

不可切除肝细胞癌的转化治疗

黄忠晶 张丽东 伍子奕 艾军华



作者简介:艾军华,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师。现任南昌大学第一附属医院普外科十一病区主任,擅长肝胆胰脾疾病的微创外科治疗,尤其是原发性肝癌、肝门部胆管癌等恶性肿瘤的手术治疗和肝内外胆管结石的微创治疗、胆道感染等。兼任中国医师协会器官移植医师分会青年委员,中国研究型医院学会快速康复外科分会青年委员,中国医药教育协会外科学分会委员和肝胆器械组常务委员,中国医促会肝移植分会青年委员,江西省抗癌协会胆道肿瘤分会委员,江西省医学会外科学分会青年委员兼秘书,江西省抗癌协会胰腺癌分会委员。已在国内外核心期刊杂志上发表学术论文 20 余篇,承担省部级以上科研课题 5 项。

【摘要】 肝细胞癌(HCC)是中国常见的恶性肿瘤之一,由于发病隐匿,一经发现大多数属于中晚期,手术切除率较低,而传统的非手术治疗效果较低。近些年来由于靶向治疗和免疫治疗的快速发展,HCC的转化治疗日益受到重视。HCC转化治疗是指通过局部/系统治疗将不可切除HCC转为可切除HCC,并从手术切除获益。本文就HCC转化治疗研究进展做一阐述。

【关键词】 癌,肝细胞; 转化治疗; 靶向治疗; 免疫治疗

Transformational therapy for unresectable hepatocellular carcinoma Huang Zhongjing, Zhang Lidong, Wu Ziyi, Ai Junhua. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Ai Junhua, Email: aijh0001@163.com

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the common malignant tumors in China. Due to hidden early onset, most HCC patients are classified in the middle and late stages upon diagnosis. Surgical resection rate is relatively low, and conventional non-surgical treatment yields poor clinical efficacy. In recent years, with rapid development of targeted therapy and immunotherapy, transformational therapy of HCC has captivated widespread attention. Transformational therapy of HCC refers to transforming unresectable HCC into resectable HCC through local/systemic therapy and benefiting from surgical resection. In this article, research progress in transformational therapy of HCC was reviewed.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Conversion therapy; Targeted therapy; Immunotherapy

原发性肝癌是全球第六大最常见的癌症和第三大癌症死亡原因,每年约有 906 000 例新发病

例和 830 000 例死亡,原发性肝癌包括肝细胞癌(HCC)、肝内胆管细胞癌(ICC)和其他少见类

型,其中 HCC 占 75%~85%^[1]。在中国,原发性肝癌是第四大流行和第二大致命癌症^[2]。对于 HCC 患者,外科治疗是患者获得长期生存和预后的重要手段^[3]。然而,HCC 发病隐匿,早期无特殊症状,一经发现约 50% 处于中晚期^[4],手术切除率低,5 年生存率不到 15%^[5]。中晚期 HCC 患者无法行手术、肝移植等治疗时,以往常以 TACE 和系统治疗为主。最近几年,随着靶向治疗、免疫治疗的兴起,在加上肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)药物的不断改进,使得部分不可切除 HCC 患者在接受系统治疗后转化为可切除状态从而获得手术机会。本文主要对不可切除或中晚期 HCC 转化治疗的研究进展作一综述,希望能为 HCC 的转化治疗研究提供一些思路。

一、转化治疗的定义及目标患者

转化治疗是指将不可切除 HCC 转化为可切除 HCC 的治疗^[6]。转化治疗是不可切除 HCC 患者的一种重要治疗方式。不可切除 HCC 可定义为外科学不可切除和肿瘤学不可切除的 HCC。前者是指无法进行安全的手术切除,可能是由于身体状况差,包括肝功能低下、剩余肝容量不足等,而后者是指切除后的疗效没能超过其他的治疗方法。转化治疗的目的是消除这两种原因,从而将不可切除 HCC 转化为可切除的疾病。目前转化治疗的目标患者主要是部分 CNLC 中的 II b 期和 III 期^[3]。

二、转化治疗方式

对于绝大部分 CNLC IV 期患者行转化治疗前需要行综合治疗,而 CNLC II b 期和 CNLC III 期患者大部分可以直接行转化治疗,目前转化治疗的方法主要有系统抗肿瘤和局部治疗等治疗方式。

1. 系统抗肿瘤治疗:主要包括分子靶向治疗、免疫治疗、化学治疗和中医中药治疗等。靶向治疗使用的是酪氨酸激酶抑制剂,它能有效地抑制酪氨酸激酶的磷酸化,从而抑制与肿瘤增殖和转移的受体,如血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)和胰岛素受体(insulin receptor, INSR)等,从而起到抗肿瘤作用^[7]。目前 HCC 的一线靶向治疗药物有仑伐替尼、

