·专家笔谈·

靶免时代肝癌转化治疗的现状与思考

黎昕，蔡常春
华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院肝胆胰外科一区，湖北 武汉 430014

［摘要］ 肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是全球高发且致死率极高的恶性肿瘤，根治性手术仍是HCC病人获得长期生存的核心手段，但多数病人确诊时已失去手术机会。靶向药物和免疫检查点抑制剂与局部治疗的发展，使部分不可切除HCC病人通过联合治疗实现肿瘤学转化后获得根治性手术机会，从而实现远期生存获益。然而，目前HCC转化治疗仍处于发展阶段，尚未形成完整统一的评估、治疗体系，诸多与临床实践密切相关的问题尚待进一步探索。此文围绕转化治疗的目标人群、疗效评估及转化治疗的现状进行系统梳理，并对当前转化治疗中若干核心问题展开深入探讨。

［关键词］ 肝细胞癌；转化治疗；联合治疗；手术切除
［中图分类号］R735.7 ［文献标识码］A **DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.05.003

Current status and perspectives on conversion therapy for hepatocellular carcinoma in the era of targeted immunotherapy

Li Xin, *Cai Changchun*
Ward I, *Department of Hepatic-Biliary-Pancreatic Surgery*, *the Central Hospital of Wuhan*, *Tongji Medical College*, *Huazhong University of Science and Technology*, *Hubei Wuhan* 430014, *China*
Corresponding author: *Cai Changchun*, *Email*: *changccai*@126.*com*

［**Abstract**］ Hepatocellular carcinoma (HCC) is a globally prevalent malignancy with a high mortality rate. Curative resection remains the cornerstone for achieving the long-term survival of HCC. However, the majority of HCC patients are diagnosed at an advanced stage that lose the opportunity for surgery. With the development of targeted therapies, immune checkpoint inhibitors, and locoregional treatments, some patients with initially unresectable HCC can now achieve oncological downstaging through combination therapy, thereby becoming eligible for curative surgery and gaining long-term survival benefits. Nevertheless, oncological conversion for HCC is in its developmental stage, and a comprehensive, standardized system for its assessment and treatment has yet to be established. Numerous issues closely related to clinical practice remain to be addressed. This article aims to systematically review the current status of conversion therapy in HCC, focusing on target populations, efficacy evaluation, and key challenges, and to explore several core issues in depth.

［**Key words**］ Hepatocellular carcinoma; Conversion therapy; Combination therapy; Surgical resection

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是全球第6大常见恶性肿瘤及第3大癌症相关死亡原因，据2020年国际癌症研究机构（IARC）全球癌症统计数据（GLOBOCAN），中国HCC病例数约占全球50%[1]，其防治形势尤为严峻。根治性手术切除目前仍是HCC病人获得长期生存和潜在治愈的核心治疗方式，但由于HCC早期多无明显症状，约70%的病人在初诊时已处于中晚期，失去了手术机会。如何通过有效的治疗手段将不可切除肝细胞癌（unresectable hepatocellular carcinoma，uHCC）转化为可切除，从而实现远期生存获益，是当前HCC治疗领域的研究热点。近年来，以酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs）和免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）为代表的靶向、免疫治疗（简称靶免治疗）取得了革命性的进展，显著改变了uHCC的治疗格局[2]。局部治疗联

作者简介：黎昕，副主任医师，主要从事肝胆胰腺外科临床和基础方面的研究，Email：27715696@qq.com
通信作者：蔡常春，Email：changccai@126.com

合靶免治疗的综合治疗模式进一步提高uHCC的疗效，使uHCC转化成为可能[3]，也促使“转化治疗”概念逐步从实践走向共识。2021年发布的《肝癌转化治疗中国专家共识》[4]标志着我国在该领域的临床与理论体系逐步成型。然而，目前HCC转化治疗仍处于探索阶段，尚未形成完整统一的评估、治疗体系，诸多与临床实践密切相关的问题尚待进一步研究。本文将围绕转化治疗的目标人群、疗效评估及转化治疗的现状进行系统梳理，并对当前转化治疗中若干核心问题展开深入探讨，以期为提升uHCC治疗效果、规范临床实践提供参考。

