

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240424

· 专题报道 ·

## 初始不可切除肝细胞癌行血管介入联合 TKI 及 PD-1 抑制剂转化治疗后序贯肝切除术的安全性和有效性研究

唐置鸿<sup>1,2△</sup>, 袁 度<sup>1,3△</sup>, 许少伟<sup>1,3</sup>, 庞清清<sup>1,4</sup>, 赵桂霖<sup>1,3</sup>, 韦 猛<sup>1,2</sup>, 吴飞翔<sup>1,2\*</sup>

1. 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆胰脾外科, 南宁 530021

2. 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 南宁 530021

3. 广西医科大学肿瘤医院肝胆胰脾外科, 南宁 530021

4. 广西医科大学第四附属医院肿瘤科, 柳州 545005

**【摘要】目的** 探讨经血管介入治疗（包括肝动脉插管化疗栓塞术和肝动脉灌注化疗）联合酪氨酸激酶抑制剂（TKI）及程序性死亡受体 1（PD-1）抑制剂在初始不可切除肝细胞癌转化治疗后序贯肝切除术患者中的围手术期安全性和预后影响因素。**方法** 回顾性分析 2019 年 11 月至 2024 年 4 月在广西医科大学附属肿瘤医院接受治疗的 106 例符合条件的肝细胞癌患者的临床资料，详细描述患者的围手术期相关参数和术后病理结果，并分析预后的影响因素。**结果** 转化治疗后序贯肝切除术的中位手术时间为 240 min，中位出血量为 200 mL。24 例（22.6%）患者需要术中输血。术后不良反应发生率为 49.1%（52/106），最常见的术后不良反应是肝功能衰竭（23 例，21.7%）。1 例（0.9%）患者在围手术期死亡，余 105 例患者的中位随访时间为 14.7 个月。随访期间有 49 例（46.2%）患者复发，其中早期复发（1 年内）39 例（36.8%），肝内复发 33 例（31.1%）。13 例（12.3%）患者在随访期间死亡，中位无复发生存期为 15.7 个月，1 年和 2 年无复发生存率分别为 56.9% 和 40.3%。中位总生存期未达到，1 年和 2 年总生存率分别为 94.2% 和 85.3%。多因素 Cox 回归分析显示，达到完全病理缓解（ $HR=0.410$ ，95%  $CI$  0.172~0.980， $P=0.045$ ）、合并微血管侵犯（ $HR=2.423$ ，95%  $CI$  1.269~4.625， $P=0.007$ ）、存在卫星灶（ $HR=1.916$ ，95%  $CI$  1.014~3.620， $P=0.045$ ）和肿瘤多发（ $HR=1.818$ ，95%  $CI$  1.012~3.241， $P=0.046$ ）是术后复发的独立影响因素。**结论** 对于初始不可切除肝细胞癌患者，血管介入治疗联合 TKI 及 PD-1 抑制剂转化治疗后序贯肝切除术可能是一种不良反应可控且有效的治疗方式。

**【关键词】** 肝肿瘤；不可切除肝细胞癌；转化治疗；肝切除术；预后

**【引用本文】** 唐置鸿，袁度，许少伟，等. 初始不可切除肝细胞癌行血管介入联合 TKI 及 PD-1 抑制剂转化治疗后序贯肝切除术的安全性和有效性研究[J]. 海军军医大学学报，2025，46（2）：206-214. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240424.

### Safety and efficacy of sequential hepatectomy after conversion therapy using vascular intervention therapy combined with TKI and PD-1 inhibitors for initial unresectable hepatocellular carcinoma

TANG Zhihong<sup>1,2△</sup>, YUAN Du<sup>1,3△</sup>, XU Shaowei<sup>1,3</sup>, PANG Qingqing<sup>1,4</sup>, ZHAO Guilin<sup>1,3</sup>, WEI Meng<sup>1,2</sup>, WU Feixiang<sup>1,2\*</sup>

1. Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Tumor Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

2. Key Laboratory of Early Prevention and Treatment for Regional High Frequency Tumor, Ministry of Education, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

3. Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, College of Oncology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

4. Department of Oncology, The Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

[收稿日期] 2024-06-14

[接受日期] 2025-01-08

[基金项目] 国家自然科学基金(82360537), 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室项目(GKE-ZZ202309, GKE-ZZ202216, GKE-ZZ202129). Supported by National Natural Science Foundation of China (82360537) and Key Laboratory Project of Ministry of Education for Research on Early Prevention and Treatment of Regional High Frequency Tumor (GKE-ZZ202309, GKE-ZZ202216, GKE-ZZ202129).

[作者简介] 唐置鸿, 硕士, 住院医师. E-mail: tangzhihong@gxmu.edu.cn; 袁 度, 硕士生. E-mail: 1982389207@qq.com

△共同第一作者 (Co-first authors).

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 0771-5310045, E-mail: wufeixiang@gxmu.edu.cn

