

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.017

· 专家论坛 ·

靶向和免疫治疗时代的肝癌转化治疗

黄傲, 郭德镇, 周俭

复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科, 复旦大学肝癌研究所, 癌变与侵袭原理教育部重点实验室, 上海 200032

通信作者: 周俭, E-mail: zhou.jian@zs-hospital.sh.cn

摘要: 肝细胞癌 (简称肝癌) 是我国主要肝恶性肿瘤。多数肝癌患者在确诊时为中晚期, 不适合接受以外科手术切除为主的根治性治疗。转化治疗的内涵是将初始不可手术切除的肝癌通过系统治疗转化为可手术切除, 可显著改善预后。近年来, 肝癌靶向药物和以免疫检查点抑制剂为主的免疫治疗药物的大量涌现为转化治疗提供了新的方向。目前基于靶向药物和免疫检查点抑制剂的转化治疗是肝癌临床和基础研究的热点。本文就目前靶向和免疫治疗时代肝癌转化治疗中的相关问题进行探讨和展望。

关键词: 肝细胞癌; 靶向治疗; 免疫检查点抑制剂; 转化治疗

Conversion therapy of hepatocellular carcinoma in era of target and immune therapy

Huang Ao, Guo Dezhen, Zhou Jian

Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Liver Cancer Institute, Fudan University, Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Ministry of Education, Shanghai 200032, China

Corresponding to: Zhou Jian, E-mail: zhou.jian@zs-hospital.sh.cn

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the main malignant liver tumor in China. Most HCC patients are diagnosed at intermediate and late stages, and are not suitable for radical therapy, mainly surgical resection. Conversion therapy means to use systemic therapy to treat initially unresectable HCCs in order to downstage for resection in the future, which could significantly improve the prognosis. In recent years, the emerging target agents and immune checkpoint inhibitors (ICIs) provide novel choices for conversion therapy. Target agent and ICI based conversion therapy is the mainstream of clinical and basic research of HCC. In this article, we would discuss the questions emerged and the prospects in the era of target agent and ICI based conversion therapy of HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; target therapy; immune checkpoint inhibitor; conversion therapy

肝癌 [主要为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)] 是我国主要恶性肿瘤之一, 发病率在恶性肿瘤中排名第 4 位, 是排名第 2 位的肿瘤相关致死病因。以肝切除术为主的外科手术可以达到根治性治疗的效果, 仍然是肝癌患者获得长期生存的主要手段。然而约 60% 的肝癌在确诊时为中国肝癌分期 (China Liver Cancer Staging, CNLC) 的 II~III 期 (中晚期)。中晚期患者以及肿瘤负荷大和肝病所致一般情况差的患者无法直接接受根治

性手术。因此, 肝癌转化治疗是临床备受关注的研究重点。近年来, 靶向药物 [包括小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 和抗血管生成药物] 及免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的广泛应用开启了肝癌靶向联合免疫药物 (简称靶免) 治疗的新时代, 也为肝癌转化治疗带来了新的曙光。以靶向 + 免疫联合局部治疗手段的转化治疗为初始不可手术的肝癌患者提供了手术根治的机会, 初步形成专

基金项目: 国家自然科学基金 (82150004, 81830102); 复旦大学附属中山医院优秀青年计划 (2021ZSYQ09); 上海市临床重点专科项目

家共识^[1]，并已在临床广泛应用。本文对目前靶向时代肝癌转化治疗所遇到的一些问题进行探讨。

1 肝癌转化治疗的选择标准

通常，肝癌转化治疗的对象是指因一般情况差、肝功能不全和剩余肝体积不足等原因无法实现外科技术上直接切除的患者。这类患者通过体格检查、实验室检查、术前肝功能评估和肝脏体积测量等手段能够确定，因而进行转化治疗的标准相对固定。而在外科学意义上可切除，但因肿瘤负荷过重和分期偏晚，手术治疗较系统治疗无法获得更好的临床效果，即肿瘤学意义上的不可切除，这些需行转化治疗的患者标准尚无定论。笔者曾接诊多例肝癌患者，既往在外院已接受过靶向+免疫治疗，然而回顾其初始影像学 and 实验室检查资料发现，部分患者的肿瘤在确诊时满足外科学和肿瘤学可切除标准。此种转化治疗更可能倾向于新辅助治疗性质，或者是受限于术者的技术无法达到 R0 切除时的一种替代选择。

近期，复旦大学肝癌研究所提出了确定肿瘤学上初始无法切除、但经转化治疗可成功手术的 HCC 判定标准：ECOG 评分 0 或 1 分；Child A 级；肿瘤局限于一侧肝叶；或单个肿瘤直径≤5 cm 且局限于一侧肝叶，而剩余肝叶肿瘤≤3 个且最大直径≤3 cm，通过半肝切除或术中联合局部治疗能够达到 R0 切除；此外，保留侧肝脏无门脉癌栓或癌栓未侵犯肠系膜上静脉，荷瘤侧肝静脉癌栓未累及>2 支肝静脉，或下腔静脉癌栓未累及心房^[2]。

