DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240437

·专题报道·

合并大血管侵犯的晚期肝细胞癌患者转化治疗的疗效分析

刘建伟[1]，王　葵[1*]，夏　勇[2]，薛　辉[1]，唐　明[2]，张小峰[2]
1. 海军军医大学（第二军医大学）第三附属医院肝外二科，上海 200438
2. 海军军医大学（第二军医大学）第三附属医院肝外四科，上海 200438

［摘要］ **目的**　探索转化治疗对合并大血管侵犯的晚期肝细胞癌（HCC）的疗效和安全性。**方法**　回顾性选择 2019 年 7 月至 2021 年 6 月就诊于我院的 149 例合并大血管侵犯的晚期 HCC 患者。所有患者接受系统治疗联合局部治疗，根据最终是否接受手术治疗分为转化治疗组（n＝42）和非转化治疗组（n＝107），分析转化治疗后的长期预后和不良反应。**结果**　149 例患者的中位无事件生存期为 15.5 个月，中位总生存期尚未达到。转化治疗组和非转化治疗组的中位无事件生存期分别为 19.8 个月和 10.7 个月，中位总生存期分别为未达到和 28.2 个月。多因素 Cox 回归分析显示，转化治疗是总生存期的保护因素（HR＝0.125，95% CI 0.016～0.966），但不是无事件生存期的影响因素。转化治疗组和非转化治疗组的 1 年、2 年总生存率分别为 100.0%、96.4% 和 72.1%、53.4%，两组生存曲线差异有统计学意义（P＝0.003）；1 年、2 年无事件生存率分别为 77.5%、33.8% 和 47.3%、31.5%，两组生存曲线差异无统计学意义（P＝0.070）。转化治疗组和非转化治疗组患者的靶向和免疫治疗相关不良反应总发生率［66.7%（28/42）vs 72.0%（77/107），P＝0.524］及Ⅲ～Ⅳ级不良反应发生率［23.8%（10/42）vs 27.1%（29/107），P＝0.681］差异均无统计学意义。**结论**　转化治疗可以明显改善伴有大血管侵犯的晚期 HCC 患者的预后，并且不会导致严重的不良反应。

［关键词］ 肝肿瘤；肝细胞癌；大血管侵犯；转化治疗；预后；不良反应
［引用本文］ 刘建伟，王葵，夏勇，等. 合并大血管侵犯的晚期肝细胞癌患者转化治疗的疗效分析［J］. 海军军医大学学报，2025，46（2）：198-205. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240437.

Efficacy of conversion therapy for advanced hepatocellular carcinoma patients with macrovascular invasion

LIU Jianwei[1], WANG Kui[1*], XIA Yong[2], XUE Hui[1], TANG Ming[2], ZHANG Xiaofeng[2]
1. Department of Hepatic Surgery (Ⅱ), The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China
2. Department of Hepatic Surgery (Ⅳ), The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

［**Abstract**］ **Objective**　To explore the efficacy and safety of conversion therapy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with macrovascular invasion. **Methods**　A total of 149 patients with advanced HCC with macrovascular invasion who were treated at our hospital from Jul. 2019 to Jun. 2021 were enrolled. All patients received systemic therapy combined with local therapy, and were assigned to conversion therapy group (n＝42) and non-conversion therapy group (n＝107) according to whether they ultimately underwent surgical treatment. The long-term prognosis and adverse reactions of these patients after conversion therapy were analyzed. **Results**　The median event-free survival of 149 patients was 15.5 months, and the median overall survival had not been reached. The median event-free survival in the conversion therapy and non-conversion therapy groups were 19.8 months and 10.7 months, respectively, with the median overall survival being not reached and 28.2 months, respectively. Multifactor Cox regression analysis showed that conversion therapy was a protective factor for overall survival (hazard ratio［HR］＝0.125, 95% confidence interval［CI］0.016-0.966), but not for event-free survival. The 1-year and 2-year overall survival rates of the conversion therapy and non-conversion therapy groups were 100.0%, 96.4% and 72.1%, 53.4%, respectively, and the difference in survival curves between the 2 groups was statistically significant (P＝0.003). The 1-year and 2-year event-free survival rates were 77.5%, 33.8% and 47.3%, 31.5%, respectively.

