



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250304

<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250304>

China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1340-1346.

•述评•

肝细胞癌转化治疗存在的难点与挑战

李广涛, 宋天强

(天津医科大学肿瘤医院 肝胆肿瘤科/肝癌防治研究中心/国家恶性肿瘤临床医学研究中心/天津市恶性肿瘤临床医学研究中心/天津市消化系统肿瘤重点实验室,天津 300060)



宋天强

摘要

肝细胞癌 (HCC) 是严重威胁人类健康的恶性肿瘤, 中国 HCC 负担沉重, 多数患者确诊时已处于中晚期, 5 年生存率仅为 14.4%。转化治疗旨在将不可切除 HCC 转化为可切除, 改善患者预后, 但其在临床实践中面临诸多难点与挑战。首先, 中国 HCC 患者在肿瘤特征、病因等方面与北美、日本等地区差异显著, 需探索适合中国患者的本土化转化治疗方案。其次, 转化治疗人群界定尚不明确, 新辅助治疗与转化治疗的概念区隔和人群划分存在争议, 缺乏高级别证据支持。再者, 转化治疗方案选择困难, 药物选择繁多但缺乏统一标准, 联合局部治疗的选择及时机难以抉择, 需更多临床研究证实。此外, 转化治疗后治疗策略存在争议, 达到影像/临床完全缓解的患者是否手术、术前预测完全病理缓解困难以及术后序贯策略与治疗方案选择均不明确。未来需进一步探索生物标志物, 开展多中心、大样本、前瞻性临床试验, 规范治疗方案和流程, 以提高 HCC 患者的预后和生活质量。

关键词

癌, 肝细胞; 转化治疗; 肿瘤治疗方案

中图分类号: R735.7

Challenges and difficulties in conversion therapy for hepatocellular carcinoma

LI Guangtao, SONG Tianqiang

(Department of Hepatobiliary Oncology/Liver Cancer Prevention and Treatment Research Center/National Clinical Research Center for Cancer/Tianjin's Clinical Research Center for Cancer/Tianjin Key Laboratory of Digestive Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China)

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor that poses a serious threat to human health. The burden of HCC in China is substantial, and most patients are diagnosed at intermediate or advanced stages, with a 5-year survival rate of only 14.4%. Conversion therapy aims to transform initially unresectable HCC into resectable disease to improve patient prognosis, but it faces numerous challenges in clinical practice. First, Chinese HCC patients differ significantly from those in North America, Japan,

基金项目: 天津市教育委员会科研计划基金资助项目 (2022KJ227)。

收稿日期: 2025-05-30; **修订日期:** 2025-07-24。

作者简介: 宋天强, 天津医科大学肿瘤医院主任医师, 主要从事肝胆肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 宋天强, Email: tjchi@hotmail.com

and other regions in terms of tumor characteristics and etiology, necessitating exploration of localized conversion therapy strategies suitable for Chinese patients. Second, the target population for conversion therapy remains unclear, with controversies over the distinction and patient selection between neoadjuvant and conversion therapies, and a lack of high-level evidence to guide practice. Third, the selection of conversion therapy regimens is challenging, as there are many drug options but no unified standards, and the choice and timing of combined local therapies are difficult to determine, requiring further clinical validation. Moreover, post-conversion treatment strategies are contentious; it remains unclear whether patients achieving radiological or clinical complete response should undergo surgery, preoperative prediction of complete pathological response is difficult, and postoperative sequential strategies and regimen selection are not well defined. Future efforts should focus on identifying biomarkers, conducting multicenter, large-sample, prospective clinical trials, and standardizing treatment protocols and processes to improve the prognosis and quality of life of HCC patients.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Conversion Therapy; Antineoplastic Protocols