**[Abstract]** **Objective** To explore the perioperative safety and prognostic factors of sequential hepatectomy after conversion therapy using vascular interventional therapy (including transarterial chemoembolization and hepatic arterial infusion chemotherapy) combined with tyrosine kinase inhibitors (TKI) and programmed death-1 (PD-1) inhibitors in patients with initially unresectable hepatocellular carcinoma. **Methods** The clinical data of 106 eligible HCC patients treated in Tumor Hospital Affiliated to Guangxi Medical University from Nov. 2019 to Apr. 2024 were retrospectively analyzed. The perioperative parameters and postoperative pathological outcomes were described in detail, and factors influencing prognosis were analyzed. **Results** The median operative time for hepatectomy after conversion therapy was 240 min, with a median blood loss of 200 mL. Intraoperative blood transfusion was required in 24 (22.6%) patients. Postoperative adverse reactions occurred in 49.1% (52/106) of patients, with liver failure being the most common adverse reactions (23 patients, 21.7%). One (0.9%) patient died during the perioperative period, while the remaining 105 patients were followed up for a median duration of 14.7 months, during which 49 (46.2%) patients experienced recurrence. Among them, 39 (36.8%) cases experienced early recurrence (within 1 year), and 33 (31.1%) cases had intrahepatic recurrence. Thirteen (12.3%) patients died during follow-up. The median recurrence-free survival (RFS) was 15.7 months, with 1-year and 2-year RFS rates being 56.9% and 40.3%, respectively. The median overall survival (OS) was not reached, with 1-year and 2-year OS rates being 94.2% and 85.3%, respectively. Multivariate Cox regression analysis demonstrated that achieving complete pathological response (hazard ratio [HR]=0.410, 95% confidence interval [CI] 0.172-0.980,  $P=0.045$ ), presence of microvascular invasion ( $HR=2.423$ , 95% CI 1.269-4.625,  $P=0.007$ ), satellite nodules ( $HR=1.916$ , 95% CI 1.014-3.620,  $P=0.045$ ), and multiple tumors ( $HR=1.818$ , 95% CI 1.012-3.241,  $P=0.046$ ) were independent factors associated with postoperative recurrence. **Conclusion** For patients with initially unresectable hepatocellular carcinoma, vascular interventional therapy combined with TKI and PD-1 inhibitors followed by sequential hepatectomy may be a feasible treatment strategy, with manageable adverse reactions and promising efficacy.

**[Key words]** liver neoplasms; unresectable hepatocellular carcinoma; conversion therapy; hepatectomy; prognosis

**[Citation]** TANG Z, YUAN D, XU S, et al. Safety and efficacy of sequential hepatectomy after conversion therapy using vascular intervention therapy combined with TKI and PD-1 inhibitors for initial unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(2): 206-214. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240424.

原发性肝癌是全球常见的恶性肿瘤,其发病率在恶性肿瘤中排第6位,死亡率在癌症相关死亡中排第3位<sup>[1]</sup>。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌最常见的病理类型,手术切除、肝移植和消融等是HCC的主要根治性治疗方式,但由于HCC发病隐匿,局部侵袭和远处转移发生率高,约70%的HCC患者在确诊时已失去手术机会<sup>[2]</sup>。不可切除的HCC主要分为2种类型:外科上不可切除和肿瘤学上不可切除。外科上不可切除是指因肝外转移、肝左右叶多发肿瘤、主要血管癌栓形成、剩余肝体积不足和一般状况或肝功能差而无法实现R0切除等情况。肿瘤学上不可切除的定义尚存在争议,目前被认可的定义为技术上可切除但复发风险高、无法从手术中获益的病例<sup>[3]</sup>。对于不可切除的HCC患者,局部治疗和系统治疗是国内外治疗指南推荐的标准治疗方案<sup>[4-6]</sup>。随着新型抗肿瘤药物的出现和局部结合系统治疗的联合治疗方案的临床应用,不可切除HCC治疗后获得手术机会的转化治疗模式越来越受到临床医师的重视<sup>[7-9]</sup>。在不可切除HCC的治疗方法中,

经肝动脉介入治疗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)等,联合酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)和程序性死亡受体1(programmed death receptor-1, PD-1)抑制剂的三联疗法显示出令人瞩目的客观缓解率(objective response rate, ORR)和转化手术率,给不可切除肝癌的转化治疗提供了有效策略<sup>[10-13]</sup>。然而,目前的报道主要为病例报告和小范围回顾性研究,且多关注ORR和转化手术率等短期预后<sup>[14-16]</sup>,尚缺乏关于三联疗法转化治疗后序贯肝切除术的围手术期安全性和长期预后数据。本研究通过分析单中心106例行血管介入治疗联合TKI及PD-1抑制剂转化治疗后序贯肝切除术的HCC患者的临床资料,探讨其围手术期安全性、术后病理及预后影响因素。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 回顾性分析2019年11月至2024年

4月于广西医科大学附属肿瘤医院接受血管介入治疗(包括TACE或HAIC)联合TKI和PD-1抑制剂转化治疗序贯肝切除的初始不可切除HCC患者的临床资料。纳入标准:(1)遵循《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》临床诊断为原发性肝癌<sup>[17]</sup>。(2)由我院肝肿瘤多学科诊疗小组(由肝胆外科、介入治疗科、放疗科、消化肿瘤内科、影像科医师组成)评估确定为不可切除HCC。不可切除包括外科学不可切除和肿瘤学不适合切除。外科学不可切除:①剩余肝体积不足(肝硬化患者切除后剩余肝体积<40%、非肝硬化患者切除后剩余肝体积<30%);②肿瘤侵犯或靠近主要血管而无法实现R0切除。肿瘤学不可切除:①存在大血管癌栓,即巴塞罗那临床肝癌(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期C期或中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)Ⅲa期;②多病灶肿瘤超up-to-seven标准[最大癌灶直径(cm)与癌灶数目(个)之和不超过7]<sup>[17-18]</sup>。(3)肝功能Child-Pugh分级A级或B级。(4)美国东部肿瘤协作组体能状态评分≤1分。(5)至少接受过1次血管介入治疗,同时联用TKI和/或PD-1抑制剂。排除标准:(1)术后病理诊断为HCC以外的其他恶性肿瘤;(2)在治疗开始前或转化治疗过程中存在肝外转移;(3)合并脑、心、肾等脏器严重疾病及其他器官肿瘤;(4)转化治疗过程中TKI和PD-1抑制剂使用时间<1个月。所有患者及家属在转化治疗前和术前均签署知情同意书。本研究经广西医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审批。

**1.2 临床数据收集和定义** 收集患者的临床基线资料、围手术期指标、术后病理和肿瘤预后相关指标。术后不良反应采用Clavien-Dindo分级,Ⅲ级及以上不良反应定义为严重不良反应<sup>[19]</sup>。患者每隔3~6周进行1次肝脏CT或MRI检查,依据改良的实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST),通过观察肿瘤在动脉期的增强显影范围进行临床疗效评估:完全缓解(complete response, CR),即所有目标病灶在动脉期的增强显影完全消失;部分缓解(partial response, PR),即目标病灶在动脉期增强显影的直径总和缩小至少30%;病情进展(progressive disease, PD),即目标病灶