［收稿日期］ 2024-06-19　　［接受日期］ 2024-12-27
［基金项目］ 上海市科学技术委员会探索者计划（21TS1400500），上海市卫生健康委员会科研项目（20234Y0151），海军军医大学（第二军医大学）第三附属医院腾飞工程人才计划（TF2024XSYJ04）. Supported by Explorer Program of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (21TS1400500), Scientific Research Project of Shanghai Municipal Health Commission (20234Y0151), and Tengfei Engineering Talent Program of The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (TF2024XSYJ04).
［作者简介］ 刘建伟，硕士生，主治医师. E-mail: 943279607@qq.com
[*]通信作者（Corresponding author）. Tel: 021-81875514, E-mail: wangkuiykl@163.com

There was no significant difference in survival curves between the 2 groups (P=0.070). The differences of the overall incidences of targeted and immunotherapy-related adverse reactions in the conversion therapy group and non-conversion therapy group (66.7%[28/42] vs 72.0%[77/107], P=0.524) and the incidences of grade Ⅲ to Ⅳ adverse reactions (23.8%[10/42] vs 27.1%[29/107], P=0.681), were not statistically significant. **Conclusion** For patients with advanced HCC with macrovascular invasion, conversion therapy can significantly improve the prognosis without serious adverse reactions.

[**Key words**] liver neoplasms; hepatocellular carcinoma; macrovascular invasion; conversion therapy; prognosis; adverse reaction

[**Citation**] LIU J, WANG K, XIA Y, et al. Efficacy of conversion therapy for advanced hepatocellular carcinoma patients with macrovascular invasion[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(2): 198-205. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240437.

原发性肝癌是全球常见的恶性肿瘤之一，2018 年新发病人数在所有恶性肿瘤中排名第七[1]。肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是最常见的原发性肝癌类型，占原发性肝癌的 70% 以上[2]。研究表明，有一半以上的 HCC 患者在初次就诊时已处于晚期[3]。晚期 HCC 患者包括伴有大血管侵犯或肝外转移者，临床分期为巴塞罗那临床肝癌（Barcelona clinic liver cancer，BCLC）分期 C 期[4]。BCLC 分期 C 期 HCC 可分为远处转移和大血管侵犯 2 种类型。而中国肝癌分期（China liver cancer staging，CNLC）在结合我国国情的基础上，对伴大血管侵犯的 HCC 患者进行单独分期，将这类患者归为 CNLC Ⅲa 期[5]，这类患者由于没有手术机会，预后往往较差，生存时间仅为 2.7～4.0 个月[6]。如何改善这类患者的预后是临床研究的难点和重点。随着靶向治疗和免疫治疗的应用，HCC 的预后得到了显著改善[7-8]，部分患者在转化治疗后有了进行根治性手术的机会[9]。本研究回顾性选择 149 例于我院就诊的伴有大血管侵犯的晚期 HCC 患者，探索转化治疗对其预后的影响，并评估该疗法的安全性。

1　资料和方法

1.1　*研究对象*　回顾性分析 2019 年 7 月至 2021 年 6 月于我院接受治疗的 149 例伴有大血管侵犯的晚期 HCC 患者的临床资料。本研究获得我院伦理委员会审批（B2022-195R）。纳入标准：（1）年龄为 18～75 岁；（2）根据美国肝病研究协会对 HCC 的诊断标准，通过病理评估或非侵入性评估确诊为 HCC[10]；（3）伴有大血管侵犯（CNLC Ⅲa 期）；（4）Child-Pugh 肝功能分级 A 级或 B 级 7 分；（5）美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）评分为 0～2 分；（6）肿瘤负荷（肿瘤体积占全肝体积比例）＜50% 且肝肿瘤数量＜10 个；（7）评估标准采用实体肿瘤疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors，version 1.1；RECIST 1.1）[11]；（8）临床病理资料和随访资料完整；（9）于我院就诊时接受靶向免疫治疗。排除标准：（1）患者总体情况较差，不能耐受局部和全身治疗；（2）病理诊断为混合型 HCC 和肝内胆管细胞癌或其他非 HCC 恶性肿瘤；（3）伴有远处转移（CNLC 分期Ⅲb 期）；（4）过去或同时患有其他恶性肿瘤；（5）有器官移植病史；（6）肝内病灶无法测量；（7）全身治疗和局部治疗的间隔时间超过 2 个月。

1.2　*术前检查及局部、系统、手术治疗*　入院后行血常规、肝肾功能、凝血功能、肿瘤标志物、肝炎标志物、血型、心电图、肺功能、胃镜、胸部 CT、腹部超声和肝脏 MRI 等全面检查，以评估患者的一般状况。

（1）局部疗法：包括肝动脉插管化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）和肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy，HAIC）。TACE 为通过血管造影确定肿瘤供血动脉，将化疗药物和碘油注入动脉[12]；HAIC 为将微导管插入患者肝动脉后，把化疗药物经导管灌注。根据体表面积计算化疗药物的剂量：奥沙利铂，130 mg/m^2，第 1 天灌注 0～2 h；亚叶酸钙，400 mg/m^2，第 1 天灌注 2～3 h；氟尿嘧啶，第 1 天 400 mg/m^2 灌注 3 h，第 2 天 2 400 mg/m^2 灌注 24 h。HAIC 药物灌注结束后，取出动脉内留置的微导管[13]。

