·专家论坛·

DOI：10.12449/JCH240902

肝细胞癌转化治疗的策略及实践

马　驰，谭　广

大连医科大学附属第一医院肝胆外科，辽宁 大连 116021

通信作者：谭广，guangtan@dmu.edu.cn（ORCID：0009-0009-9157-773X）

摘要：原发性肝癌因发病隐匿及预后较差，多数初始诊断即为不可切除。近些年，随着靶向治疗、免疫治疗及局部治疗等转化治疗方案的兴起，部分中晚期肝癌患者成功转化并行根治性手术切除，但同时也带来了诸多问题，如潜在转化人群的界定、转化方案的选择、转化后手术切除的必要性及时机、转化手术后辅助治疗的必要性及持续时间等。本文将结合笔者的自身经验，针对肝癌转化治疗中上述问题进行探讨。

关键词：癌，肝细胞；转化治疗；外科手术

Strategies and practice of conversion therapy for hepatocellular carcinoma

MA Chi, TAN Guang. (*Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116021, China*)

Corresponding author: TAN Guang, guangtan@dmu.edu.cn (*ORCID: 0009-0009-9157-773X*)

Abstract: Due to the insidious onset and poor prognosis of primary liver cancer, most patients are found to have unresectable primary liver cancer at initial diagnosis. In recent years, with the advent of targeted therapy, immunotherapy, and local therapy, some patients with advanced liver cancer have achieved successful conversion and undergone radical surgical resection, but at the same time, such treatment has brought many issues, such as the identification of potential population for conversion, the selection of conversion regimen, the necessity and timing of surgical resection after conversion, and the necessity and duration of adjuvant therapy after conversion surgery. This article discusses the above problems in conversion therapy for liver cancer based on the author's own experience.

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

肝癌作为高度恶性的消化系统肿瘤，因侵袭性较强且预后较差，其发病率和死亡率目前仍位居前列，2022年中国癌症中心发布的流行病学数据[1]显示，中国原发性肝癌发病率位于癌症第4位，死亡率则为癌症相关死亡原因的第2位。在原发性肝癌中75%～85%为肝细胞癌（HCC），手术切除仍然是实现长期生存最有效的治疗手段，但术后5年复发率仍高达70%，且64%的肝癌患者因其发病隐匿及既往乙型肝炎背景，在初诊时已属于中晚期[2]。

1　肝癌转化治疗的定义

近些年随着肝癌非手术治疗的显著进展，越来越多的中晚期肝癌患者经过转化治疗后获得手术根治机会，《原发性肝癌转化及围手术期治疗中国专家共识（2024版）》[3]明确提出肝癌转化的治疗策略为将初始不可切除的HCC（unresectable hepatocellular carcinoma，uHCC）转化为可切除，而能否切除主要包括技术上和肿瘤学两个方面，前者指经影像学评估发现肿瘤无法实现R0根治，或残留肝脏体积（future liver remnant，FLR）难以满足术后的肝功能需求，而后者主要指手术切除与其他非手术治疗相比不能为患者带来更好的预后。转化治疗方案多种多样，包含靶向治疗、免疫治疗、放射治疗、介入/消融治疗等。笔者认为方案的选择主要应考量以下因素：（1）转化后肿瘤缩小和降期的可能性；（2）达到临床

疗效的反应时间；(3)治疗有效的持续时间；(4)器官的特异性肿瘤反应；(5)不良反应及耐受情况。除此之外，依照肿瘤发病原因及生物学特性选择精准的治疗方案则是未来肝癌转化研究的重要方向。

2 肝癌转化治疗的策略及实践

2.1 *针对FLR不足的转化治疗* FLR是影响术后肝衰竭的决定性因素，通过术前吲哚菁绿(ICG)检测以及三维可视化重建技术能够详细评估患者能否耐受大范围的肝脏切除。FLR的短期增加目前主要依靠门静脉栓塞术(portal vein embolization，PVE)、联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy，ALPPS)和肝静脉剥夺术(liver venous deprivation，LVD)3种方式。

