DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250469

·综　述·

# 肝细胞癌转化后再治疗的选择

陈盛强，叶紫然，柳宗翰，程树群*
海军军医大学（第二军医大学）第三附属医院肝外六科，上海 200438

［摘要］ 转化治疗旨在通过系统治疗、局部治疗或联合治疗，使初始不可切除的肝细胞癌转化为可切除状态。随着靶向治疗和免疫治疗的发展，越来越多患者实现成功转化，但转化后应选择手术切除、局部根治治疗，还是继续系统治疗或观察，仍缺乏统一共识。不同的转化策略在缓解深度和肿瘤生物学行为方面存在差异，进而影响后续治疗选择及预后。本文结合现有文献，系统综述肝细胞癌转化后不同再治疗选择的适应人群及疗效证据，并探讨基于肿瘤生物学特征和转化反应深度的个体化决策方向，为临床治疗提供进一步的参考依据。

［关键词］ 肝肿瘤；肝细胞癌；转化治疗；转化后治疗
［引用本文］ 陈盛强，叶紫然，柳宗翰，等. 肝细胞癌转化后再治疗的选择[J]. 海军军医大学学报，2026，47(2)：247-255. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250469.

## Treatment options for hepatocellular carcinoma after conversion therapy

CHEN Shengqiang, YE Ziran, LIU Zonghan, CHENG Shuqun*
Department of Hepatic Surgery (Ⅵ), The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

［**Abstract**］ Conversion therapy refers to the use of systemic therapy, locoregional therapy, or combined approaches to render initially unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) amenable to curative treatment. With advances in targeted therapy and immunotherapy, an increasing number of patients achieve successful conversion; however, the optimal post-conversion treatment strategy—surgical resection, locoregional curative therapy, continued systemic therapy, or active surveillance—remains controversial. Emerging evidence indicates that different conversion strategies lead to heterogeneous tumor response depth and biological behavior, subsequently influencing post-conversion treatment selection and long-term outcomes. This review summarizes current evidence regarding post-conversion treatment options for HCC and their appropriate patient populations, and discusses future individualized decision-making strategies integrating tumor biology and conversion response depth, aiming to inform clinical practice.

［**Key words**］ liver neoplasms; hepatocellular carcinoma; conversion therapy; post-conversion treatment
［**Citation**］ CHEN S, YE Z, LIU Z, et al. Treatment options for hepatocellular carcinoma after conversion therapy[J]. Acad J Naval Med Univ, 2026, 47(2): 247-255. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250469.

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是我国发病率排名第五、死亡率排名第二的恶性肿瘤[1]。尽管手术切除仍是目前指南推荐的首选根治疗法，但超过70%的患者因肿瘤进展或残余肝体积不足等原因，错失手术机会[2]，只能选择局部治疗、靶向治疗、免疫治疗或者联合治疗等非手术治疗方案[3]。在接受这些治疗过程中，若患者肿瘤体积缩小或病情改善，达到可切除标准，则该过程被定义为“转化治疗”[4]。尽管转化治疗为部分晚期HCC患者提供了手术治疗机会，但对于转化治疗后患者的后续治疗策略，当前仍无统一的临床共识。部分研究者主张进行根治切除，期望获得长期生存；而另一部分研究者主张继续实施系统性治疗以巩固疗效，防止肿瘤进展。鉴于此，本文将结合现有文献，综述转化治疗后的治疗选择及其相关研究进展，为临床治疗提供进一步的参考依据。

## 1　免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）治疗转化后的治疗选择

目前，ICI已显著改变了HCC的治疗模式，尤

［收稿日期］ 2025-07-08　［接受日期］ 2025-11-15
［作者简介］ 陈盛强，硕士生. E-mail: 1050447456@qq.com
*通信作者（Corresponding author）. E-mail: chengshuqun@aliyun.com

其在转化治疗领域其作用愈发显著。研究证实，程序性死亡受体 1（programmed death receptor 1，PD-1）抑制剂和程序性死亡配体 1（programmed death ligand 1，PD-L1）抑制剂单药或联合方案可通过激活 T 细胞，持续清除循环中的肿瘤细胞，进而有效抑制复发，可实现较高的缓解率[5]。相较于单纯使用 ICI，以免疫治疗为基础的联合方案可显著提升客观缓解率（objective response rate，ORR）。分析关键临床研究数据发现，靶向联合免疫策略的 ORR 优于双免疫联合策略，如 LEAP-002 研究（仑伐替尼＋帕博利珠单抗）显示 ORR 为 26.1%[6]；IMbrave150 研究（阿替利珠单抗＋贝伐珠单抗）显示 ORR 为 27.3%[7]；而 CheckMate 040 研究（纳武利尤单抗＋伊匹木单抗）显示 ORR 为 14.3%[8]；HIMALAYA 研究（度伐利尤单抗＋替西木单抗）显示 ORR 为 20.1%[9]。但值得注意的是双免组合因其独特的免疫相关不良事件谱及适用人群的异质性，其在转化治疗成功后的后续策略研究相对匮乏。因此，下文将主要聚焦于临床应用更广泛的 PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂，分别探讨其转化成功后的治疗选择及其潜在差异。