（2）系统治疗：晚期 HCC 患者首先给予一线靶向药物（索拉非尼 0.4 g/ 次，2 次 /d；仑伐替尼 8 mg/ 次或 12 mg/ 次，1 次 /d；口服），疗效不佳或肿瘤进展的患者改为二线治疗（瑞格非尼 80 mg/ 次或 120 mg/ 次，1 次 /d，连续服用 21 d 停药 7 d）。免疫治疗为抗程序性死亡受体 1 治疗，包括帕博利珠单抗（200 mg＋100 mL 生理盐水，静脉滴注，

21 d/ 次）、信迪利单抗（200 mg＋100 mL 生理盐水，静脉滴注，21 d/ 次）、替雷利珠单抗（200 mg＋100 mL 生理盐水，静脉滴注，21 d/ 次）。

（3）手术治疗：患者在接受局部加系统治疗后，评估是否符合手术切除标准。切除标准：①根据 RECIST 1.1 标准，对肝内病变进行至少 2 个月的评估，以确定是否为完全缓解、部分缓解或疾病稳定[14]；②血管癌栓在技术上可切除；③有足够的残余肝脏体积；④术前评估可以达到 R0 切除；⑤无其他手术禁忌证。

1.3　随访、肿瘤评估和研究终点　在局部和系统治疗期间，每 8 周（±2 周）进行 1 次复查和评估[15]。复查项目包括血常规、肝肾功能、肿瘤标志物、影像学检查（腹部超声、肝脏 MRI 或 CT），评估标准为 RECIST 1.1 标准。对肿瘤进展或无法耐受系统治疗的患者，更换其他系统治疗方案。对于评估达到手术切除标准并且倾向于手术治疗的患者行手术治疗；评估抗肿瘤疗效较好但尚未达到手术切除标准的患者，或患者不愿接受手术治疗时，则继续之前的系统治疗方案，并且每 2 个月返回医院进行 1 次复查和肿瘤评估。对于接受手术治疗的患者，手术治疗后每 2～3 个月进行 1 次复查，以评估肿瘤复发情况。肿瘤复发的患者根据复发情况接受再次手术、消融或 TACE 等治疗。

总生存期（overall survival，OS）是本研究的主要终点，OS 定义为从第 1 次治疗到患者死亡或失访的日期。无事件生存期（event-free survival，EFS）和不良反应事件、术后不良反应是本研究的次要终点，EFS 定义为从第 1 次治疗到肿瘤复发（手术组）、肿瘤进展（非手术组）或患者死亡、失访的日期；根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 4.0 版对不良事件进行分级[16]；术后不良反应根据 Clavien-Dindo 标准进行评定[17]。随访截止日期为 2022 年 3 月。

1.4　统计学处理　所有数据均使用 SPSS 19 软件进行分析。连续型变量和分类变量分别采用中位数（下四分位数，上四分位数）和例数（百分数）进行描述，两组间比较采用独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验、χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。采用 Cox 回归模型分析 OS 和 EFS 的危险因素。检验水准（α）为 0.05。

2　结　果

2.1　患者基本特征　共入组 149 例伴有大血管侵犯的晚期 HCC 患者，根据是否接受手术治疗分为转化治疗组（n＝42）和非转化治疗组（n＝107）。两组患者在性别、年龄、ECOG 评分、HBV 表面抗原、HBV DNA 水平、总胆红素水平、丙氨酸转氨酶水平、凝血酶原时间、甲胎蛋白水平、异常凝血酶原水平、肿瘤大小、Ⅲ型门静脉癌栓等方面的差异均无统计学意义（均 P＞0.05）。与非转化治疗组相比，转化治疗组接受抗病毒治疗的患者比例、白蛋白水平和客观缓解率较高，而多发性肿瘤患者的比例较低（均 P＜0.05）。见表 1。

2.2　患者的 OS 和 EFS　149 例患者的中位 OS 尚未达到，中位 EFS 为 15.5 个月，1、2、3 年的总生存率和无事件生存率分别为 81.0%、65.0%、57.0% 和 57.0%、34.0%、16.0%。OS 的单因素 Cox 回归分析结果（表 2）显示，抗病毒治疗（HR＝0.483，95% CI 0.254～0.918）、总胆红素＞17.1 μmol/L（HR＝2.198，95% CI 1.195～4.041）、转化治疗（HR＝0.048，95% CI 0.007～0.347）、肿瘤多发（HR＝3.533，95% CI 1.899～6.575）、Ⅲ型门静脉癌栓（HR＝2.857，95% CI 1.516～5.384）和未达到客观缓解（HR＝6.685，95% CI 2.607～17.141）是 OS 的影响因素。将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素 Cox 回归分析，结果显示，Ⅲ型门静脉癌栓（HR＝2.529，95% CI 1.328～4.817）、未达到客观缓解（HR＝4.543，95% CI 1.729～11.937）是 OS 的独立危险因素，而转化治疗（HR＝0.125，95% CI 0.016～0.966）是 OS 的保护因素（表 3）。转化治疗组和非转化治疗组的中位 OS 分别为尚未达到和 28.2 个月，1、2 年总生存率分别为 100.0%、96.4% 和 72.1%、53.4%，两组生存曲线差异有统计学意义（P＝0.003，图 1A）。

