patients downstaged by transarterial chemoembolization? Ten years of experience[J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1442-1449. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0094.
- [35] GOURD K, LAI C, REEVES C. ESMO virtual congress 2020[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1403-1404. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30585-4.
- [36] ZHANG J, ZHANG X, MU H, et al. Surgical conversion for initially unresectable locally advanced hepatocellular carcinoma using a triple combination of angiogenesis inhibitors, anti-PD-1 antibodies, and hepatic arterial infusion chemotherapy: a retrospective

- study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 729764. DOI: 10.3389/fonc.2021.729764.
- [37] HE M K, LIANG R B, ZHAO Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211002720. DOI: 10.1177/17588359211002720.
- [38] LI B, QIU J, ZHENG Y, et al. Conversion to resectability using transarterial chemoembolization combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Open*, 2021, 2(2): e057. DOI: 10.1097/AS9.000000000000057.
- [39] LIN K Y, LIN Z W, CHEN Q J, et al. Perioperative safety, oncologic outcome, and risk factors of salvage liver resection for initially unresectable hepatocellular carcinoma converted by transarterial chemoembolization plus tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody: a retrospective multicenter study of 83 patients[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(6): 1477-1489. DOI: 10.1007/s12072-023-10561-6.
- [40] OU X, WU J, WU J, et al. Efficacy of lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor retrospective, multicenter study[J]. *Cancer Res Treat*, 2024, 56(4): 1207-1218. DOI: 10.4143/crt.2023.1165.
- [41] WU X K, YANG L F, CHEN Y F, et al. Transcatheter arterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus camrelizumab as conversion therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, multicentre, prospective study[J]. *EClinicalMedicine*, 2024, 67: 102367. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102367.
- [42] LI J, KONG M, YU G, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization combined with tyrosine kinase inhibitors and camrelizumab in the treatment of patients with advanced unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1188308. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1188308.
- [43] CHEN S, WU Z, SHI F, et al. Lenvatinib plus TACE with or without pembrolizumab for the treatment of initially unresectable hepatocellular carcinoma harbouring PD-L1 expression: a retrospective study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(8): 2115-2125. DOI: 10.1007/s00432-021-03767-4.
- [44] WU J Y, YIN Z Y, BAI Y N, et al. Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8: 1233-1240. DOI: 10.2147/JHC.S332420.
- [45] QU W F, DING Z B, QU X D, et al. Conversion therapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma using a combination of toripalimab, lenvatinib plus TACE: real-world study[J]. *BJS Open*, 2022, 6(5): zrac114. DOI: 10.1093/bjsopen/zrac114.
- [46] CHAMI P, DIAB Y, KHALIL D N, et al. Radiation and immune checkpoint inhibitors: combination therapy for treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16773. DOI: 10.3390/ijms242316773.
- [47] KOLLIGS F T, BILBAO J I, JAKOBS T, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2015, 35(6): 1715-1721. DOI: 10.1111/liv.12750.
- [48] CHIANG C L, CHIU K W H, CHAN K S K, et al. Sequential transarterial chemoembolisation and stereotactic body radiotherapy followed by immunotherapy as conversion therapy for patients with locally advanced, unresectable hepatocellular carcinoma (START-FIT): a single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(2): 169-178. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00339-9.
- [49] ZHU X D, HUANG C, SHEN Y H, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(4): 320-329. DOI: 10.1159/000514313.
- [50] LI B, WANG C, HE W, et al. Watch-and-wait strategy vs. resection in patients with radiologic complete response after conversion therapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching comparative study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(5): 2545-2555. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001155.
- [51] WANG L, FENG J K, LU C D, et al. Salvage surgery for initially unresectable HCC with PVTT converted by locoregional treatment plus tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody[J]. *Oncologist*, 2024, 29(8): e1041-e1050. DOI: 10.1093/oncolo/oyae032.
- [52] LIU J, ZHU X, PAN Y, et al. Prognoses of patients treated with surgical therapy versus continuation of local-plus-systemic therapy following successful down-staging of intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter real-world study[J]. *Oncologist*, 2024, 29(4): e487-e497. DOI: 10.1093/oncolo/oyad277.
- [53] 林孔英,陈清静,郭洛彬,等. 甲胎蛋白反应评估中晚期肝癌靶免联合治疗效果和预后的多中心临床研究[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(2): 248-256. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231128-00219.