PVE技术最早出现于20世纪80年代，作用方式为阻塞患侧门静脉使肝脏组织萎缩，促进对侧肝脏增生[4]，该技术应用较早且趋于成熟，转化率能够达到60%～80%，围手术期并发症发生率为20%，但是术后FLR增生时间较长，一般需要5周左右，且20%的HCC患者在PVE期间容易发生肿瘤进展而失去手术机会。近些年提出了联合栓塞患侧及Ⅳ段门静脉的高选择性PVE，用以阻断左右肝脏间的交通支，防止肿瘤向对侧肝脏的播散，但围手术期并发症发生率有所升高[5]。笔者认为，PVE的适应证应包含以下方面：(1)患者肝功能较好，治疗前维持于Child-Pugh A级；(2)因肿瘤压迫导致梗阻性黄疸者应首选充分引流；(3)对侧肝组织及远处未见转移。

相比于PVE，ALPPS能够阻断肝内交通血流，快速促进FLR增生。研究[6]显示ALPPS术后1～2周内即可使FLR增生47%～192%，转化后手术切除率高达95%以上，但ALPPS术后90天内的死亡率达到了8.8%，且围手术期肝衰竭等并发症发生率同样高于PVE。另有研究[7]表明，ALPPS相对于PVE而言，其增生肝细胞内的细胞器和脂褐素颗粒较少，表明多数为不成熟的肝细胞，容易影响围术期FLR的准确评估，因此ALPPS的应用仍需谨慎把握。有学者认为，若FLR/SLV<30%可选择ALPPS，处于30%～40%时可考虑PVE，但该结论仍需进一步探索。

LVD技术最早应用于2016年，能够联合肝静脉栓塞和PVE技术用以封堵患侧肝组织的入肝及出肝血流，促进FLR增生[8]。小样本研究[9]显示，LVD能够使FLR增长45%，且避免肝细胞不成熟的情况发生，增生速度快于单纯PVE，但稍慢于ALPPS，围手术期并发症发生率为13.2%，90天死亡率为1.7%，低于ALPPS。另有Meta分析[10]显示LVD与PVE相比，在FLR增长体积、FLR增长肥大百分比方面均优于PVE，且两者围手术期并发症无明显差异，表明LVD与PVE一样安全可行。笔者认为，针对FLR不足的情况不应单独依靠单一的治疗选择，在充分评估患者肝功能及FLR的前提下，可选择PVE或LVD联合ALPPS的方式达到快速有效增加FLR的目的。ALPPS国际会议同样指出在保证PVE的前提下，挽救性应用ALPPS加快FLR的增生是可行的，但是针对ALPPS增生的肝细胞是否成熟可考虑通过ICG等肝功能检测手段加以验证，针对FLR增长方式的最优选择未来仍需大宗的队列研究加以验证。

2.2 *靶免治疗* 分子靶向治疗目前是中晚期HCC系统治疗的基础，自2007年以来，经典的多激酶抑制剂索拉非尼在肝癌的一线治疗中发挥了重要作用，但是直到2018年仑伐替尼对于索拉非尼的非劣效性研究才为肝癌的系统治疗提供了新的选择[11]。多纳非尼作为一种新的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor，TKI)药物目前同样被批准应用于晚期HCC的一线治疗，其本质上是索拉非尼的改良体，但具有改进的药代动力学特征(包括延长半衰期和降低清除率)。在中国包含668例uHCC的Ⅲ期ZGDH3研究[12]中，多纳非尼相比索拉非尼能够延长uHCC的中位生存时间(12.1个月 vs 10.3个月，*HR*=0.83，*P*=0.024 5)并降低17%的死亡风险，但客观缓解率(objective response rate，ORR)仅为4.6%，显示出多纳非尼在肝癌转化治疗中存在一定的局限性。值得注意的是，除多纳非尼外，迄今为止的随机对照试验尚未发现其他的靶向单药显示出优于索拉非尼的治疗优势。阿帕替尼作为另一种多激酶抑制剂，对血管内皮细胞生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor R-2，VEGFR-2)具有高选择性。中国的AHELP Ⅲ期临床研究[13]显示，阿帕替尼组的总生存期优于安慰剂组(8.7个月 vs 6.8个月，*HR*=0.79，*P*=0.048)。笔者认为，与ZGDH3试验一样，AHELP试验的主要局限性是研究人群仅来自单一区域，多纳非尼及阿帕替尼在其他地域人群中是否有效仍需探索，但是对于不符合阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(atezolizumab + bevacizumab，“T+A”)治疗条件的中国人群，多纳非尼可作为首要的治疗选择。

