

2023 肝癌新辅助治疗中国专家共识（完整版）

摘要

肝细胞癌（简称肝癌）术后复发是影响患者治疗效果改善的主要因素，新辅助治疗是降低术后复发、延长患者生存的有效治疗措施，但目前肝癌新辅助治疗尚无公认的有效方案。近年来，随着以靶向、免疫检测点抑制剂为代表的系统抗肿瘤药物的进步，以及肝癌局部治疗方法的改进，这些治疗方案在肝癌新辅助治疗领域有了初步有效的探索。肝癌新辅助治疗中国专家共识协作组在中国研究型医院学会消化外科专业委员会和中国抗癌协会肝癌专业委员会的组织领导下，经过多次讨论和修订，制定了《肝癌新辅助治疗中国专家共识（2023 版）》，旨在结合中国肝癌诊疗特点，为术前肝癌治疗决策提供有针对性的指导性建议，同时进一步规范新辅助治疗的实施路径。

原发性肝癌是全球第六大常见癌症和第三大癌症死亡原因，2020 年全球新增原发性肝癌约 90 万例，新增原发性肝癌相关死亡约 83 万例。其中中国原发性肝癌新增病例约 41 万例（占比 45.3%），新增死亡约 39 万例（占比 47.1%），均居全球首位 [1]。肝细胞癌（简称肝癌）是原发性肝癌最常见的病理学类型，在我国约占原发性肝癌病例的 90% [2]。外科治疗是可切除肝癌患者的首选治疗方法。近年来肝癌患者肝切除术后 5 年总体生存率已提高至 60.0%，但肝癌术后复发率高，尤其是中国肝癌分期（China liver cancer staging, CNLC）IIb 和 IIIa 期的可切除肝癌患者，其术后 1 年复发率超过 55%，Ib

和Ⅱa 期的肝癌患者复发率达到了 32.4%和 45.7% [3]。降低术后复发风险、延长患者生存时间，是肝癌新辅助治疗的主要目标，但目前尚未形成公认的标准化治疗范式。为了进一步厘清新辅助治疗的概念，掌握治疗指征、明确手术时机、选择最佳药物治疗方案，南京医科大学第一附属医院从 2019 年起开展了一系列肝癌新辅助治疗的临床和基础研究 [4, 5, 6]，在此基础上，中国研究型医院学会消化外科专业委员会和中国抗癌协会肝癌专业委员会组织相关专家，于 2023 年 3 月启动了《肝癌新辅助治疗中国专家共识（2023 版）》的制定工作。本共识旨在结合中国肝癌诊疗特点，为术前新辅助治疗决策提供指导性建议，同时进一步规范新辅助治疗的实施路径。本共识中的循证医学证据等级评价参照了证据评价与推荐意见分级、制定和评价（grading of recommendations , assessment , development and evaluation ,GRADE)分级[7]和《牛津循证医学中心分级 2011 版》（表 1），专家推荐强度主要参照 GRADE 对推荐意见分级的指导原则 [8]，并结合 ASCO 指南的分级方案 [9]对推荐意见分级进行了部分修改。本文中将推荐意见分为 A（强推荐）、B（中等程度推荐）和 C（弱推荐）三个等级（表 2）。推荐强度 A 表示专家组对该推荐意见反映了最佳临床实践有很强的信心，并认为目标人群都应该采纳该推荐意见。推荐强度 B 表示专家组对该推荐意见反映了最佳临床实践有中等程度的信心，多数目标人群应采纳该推荐意见，执行过程中应考虑医患共同决策。推荐强度 C 表示专家组对该推荐意见反映