一、转化治疗的现状

广义上uHCC分为外科学意义上的不可切除和肿瘤学意义上的不可切除。外科学意义上的不可切除量化标准相对客观，争议较少，转化方案也较为统一。而肿瘤学意义上的不可切除标准难以量化，国内各中心对标准把握存在差异，导致转化治疗与新辅助治疗在内涵上存在交叉。在《原发性肝癌诊疗指南（2024版）》[5]中，虽然“手术治疗”是Ⅲb期之前的各期肿瘤可以选择的治疗方案，但对于中国肝癌临床分期（CNLC）Ⅱb、Ⅲa期肿瘤并非首选治疗方案，仅少数病人在经过多学科团队（multidisciplinary team，MDT）讨论后可考虑手术。据此，我们认为此部分外科可切除的CNLC Ⅱb、Ⅲa期病人为肝癌肿瘤学转化的标准目标人群，而对于外科不可切除的CNLC Ⅱb、Ⅲa期甚至部分Ⅲb期病人，结合个人情况在经过兼顾强度及安全性的治疗后，如果达到可切除标准也可考虑手术切除，此类病人可称之为“潜在转化人群”。

衡量转化治疗方案效果的核心指标是客观缓解率（objective response rate，ORR），其他细化指标还包括治疗响应时间（time to response，TTR）和缓解持续时间（duration of response，DoR），它们直接影响达到转化所需时间及最佳手术窗口的判断。理想的转化治疗方案除具备较高的ORR外，还需要较短的TTR和更长的DoR。长期疗效与预后判断的“金标准”是总生存期（overall survival，OS），与之相关的无进展生存期（progression-free survival，PFS）是评价治疗效果与判断转化时机的重要指标，无复发生存期（recurrence-free survival，RFS）是肿瘤根治性治疗后长期疗效的指标之一。上述指标的判断主要基于影像学评估，不同的评估标准可能得出差异较大的结果，传统的实体瘤疗效评价标准（RECIST）1.1版可提供肿瘤长径和范围信息，对于判断技术上是否可切除有较大帮助。而改良RECIST（mRECIST）则更加关注肿瘤的活性成分，虽然增加了判断的主观因素，但在判断病理缓解程度方面更具优势[4]。

2007年索拉非尼凭借SHARP研究[6]和ORIENTAL研究[7]首次确立了系统治疗在晚期HCC中的地位。十余年来相继获批的仑伐替尼、瑞戈非尼、多纳非尼及大分子靶向药物贝伐珠单抗等则更加丰富了HCC靶向治疗选择。ICIs通过阻断程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）、程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）以及细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白（CTLA-4）等通路，解除T细胞免疫抑制，恢复其识别并清除肿瘤细胞的功能，开启了HCC治疗的免疫时代。包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗等一系列ICIs被国内外广泛应用于中晚期HCC。但TKIs、ICIs单药在uHCC中的转化疗效有限，ORR（RECIST 1.1）未超过20%。因此，各国诊疗指南均推荐靶免联合治疗方案提高ORR、缩短TTR，近期公布的IMbrave150[2]、RESCUE[8]、ORIENT-32[9]、CheckMate 9DW[10]、HIMALAYA[11]等研究数据将系统治疗的ORR提高到20.1%～36.0%。在此基础上，以肝动脉插管化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）联合靶免治疗为代表的三联治疗方案通过三者的协同作用进一步提高uHCC的疗效[12]，2024年公布的LEAP-012[13]研究结果显示，TACE＋仑伐替尼＋帕博利珠单抗方案ORR（RECIST 1.1）达到46.8%。同时，FOLFOX（奥沙利铂＋氟尿嘧啶＋亚叶酸钙）-肝动脉灌注化疗、体部立体定向放疗（SBRT）、钇-90（^{90}Y）微球放射栓塞、消融（射频消融/微波消融）与靶免治疗的联合，使治疗方案不断优化，将联合治疗的ORR明显提升（在60%以上）[14]。