随着肝癌多学科综合治疗(multi-disciplinaryteam，MDT)模式和精准治疗理念的出现，以TKI单药为主的转化方案已经难以满足uHCC患者长期生存及高转化率的治疗需求。近些年，临床上多个靶免联合治疗的阳性结

论为肝癌的转化治疗揭开了新的篇章，包括仑伐替尼联合帕博丽珠单抗、贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗、信迪立单抗联合贝伐类似物以及卡瑞丽珠单抗联合阿帕替尼等治疗方案均获得20%以上的ORR[14]。其中，IMbrave150研究数据的公布正式奠定了免疫治疗联合靶向治疗的有效性，“T+A”方案能够为HCC患者带来30%的ORR，8%的完全缓解（complete response，CR）率及22%的部分缓解（partial response，PR）率，其中位持续缓解时间高达18.1个月[15]。除此之外，Kudo等[16]研究发现，对于不适用于经动脉化疗栓塞（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）治疗的uHCC患者，“T+A”方案同样能够获得35%的CR，且2/3的患者在后期未用药情况下能够维持无复发表现。除此之外，在其他联合仑伐替尼及免疫治疗的研究中，uHCC的转化率为15.9%，且病理完全缓解（pathological complete response，pCR）率达到60%[17]，另外多项回顾性研究[18-20]表明，uHCC合并大血管侵犯的患者在接受仑伐替尼及PD-1联合治疗后ORR能够达到33.3%～55.6%，转化率为18.8%～42.4%，成功转化并行手术切除患者的1年无复发生存（relapse-free survival，RFS）率为75%，1年的总生存（overall survival，OS）率为95.8%[21]。此外，尽管2022年欧洲肿瘤内科学会上发布的仑伐替尼联合帕博利珠单抗的Ⅲ期临床研究（LEAP-002）[22]并未获得统计学上的阳性结论，但并不能完全否认“可乐组合”在肝癌转化治疗中的作用，特别是仑伐替尼单药中位OS达到19个月，进一步奠定单药在肝癌一线治疗中的地位。近期的中国亚组分析显示，在结果趋势与全球人群保持一致的前提下，“可乐组合”在OS、PFS和ORR上均有所提升，其中位生存时间达到了32.3个月，刷新了肝癌一线系统治疗的新高。在本中心的临床实践当中，仑伐替尼联合PD-1的诊疗模式同样在中晚期肝癌患者的转化治疗中收到很好的疗效，统计发现其ORR达到37%，疾病控制率（disease control rate，DCR）则为74.1%。笔者通过阅读相关研究总结发现，肝癌中血管内皮细胞生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的异常表达能够驱动肿瘤血管生成并导致免疫抑制性微环境形成，使用VEGF或者VEGFR抗体重塑肿瘤微环境，促进树突状细胞成熟，并促进巨噬细胞由M1向M2型转化，减少调节性T淋巴细胞累积，增加毒性T淋巴细胞丰度，减弱肿瘤细胞的免疫抑制作用。4种已经批准应用于HCC的多激酶抑制剂都可以通过抑制VEGFR发挥抗血管生成作用[23]，其免疫调节功能与抗VEGF抗体相似。另外，针对血小板衍生生长因子受体、成纤维生长因子、干细胞因子受体和间质表皮转化因子的抑制作用发现，TKI具有相对更强的肿瘤杀伤性，通过诱导肿瘤抗原释放增强其免疫原性。以上研究表明靶免联合的在基础研究及临床研究中均优于单药手段，显示出更好的诊疗效果。除此之外，双免疗法在近些年的临床研究中同样得到了阳性结果，Ⅲ期的HIMALAYA表明，曲美木单抗联合度伐利尤单抗（STRIDE方案）在肝癌中获得优于索拉非尼单药的治疗结果，而该方案也已经在各大指南中列为晚期肝癌的一线推荐，但笔者依照Ⅲ期数据及近期Meta分析发现[24-26]，STRIDE方案在有效性和安全性方面较“T+A”差，因此STRIDE方案可选用于不适合贝伐珠单抗的uHCC的转化治疗。