EFS 的单因素 Cox 回归分析结果（表 2）显示，肿瘤多发（HR＝1.895，95% CI 1.162～3.091）、Ⅲ型门静脉癌栓（HR＝2.250，95% CI 1.426～3.548）和未达到客观缓解（HR＝2.592，95% CI 1.647～4.080）是 EFS 的影响因素。将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素 Cox 回归分析，结果显示，Ⅲ型门静脉癌栓（HR＝1.998，95% CI 1.250～3.191）和未达到客观缓解（HR＝2.471，95% CI 1.573～3.881）

是EFS的独立危险因素（表3）。转化治疗组和非转化治疗组的中位EFS分别为19.8和10.7个月，1、2年无事件生存率分别为77.5%、33.8%和47.3%、31.5%，两组生存曲线差异无统计学意义（P=0.070，图1B）。

表 1　伴有大血管侵犯的晚期 HCC 患者的临床特征

Tab 1　Clinical characteristics of advanced HCC patients with macrovascular invasion

Characteristic	Total N=149	Conversion therapy group N=42	Non-conversion therapy group N=107	P value
Age/year, M (Q_L, Q_U)	52.0 (45.5, 58.5)	52.0 (43.8, 57.5)	52.0 (46.0, 59.0)	0.615
Gender, n (%)				1.000
Female	17 (11.4)	5 (11.9)	12 (11.2)	
Male	132 (88.6)	37 (88.1)	95 (88.8)	
ECOG score, n (%)				1.000
0-1	144 (96.6)	41 (97.6)	103 (96.3)	
2-3	5 (3.4)	1 (2.4)	4 (3.7)	
HBsAg, n (%)				0.157
Negative	12 (8.1)	6 (14.3)	6 (5.6)	
Positive	137 (91.9)	36 (85.7)	101 (94.4)	
HBV-DNA, n (%)				0.797
≤2 000 IU•mL^{-1}	72 (48.3)	21 (50.0)	51 (47.7)	
＞2 000 IU•mL^{-1}	77 (51.7)	21 (50.0)	56 (52.3)	
Antiviral therapy, n (%)				0.019
No	76 (51.0)	15 (35.7)	61 (57.0)	
Yes	73 (49.0)	27 (64.3)	46 (43.0)	
TBil/(μmol•L^{-1}), M (Q_L, Q_U)	14.7 (11.4, 20.6)	14.1 (11.6, 18.9)	15.5 (11.3, 21.5)	0.277
Albumin/(g•L^{-1}), M (Q_L, Q_U)	39.0 (36.8, 42.4)	40.4 (37.9, 44.0)	38.6 (36.3, 42.0)	0.019
ALT/(U•L^{-1}), M (Q_L, Q_U)	36.0 (24.2, 54.5)	36.9 (22.6, 60.7)	35.0 (25.0, 54.0)	0.918
PT/s, M (Q_L, Q_U)	12.3 (11.7, 13.2)	12.0 (11.4, 13.1)	12.4 (11.8, 13.2)	0.228
AFP, n (%)				0.378
≤400 μg•L^{-1}	73 (49.0)	23 (54.8)	50 (46.7)	
＞400 μg•L^{-1}	76 (51.0)	19 (45.2)	57 (53.3)	
PIVKA Ⅱ, n (%)				0.078
≤100 mAU•mL^{-1}	26 (17.4)	11 (26.2)	15 (14.0)	
＞100 mAU•mL^{-1}	123 (82.6)	31 (73.8)	92 (86.0)	
Tumor maximum diameter/cm, M (Q_L, Q_U)	9.5 (6.9, 11.9)	8.6 (6.0, 12.0)	9.5 (7.3, 11.9)	0.918
Tumor number, n (%)				0.006
Single	43 (28.9)	19 (45.2)	24 (22.4)	
Multiple	106 (71.1)	23 (54.8)	83 (77.6)	
PVTT, n (%)				0.219
Type Ⅰ/Ⅱ	118 (79.2)	36 (85.7)	82 (76.6)	
Type Ⅲ	31 (20.8)	6 (14.3)	25 (23.4)	
ORR, n (%)				＜0.001
No	95 (63.8)	13 (31.0)	82 (76.6)	
Yes	54 (36.2)	29 (69.0)	25 (23.4)	
R0 resection margin, n (%)				
No		0		
Yes		42 (100.0)		

HCC: Hepatocellular carcinoma; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBV: Hepatitis B virus; TBil: Total bilirubin; ALT: Alanine transaminase; PT: Prothrombin time; AFP: Alpha fetoprotein; PIVKA Ⅱ: Protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ; PVTT: Portal vein tumor thrombus; ORR: Objective response rate; M (Q_L, Q_U): Median (lower quartile, upper quartile).

