·论　　著·
（临床研究）

初始不可切除肝癌行介入联合靶免转化治疗后序贯手术的疗效分析

段昌虎，段建峰，吴林，杨帆，刘晓晨
西安交通大学医学院附属三二〇一医院肝胆胰脾外科，陕西 汉中 723012

［摘要］ **目的**　评估初始不可切除的晚期肝癌行局部介入治疗联合系统靶免转化治疗后序贯手术切除的临床疗效，分析其安全性、可行性。**方法**　回顾性收集并分析西安交通大学医学院附属三二〇一医院自 2021 年 6 月至 2023 年 4 月期间收治的 10 例初始不可切除的晚期肝癌病人的临床资料。**结果**　10 例病人中，男性 8 例，女性 2 例，中位年龄 55 岁（33～72 岁）；Child-Pugh 分级标准 A 级 6 例，B 级 4 例；中国肝癌分期 Ⅱb 期 4 例，Ⅲa 期 6 例；转化治疗前肿瘤最大径为 13 cm，甲胎蛋白＞400 μg/L 者 7 例，甲胎蛋白＜400 μg/L 者 3 例；合并门静脉癌栓者 6 例，无门静脉癌栓者 4 例；转化治疗方案：肝动脉灌注化疗栓塞＋靶免治疗的有 6 例、肝动脉灌注化疗＋靶免的有 4 例，转化治疗过程中合并高血压 4 例、乏力 2 例、腹泻 1 例；中位转化时间为 4 个月；转化结束后术前的中位甲胎蛋白水平为 7.2 μg/L，肿瘤最大径缩小至 8.8 cm，影像学评估完全缓解 4 例，部分缓解 3 例，疾病稳定 3 例；转化后行手术切除：3 例行肝脏部分切除（2 例右后叶切除，1 例Ⅵ段切除），7 例行半肝切除（2 例左半肝切除，5 例右半肝切除）；经腹腔镜手术 7 例，开腹手术 3 例。中位手术时间为 40 min，中位出血量为 400 mL，术后中位住院时间为 8 d，中位拔除腹腔引流管时间为 7 d。术后病理提示病理学完全缓解 3 例，病理学部分缓解有 7 例，微血管侵犯分级 M_0（无微血管侵犯）有 8 例，M_1（≤5 个微血管侵犯）有 2 例，术后切缘均为阴性。术后中位随访时间为 8 个月，1 例复发，无病例死亡。**结论**　部分初始不可切除的晚期肝癌病人，行介入联合靶免转化治疗后序贯手术切除，疗效确切，安全性可。

［关键词］ 初始不可切除肝癌；转化治疗；靶免联合；介入治疗；肝切除术
［中图分类号］R735.7　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.02.008

Efficacy of sequential surgical resection for initial unresectable hepatocellular carcinoma after interventional therapy plus targeted immunotherapy

Duan Changhu, *Duan Jianfeng*, *Wu Lin*, *Yang Fan*, *Liu Xiaochen*
Department of Hepatobiliary Surgery, *Affiliated No.* 3201 *Hospital*, *Xi'an Jiaotong University Health Science Center*, *Shaxi Hanzhong* 723012, *China*
Corresponding author: *Liu Xiaochen*, *Email*: 675929952@*qq.com*

［**Abstract**］ **Objective**　To evaluate the clinical efficacy of sequential surgical resection for initial unresectable hepatocellular carcinoma（HCC）after interventional therapy plus targeted immunotherapy. **Methods**　From June 2021 to April 2023, retrospective review was performed for the relevant clinical data from 10 patients of initial unresectable HCC . **Results**　There were 8 males and 2 females with a median age of 55（33-72）years. Child Pugh grade was A（*n*=6）and B（*n*=4）. And China Liver Cancer（CNLC）stage was Ⅱb（*n*=4）and Ⅲa（*n*=6）. Portal vein cancer thrombus was present（*n*=6）or absent（*n*=4）. Maximal tumor diameter prior to transformation therapy was 13 cm. The pre-treatment level of alpha feto-protein（AFP）was ＞400 μg/L（*n*=7）and ＜400 μg/L（*n*=3）. Conversion treatment protocol was transcatheter arterial chemoembolization（TACE）plus targeted immunotherapy

作者简介：段昌虎，硕士，副主任医师，主要研究方向为肝胆胰外科疾病的诊治，Email：duanchanghu@126.com
通信作者：刘晓晨，Email：675929952@qq.com