2.3 *局部治疗联合靶免治疗* 虽然靶免治疗已证实为uHCC患者带来生存获益，但肿瘤的局部控制同样重要，由此便产生了局部联合靶免治疗的转化策略。为获得更加满意的CR，系统联合局部治疗成为肝癌转化的优选策略。近期，包括TACE与索拉非尼[27]、TACE与仑伐替尼（包括TACTICS-L研究）[28]、肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy，HAIC）与索拉非尼[29]等研究均表明，局部联合系统治疗的转化模式能够获得40%以上的ORR。其他研究中，同步放化疗联合HAIC的转换率达到16.9%[30]。最近发表的START-FIT研究首次报道了应用TACE、放疗序贯阿维鲁单抗在uHCC的治疗前景[31]，55%的患者经转化后达到手术切除标准，12%的患者接受了手术根治或射频消融。另一项涵盖36例的单中心、单臂Ⅱ期研究[32]显示，纳武单抗序贯钇-90树脂微球放射栓塞治疗后其ORR达到了41.7%，CR率11%，PR率31%，表明选择性内放射疗法有望在HCC未来的转化治疗中发挥重大作用。除此之外，由TACE/HAIC与分子靶向治疗和免疫治疗组成的三联疗法也已出现，2021年Liu等[33]首次报道称22例uHCC在接受TACE联合仑伐替尼和卡瑞丽珠单抗的治疗后获得了68.2%的ORR。Zhang等[34]单臂研究显示HAIC联合TKI和ICI三联疗法的转换切除率达到了60%。另外，信迪利单抗联合IBI305及HAIC的三联疗法的转换率同样高达46.7%，ORR则为66.7%[35]。一项涵盖15项研究，共741例HCC患者的Meta分析[36]表明，在接受TACE/HAIC、TKI和免疫检查点抑制剂（immune checkpointInhibitors，ICI）的三联治疗后，总体的ORR和DCR分别达到60.6%和88.5%，35.9%的患者实现了转化切除。同样，一项正在进行的Ⅲ期研究LEAP-012，旨在探索仑伐替尼联合

帕博利珠单抗和TACE能否为uHCC带来临床获益，希望该研究结论的发表能为肝癌的转化治疗指引新的方向。

笔者认为，虽然目前更加高效的三联疗法为uHCC提供了更好的转化方案，但随着治疗手段的增加，确保转化安全也已成为不可避免的问题。除此之外，关于三联对比靶免联合的结论主要来自小样本或者回顾性研究，不同研究甚至相同研究中的局部治疗方式以及TKI和ICI的选择均存在差异，组间对比难以避免混杂偏倚的发生，因此三联疗法在保障安全性的前提下是否真正在临床疗效上优于靶免联合仍然值得探讨。此外，包含TACE、HAIC、选择性内放射治疗和放射治疗的局部治疗手段应主要在肝癌合并门静脉癌栓（PVTT）的转化治疗中发挥作用，中国的多中心随机对照试验[37]发现HAIC在治疗伴有PVTT的HCC中ORR明显高于索拉非尼单药（27.6% vs 3.4%，*P*=0.001）。因此，局部治疗的选择应该依照肿瘤数目、大小、血供以及是否伴有门静脉或肝静脉癌栓选择有效的治疗手段，缩短转化周期，尽早实现手术根治，未来仍需进行大样本量及多区域多中心的随机对照试验指导转化方案的选择。