表 2　伴有大血管侵犯的晚期 HCC 患者预后的单因素 Cox 回归分析

Tab 2　Univariable Cox regression analysis of prognosis in advanced HCC patients with macrovascular invasion

Variable	OS		EFS	
	P value	*HR* (95% *CI*)	*P* value	*HR* (95% *CI*)
Age (＞60 years vs ≤60 years)	0.980	1.009 (0.483, 2.111)	0.610	0.875 (0.523, 1.464)
Gender (male vs female)	0.928	1.044 (0.410, 2.659)	0.145	1.716 (0.830, 3.546)
ECOG score (2-3 vs 0-1)	0.873	1.123 (0.269, 4.698)	0.978	1.015 (0.370, 2.785)
HbsAg (positive vs negative)	0.412	1.814 (0.438, 7.516)	0.613	1.221 (0.563, 2.646)
HBV-DNA (＞2 000 IU•mL^{-1} vs ≤2 000 IU•mL^{-1})	0.696	1.129 (0.613, 2.079)	0.680	0.918 (0.609, 1.382)
Antiviral therapy (yes vs no)	0.026	0.483 (0.254, 0.918)	0.744	1.070 (0.712, 1.608)
TBil (＞17.1 μmol•L^{-1} vs ≤17.1 μmol•L^{-1})	0.011	2.198 (1.195, 4.041)	0.149	1.362 (0.895, 2.074)
Albumin (＞35 g•L^{-1} vs ≤35 g•L^{-1})	0.349	0.691 (0.319, 1.497)	0.403	1.296 (0.706, 2.379)
ALT (＞40 U•L^{-1} vs ≤40 U•L^{-1})	0.319	0.725 (0.386, 1.364)	0.597	0.894 (0.592, 1.352)
PT (＞12 s vs ≤12 s)	0.080	1.760 (0.935, 3.313)	0.247	1.303 (0.832, 2.041)
AFP (＞400 μg•L^{-1} vs ≤400 μg•L^{-1})	0.252	1.430 (0.776, 2.636)	0.199	1.307 (0.869, 1.968)
PIVKA Ⅱ (＞100 mAU•mL^{-1} vs ≤100 mAU•mL^{-1})	0.076	26.422 (0.708, 985.978)	0.483	1.235 (0.685, 2.227)
Conversion therapy (yes vs no)	0.003	0.048 (0.007, 0.347)	0.070	0.656 (0.416, 1.034)
Cirrhosis (yes vs no)	0.378	1.315 (0.715, 2.417)	0.189	1.318 (0.873, 1.991)
Tumor diameter (＞5 cm vs ≤5 cm)	0.307	0.636 (0.267, 1.515)	0.625	0.854 (0.453, 1.610)
Tumor number (multiple vs single)	＜0.001	3.533 (1.899, 6.575)	0.010	1.895 (1.162, 3.091)
PVTT (type Ⅲ vs type Ⅰ/Ⅱ)	＜0.001	2.857 (1.516, 5.384)	＜0.001	2.250 (1.426, 3.548)
Objective response (no vs yes)	＜0.001	6.685 (2.607, 17.141)	＜0.001	2.592 (1.647, 4.080)

HCC: Hepatocellular carcinoma; OS: Overall survival; EFS: Event-free survival; *HR*: Hazard ratio; *CI*: Confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBV: Hepatitis B virus; TBil: Total bilirubin; ALT: Alanine transaminase; PT: Prothrombin time; AFP: Alpha fetoprotein; PIVKA Ⅱ: Protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ; PVTT: Portal vein tumor thrombus.