1.1　*PD-1 抑制剂为基础的联合系统治疗*　PD-1 抑制剂在 HCC 转化治疗中展现出显著疗效，可提升晚期患者的肿瘤缓解率，为后续根治性治疗创造机会。鉴于单药 ICI 的 ORR 较低，目前的 HCC 转化研究几乎都是联合方案[8]。PD-1 抑制剂为基础的联合系统治疗的 ORR 为 21%～44.6%[10-11]。PD-1 抑制剂在相关研究中主要与酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKI）或仑伐替尼联合使用。研究证明，使用 TKI 联合抗 PD-1 抗体进行转化治疗且转化成功的患者在接受了 R0 切除术后 2 年生存率为 95.8%；2 年无复发生存率为 61.9%[12]。在使用仑伐替尼联合抗 PD-1 抗体进行转化治疗，转化成功率为 28.0%（30/107），对于转化成功的患者行 R0 切除术后的 1 年生存率为 95.7%，1 年无病生存率为 61.6%[11]。目前成功转化并符合手术切除标准的患者，根治性手术切除仍是首选。

然而，PD-1 抑制剂为基础的转化治疗对后续治疗选择存在显著影响：首先，虽普遍认为肝移植较手术切除预后更佳，但因 PD-1 抑制剂可能增加移植后免疫排斥反应风险，目前并不推荐在接受 PD-1 抑制剂联合治疗后立即进行肝移植[13]。尽管如此，免疫治疗可以改善原发肿瘤病灶相邻微血管侵犯（microvascular invasion，MVI）的 HCC 患者的生存预后，通过谨慎调整 ICI 停药间隔，肝移植仍可能成为部分患者的潜在选择，但其安全性和是否长期获益需进一步验证[14]。其次，除根治性手术外，维持系统治疗也是一种选择，但现有证据显示其预后逊于根治性治疗（3 年生存率：86% vs 92%）[15]。这主要归因于：（1）手术切除可直接消除大体肿瘤负荷，而系统治疗仍面临耐药与疾病进展风险；（2）尽管在影像中看不到病灶，部分患者术后病理常提示残留病灶，这些微小残留病灶是复发的重要危险因素；（3）靶向与免疫联合治疗虽可显著缩小肿瘤，但亚克隆耐药细胞潜伏风险依然存在[15-16]。随着影像学与人工智能模型的发展，若能通过多组学整合模型精准预测病理完全缓解，非手术治疗（如密切观察或维持治疗）有望使此类患者获益，避免手术创伤及相关并发症。

1.2　*PD-L1 抑制剂为基础的联合系统治疗*　在同类型联合治疗方案中，以 PD-L1 抑制剂（如阿替利珠单抗、度伐利尤单抗）为基础的方案常展现出较高的缓解率和生存获益[7,9]。从机制上而言，PD-L1 抑制剂不仅能阻断 PD-L1 与 T 细胞 PD-1 的结合，还能阻断肿瘤细胞 PD-L1 与 T 细胞表面的共刺激分子 B7-1（CD80）结合，理论上可能更全面地逆转 T 细胞抑制[17]。基于 IMbrave150 研究成果，阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗方案（以下简称“T＋A”方案）已成为晚期 HCC 一线治疗的标准方案[7]。

转化成功后的治疗策略涵盖以下方面：（1）维持系统治疗方面，IMbrave150 研究结果显示，达到完全缓解或部分缓解后继续维持“T＋A”治疗的患者，中位缓解持续时间为 18.1 个月[7]。（2）根治性手术方面，由于“T＋A”方案获批时间相对较短，转化后接受手术治疗患者的大规模长期预后数据尚不完善。现有初步研究提示，符合手术条件的患者在接受手术后可能有生存获益（如 Shimose 等[18]报告手术组的中位生存时间未达到，显著优于非手术组的 15.6 个月），但仍需前瞻性研究进一步明确手术的生存获益，并评估手术与其他治疗（如维持治疗、放射治疗）的差异。（3）探索性治疗选择方面，病例报告提示局部强化治疗，如碳离子放射治疗作为“T＋A”转化后的巩固手段，展现出良好的局部控制率和安全性[19]，但其在“T＋A”转