了最佳临床实践有一定的信心，应该有条件地应用于目标人群，强调根据患者的价值偏好进行医患共同决策。

表1 牛津循证医学中心 2011 版证据等级内容

(临床) 问题	步骤 1 (证据等级 1)	步骤 2 (证据等级 2)	步骤 3 (证据等级 3)	步骤 4 (证据等级 4)	步骤 5 (证据等级 5)
这个疾病有多普遍? (患病率)	当地的，当前的随机样本调查（或普查）	与当地情况相匹配的调查的系统综述	当地的，非随机样本调查	病例系列	N/A
诊断或监测实验是否准确? (诊断)	一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究的系统综述	一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究	非连续病例研究，或研究未能一致地应用参考标准	病例对照研究，或应用了差的或非独立的参考标准	基于机制的推理
若不给予这个治疗会发生什么? (预后)	起始队列研究的系统综述	起始队列研究	队列研究或随机研究的对照组	病例系列或病例对照研究，或低质量预后队列研究	N/A
这个治疗有用吗? (治疗效益)	随机试验或单臂随机对照试验的系统综述	随机试验或具有巨大效果的观察性研究	非随机对照队列/随访研究	病例系列，病例对照研究，或历史对照研究	基于机制的推理
这个治疗常见的伤害是什么? (治疗伤害)	随机试验的系统综述，针对你所提临床问题患者的n-of-1试验，具有巨大效果的观察性研究	单个随机试验或（特殊地）具有巨大效果的观察性研究	非随机对照队列/随访研究（上市后监测）提供，足够数量来排除常见的伤害（对长期伤害需要足够长的随访时间）	病例系列，病例对照研究，或历史对照研究	基于机制的推理
这个治疗少见的伤害是什么? (治疗伤害)	随机试验或 n-of-1 试验的系统综述	随机试验或（特殊地）具有巨大效果的观察性研究			
这个试验（早期发现）值得吗? (转归)	随机研究的系统综述	随机试验	非随机对照队列/随访研究	病例系列，病例对照研究，或历史对照研究	基于机制的推理

注：根据研究质量、精确度、间接性，各个研究间不一致，若绝对效应值小，证据等级会被调低；若效应值很大，等级会被上调；系统综述普遍地优于单项研究；N/A示不适用

表2 证据推荐强度的定义描述

推荐强度	定义描述
A (强烈推荐)	非常确信真实值接近估计值。基于：高质量研究证据支持净获益（如，利大于弊）；研究结果一致性好，没有或很少例外；对研究质量轻微或没有疑虑；和（或）获得专家组成员的同意。其他基于高质量证据，确信利明显大于弊（包括指南的文献回顾和分析中讨论的内容）也可支持强烈推荐
B (中等程度推荐)	对效应估计值有中等程度信心。基于：较好研究证据支持净获益（如，利大于弊）；研究结果一致，有轻微和/或少数例外；对研究质量轻微或少数疑虑；和（或）获得专家组成员的同意。其他基于中等质量证据且利大于弊（包括指南的文献回顾和分析中讨论的内容）也可形成中度推荐
C (弱推荐)	对效应估计值信心有限，该推荐为临床实践提供了目前最好的指导。基于：有限的研究证据支持净获益（如，利大于弊）；研究结果一致，但有重要的例外；研究质量有重要的疑虑；和（或）获得专家组成员的同意。其他基于有限的证据（包括指南的文献回顾和分析中讨论的内容）也可导致弱推荐

一、共识制定方法学

（一）文献检索

检索的外文数据库包括 PubMed、Web of Science，中文数据库包括中国知网、万方数据库。主要自由词和主题词包括肝癌、手术、新

辅助治疗，检索所有涉及术前新辅助联合手术治疗对肝癌治疗效果的原始研究，浏览参考文献目录并检索可能遗漏的研究。外文数据库检索公式为（“hepatocellular carcinoma” OR “HCC” OR “liver cancer” OR “primary liver carcinoma”）AND（“liver resection” OR “surgical resection” OR “hepatectomy” OR “resectable”）AND（“neoadjuvant” OR “perioperative” [Title] OR “preoperative” [Title]），中文检索公式为（“肝癌”+“原发性肝癌”+“肝细胞癌”）*（“肝切除”+“手术”）*（“新辅助”）。最后检索时间为2023年8月。