CLC number: R735.7

原发性肝癌是全球范围内常见的恶性肿瘤,严重威胁人类健康。中国是肝癌负担最重的国家之一,2022年全国原发性肝癌发病人数36.77万,死亡人数31.65万,发病率和病死率位列全部恶性肿瘤的第4位和第2位^[1]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌中最主要的病理类型,约占75%~85%^[2-3]。由于起病隐匿,多数HCC患者确诊时已处于中晚期,失去了手术切除的最佳时机。2019—2021年中国癌症生存率统计数据^[4]显示,HCC的5年生存率仅为14.4%,远低于平均水平(43.7%)。《“健康中国2030”规划纲要》要求到2030年总体癌症5年生存率提高15%,HCC防治工作仍任重道远。近年来,以靶向治疗和免疫治疗为代表的HCC系统治疗有了显著的发展,也给HCC的治疗理念带来了巨大变革。目前不可手术切除的HCC患者接受系统治疗的中位生存时间接近2年^[5-8]。而经过转化治疗切除的患者,其术后5年生存率可达50%~60%^[9],明显优于单纯接受系统治疗的患者。转化治疗是目前HCC治疗领域的热点话题,旨在将不可切除的HCC转化为可切除,为患者带来手术根治的机会,从而改善预后。然而,在临床实践中HCC转化治疗仍面临诸多难点与挑战。

1 国内外HCC患者特征差异显著,转化治疗需本土化策略

中国HCC患者在肿瘤特征、病因等方面与北美、日本等地区存在较大差异。BRIDGE研究的结果显示,中国77%的HCC患者存在HBV感染,而北美和日本这一比例分别仅为23%和14%;在肿瘤分期上,中国的巴塞罗那分期(Barcelona Clinic Liver Cancer Staging, BCLC) B~C期患者占比达64%,高于北美(52%)和日本(26%);肿瘤大小方面,中国患者肿瘤平均直径为6.7 cm,远大于北美(3.8 cm)和日本(2.5 cm);中国患者肝外转移和门静脉癌栓的发生率也相对较高,分别为8%和23%。这些差异导致国内外在HCC诊疗策略上有所不同,例如,中国HCC指南建议对中国肝癌分期(China Liver Cancer Staging, CNLC) Ia、Ib和IIa患者以及部分IIb和IIIa HCC患者进行切除,包括多结节性HCC和伴门静脉癌栓的晚期HCC,这一应用范围明显较欧洲肝脏研究学会和美国肝病研究学会的推荐范围更广^[10]。基于中国HCC特点,国内学者积极探索转化治疗的可行性,HCC转化治疗理念逐步国际化。但我们不能照搬国外经验,因为中国HCC患者的病情更为复杂,转化治疗面临更大挑战,需探索更适合中国患者的转化治疗方案。

2 转化治疗人群界定尚不明确

《原发性肝癌诊疗指南（2024年版）》^[11]将转化治疗定义为不适合手术切除的HCC患者，经过干预后获得手术切除的机会，干预手段包括有功能的剩余肝脏体积转化和肿瘤学转化。《原发性肝癌转化及围手术期治疗中国专家共识（2024版）》^[12]对转化治疗人群做出了界定，即CNLC Ib~IIIa期、不适合手术切除但具有潜在切除可能的HCC患者^[12]。但在实际操作中，仍存在诸多模糊之处。例如《原发性肝癌诊疗指南（2024年版）》^[11]将新辅助治疗定义为对于适合手术切除但具有术后高危复发转移风险的HCC患者（CNLC Ib~IIa和部分CNLC IIb、IIIa），在术前先进行局部治疗或系统抗肿瘤治疗，以期消灭微小病灶、降低术后复发转移率、延长生存期。根据定义，新辅助治疗与转化治疗概念区隔和人群划分存在重叠，不同分期患者的治疗选择尚未完全明确。此外，不同国家以及国内不同医院对手术适应证把握存在差异，这使得医生在制定治疗方案时面临困惑，难以精准选择适合转化治疗的患者。例如程氏分型I、II型的患者，中国学者的回顾性研究^[13]显示手术切除可获益，这类患者的术前治疗能否称为转化治疗？再如“up-to-7”IN和OUT的中期HCC患者如何区分转化治疗和新辅助治疗？笔者所在中心目前将CNLC IIIa期患者的术前治疗全部视为转化治疗，CNLC Ib~IIa外科学可切除合并术后高危复发风险因素患者的术前治疗视为新辅助治疗，但对于CNLC IIb期患者仍存在模糊地带。转化治疗和新辅助治疗的实质或最终目的都是为了实现患者的治愈性转化，从而使患者获得长期无瘤生存。但转化治疗、新辅助治疗等治疗模式尚处于探索阶段，期待更多高级别证据的出现。