3 转化治疗序贯手术时机及术后辅助治疗

3.1 *转化治疗序贯手术时机* 部分uHCC患者经转化治疗后获得可手术机会，目前已有多个小样本回顾性研究报道了靶免联合序贯手术切除的有效性及安全性，结果均比较可观，但研究的随访时间均较短。李雪瑞等[38]前瞻性研究表明100例uHCC患者经靶免联合后序贯手术切除1、3、5年的OS率分别为98%、83.1%及74.5%，术后3年的无病生存期（disease-free survival，DFS）率为49.6%，表明靶免序贯手术切除能够为uHCC患者带来长生存获益。对于转化后的手术指征，笔者认为应具备以下条件：（1）经MDT评估为可切除，FLR/标准肝体积能够满足术后肝功能需求（非肝硬化>30%，肝硬化>40%）；（2）ECOG≤1分；（3）Child-Pugh A或B级；（4）ICG 15 min滞留率≤20%；（5）术后肝脏血流及胆道结构完整；（6）转化治疗出现治疗相关不良反应者，应停药恢复至Ⅰ级或正常；（7）ASA评分不高于Ⅲ级。围手术期方面，既往认为小分子靶向药物应停用1～2周，但该结论多是参考贝伐珠单抗等大分子靶向药物的停药经验所得，近期研究表明术前持续应用小分子靶向药物并不会导致术后并发症发生率的增加[39]，部分案例报道则建议停药1周即可，笔者认为虽然小分子TKI半衰期较短，但为减少术中术后出血风险，术前仍需停药1周左右。对于贝伐珠单抗等大分子靶向药物，因其药物半衰期约为20天左右，短期停药容易导致术中出血风险增加并影响伤口愈合，因此停药时间应>4周[40]。ICI应在末次停药4周以内进行手术切除，围术期需主要监测患者是否存在免疫性肝炎的情况，除常规化验肝酶外，必要时可行肝穿刺活检，监测肝细胞坏死情况。TACE则能够导致肝脏炎症反应并增加术中出血风险，但是当末次TACE与手术间隔时间在4周以上时，TACE治疗对围手术期并发症发生率及病死率无明显影响[41]。

成功转化后手术切除能够及时去除残余的异质性肿瘤，降低靶免治疗后肿瘤耐药及进展风险，是最确切的根治手段，且残存肿瘤比例是评价转化治疗效果最为准确的方式，能够为后续用药提供指引。除此之外，多数研究均表明，靶免联合治疗后1～1.5年后会出现疾病进展[5,42]，因此转化成功后行手术根治是十分必要的，但是对于手术时机的选择则仍存在较大争议。多数学者认为成功转化后为减少系统治疗对于肝脏功能的永久性损害应尽早行手术切除，而另一部分学者则认为，手术切除应选在肿瘤不再发生变化时进行，用以最大化维持转化治疗的效果。就此问题，笔者认为应依照肿瘤初始不可切除的原因选择合适的手术时机，对于肿瘤学不可切除的uHCC，在转化治疗维持缓解或持续稳定至少3～4个月左右行手术切除能够降低术后复发风险，而对于FLR等原因的uHCC，在经过PVE或ALPPS等措施获转化成功后应即刻行手术切除，用以降低肝内转移风险。

除此之外，对于转化治疗后评估为临床完全缓解（clinical CR，cCR）的uHCC是否行手术切除的问题仍在探索当中。Li等[43]研究发现，uHCC经转化治疗后判定cCR的患者中，观察组相比手术切除组在3年OS率（88.1% vs 87.9%，*P*=0.89）及PFS率（27.8% vs 40.8%，*P*=0.34）方面均无统计学差异，手术组的pCR为41.3%。亚组分析中，观察组与pCR组相比其OS无明显差异，但PFS率较低（59.3% vs 14.4%，*P*=0.001），而观察组与非pCR组相比，两者在OS及PFS方面均无显著差异。2023年Wu等[44]研究表明，uHCC经转化治疗判定为cCR后，针对原病灶进行手术切除组的OS及DFS与非手术组之间无统计学差异，两组3年OS率分别为69.7% vs 70%，DFS率分别为61.5% vs 60.9%。表明转化治疗达到cCR的uHCC患者采取“Watch and Wait”的策略也不失为一种治疗选择。笔者认为以上研究虽然均通过