(n=6) and hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC) plus targeted immunotherapy (n=4). There were hypertension (n=4), fatigue (n=2) and diarrhea (n=1) during treatment. Median conversion time was 4 months. Median preoperative level of AFP after conversion therapy was 7.2 μg/L and maximal preoperative diameter of tumor after conversion therapy 8.8 cm. Preoperative imaging assessment of outcomes was complete remission (CR, n=4), partial remission (PR, n=3) and stable disease (SD, n=3). After therapy, the procedures included partial hepatectomy (n=3), semi-hepatic resection (n=7), laparoscopy (n=7) and open surgery (n=3). Median surgical time was 240 min, median intraoperative volume of blood loss 400 mL, median postoperative hospital stay 8 days and median postoperative drainage tube removal time 7 days. Postoperative pathological results were pCR (n=3) and pPR (n=7). MVI grade was M_0 (n=8) and M_1 (n=2). There was no positive case of resection margin. There were postoperative ascites (n=1) and bile leakage (n=1). No obvious postoperative complications occurred. During a median postoperative follow-up period of 8 months, one case recurred and there was no death. **Conclusion** For initial unresectable HCC, sequential surgical resection along with interventional therapy plus targeted immunotherapy is both effective and safe.

[**Key words**] Initial unresectable hepatocellular carcinoma; Conversion therapy; Targeted combined immunotherapy; Interventional therapy; Hepatectomy

原发性肝癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一，在全球范围内，其发病率居恶性肿瘤第6位，死亡率为第3位[1]；在我国居恶性肿瘤发病率的第4位，死亡率位居第2位，其中肝细胞癌（以下简称肝癌）占75%～85%，胆管细胞癌占10%～15%[2]。早期肝癌通过手术、射频消融等治疗，中位生存期可以达到5年以上，尤其是手术切除的病人，5年生存率可达70%，且手术死亡率小于5%[3-4]。但因肝癌大多起病隐匿、恶性程度高，绝大多数病人初次就诊时就已处于中晚期，能初始手术切除的肝癌仅占20%～30%[5]。针对晚期肝癌，既往以肝动脉化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）等局部治疗为主，但其疗效并不尽如人意。近几年随着靶向药物及免疫药物的发展，初始不可切除的晚期肝癌的转化治疗有了新的选择[4-6]。本研究团队对近期10例初始不可切除的晚期肝癌病人行介入联合靶免治疗成功转化后手术切除，效果较好，现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

收集自2021年6月至2023年4月西安交通大学医学院附属三二〇一医院肝胆胰脾外科收治的10例初始不可切除肝癌病人行转化治疗后手术切除的临床资料（表1）。纳入标准：（1）肝功能Child-Pugh分级为A级或B级；（2）中国肝癌分期（CNLC）Ⅱb期、CNLC Ⅲa期的病人；（3）肝硬化者剩余肝脏体积＜标准肝脏体积的40%，无肝硬化病人剩余肝脏体积＜标准肝脏体积的30%。排除标准：体力状况（performance status，PS）评分＞2分，伴有脑、心、肾等脏器严重疾病及其他器官肿瘤病史。本研究经由西安交通大学医学院附属三二〇一医院伦理委员会审批通过（批件号：HZ3201YY-2021-008），病人及家属术前均签署知情同意书。

二、研究方法

回顾性收集病例中，转化治疗方式有TACE+

表1　10例初始不可切除肝癌病人的基本资料及转化治疗方案

序号	性别	年龄（岁）	PS评分	CNLC分期	肝功能分级	合并肝炎	合并肝硬化	门静脉癌栓	甲胎蛋白（μg/L）	介入方式	免靶方案	治疗周期	疗效	不良反应
①	男	49	0	Ⅲa	A	乙型肝炎	有	程式Ⅲ型	＞3 000	HAIC		6	CR	高血压
②	男	33	1	Ⅱb	A	乙型肝炎	无	无	＞3 000	TACE		4	PR	腹泻
③	男	60	1	Ⅲa	B	乙型肝炎	有	程式Ⅱ型	438	HAIC		4	SD	乏力
④	女	46	0	Ⅱb	B	丙型肝炎	无	无	12.2	TACE	信迪利单抗注射液＋贝伐单抗类似物	6	PR	无
⑤	男	55	1	Ⅲa	A	乙型肝炎	有	程式Ⅱ型	600	TACE		6	CR	无
⑥	男	53	0	Ⅲa	B	乙型肝炎	有	程式Ⅲ型	1 188	HAIC		3	SD	高血压
⑦	男	72	1	Ⅱb	A	乙型肝炎	有	无	1 800	TACE		3	CR	高血压
⑧	男	55	1	Ⅱb	B	无	无	无	5.8	TACE		4	PR	乏力
⑨	女	65	1	Ⅲa	A	丙型肝炎	无	程式Ⅲ型	598	HAIC		4	SD	无
⑩	男	62	0	Ⅲa	A	乙型肝炎	有	程式Ⅱ型	10.8	TACE		6	CR	高血压