在动脉期增强显影的直径总和增加至少20%,或出现新的病灶;病情稳定(stable disease, SD),即目标病灶在动脉期增强显影缩小未达到PR标准,且增大未达到PD标准。肝癌术后标本由经验丰富的病理医师根据原发性肝癌病理诊断规范进行采集、处理和诊断<sup>[17]</sup>。小肿瘤(≤3 cm)采集全部标本,较大肿瘤(>3 cm)沿肿瘤最大直径每隔0.5~1 cm切片,选取最具代表性的肿瘤坏死和残余组织切片进行检查。病理缓解程度分为:(1)完全病理缓解(complete pathologic response, CPR),即完全评估瘤床组织标本后未见存活肿瘤细胞<sup>[17]</sup>;(2)明显病理缓解(major pathologic response, MPR),即瘤床残留存活肿瘤细胞占比≤10%<sup>[20]</sup>;(3)部分病理缓解(partial pathologic response, PPR),即残余存活肿瘤细胞在瘤床中的占比为>10%~50%<sup>[21]</sup>;(4)无病理缓解(non-pathologic response, NPR),即残余存活肿瘤细胞在瘤床中的占比>50%或出现新的病灶<sup>[22]</sup>。总生存期(overall survival, OS)定义为从转化后肝切除手术日期到死亡或最后1次随访日期的时间间隔;无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)定义为从转化后肝切除手术日期到肿瘤复发或最后1次随访日期的时间间隔。白蛋白-胆红素指数(albumin-bilirubin index, ALBI)基于外周血检验指标计算:ALBI评分=0.66×lg[总胆红素(μmol/L)]-0.085×[白蛋白(g/L)],ALBI评分≤-2.60分为1级,-2.60分<ALBI评分≤-1.39分为2级,ALBI评分>-1.39分为3级。

**1.3 治疗方法** 血管介入治疗包括TACE和HAIC,由我院介入治疗科医师实施。(1)TACE具体方案:采用Seldinger技术将导管鞘经皮置入股动脉,在数字减影血管造影系统的辅助下,将导管插入腹腔干、肠系膜上动脉及疑似肿瘤供血动脉进行血管造影,明确肿瘤的位置、大小、数量及供血动脉。将微导管超选至肿瘤各供血分支,缓慢注射奥沙利铂、雷替曲塞及碘油混合液,直至碘油在肿瘤病变处沉积良好、供血减慢。随后注入明胶海绵颗粒,直至微导管尖端血流停滞。再次进行血管造影,如果肿瘤染色持续则进行额外的栓塞。完成手术后,取出导管导丝,局部加压包扎患者右股动脉穿刺部位。如必要则再次给予TACE治疗。

(2)HAIC具体方案:根据上述步骤将微导管超

选至肿瘤供血血管后留置导管进行灌注化疗,给药方案为FOLFOX-HAIC方案,即奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(奥沙利铂 $135\text{ mg/m}^2$ 动脉泵入3 h,亚叶酸钙 $400\text{ mg/m}^2$ 动脉泵入2 h,随后5-氟尿嘧啶 $2\,400\text{ mg/m}^2$ 持续动脉泵入23 h,根据患者的肝功能及一般情况适当减量)。

根据患者肝功能恢复情况,在TACE或HAIC术后1周内开始TKI和/或PD-1抑制剂治疗。TKI的使用均按照中国《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》<sup>[17]</sup>推荐的晚期肝癌一线治疗方案,包括仑伐替尼(体重 $<60\text{ kg}$ 者 $8\text{ mg}$ 、体重 $\geq 60\text{ kg}$ 者 $12\text{ mg}$ ,每日1次,口服)、多纳非尼(每次 $0.2\text{ g}$ ,每日2次,口服)、索拉非尼( $400\text{ mg}$ ,每日2次,口服)、阿帕替尼( $250\text{ mg}$ ,每日1次,口服)<sup>[23-25]</sup>;PD-1抑制剂药物包括卡瑞利珠单抗(每2周静脉注射 $200\text{ mg}$ )<sup>[23]</sup>、替雷利珠单抗(每3周静脉注射 $200\text{ mg}$ )<sup>[26]</sup>和信迪利单抗(每3周静脉注射 $200\text{ mg}$ )<sup>[27]</sup>。以上药物的选择基于主管医师的用药方案、患者经济状况和用药意愿。在转化治疗期间,密切监测不良反应并积极处理。如果患者出现任何Ⅲ级或以上不良反应,或不可耐受的Ⅱ级不良反应,则减少TKI药物剂量或暂停TKI及PD-1抑制剂治疗,直到症状缓解或不良反应严重程度降至Ⅰ级或Ⅱ级。

根据《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》<sup>[17]</sup>推荐的肿瘤可切除性标准,动态评估肿瘤的可切除性:(1)有足够的剩余肝体积(肝硬化患者切除后剩余肝体积 $\geq 40\%$ ,非肝硬化患者剩余肝体积 $\geq 30\%$ );(2)有技术上可行的足够的切缘(R0切除);(3)肝内病变根据mRECIST评估为CR或PR,或SD维持至少2个月;(4)术前转化治疗后无持续或严重不良反应;(5)无肝切除禁忌证<sup>[17]</sup>。计划行肝切除术的患者停用TKI至少1周、PD-1抑制剂至少2周,并在最后1次血管介入治疗后至少4周再接受肝切除手术。在序贯肝切除术后,根据病理缓解情况进行术后辅助治疗,辅助治疗方案为沿用转化治疗TKI和/或PD-1抑制剂6个月及以上。继续辅助治疗的决定基于患者的身体状况、对转化治疗的反应和耐受性及经济状况等因素。