上述治疗方案的临床应用在改善uHCC病人ORR的同时提高了转化切除率，但目前uHCC的转化治疗中许多问题尚存在争议，如转化治疗方案的选择，对于初始转化无应答的处理，转化治疗后手术的必要性，手术时机的选择、转化手术后是否需要辅助治疗等，这些问题的最终解答有待临床实践与循证医学证据的积累，但仍可参考现有的数据与结果，对这些问题进行深入探讨。

二、转化治疗中部分核心问题的思考

1. 转化治疗方案的选择　目前对于uHCC转

化治疗方案的选择尚无统一标准，亦无法在治疗前通过影像、病理分型、分子标志物来精确判断不同治疗方案的最佳获益人群。部分临床医生仅通过其个人经验以及病人的经济状况作出选择，导致各中心转化疗效存在较大差异。笔者认为在现有条件下，ORR是转化治疗方案选择的首要依据，特别是通过循证医学证实ORR较高并适用于当地人群特点（如亚洲人群乙型肝炎病毒感染率高等）的联合治疗方案可作为优先选择。同时较短的TTR有利于减少转化治疗的暴露时间，降低治疗相关不良反应的发生率，更长的DoR则可提供更长的手术时间窗，便于调整病人的全身状况以保证手术安全性。如前所述，目前靶免单药ORR未超过20%，靶免联合治疗方案总体ORR在20.1%～36.0%，局部治疗联合系统治疗的三联模式可提升ORR至60%甚至更高，因此，在综合考虑病人全身情况、安全性、经济承受力的基础上选择多模式、高强度的系统联合局部治疗方案可以短期内提高疾病控制率，从而提高转化成功率。

2. 对于初始转化无应答的处理　虽然联合治疗将uHCC的ORR进一步提高，但并非所有病人均能从转化治疗中获益。目前的研究结果显示病人对初始治疗的应答可以一定程度反映其预后。一项多中心回顾性研究[15]分析了国内28个中心共203例初始uHCC病人在转化治疗后接受肝切除术的早期复发风险，结果显示，对于术前治疗无影像学应答和甲胎蛋白（AFP）降幅＜80%是术前独立预测早期（≤2年）复发的危险因素。Lin等[16]的研究得出同样的结果，他们认为转化治疗后AFP应答与放射学肿瘤应答相结合，可以进一步将病人分层为不同的风险类别：放射学缓解者的RFS最好，其次是部分应答/病情稳定且有AFP应答的病人，部分应答/病情稳定但无AFP应答者的RFS最差。据此，可以推断转化治疗是对病人肿瘤生物学行为的筛选，相对于应答敏感者无应答病人预后更差。针对无应答病人需根据个体化情况制定后续治疗方案：对于一线治疗失败的病人及时更换为二线治疗方案，或选择未曾使用过、ORR更高的一线治疗药物[17]；对于肝外病灶稳定，仅肝内原靶病灶进展或出现新发病灶，建议针对肝内病灶进行局部处理（TACE、肝动脉灌注化疗、射频消融等）；新出现门静脉癌栓或原有门静脉癌栓进展，而其他靶病灶稳定，建议针对门静脉癌栓进行放疗[18]。有学者[19]提出对于肿瘤学无应答病人若外科技术评估可切除，则直接手术切除，术后继续行辅助治疗。笔者认为初始无应答者术后复发风险较高并不代表该类病人无法从手术中获益，手术切除一方面降低病人肿瘤负荷为后续辅助治疗争取时间，防止错失手术时机；另一方面避免了强化使用转化方案造成的肝功能/全身损害，具有一定临床实践基础。

