

原发性肝癌转化治疗研究进展及展望

祝训浩^{1*}, 刘蔚^{2*}, 王乾昌¹, 刘方峰^{1#}

¹山东第一医科大学附属省立医院肝胆外科, 山东 济南

²哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月27日

摘要

原发性肝癌是临床中最常见的恶性肿瘤之一。由于其早期缺乏典型的临床表现, 我国大多数病人确诊时已达中晚期, 预后较差。因此通过相关治疗手段将不可切除肝癌转化为可切除肝癌的探索是十分有必要的。近年来, 随着肝动脉栓塞化疗(TACE)及肝动脉灌注化疗(HAIC)等介入治疗技术的不断进步完善, 新的靶向及免疫药物投入临床实验及应用, 为肝癌转化治疗更新和发展带来了新的机遇和挑战。本综述旨在对目前肝癌转化治疗的现状和进展进行讨论, 为肝癌的临床治疗提供一定参考。

关键词

肝细胞肝癌, 转化治疗, 进展, 展望

Research Progress and Prospects of Conversion Therapy for Primary Liver Cancer

Xunhao Zhu^{1*}, Wei Liu^{2*}, Qianchang Wang¹, Fangfeng Liu^{1#}

¹Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan Shandong

²The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 27th, 2022

Abstract

Primary liver cancer is one of the most common malignant tumors in clinical practice. Due to the

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 祝训浩, 刘蔚, 王乾昌, 刘方峰. 原发性肝癌转化治疗研究进展及展望[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11680-11685. DOI: 10.12677/acm.2022.12121683

lack of typical clinical manifestations in its early stage, most patients in China are already in the middle and late stages when diagnosed, and the prognosis is poor. Therefore, it is necessary to explore the transformation of unresectable hepatocellular carcinoma into resectable hepatocellular carcinoma through relevant therapeutic means. In recent years, with the continuous improvement of interventional techniques such as transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and hepatic artery infusion chemotherapy (HAIC), new targeted and immune drugs have been put into clinical trials and clinics, which bring new opportunities and challenges for the update and development of hepatocellular carcinoma translational therapy. This review aims to discuss the current status and progress of translational therapy for hepatocellular carcinoma and provide some reference for the clinical treatment of hepatocellular carcinoma.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Conversion Therapy, Progress, Prospect

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

原发性肝癌是临床中最常见的恶性肿瘤之一,位于全球排名最常见的恶性肿瘤第6位,是全球癌症相关死亡的第3大原因,占有所有癌症相关死亡的8%以上,75%~85%的病例为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) (以下简称肝癌) [1] [2] [3]。肝癌发病的危险因素有肝炎病毒侵害,脂肪肝,糖尿病,酗酒,黄曲霉毒素和尖锐湿疣等[4] [5]。其中慢性乙肝病毒感染是我国肝癌发生的主要危险因素,乙肝病毒患者及携带者占有相当的数量,这也为肝癌的发生发展埋下了隐患,针对相关人群做好有效的预防措施十分关键。随着时间的推移,全球肝癌负担呈不断增长的趋势,大约有72%的肝癌发生在亚洲,中国占全球负担的47%,2020年全球肝癌新增病人约90万人,死亡人数约83万人[1]。据相关统计,自1978年来我国肝癌发病率有所下降(AAPC = -1.6%) [6]。但是由于我国人口基数大,我国肝癌每年发病率约占全球发病率的一半[7] [8],肝癌患者仍然是一个庞大的群体。

肝癌具有诊断困难,首诊可切除率低,预后差,易复发的特点。在日本及台湾地区,有70%的患者被确诊时处于早期阶段,符合根治性切除标准的病人比例较高[9]。而BRIDGE的一项研究结果显示,我国64%的肝癌病人在确诊时为CNLC-II和III期(巴塞罗那肝癌临床分期B期和C期) [10],无法做到根治性手术切除,能满足手术指证的病人只有15%~30%。对比其他治疗方式,即使在接受了肝癌切除手术后仍有70%的患者在5年内复发[11]。对满足手术指证的病人行根治性手术切除仍然是最好的治疗方式,病人5年生存率最高。针对无法行根治性手术切除的肝癌患者群体,迫切需要研究者们探索合理有效的转化方案,为患者争取手术切除机会。

