·专家论坛·

DOI：10.12449/JCH240904

晚期肝细胞癌转化治疗的挑战与思考

卢实春

中国人民解放军总医院肝胆胰外科医学部，北京 100089

通信作者：卢实春，lsc620213@aliyun.com（ORCID：0000-0003-3278-0534）

摘要：近年伴随生物治疗药物不断涌现，晚期肝癌系统治疗取得了巨大进展。免疫阻断点抑制剂抗体联合抗血管生成靶向药物已成为晚期肝癌治疗的一线推荐方案并取得明确的肿瘤学获益与生存获益；免疫靶向联合局部治疗研究方案不断涌现，明确提高了客观反应率；靶免转化序贯外科治疗方案正在重塑晚期肝癌治疗格局，最终提高了根治性手术切除率与远期生存率。这场由免疫治疗±靶向治疗为基本架构引导的治疗新变局中，注定挑战不断，思考亦须随行。以免疫靶向联合转化序贯外科方案探索为例来看，任一适用方案在被广泛、成熟地应用于常规诊疗之前，均应包括药物联用方案的选择、疗效的评估、毒副反应的处理、手术标准与时机、术后辅助治疗方案、长期生存获益验证、原发与继发耐药的后线治疗方案的选择等一系列新问题与挑战。本文将择其部分要点提供一些建议与思考。

关键词：癌，肝细胞；免疫检查点抑制剂；血管生成抑制剂；转化治疗

Challenges and reflections on conversion therapy for advanced hepatocellular carcinoma

LU Shichun.（*Department of Hepatopancreatobiliary Surgery，Chinese PLA General Hospital，Beijing 100089，China*）

Corresponding author：LU Shichun，lsc620213@aliyun.com（ORCID：0000-0003-3278-0534）

Abstract：With the continuous emergence of biotherapy drugs in recent years，great progress has been made in the systemic therapy for advanced liver cancer. Immune checkpoint inhibitors combined with anti-angiogenic targeted drugs has become the first-line regimen recommended for the treatment of advanced liver cancer and has achieved clear oncology benefits and survival benefits. The regimens for immunotherapy combined with local treatment continue to emerge and have clearly improved objective response rate，and targeted and immune therapeutic regimens combined with sequential surgical treatment are reshaping the treatment pattern of advanced liver cancer and have finally improved radical surgical resection rate and long-term survival rate. Such changes in treatment guided by immunotherapy with or without targeted therapy have brought great challenges and thus require meticulous thoughts. With exploration of immune and targeted therapies combined with sequential surgical regimen as an example，there is a series of new problems and challenges before they are widely applied in routine diagnosis and treatment，including the selection of drug combination regimens，the evaluation of therapeutic efficacy，the treatment of toxic and side effects，surgical standards and timing，postoperative adjuvant treatment regimens，the validation of long-term survival benefits，and the selection of second-line treatment regimens for primary and secondary drug resistance. This article puts forward some suggestions and thoughts for several key aspects.

Key words：Carcinoma，Hepatocellular；Immune Checkpoint Inhibitors；Angiogenesis Inhibitors；Conversion Therapy

1 概述

纵观现代肝脏肿瘤外科发展史，不可切除肝细胞癌（HCC）转化治疗正逐渐显现出从“个案、经验性转化”向“系统性转化”发展的特征。对于中晚期不可切除HCC患者而言，传统的系统治疗和包括经动脉化疗栓塞（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）、肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy，HAIC）、体部立体定向放疗（stereotactic body radiotherapy，SBRT）等在内的局部治疗是目前常用的治疗方式。但无论是单一的局部治疗或系统治疗，抑或两者的联用，本质上都不是根治性治疗。既往资料[1]显示，部分中晚期可切

除HCC患者直接行肝切除术后复发率也比较高，整体预后不佳。因此，中晚期HCC患者的根治和长期生存仍存在很大的临床需求。

2 转化序贯外科治疗现状与挑战

肝癌转化治疗指的是使用系统治疗、局部治疗抑或两者的多维度/多模式联合，使中晚期初始不可切除的肝癌转为可切除肝癌，从而实现更好的总生存期（overall survival，OS）获益[2-3]。其中，不可切除原因包括外科学因素（如肝功能不能耐受、剩余肝体积不足、重要管道结构不能重建等）和肿瘤学因素（技术可切除，但切除后不能获得比非手术治疗更好的疗效）[2,4]。虽然尚缺乏头对头的对照研究证据支持，笔者团队新近报告[5]提示，转化序贯外科手术方案可为患者带来无瘤生存和总生存获益，且转化手术切除是初始不可切除HCC患者获得更长OS的独立预后因素[6]。亦即通过实现根治切除，转化治疗序贯外科手术可为患者带来更好的长期生存获益。

虽然系统治疗±局部治疗在转化治疗中的应用已积累越来越多的研究证据。需要注意的是，在被广泛、成熟地应用于常规诊疗之前，转化治疗仍有包括适用方案选择、长期生存获益验证、手术切除时机、术后辅助治疗方案、原发与继发耐药及其后线治疗方案的选择等一系列挑战有待探索。