多纳非尼、索拉非尼等。免疫治疗药物主要通过阻止 PD-1 与其配体 PD-L1 的相互作用,从而抑制免疫抑制和免疫逃逸,增强宿主 T 细胞的活性和肿瘤微环境中抗肿瘤免疫应答能力^[8]。目前常见的一线免疫治疗药物有阿替利珠单抗、信迪利单抗和贝伐珠单抗等。

索拉非尼是最早用于肝癌抗肿瘤治疗的分子靶向药物,在一项随机、开放、平行对照的 II~III 期试验中显示索拉非尼治疗的中位总体生存期(OS)为 10.3 个月,而疾病控制率(disease control rate, DCR)为 28.7%^[9]。仑伐替尼是继索拉非尼后的又一种靶向药,一项 Meta 分析显示仑伐替尼较索拉非尼治疗晚期 HCC 的 OS 和无进展生存期(PFS)更长,客观缓解率(objective response rate, ORR)和 DCR 更高,但不良反应事件要高于接受索拉非尼治疗的患者^[10]。一项研究显示,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗组患者 12 个月的总生存率为 67.2%,索拉非尼治疗组为 54.6%,两组中位 PFS 分别为 6.8 个月和 4.3 个月^[11]。近些年来靶向治疗联合免疫治疗日益受到重视,由于肿瘤细胞代谢旺盛,缺氧导致 VEGF 上调,这可能导致肿瘤血运重建和局部复发有关,而靶向治疗可抑制 VEGFR 从而引起抑制肿瘤新生血管形成,免疫治疗能免疫抑制肿瘤微环境使其能重新编程为对免疫检查点阻断有反应的免疫刺激微环境,使肿瘤微环境正常化^[12]。在一项临床 I b 期试验中仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗不可切除 HCC, ORR 达 46%,中位生存时间达 22 个月^[13]。而在另一项临床回顾性研究分析显示甲磺酸阿帕替尼联合 PD-1 抑制剂(SHR-1210)对比单独应用 PD-1 抑制剂(SHR-1210)治疗晚期 HCC 患者的完全缓解率和部分缓解率更高^[14]。目前以 FOLFOX4 方案为主的化疗被我国批准用于一线治疗不适合手术切除或局部治疗的局部晚期 HCC^[15]。此外,三氧化二砷对中晚期 HCC 也有一定短期效果^[16],在临床应用时应注意对肝脏、肾脏等器官损伤。

2. 局部治疗:目前常见的局部治疗有 TACE、HAIC、超声或 CT 引导下射频消融术、微波消融术和放射治疗。TACE 是指将带有化疗药物的碘化油乳剂或载药微球、补充栓塞剂、明胶海绵颗粒、空白微球、聚乙烯醇颗粒等经肿瘤供血动脉支的栓塞治疗^[3]。栓塞时阻断肿瘤供血动脉,使肿瘤缺血坏

死,同时能持续不断的放出化疗药物从而起到协同抗肿瘤作用。一项临床回顾性研究显示,TACE 治疗组与化疗对照相比,TACE 治疗组的肿瘤坏死体积明显大于化疗对照组^[17]。近些年来,药物洗脱微球 TACE (drug-eluting beads-TACE, DEB-TACE) 在临床上使用日益增多,DEB-TACE 不采用传统的碘化油乳剂,而采用加载化疗药物的药物洗脱微球栓塞治疗。一项临床研究显示,在治疗不可切除 HCC 患者中,与常规 TACE (conventional-TACE, cTACE) 相比,DEB-TACE 的总生存率差异无统计学意义。然而,DEB-TACE 治疗组所需的治疗次数明显减少,这可能被认为比 cTACE 更适合治疗不可切除 HCC 患者^[18]。HAIC 是指经肿瘤供血动脉持续灌注化疗,可显著提高肝脏和肝脏肿瘤局部药物浓度并发挥抗肿瘤作用,常用化疗药物有蒽环类、铂类和氟尿嘧啶类等^[19]。在一项临床 III 期随机对照试验中,以 FOLFOX 为治疗方案的 HAIC 治疗组中位 OS 为 23.1 个月,比 TACE 对照治疗组(中位 OS 16.1 个月)明显更长。此外,FOLFOX-HAIC 组严重不良事件的发生率低于 TACE 组^[20]。另外一项临床回顾性研究也显示 HAIC 治疗的有效性,与 TACE 治疗对照组相比,接受 FOLFOX -HAIC 治疗的患者 ORR 更高(43.3% 比 13.4%, $P=0.001$),中位 OS 更长(13.9 比 6.0 个月, $P<0.001$),但不良反应事件发生率较低^[21]。这些研究都表明了 HAIC 治疗晚期 HCC 的可行性。