3 转化治疗方案选择困难

3.1 药物选择繁多，缺乏统一标准

目前HCC转化治疗的药物选择多样，包括靶向单药、靶免联合、双免联合等，但缺乏统一的选择标准。不同药物组合的疗效和安全性存在差异，从转化治疗角度考察，最重要的考量因素是客观缓解率（objective response rate，ORR）和缓解方式（包括病灶缓解持续时间、缓解的深度、肿

瘤进展率和到达缓解时间）。从ORR来看，仑伐替尼单药为18.8%^[14]，纳武利尤单抗为15.0%^[15]，仑伐替尼+帕博利珠单抗为26.1%^[16]，贝伐珠单抗+阿替利珠单抗为27.3%（RECIST 1.1）^[17]，纳武利尤单抗+伊匹单抗为36%^[5]，联合治疗较单药治疗更具转化潜力。但以上数据来自不同研究，研究人群存在异质性，结果可比性差。此外，部分药物联合方案尚未在中国大陆获批HCC适应证，如仑伐替尼联合帕博利珠单抗，这进一步限制了临床应用，增加了医生选择药物的难度。而病灶缓解方式目前研究报道较少，仍需进一步探索。

3.2 联合局部治疗的考量因素复杂

系统治疗联合局部治疗似乎是最有前景的转化治疗方案，笔者中心^[18]的一项回顾性研究也显示靶免联合治疗的效果优于单纯靶免治疗。并且潜在可切除比不可切除的HCC患者具有更高的治疗反应率和转化切除率^[19]。但局部治疗的选择[经导管动脉化疗栓塞（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）/肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy，HAIC）/放疗]及联合时机难以抉择。以TACE、HAIC为代表的介入治疗可以延长中晚期HCC患者生存期，但不同局部治疗方式的适用人群和疗效存在差异。一般认为TACE适用于肿瘤负荷较小的中期HCC患者，而HAIC对某些肿瘤负荷大、伴有门静脉癌栓的患者可能更具优势^[12]。但是在与靶免治疗联合使用的情况下这种治疗选择是否依然正确犹未可知，尚需头对头临床研究证实。放疗用于HCC转化治疗已有文献报道^[20]，亦有学者在TACE、HAIC的基础上联合放疗用于HCC转化治疗^[21~22]。一项多中心单臂前瞻性研究^[23]显示对于肝外门静脉癌栓的患者靶向免疫治疗联合放疗有出色的转化效果。自2021年9月国内首例钇-90（⁹⁰Y）树脂微球用于HCC治疗，至今已有多个医学中心常规开展⁹⁰Y选择性内放射治疗（⁹⁰Y-SIRT）。相较于载药微球TACE，不可手术切除的HCC患者使用⁹⁰Y-SIRT生存获益更佳^[24]。LEGACY研究^[25]表明，⁹⁰Y-SIRT用于单发、直径<8 cm的HCC患者，ORR可88.3%，其中完全缓解（complete response，CR）高达84%。⁹⁰Y-SIRT与度伐利尤单抗联合用于不可切除的局部晚期HCC也可获得29.2%的CR^[26]。在转化治疗中，如此高的缓解率意味着更高的转化成功率和更长的生存期，但⁹⁰Y-SIRT高昂的价格限制了它的受众

人群。此外,也应该注意到LEGACY研究中92.6%的患者病灶≤5 cm且单发,这明显与我国HCC转化人群特征不符。当前阶段仍需要更多国内数据的积累,以明确⁹⁰Y-SIRT在肿瘤负荷较大人群中的转化率。

目前开展的三联转化研究中既有靶免治疗同时联合局部治疗,亦有序贯给予局部治疗。多数学者认为全身治疗的同时给予局部治疗安全性、耐受性均可接受,但相较序贯方案能否提高转化率及生存期尚缺乏证据支持。此外局部治疗应给予多少周期亦无定论。在选择三联疗法时医生需综合考虑患者肿瘤特征、肝功能、身体状况等因素制定方案,增加了治疗决策的复杂性。目前笔者所在中心对于肿瘤负荷较大需要行剩余肝脏体积转化的患者多选择三联疗法,结合患者肝功能、身体状况等因素决定同时联合或序贯给予;对于肿瘤负荷较小仅需要肿瘤学转化的患者,多采用靶免治疗,达到客观缓解或稳定3~6个月后行手术切除。

