·述评·

DOI：10.12449/JCH240901

转化治疗时代的肝脏外科治疗模式

毕新宇，蔡建强

国家癌症中心，国家肿瘤临床研究中心，中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科，北京 100000

通信作者：蔡建强，caijianqiang188@sina.com（ORCID：0000-0001-6090-7817）

摘要：手术切除仍然是肝细胞癌（以下简称肝癌）患者获得长期生存的最佳方式。然而，我国肝癌患者由于早诊率低，初诊时仅有15%～20%的患者具备手术切除机会。即使是手术切除的患者，术后5年复发率高达50%～70%，预后不能令人满意。近年来以靶向联合免疫治疗为代表的系统治疗不断进步，不但使晚期肝癌患者的生存时间不断延长，系统治疗更在不断前移，应用于早中期肝癌的治疗。一方面，系统治疗的进步使得肝癌转化治疗成为可能，相当一部分初诊不可切除的患者经过转化降期后可以获得手术切除机会，并达到与初诊可切除早期肝癌患者类似的生存。另一方面，有效的系统治疗正在应用于可切除肝癌患者的新辅助治疗和辅助治疗，以期提高R0切除率，降低术后复发，改善总生存期。但也应该清醒地认识到，虽然系统治疗的进步已经深刻地改变了传统的外科治疗模式，但有关转化治疗、新辅助治疗和辅助治疗的临床研究大多为小样本Ⅱ期临床研究，高级别循证医学证据尚少。如何根据患者的肿瘤特点选择合理的治疗目标，从而确定个体化治疗方案，并寻找新的生物学标志物预测转化治疗及围手术治疗疗效，筛选真正获益人群，仍然需要进一步的探索。

关键词：癌，肝细胞；外科手术；肿瘤辅助疗法

The therapeutic paradigm of liver surgery in the era of conversion therapy

BI Xinyu, CAI Jianqiang. (*National Cancer Center; National Clinical Research Center for Cancer; Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100000, China*)

Corresponding author: CAI Jianqian, caijianqiang188@sina.com (ORCID: 0000-0001-6090-7817)

Abstract: Surgical resection remains the best approach for achieving long-term survival in patients with hepatocellular carcinoma (HCC); however, due to the low early diagnosis rate of HCC patients in China, only 15%-20% of the patients are eligible for surgical resection at the time of initial diagnosis. Even for the patients undergoing surgery, the 5-year recurrence rate after surgery is as high as 50%-70%, resulting in an unsatisfactory prognosis. In recent years, the advances in systemic therapies, especially targeted therapy combined with immunotherapy, have not only extended the survival of patients with advanced liver cancer, but also promoted the application of systemic therapy in the earlier stages of HCC. On the one hand, the progress in systemic therapy has made conversion therapy a possible option for HCC, allowing a substantial number of patients with unresectable HCC at initial diagnosis to get the opportunity for surgical resection after downstaging and achieve a survival rate similar to those with resectable early-stage HCC at initial diagnosis; on the other hand, effective systemic therapy is being applied as neoadjuvant and adjuvant therapies for patients with resectable HCC, aiming to increase the R0 resection rate, reduce postoperative recurrence, and improve overall survival. Meanwhile, it should be clearly noted that although the advances in systemic therapy have significantly altered conventional surgical treatment paradigms, most clinical studies on conversion therapy, neoadjuvant therapy, and adjuvant therapy are small-scale phase II trials, with limited high-grade evidence from evidence-based medicine. It is important to select a reasonable therapeutic goal and develop an individualized treatment regimen based on the characteristics of tumor, and further explorations are needed to search for new biomarkers for predicting the efficacy of conversion therapy and perioperative treatment and identify the population with true benefits.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Surgical Procedures, Operative; Neoadjuvant Therapy