（二）文献入选标准

（1）文献类型为系统评价或 Meta 分析、随机对照研究、非随机对照研究、队列研究、登记数据库回顾性分析、高质量随机对照试验会议摘要；（2）研究人群是诊断明确且初始可切除的肝细胞癌病例；（3）新辅助治疗方案包括经动脉化疗栓塞（transarterial chemoembolization, TACE）、肝动脉置管持续化疗灌注（hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC）、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等，并有单纯手术组作为对照组；未设立对照的高质量的单臂新辅助治疗临床试验也被纳入；（4）研究终点定义明确，包括但不限于病理学终点、影像学肿瘤评估终点、生存结局等。语言为中文和英文。

(三) 质量控制

所有检索工作由两名研究者独立完成。汇总数据后，对存在分歧的文章进行讨论，必要时会与文章作者联系讨论。另外，咨询肝脏外科、介入科、肿瘤内科、放疗科、影像科、病理科等相关领域的专家，就不同专家提出的意见进行讨论并总结归纳。

二、肝癌新辅助治疗的概念、适用人群、治疗周期

肝癌新辅助治疗指对于技术上可切除（可达到 R0 切除、余肝体积足够）、Child-Pugh A 级和部分 B 级，同时伴有高危复发因素的肝癌患者，在术前先予以系统治疗和（或）局部治疗（介入或放疗等治疗），其目的是通过术前提前干预，缩小肿瘤，提高 R0 切除率，并消灭亚临床病灶及远处转移灶，从而减少局部复发和全身转移的风险。同时，测试抗肿瘤方案的敏感性，为术后辅助治疗方案选定提供必要的信息。

推荐意见 1：肝癌新辅助治疗指对术前有高危复发因素的初始可切除肝癌患者（预计可达到 R0 切除、余肝体积足够、Child-Pugh A 级和部分 B 级）采取的系统治疗和（或）局部治疗措施，以实现降低复发和转移风险、提高生存的目的（证据等级 2，推荐强度 A）。

新辅助治疗以降低复发和转移的风险、提高患者生存为主要目标。目前仍缺乏高级别循证医学证据验证肝癌新辅助治疗的效果，结合《原发性肝癌诊疗指南》[10]的推荐意见，对于 CNLC Ib~IIa 期初始可行根治性切除且余肝体积足够，同时存在术后复发危险因素的患

者，经多学科诊疗（multidisciplinary therapy，MDT）团队共同讨论确认高危复发后，建议加入新辅助治疗临床试验。CNLC I b、II a 期术后复发危险因素主要依据术前影像学特征（肿瘤包膜不完整和肿瘤紧邻血管等），并参照甲胎蛋白[11, 12]和异常凝血酶原水平[13]；还可结合乙肝病毒载量、终末期肝病模型评分及术前影像学特征构建术后复发预测模型[11, 14]。可切除的 CNLC II b、III a 期患者术后 1 年复发率超过 55% [3]，亦是新辅助治疗的目标人群，建议加入新辅助治疗临床试验或经 MDT 团队共同讨论后进行新辅助治疗。另外，需要强调的是目前没有证据认为 I a 期患者可以从新辅助治疗中获益，并且还可能因新辅助治疗的毒副作用和延长的手术时间，导致患者失去手术机会，因此，不建议 I a 期患者行新辅助治疗。

推荐意见 2：肝癌新辅助治疗的目标人群包括：（1）伴复发危险因素的可切除 CNLC I b~II a 患者，术前复发危险因素包括肿瘤包膜不完整、肿瘤紧邻血管、甲胎蛋白 $>400\text{ }\mu\text{g/L}$ ，或基于术前影像组学模型定义的高复发人群，建议上述患者加入新辅助临床试验；（2）对于可切除的 CNLC II b、III a 期患者，建议加入新辅助临床试验或经 MDT 团队共同讨论后行新辅助治疗（证据等级 2，推荐强度 A）。

目前公认肝癌的临床诊断主要依据影像学检查结合血清学检查（非侵入性诊断标准）。但近年来美国肝病学会开始鼓励接受新辅助治疗的患者在开始治疗前进行肝脏穿刺活检，可获得肿瘤和肝脏的病理相关信息，包括肿瘤组织学类型、分化程度、肿瘤包膜形成、淋巴细胞及