**1.4 随访** 术后2年内每2~3个月复查1次,2年后每6个月复查1次,复查时检测血清肿瘤标志物(包括甲胎蛋白、异常凝血酶原等)及进行腹部超

声、增强CT或MRI检查。根据肿瘤复发的时间和部位进行分类,早期复发定义为发生在1年内(含1年),晚期复发定义为发生在1年后;复发分类为肝内、肝外或两者兼有。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 27和R 4.1.1软件进行统计学分析。计数资料以例数(百分数)表示,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数(下四分位数,上四分位数)表示。采用Kaplan-Meier法计算RFS和OS。采用单因素和多因素Cox回归模型分析序贯肝切除术后RFS的独立危险因素;在多因素Cox回归模型中,纳入单因素分析中 $P<0.05$ 的变量,为排除影响因素之间的共线性,多因素Cox回归模型采用逐步回归法。检验水准( $\alpha$ )为0.05(双侧)。

## 2 结果

**2.1 患者基线特征** 共纳入106例接受血管介入治疗联合TKI和/或PD-1抑制剂转化治疗后行肝切除术的HCC患者。根据我院多学科团队的评估,所有患者均为初始不可切除HCC。患者平均年龄为( $49.8\pm 10.1$ )岁,其中92例(86.6%)为男性。94.3%(100/106)的患者有乙型肝炎病史,78.3%(83/106)的患者有肝硬化,91.5%(97/106)的患者肝功能分级为Child-Pugh A级。肿瘤平均最大直径为( $10.53\pm 3.99$ )cm,42.4%(45/106)的患者肿瘤多发,37.7%(40/106)的患者有血管侵犯。有17例(16.0%)患者接受了术后辅助治疗,其中9例(53.0%)接受TKI联合PD-1抑制剂治疗,2例(11.8%)接受TKI单药治疗,6例(35.3%)接受PD-1抑制剂单药治疗。见表1。

**2.2 三联转化治疗方案与结果** 所有患者均接受至少1个周期的血管介入治疗联合TKI和/或PD-1抑制剂转化治疗。血管介入治疗中95例(89.6%)采用TACE,11例(10.4%)采用HAIC。在TKI使用方面,仑伐替尼最常用(88例,83.0%),其他包括多纳非尼(12例,11.3%)、阿帕替尼(3例,2.8%)和索拉非尼(3例,2.8%)。卡瑞利珠单抗是使用最多的PD-1抑制剂(60例,56.6%),其他包括替雷利珠单抗(43例,40.6%)和信迪利单抗(3例,2.8%)。从开始转化治疗到肝切除术的中位时间为3.90个月(范围为0.70~19.80个月)。在治疗过程中,根据mRECIST进行临床疗效评估,36例(34.0%)达到CR,52例(49.1%)达到PR,18例(17.0%)达到SD。

表 1 肝细胞癌患者基线特征  
Tab 1 Baseline characteristics of patients with hepatocellular carcinoma

| N=106                                                                               |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Characteristic                                                                      | Total cohort             |
| Age/year, $\bar{x} \pm s$                                                           | 49.8 $\pm$ 10.1          |
| Gender, <i>n</i> (%)                                                                |                          |
| Male                                                                                | 92 (86.8)                |
| Female                                                                              | 14 (13.2)                |
| HBV infection, <i>n</i> (%)                                                         |                          |
| Yes                                                                                 | 100 (94.3)               |
| No                                                                                  | 6 (5.7)                  |
| Child-Pugh grade, <i>n</i> (%)                                                      |                          |
| A                                                                                   | 97 (91.5)                |
| B                                                                                   | 9 (8.5)                  |
| ALBI classification, <i>n</i> (%)                                                   |                          |
| 1                                                                                   | 34 (32.1)                |
| 2                                                                                   | 72 (67.9)                |
| Liver cirrhosis, <i>n</i> (%)                                                       |                          |
| Yes                                                                                 | 83 (78.3)                |
| No                                                                                  | 23 (21.7)                |
| ECOG performance status score, <i>n</i> (%)                                         |                          |
| 0                                                                                   | 73 (68.9)                |
| 1                                                                                   | 33 (31.1)                |
| Total bilirubin/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), <i>M</i> ( $Q_L$ , $Q_U$ ) | 15.10 (10.30, 19.78)     |
| ALT/( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ), <i>M</i> ( $Q_L$ , $Q_U$ )                  | 41.00 (30.00, 59.50)     |
| AST/( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ), <i>M</i> ( $Q_L$ , $Q_U$ )                  | 57.00 (42.25, 88.50)     |
| Albumin/( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ), $\bar{x} \pm s$                         | 37.59 $\pm$ 4.28         |
| PT/s, $\bar{x} \pm s$                                                               | 12.13 $\pm$ 1.47         |
| AFP/( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), <i>M</i> ( $Q_L$ , $Q_U$ )                | 912.00 (30.95, 2 000.00) |
| AFP, <i>n</i> (%)                                                                   |                          |
| <400 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$                                              | 48 (45.3)                |
| $\geq 400 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$                                          | 58 (54.7)                |
| Tumor number, <i>n</i> (%)                                                          |                          |
| 1                                                                                   | 61 (57.5)                |
| 2                                                                                   | 19 (17.9)                |
| $\geq 3$                                                                            | 26 (24.5)                |
| Tumor diameter/cm, $\bar{x} \pm s$                                                  | 10.53 $\pm$ 3.99         |
| Vascular invasion, <i>n</i> (%)                                                     |                          |
| Yes                                                                                 | 40 (37.7)                |
| No                                                                                  | 66 (62.3)                |
| BCLC stage, <i>n</i> (%)                                                            |                          |
| A                                                                                   | 31 (29.2)                |
| B                                                                                   | 26 (24.5)                |
| C                                                                                   | 49 (46.2)                |
| CNLC, <i>n</i> (%)                                                                  |                          |
| I b                                                                                 | 31 (29.2)                |
| II a                                                                                | 11 (10.4)                |
| II b                                                                                | 15 (14.2)                |
| III a                                                                               | 49 (46.2)                |
| Postoperative adjuvant therapy, <i>n</i> (%)                                        |                          |
| Yes                                                                                 | 17 (16.0)                |
| No                                                                                  | 89 (84.0)                |

HBV: Hepatitis B virus; ALBI: Albumin-bilirubin index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ALT: Alanine transaminase; AST: Aspartate transaminase; PT: Prothrombin time; AFP: Alpha fetoprotein; BCLC: Barcelona clinic liver cancer; CNLC: China liver cancer staging; *M* ( $Q_L$ ,  $Q_U$ ): Median (lower quartile, upper quartile).