化后再治疗中的地位需前瞻性研究验证。（4）序贯联合策略如START-FIT方案[经导管动脉化疗栓塞（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）- 体部立体定向放射治疗－阿维鲁单抗][20]报道了较高的完全缓解率（42%）和优异的 2 年生存率（完全缓解患者 2 年生存率为 92%，根治性治疗患者 2 年生存率为 100%），对比转化治疗后达到手术标准的患者，持续监测的患者 2 年生存率与直接接受手术 / 射频治疗患者的 2 年生存率差异无统计学意义，提示部分患者可通过无创方式实现长期的疾病控制。值得注意的是，相较于放射治疗，手术仍是目前转化后再治疗的主要手段，而维持治疗在部分患者（如完全缓解、部分缓解或疾病稳定至少 6 个月）中的预后可能与手术相当，且创伤更小[18,20]。

综合前文对转化成功后多种治疗策略的介绍，为进一步提高治疗的精准性和有效性，若能结合特异性生物标志物（如免疫微环境特征、PD-L1 表达）筛选患者，个体化的后续治疗策略（手术、维持治疗、放射治疗等）能使更多患者获益。

## 2　靶向药物治疗转化后的治疗选择

靶向药物（如索拉非尼、仑伐替尼）通过抑制肿瘤生长所依赖的特定分子或通路，缩小肿瘤范围、抑制肿瘤扩散，为部分初始不可切除HCC患者提供了转化治疗可能[16]。研究显示，索拉非尼单药ORR为11.9%，而仑伐替尼单药ORR为18%[6]。然而，鉴于单药靶向治疗转化率相对较低，且现有证据表明联合治疗（靶免、靶向＋局部）可显著提高转化效率，因此，当前临床实践中，靶向药物更多作为联合策略的一部分应用于转化治疗[11,21]，单药用于转化的角色已显著弱化，关于单药靶向治疗成功转化患者后续治疗策略的高质量研究报道极为有限。

## 3　局部治疗转化后的治疗选择

TACE、肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy，HAIC）、选择性内放射治疗（selective internal radiation therapy，SIRT）等局部治疗，通过栓塞肿瘤血供、局部高浓度给药或精准放射治疗，直接杀伤肝癌细胞，研究报道其ORR在41%～88%[22-25]。这主要由于局部治疗通常适用于肿瘤负荷相对较小、病灶局限的患者；而系统治疗则更多用于肿瘤负荷大、存在肝外转移或广泛肝内播散的晚期患者[26-27]。局部治疗转化成功后的患者仍以根治性治疗方案为主，Song等[25]研究TACE联合或不联合其他局部 / 系统治疗进行转化治疗，完全缓解率为13.7%、 部分缓解率为14.7%，且达到完全缓解 / 部分缓解的患者后续接受手术治疗或肝移植患者的中位生存时间为31.6个月，2 年生存率为64.7%。

转化成功后的治疗策略需综合考量。（1）根治性手段的选择与比较。TACE转化成功后，手术切除患者的长期预后可能优于非手术组（TACE/ 消融 / 索拉非尼）[28]。Zhang等[22]的回顾性分析发现，手术组中位生存时间（49 个月）显著优于非手术组（31 个月），且手术组的 2、4、5 年生存率（93%、47%、26%）均显著高于非手术组（74%、18%、10%），但值得注意的是，即使接受手术，仅16.3%的患者达到无瘤状态，提示并非所有手术患者均能明确获益。因此，通过多学科协作建立模型，筛选出真正能从手术中获益的患者（如特定生物学行为、MVI状态、应答深度者）至关重要。此外，手术与消融作为进一步治疗对患者的预后无显著差异，An等[29]的研究使用TACE进行转化治疗后比较了转化成功后接受手术治疗与接受消融治疗（射频消融或微波消融）患者的差异，两组在1、3、5、10 年生存率及无进展生存率的差异均无统计学意义（均$P>0.05$）。考虑到消融对患者创伤更小，建议符合消融条件的患者尽量选择消融治疗。同时，肝移植也是作为局部治疗转化后再治疗的一个不错选择，在不同研究中都体现出较高的生存获益。Mazzaferro等[30]的研究使用多模式局部治疗进行转化治疗，缓解率（部分缓解 / 完全缓解）达到73%，进一步比较了后续接受移植的患者与接受索拉非尼治疗患者的生存率，结果显示移植组5年生存率（77.5%）显著优于索拉非尼组（31.2%）。Tabrizian等[31]也对接受局部治疗后成功转化的患者进行了研究，结果显示，后续进行肝移植后患者的10年生存率为52.1%、复发率为20.6%。肝移植虽具备同步解决肝功能失代偿问题的优势，但不可忽视的是，它面临着两大关键挑战。其一，隐匿性微转移灶的彻底清除仍是一大难题，这可能影响患者的长期预后；其二，肝源短缺以及高昂的费用，