3. 转化治疗后是否仍需要手术　uHCC转化治疗的目的是通过联合治疗手段使肿瘤缩小或降期，以获得R0切除机会，决定转化治疗后是否需要手术的关键在于手术切除能否提高病人的生活质量和生存获益。结合影像学及生物学评估，转化治疗后可能获得根治性手术机会的情况可以根据缓解程度分为：影像学部分缓解（radiographic partial response，rPR）、影像学完全缓解（radiographic complete response，rCR）、临床完全缓解（clinical complete response，cCR）、病理学完全缓解（pathological complete response，pCR）。（1）对于pCR病人理论上不再需要手术切除，但由于在根治性切除所有病灶前无法做到全面取材，术前诊断pCR尚难以实现。（2）对于rPR的病人，研究证实手术切除能有效延长病人OS；Wu等[20]回顾性分析了79例经转化治疗达到rPR的uHCC病人，分为手术组（54例）和非手术组（25例），至随访截止，中位OS手术组未达到、非手术组为19.4个月，两组中位PFS分别为22.3个月、9.8个月，可见对于rPR病人，手术切除能带来明显的OS和PFS获益。（3）转化治疗达到rCR后是否需要手术，是目前争论的焦点之一。一项来自中山大学肿瘤研究所的回顾性研究[21]分析了1 880例接受转化治疗的uHCC病人，其中达到rCR者149例，74例接受“观察等待”（watch and wait，W-W）策略，75例接受手术切除（SR），W-W组与SR组3年总生存率为80.9%、83.1%，无进展生存率为14.4%、46.5%，虽然该研究中两组OS差异无统计学意义，但W-W组无进展生存率更低，意味着该组更高的复发风险和更加频繁的后续治疗。笔者认为rCR并不代表pCR，达到rCR后根治性切除能清除残存肿瘤细胞，同时减少转化治疗周期，降低靶免治疗的耐药性、不良反应及经济负担，对于全身情况较好的病人应早期接受手术治疗。（4）cCR的定义和标准在HCC病人中尚未完全确立，目前国内学者[22]认为cCR需满足：rCR，血清肿瘤标志物恢复正常，排除远处转移，病灶3个月内保持稳定等条件。上述中山大学肿瘤研究所的研究中，57例达到cCR的病人，W-W组与

SR 组的 3 年总生存率（88.1% 比 87.9%）和无进展生存率（27.8% 比 40.8%）差异均无统计学意义[21]。另一项来自多中心回顾性研究得到了相似的结论[23]。作者认为对于已达到 cCR 的 uHCC 病人，特别是全身情况差、手术风险大的病人 W-W 策略可作为一种替代治疗方案，但该结论主要依据为回顾性研究，尚有待前瞻性、长期随访的试验证实。

4. 转化治疗后手术时机的选择　转化成功后手术时机的选择需综合考虑肿瘤缓解程度及转化治疗对手术安全性影响。其中基于安全性考量的手术时机已基本达成共识[4]，而基于肿瘤缓解程度的手术时机尚存争议，部分观点认为在肿瘤达到客观缓解后早期手术，及时去除残余的肿瘤，以降低转化治疗后肿瘤耐药及进展风险；另一部分观点认为在肿瘤缓解并维持一定时间稳定后进行手术，以获得最佳的病理学缓解程度，降低术后复发的风险；较为保守的观点认为转化治疗成功后继续现有治疗方案的同时保持密切监测，当血清生物标志物升高或出现肿瘤进展时，再行手术治疗。虽然目前尚缺乏前瞻性研究比较不同时机手术病人 OS 的差异，但部分现有研究结果可能对上述时机的选择提供参考：已有研究显示，转化切除后的病人，其无瘤生存时间与病理学缓解程度密切相关，获得 pCR 和主要病理学反应的病人术后无瘤生存期更长[24-26]，但并无证据表明延长转化治疗周期与提升转化切除术后病理学缓解程度及 OS 呈正相关。来自中山大学附属第一医院的研究表明：对于治疗敏感者往往 1～2 个周期的转化治疗后即可看到明显效果，相对于更长的转化周期其术后 OS 差异无统计学意义[27]。同时，有证据表明化疗[28]和索拉非尼[29]在杀灭肿瘤细胞的同时可通过多种机制增强原位肿瘤的侵袭性和转移潜能，即较长时间的转化治疗可能导致肿瘤生物学行为改变从而增加肿瘤进展风险。因此笔者在临床实践中，对于通过转化治疗达到手术标准的肿瘤，在综合评估手术安全性并征得病人同意后通常选择更为积极的早期手术策略。

