肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识

中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤分会,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 消化道肿瘤多学科协作组

1 制定共识的意义

1.1 背景 肝细胞癌 (简称肝癌) 复发率高、可切除率低, 新辅助及转化治疗是解决这些难题的重要途径。

肝切除术是肝癌最主要的根治性手段。早期肝癌患者[主要是中国肝癌分期(China clinic liver cancer staging, CNLC) I a 期、I b 期和部分Ⅱ a 期]适合手术切除、局部消融、肝移植等根治性治疗手段,中位生存期可超过5年[□]。然而,肝癌术后短期复发率较高,5年复发转移率高达70%,多数患者术后生存不理想^{□,2]}。中国约64%的肝癌患者初诊时已至CNLC Ⅱ期和Ⅲ期

[巴塞罗那肝癌临床分期(Barcelona clinic liver cancer staging,BCLC)B期和C期],绝大多数已不宜首选手术切除 $^{[1,3,4]}$ 。对于这部分中晚期患者,经新辅助治疗或转化治疗后行手术切除可能获得更好的疗效 $^{[1,5,7]}$ 。一项10 966 例原发性肝癌患者外科治疗分析结果显示,部分 1 b~ 1 B a 期患者仍可从手术切除中获益,但 5 年复发率高达 1 80% $^{[8]}$ (表 1)。因此,如何降低肝癌术后复发率、提高根治性切除率是改善预后的关键。围绕上述难题,肝癌新辅助治疗和转化治疗应运而生,成为延长无瘤生存期和创造手术机会的重要途径。

表 1 原发性肝癌 10 966 例外科治疗分析 不同分期肝细胞癌患者首次接受肝切除后的总生存与肿瘤复发情况 ^[8]

分期和标准	例数	总生存					肿瘤复发				
		中位时间 (月)	1 年生存 率 (%)	3 年生存 率 (%)	5 年生存 率 (%)	10年生存 率 (%)	中位时间 (月)	1年复发 率(%)	2年复发 率(%)	3年复发 率(%)	5年复发 率(%)
I a~Ⅲa 期	2549	82.3	88.1	71.9	60.0	41.0	37.0	31.0	42.9	49.3	60.3
Ia期	1175	_	96.5	87.5	77.2	55.9	67.2	15.0	27.7	34.1	45.9
Ib期	635	79.4	88.2	73.5	62.5	37.0	34.1	32.4	43.7	51.8	63.4
Ⅱa期	205	43.5	89.8	56.0	40.8	27.2	15.7	45.7	59.8	65.5	84.3
Ⅱь期	119	38.0	83.6	55.3	37.4	23.2	10.0	55.9	67.7	74.0	80.1
Ⅲa期	415	21.9	65.1	38.2	23.8	16.0	7.9	59.9	69.8	73.8	80.2
Ⅲb期	43	8.7	34.1	15.8	0	0	3.9	77.1	77.1	82.8	_
合计	2592	79.4	87.2	71.0	59.1	40.4	36.1	31.8	43.5	49.9	60.7

1.2 新辅助及转化治疗在肝癌领域仍存在待统一的问题 新辅助治疗和转化治疗在结直肠癌治疗中已被广泛应用,但在肝癌领域仍存在许多亟待解决的临床和科学问题 [9-11]。目前,两者在概念和治疗方式上尚未被明确界定,临床中对于新辅助及转化治疗的患者人群划分尚存在争议。治疗目标不同导致治疗方式选择、疗程长短和评估标准等也存在不同 [12]。研究者已在肝癌新辅助及转化治疗领域开展了初步探索,但高级别研究证据仍然有限,尚未形成公认的标准化模式 [2]。

1.3 制定本共识的主要目的及意义 2021年6月,《肝癌转化治疗中国专家共识 (2021版)》的发布对转化治疗的策略和实施过程进行了重点阐述,为转化治疗的临床实践奠定了基础。为了进一步厘清新辅助及转化治疗的概念,明确不同患者人群的治疗目标,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院消化道肿瘤多学科协作组于 2021年7月启动《肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识 (2021版)》制定工作,旨在结合国内肝癌诊疗特点,为术前治疗决策提供指导性建议,进一步规