4 转化治疗后治疗策略存在争议

4.1 转化治疗后手术必要性仍存在争议

对于转化成功的患者,专家学者普遍认为手术切除是必要的。一方面,手术切除是实现治愈的重要手段,可消灭潜在残留肿瘤细胞,术后病理学检查能为后续辅助治疗提供指导^[12]。另一方面出现影像学缓解的患者,大多数会在持续用药1~1.5年后进展^[12],难以达到长期带瘤生存。因此转化治疗后达到部分缓解(partial response, PR)或稳定(stable disease, SD)的患者普遍接受了根治性手术。目前一些回顾性研究也提示手术切除较继续姑息性治疗长期生存获益更多^[27]。但目前转化治疗研究多以短期获益为主要观察指标,长期生存获益缺乏高级别证据支持。一项全国多中心随机对照研究TALENTOP(NCT04649489)已完成患者入组,该研究结果将为HCC转化后切除的必要性提供高级别证据支持。

对于经转化治疗达到CR的患者,是否需要手术切除也是争议的焦点。有研究报道,在接受靶免联合TACE治疗的HCC患者中,约20%影像学完全缓解(radiologic complete response, rCR)的病灶中仍存在活性成分^[28]。既往肠癌肝转移的研究也

显示,化疗后获rCR的病灶,在持续随访过程中有>50%病灶出现复发^[29]。但是也有中国学者提出,对于初始不可切除的合并门静脉癌栓的HCC患者且经三联疗法成功转化后,挽救性肝切除术可能并非必要,尤其是对于达到CR或存在III~IV型门静脉癌栓的患者^[30]。此外,一项倾向评分匹配的回顾性研究^[31]也显示对于转化治疗后达到rCR或临床完全缓解(clinical complete response, cCR)的患者,“watch-and-wait”(W & W)策略与手术切除的生存结局相当。

笔者中心开展的一项多纳非尼联合信迪利单抗及HAIC治疗不可切除HCC的II期临床研究证实,此三联方案可使不可切除HCC患者ORR达80.6%,58.3%患者成功转化为可手术切除^[32]。但即便使用如此高转化率的方案,依然有5.6%的进展率。对于以肿瘤学转化为目的行转化治疗,进展后依然能手术切除的患者,是否有必要行挽救性手术联合术后辅助治疗以及相比二线治疗能获益多少都是悬而未决的问题,这也可作为今后的一个研究方向。

转化治疗后手术切除的目的是争取最大的生存获益。因此转化治疗后手术并发症发生率及围术期病死率也是影响治疗决策的重要因素。一项多中心回顾性研究^[33]显示,三联疗法转化后手术围术期病死率4.3%,围术期并发症发生率7.1%,手术风险安全可控。但也有研究显示靶免治疗^[34]或三联转化治疗^[35]后手术患者术中出血更多,住院时间更长。因此,对拟行转化后切除的患者需行充分的术前评估和精细的围手术期管理;对转化后手术仍十分困难,尤其是获得rCR或cCR的患者需充分评估手术的获益风险比,此时W & W策略不失为一个优选。

4.2 术前预测完全病理缓解(pathological complete response,pCR)困难

准确预测pCR对制定治疗策略至关重要,若能在术前明确患者是否达到完全缓解,可避免不必要的手术,减少患者痛苦和医疗资源浪费,同时对未达到完全缓解的患者及时调整治疗方案,提高治疗效果。但目前缺乏有效的预测指标和方法。一些研究探索了相关因素,希望通过结合了肿瘤标志物或多组学数据的cCR无限接近pCR,但尚未形成可靠的预测体系。Kudo等^[36]定义cCR的标准如下:(1)根据mRECIST标准,在增强CT或磁

共振成像上达到完全缓解；(2)当三种肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP)、PIVKA-II和AFP-L3]中任何一种升高时，这三种肿瘤标志物水平恢复正常并持续≥6周。也有研究^[37]指出，rCR不是pCR的必要条件，MRI增强区域减少80%（称为主要影像学缓解）与AFP缓解相结合时可更好地预测pCR。上述研究均为小样本量回顾性研究，这样的cCR有多接近于pCR，仍需更多临床数据验证。