倾向性匹配的方式减少了组间差异，但组内及组间转化方案并不统一，且手术治疗标准存在患者自身需求等主观因素影响，鉴于结肠癌肝转移的治疗经验，肝脏上即使经化疗后影像学评估为完全缓解的病灶，50%以上仍会在随访期间出现复发[45]，因此cCR患者是否需要手术切除仍需大宗研究进一步加以验证。另外，如何在术前精准评估转化治疗后病灶的坏死程度也已成为新的研究热点，因其有望为手术决策提供可靠的一线证据。目前正在进行的研究显示，通过新型血清学生物标志物、液体活检技术、放射组学和人工智能训练等方法建立不同的模型能够预测病变的坏死程度，但效果并不理想[46-48]，迫切需要进一步探索先进的成像技术和高灵敏度及特异度的生物标志物实现更加准确的肿瘤坏死预测。

3.2 *转化治疗手术后辅助治疗* 需转化治疗的uHCC多具有肿瘤分期晚、肿瘤直径较大、病灶多发或伴有大血管侵犯等术后高危复发风险，另外多次的系统及介入治疗容易导致肝脏产生缺氧微环境，导致残余肿瘤细胞的侵袭性及耐药性更强，因此笔者认为对于转化后序贯手术切除的患者更应该进行辅助治疗以降低复发风险。目前对于术后复发方案的选择及治疗时长尚无确切标准，多数指南及共识均是参考结直肠癌肝转移的术后辅助治疗策略，包括维持现有转化方案6个月或者根据患者的耐受情况调整用药剂量及用药时长。一项真实世界研究[49]表明，经HAIC转化治疗的uHCC患者，术后辅助治疗能够显著改善其mRFS（19.2个月 vs 10.78个月，P=0.028）。IMbrave050研究[50]结果的公布同样为肝癌术后辅助治疗的持续时间奠定了理论基础，12个月的靶免联合治疗能够显著改善具有高危复发风险的HCC患者的术后RFS。笔者认为，对于术后病理证实为部分缓解的uHCC人群，应按照术前用药结合安全性及耐受性等情况延续全部或部分治疗方案，维持时间为6～12个月，具有明确高危复发风险患者可考虑联合TACE或HAIC等局部治疗手段，实时监测治疗的毒副反应；针对术后病理全部缓解的患者，因其术后复发风险较低，可密切监测或单独应用ICI 6个月。

4 小结

转化治疗为中晚期肝癌患者带来了新的治疗希望，但目前关于治疗方案的选择、有效生物标志物的预测、术前肿瘤坏死程度的精准评估、转化后手术时机的选择、术后辅助治疗策略等问题仍需未来大宗临床研究加以探索。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：马驰负责设计论文框架及起草；谭广负责论文修改，拟定写作思路，指导撰写并最后定稿。

参考文献：

[1] ZHENG RS, CHEN R, HAN BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Chin J Oncol, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.

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

[3] 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.

[4] NAGINO M, KANAI M, MORIOKA A, et al. Portal and arterial embolization before extensive liver resection in patients with markedly poor functional reserve[J]. J Vasc Interv Radiol, 2000, 11(8): 1063-1068. DOI: 10.1016/s1051-0443(07)61340-2.

[5] SCHWAB ME, DECKER HC, MONTO A, et al. Portal vein thrombosis after transarterial embolization for hepatocellular carcinoma[J]. JAMA Surg, 2024, 159(3): 345-347. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.5909.

[6] CHAN A, ZHANG WY, CHOK K, et al. ALPPS versus portal vein embolization for hepatitis-related hepatocellular carcinoma: A changing paradigm in modulation of future liver remnant before major hepatectomy[J]. Ann Surg, 2021, 273(5): 957-965. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003433.

[7] MATSUO K, MURAKAMI T, KAWAGUCHI D, et al. Histologic features after surgery associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus those after hepatectomy with portal vein embolization[J]. Surgery, 2016, 159(5): 1289-1298. DOI: 10.1016/j.surg.2015.12.004.

[8] GUIU B, HERRERO A, PANARO F. Liver venous deprivation: A bright future for liver metastases-but what about hepatocellular carcinoma?[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2021, 10(2): 270-272. DOI: 10.21037/hbsn-21-7.

[9] CHEBARO A, BUC E, DURIN T, et al. Liver venous deprivation or associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy?: A retrospective multicentric study[J]. Ann Surg, 2021, 274(5): 874-880. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005121.