[传统转化治疗的现状]

转化治疗是指同通过介入治疗,系统治疗等手段将不可切除的肝癌转化为可切除肝癌,以使病人得到最大获益的治疗方式。根据肝癌疾病特点及我国肝癌人群特征,肿瘤转化后再行根治性手术是中晚期肝癌患者长期获益的重要途径[12]。国家卫生健康委员会《原发性肝癌诊疗规范》将转化治疗列为不可切除肝癌的治疗方式之一[11]。

一般地,肝癌不可切除原因可分为几类,一是肝脏本身功能储备差,术后发生肝衰竭风险大;二是

肿瘤本身因素, 如瘤体过大, 切除后剩余肝体积(future liver remnant, FLR)难以代偿, 或肿瘤靠近重要组织结构, 手术操作难度大风险高; 三是患者身体一般状况差, 如高龄或合并其他系统疾病等因素; 四是肿瘤分期较晚, 如已合并大血管癌栓, 肝外转移等。在 2021 年版的肝癌转化治疗中国专家共识中将不可切除原因分为了外科学意义上的不可切除和生物学意义的不可切除[13]。前者即患者本身存在手术禁忌症, 无法行手术治疗, 后者则是手术切除肿瘤后病人生存获益要小于非手术治疗, 其转化方式与新辅助治疗也有相似之处, 即通过先非手术治疗的方式以达到“缩瘤”及“降期”的目的, 再行手术切除, 病人生存获益要高于直接切除肿瘤。

根据肿瘤不可切除的原因, 可以通过积极的治疗达到降期或缩瘤的效果, 或者增大 FLR 来达到切除目的。传统意义上的转化主要是针对减小肿瘤负荷和增大正常肝脏体积两个方面, 相应的转化方式有肝动脉化疗栓塞(TACE)及联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(ALPPS), 门静脉栓塞(PVE)等。例如, CNLC IIa 及 IIb 期(BCLC A 期和 B 期)患者, 尚未有大血管侵犯及远处转移, 可以通过介入治疗的方式进行转化。

传统转化方式取得了不错的成效, 但也有相应的不足。Shao-Liang Zhu 等参与的一项回顾性研究对比了巨大肝癌行 TACE 与根治性手术切除的疗效, 纳入标准为诊断为巨块型肝细胞肝癌(直径大于 10 cm)且未接受过任何治疗的患者共 247 人, 根据术前肝功能评估, FLR 以及辅助检查结果分为了手术切除(HR)组(无腹水, 肝性脑病及脾功能亢进且 FLR 足够, 共 180 人)和 TACE 组(无腹水, FLR 不足, Child-Pugh 5-7 分, 共 67 人), TACE 组患者每隔 1~2 月进行一次治疗, 重复 2~6 个周期。结果显示 HR 组总生存率显著高于 TACE 组(47.1 mo vs 33.4 mo) [14]。该研究中 TACE 采用的是传统的碘化油造影方式以及 5-氟尿嘧啶化疗药物, 具有难以维持长时间高浓度的化疗药物剂量及肝脏毒性大等弊端。近年随着新的栓塞药物和化疗药物陆续投入临床应用, 新的 TACE 方式在病人获益方面也优于传统 TACE [15]。