2 转化治疗方案的选择

根据《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》，多种靶向药物（多纳非尼、仑伐替尼、索拉非尼、阿帕替尼、贝伐珠单抗、瑞戈非尼、卡博替尼和雷莫芦单抗）和免疫治疗药物（替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗以及纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的双免疫组合）被推荐用于晚期肝癌的一线/二线治疗^[3]。常用于转化治疗的药物联用方案包括“可乐组合”（TKI 联合 ICI）^[4-6]、“T+A”（阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗）^[7]和“双达组合”（信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物）^[8]等。近期，度伐利尤单抗联合抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4）CTLA-4 抗体 tremelimumab 的双免疫组合用于一线治疗晚期肝癌 3 期临床试验也达到了

总生存期的主要终点^[9]。

此外，临床上往往使用局部治疗〔如肝动脉化疗栓塞（transcatheter arterial chemoembolization, TACE）、肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC）、放疗和消融〕联合靶向和免疫药物进行转化。TACE 联合 ICI 和 TKI 的三联方案用于 HCC 转化治疗后成功手术切除的比例远高于 TACE 联合 TKI 的双联方案^[10]，且预后也更好^[11]。HAIC 联合 ICI 和 TKI 的三联方案客观缓解率（objective response rate, ORR）可达 57.2%，手术转化率达 18.6%^[12]。各临床中心报道的 ORR 及转化成功手术切除率相差较大^[13-14]，可能原因还在于转化对象的选择标准难以同质化，因而不具有可比性；同时研究多为回顾性，存在偏倚。因此，选择转化治疗方案一方面要结合我国国情，考虑患者的经济及用药便利性，另一方面也需要进一步总结临床数据和经验，根据临床病理等特征来精准选择转化治疗方案，从而获得最佳手术转化率和避免不良反应。

3 初始转化治疗无应答后的处理

如上所述，各转化治疗方案 ORR 不一，均存在一定程度的治疗无应答。对于初始转化治疗无应答的处理，目前尚无定论。主要处理原则包括：（1）换用其他一线治疗方案或联合用药；（2）直接使用二线治疗方案；（3）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或系统治疗。上述处理原则均具有一定理论基础。如在仑伐替尼治疗晚期肝癌发生进展后，继续使用 ICI 联合仑伐替尼或者其他靶向药物仍然能够获得较好的抗肿瘤活性^[15-16]。ICI 联合仑伐替尼也比单纯使用仑伐替尼用于索拉非尼初治进展后的肝癌更加有效^[17-18]。“T+A”方案用于一线治疗失败的晚期 HCC 的二线或后线治疗仍然具有较高的 ORR（32%）^[19]。直接使用二线治疗方案则更加符合诊疗指南的原则。对于治疗后无应答而外科技术可切除的患者，直接手术切除避免了强化使用转化方案所导致的肝脏储备功能受损和肿瘤超进展等不良反应，防止错失手术时机；在术后继续使用辅助治疗以降低转移复发，或针对早期复发病灶进行系统治疗也具有一定临床实践基础。

4 转化治疗后的手术必要性和手术时机

转化治疗的初衷就是为了手术切除肿瘤，以

得到最大生存获益。然而,临床上确实有部分病例在经过转化后达到完全缓解 (complete response, CR)。这部分患者是否仍需要手术切除?原则上,这些患者仍应争取进行手术切除:(1)影像学上 CR 并不等于病理学 CR (pathological complete response, pCR),病理仍然是评判转化治疗后肿瘤坏死的金标准;(2)病理检查是多点取样,无法做到对肿瘤组织进行全部化验,基于肿瘤异质性的原因,即使 pCR 也无法保证瘤体中存在活性肿瘤细胞的可能性,且这极小部分肿瘤细胞在经过初始治疗后仍有活性,表明其具有耐药性,后续存在进展可能性;(3)转化治疗使用的药物在清除肿瘤细胞的同时,可能筛选出新的肿瘤抗原,从而导致通过免疫/靶向治疗激活的 T 细胞无法识别,从而增加肿瘤再次进展的可能;(4)及时外科手术切除可减少转化治疗周期,从而降低免疫/靶向治疗的耐药性、不良反应及经济负担。临床实践发现,对转化治疗有效的患者,往往 1~2 个周期即可看到明显效果,包括肿瘤标志物明显下降,影像学检查上肿瘤坏死、缩小明显;而延长转化治疗周期可能加重肝功能损伤,增加转化治疗后手术的并发症^[20]。因此,转化成功后应抓住时间窗,及时手术切除,避免延长用药周期。