[10] CHAOUCH MA, MAZZOTTA A, DA COSTA AC, et al. A systematic review and meta-analysis of liver venous deprivation versus portal vein embolization before hepatectomy: Future liver volume, postoperative outcomes, and oncological safety[J]. Front Med, 2023, 10: 1334661. DOI: 10.3389/fmed.2023.1334661.

[11] YANG C, ZHANG HL, ZHANG LM, et al. Evolving therapeutic landscape of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(4): 203-222. DOI: 10.1038/s41575-022-00704-9.

[12] QIN SK, BI F, GU SZ, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: A randomized, open-label, parallel-controlled phase II-III trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(27): 3002-3011. DOI: 10.1200/JCO.21.00163.

[13] QIN SK, LI Q, GU SZ, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): A

multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(7): 559-568. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00109-6.

[14] 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.

[15] FINN RS, QIN SK, 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.

[16] KUDO M, AOKI T, UESHIMA K, et al. Achievement of complete response and drug-free status by Atezolizumab plus Bevacizumab combined with or without curative conversion in patients with transarterial chemoembolization-unsuitable, intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter proof-of-concept study[J]. Liver Cancer, 2023, 12(4): 321-338. DOI: 10.1159/000529574.

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

[18] GORDAN JD, KENNEDY EB, ABOU-ALFA GK, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(15): 1830-1850. DOI: 10.1200/JCO.23.02745.

[19] TAKEDA H, NISHIJIMA N, NASU A, et al. Long-term antitumor effect of lenvatinib on unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein invasion[J]. Hepatol Res, 2019, 49(5): 594-599. DOI: 10.1111/hepr.13294.

[20] HIDAKA M, HARA T, SOYAMA A, et al. The outcome of conversion liver resection surgery by lenvatinib treatment: A single center experience[J]. Anticancer Res, 2022, 42(6): 3049-3054. DOI: 10.21873/anticanres.15791.

[21] 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.

[22] LLOVET JM, 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.

[23] FAIVRE S, RIMASSA L, FINN RS. Molecular therapies for HCC: Looking outside the box[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 342-352. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.010.

[24] ZHANG B, TAO BR, LI YT, et al. Dual immune checkpoint inhibitors or combined with anti-VEGF agents in advanced, unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Intern Med, 2023, 111: 37-46. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.12.025.

[25] FULGENZI CAM, SCHEINER B, KOROLEWICZ J, et al. Efficacy and safety of frontline systemic therapy for advanced HCC: A network meta-analysis of landmark phase III trials[J]. JHEP Rep, 2023, 5(5): 100702. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100702.

[26] CELSA C, CABIBBO G, PINATO DJ, et al. Balancing efficacy and tolerability of first-line systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis[J]. Liver Cancer, 2024, 13(2): 169-180. DOI: 10.1159/000531744.

[27] KUDO M, UESHIMA K, IKEDA M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial[J]. Gut, 2020, 69(8): 1492-1501. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318934.

[28] KUDO M, UESHIMA K, SAEKI I, et al. A phase 2, prospective, multicenter, single-arm trial of transarterial chemoembolization therapy in combination strategy with lenvatinib in patients with unresectable intermediate-stage hepatocellular carcinoma: TACTICS-L trial[J]. Liver Cancer, 2024, 13(1): 99-112. DOI: 10.1159/000531377.

[29] HE MK, LI QJ, ZOU RH, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: A randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 953-960. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0250.

[30] LEE WH, BYUN HK, CHOI JS, et al. Liver-directed combined radiotherapy as a bridge to curative surgery in locally advanced hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria[J]. Radiother Oncol, 2020, 152: 1-7. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.07.046.

[31] CHIANG CL, CHIU KWH, CHAN KSK, 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.

[32] TAI D, LOKE K, GOGNA A, et al. Radioembolisation with Y90-resin microspheres followed by nivolumab for advanced hepatocellular carcinoma (CA 209-678): A single arm, single centre, phase 2 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(12): 1025-1035. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00305-8.

[33] LIU JF, LI Z, ZHANG WG, et al. Comprehensive treatment of transarterial chemoembolization plus lenvatinib followed by camrelizumab for advanced hepatocellular carcinoma patients[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 709060. DOI: 10.3389/fphar.2021.709060.