2.1 *多组学多模态生物标志物探索的价值* 当前，系统治疗±局部治疗的疗效已遇到一定瓶颈。除了持续开发新的药物和联合应用模式外，精确筛选能从现有联合治疗中获益的人群是提升不可切除HCC系统治疗或转化治疗的重要路径之一。通过预测生物标志物筛选最佳获益患者人群在免疫治疗中已显示出其临床价值，但尚不清楚是否可预测联合治疗的疗效[7]。笔者团队的研究[8]提示，肿瘤组织预先存在的$CD8^+$T淋巴细胞或为预测联合治疗反应的潜在生物标志物。另有报道[9]显示，从预处理磁共振成像中提取的影像组学特征可以预测不可切除或晚期肝癌患者对仑伐替尼联合程序性死亡受体1（PD-1）抑制剂治疗的个体化客观反应，并相对临床病理特征具有更高的预测价值，且与该联合方案下的总生存和无进展生存相关。未来影像组学特征联合临床病理特征或可成为预测靶免治疗疗效和预后的潜在方法，为选择适合联合转化治疗的获益人群提供思路。此外，肿瘤微环境、肠道微生物组学、炎症指标、肿瘤相关指标等标志物对疗效的预测价值也在积极的探索中。

2.2 *转化序贯外科手术生存获益* 现有研究[5]表明，经转化治疗并成功序贯手术切除的患者中位OS长于既往报道的单纯药物治疗或联合治疗，虽然本团队最近报告了100例初始不可切除肝癌转化序贯外科治疗5年生存率可达74.5%、3年无复发生存可达49.6%，但当下大多数转化治疗研究中缺乏与传统治疗模式头对头对比数据及长期生存数据。因此，确认转化切除的真实长期获益，即明确外科手术在成功转化患者中的价值将是未来探索的焦点之一。目前正在进行的TALENTop研究（NCT04649489），对比了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗后获得疾病缓解或疾病稳定且技术可切除的患者继续接受系统治疗与行手术治疗的生存获益差异，研究主要终点为治疗失败的时间，次要终点包括OS等。该项研究及其类似研究长期随访结果的发布，将为转化序贯外科手术治疗改善长期生存提供更多临床证据。

2.3 *转化病例切除病理标本残留存活肿瘤细胞比例（RVTC）的价值* 关于转化成功后是否手术目前意见不一，本文不作讨论。但对转化成功后手术切除时机，由于其与转化治疗成熟度判断紧密相关，而转化治疗成熟度又由RVTC来确定，而在多种实体肿瘤中，以RVTC评估的病理学反应已被证实与复发和长期生存相关。但对于肝癌而言，以RVTC作为预后预测指标以及据此进行预后分层的临界值仍尚待确立。本团队通过纳入80例接受PD-1抗体联合酪氨酸激醇抑制剂转化序贯外科治疗的初始不可切除HCC患者，回顾性分析其临床资料与病理评估结果，研究团队进一步证实了手术病理标本RVTC作为转化切除患者预后预测标志物的价值，并确定了RVTC的最佳临界值（15%）及术后达到RVTC≤15%的影响因素[10]。笔者团队的临床实践表明，RVCT对转化成熟度判断、手术时机的确定、预后评估及术后辅助治疗方案的选择有指标性价值。

2.4 *基于切除标本病理检查结果的转化术后辅助治疗方案的选择* 在术后辅助治疗的选择上，笔者推荐病理完全缓解和病理部分缓解的患者分别接受PD-1抑制剂单药治疗≥6个月和原转化治疗方案6～12个月，病理无缓解的患者则由多学科团队根据病理检查和/或基因检测结果推荐方案进行治疗。该种治疗模式在本团队已积累一定的经验[11]，但最佳的辅助治疗模式仍需更多证据来加以验证。同术后辅助治疗方案一样，转化后手术切除的时机以及系统治疗药物术前停药的时间等方面，目前均更多依赖于医生的临床经验，缺乏充分的研究证据和诊治共识，需要未来进一步探索。

2.5 *原发与继发耐药的处理建议* 靶向免疫联合治疗在肿瘤治疗中展现出显著疗效，但耐药性问题仍然是临床上面临的另一大挑战[12]。针对这一问题，后线治疗方案的选择显得尤为重要。以下是对靶向免疫联合治疗耐药及后线治疗方案选择的初步建议。

在靶向免疫联合治疗出现耐药后，可以考虑调整原治疗方案中靶向药物、PD-1/PD-L1、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4抗体组合，或增加放疗、化疗等其他治疗手段，以形成新的联合治疗方案。例如，可以采用靶向药物+免疫治疗+TACE/HAIC的三联治疗方案，或者靶向药物+免疫治疗+放疗的联合治疗方案。这些方案可以根据患者的具体情况进行个性化定制[12]。