极大地制约了肝移植的普及。鉴于此，在努力增加肝源供给的基础上，科学筛选适合肝移植的患者显得尤为必要。其中，转化治疗后达到放射学完全缓解（radiologic complete response，rCR）的患者可作为优先考虑对象，从而有效规避无效移植[32]。

（2）局部治疗对隐匿病灶（如符合手术标准的 HCC 患者合并 MVI）的局限性。单纯 TACE 治疗对 MVI 的清除效果有限，这可能是单纯 TACE 治疗转化后手术优于非手术的原因之一[22]。而在 TACE 基础上联合门静脉栓塞（portal vein embolization，PVE）可以改善这个问题。Ronot 等[23]的研究表明，与单纯 TACE 治疗相比，TACE＋PVE 显著提高了手术切除率（72%），并降低了术后复发率，其机制可能在于双重栓塞诱导更彻底的肿瘤坏死，并可能抑制 MVI 形成，使得该组患者中位生存时间可达 44 个月。

（3）维持治疗与观察。Salem 等[24]的研究表明，对于通过 SIRT 转化治疗成功且取得深度缓解的患者，后续选择维持治疗（如继续 TACE、系统治疗）或密切观察也是一种策略，3 年总生存率经加权估算约为 84.2%，与转化后接受手术或肝移植患者的 3 年总生存率（92.8%）具有临床可比性；全人群 3 年总生存率达 86.6%，进一步佐证了 SIRT 后非手术策略的生存获益，尤其适用于高龄、合并症多或肿瘤生物学行为良好者，但这需要个体化的动态管理。

可见，局部治疗转化成功后肝移植、消融、手术、维持治疗均是潜在选择，但需权衡各自优劣及患者具体情况。鉴于不同研究中患者基线差异显著，需设计严谨的前瞻性研究，统一患者入组标准，直接比较不同后续治疗策略（手术、消融、移植、维持 / 观察）的差异。建立整合转化治疗效果的预测模型，将有助于指导个体化的后续治疗决策。

## 4　联合治疗转化后的治疗选择

鉴于单纯局部治疗或系统治疗的局限性，局部治疗联合系统治疗（如 TACE＋靶免）已成为 HCC 转化治疗的研究热点。协同增效是联合治疗的核心优势，局部治疗（如 TACE）通过阻断血供和诱导缺氧缩小肿瘤，与抗血管生成药物联用可延迟血供重建；同时，缺氧环境上调 PD-L1 表达，增强 ICI 的敏感性[33-34]。这种协同效应显著提升了转化效率，联合治疗的 ORR 普遍高于单纯局部治疗或系统治疗方案，根据具体方案不同可超过 44%[21,35]。高转化率及 ORR 使得联合治疗后的后续治疗策略选择更为精细且多样化。

4.1　*手术切除*　研究显示，联合治疗转化后达 rCR 且接受手术治疗的患者，其生存预后与单纯局部治疗或系统治疗转化成功后达 rCR 且接受手术的患者相当，1 年无复发生存率为 87.9%[36]。Lin 等[37]研究发现，接受 TKI＋抗 PD-1 抗体＋局部治疗后行手术治疗患者的 1、2 年无进展生存率分别为 68.0%、60.0%，提示联合治疗或能更有效地清除微转移灶，改善长期预后。对于复发性中期 HCC 患者单纯局部治疗对 MVI 效果有限，而靶向药物（如索拉非尼）对 MVI 阳性患者有生存获益[38]。Zhang 等[22]曾提出 TACE 转化后手术的获益可能与清除 MVI 有关。因此，在削弱 MVI 因素的联合治疗背景下，手术是否仍能提供额外生存获益，以及获益程度，有待进一步明确。除传统开腹手术外，腹腔镜手术对转化治疗成功的患者也有与开腹手术相当的生存获益，Wang 等[39]研究显示，对于接受联合治疗（TKI＋抗 PD-1 抗体＋TACE）转化后符合手术标准的患者，腹腔镜肝切除术后 1 年生存率为 87.5%，1 年无进展生存率为 75%，与既往开腹手术治疗转化后 HCC 患者的研究数据相近，支持腹腔镜手术的临床应用价值[11,36,40]。