肝细胞癌（以下简称肝癌）目前仍然是威胁我国人民健康的严重疾病。最新的流行病学资料[1]显示，我国年新发病例37万，死亡病例32.6万。随着肝癌防控措施不断完善，我国肝癌发病率及死亡率均呈下降趋势，已不足全球50%。但肝癌仍占我国恶性肿瘤发病第四位，死亡第二位。虽然手术切除是肝癌患者获得长期生存的最佳手段，但研究[2]显示，我国初诊的肝癌患者，53.9%处于BCLC C期，43.1%的患者肿瘤直径超过5 cm，22.5%的患者肿瘤直径超过10 cm，仅有15%～30%的初诊患者适合手术切除。即使是可切除肝癌，术后高达50%～70%的5年复发转移率也是影响肝癌术后疗效的瓶颈。因此，提高肝癌的切除率，降低术后复发转移是改善肝癌整体疗效的关键。

1 系统治疗的进步使得晚期肝癌患者的生存明显改善

2007年，索拉非尼凭借SHARP研究及ORiental研究[3-4]结果揭开了肝癌系统治疗的序幕，从此改变了肝癌无药可治的局面，也成为肝癌治疗历史的里程碑事件。近17年来，肝癌的系统治疗取得了突飞猛进的进展，仑伐替尼、多纳非尼以及瑞戈非尼等多种酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）使肝癌的靶向治疗药物不断丰富。针对程序性细胞死亡蛋白1、程序性细胞死亡蛋白1受体以及细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4的免疫检查点抑制剂（immune-checkpoint inhibitor，ICI）开辟了肝癌免疫治疗的新局面，使得晚期肝癌的疗效不断改善。随着肝癌治疗方式的不断丰富，晚期肝癌的治疗已经进入联合治疗时代。小分子TKI联合ICI、大分子抗VEGF单克隆抗体联合ICI，以及双免疫联合已成为晚期肝癌系统治疗的一线优选方案。晚期肝癌系统治疗的客观缓解率（objective response rate，ORR）已从单药TKI或ICI的不足20%，提升到了联合治疗的20.1%～30%。总生存期也从索拉非尼时代的10.7个月提升到联合治疗时代的20个月以上[5]。令人欣喜的是，在靶免治疗的基础上进一步联合肝动脉化疗栓塞（transarterial chemoembolization，TACE）、肝动脉灌注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy，HAIC）、放射治疗等局部治疗，可以将ORR进一步提升至60%以上，已成为晚期不可切除肝癌治疗探索的新方向。多个小样本Ⅱ期临床研究已经证实了局部联合系统治疗的有效性和安全性，EMERALD-1是全球首个证明TACE联合靶向免疫治疗，可以显著延长无法切除晚期肝癌患者无进展生存期（progress-free survival，PFS）的Ⅲ期临床研究[6]。TACE联合贝伐珠单抗及度伐利尤单抗，ORR可达43.6%，中位PFS延长82.9%，达15个月。相信未来更多的局部联合系统治疗方案一定能够给晚期肝癌患者带来更多惊喜。