ALPPS 是指通过分隔肝脏以及结扎门静脉使肝脏血流重新分布, 刺激 FLR 增长以达到手术标准的一种手术方式。PVE 则是指通过体外介入的方式, 将栓塞材料(传统常用的有无水乙醇, 明胶海绵等, 近年来也有报道采用氰基丙烯酸正丁酯以及聚乙烯醇等进行栓塞[16] [17])注入至门静脉分支, 达到栓塞目的。总体上, ALPPS 相比 PVE, FLR 增长速率要快, 转化成功概率大。近期, 国内一项由海军军医大学第三附属医院开展的单中心回顾性研究对比了 ALPPS 和不同栓塞材料 PVE 的转化情况, 共分为 ALPPS 组 (n = 39), 氰基丙烯酸正丁酯(NBCA)组(n = 42), 微球组(n = 12), 明胶海绵组(n = 33)。各组的手术切除例数及二期手术切除率分别为: ALPPS 组 38 例(99.4%), NBCA 组 32 例(76.2%), 明胶海绵组 20 例(60.6%), 微球组 10 例(83.3%), 可见 ALPPS 与 PVE 各有优劣[17]。虽然 ALPPS 转化率明显高于 PVE, 但并发症发生率和病死率同样高于 PVE。PVE 相对 ALPPS 创伤小, 围手术期并发症少, 患者更容易接受, 被推荐为二期肝切除手术的最佳方案, 并且该团队通过对比发现 NBCA 相比于其他栓塞材料 FLR 增长速率最快且术后并发症发生率没有差别[17]。相似的, Albert Chan 等对比了 148 例行 ALPPS (n = 46)与 PVE (n = 102)的肝癌患者疗效及生存情况, 他们建议 FLR/预计剩余肝体积(estimated standard liver volume, ESLV) 小于 30%的患者行 ALPPS, 而 FLR/ESLV 在 30%~40%之间患者行 PVE, 而存在大血管肿瘤侵犯的患者, 若行 PVE 期间有较大肿瘤进展风险, 则应行 ALPPS [18]。值得思考的是, 自从德国实现第一例 ALPPS 以来, 关于此手术方式的安全性话题, 国内外争论的声音便未停止[19]。这与 ALPPS 术后较高的并发症发生率有关。Xiujun Cai 等一项单中心研究探讨了当患者感染乙型肝炎病毒且合并肝硬化时, 接受 ALPPS 的患者预后情况[20]。研究共纳入 12 名患者, 其中 2 名患者在第一次手术后死与肝功能衰竭导致的心脏骤停, 4 名患者死于二期手术肝功能衰竭相关并发症, 此 6 人 FLR/ESLV 均小于 30%。但是此研究纳入患者数量较少, 研究结果的局限性难以避免。较高的并发症死亡率, 也侧面反映了 ALPPS 操作的困难性以

及合理选择患者的必要性。此外一期手术后, 肿瘤并未切除并且处在炎症介质和细胞因子大量增生的微环境中, 这同时也增加了肿瘤进展的风险, 此对患者的预后影响也有待进一步实验证明。Hauke Lang 认为, 肝癌 ALPPS 术后并发症发生率高与术前患者本身状况有较大关系, 通过学习曲线效应及手术技术的改进会有所改善, 但是更重要的是严格的选择适合手术的病人, 对于那些 PVE 失败, FLR 严重不足的患者, ALPPS 或许是最后的选择[21]。总之, 不论何种转化方式, 都要对患者实际状况进行严格评估, 谨慎的权衡利与弊。

2. 联合方案转化治疗的发展

近年来, 随着肝动脉栓塞化疗(TACE)及肝动脉灌注化疗(HAIC)等介入治疗技术的不断进步完善, 新的靶向及免疫药物投入临床实验及应用, 为肝癌转化治疗更新和发展的带来了新的机遇和挑战。但是单一治疗方式疗效有限, 难以给病人带来长期获益, 只有多种治疗方式联合, 针对不同患者具体情况制定个性化的转化治疗方案才是未来肝癌治疗的趋势。目前靶向联合免疫的系统治疗是国内外研究的热点, 在国内也有诸多转化成功的案例。