2.3 围手术期安全性及病理结果 106 例患者中有 102 例接受开放性肝切除术 (96.2%)、4 例 (3.8%) 接受腹腔镜肝切除术, 其中 1 例中转开放手术。肝切除超过 3 个肝段 (大范围肝切除) 的患者占 57.5% (61/106)。手术时间为 240 (210, 291) min, 术中出血量为 200 (100, 400) mL, 24 例 (22.6%) 患者需要术中输血, 术后住院时间为 8.0 (7.0, 11.0) d。52 例 (49.1%) 患者出现术后不良反应, 根据 Clavien-Dindo 分级, I ~ II 级 35 例 (33.1%), III ~ IV 级 16 例 (15.1%), V 级 1 例 (0.9%)。最常见的术后不良反应是肝功能衰竭 (23 例, 21.7%)、腹腔积液 (15 例, 14.2%)、胸腔积液 (14 例, 13.2%)、胆瘘 (10 例, 9.4%), 其他不良反应包括呼吸道感染 (7 例, 6.6%)、切口感染 (4 例, 3.8%)、腹腔感染 (3 例, 2.8%)、腹腔出血 (1 例, 0.9%) 和消化道出血 (1 例, 0.9%)。1 例 (0.9%) 患者在术后出现腹腔出血, 并发应激性溃疡、消化道出血和创伤性凝血功能障碍, 最后死亡。

106 例患者中, 33 例 (31.1%) 获得 CPR, 35 例 (33.0%) 获得 MPR, 20 例 (18.9%) 获得 PPR, 18 例 (17.0%) 为 NPR。此外, 22 例 (20.8%) 患者存在微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI), 21 例 (19.8%) 患者存在卫星灶, 59 例 (55.7%) 患者肿瘤包膜不完整。

2.4 肿瘤学相关预后结果 截至 2024 年 5 月 28 日, 排除 1 例围手术期死亡患者后, 余 105 例患者序贯肝切除术后中位随访时间为 14.7 个月 (范围为 1.0~48.4 个月); 49 例 (46.2%) 患者随访期间复发, 其中 39 例 (36.8%) 早期复发、10 例 (9.4%) 晚期复发, 33 例 (31.1%) 肝内复发、6 例 (5.7%) 肝外复发、10 例 (9.4%) 肝内外复发。术后中位 RFS 为 15.7 个月 (95% *CI* 11.63~31.13 个月), 1 年和 2 年无复发生存率分别为 56.9% 和 40.3% (图 1A)。随访期间有 13 例 (12.3%) 患者死亡, 其中 1 例为非肿瘤原因死亡。患者术后中位 OS 未达到, 术后 1 年和 2 年总生存率分别为 94.2% 和 85.3% (图 1B)。

2.5 亚组分析 根据术后病理结果将 73 例未达 CPR 的患者 (非 CPR 组) 与 33 例达到 CPR 的患者 (CPR 组) 进行亚组分析。随访期间 CPR 组中有 7 例患者复发, 1、2 年无复发生存率分别为 84.8%、78.8%, 非 CPR 组 1、2 年无复发生存率分别为 45.7%、29.9%, 两组间 RFS 差异有统计学意义 ( $P=$

0.001, 图 2A) ; 随访期间 CPR 组中有 7 例死亡, 1、2 年总生存率分别为 95.0%、95.0%, 非 CPR 组

1、2 年总生存率分别为 93.6%、81.5%, 两组间 OS 差异无统计学意义 ( $P=0.073$ , 图 2B)。

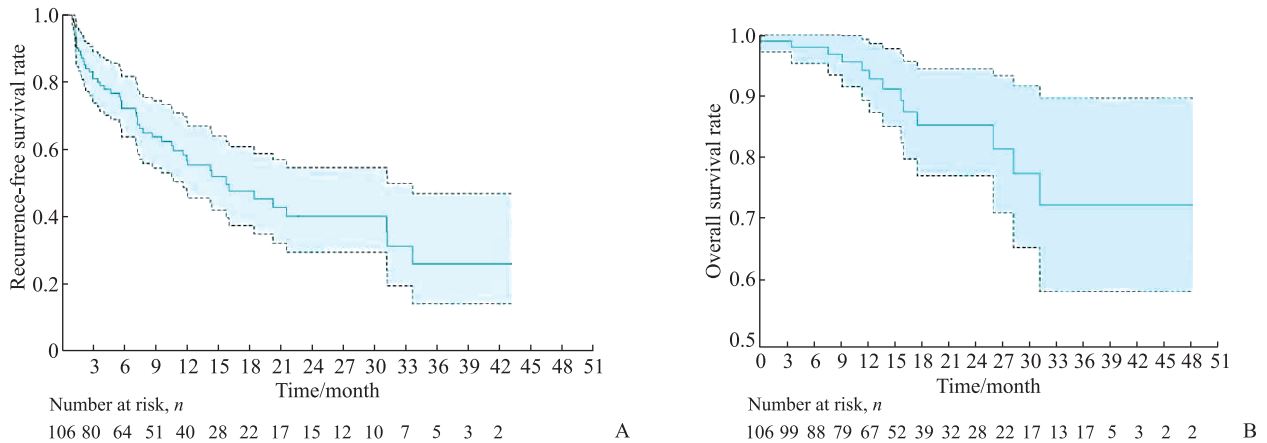


图 1 转化治疗序贯肝切除术后 HCC 患者的 Kaplan-Meier 曲线

Fig 1 Kaplan-Meier curves of HCC patients with sequential hepatectomy after conversion therapy

A: Recurrence-free survival; B: Overall survival. Dashed lines and cyan areas indicate 95% confidence intervals. HCC: Hepatocellular carcinoma.