5. 转化手术后是否需要辅助治疗　术后辅助治疗旨在预防根治性治疗后的肿瘤复发，从而减少复发和（或）转移，延长病人的 OS。由于部分 HCC 术前已存在微观播散灶或多中心发生，术后 5 年复发率可高达 70%[30]。高复发率的关键危险因素包括多发肿瘤、肿瘤长径＞5 cm、分化差（Edmondson 分级Ⅲ～Ⅳ级）、微血管或大血管侵犯、淋巴结转移、手术切缘狭窄（≤1 cm）以及肿瘤标志物（如 AFP 和脱-γ-羧基凝血酶原）持续异常[31]。研究证实的术后辅助治疗包括：（1）对于合并乙型肝炎病毒感染者，术后核苷类似物[32]、聚乙二醇化干扰素药物[33]抗病毒治疗可提高肝癌病人术后 OS 及 RFS，且不会带来严重不良反应；（2）来自我国内地[34]和香港地区[35]的随机对照试验（RCT）研究证实，对于合并复发高危因素的病人根治性肝切除术后进行辅助 TACE 可获得更好的无病生存率；（3）对于合并微血管侵犯的肝癌病人，FOLFOX-肝动脉灌注化疗[36]可降低其复发风险。是否继续将系统治疗作为术后辅助治疗的选择国内外指南尚无明确推荐。索拉非尼用于肝癌术后辅助治疗的 STORM 研究[37]失败。IMbrave050 研究[38]初期显示阿替利珠单抗＋贝伐珠单抗在 HCC 术后高复发风险人群中可延长无复发生存率（1 年为 78%，显著优于主动监测的 65%），但随访延长后优势减弱，总生存无改善[39]，获益风险状况并不支持该方案作为所有复发高危 HCC 病人的辅助治疗。虽然系统治疗作为转化手术后辅助方案尚缺乏 RCT 研究结果支持，部分单臂、多中心、前瞻性研究[40]结果显示术后靶免治疗可提高中晚期 HCC 手术切除后的无复发生存率和总生存率。笔者认为，对于合并高危复发因素，特别是术前转化部分缓解的病人继续术前方案治疗 6～12 个月有利于进一步清除微转移灶，对冲手术引发的血管生成与免疫抑制；而对于术前分期较早，无高危复发因素，且肝功能较差的病人的术后辅助治疗则需更加谨慎。

三、结语

大量高质量临床研究的结果和临床实践证实，联合治疗不仅为 uHCC 病人提供了更多可选择的治疗方案，也为部分病人提供了疾病控制及转化手术的机会。同时我们也应该认识到，uHCC 的转化治疗尚待发展，除文中提到的相关问题外，诸多问题尚有待探索：如何确立有效的影像学评估标准，建立术前影像学与病理学评估的桥梁？如何建立以生物特征为基础的个体化治疗体系？一线治疗失败后二线治疗方案的选择等，这些问题的解决有赖于对 HCC 生物学行为认识的加深以及影像学、病理学、分子标志物评估技术的发展。同时，临床研究数据的不断积累也将推动转化治疗从经验性探索走向循证医学支撑下的规范化路径，在“延长生存、提升生活质量”的治疗理念指导下，uHCC 转化治疗的发展将为更多病人带来长期生存的希望。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] 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.