其细胞亚型浸润程度、淋巴结三级结构形成类型及程度，以及肝炎和肝硬化分级分期等病理生物学信息，并可比较新辅助治疗前后的组织病理学和分子生物学层面的变化 [15]。分子病理学分析可评估克隆起源、基因变异、药物靶点和生物学行为，并用于预测患者的预后等。但由于肝脏穿刺活检获得的标本存在一定局限性，且可能导致肝癌播散和出血，因此在决定是否进行穿刺活检时，需要综合考虑各种因素，并确保患者充分知情同意。

推荐意见 3：对于接受新辅助治疗的患者，可考虑在治疗前行肝脏穿刺活检，以在术前大致了解患者的肝癌局部免疫微环境状况，为临床设计新辅助治疗方案和评估可能的治疗反应提供必要的病理学参考依据（证据等级 3，推荐强度 C）。

在新辅助治疗的过程中，患者可能会因病情进展或治疗后出现严重的不良反应而丧失手术机会。因此，对于术前新辅助治疗周期的把握至关重要，应确保在有限的时间范围内达到治疗目标，以降低新辅助治疗的失败率。肝癌新辅助治疗的周期一般推荐为 6~12 周（最长不超过 16 周），以争取在治疗目的达到后尽快手术（无论病灶缩小与否）。

治疗方案可根据患者一般情况及肝功能储备能力进行个体化选择，原则上应采取对肝功能影响较小的治疗手段，以不影响后续的手术治疗。在肝癌新辅助治疗中使用小分子酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）不会增加术后并发症的发生率 [16, 17]。有研究者建议术前停用 TKI 1 周以上，再行手术治疗 [18]。对于含免疫检查

点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）的接受新辅助治疗方案的患者，建议在末次用药 4 周以上再行手术治疗 [19, 20]。使用 ICI 的肝癌患者，需在手术前进行转氨酶等肝功能指标的检测，必要时可行肝脏穿刺活检，以评估是否存在免疫性肝炎，因为免疫性肝炎可能增加围手术期死亡的风险 [21]。根据肠癌肝转移行肝切除的经验，贝伐珠单抗需在手术前停药 6 周以上 [22]，新辅助治疗期间应谨慎使用。有研究表明，TACE 结束 4 周后行手术治疗，对围手术期并发症发生率和病死率无显著影响 [23, 24]。此外，门静脉主干癌栓放疗结束 4 周后再进行肝切除术，可最大程度地降低术中出血、术后肝功能衰竭等并发症的发生率 [25]。

推荐意见 4 :肝癌新辅助治疗治疗周期为 6~12 周 ,最长不超过 16 周。无论病灶是否缩小，达到治疗目的后应尽快手术。手术前停用小分子 TKI 1 周，推荐停用 ICI 4 周，推荐手术距末次 TACE 或放疗的时间为 4 周（证据等级 2，推荐强度 B）。

三、MDT 团队在肝癌新辅助治疗中的必要性

肝癌具有高度异质性特征，其治疗方案的选择较为复杂。MDT 模式是由多个相关学科专业人员共同讨论后作出诊断并制定治疗方案，以期取得最佳疗效的一种诊疗模式 [26]。在肝癌新辅助治疗过程中，实施 MDT 非常必要。MDT 讨论能为肝癌患者提供个体化、综合性的诊疗服务，进而改善治疗效果 [27, 28]。肝癌新辅助治疗的 MDT 讨论建议由肝脏外科医师主导组织，肿瘤科、介入科、影像科、放疗科、

肝病科、病理科等科室医师参与。MDT 团队的组成人员应相对固定。MDT 讨论应对患者是否能从新辅助治疗中获益进行充分的评估。在有条件的医疗单位,MDT 团队应对患者能否参与肝癌新辅助治疗的相关临床试验进行评估。在新辅助治疗的过程中,采用何种具体治疗方案、确定治疗后进行手术的时机、处理治疗相关不良反应等均需要多学科之间的反复讨论和充分沟通 [29] 。