放射治疗分为外放射治疗和内放射治疗^[3]。外放射治疗是利用放疗设备产生的射线从体外对肿瘤照射。内放射治疗是利用放射性核素,经机体管道或通过针道植入肿瘤内,目前常用的方法有⁹⁰钷微球疗法、¹³¹碘单抗、放射性碘化油、¹²⁵碘粒子植入等。目前放射治疗主要用于合并门静脉癌栓的患者。一项临床研究显示,对于合并门静脉癌栓的可切除 HCC 患者中,术前行放疗后再行手术治疗与单纯手术治疗相比,新辅助放疗组在术后 6、12、18 和 24 个月的总生存率显著提高,此外,在多变量 Cox 回归分析中,与单纯手术相比,新辅助放疗明显降低了 HCC 相关死亡率和 HCC 复发率^[22]。另外一项 Meta 分析显示,晚期 HCC 合并脊柱转移患者行外照射治疗后显示出良好的疼痛缓解率和局部控制率,但放疗后椎体骨折的发生率更高^[23]。

3. 针对残肝体积不足的转化治疗:包括经

门静脉栓塞(portal vein emolization, PVE)和 ALPPS。PVE 阻断肿瘤所在的门静脉供血,使得健侧肝组织血流量增加促使肝细胞活跃再生,可有效增大剩余肝脏体积,从而获得手术机会^[24]。然而,PVE 成功率为 60%~80%,并发症发生率为 10%~20%。PVE 后残肝增生时间相对较长,约有 20% 的患者因肿瘤进展或残肝增生不足而失去手术机会^[25-27]。ALPPS 自 2007 年被德国学者首次提出后,在全球多中心进行了临床应用。近年来已出现多种 ALPPS 改进术式,主要集中于一期手术肝断面分隔操作(部分分隔和使用射频消融、微波消融、止血带等方式分隔)以及采用腹腔镜微创入路行 ALPPS^[28]。研究显示,接受 ALPPS 治疗的患者长期生存率显著优于接受 TACE 治疗的患者,与接受一期肝切除术的患者相似^[29]。但是需注意短期内两次手术带来的创伤以及二期手术失败的可能性。另外,对于老年 HCC 患者需慎行 ALPPS^[3]。

4. 联合治疗:目前在临床上系统抗肿瘤治疗联合局部治疗较为常见。虽然 HCC 患者异质性较强,但目前国内外大量临床 RCT 均证明了靶向联合免疫和介入等治疗的有效性^[30]。在一项全国临床回顾性分析显示,TACE 联合酪氨酸激酶抑制剂和 PD-1 抑制剂对比单独使用 TACE 治疗晚期 HCC 患者,联合治疗组的中位 PFS、OS 分别为 9.5、19.2 个月,而 TACE 单一治疗的中位 PFS、OS 分别为 8.0、15.7 个月^[31]。此外另一项研究显示,DEB-TACE 联合索拉菲尼治疗术后 1 个月 DCR 达 96.8%、ORR 达 61.3%,术后 3 个月 ORR 进一步达到 67.8%^[32]。也有研究显示,HAIC 联合仑伐替尼和 PD-1 抑制剂与 HAIC 联合仑伐替尼相比有更长的中位 OS(16 个月比 9 个月)^[33]。在一项临床单臂 II 期试验中,共招募了 33 例不可切除 HCC 患者,在经过序贯和立体定向放疗后使用 PD-L1 抑制剂治疗后,33 例患者中有 4 例接受了根治性治疗,14 例接受了放射治疗后达到完全反应^[34]。这些都表明系统抗肿瘤治疗联合局部治疗在未来不可切除 HCC 患者治疗中具有广阔前景。

三、总结与展望

目前手术治疗仍是 HCC 治疗的最佳手段,但仍约 50% 的患者无法行手术治疗。近年来,靶向治疗和免疫治疗等系统治疗取得重要进展,这为转化治疗提供了契机。目前靶向治疗联合免疫治疗和