4.2　*非手术治疗*　文献中非手术治疗并非停药观察，而是指在转化治疗后达到部分缓解或者完全缓解的患者继续沿用转化治疗期间的原有治疗方案与剂量（如 ICI 单药维持、TKI 维持），以确保肿瘤微环境处于持续抑制状态。这类策略本质上属于“维持治疗模式”，不同于传统意义上的“观察等待”。对于转化治疗后的患者，尽管个别研究提示在特定人群中非手术治疗可获得不劣于手术的预后，但多数研究仍显示，转化成功后接受手术治疗的患者总体生存获益更为显著[41]。Zhang 等[42]研究发现，对于肝外转移的 HCC 患者，转化治疗成功后手术组的中位生存时间（16.5 个月）优于非手术组（11.3 个月），并且手术组的 1 年（97% vs 80%）和 2 年（87% vs 54%）生存率也更高，但无进展生存时间两组间差异无统计学意义。Liu 等[43]的研究也支持这一观点，该研究比较了局部治疗联

合系统治疗转化成功后接受手术与继续维持治疗患者的预后情况，结果显示手术组的短期（1、2、3 年）生存率有优势，但两组的 4 年生存率相同（54%），且无进展生存时间无明显差异。这再次提示长期来看，对于特定患者，维持治疗可能达到与手术相似的生存结局。Wu 等[44]的研究纳入了以 TACE＋仑伐替尼联合抗 PD-1 抗体作为转化治疗方案的患者，总体 ORR 为 71.84%，转化成功后手术组预后（1、2 年生存率分别为 92%、79.9%）显著高于非手术组（1、2 年生存率分别为 85.5%、39.6%），值得关注的是进一步分析发现两组完全缓解患者预后差异无统计学意义。这提示，在精准限定患者联合治疗转化后的响应程度时，对于部分特定患者群体，非手术治疗策略或许具备替代手术治疗的可能性，但需进一步深入研究验证。

4.3　维持治疗或观察　对于经系统治疗或联合治疗获得完全缓解且暂不进行手术切除的患者，“观察等待”策略逐渐被纳入临床实践。该策略并非简单的停止治疗，而是在密切监测的基础上，根据病灶生物学行为决定是否维持治疗、调整剂量或实施挽救干预。目前的临床实践中通常在转化治疗后的前两年每 2～3 个月随访 1 次，两年后则每 3～6 个月随访 1 次。随访内容包含影像学检查、血清甲胎蛋白（alpha-fetoprotein，AFP）以及体格检查，复发时约 1/3 患者可以获得治愈性的挽救治疗，其余患者采用 TACE、HAIC、系统治疗或者最佳支持治疗[45]。Gao 等[32]的研究分析了转化治疗后达到 rCR 的患者，比较了后续接受手术、肝移植或非手术（观察 / 维持治疗）3 组患者的预后。结果显示，手术组、肝移植组及非手术组（观察 / 维持治疗）的 3 年生存率均较高（手术组 91.3%，肝移植组 97.1%，非手术组 85.7%），在 5 年生存率中才展现出差异（手术组 91.3%，移植组 73.3%，非手术组 57.1%）。除此以外，移植组无病生存率（1 年 100%，3 年 87.5%）优于手术组（1 年 78.8%，3 年 65.1%）及非手术组（1 年 60.9%，3 年 13.5%）。这表明达到 rCR 的患者观察 / 维持治疗也可获得较好的短期预后，但长期预后仍需要手术或肝移植，此外，这个结果也提示了更严格的患者筛选能减少观察 / 维持治疗与手术治疗的预后差异。Wang 等[46]的 meta 分析纳入了均达到完全缓解的患者数据（230 例仅用 TACE 治疗，251 例联合局部治疗和系统性治疗），根据后续再治疗方案分为非手术（观察 / 维持系统治疗）组与手术组，结果显示对于达到临床完全缓解（rCR 的基础上辅以正常的血清肿瘤标志物）的患者，手术并未显著提升其总生存时间；然而，对于仅达到 rCR 的患者，手术则能带来显著的生存获益。这强烈提示达到 rCR 的患者体内仍可能存在常规影像无法检测的微小残留病灶，而联合治疗诱导的临床完全缓解可能更接近真正的无瘤。Li 等[45]的研究纳入了转化治疗后达到 rCR 的患者，发现尽管手术组的 3 年无进展生存率优于随访组，但手术组的 3 年生存率（83.1%）与随访组的 3 年生存率（80.9%）差异无统计学意义。这一发现挑战了“转化成功后应当尽早手术”的传统观念，并提供了维持系统治疗或密切观察（Watch-and-Wait）作为特定深度缓解患者（如更严格的临床完全缓解）的可行且无创伤替代策略的证据。

然而，这一策略的广泛临床应用仍面临重大挑战与未解决问题：（1）精准鉴别真正“无瘤状态”。核心挑战在于临床完全缓解并不等同于病理完全缓解，需要多模态评估体系（影像技术、液体活检、人工智能、免疫 / 分子标志物等）的整合。（2）优化非手术策略的管理规范。对于选择维持治疗或观察的患者应当考虑维持治疗方案以及时长亦或是检测策略，必要时考虑相应复发挽救策略。（3）构建个体化决策框架。需建立前瞻性验证的临床决策模型，整合患者因素、肿瘤生物学特征、转化治疗反应深度，以精准识别最可能从手术中获益或适合非手术管理的患者人群。