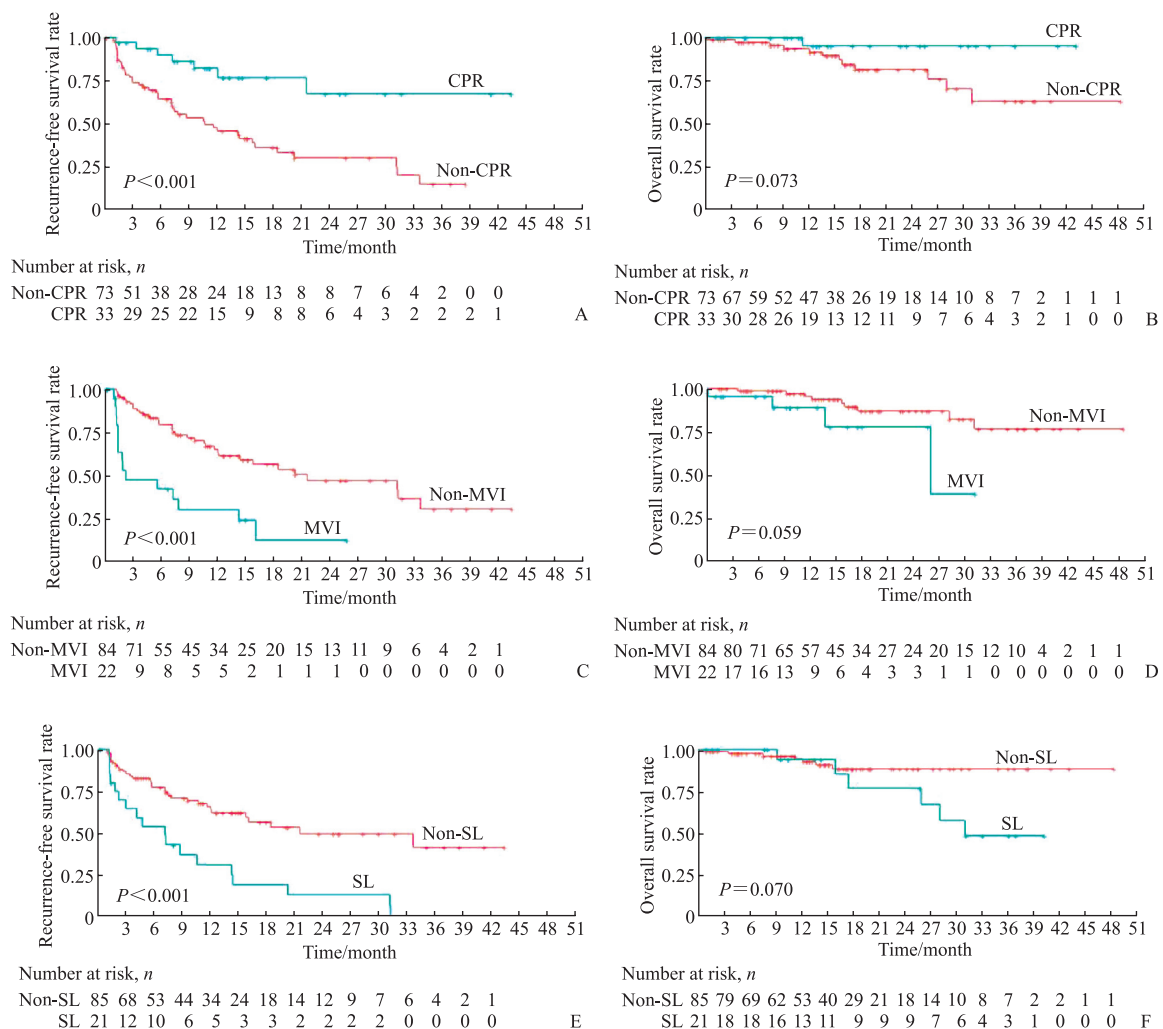


图 2 转化治疗序贯肝切除术后 HCC 患者无复发生存期和总生存期的分层分析

Fig 2 Stratified analyses of recurrence-free survival and overall survival of HCC patients with sequential hepatectomy after conversion therapy

A, B: Stratified by CPR; C, D: Stratified by MVI; E, F: Stratified by SL. A, C, E: Recurrence-free survival; B, D, F: Overall survival. HCC: Hepatocellular carcinoma; CPR: Complete pathologic response; MVI: Microvascular invasion; SL: Satellite lesion.

根据术后病理提示将存在MVI的22例患者(MVI组)与84例无MVI的患者(无MVI组)进行亚组分析,结果显示,随访期间MVI组15例患者复发,1、2年无复发生存率分别为30.2%、12.1%,无MVI组1、2年无复发生存率分别为63.1%和47.0%,两组间RFS差异有统计学意义( $P<0.001$ ,图2C)。随访期间MVI组有4例患者死亡,1、2年总生存率分别为89.1%、78.0%,无MVI组1、2年总生存率分别为95.6%、86.9%,两组间OS差异无统计学意义( $P=0.059$ ,图2D)。

根据术后病理提示将存在卫星灶的21例患者(有卫星灶组)与85例无卫星灶患者(无卫星灶组)进行亚组分析,结果显示,随访期间有卫星灶组中有18例患者复发,1、2年无复发生存率分别为30.5%和12.2%,无卫星灶组1、2年无复发生

存率分别为63.7%和49.1%,两组间RFS差异有统计学意义( $P<0.001$ ,图2E)。随访期间有卫星灶组有6例患者死亡,1、2年总生存率分别为93.8%、76.7%,无卫星灶组1、2年总生存率分别为94.3%、88.1%,两组间OS差异无统计学意义( $P=0.070$ ,图2F)。

2.6 RFS的影响因素 单因素Cox回归分析显示,肿瘤多发、合并MVI、存在卫星灶、术前AFP升高和未达到CPR是术后复发的影响因素。多因素Cox回归分析显示,达到CPR( $HR=0.410$ ,95%  $CI$  0.172~0.980,  $P=0.045$ )、合并MVI( $HR=2.423$ ,95%  $CI$  1.269~4.625,  $P=0.007$ )、存在卫星灶( $HR=1.916$ ,95%  $CI$  1.014~3.620,  $P=0.045$ )和肿瘤多发( $HR=1.818$ ,95%  $CI$  1.012~3.241,  $P=0.046$ )是术后复发的独立影响因素。见表2。