表 3　伴有大血管侵犯的晚期 HCC 患者预后的多因素 Cox 回归分析

Tab 3　Multivariable Cox regression analysis of prognosis in advanced HCC patients with macrovascular invasion

Variable	OS		EFS	
	P value	*HR* (95% *CI*)	*P* value	*HR* (95% *CI*)
TBil (＞17.1 μmol•L^{-1} vs ≤17.1 μmol•L^{-1})	0.071	1.799 (0.950, 3.408)		
PVTT (type Ⅲ vs type Ⅰ/Ⅱ)	0.005	2.529 (1.328, 4.817)	0.004	1.998 (1.250, 3.191)
Conversion therapy (yes vs no)	0.046	0.125 (0.016, 0.966)		
Tumor number (multiple vs single)	0.284	1.641 (0.663, 4.059)	0.094	1.535 (0.929, 2.537)
Objective response (no vs yes)	0.002	4.543 (1.729, 11.937)	＜0.001	2.471 (1.573, 3.881)

HCC: Hepatocellular carcinoma; OS: Overall survival; EFS: Event-free survival; *HR*: Hazard ratio; *CI*: Confidence interval; TBil: Total bilirubin; PVTT: Portal vein tumor thrombus.

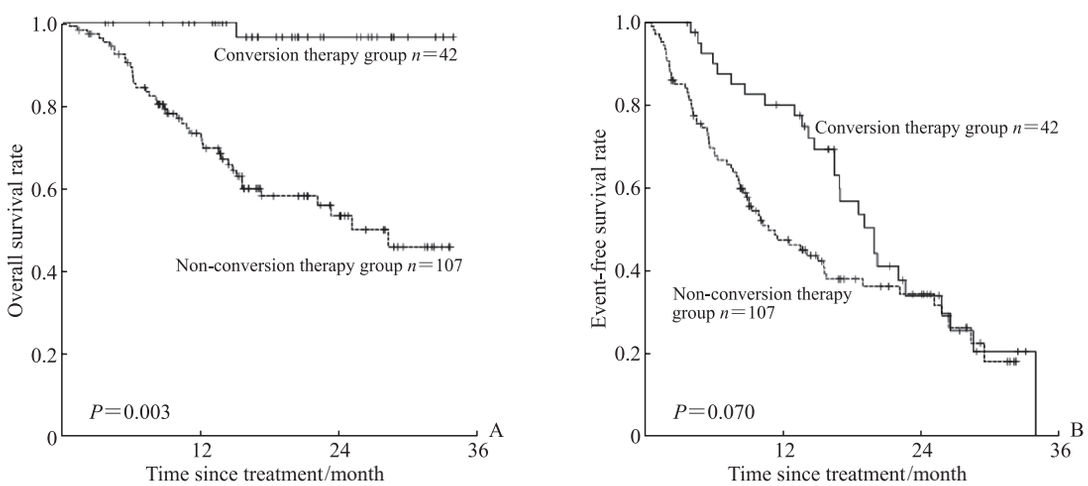

图 1　伴有大血管侵犯的晚期 HCC 患者总生存和无事件生存曲线

Fig 1　Overall survival and event-free survival curves of advanced HCC patients with macrovascular invasion

A: Overall survival curve; B: Event-free survival curve. HCC: Hepatocellular carcinoma.

2.3　患者的不良反应　149 例患者靶向和免疫治疗相关不良反应的发生率为 70.5%（105/149），发生率最高的 3 种不良反应依次是转氨酶升高、高血压和总胆红素升高。转化治疗组和非转化治疗组的不良反应发生率分别为 66.7%（28/42）和 72.0%（77/107），差异无统计学意义（P=0.524）。转化治疗组和非转化治疗组Ⅲ～Ⅳ级不良反应的发生率分别为 23.8%（10/42）和 27.1%（29/107），差异亦无统计学意义（P=0.681）。发生率最高的 3 种Ⅲ～Ⅳ级不良反应依次是转氨酶升高、高血压和手足皮肤反应。转化治疗组术后不良反应发生率为 21.4%（9/42），其中肝功能损伤、发热、胸腔积液 / 腹水是发生率较高的 3 种不良反应，术后没有出现Ⅲ～Ⅳ级不良反应。见表 4。

表 4　伴有大血管侵犯的晚期 HCC 患者治疗相关不良事件的发生情况

Tab 4　Incidence of treatment-related adverse events in advanced HCC patients with macrovascular invasion

n (%)