## 5　生物标志物在转化后治疗决策中的作用

在多学科联合诊疗（multidisciplinary team，MDT）的发展背景下，精准识别转化治疗后获益最显著的人群是影响 HCC 转化后再治疗策略选择的关键。有研究表明，单纯符合影像学指标的达到 rCR 标准的患者中仍有相当比例患者存在隐匿性微转移灶或残余肿瘤细胞，在影像学基础上加入生物标志物指标可以进一步减少与病理学反应之间的差异[47]。目前研究较多的生物标志物有以下几类：（1）循环肿瘤基因（circulating tumor DNA，ctDNA）。ctDNA 在多癌种研究中被证明有检测残留病灶、预测复发的作用，且 ctDNA 清除与更低的复发风险显著相关。相较影像学，ctDNA 对微小

残留病灶更为敏感，能够在转化治疗后识别 rCR 群体中“假阴性”病例，进一步筛选出能从非手术治疗中获益的患者[48]。此外在选择根治性治疗方案的 HCC 患者中，ctDNA 阳性与高复发风险显著相关，体现了 ctDNA 检测在指导后续治疗策略中的潜力[49]。（2）免疫微环境特征。转化治疗尤其是接受 ICI 或联合治疗的患者的肿瘤微环境重塑对转化后再治疗的选择有显著影响。其中 $CD8^+$ T 细胞、调节性 T 细胞、骨髓来源抑制性细胞均可通过影响肿瘤细胞与免疫细胞互作来影响后续治疗选择[50]。有研究发现，在接受手术切除的 HCC 患者队列中，骨髓来源抑制性细胞和 $CD8^+$ T 细胞浸润分别可作为无复发生存期和总生存期的独立预测因子[51]。（3）血清标志物。通过分析 IMbrave150 队列比较不同 AFP 下降幅度患者的预后，发现 AFP 降幅≥ 75% 或维持低水平与更长的生存获益显著相关，且可以预测后续手术治疗的预后[52]。除 AFP 外，多项研究提出持续正常化的甲胎蛋白异质体 3 和异常凝血酶原也被视为深度缓解的证据，后续治疗方案可以考虑非手术治疗甚至紧密监测[53]。

生物标志物将在转化后治疗策略的个体化决策中发挥越来越关键的作用。后续研究可以通过整合 ctDNA、影像组学、肿瘤微环境特征与多个血清标志物，实现精准医疗目的。

## 6　小　结

HCC 转化治疗的发展，为初始不可切除患者带来了重获根治的机会。本综述系统探讨了不同转化策略（系统治疗、局部治疗、联合治疗）成功后的治疗选择及其依据，并着重分析了转化方式本身对后续决策的关键影响：（1）系统治疗（尤其以 ICI 为基础）可以通过激活 VEGF 通路、激活 T 细胞持续清除循环中的肿瘤细胞并抑制复发[5]，但限制了肝移植的可行性。根治性手术仍是主要选择且预后良好，未来需探索 ICI 停药策略以拓展移植可能，并开发模型筛选非手术获益者。（2）局部治疗转化后肝移植是重要且预后优异的选项，但受限于肝源短缺、供体匹配窗口期窄及术后长期免疫抑制管理复杂等客观因素，实际开展率远低于理论需求。对于符合条件者，手术和消融治疗是肝移植的有效替代。（3）联合治疗凭借协同效应实现最高转化率及深度缓解。部分完全缓解患者通过维持治疗或密切观察即可获得与手术相当的长期生存。然而，安全实施非手术策略的核心前提是精准鉴别病理完全缓解的患者。

综上所述，HCC 转化后的治疗决策已从单一手术主导迈向基于 MDT 的个体化精准选择时代。当前，根治性手段（手术、移植、消融）仍是未达深度缓解或存在高危因素患者的第一选择；而非手术策略（维持治疗 / 观察）在严格筛选的深度缓解患者中正展现出重要的减负价值。未来研究可以聚焦于无创病理完全缓解精准评估技术、深度探索生物标志物的预测模型，构建前瞻性验证的个体化决策模型、优化非手术管理的规范与挽救策略。在最大化治愈潜力的同时，最小化治疗负担，实现 HCC 转化治疗从“达到可切除”到“追求优预后”的转变。

## [参 考 文 献]


[1] ZHOU H, SONG T. Conversion therapy and maintenance therapy for primary hepatocellular carcinoma[J]. Biosci Trends, 2021, 15(3): 155-160. DOI: 10.5582/bst.2021.01091.