表2 RFS影响因素的单因素和多因素Cox回归分析

Tab 2 Univariate and multivariate Cox regression analyses of RFS influencing factors

| Variable                                                                                                                | Univariate analysis  |           | Multivariate analysis |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------|-----------------------|---------|
|                                                                                                                         | HR (95% CI)          | P value   | HR (95% CI)           | P value |
| Age ( $\geq 50$ years vs $< 50$ years)                                                                                  | 0.598 (0.337, 1.060) | 0.078     |                       |         |
| Gender (female vs male)                                                                                                 | 0.767 (0.304, 1.940) | 0.576     |                       |         |
| ECOG performance status score (1 vs 0)                                                                                  | 1.618 (0.910, 2.878) | 0.101     |                       |         |
| HBsAg (negative vs positive)                                                                                            | 1.192 (0.291, 4.940) | 0.807     |                       |         |
| Child-Pugh grade (B vs A)                                                                                               | 1.473 (0.621, 3.463) | 0.378     |                       |         |
| Liver cirrhosis (yes vs no)                                                                                             | 1.061 (0.532, 2.126) | 0.862     |                       |         |
| Tumor diameter ( $\geq 10$ cm vs $< 10$ cm)                                                                             | 0.637 (0.371, 1.121) | 0.120     |                       |         |
| Tumor number (multiple vs solitary)                                                                                     | 1.822 (1.041, 3.179) | 0.035     | 1.818 (1.012, 3.241)  | 0.046   |
| Vascular invasion (yes vs no)                                                                                           | 1.071 (0.602, 1.876) | 0.824     |                       |         |
| BCLC stage (C vs A/B)                                                                                                   | 1.131 (0.652, 1.981) | 0.667     |                       |         |
| Conversion time ( $< 4$ months vs $\geq 4$ months)                                                                      | 0.842 (0.481, 1.463) | 0.529     |                       |         |
| Extend of hepatectomy (major vs minor)                                                                                  | 1.694 (0.943, 3.048) | 0.078     |                       |         |
| Blood loss ( $< 400$ mL vs $\geq 400$ mL)                                                                               | 0.692 (0.367, 1.305) | 0.256     |                       |         |
| Intraoperative blood transfusion (yes vs no)                                                                            | 1.058 (0.534, 2.127) | 0.870     |                       |         |
| Pathological evaluation (CPR vs non-CPR)                                                                                | 0.271 (0.115, 0.612) | 0.002     | 0.410 (0.172, 0.980)  | 0.045   |
| MVI (yes vs no)                                                                                                         | 3.437 (1.853, 6.382) | $< 0.001$ | 2.423 (1.269, 4.625)  | 0.007   |
| Tumor envelope (complete vs incomplete)                                                                                 | 1.226 (0.691, 2.190) | 0.488     |                       |         |
| AFP before conversion therapy ( $\geq 400$ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ vs $< 400$ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) | 0.831 (0.482, 1.451) | 0.513     |                       |         |
| AFP before surgery (positive vs negative)                                                                               | 2.102 (1.182, 3.741) | 0.011     | 1.153 (0.739, 2.760)  | 0.289   |
| Satellite lesion (yes vs no)                                                                                            | 3.179 (1.774, 5.691) | 0.001     | 1.916 (1.014, 3.620)  | 0.045   |
| Postoperative adjuvant therapy (yes vs no)                                                                              | 1.664 (0.883, 3.149) | 0.116     |                       |         |

RFS: Recurrence-free survival; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BCLC: Barcelona clinic liver cancer; MVI: Microvascular invasion; AFP: Alpha fetoprotein; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval.

### 3 讨论

越来越多的临床证据显示,介入治疗联合TKI和PD-1抑制剂的三联方案在治疗不可切除HCC中有着令人欣喜的有效性和手术转化率<sup>[10-14,28]</sup>。然而,三联治疗后序贯肝切除术患者的围手术期安全性、病理特点和预后危险因素的研究十分有限,本

研究结果为该治疗方案的临床应用提供了有意义的参考数据。

本研究评估了三联疗法成功转化后序贯肝切除手术HCC患者的围手术期安全性,结果显示手术时间为240(210, 291) min,术中出血量为200(100, 400) mL。这与Lin等<sup>[29]</sup>对83例TACE联合TKI和PD-1抑制剂转化治疗后序贯外科手术患者的回

顾性研究结果一致,该研究中中位手术时间为200(175,240)min,中位术中出血量为400(200,800)mL;也与本中心既往研究结果相近,199例开腹肝切除治疗患者的平均手术时间为(192.79±56.12)min,平均出血量为(378.56±63.86)mL<sup>[30]</sup>。

本研究中术后不良反应发生率为49.1%,多数不良反应都是轻度,I~II级不良反应发生率为33.1%,III~IV级不良反应发生率为15.1%。最常见的4种不良反应是肝功能衰竭(21.7%)、腹腔积液(14.2%)、胸腔积液(13.2%)和胆瘘(9.4%),通过积极、适当的医疗干预后多数不良反应得到有效控制。本研究中,围手术期有1例(0.9%)患者死于术后腹腔出血。此外,转化后序贯手术切除的患者中仅4例(3.8%)行腹腔镜下肝切除(含1例中转开放性手术),这一定程度上可能说明转化治疗后序贯肝切除的手术难度较大。这可能是因为:(1)肿瘤体积较大或合并大血管压迫、癌栓等;(2)转化治疗后可能会出现肝组织水肿、肝脏转位和肿瘤组织与周围组织粘连等情况,增加了手术难度。总体而言,三联疗法转化后肝切除术的不良反应可控,但仍需要采取措施,如识别高危患者、改进手术技术和优化围手术期临床管理等,以进一步降低手术相关不良反应的发生率和死亡率。