注：PS，体力状况；CNLC，中国肝癌分期；TACE，肝动脉化疗栓塞；HAIC，肝动脉灌注化疗；CR，完全缓解；PR，部分缓解；SD，疾病稳定。

靶免、肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy，HAIC）＋靶免两种转化方案。TACE方案为常规TACE（奥沙利铂、氟尿嘧啶、碘油、明胶海绵颗粒等）；HAIC给药方案为中山大学肿瘤防治中心石明教授团队的FOLFOX-HAIC化疗方案[7]：奥沙利铂＋亚叶酸钙＋氟尿嘧啶[奥沙利铂85 mg/m²动脉泵入（3 h），亚叶酸钙400 mg/m²动脉泵入（2 h），随后5-氟尿嘧啶400 mg/m²动脉泵入（2 h），最后5-氟尿嘧啶2 400 mg/m²持续动脉泵入（46 h）]。于FOLFOX-HAIC拔管后给予免疫检查点抑制剂静脉滴注，免疫检查点抑制剂为信迪利单抗注射液200 mg/次，1次/3周，静脉输液；半小时后使用靶向药物静脉滴注，靶向药物为贝伐单抗类似物15 mg/kg，1次/3周，静脉输液。

三、观察指标

依据实体肿瘤的疗效评价标准1.1（RECIST 1.1）版和改良实体肿瘤疗效评价标准（mRECIST）评估疗效。客观缓解（objective response rate，ORR）=完全缓解（complete response，CR）＋部分缓解（partial response，PR），疾病控制（disease control rate，DCR）=CR＋PR＋疾病稳定（stable disease，SD）。使用国家癌症研究所不良事件评价标准4.0版评估不良事件。术后病理缓解程度包括病理学完全缓解（pathologic complete response，pCR）、病理学部分缓解（pathologic partial response，pPR）。微血管侵犯（microvascular invasion，MVI）病理分级为M0（无MVI）、M1（≤5个MVI）[5]。2个治疗周期后进行胸部CT、上腹部增强CT或肝脏增强磁共振等检查，严密监测不良事件。

四、手术切除标准及时机选择

术前行常规检查，排除绝对手术禁忌证。转化后行手术切除标准：（1）肝功能Child-Pugh分级A级、吲哚菁绿15 min滞留率（indocyanine green retention rate at 15 minute，ICG-R15）＜30%；（2）肝硬化者剩余肝脏体积＞标准肝脏体积的40%，无肝硬化病人剩余肝脏体积＞标准肝脏体积的30%；（3）PS评分≤1分；（4）无肝外转移病灶。

五、术后随访

随访时间截止到2023年5月，术后早期每3个月电话随访，通知病人返院复查腹部增强CT或腹部增强MRI、胸部CT，查血常规、肿瘤系列、肝功能、乙型肝炎DNA等，后期每半年进行正规复查。

结　果

一、转化治疗情况

中位转化治疗时间为4个月；治疗过程中4例病人出现高血压，予以口服降压药物对症治疗后血压均控制良好；乏力不适有2例，腹泻1例；均为2级或以下不良反应，无中断用药病例；一般手术前停用靶向药物6周，停用免疫药物3周；确诊乙型肝炎病人全程正规口服恩替卡韦等抗病毒药物治疗。

二、手术情况及术后恢复情况

全部10例病人转化成功后行手术切除：3例行肝部分切除（2例肝右后叶切除，1例肝Ⅵ段切除），7例行半肝切除（2例左半肝切除，5例右半肝切除）；经腹腔镜手术7例，开腹手术3例。中位手术时间为240 min，中位术中出血量为400 mL，术后中位住院时间为8 d，术后中位拔除引流管时间为7 d。术后病理结果pCR 3例，pPR 7例，MVI分级M_0 8例，M_1有2例，均为＜5处脉管内癌栓，术后切缘均为阴性。术后出现腹水1例，胆漏1例，余无明显术后并发症（表2）。