[3] Yang HY, Liu YJ, Zhang N, et al. Therapeutic advances in hepatocellular carcinoma: an update from the 2024 ASCO annual meeting[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1453412. DOI: 10.3389/fonc.2024.1453412.

[4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(6): 618-632. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.06.02.

[5] 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]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(4): 361-386. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.04.01.

[6] 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.

[7] 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.

[8] Xu JM, Shen J, Gu SZ, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (RESCUE): a nonrandomized, open-label, phase Ⅱ trial[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1003-1011. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2571.

[9] Ren ZG, Xu JM, Bai YX, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI_305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7): 977-990. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00252-7.

[10] Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet, 2025, 405(10492): 1851-1864. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00403-9.

[11] Sangro B, Chan SL, Kelley RK, et al. Four-year overall survival update from the phase Ⅲ HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Ann Oncol, 2024, 35(5): 448-457. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.02.005.

[12] Sun LW, Xu XL, Meng FG, et al. Lenvatinib plus transarterial chemoembolization with or without immune checkpoint inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma: a review[J]. Front Oncol, 2022, 12: 980214. DOI: 10.3389/fonc.2022.980214.

[13] Kudo M, Ren ZG, Guo YB, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study[J]. Lancet, 2025, 405(10474): 203-215. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02575-3.

[14] 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. DOI: 10.1177/17588359211002720.

[15] Lin KY, Liu HZ, Liu JW, et al. Online risk scores for pre-and postoperative prediction of early recurrence in hepatocellular carcinoma patients undergoing conversion liver resection after tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors therapy[J]. Eur J Surg Oncol, 2025, 51(9): 110220. DOI: 10.1016/j.ejso.2025.110220.

[16] Lin KY, Zhang JX, Lin ZW, 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.

[17] Jiang YB, Dong XF, Zhang YY, et al. Navigating the complexities: challenges and opportunities in conversion therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Clin Exp Med, 2025, 25(1): 169. DOI: 10.1007/s10238-025-01698-9.

[18] 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.

[19] 黄傲, 郭德镇, 周俭. 靶向和免疫治疗时代的肝癌转化治疗[J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(2): 101-104. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.017.

[20] Wu JY, Wu JY, Fu YK, 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.

[21] 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.

[22] Zhao L, Zhao HT, Sun HC. It's time to propose a uniform criteria for determining "clinical complete response" in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2022, 11(4): 620-622. DOI: 10.21037/hbsn-22-233.

[23] 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.

[24] Zheng WJ, Xu Y, Fan J, et al. Prognostic significance of pathological response in unresectable hepatocellular carcinoma treated with immune checkpoint inhibitor-based conversion therapy[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16_suppl): 4140. DOI: 10.1200/jco.2025.43.16_suppl.4140.

[25] Zhang W, Hu B, Han J, et al. 174P A real-world study of PD-1 inhibitors combined with TKIs for HCC with major vascular invasion as the conversion therapy: a prospective, non-

randomized, open-label cohort study[J]. Ann Oncol, 2020, 31: S1307. DOI: 10. 1016/j. annonc. 2020. 10. 195.

[26] D'Alessio A, Stefanini B, Blanter J, et al. Pathological response following neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in patients with hepatocellular carcinoma: a cross-trial, patient-level analysis[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(11): 1465-1475. DOI: 10. 1016/S1470-2045(24)00457-1.

[27] Deng M, Zhong C, Li D, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy-based conversion hepatectomy in responders versus nonresponders with hepatocellular carcinoma: a multicenter cohort study[J]. Int J Surg, 2025, 111(1): 135-145. DOI: 10. 1097/JS9. 0000000000002043.