本研究中HCC患者的术后中位RFS为15.7个月,1、2年无复发生存率分别为56.9%、40.3%;术后中位OS未达到,1、2年总生存率分别为94.2%、85.3%。该结果提示转化治疗后序贯肝切除术可能为患者提供良好的预后,与初始可切除的中期HCC患者相似<sup>[5]</sup>。但在转化治疗序贯肝切除术后,术后早期复发仍然是影响预后的重大难题。本研究中49例患者(46.2%)出现肿瘤复发,其中早期复发率为36.8%。多因素Cox回归分析显示,合并MVI、存在卫星灶、肿瘤多发是术后复发的独立危险因素,这再次说明了肿瘤生物学特性是影响预后的重要指标。同时,达到CPR的患者RFS优于未达CPR的患者,这表明三联转化治疗的治疗反应可能是筛选预后良好HCC患者的有效指标,三联转化治疗能降低肝切除术后复发的风险。以上结果表明,术后存在病理危险因素的患者需要积极治疗和随访,以改善患者的预后。

本研究存在一定局限性。首先,本研究是回顾性研究,不可避免地会存在回顾性偏倚。其次,尽管本研究纳入了106例患者,但仍是单中心小样

本量研究,这一定程度上限制了对转化后序贯肝切除术安全性和有效性的评估。同时也因为样本量较小,可能会对亚组分析的统计学结果造成影响,差异无统计学意义的结果仍需谨慎解读。第三,转化治疗方案不统一,其异质性可能会影响结果的普适性。

综上所述,本研究表明对于初始不可切除的HCC患者,在接受血管介入联合TKI和PD-1抑制剂的转化治疗后达到可切除时,序贯肝切除术可能是一种有效、可行的治疗方案。转化治疗后序贯肝切除术围手术期的安全性是良好且可控的。但该结果仍需要前瞻性、大样本、多中心研究进一步验证。

## [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] 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.
- [3] YOH T, ISHII T, NISHIO T, et al. A conceptual classification of resectability for hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg, 2023, 47(3): 740-748. DOI: 10.1007/s00268-022-06803-7.
- [4] HASEGAWA K, TAKEMURA N, YAMASHITA T, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan society of hepatology 2021 version (5<sup>th</sup> JSH-HCC guidelines)[J]. Hepatol Res, 2023, 53(5): 383-390. DOI: 10.1111/hepr.13892.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] PEI Y, LI W, WANG Z, et al. Successful conversion therapy for unresectable hepatocellular carcinoma is getting closer: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 978823. DOI: 10.3389/fonc.2022.978823.
- [8] LUO L, HE Y, ZHU G, et al. Hepatectomy after conversion therapy for initially unresectable HCC: what is the difference?[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2022, 9: 1353-1368. DOI: 10.2147/JHC.S388965.
- [9] ZHANG X, PENG W, LI C, et al. Conversion resection for patients with hepatocellular carcinoma and inferior vena cava tumor thrombus: a consecutive case series[J].

- Chin Med J, 2022, 135(12): 1486-1488. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002012.
- [10] ZOU X, XU Q, YOU R, et al. Evaluating the benefits of TACE combined with lenvatinib plus PD-1 inhibitor for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. Adv Ther, 2023, 40(4): 1686-1704. DOI: 10.1007/s12325-023-02449-6.
- [11] NING S, LI X, MA X, et al. Efficacy of TACE combined with lenvatinib plus sintilimab for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena Cava and/or right atrium[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10: 1511-1525. DOI: 10.2147/JHC.S410967.
- [12] PAN X, WU S J, TANG Y, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization combined with tyrosine kinase inhibitor and immune checkpoint inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma: a single center experience[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10: 883-892. DOI: 10.2147/JHC.S404500.
- [13] LI S Q, WU J Y, WU J Y, et al. Transarterial chemoembolization plus lenvatinib and PD-1 inhibitors for hepatocellular carcinoma with main trunk portal vein tumor thrombus: a multicenter retrospective study[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10: 1799-1811. DOI: 10.2147/JHC.S428980.
- [14] WU J, WU J, LI S, et al. Effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with lenvatinib plus anti-PD-1 antibodies in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a treatment with Chinese characteristics[J]. Biosci Trends, 2024, 18(1): 42-48. DOI: 10.5582/bst.2023.01326.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(3): 532-559. DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0304.
- [18] 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国医师协会肝癌专业委员会, 等. 肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识(2023版)[J]. 肝癌电子杂志, 2023, 10(4): 1-14. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7815.2023.04.002.
- [19] 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.
- [20] ZHENG Z, GUAN R, WANG J, et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a review of its definition, clinical significance, and comprehensive management[J]. J Oncol, 2022, 2022: 9567041. DOI: 10.1155/2022/9567041.
- [21] SHENG X, JI Y, REN G P, et al. A standardized pathological proposal for evaluating microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a multicenter study by LCPGC[J]. Hepatol Int, 2020, 14(6): 1034-1047. DOI: 10.1007/s12072-020-10111-4.
- [22] KENDALL T, VERHEIJ J, GAUDIO E, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma[J]. Liver Int, 2019, 39(Suppl 1): 7-18. DOI: 10.1111/liv.14093.
- [23] XU J, SHEN J, GU S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase II trial[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1003-1011. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2571.
- [24] KUDO M, FINN R S, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [25] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857.
- [26] REN Z, DUCREUX M, ABOU-ALFA G K, et al. Tislelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma (RATIONALE-208): a multicenter, non-randomized, open-label, phase 2 trial[J]. Liver Cancer, 2022, 12(1): 72-84. DOI: 10.1159/000527175.
- [27] 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.
- [28] ZHU H D, LI H L, HUANG M S, et al. Transarterial chemoembolization with PD-(L)1 inhibitors plus molecular targeted therapies for hepatocellular carcinoma (CHANCE001)[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 58. DOI: 10.1038/s41392-022-01235-0.
- [29] 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.
- [30] 白涛, 李自慧, 叶甲舟, 等. 大功率高频电刀在肝细胞癌肝切除术中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(1): 31-36. DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.006.