三、随访结果

随访率为100%。10例病人术后中位随访时间为8个月，1例复发，无病例死亡。

表2　10例经转化治疗后行手术治疗病人围术期情况

序号	手术方式	手术时间（min）	术中出血量（mL）	术后住院时间（d）	拔管时间（d）	术后病检	MVI分级	术后并发症	术后随访（月）	复发和转移
①	右半肝切除（腔镜）	310	400	13	12	pCR	M0	腹水	17.2	无
②	左半肝切除（开腹）	200	280	8	6	pPR	M0	无	15.1	无
③	右半肝切除（开腹）	260	420	10	20	pPR	M1	胆漏	13.6	肝内复发（术后6个月）
④	右后叶切除（腔镜）	230	300	8	7	pPR	M0	无	10.6	无
⑤	右半肝切除（腔镜）	240	360	8	6	pCR	M0	无	8.6	无
⑥	右后叶切除（腔镜）	240	290	7	5	pPR	M0	无	8.2	无
⑦	肝Ⅵ段切除（腔镜）	210	400	6	5	pCR	M0	无	7.5	无
⑧	右半肝切除（开腹）	270	420	9	7	pPR	M0	无	7.0	无
⑨	左半肝切除（腔镜）	190	410	7	6	pPR	M0	无	6.5	无
⑩	右半肝切除（腔镜）	320	600	8	6	pPR	M1	无	1.5	无

注：MVI，微血管侵犯；pCR，病理学完全缓解；pPR，病理学部分缓解。

四、典型病例诊治经过

1. 病例⑤　病人 55 岁，男性，于 2022 年 1 月 20 日因“间断性右上腹疼痛不适伴纳差 1 个月，加重 2 d”为主诉入院。入院时 PS 评分 1 分，肝功能 Child-Pugh A 级，既往否认乙肝病史，入院后查乙肝小三阳，乙型肝炎 DNA 334 000 IU/L。肿瘤标志物检查提示甲胎蛋白为 600 μg/L，上腹部增强 CT 提示肝右叶巨大占位并肝内多发转移，肝右叶肿瘤最大径约 13 cm，门静脉右支可见癌栓形成（程氏分型 II 型），CNLC IIIa 期（图 1-A）。行多学科讨论，考虑肿瘤无法一期切除，建议转化治疗，因肿瘤体积巨大，肿瘤负荷大，门静脉主干无癌栓，遂行 TACE 联合靶免治疗（信迪利单抗注射联合贝伐单抗类似物），治疗过程顺利，病人无明显不适，好转出院。3 周后（2022 年 2 月 17 日）病人返院复查，检查提示：肝脏介入栓塞术后，肝多发占位（病灶内碘油沉积，部分病灶较前缩小）；门静脉右支癌栓形成（较前变化不大）；提示肝硬化、脾大、门静脉高压（图 1-B）。继续予以第 2 周期介入联合靶免治疗；治疗 3 个周期后（2022 年 4 月 26 日）复查腹部增强 CT 提示“肝癌治疗后，肝多发占位（碘油沉积较前增多，部分病灶范围较前缩小），门静脉右支癌栓形成（范围较前略缩小）”（图 1-C）；继续进行第 4 个周期的靶免治疗；6 个周期转化治疗结束后（2022 年 6 月 27 日）复查腹部增强 CT“肝癌治疗后，肝多发占位（碘油沉积灶范围较前变化不大，部分病灶范围明显缩小，肿瘤最大径约 5. 6 cm），门静脉右支癌栓形成（病灶范围较前缩小），提示肝硬化、脾大、门静脉高压，影像评估 CR”，甲胎蛋白 5. 25 μg/L，乙型肝炎 DNA＜100 000 IU/L。再次多学科讨论：肿瘤体积明显减小；门静脉右支癌栓退缩；左肝代偿增大（图 1-D）；病人症状明显减轻，具有手术切除的指征，建议停用靶向药 6 周后行手术治疗。2022 年 8 月 13 日全麻下行腹腔镜下右半肝切除术，术中显示肝周轻微黏连，手术用时 240 min，出血 360 mL，未输血，术中于肝断面留置引流管 1 根，术后无出血、胆漏、腹水等并发症。术后病检提示：“右半肝及胆囊”瘤床内肿瘤组织完全梗死，代之以大量泡沫细胞增生，淋巴细胞、浆细胞及巨噬细胞浸润，部分区域胆固醇肉芽肿形成及纤维组织增生，周围肝组织呈肝硬化伴脂肪变性病理改变，可符合肝癌治疗后病理改变（图 2、图 3）。MVI 评级：M_0（未见脉管侵犯及脉管内癌栓），手术剥离面未见癌浸润；病理评估 pCR。术后复查腹部 CT 未见明显异常（图 1-E），第 7 天拔除腹腔引流管，住院时间为 8 d，顺利出院；术后继续正规抗病毒治疗，经多学科讨论，术后 1 个月开始，继续使用免疫治疗（静脉输注信迪利单抗注射