推荐意见 5 :MDT 团队在肝癌患者新辅助治疗中是必要的,讨论建议由肝脏外科医师主导,肿瘤科、介入科、影像科、放疗科、肝病科、病理科等科室医师参与,综合评估患者能否从新辅助治疗中获益,并依据个体化的原则为患者选择适合的新辅助治疗方案(证据等级 2,推荐强度 A)。

四、肝癌新辅助治疗方法

(一) 介入治疗

TACE 治疗是肝癌新辅助治疗的最早探索方向。2009 年,Zhou 等 [30] 报告的一项前瞻性研究纳入了 108 例肿瘤最大径 ≥ 5 cm 的可切除肝癌患者,随机分至术前 TACE 组和术前未治疗组,研究结果表明,TACE 治疗未能降低术后复发率,亦未能改善术后患者生存,同时术前 TACE 治疗对肝功能的影响也是不可忽视的。2016 年,Zhang 等 [31] 报告的一项前瞻性非随机对照研究结果显示,术前 TACE 治疗能改善可切除的肝癌合并门静脉癌栓患者(尤其是 I 型和 II 型门静脉癌栓患者)的生存,但仍需前瞻性随机对照研究结果予以证实。

2023 年 Zhu 等 [32] 发表的一项全国多中心真实世界研究 (CHANCE001) 结果表明 , 与 TACE 治疗相比 , TACE 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂及靶向药物在中晚期肝癌患者的无进展生存 (progression free survival , PFS) 、 总体生存 (overall survival , OS) 和客观缓解率 (objective response rate , ORR) 方面均有显著优势 联合治疗组的中位 PFS 时间为 9 .5 个月 , 中位 OS 时间为 19 .2 个月 , ORR 为 60.1%。Guo 等 [33] 开展的一项前瞻性单臂二期临床研究 , 探讨 TACE 联合 PD-1 抑制剂对超过米兰标准的巴塞罗那临床肝癌 (Barcelona Clinic Liver Cancer , BCLC) 分期 A、B 期肝癌患者的疗效 , 入选人群中包括部分初始不可切除的患者 , 其 ORR 达 62% , 完全病理学缓解 (complete pathological response , CPR) 率为 14% , 初步结果提示 , TACE 联合 PD-1 抑制剂在改善 ORR 和 CPR 率方面存在潜在优势 , 但 TACE 联合靶免治疗是否可降低可切除肝癌的术后复发率、改善高危患者预后 , 仍需高证据级别 的临床试验来进一步验证。此外 , 如何规范地使用 TACE 治疗 , 以及如何将 TACE 治疗与其他治疗方法联合应用 , 均是今后重要的研究方向 , 也具有潜在的应用前景。但由于目前证据级别 有限 , 仍需更多的临床试验结果来进一步明确其疗效和安全性。

推荐意见 6 : 不推荐单纯 TACE 治疗作为肝癌新辅助治疗方案 , 建议 TACE 与靶向和 (或) 免疫联合治疗作为新辅助治疗的可选方案 (证据等级 2 , 推荐强度 B) 。

HAIC 治疗可使可切除肝癌患者获得更多生存获益和更低的复发率。2023 年,郭荣平教授团队以会议论文形式报告了 HAIC 治疗超米兰标准的 BCLC 分期 A、B 期肝癌的效果 [34] ;结果表明,HAIC 治疗提高了 PFS 和 OS ,但未提高 RFS。另一项回顾性研究比较了可切除 BCLC 分期 B、C 期肝癌患者接受门静脉灌注化疗或 HAIC 治疗的效果,发现 HAIC 组的无事件生存时间优于辅助门静脉灌注化疗组 [35] 。但 HAIC 治疗的最佳获益人群,以及灌注药物的种类、剂量、疗程及与系统治疗联用等问题仍有待更多的临床试验来进一步明确。