2 有效的系统治疗使得转化治疗成为可能

系统治疗，尤其是联合治疗的进步，一方面使晚期肝癌的生存时间不断延长，另一方面，由于ORR的不断提高，也使得相当一部分不可切除的晚期患者通过缩瘤降期，再次获得手术切除的机会。研究[7]表明，中晚期不可切除肝癌患者若能转化治疗成功，其手术后生存率与早期可切除肝癌类似。早在20世纪80年代，汤钊猷等[8]便提出了大肝癌分阶段治疗，待肿瘤缩小后再切除。吴孟超等[9]报道了巨大肝癌经肝动脉结扎或栓塞，缩小后二期手术的疗效。但由于缺乏有效的系统治疗，仅能采取TACE等局部手段进行转化，转化成功率有限。近年来，系统治疗的不断进步使得转化治疗成为可能，我国最新发布的《原发性肝癌诊疗指南（2024年版）》[10]明确指出，转化治疗指不适合手术切除的肝癌患者，经过干预后获得手术切除的机会。手术切除是转化成功后患者获得长期生存的重要手段。转化治疗最主要的目的是缩瘤降期，获得手术切除的机会，因此是否有高的ORR是选择合理转化治疗手段的最重要指标。同时，还要考虑到良好的安全性以及较短的至肿瘤缓解时间。快速起效有助于减少转化治疗的暴露时间，从而降低不良反应发生率，增加手术安全性。国内学者多采用TKI联合ICI的方案进行转化治疗，在此基础上联合TACE或HAIC等局部治疗，不但明显提高了ORR（可达70%以上），增加了转化率（可达50%以上），安全性也可以接受，越来越受到学者们的重视，多项局部联合靶免转化治疗的临床研究正在进行中。值得注意的是，目前转化治疗多为小样本、单中心的Ⅱ期临床研究，缺乏高级别循证医学证据。且由于不同中心对于转化治疗的适用人群标准不一，转化方案不同，转化成功率波动较大。将来仍需开展更多大样本、多中心、前瞻性随机对照临床研究，以期为肝癌的转化治疗提供更多高级别循证医学证据。

3 围手术期治疗的探索进一步改善可切除肝癌的疗效

如何降低肝癌术后复发转移，改善生存，一直是外科医生探索的方向。在系统治疗出现前，外科医生努力通过提高手术技术，扩大切除范围，以降低术后复发，包

括保证至少1 cm切缘，行门静脉引流区域的规则性切除等，但效果并不理想。此外，我国的两项前瞻性随机对照研究[11-12]也证实，对于肿瘤直径>5 cm或合并微血管侵犯的患者，术后辅助TACE治疗可以明显减少复发，改善总生存期。但术前行新辅助TACE治疗似乎并不能改善患者的无复发生存。系统治疗的进步使得围手术期治疗的理念不断成熟，围手术期治疗是围绕肝癌手术全过程的治疗，主要包括术前新辅助治疗、术后辅助治疗等，其目的是为了进一步降低肝癌切除术后的复发转移率、延长总生存时间。目前，晚期肝癌有效的系统治疗方案正逐步前移应用于围手术期，相关临床研究正在如火如荼地进行中。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗对比主动监测应用于高危复发患者术后辅助治疗的临床研究（IMbrave 050）[13]是全球首个系统治疗在术后辅助治疗中取得阳性结果的Ⅲ期临床研究。相比于主动监测，阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗辅助治疗组的1年无复发生存率为78%，显著优于主动监测的65%，治疗组复发风险降低28%。期待IMbrave 050研究总生存时间结果的公布能带来更多惊喜，也期待其他正在进行的Ⅲ期临床研究的结果，如JUPIER-04（特瑞普利单抗对比安慰剂）、EMERALD-2（度伐利尤单抗联合贝伐珠单抗对比安慰剂）、KEYNOTE 937（帕博利珠单抗对比安慰剂）、CheckMate-9DX（纳武利尤单抗对比安慰剂）、SHR-1210-III-325（卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼对比主动监测）等。在术前新辅助方面，由于新辅助治疗相比于术后辅助治疗具备一定的优势，如（1）早期处理隐匿病灶及微小转移灶，减少术后复发风险；（2）术前肿瘤未切除，有更多肿瘤新抗原释放，更有利于激活机体免疫；（3）术前身体状况良好，免疫系统功能更完整，对治疗更容易耐受；（4）可通过新辅助治疗了解肿瘤对药物的敏感性，判断肿瘤生物学行为；（5）有利于更好地开展相关预测生物标志物的转化医学研究等。目前肝癌术前新辅助治疗越来越成为研究的热点。但需要注意的是，新辅助治疗也存在风险，例如（1）新辅助治疗过程中可能因肿瘤进展而失去手术机会；（2）意外的毒副作用导致手术延迟或失去手术机会；（3）增加术后并发症，导致无法进行术后辅助治疗等。而且目前本领域多为小样本Ⅱ期临床研究，缺乏高级别循证医学证据，对于新辅助治疗应在多学科团队（multiple disciplinary team，MDT）的指导下谨慎开展。在方案的选择上，由于新辅助治疗的目的不是缩小肿瘤，而是在提高无复发生存时间的同时不影响预计手术。相对于转化治疗对ORR的考量，新辅助治疗应更着重考虑选择更高疾病控制率的方案，以免因疾病进展而失去手术机会。同时也应选择相对安全、不良反应小的治疗手段，避免增加并发症发生风险。新辅助治疗的周期也应严格把握，一般推荐为1.5～3个月，最长不超过4个月。