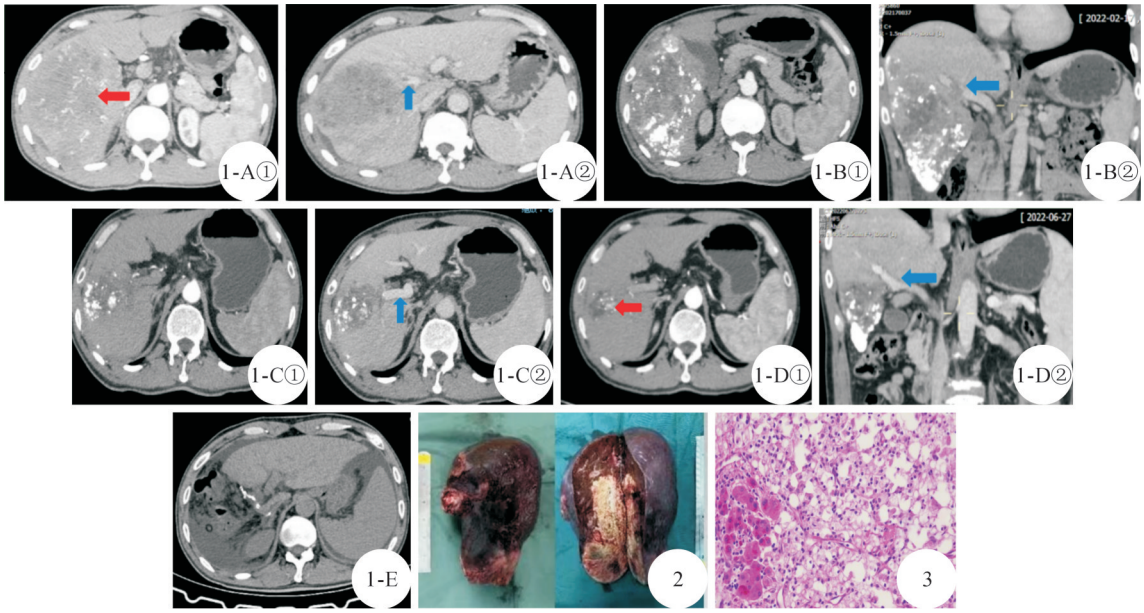


图 1　肝右叶巨大占位并肝内多发转移病人治疗前后影像学资料　A. 治疗前上腹部增强 CT（A①红色箭头提示肝癌，肿瘤最大径为 13 cm；A②. 程氏分型 II 型，蓝色箭头所指伟门静脉癌栓）；B. 肝动脉化疗栓塞联合靶免治疗 1 个周期后上腹部增强 CT（B①. 病灶内碘油沉积；B②. 蓝色箭头示门静脉右支癌栓较前变化不大）；C. 联合治疗 3 个周期后上腹部增强 CT（C①. 肿瘤体积明显缩小；C②. 蓝色箭头示门静脉右支癌栓较前缩小）；D. 联合治疗 6 个周期后上腹部增强 CT（D①. 红色箭头示肿瘤体积进一步缩小；D②. 蓝色箭头示门静脉主干内癌栓退缩）；E. 术后 1 周复查上腹部 CT　**图 2**　大体标本图　**图 3**　术后病理图片（HE 染色，×400）

液）半年，随访期间未见明显复发及转移情况。

2. 病例⑩　病人 62 岁，男性，既往于 2017 年 4 月 10 日因体检发现肝占位就诊于我科，入院后查上腹部增强 CT“考虑肝右叶肝癌，肝门部淋巴结肿大”，病人拒绝外科手术，2017 年 5 月 3 日行 TACE，2017 年 5 月 12 日行“肝脏肿瘤射频消融术”，2017 年 6 月至 2018 年 5 月间累计共行 4 次 TACE 及射频消融，同时予以口服阿德福韦酯抗病毒治疗，病情稳定，期间间断复查。2022 年 2 月 9 日复查，腹部增强提示“肝右叶见最大径约 7 cm 不规则团块影，其内碘油沉积，病灶边界清晰，增强后未见明显强化（图 4A）”；2022 年 10 月感上腹部闷胀不适，间断打嗝，查腹部增强 CT（图 4B）“与 2022 年 2 月 9 日上腹部 CT 增强对比：（1）肝癌介入栓塞＋射频消融术后，肝右叶病灶基本灭活，范围变化不明显，其前下方巨大占位（大小约 12. 3 cm×11. 5 cm×10. 3 cm，邻近门脉右支受累），较前新发，考虑肝癌；（2）肝门部淋巴结肿大，较前变化不明显”。分期考虑系 CNLC IIIa 期，2022 年 10 月 29 日介入室局部麻醉下行 TACE，术后予以靶免治疗 6 个周期（信迪利单抗注射液 200 mg 静脉滴注，1 次/3 周，静脉滴注；贝伐单抗类似物 15 mg/kg，1 次/3 周，静脉滴注）。靶免治疗 2 个周期后（2022 年 12 月 15 日）复查腹部增强 CT 提示：肿瘤病灶进行性缩小，大小约 9. 1 cm×8. 5 cm×9. 3 cm（图 4C）。靶免治疗 6 个周期后（图 4D），于 2023 年 4 月 19 日全身麻醉下行腹腔镜下右半肝及肿瘤切除术（图 5），手术用时 320 min，术中出血约 600 mL。术后病检（图 6）：“右半肝及肿瘤”少许高分化肝细胞肝癌（巨块型），伴大片凝固性坏死、钙化（肿瘤 2 个，最大径为 7. 5～11. 0 cm），结合病史可符合治疗后改变，未累及肝被膜，查见脉管侵犯及脉管内癌栓。MVI 评级：M_1；未见明显神经侵犯，周围肝组织呈肝硬化改变；手术剥离面未见癌浸润，肝门周检见淋巴结 2 枚未见癌转移；胆囊颈部检见淋巴结 1 枚呈反应性增生改变（2017AJCC 分期：ypT_3N_0）。术后第 6 天复查上腹部 CT（图 4E）未见明显腹水、胆漏，术后第 7 天拔管，第 8 天出院；拟术后 6 周开始继续使用原靶免方案 6 个月。