国内最近的一项多中心开放的三期临床实验探究了 HAIC 联合氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂(FOLFOX)治疗不可切除肝癌患者的预后[22]。共有 157 名患者接受治疗, 中位总生存期为 23.1 个月, 有效率为 46.49%, 中位无进展生存期为 9.6 个月, 严重不良事件发生率为 19%。FOLFOX-HAIC 的优点是在肿瘤内提供稳定的局部高浓度化疗药物超过 24 小时, 而且通过治疗有 38 例(24%)因原发肿瘤缩小和 FLR 增大而行根治性手术切除, 为肝癌患者的转化治疗提供了选择。复旦大学附属中山医院团队报道了酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)联合抗 PD-1 抗体治疗方案对不能切除的肝细胞癌患者的转化进展, 共有 63 名患者接受转化治疗, 10 名患者成功行根治性手术, 转化率为 15.9% (10/63), 接受手术的患者中有 6 人实现了病理完全缓解[23]。广西医科大学附属肿瘤医院团队采用了 TACE 联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)及程序性死亡受体 1 (PD1)抑制剂的方案对 22 名不可切除肝癌患者进行转化治疗, 手术转化率为 45.5% (10/22), 其中完全缓解 5 例、部分缓解 13 例、病情稳定 2 例、病情进展 2 例, 客观缓解率为 81.8% (18/22), 疾病控制率为 90.9% (20/22) [24]。这也证实了 TACE 联合靶向和免疫治疗是一种可行性的转化方案。Zhenggang Ren 等人在国内进行一项多中心的 2~3 期临床研究(ORIENT-32), 对比了信迪利单抗联合 IBI305 (贝伐珠单抗的仿制药)和靶向药物索拉菲尼对不可切除肝癌患者的疗效[25]。在研究的第三阶段随机分配患者至观察组(n = 380)和对照组(n = 191), 给予观察组患者 200 mg 信迪利单抗和 15 mg/kg IBI305 缓慢静注, 每 3 周给药一次。观察组患者每天 2 次口服索拉菲尼 400 mg。实验结果显示, 观察组中位无进展生存期为 4.6 个月明显高于对照组 2.8 个月。总存活率的第一次中期分析中, 观察组中有 122 名(32%)死亡, 对照组 191 名患者中有 87 名(46%)死亡。观察组的总生存期对比对照组有显著提升, 对照组的中位生存期为 10.4 个月。不良反应方面, 观察组的总体健康状况恶化为 6.7 个月明显长于对照组 4.1 个月, 且并发症发生率也小于对照组, 不良事件发生率也在可接受范围内。

3. 总结

ORIENT-32 研究的成功为肝癌患者带来了新的曙光, 随着肝癌治疗新一线药物仑伐替尼投入临床使用, IMbrave150, KEYNOTE-524 等研究获得显著成果, 也拉开了肝癌转化治疗的新序幕。局部治疗联合系统治疗将不可切除肝癌转化为可切除肝癌将会是未来肝癌治疗发展的方向。在严格进行患者筛选及顺利手术的前提下, ALPPS 等转化方式可以为患者带来一定临床获益。肝癌的转化治疗首先要确定患者是否具有转化的指征, 继而根据不同患者的具体情况制定最佳的联合方案, 这些都对临床一线的医生提出了很高的要求。但是目前国内外仍然缺少足够样本的大规模临床研究, 这将是科研人员未来研究的重