对于常规治疗无效的耐药患者，参与临床试验是一个值得考虑的选择，临床试验中通常包含最新、最前沿的治疗方法和药物，有可能带来意想不到的治疗效果。

在选择后线治疗方案时，需要综合考虑患者的身体状况、肿瘤类型、药物可及性、耐药机制以及治疗方案的可行性等因素。

治疗过程中需要密切监测患者的病情变化和治疗反应，及时调整治疗方案以应对可能出现新的毒副反应，确保患者能够耐受治疗完成疗程并获得最佳的补救治疗效果。

综上所述，转化过程中靶向免疫联合治疗的耐药及后线治疗方案选择确是一个复杂而细致的过程。通过综合考虑多种因素并制定个性化的治疗方案，有望为耐药患者带来新的治疗希望和生存机会。

3 小结

总体而言，转化治疗是一项涉及多科室、全周期的诊疗任务。承担手术切除环节的外科医生在转化治疗探索中扮演重要角色，而多学科团队在患者治疗方案选择、不良事件处理、术后恢复与长期生存管理方面的协同参与同样至关重要。相信随着转化经验的持续积累，转化理念的不断拓展，以及更多高级别循证医学证据的出现，转化治疗有望向规范化、同质化、体系化深入发展迈进。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

参考文献：

[1] HYUN MH, LEE YS, KIM JH, et al. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies[J]. Hepatology, 2018, 68(3): 977-993. DOI: 10.1002/hep.29883.

[2] Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association, Chinese Society of Liver Cancer, Liver Study Group of Surgery Committee of Beijing Medical Association, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy of immune checkpoint inhibitors combined antiangiogenic targeted drugs for advanced hepatocellular carcinoma (2021 Edition)[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2021, 27(4): 241-251. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20210415-00138.
中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 北京医学会外科学分会肝脏学组, 等. 基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(4): 241-251. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20210415-00138.

[3] CHEN YJ. Current state and thinking of liver cancer conversion therapy[J]. Chin J Pract Surg, 2021, 41(3): 253-256, 261. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.03.03.
陈亚进. 肝癌转化治疗现状与思考[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(3): 253-256, 261. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.03.03.

[4] Alliance of Liver Cancer Conversion Therapy, Committee of Liver Cancer, China Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on conversion and perioperative therapy of primary liver cancer (2024 edition)[J]. Chin J Dig Surg, 2024, 23(4): 492-513. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240228-00135.
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.

[5] LI XR, LI JF, ZHANG WW, et al. Long-term efficacy of sequential surgery after immune combined with targeted therapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2024, 30(1): 9-14. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20231130-00147.
李雪瑞, 李俊锋, 张雯雯, 等. 免疫联合靶向序贯外科根治性手术方案治疗初始不可切除肝细胞癌的远期疗效[J]. 中华肝胆外科杂志, 2024, 30(1): 9-14. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20231130-00147.

[6] ZHU XD, HUANG C, SHEN YH, 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.

[7] CHENG AL, HSU C, CHAN SL, et al. Challenges of combination therapy with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 307-319. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.025.

[8] ZHANG WW, TONG S, HU BY, 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.

[9] XU B, DONG SY, BAI XL, et al. Tumor radiomic features on pretreatment MRI to predict response to lenvatinib plus an anti-PD-1 antibody in advanced hepatocellular carcinoma: A multicenter study[J]. Liver Cancer, 2023, 12(3): 262-276. DOI: 10.1159/000528034.

[10] LI JF, YUAN J, ZHANG WW, et al. Value of the ratio of viable tumor cells in the prognostic evaluation for patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing sequential surgery after conversional therapy[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2024, 30(4): 241-247. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20240226-00056.
李俊锋, 袁静, 张雯雯, 等. 存活肿瘤细胞比例在初始不可切除肝细胞癌患者转化序贯外科治疗预后评估中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2024, 30(4): 241-247. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20240226-00056.

[11] RAN ZK, TANG HW, CAO YB, et al. A retrospective study of postoperative adjuvant therapy following immunotherapy combined with targeted therapy and sequential curative surgical procedures for initially unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Surg, 2024, 62(6): 543-548. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20240207-00068.
冉子坤, 唐浩文, 曹银彪, 等. 初始不可切除肝细胞癌免疫联合靶向序贯外科根治性手术术后辅助治疗效果分析[J]. 中华外科杂志, 2024, 62(6): 543-548. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20240207-00068.

[12] GAO YN, YOU MJ, FU JL, et al. Intratumoral stem-like CCR4$^+$ regulatory T cells orchestrate the immunosuppressive microenvironment in HCC associated with hepatitis B[J]. J Hepatol, 2022, 76(1): 148-159. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.029.

收稿日期：2024-07-14；**录用日期：**2024-07-28

本文编辑：王亚南

引证本文：LU SC. Challenges and reflections on conversion therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1738-1740.
卢实春. 晚期肝细胞癌转化治疗的挑战与思考[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1738-1740.