讨　论

我国 50%～60% 的肝癌病人初诊时已处于中晚期，无法通过一期手术切除获得最大生存获益[8]。近年来靶向药物、免疫治疗如雨后春笋般迅速发展，局部治疗与系统治疗相结合，转化治疗应运而

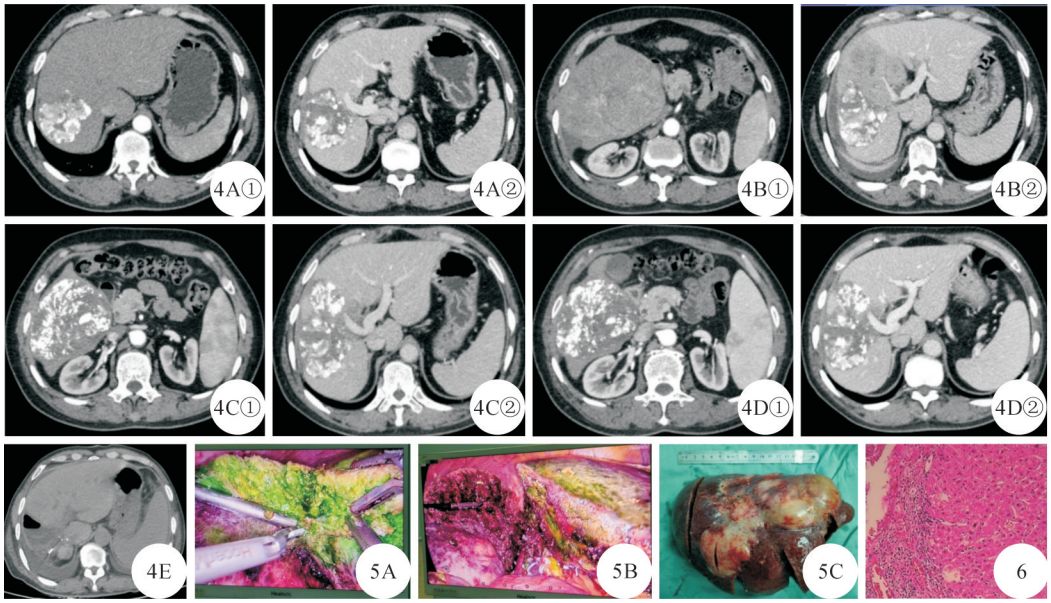


图 4　肝癌病人肝动脉化疗栓塞术后影像学资料　A. 2022 年 2 月 19 日复查（A①. 肝右叶见最大径约 7 cm 不规则团块影，其内碘油沉积，病灶边界清晰，增强后未见明显强化；A②. 门静脉右支未见肿瘤侵犯）；B. 2022 年 10 月复查（B①. 原病灶下方可见巨大肿瘤；B②. 门静脉右支被肿瘤侵犯）；C. 转化治疗 2 个周期后复查（C①. 肿瘤内碘油沉积，病灶进行性缩小，最大径由 12. 3 cm 降至 9. 3 cm；C②. 门静脉右支受侵较前退缩）；D. 转化治疗 6 个周期后复查（D①. 肿瘤进一步缩小，最大径由 12. 3 cm 降至 8. 5 cm；D②. 门静脉右支受侵进一步退缩）；E. 肿瘤切除术后第 6 天复查上腹部 CT　**图 5**　腹腔镜下右半肝及肿瘤切除术所见　A. 吲哚菁绿引导下腹腔镜下右半肝切除术；B. 肝脏离断后肝断面的情况；C. 大体标本图片　**图 6**　术后病理图片（HE 染色，×400）