局部治疗已在临床上兴起,这有效提高了潜在可切除 HCC 患者的比例,降低手术风险并改善患者预后。由于 HCC 转化治疗发展时间较短,缺乏大样本、多中心的长期临床研究,且由于靶向治疗和免疫治疗药物的多种多样,转化治疗方案尚无统一标准。另外,对于不同的患者(如肝功能分级不同、分期不同、PS 评分不同或年龄不同等)也未采取个体化治疗,目前一般采取一线治疗方案,此外,转化治疗失败的患者如何选择后续的治疗方案也需深入思考并行前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Xie DY, Zhu K, Ren ZG, et al. A review of 2022 Chinese clinical guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: updates and insights[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(2):216-228.
- [3] 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/OL]. 中华肝脏外科学术学电子杂志, 2024, 13(4):407-449.
- [4] He MK, Liang RB, Zhao Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13:17588359211002720.
- [5] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567.
- [6] Bai J, Huang M, Song B, et al. The current status and future prospects for conversion therapy in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22:15330338231159718.
- [7] Laface C, Fedele P, Maselli FM, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma: old and new opportunities[J]. *Cancers*, 2022, 14(16):4028.
- [8] Ouyang T, Kan X, Zheng C. Immune checkpoint inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma: monotherapies and combined therapies[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:898964.
- [9] Qin S, Bi F, Gu S, 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.
- [10] Hu L, Zheng Y, Lin J, et al. Comparison of the effects of lenvatinib and sorafenib on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2023, 47(1):102061.
- [11] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1894-1905.
- [12] Kudo M. Scientific rationale for combined immunotherapy with PD-1/PD-L1 antibodies and VEGF inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(5):1089.
- [13] Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26):2960-2970.
- [14] 闫向勇, 李俊, 牛小娟, 等. PD-1 抑制剂联合靶向药物治疗晚期原发性肝癌的安全性及临床疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(5):875-880.
- [15] Qin S, Cheng Y, Liang J, et al. Efficacy and safety of the FOLFOX4 regimen versus doxorubicin in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a subgroup analysis of the EACH study[J]. *Oncologist*, 2014, 19(11):1169-1178.
- [16] 林志宇, 马闻, 付榆, 等. 三氧化二砷治疗中晚期原发性肝癌的近期疗效[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(30):28-28, 29.
- [17] 况圣佳. 经导管肝动脉化疗栓塞治疗对晚期肝癌患者肿瘤坏死体积及并发症的影响 [J]. *中国医学创新*, 2022, 19(5):10-13.
- [18] Kloeckner R, Weinmann A, Prinz F, et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:465.
- [19] 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会化疗与免疫治疗分会. 改良式经皮肝动脉化疗药盒植入技术中国专家共识(2022版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(11): 2462-2469.
- [20] Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2):150-160.
- [21] Li S, Lyu N, Han X, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin versus transarterial chemoembolization as initial treatment for locally advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching analysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2021, 32(9):1267-1276, e1.
- [22] Wei X, Jiang Y, Zhang X, et al. Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a randomized, open-label, multicenter controlled study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24):2141-2151.
- [23] Ferini G, Palmisciano P, Scalia G, et al. The role of radiation therapy in the treatment of spine metastases from hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosurg Focus*, 2022, 53(5): E12.
- [24] 曹磊, 廖明恒, 曾勇. 肝叶增生促进技术在剩余肝体积不足肝切除中的应用 [J/OL]. 中华肝脏外科学术学电子杂志, 2021, 10(6): 539-543.
- [25] Aoki T, Kubota K. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: consensus and controversy[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(9):439-445.
- [26] Huang Y, Ge W, Kong Y, et al. Preoperative portal vein embolization for liver resection: an updated meta-analysis[J]. *J Cancer*, 2021, 12(6): 1770-1778.
- [27] Wajswol E, Jazmati T, Contractor S, et al. Portal vein embolization

- utilizing N-butyl cyanoacrylate for contralateral lobe hypertrophy prior to liver resection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018, 41(9):1302-1312.
- [28] 陈一帆, 黄博, 卢杏生. 联合肝脏离断和门静脉结扎二步肝切除术的应用进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(6): 891-896.
- [29] Wang Z, Peng Y, Hu J, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for unresectable hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a single center study of 45 patients[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(3):534-541.
- [30] 刘腾, 常秀娟, 何权威, 等. 冷冻消融协同仑伐替尼和程序性死亡受体1单抗治疗不可切除肝细胞癌的效果及安全性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(3):539-549.
- [31] Zhu HD, Li HL, Huang MS, 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.
- [32] 曹耿飞, 张海潇, 顾俊鹏, 等. 载药微球栓塞联合索拉非尼治疗不可切除肝癌安全性和疗效[J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2021, 10(1):43-47.
- [33] Lin LW, Ke K, Yan LY, et al. Efficacy and safety of hepatic artery infusion chemotherapy combined with tyrosine kinase inhibitors plus programmed death-1 inhibitors for hepatocellular carcinoma refractory to transarterial chemoembolization[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1178428.
- [34] 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.

(收稿日期:2024-11-14)

(本文编辑:张俊峰)

黄忠晶, 张丽东, 伍子奕, 等. 不可切除肝细胞癌的转化治疗 [J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2025, 14(1): 41-45.