[28] D'Alterio C, Scala S, Sozzi G, et al. Paradoxical effects of chemotherapy on tumor relapse and metastasis promotion[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 60: 351-361. DOI: 10. 1016/j. semcancer. 2019. 08. 019.

[29] Zhang W, Sun HC, Wang WQ, et al. Sorafenib down-regulates expression of HTATIP2 to promote invasiveness and metastasis of orthotopic hepatocellular carcinoma tumors in mice[J]. Gastroenterology, 2012, 143(6): 1641-1649. e5. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2012. 08. 032.

[30] Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, et al. Management of hepatocellular carcinoma: a review[J]. JAMA Surg, 2023, 158(4): 410-420. DOI: 10. 1001/jamasurg. 2022. 7989.

[31] Chan AWH, Zhong JH, Berhane S, et al. Development of pre and post-operative models to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. J Hepatol, 2018, 69(6): 1284-1293. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2018. 08. 027.

[32] Huang G, Li PP, Lau WY, et al. Antiviral therapy reduces hepatocellular carcinoma recurrence in patients with low HBV-DNA levels: a randomized controlled trial[J]. Ann Surg, 2018, 268(6): 943-954. DOI: 10. 1097/SLA. 0000000000002727.

[33] Wu JS, Yin ZW, Cao LX, et al. Adjuvant pegylated interferon therapy improves the survival outcomes in patients with hepatitis-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: a meta-analysis[J]. Medicine, 2018, 97(28): e11295. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000011295.

[34] 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.

[35] Cheung YS, Lok HT, Yu S, et al. Adjuvant TACE improves disease-free survival in HCC with no vascular invasion after hepatectomy - Result of randomized controlled trial[J]. Hpb, 2019, 21: S249-S250. DOI: 10. 1016/j. hpb. 2019. 10. 1688.

[36] Li SH, Mei J, Cheng Y, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a multicenter, phase Ⅲ, randomized study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(10): 1898-1908. DOI: 10. 1200/JCO. 22. 01142.

[37] Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(13): 1344-1354. DOI: 10. 1016/S1470-2045(15)00198-9.

[38] 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.

[39] Yopp A, Kudo M, Chen M, et al. LBA39 Updated efficacy and safety data from IMbrave050: phase Ⅲ study of adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Ann Oncol, 2024, 35: S1230. DOI: 10. 1016/j. annonc. 2024. 08. 2279.

[40] Xu X, Wang MD, Xu JH, et al. Adjuvant immunotherapy improves recurrence-free and overall survival following surgical resection for intermediate/advanced hepatocellular carcinoma a multicenter propensity matching analysis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1322233. DOI: 10. 3389/fimmu. 2023. 1322233.

（收稿日期：2025-08-05）

（上接第 345 页）

[11] Piao MJ, Li CJ, Huang ZY, et al. Conversion surgery after immune checkpoint inhibitor-based combination therapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. Liver Cancer, 2025, 14(4): 456-473. DOI: 10. 1159/000543994.

[12] Ma ZF, Xiao ZY, Yin PF, et al. Comparison of survival benefit and safety between surgery following conversion therapy versus surgery alone in patients with surgically resectable hepatocellular carcinoma at CNLC Ⅱb/Ⅲa stage: a propensity score matching study[J]. Int J Surg, 2024, 110(5): 2910-2921. DOI: 10. 1097/JS9. 0000000000001193.

[13] Yang D, Yan Y, Lai Y, 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: 101587. DOI: 10. 1016/j. jhepr. 2025. 101587.

[14] 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.

[15] Yang DL, Peng N, Nong JL, et al. Survival benefit of hepatectomy after complete or partial response to conversion therapy in unresectable hepatocellular carcinoma (GUIDANCE003): a multicenter study[J]. Liver Cancer, 2025: 1-17. DOI: 10. 1159/000546052.

（收稿日期：2025-09-01）