生：通过综合治疗将初始不可切除肝癌转化为可切除肝癌后接受手术治疗，可以为病人带来明显的生存获益，其5年生存率甚至与早期肝癌术后5年生存率相当[9]。以介入等局部治疗联合靶免治疗为核心的转化治疗为部分初始不可切除肝癌提供了手术根治的机会，已在临床广泛应用[4,6]。

本文报道的10例初始不可切除肝癌病人选取局部介入治疗（包括TACE、HAIC）联合靶免治疗。HAIC的化疗方案是FOLFOX4化疗方案；文献报道其客观缓解率为40.8%～47.8%[10]，高于TACE及索拉菲尼等常用的治疗手段。关于TACE与HAIC的选择，笔者认为二者的适应证存在部分重叠，两者可相互补充：（1）针对肿瘤负荷小的肝细胞癌，首选TACE；（2）对合并有门静脉主干或左右支主干均有癌栓的病人，以及合并下腔静脉癌栓的病人，不建议行TACE，如果行TACE治疗，因为没有良好的门静脉侧支循环建立时施行TACE可能会进一步加重肝脏缺血，导致肝衰竭的发生[11]，需谨慎选择；但是针对门静脉左侧或右侧单侧的癌栓，可以行TACE治疗，本研究中的病例5及病例10均为门静脉右支的癌栓，行TACE未对肝功能造成明显损害；（3）肿瘤对TACE的反应随介入次数增加而呈现下降趋势，不建议反复行TACE治疗；（4）对明显动脉供血的肝细胞癌，可给予TACE部分超选栓塞，再联合HAIC，可以获得更好的效果；（5）对合并门静脉主干癌栓、动静脉瘘的病人，HAIC也可以采用，并发症发生率较低，适应证相比于TACE广；（6）HAIC可显著提高肿瘤的药物浓度，同时减轻全身不良反应，对肝功能损伤较小；（7）HAIC不会造成明显的肝周黏连，对手术影响较小。选取的10例病人中，行TACE及HAIC的各有5例，术中发现2例行TACE后的病人出现肝脏转位，肿瘤周边与膈肌轻度黏连。

对于靶免方案的选择，本研究选取的用药方案是原发性肝癌诊疗指南（2022版）[5]推荐的一线方案：信迪利单抗注射液联合贝伐单抗类似物。10例病人用药过程中4例发生高血压、2例表现为乏力、1例出现腹泻。已经有大量文献证实，在病人肝功能及体力能够耐受的情况下，多模式、高强度的联合治疗方案较单纯介入治疗及单纯系统治疗效果更加明显[12]，比如HAIC/TACE＋靶向＋免疫治疗的三联“强强联合”方案，可以明显降低肿瘤进展率，起效更快，且病灶持续缓解时间更长[4,13]，但是用药过程中需严格监测血常规、肝肾功、电解质、凝血功能、心肌酶谱、血压、心功能、心脏超声、胸部CT等。

有学者提到既然影像评估已经是CR，是否可以不用再手术治疗。本研究10例病人，术后病理pCR者有3例，术前影像学评估CR是4例，还有1例（病例10）术前影像评估为CR，而术后病理提示为pPR。因此仍建议转化效果好的病人还是要进行手术治疗，主要出于以下几点考虑：（1）转化治疗的初衷就是为了手术切除肿瘤，以获得最大的生存获益；（2）病理检查是多点取材，不可能对所有肿瘤组织全部取材，基于肿瘤异质性的原因，即使术后pCR也无法保证瘤体中仍然存在活性癌细胞的可能，且这极小部分癌细胞在经过转化治疗后仍有活性，表明其具有耐药性，后续仍然存在进展的可能；（3）及时的外科手术切除可减少转化治疗的周期，降低免疫/靶向治疗的药物耐药性。

关于转化成功后，手术时机的选择，尚无统一定论，部分专家认为：如果转化有效，1～2个周期即可以看到明显效果，包括甲胎蛋白等明显下降，病人一般状况明显改善，影像资料显示肿瘤体积明显缩小，肿瘤内部出现坏死、癌栓进行性缩小甚至消退等表现；延长转化治疗的周期可能导致肝功能受损、肿瘤耐药、增加病人经济负担甚至失去最终手术机会[14]。故而建议转化成功后应尽早手术切除。另一种观点认为既然转化治疗有效，就应当维持转化治疗方案，等待最大转化治疗效果，因为他们认为转化切除后的生存获益与病理缓解程度直接相关，pCR病人的术后无瘤生存期更长[15]。本研究的10例病人，转化治疗周期为3～6个周期不等，用药6周期的4例病人，其中2例pCR，另外2例为pPR；1例用药仅3个周期的病人术后也可以达到pCR，因此我们认为用药周期长短与术后是否可以达到pCR没有必然联系；当然由于本研究病例数较少，未来仍需要更多的临床研究来评估转化治疗成功后的手术时机问题。