5 术后是否继续接受原转化治疗方案达到辅助治疗效果

如前所述,接受转化治疗的肝癌多为中晚期,也是术后转移复发的高危群体。针对此类肝癌,除可采用常规手段,如预防性介入来降低肝癌转移复发风险^[21],是否仍需要继续采用原转化治疗方案以达到辅助治疗的目的?国内外针对肝癌术后辅助治疗存在争议^[22],且索拉非尼用于肝癌术后辅助治疗的临床研究失败^[23],但其他 TKI 类药物或 ICI 单用或联合用药进行肝癌术后辅助治疗的多项临床研究仍然正在开展中^[24],初步结果提示上述方案安全且具有生存获益^[25-26]。在 2022 年 ASCO 会议上,笔者报道了仑伐替尼用于 IIb/IIIa 期实施 R0 切除术后肝癌患者的多中心、单臂、前瞻性临床试验 (NCT04227808) 结果,1 年无复发生存 (recurrence-free survival, RFS) 率为 50.5%,中位 RFS 达 16.5 个月。最近,IMbrave050 研究在预设的中期分析中达到了主要研究终点^[27],与主动监测比较,“T+A”方案可以显著改善接受过手术切

除或者射频消融的 HCC 的 RFS。因此,笔者在临床实践中仍推荐继续使用原方案以达到杀灭残癌,预防转移复发的目的。

近几年来,肝癌治疗的格局发生天翻地覆的变化。以往针对晚期肝癌,往往是无药可用、捉襟见肘;而目前各种新药如雨后春笋般出现,海量临床试验如火如荼地开展。这既为晚期肝癌患者提供了多种选择,也为肝肿瘤医师带来了幸福的烦恼:如何选择最精准的治疗方案、在取得最佳临床治疗效果的同时避免不良反应是迫切需要探讨的问题。药物的发展也极大丰富了转化治疗的手段,同时也带来了新的问题和思考。靶向时代的转化治疗还有很多需要探索的临床课题,而解决上述问题必将为肝癌患者带来更多生的希望。

参考文献:

- [1] Sun HC, Zhou J, Wang Z, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition)[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(2): 227-252.
- [2] Xu B, Zhu XD, Shen YH, et al. Criteria for identifying potentially resectable patients with initially oncologically unresectable hepatocellular carcinoma before treatment with lenvatinib plus an anti-PD-1 antibody[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1016736.
- [3] 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]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(4): 367-388.
- [4] Zhu XD, Huang C, Shen YH, et al. Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(4): 320-329.
- [5] Yi Y, Sun BY, Weng JL, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 therapy represents a feasible conversion resection strategy for patients with initially unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1046584.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Ren ZG, Xu JM, Bai YX, et al. Sintilimab plus a beva-

- cizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990.
- [9] Kelley RK, Sangro B, Harris W, et al. Safety, efficacy, and pharmacodynamics of tremelimumab plus durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: randomized expansion of a phase I/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 2991-3001.
- [10] Qu WF, Ding ZB, Qu XD, et al. Conversion therapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma using a combination of toripalimab, lenvatinib plus TACE: real-world study[J]. *BJS Open*, 2022, 6(5): zrac114.
- [11] Chen S, Wu ZQ, Shi F, et al. Lenvatinib plus TACE with or without pembrolizumab for the treatment of initially unresectable hepatocellular carcinoma harbouring PD-L1 expression: a retrospective study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(8): 2115-2125.
- [12] Luo LH, Xiao YQ, Zhu GQ, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with PD-1 inhibitors and tyrosine kinase inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma: a tertiary medical center experience[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1004652.
- [13] 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*, 2022, Epub ahead of print.
- [14] Zhang JL, Zhang XH, Mu H, et al. Surgical conversion for initially unresectable locally advanced hepatocellular carcinoma using a triple combination of angiogenesis inhibitors, anti-PD-1 antibodies, and hepatic arterial infusion chemotherapy: a retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 729764.
- [15] Xie FC, Chen BW, Yang X, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors plus molecular targeted agents after the progression of lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1052937.
- [16] Zou JX, Huang PX, Ge NL, et al. Anti-PD-1 antibodies plus lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who progressed on lenvatinib: a retrospective cohort study of real-world patients[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(4): 1898-1906.
- [17] Lin PT, Teng W, Jeng WJ, et al. Combining immune checkpoint inhibitor with lenvatinib prolongs survival than lenvatinib alone in sorafenib-experienced hepatocellular carcinoma patients[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34(2): 213-219.
- [18] Lei J, Chen BW, Song MR, et al. TKI or TKI combined with PD-1 inhibitors as second-line treatment for HCC patients after sorafenib failure[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1026337.
- [19] Sinner F, Pinter M, Scheiner B, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma: retrospective multicenter experience[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23): 5966.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Zhu XD, Li KS, Sun HC. Adjuvant therapies after curative treatments for hepatocellular carcinoma: current status and prospects[J]. *Genes Dis*, 2020, 7(3): 359-369.
- [23] 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.
- [24] Su YY, Li CC, Lin YJ, et al. Adjuvant versus neoadjuvant immunotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical and immunologic perspectives[J]. *Semin Liver Dis*, 2021, 41(3): 263-276.
- [25] Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 208-218.
- [26] Xia YX, Tang WW, Qian XF, et al. Efficacy and safety of camrelizumab plus apatinib during the perioperative period in resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open label, phase II clinical trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(4): e004656.
- [27] Hack SP, Spahn J, Chen M, et al. IMbrave 050: a phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation[J]. *Future Oncol*, 2020, 16(15): 975-989.

(收稿日期 : 2023-01-30)