[34] ZHANG JL, ZHANG XH, MU H, et al. Surgical conversion for initially unresectable locally advanced hepatocellular carcinoma using a triple combination of angiogenesis inhibitors, anti-PD-1 antibodies, and hepatic arterial infusion chemotherapy: A retrospective study[J]. Front Oncol, 2021, 11: 729764. DOI: 10.3389/fonc.2021.729764.

[35] MA YN, JIANG XM, LIU H, et al. Conversion therapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma: Current status and prospects[J]. Biosci Trends, 2024, 17(6): 415-426. DOI: 10.5582/bst.2023.01322.

[36] KE Q, XIN FL, FANG HP, et al. The significance of transarterial chemo(embolization) combined with tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma in the era of systemic therapy: A systematic review[J]. Front Immunol, 2022, 13: 913464. DOI: 10.3389/fimmu.2022.913464.

[37] ZHANG XY, ZHU XR, LIU C, et al. The safety and efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) +lenvatinib+programmed cell death protein 1 (PD-1) antibody of advanced unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(4_suppl): 453. DOI: 10.1200/jco.2022.40.4_suppl.453.

[38] 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.

[39] BERTACCO A, VITALE A, MESCOLI C, et al. Sorafenib treatment has the potential to downstage advanced hepatocellular carcinoma before liver resection[J]. Per Med, 2020, 17(2): 83-87. DOI: 10.2217/pme-2018-0114.

[40] CLEARY JM, TANABE KT, LAUWERS GY, et al. Hepatic toxicities associated with the use of preoperative systemic therapy in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma to the liver[J]. Oncologist, 2009, 14(11): 1095-1105. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0152.

[41] LI C, WANG MD, LU L, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for surgical resection of huge hepatocellular carcinoma

(≥10 cm): A multicenter propensity matching analysis[J]. Hepatol Int, 2019, 13(6): 736-747. DOI: 10.1007/s12072-019-09981-0.
[42] CHENG AL, QIN SK, 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.
[43] 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.
[44] WU JY, WU JY, LIU DY, et al. Clinical complete response after conversion therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: Is salvage hepatectomy necessary?[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10: 2161-2171. DOI: 10.2147/JHC.S442341.
[45] DHIR M, SASSON AR. Surgical management of liver metastases from colorectal cancer[J]. J Oncol Pract, 2016, 12(1): 33-39. DOI: 10.1200/JOP.2015.009407.
[46] CASADEI-GARDINI A, ORSI G, CAPUTO F, et al. Developments in predictive biomarkers for hepatocellular carcinoma therapy[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2020, 20(1): 63-74. DOI: 10.1080/14737140.2020.1712198.
[47] GHIDAGLIA J, LAURENT V, SEBAGH M, et al. Influence of key histological characteristics on 18F-fluorodeoxyglucose/18F-choline positron emission tomography positivity in hepatocellular carcinoma: A machine learning study[J]. Front Med, 2023, 10: 1087957. DOI: 10.3389/fmed.2023.1087957.
[48] WANG DD, ZHANG JF, ZHANG LH, et al. Clinical-radiomics predictors to identify the suitability of transarterial chemoembolization treatment in intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter study[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2023, 22(6): 594-604. DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.11.005.
[49] PAN YX, YUAN Z, WANG JL, et al. Survival benefit and impact of adjuvant therapies following FOLFOX-HAIC-based conversion therapy with unresectable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(16): 14761-14774. DOI: 10.1007/s00432-023-05243-7.
[50] 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.

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: MA C, TAN G. Strategies and practice of conversion therapy for hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1725-1731.
马驰, 谭广. 肝细胞癌转化治疗的策略及实践[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1725-1731.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》关于利益冲突声明和作者贡献声明的要求

为秉持学术出版透明性原则、建立明确的责任宣誓和追溯机制,提高期刊公信度,进一步与期刊国际化接轨,本刊要求各类文章均须公开利益冲突声明和作者贡献声明。声明文字须置于正文后,参考文献之前。

格式示例如下:

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:(1)负责设计论文框架,起草论文;(2)负责实验操作,研究过程的实施;(3)负责数据收集,统计学分析,绘制图表;(4)负责论文修改;(5)负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。