4 系统治疗改变传统肝脏外科的治疗模式

如前所述，系统治疗的进步不但使晚期肝癌的生存明显改善，也不断改变传统的肝脏外科治疗模式。肝癌的治疗已经从“手术为王”的时代，逐步转变为“以手术为主的综合治疗”时代。外科医生也清醒地认识到，单纯靠改变手术方式，提高手术技术和手术切除范围，已经很难提高肝癌患者的生存。只有通过有效的综合治疗，才能改变肝癌的治疗效果。系统治疗的进步，使得外科医生不断做“加法”和“减法”。一方面，有效的靶免治疗，尤其是局部联合系统治疗使得ORR不断提升，相当一部分原来中晚期肝癌患者从“不可切除”转化为“可切除”，拓展了外科治疗人群，这是“加法”。另一方面，有效的系统治疗正逐步前移应用于早中期肝癌的新辅助治疗和辅助治疗，以减少复发，改善总生存时间。在有效系统治疗的加持下，原先需要行大范围规则性肝切除的患者，可能仅需行小范围的R0切除即可达到相同的疗效，且大大降低了术后肝衰竭的风险，此为“减法”。甚至达到临床完全缓解的患者，可能不再需要手术治疗而采取“watch and wait”的策略。Li等[14]回顾性分析了一组转化治疗达到影像学或临床完全缓解的病例，结果发现影像学或临床完全缓解的患者，手术组与非手术组在总生存时间方面无统计学差异，提示对于部分转化治疗成功的患者，“watch and wait”的策略是完全可行的。因此，在系统治疗突飞猛进的当下，外科医生不但要掌握好手中的“手术刀”，不断提升自己的手术技巧和能力，更应认识到系统治疗给外科理念带来的变化，不断学习最新的系统治疗知识并应用于临床实践，提升自己的临床诊疗能力。

5 问题与展望

肝癌系统治疗的进步不但给中晚期肝癌患者带来希望，也使早中期肝癌的治疗手段更加丰富，给肝癌的治疗带来更多机遇。但机遇伴随着挑战，肝癌系统治疗仍面临着许多问题需要解决。（1）如何选择最佳获益人群。虽然系统治疗的疗效不断提升，但整体ORR仍不能令人满意，即便是在靶向免疫的基础上联合有效的局部

治疗，ORR也仅为60%左右。这意味着相当一部分患者并不能从系统治疗中获益，但目前无论是TKI还是ICI，均缺乏有效的生物标志物进行疗效预测，具体治疗方案的选择仍然是凭借医生的经验以及患者的经济状况。如何根据患者的临床病理特征，特别是探索有效的分子标志物及预测模型以选择最佳获益人群，是亟需解决的问题。(2)如何选择最佳的联合。联合治疗已成为目前系统治疗的首要策略，但针对不同的患者如何选择合理的方案，是小分子TKI联合ICI，还是大分子抗VEGF单克隆抗体联合ICI，抑或双ICI联合尚未有广泛接受的共识。即便是小分子TKI联合ICI，在不同的TKI与ICI之间进行选择也非常困难。如果再加上不同的局部治疗，目前可选的联合方案有数十种之多。不同方案之间进行头对头Ⅲ期临床研究可能性不大，充分利用现有的病例资源展开真实世界研究，探索不同方案的优劣，可能是未来可行的研究方向。(3)一线治疗失败或转化治疗失败后，如何选择后续治疗方案。现有的二线治疗方案均是基于一线索拉非尼治疗进展后的临床证据，显然并不适用于目前的靶免联合治疗时代。如何优化二线治疗策略，也是目前面临的挑战，更是提高肝癌总体疗效的重要措施。(4)其他值得关注的问题仍有很多，包括如何选择合理的疗效评估标准，RECIST、mRECIST还是iRECIST。如何在疗效与安全性间取得平衡、新辅助治疗的合理周期、辅助治疗的方案和疗程等。