[2] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(15): 1450-1462. DOI: 10.1056/nejmra1713263.

[3] ZHOU J, SUN H, WANG Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition)[J]. Liver Cancer, 2023, 12(5): 405-444. DOI: 10.1159/000530495.

[4] ZHOU J, SUN H C, WANG Z, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2017 edition)[J]. Liver Cancer, 2018, 7(3): 235-260. DOI: 10.1159/000488035.

[5] LIU J, CHEN Z, LI Y, et al. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in tumor immunotherapy[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 731798. DOI: 10.3389/fphar.2021.731798.

[6] 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.

[7] 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.

[8] YAU T, KANG Y K, KIM T Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial[J].

JAMA Oncol, 2020, 6(11): e204564. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4564.

[9] 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.

[10] ZHOU J, BAI L, LUO J, et al. Anlotinib plus penpulimab versus sorafenib in the first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (APOLLO): a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2025, 26(6): 719-731. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00190-1.

[11] 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.

[12] 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.

[13] GALLE P R, FORNER A, LLOVET J M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.

[14] LU X, ZHU Q, CAI J, et al. Pretransplant immunotherapy increases acute rejection yet improves survival outcome of HCC patients with MVI post-liver transplantation[J]. Cancer Immunol Immunother, 2024, 74(1): 18. DOI: 10.1007/s00262-024-03853-9.

[15] SCHEINER B, KANG B, BALCAR L, et al. Outcome and management of patients with hepatocellular carcinoma who achieved a complete response to immunotherapy-based systemic therapy[J]. Hepatology, 2025, 81(6): 1714-1727. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001163.

[16] CUCARULL B, TUTUSAUS A, RIDER P, et al. Hepatocellular carcinoma: molecular pathogenesis and therapeutic advances[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(3): 621. DOI: 10.3390/cancers14030621.

[17] SUGIURA D, OKAZAKI I M, MAEDA T K, et al. PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity[J]. Nat Immunol, 2022, 23(3): 399-410. DOI: 10.1038/s41590-021-01125-7.

[18] SHIMOSE S, IWAMOTO H, SHIRONO T, et al. The impact of curative conversion therapy aimed at a cancer-free state in patients with hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab[J]. Cancer Med, 2023, 12(11): 12325-12335. DOI: 10.1002/cam4.5931.

[19] TAKAKUSAGI S, TANAKA H, NAGANUMA A, et al. Two cases of hepatocellular carcinoma successfully treated by carbon ion radiotherapy after atezolizumab plus bevacizumab treatment[J]. Clin J Gastroenterol, 2023, 16(3): 407-415. DOI: 10.1007/s12328-023-01768-z.

[20] 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.

[21] WANG D, ZHANG Z, YANG L, et al. PD-1 inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors with or without hepatic artery infusion chemotherapy for the first-line treatment of HBV-related advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2024, 11: 1157-1170. DOI: 10.2147/JHC.S457527.

[22] 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.

[23] RONOT M, CAUCHY F, GREGOLI B, et al. Sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization before resection is a valid oncological strategy for unilobar hepatocellular carcinoma regardless of the tumor burden[J]. HPB, 2016, 18(8): 684-690. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.05.012.

[24] SALEM R, JOHNSON G E, KIM E, et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary, unresectable HCC: the LEGACY study[J]. Hepatology, 2021, 74(5): 2342-2352. DOI: 10.1002/hep.31819.

[25] SONG D S, NAM S W, BAE S H, et al. Outcome of transarterial chemoembolization-based multi-modal treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(8): 2395-2404. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2395.

[26] XUE Z, YAO M, CHEN K, et al. Real world study on combining local interventions with systemic therapy in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 4188. DOI: 10.1038/s41598-025-88813-8.

[27] LEOWATTANA W, LEOWATTANA T, LEOWATTANA P. Systemic treatment for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(10): 1551-1568. DOI: 10.3748/wjg.v29.i10.1551.

[28] HU Z, WANG X, FU Y, et al. Survival benefit of liver resection following complete response to transarterial chemoembolization for intermediate-stage hepatocellular

carcinoma: a retrospective, multicenter, cohort study[J]. Int J Surg, 2024, 110(2): 1019-1027. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000942.

[29] AN C, WU S, ZUO M, et al. Surgical resection versus thermal ablation: comparison of sequential options after successful TACE downstaging therapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Ther Adv Med Oncol, 2025, 17: 17588359241306648. DOI: 10.1177/17588359241306648.

[30] MAZZAFERRO V, CITTERIO D, BHOORI S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(7): 947-956. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30224-2.