截至目前，10例病人中位随访时间为8个月，1例病人在术后6个月时复发，该病人术前肿瘤最大径8 cm，甲胎蛋白明显升高，合并门静脉癌栓，术后病理为pPR，MVI分级为M_1，切缘阴性，符合肝癌复发的高危人群[16]，而早期复发的高危因素包括肿瘤最大径＞5 cm、肿瘤个数＞1个、门静脉癌栓、MVI分级、肿瘤切缘＜1 cm、术前甲胎蛋白水平升高等因素[17]。笔者认为，对合并早期复发高危因素的病人，术后应该继续进行辅助治疗，主要取决于以下几点：（1）根据术后病理决定后续治疗方案，术后

pCR的病人，继续免疫治疗6个月；术后pPR者，使用原靶免方案6～12个月；(2)术后pCR者，如果术前的转化治疗方案是局部治疗联合系统治疗，术后可以考虑仅使用系统治疗或联合1～2次局部TACE(主要是造影诊断)；(3)术后pPR者，建议继续使用介入等局部治疗联合系统治疗。本研究术后中位随访时间为8个月，10例病人中1例复发，初步说明转化后序贯手术切除的疗效肯定；因为该研究是一项回顾性研究，由于样本量相对较少，且处于随访早期，对转化后手术切除的肝癌复发率仍需增大样本量、长期随访来进一步评估，当然后续我们也会完善随机对照临床研究，同时期待大中心前瞻性临床数据的公布。

相信随着对肝癌转化治疗的深入研究，转化治疗的理念及流程日趋完善，未来将有越来越多的肝癌病人可以接受转化治疗，获得手术切除的机会。如何精准地筛选出适合转化治疗的目标人群，并在治疗前可以建立模型预估病人是否从转化治疗中获益、筛选适宜的靶免药物、制定个体化治疗方案，从而提高病人的远期生存，术后是否需要继续治疗及治疗周期等问题都是将面临的挑战，我们期待更多高质量临床对照研究提供循证医学证据。

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] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6. DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3.

[3] 袁声贤，周伟平. 肝细胞癌降期转化的治疗策略[J]. 临床肝胆病杂志，2020, 36(2): 252-257. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.002.

[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]. 中华消化外科杂志，2021, 20(6): 600-616. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210512-00223.

[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志，2022, 21(2): 143-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220124-00053.

[6] 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.

[7] He MK, Le Y, Li QJ, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy using mFOLFOX versus transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective non-randomized study[J]. Chin J Cancer, 2017, 36(1): 83. DOI: 10.1186/s40880-017-0251-2.

[8] Park JW, Chen MS, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study[J]. Liver Int, 2015, 35(9): 2155-2166. DOI: 10.1111/liv.12818.

[9] 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.

[10] Lyu N, Kong YN, Mu LW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin *vs*. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 60-69. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.008.

[11] Lee SW, Lee TY, Peng YC, et al. The therapeutic benefits of combined sorafenib and transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Dig Dis, 2020, 21(5): 287-292. DOI: 10.1111/1751-2980.12866.

[12] 张恒，江斌，王健，等. 阿帕替尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗BCLC B/C期肝癌的临床疗效[J]. 腹部外科，2021, 34(2): 138-143. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2021.02.013.

[13] 孙惠川. 不可切除和中晚期肝癌的转化切除[J]. 腹部外科，2021, 34(2): 85-87. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2021.02.001.

[14] Wang JL, Zheng ZK, Wu TQ, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy as a timing strategy for conversion surgery to treat hepatocellular carcinoma: a single-center real-world study[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2022, 9: 999-1010. DOI: 10.2147/JHC.S379326.

[15] 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: 10.1177/1758835921100-2720.

[16] Cho JY, Han HS, Choi Y, et al. Association of remnant liver ischemia with early recurrence and poor survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma[J]. JAMA Surg, 2017, 152(4): 386-392. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.5040.

[17] 李豪，陈国勇，魏思东，等. 原发性肝癌患者肝切除术后复发影响因素分析[J]. 中国肝脏病杂志(电子版)，2019, 11(3): 69-74. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.03.013.

(收稿日期：2023-05-31)