4.3 术后序贯策略与治疗方案选择不明确

《原发性肝癌诊疗指南（2024年版）》^[11]推荐成功转化术后，可继续使用原转化治疗方案进行辅助治疗，但需根据患者体力、不良反应及耐受情况酌情调整方案。但是上述推荐更多是基于机制的推理，缺乏证据支持。有条件的医学中心应积极开展相关临床研究，提供高级别证据支撑。

5 未来展望

尽管HCC转化治疗面临诸多难点与挑战，但随着研究不断深入，未来充满希望。一方面，需进一步探索预测转化治疗获益人群的生物标志物，如循环肿瘤细胞中PD-L1表达^[38]、术后微小残留病灶状态^[39]、动态变化的CD8⁺ T细胞^[40]等，为精准治疗提供依据。另一方面，加强多中心、大样本、前瞻性临床试验，明确转化治疗成功的标志和最有效的联合治疗方式，规范治疗方案和流程。同时，注重转化治疗中疗效与安全性的平衡，加强不良反应管理，提高患者生活质量。最终实现“cancer free、drug free、life free”的目标，为HCC患者带来更好的预后和生活质量。

作者贡献声明：李广涛负责文献检索、内容撰写，并参与全文修订；宋天强负责研究选题、框架设计、学术方向把控、关键内容审校及最终定稿。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1):47–53. doi:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145–1158. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492.
- [4] Zeng HM, Zheng RS, Sun KX, et al. Cancer survival statistics in China 2019–2021: a multicenter, population-based study[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(3):203–213. doi:10.1016/j.jncc.2024.06.005.
- [5] 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.
- [6] Rimassa L, Chan SL, Sangro B, et al. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC[J]. *J Hepatol*, 2025. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.033. [Online ahead of print]
- [7] 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.
- [8] Qin S, Chan SL, Gu S, et al. Camrelizumab plus rivotuzumab versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study[J]. *Lancet*, 2023, 402(10408): 1133–1146. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3.
- [9] 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. Alliance of Liver Cancer Conversion Therapy, Committee of Liver Cancer of the Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on conversion therapy in hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2021, 41(6):618–632. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.06.02.
- [10] Xie DY, Ren ZG, Zhou J, et al. 2019 Chinese clinical guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: updates and insights[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(4): 452–463. doi: 10.21037/hbsn-20-480.
- [11] 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]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(4):475–530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001. Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J].

- China Journal of General Surgery, 2024, 33(4): 475–530. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- [12] 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.
- 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]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2024, 23 (4):492–513. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20240228-00135.
- [13] Wang K, Guo WX, Chen MS, et al. Multimodality treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a large-scale, multicenter, propensity matching score analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(11): e3015. doi: 10.1097/MD.0000000000003015.
- [14] Kudo M, Finn RS, Qin SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [15] Yau T, Park JW, Finn RS, et al. LBA38_PR CheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) [J]. Ann Oncol, 2019, 30:v874–v875. doi:10.1093/annonc/mdz394.029.
- [16] Finn RS, Kudo M, Merle P, et al. LBA34 Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)[J]. Ann Oncol, 2022, 33:S1401. doi:10.1016/j.annonc.2022.08.031.
- [17] 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.
- [18] Lang M, Gan L, Ren S, et al. Lenvatinib plus sintilimab with or without transarterial chemoembolization for intermediate or advanced stage hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching cohort study[J]. Am J Cancer Res, 2023, 13(6): 2540–2553.
- [19] Gan L, Lang M, Tian X, et al. A retrospective analysis of conversion therapy with lenvatinib, sintilimab, and arterially-directed therapy in patients with initially unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10: 673–686. doi:10.2147/JHC.S404675.
- [20] Lee IJ, Kim JW, Han KH, et al. Concurrent chemoradiotherapy shows long-term survival after conversion from locally advanced to resectable hepatocellular carcinoma[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(6): 1489–1497. doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1489.
- [21] Byun HK, Kim HJ, Im YR, et al. Dose escalation by intensity modulated radiotherapy in liver-directed concurrent chemoradiotherapy for locally advanced BCLC stage C hepatocellular carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2019, 133:1–8. doi: 10.1016/j.radonc.2018.12.025.
- [22] 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.
- [23] Wang K, Xiang YJ, Yu HM, et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with systemic atezolizumab and bevacizumab in treatment of hepatocellular carcinoma with extrahepatic portal vein tumor thrombus: a preliminary multicenter single-arm prospective study[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1107542. doi: 10.3389/fimmu.2023.1107542.
- [24] Dhondt E, Lambert B, Hermie L, et al. 90Y radioembolization versus drug-eluting bead chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: results from the TRACE phase II randomized controlled trial[J]. Radiology, 2022, 303(3): 699–710. doi:10.1148/radiol.211806.
- [25] Salem R, Johnson GE, Kim E, et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary, unresectable HCC: the LEGACY study[J]. Hepatology, 2021, 74(5): 2342–2352. doi: 10.1002/hep.31819.
- [26] Lee YB, Nam JY, Cho EJ, et al. A phase I/IIa trial of yttrium-90 radioembolization in combination with durvalumab for locally advanced unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(18):3650–3658. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0581.
- [27] 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.
- [28] Wu JY, Yin ZY, Bai YN, et al. Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8:1233–1240. doi:10.2147/JHC.S332420.
- [29] 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.