[31] TABRIZIAN P, HOLZNER M L, MEHTA N, et al. Ten-year outcomes of liver transplant and downstaging for hepatocellular carcinoma[J]. JAMA Surg, 2022, 157(9): 779-788. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.2800.

[32] GAO C H, CAO L P, CHENG S Q, et al. Radiologic complete response after conversion therapy for hepatocellular carcinoma: is liver transplantation necessary?[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2025, 14(2): 351-354. DOI: 10.21037/hbsn-2024-702.

[33] CHANG Y, JEONG S W, YOUNG JANG J, et al. Recent updates of transarterial chemoembolilzation in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8165. DOI: 10.3390/ijms21218165.

[34] 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.

[35] NUERHASHI G, SHEN L, FAN W. Hepatic artery infusion of FOLFOX chemotherapy and camrelizumab combined with sorafenib for advanced stage hepatocellular carcinoma (Double-IA-001): a phase Ⅱ trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16_suppl): e16199. DOI: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.e16199.

[36] YANG D L, YAN Y H, LAI Y C, et al. Prognostic value of radiological and pathological complete response following immune-based conversion therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (GUIDANCE004)[J]. JHEP Rep, 2025, 7(11): 101587. DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101587.

[37] LIN K Y, ZHANG J X, LIN Z W, et al. Serum alpha-fetoprotein response as a preoperative prognostic indicator in unresectable hepatocellular carcinoma with salvage hepatectomy following conversion therapy: a multicenter retrospective study[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1308543. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1308543.

[38] FAN W, ZHU B, CHEN S, et al. Survival in patients with recurrent intermediate-stage hepatocellular carcinoma: sorafenib plus TACE vs TACE alone randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(8): 1047-1054. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.1831.

[39] WANG J, LUO H, YI L, et al. Downstaging and laparoscopic hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation for the treatment of initially unresectable multifocal hepatocellular carcinomas[J]. Front Surg, 2024, 10: 1340657. DOI: 10.3389/fsurg.2023.1340657.

[40] SUN J, XIA Y, SHEN F, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion (2024 edition)[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2025, 14(2): 246-266. DOI: 10.21037/hbsn-24-359.

[41] 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.

[42] ZHANG X, ZHU X, ZHONG J, et al. Surgical treatment improves overall survival of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases after conversion therapy: a multicenter retrospective study[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 9745. DOI: 10.1038/s41598-024-60379-x.

[43] 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.

[44] WU J Y, WU J Y, FU Y K, et al. Outcomes of salvage surgery versus non-salvage surgery for initially unresectable hepatocellular carcinoma after conversion therapy with transcatheter arterial chemoembolization combined with lenvatinib plus anti-PD-1 antibody: a multicenter retrospective study[J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(5): 3073-3083. DOI: 10.1245/s10434-024-14944-3.

[45] 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.

[46] WANG J, HU Y, ZHOU L, et al. Non-surgery strategy versus hepatectomy in hepatocellular carcinoma patients with complete response after conversion therapy: a meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2024, 22(1): 349. DOI: 10.1186/s12957-024-03645-6.

[47] LAPELUSA M, CHAMSEDDINE S, TRAN CAO H S, et al. Tissue and imaging biomarkers of response to

neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2025, 103(6): 490-497. DOI: 10.1159/000541250.

[48] MA L, GUO H, ZHAO Y, et al. Liquid biopsy in cancer current: status, challenges and future prospects[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 336. DOI: 10.1038/s41392-024-02021-w.

[49] GALLI E, PATELLI G, VILLA F, et al. Circulating blood biomarkers for minimal residual disease in hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Cancer Treat Rev, 2025, 135: 102908. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102908.

[50] SEYHAN D, ALLAIRE M, FU Y, et al. Immune microenvironment in hepatocellular carcinoma: from pathogenesis to immunotherapy[J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22(10): 1132-1158. DOI: 10.1038/s41423-025-01308-4.

[51] TOMIYAMA T, ITOH S, ISEDA N, et al. Myeloid-derived suppressor cell infiltration is associated with a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2022, 23(3): 93. DOI: 10.3892/ol.2022.13213.

[52] ZHU A X, DAYYANI F, YEN C J, et al. Alpha-fetoprotein as a potential surrogate biomarker for atezolizumab ＋ bevacizumab treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(16): 3537-3545. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3275.

[53] AOKI T, KUDO M, NISHIDA N, et al. Proposal of discontinuation criteria of atezolizumab plus bevacizumab after curative conversion therapy for unresectable early-to-intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a multicenter proof-of-concept study[J]. J Gastroenterol, 2025, 60(6): 738-753. DOI: 10.1007/s00535-025-02233-z.

［本文编辑］　魏学丽