推荐意见 7 : 将 HAIC 治疗用于肝癌新辅助治疗可降低术后复发率,改善患者预后 (证据等级 3 , 推荐强度 B) 。

(二) 放疗

放疗在可切除肝癌的相关研究中也取得重要进展。2019 年,一项多中心随机对照研究比较了新辅助三维适形放疗与单纯肝切除术治疗伴门静脉癌栓的肝癌患者的生存结局;结果表明,与单独手术组相比,放疗可降低肝癌相关病死率和复发率 [36] 。2022 年,一项单臂二期临床试验纳入了 38 例中央型肝癌患者,患者术前均接受了调强放疗,其 1、3、5 年的 OS 率分别为 94.6%、75.4%、69.1% , 1、3、5 年的无瘤生存率分别为 70.3%、54.1%、41.0% [37] ,放疗相关的 3 级不良反应发生率仅为 7.9% ,提示术前强调放疗对于中央型肝癌患者安全有效。

推荐意见 8：新辅助精准放疗可降低伴门静脉癌栓的肝癌患者术后复发率，并提高生存率（证据等级 2，推荐强度 B）；新辅助调强放疗可改善中央型肝癌患者的预后（证据等级 3，推荐强度 C）

（三）靶向和免疫治疗

目前，肝癌的靶向治疗药物主要包括 TKI（索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼、瑞戈非尼和阿帕替尼等）和抗血管内皮生长因子抗体（贝伐珠单抗及其类似物），但尚无单独靶向新辅助治疗的相关研究报告。近年来，ICI 在晚期肝癌治疗方面取得突破性进展，为可切除肝癌患者的新辅助治疗提供了新的治疗方案 [38, 39]。2022 年，3 项以 ICI 为核心的肝癌新辅助治疗的临床试验研究结果正式发布，为可切除肝癌患者带来新的治疗选择。

PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼新辅助临床试验的病理学检查结果提示，5.9% 的患者达到 CPR 和 17.6% 的患者达到主要病理学缓解（major pathological response, MPR）（坏死率 $\geq$ 90%），患者 1 年 RFS 率为 53.85%，CPR 患者 RFS 率高于非 CPR 患者，单病灶患者 RFS 率高于多病灶患者 [4]。PD-1 抑制剂西米普利单抗新辅助治疗临床研究结果显示，35% 的患者肿瘤坏死率为 50% 及以上，65% 的患者肿瘤坏死率在 30% 以下 [40]。PD-1 抑制剂纳武利尤单抗随机对照临床试验中，共筛选 30 例患者，其中 27 例患者被随机分成两组：纳武利尤单抗单药治疗组 13 例，纳武利尤单抗联合伊匹木

单抗治疗组 14 例 [19] ；在完成完整治疗的 25 例患者中，前者的中位 PFS 时间为 9.4 个月，后者为 19.53 个月。

在 3 项探索性免疫药物新辅助治疗的临床研究均取得了令人满意结果的基础上，王学浩院士团队在卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼单臂研究的基础上，从前瞻性肝癌专病队列中选择同期收治的 129 例 CNLC IIb、IIIa 期肝癌直接手术切除患者作为常规对照组，分析肝癌免疫新辅助治疗的有效性和安全性。两组患者基线资料均衡，新辅助组患者的 1 年复发率为 42.9%，常规对照组的 1 年复发率则高达 64.0%（ $P<0.05$ ），但两组手术安全性无明显差异 [41]。

Zhao 等 [42] 对包括以上 3 项已发表临床试验的 9 项肝癌免疫新辅助临床研究进行综合分析，发现新辅助治疗组 CPR 率为 12.9%（95%CI：6.7%~19.1%），MPR 率为 27.3%（95%CI：15.1%~39.4%），提示新辅助免疫治疗与更好的临床预后之间存在相关性（CPR：OR=0.17， $P<0.01$ ；MPR：OR=0.38， $P=0.001$ ）。尽管在亚组分析中并未发现具有明显优势的特定 ICI 治疗方案，但可切除肝癌患者对新辅助 ICI 治疗具有良好的耐受性，且在组织病理学层面显示治疗结果显著。

推荐意见 9：新辅助免疫治疗可改善肝癌患者的预后，提高 CPR 率，推荐符合标准的肝癌患者加入新辅助免疫治疗的临床试验（证据等级 2，推荐强度 B）。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/206232125142010032>