- [30] Wang L, Feng JK, Lu CD, et al. Salvage surgery for initially unresectable HCC with PVTT converted by locoregional treatment plus tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody[J]. *Oncologist*, 2024, 29(8): e1041–e1050. doi: [10.1093/oncolo/oyae032](https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae032).
- [31] 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/JSS.0000000000001155](https://doi.org/10.1097/JSS.0000000000001155).
- [32] Gao W, Pan ZL, Zhao XH, et al. Donafenib and sintilimab combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective, single-arm phase II trial (DoHAICs study) [J]. *EClinicalMedicine*, 2025, 83: 103217. doi: [10.1016/j.eclinm.2025.103217](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103217).
- [33] Wu JY, Zhang ZB, Zhou JY, et al. Outcomes of salvage surgery for initially unresectable hepatocellular carcinoma converted by transcatheter arterial chemoembolization combined with lenvatinib plus anti-PD-1 antibodies: a multicenter retrospective study[J]. *Liver Cancer*, 2023, 12(3):229–237. doi: [10.1159/000528356](https://doi.org/10.1159/000528356).
- [34] Shen YH, Huang C, Zhu XD, et al. The safety profile of hepatectomy following preoperative systemic therapy with lenvatinib plus anti-PD-1 antibodies versus hepatectomy alone in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Open*, 2022, 3 (2):e163. doi: [10.1097/AS9.000000000000163](https://doi.org/10.1097/AS9.000000000000163).
- [35] Luo L, He Y, Zhu G, et al. Hepatectomy after conversion therapy for initially unresectable HCC: what is the difference? [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9: 1353–1368. doi: [10.2147/JHC.S388965](https://doi.org/10.2147/JHC.S388965).
- [36] 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](https://doi.org/10.1159/000529574).
- [37] Huang C, Zhu XD, Shen YH, et al. Radiographic and α -fetoprotein response predict pathologic complete response to immunotherapy plus a TKI in hepatocellular carcinoma: a multicenter study[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):416. doi: [10.1186/s12885-023-10898-z](https://doi.org/10.1186/s12885-023-10898-z).
- [38] Nosaka T, Murata Y, Akazawa Y, et al. Programmed death ligand 1 expression in circulating tumor cells as a predictor and monitor of response to atezolizumab plus bevacizumab treatment in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(9): 1785. doi: [10.3390/cancers16091785](https://doi.org/10.3390/cancers16091785).
- [39] Hu J, Tang H, Jia CC, et al. Personalized MRD assessment in perisurgical ctDNA for prognostic prediction in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(6): 1047–1056. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-24-1897](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1897).
- [40] Han JW, Kang MW, Lee SK, et al. Dynamic peripheral T-cell analysis identifies on-treatment prognostic biomarkers of atezolizumab plus bevacizumab in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2025, 14(1):104–116. doi: [10.1159/000541181](https://doi.org/10.1159/000541181).

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:李广涛,宋天强.肝细胞癌转化治疗存在的难点与挑战[J].中国普通外科杂志,2025,34(7):1340–1346. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250304](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250304)

Cite this article as: Li GT Song TQ. Challenges and difficulties in conversion therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(7):1340–1346. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250304](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250304)