点。我们也期待着未来会有更好的肝癌转化治疗方案的问世, 为肝癌患者带来新的福音。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [3] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [4] 赫捷, 陈万青, 沈洪兵, 等. 中国人群肝癌筛查指南(2022, 北京) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(8): 1739-1758+1954-1967.
- [5] 南月敏, 高沿航, 王荣琦, 李文刚, 赵素贤, 杨明. 原发性肝癌二级预防共识(2021 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 532-542.
- [6] Petrick, J.L., Florio, A.A., Znaor, A., *et al.* (2020) International Trends in Hepatocellular Carcinoma Incidence, 1978-2012. *International Journal of Cancer*, **147**, 317-330. <https://doi.org/10.1002/ijc.32723>
- [7] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [8] 管颜青. 2040 年全球肝癌新发病例将增 55% [N]. 医师报, 2022-10-13(B02).
- [9] Park, J.W., Chen, M., Colombo, M., *et al.* (2015) Global Patterns of Hepatocellular Carcinoma Management from Diagnosis to Death: The BRIDGE Study. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, **35**, 2155-2166. <https://doi.org/10.1111/liv.12818>
- [10] Ryerson, A.B., Ehemann, C.R., Altekruse, S.F., *et al.* (2016) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, Featuring the Increasing Incidence of Liver Cancer. *Cancer*, **122**, 1312-1337. <https://doi.org/10.1002/cncr.29936>
- [11] 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(2): 121-138.
- [12] Sun, H.C., Zhou, J., Wang, Z., *et al.* (2022) Chinese Expert Consensus on Conversion Therapy for Hepatocellular Carcinoma (2021 Edition). *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **11**, 227-252. <https://doi.org/10.21037/hbsn-21-328>
- [13] 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.
- [14] Zhu, S.L., Zhong, J.H., Ke, Y., Ma, L., You, X.M. and Li, L.Q. (2015) Efficacy of Hepatic Resection vs Transarterial Chemoembolization for Solitary Huge Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 9630-9637. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i32.9630>
- [15] 彭一晟, 何攀, 朱刚, 等. CalliSpheres 载药微球与传统经肝动脉化疗栓塞术治疗肝细胞癌效果和安全性比较的 Meta 分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(8): 1841-1847.
- [16] Luz, J., Veloso Gomes, F., Costa, N.V., *et al.* (2021) BestFLR Trial: Liver Regeneration at CT before Major Hepatectomies for Liver Cancer—A Randomized Controlled Trial Comparing Portal Vein Embolization with N-Butyl-Cyanoacrylate Plus Iodized Oil versus Polyvinyl Alcohol Particles Plus Coils. *Radiology*, **299**, 715-724. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204055>
- [17] 倪俊声, 李曜, 葛乃建, 等. ALPPS 与采用不同栓塞材料PVE 对肝再生及手术切除率影响研究[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(9): 1043-1048+1055.
- [18] Chan, A., Zhang, W.Y., Chok, K., *et al.* (2021) ALPPS versus Portal Vein Embolization for Hepatitis-Related Hepatocellular Carcinoma: A Changing Paradigm in Modulation of Future Liver Remnant before Major Hepatectomy. *Annals of Surgery*, **273**, 957-965. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003433>
- [19] Schnitzbauer, A.A., Lang, S.A., Goessmann, H., *et al.* (2012) Right Portal Vein Ligation Combined with *in Situ* Splitting Induces Rapid Left Lateral Liver Lobe Hypertrophy Enabling 2-Stage Extended Right Hepatic Resection in Small-for-Size Settings. *Annals of Surgery*, **255**, 405-414. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824856f5>
- [20] Cai, X., Tong, Y., Yu, H., *et al.* (2017) The ALPPS in the Treatment of Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma with Cirrhosis: A Single-Center Study and Literature Review. *Surgical Innovation*, **24**, 358-364. <https://doi.org/10.1177/1553350617697187>
- [21] Lang, H. (2020) ALPPS—Beneficial or Detrimental. *Surgical Oncology*, **33**, 249-253.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.10.013>
- [22] Li, Q.J., He, M.K., Chen, H.W., *et al.* (2022) Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin versus Transarterial Chemoembolization for Large Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **40**, 150-160. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00608>
- [23] Zhu, X.D., Huang, C., Shen, Y.H., *et al.* (2021) Downstaging and Resection of Initially Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Tyrosine Kinase Inhibitor and Anti-PD-1 Antibody Combinations. *Liver Cancer*, **10**, 320-329. <https://doi.org/10.1159/000514313>
- [24] 韦滔, 唐置鸿, 韦猛, 等. TACE 联合 TKI 及 PD-1 抑制剂在不可切除肝细胞癌患者转化治疗中的疗效[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(4): 413-419.
- [25] Ren, Z., Xu, J., Bai, Y., *et al.* (2021) Sintilimab plus a Bevacizumab Biosimilar (IBI305) versus Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (ORIENT-32): A Randomised, Open-Label, Phase 2-3 Study. *The Lancet. Oncology*, **22**, 977-990. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00252-7)