近年来系统治疗的进步可谓日新月异，外科治疗的理念也不断更新，肝癌的治疗已经进入了个体化综合治疗，全程管理的时代。单靠手术或某一种治疗方式，已经很难提升肝癌的整体疗效。在MDT诊疗模式下，根据患者的个体状况和价值观，结合医生的经验及最新循证医学证据，制定适宜的个体化方案，是改善患者长期生存的最佳途径。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：毕新宇负责查找文献，拟定写作思路，论文撰写；蔡建强负责指导撰写并修改论文，最后定稿。

参考文献：

[1] HAN BF, ZHENG RS, ZENG HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.

[2] ZHANG BH, DONG W, LUO HP, et al. Surgical treatment of hepatopancreato-biliary disease in China: The Tongji experience[J]. Sci China Life Sci, 2016, 59(10): 995-1005. DOI: 10.1007/s11427-016-5104-8.

[3] LLOVET JM, 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.

[4] CHENG AL, KANG YK, CHEN ZD, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1): 25-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7.

[5] CHENG AL, QIN S, IKEDA M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 862-873. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.030.

[6] LENCIONI R, KUDO M, ERINJERI J, et al. EMERALD-1: A phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(3_suppl): LBA432. DOI: 10.1200/jco.2024.42.3_suppl.lba432.

[7] ZHAO HT, SANG XT, RUI JA, et al. Analysis of curative effect of unresectable advanced liver cancer resection after descending stage [J]. Acta Acad Med Sin, 2009, 31(4): 503-505. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2009.04.024.
赵海涛, 桑新亭, 芮静安, 等. 不能手术切除的晚期肝癌降期后切除疗效分析[J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(4): 503-505. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2009.04.024.

[8] YU YQ, TANG ZY, ZHOU XD, et al. Treatment of large hepatocellular carcinoma by stages[J]. Chin J Surg, 1983, 21(2): 92-93.
余业勤, 汤钊猷, 周信达, 等. 大肝癌的分阶段治疗[J]. 中华外科杂志, 1983, 21(2): 92-93.

[9] CHEN H, WU MC, ZHANG XH. Two-stage resection of primary liver cancer: a report of 9 cases[J]. J Pract Surg, 1988, 8(10): 529-530.
陈汉, 吴孟超, 张晓华. 二期手术切除原发性肝癌九例报告[J]. 实用外科杂志, 1988, 8(10): 529-530.

[10] National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.
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: 10.12449/JCH240508.

[11] WANG Z, REN ZG, 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.

[12] WEI W, JIAN PE, LI SH, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after curative resection for hepatocellular carcinoma patients with solitary tumor and microvascular invasion: A randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. Cancer Commun, 2018, 38(1): 61. DOI: 10.1186/s40880-018-0331-y.

[13] QIN SK, CHEN MS, CHENG AL, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 402(10415): 1835-1847. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01796-8.

[14] LI BK, WANG CW, 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.

收稿日期：2024-08-31；**录用日期：**2024-09-06

本文编辑：王亚南

引证本文：BI XY, CAI JQ. The therapeutic paradigm of liver surgery in the era of conversion therapy[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1721-1724.
毕新宇, 蔡建强. 转化治疗时代的肝脏外科治疗模式[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1721-1724.