Adverse event	All grade			Ⅲ - Ⅳ grade		
	Total N=149	Conversion therapy group N=42	Non-conversion therapy group N=107	Total N=149	Conversion therapy group N=42	Non-conversion therapy group N=107
Target immunotherapy relevance						
All	105 (70.5)	28 (66.7)	77 (72.0)	39 (26.2)	10 (23.8)	29 (27.1)
Hypertension	75 (50.3)	19 (45.2)	56 (52.3)	11 (7.4)	3 (7.1)	8 (7.5)
Hand-foot skin reaction	48 (32.2)	15 (35.7)	33 (30.8)	9 (6.0)	2 (4.8)	7 (6.5)
Diarrhea	12 (8.1)	3 (7.1)	9 (8.4)	2 (1.3)	0	2 (1.9)
Fatigue	22 (14.8)	6 (14.3)	16 (15.0)	1 (0.7)	0	1 (0.9)
Increased ALT/AST	121 (81.2)	31 (73.8)	90 (84.1)	12 (8.1)	4 (9.5)	8 (7.5)
Increased TBil	74 (49.7)	21 (50.0)	53 (49.5)	6 (4.0)	2 (4.8)	4 (3.7)
Weight loss	25 (16.8)	6 (14.3)	19 (17.8)	1 (0.7)	0	1 (0.9)
Thrombocytopaenia	22 (14.8)	6 (14.3)	16 (15.0)	4 (2.7)	1 (2.4)	3 (2.8)
Others	9 (6.0)	2 (4.8)	7 (6.5)	0	0	0
Hepatectomy relevance						
All		9 (21.4)				
Fever (＞38.5 ℃ for ＞3 d)		3 (7.1)				
Pleural effusion/ascites		2 (4.8)				
Liver function injury		4 (9.5)				
Pneumonia		1 (2.4)				
Nausea and vomiting		1 (2.4)				
Others		1 (2.4)				

HCC: Hepatocellular carcinoma; ALT: Alanine transaminase; AST: Aspartate transaminase; TBil: Total bilirubin.

3　讨　论

研究报道，伴有大血管侵犯的 HCC 患者预后较差[18]。BCLC 分期将伴有大血管侵犯的 HCC 定义为 BCLC 分期 C 期，CNLC 分期将这类患者归为Ⅲ a 期。这类患者常见的治疗方式包括系统治疗、介入治疗等非手术治疗[19-21]。随着系统治疗的研究进展，晚期 HCC 患者的预后有了明显的改善。部分原先不能手术的患者转化降期成为可以手术治疗的患者[22]。但是，目前并没有专门研究伴有大血管侵犯的晚期 HCC 的转化治疗研究，转化降期后是手术治疗还是非手术治疗仍然没有定论。

本研究是关于伴有大血管侵犯的晚期 HCC 转化治疗的研究，共纳入了我院 149 例伴有大血管侵犯的晚期 HCC 患者，研究结果显示，149 例患者的中位 EFS 为 15.5 个月，中位 OS 尚未达到。但由于非转化治疗组的中位 OS 为 28.2 个月，因此推测转化治疗组的最终中位 OS 大于 28.2 个月，明显优于既往研究报道的晚期 HCC 患者非手术治疗的预后[23]，也优于直接接受手术的伴有大血管侵犯的 HCC 患者的预后[24]。这可能得益于这部分患者在转化治疗后可以获得较高的 R0 切除率，本研究报道的 R0 切除率为 100%，明显高于既往报道的 68% 的 R0 切除率[24]。但本研究也观察到，本研究中患者的预后不如既往部分转化治疗研究[25]的报道结果，这一差异可能归因于纳入患者的肿瘤分期不同，本研究专注于伴有大血管侵犯的晚期 HCC 患者（BCLC 分期 C 期或 CNLC 分期Ⅲ a 期患者），

而既往研究则涵盖了中晚期HCC患者，包括BCLC分期B、C期或CNLC分期Ⅱa～Ⅲa期的患者。

本研究进一步分析显示，转化治疗与非转化治疗组1、2年的总生存率分别为100.0%、96.4%与72.1%、53.4%，两组OS差异有统计学意义（P=0.003）；无事件生存率分别为77.5%、33.8%与47.3%、31.5%，两组EFS差异无统计学意义（P=0.070），结果表明对于伴有大血管侵犯的晚期HCC患者，虽然手术不能改善患者的EFS，但是可以改善患者的OS。这可能是由于这类患者转化后接受手术治疗可以降低肿瘤负荷，也可能是由于手术可以改变患者的肿瘤复发模式、肿瘤进展模式，进而改善患者的OS[22]。此外，尽管本研究未得出转化治疗可以改善EFS的结论，但两组患者的EFS差异接近有统计学意义（P=0.070），有待扩大样本量进一步验证。

同时，本研究观察到伴有大血管侵犯的晚期HCC患者即使接受转化后手术治疗，肿瘤复发仍然很常见，这与既往研究结果[26]一致。这说明对于成功转化降期后接受手术切除的晚期HCC患者，术后辅助治疗仍然十分必要，术后可接受辅助性TACE或靶向免疫治疗等来降低患者的术后复发率，改善患者的长期预后[27-28]。除了预后方面的考虑，转化降期后是否手术的重要因素是手术风险和术后不良反应的评估结果。本研究结果显示，42例转化治疗的患者术后不良反应发生率为21.4%，并未明显高于既往接受直接手术治疗患者的不良反应发生率[29]。此外，42例患者术后并没有出现Ⅲ～Ⅳ级严重的不良反应，说明对于转化治疗患者，转化治疗前经过规范的停药间隔和仔细评估后，系统治疗并不会明显增加手术患者的术后不良反应的发生风险和严重程度。

综上所述，对于伴有大血管侵犯的晚期HCC患者，转化治疗可以改善患者的预后，并且不会导致严重的不良反应。本研究的局限性在于是一项回顾性研究，研究结果仍需要大样本前瞻性研究进一步验证。

［参考文献］

［1］ BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

［2］ EL-SERAG H B, LENHARD RUDOLPH K. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(7): 2557-2576. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061.

［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］ 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.

［5］ 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: 10.12151/JMCM.2024.03-02.

［6］ THOMAS M B, JAFFE D, CHOTI M M, et al. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the national cancer institute clinical trials planning meeting[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(25): 3994-4005. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.7805.

［7］ LIU Z, LIN Y, ZHANG J, et al. Molecular targeted and immune checkpoint therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 447. DOI: 10.1186/s13046-019-1412-8.

［8］ IKEDA K, KUDO M, KAWAZOE S, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(4): 512-519. DOI: 10.1007/s00535-016-1263-4.

［9］ XIE D, SUN Q, WANG X, et al. Immune checkpoint inhibitor plus tyrosine kinase inhibitor for unresectable hepatocellular carcinoma in the real world[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8): 652. DOI: 10.21037/atm-20-7037.

［10］ BRUIX J, SHERMAN M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3): 1020-1022. DOI: 10.1002/hep.24199.

［11］ SCHWARTZ L H, LITIÈRE S, DE VRIES E, et al. RECIST 1.1-update and clarification: from the RECIST committee[J]. Eur J Cancer, 2016, 62: 132-137. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.

［12］ FU Z, LI X, ZHONG J, et al. Lenvatinib in combination with transarterial chemoembolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a retrospective controlled study[J]. Hepatol Int, 2021, 15(3): 663-675. DOI: 10.1007/s12072-021-10184-9.

［13］ 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.

［14］ ZHU X D, HUANG C, SHEN Y H, et al. Hepatectomy after conversion therapy using tyrosine kinase inhibitors plus anti-PD-1 antibody therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(5): 2782-2790. DOI: 10.1245/s10434-022-12530-z.

［15］ 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.

［16］ National Cancer Institute. Cancer therapy evaluation program[EB/OL]. (2017-03-21)[2024-06-19]. *https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.*

［17］ DINDO D, DEMARTINES N, CLAVIEN P A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6 336 patients and results of a survey[J]. Ann Surg, 2004, 240(2): 205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

［18］ CHENG S, WU M, CHEN H, et al. Tumor thrombus types influence the prognosis of hepatocellular carcinoma with the tumor thrombi in the portal vein[J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(74): 499-502.

［19］ VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2022, 400(10360): 1345-1362. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01200-4.

［20］ PAN Y, ZHU X, LIU J, et al. Systemic therapy with or without transcatheter intra-arterial therapies for unresectable hepatocellular carcinoma: a real-world, multi-center study[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1138355. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1138355.

［21］ ZHOU J, SUN H, WANG Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 edition)[J]. Liver Cancer, 2020, 9(6): 682-720. DOI: 10.1159/000509424.

［22］ 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.

［23］ LIU K C, HAO Y H, LV W F, et al. Transarterial chemoembolization combined with sorafenib in patients with BCLC stage C hepatocellular carcinoma[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 3461-3468. DOI: 10.2147/DDDT.S248850.

［24］ GOVALAN R, LAUZON M, LUU M, et al. Comparison of surgical resection and systemic treatment for hepatocellular carcinoma with vascular invasion: national cancer database analysis[J]. Liver Cancer, 2021, 10(5): 407-418. DOI: 10.1159/000515554.

［25］ ZHANG W, TONG S, HU B, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibodies as conversion therapy for patients with unresectable intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm, phase Ⅱ trial[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(9): e007366. DOI: 10.1136/jitc-2023-007366.

［26］ WANG Z, REN Z, CHEN Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(9): 2074-2081. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2899.

［27］ CHEN Z H, ZHANG X P, ZHOU T F, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(11): 2188-2196. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.06.031.

［28］ WANG K, XIANG Y J, YU H M, et al. Adjuvant sintilimab in resected high-risk hepatocellular carcinoma: a randomized, controlled, phase 2 trial[J]. Nat Med, 2024, 30(3): 708-715. DOI: 10.1038/s41591-023-02786-7.

［29］ XIA Y, LI J, LIU G, et al. Long-term effects of repeat hepatectomy vs percutaneous radiofrequency ablation among patients with recurrent hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(2): 255-263. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4477.

［本文编辑］　杨亚红