范新辅助及转化治疗的实施路径和方式。

2 新辅助及转化治疗的定义及目标

肝癌术前治疗按其目标可分为可切除肝癌的新辅助治疗和不可切除肝癌的转化治疗。两者以是否可实现R0切除为分界线,在患者人群、治疗目的及实施方案上存在区别。

2.1 新辅助治疗 新辅助治疗是指对于技术上可切除 [R0 切除、剩余肝脏体积(future liver remnant, FLR)足够]、具有高危复发因素的肝癌患者,在术前先进行系统治疗或局部治疗等以缩小肿瘤,尽早消灭不可见微小病灶或增加手术切缘,从而降低术后复发率 [12]。

目前肝癌新辅助治疗高级别证据有限,原则上CNLC Ia期、Ib期和部分IIa期不建议在临床实践中直接进行新辅助治疗。若患者经多学科诊疗(multidisciplinary team,MDT)团队共同讨论后,明确存在高危复发因素需进行新辅助治疗,则建议通过伦理审查

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-12M-1-066)

通信作者: 蔡建强, E-mail: caijianqiang@cicams.ac.cn

后于临床试验 (clinical trial) 中开展。对于 CNLC IIb 期、 IIIa 期技术上可切除患者是否直接进行手术争议较大, 目前推荐新辅助治疗后进行手术治疗,以减少术后复发。

2.2 转化治疗 肝癌不可切除的原因指不能实施安全的 手术切除,包括肝功能无法耐受、FLR 不足;或无法保障切缘阴性、病灶无残留(即实现 R0 切除)。

转化治疗是指对于评估为不可切除的肝癌患者经干预手段转化为可切除,包括将 FLR 不足等外科学意义上的不可切除转化为可切除,也包括将 R1、R2 切除转化为 R0 切除。

根据《肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)》, 转化治疗领域已有相关证据支持及经验累积,在临床实 践中可综合患者情况进行转化治疗。

3 新辅助治疗策略

3.1 新辅助治疗患者人群 新辅助治疗以降低复发为目标导向。结合中国指南及具体国情,对于初始可行根治性切除(包括 CNLC I a~ III a 期/BCLC A 期或超出BCLC 标准但可切除),同时存在术后高危复发因素的患者,在手术前均可考虑行新辅助治疗。由于目前肝癌新辅助治疗高级别证据有限,CNLC I a 期、 I b 期和部分 II a 期可直接实现 R0 切除的患者不建议在临床实践中进行新辅助治疗。若综合考虑患者情况后(明确术后高危复发因素、无法保证 R0 切除)可行新辅助治疗,建议通过伦理审查后于临床试验中开展。CNLC II b 期、III a 期技术可切除的患者因存在明确高危复发因素,建议新辅助治疗后进行手术治疗,以达到减少术后复发的目的。

明确的肝癌高危复发因素包括:肉眼癌栓、微血管侵犯(microvascular invasion,MVI)、多个肿瘤、卫星结节、淋巴结转移等^[13]。随着 CNLC 的增加,手术切除后复发转移的风险升高^[2]。术前应综合多种检测手段对术后复发风险进行评估。对于具有高危复发因素的患者,新辅助治疗通过控制隐匿性的肿瘤播散病灶及保证足够的切缘来改善患者预后。

3.2 新辅助治疗周期 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肝脏毒性或其他严重的毒副作用等手术禁忌证而错失手术机会^[2]。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达到治疗目标,控制新辅助治疗的"失败率"。

新辅助治疗的周期一般推荐为 1.5~3 个月(最长不超过 4 个月),争取达到治疗目的后尽快手术(无论病灶缩小与否)^[2,14]。治疗方案可根据病变位置和患者一般情况以及肝功能储备进行个体化选择,原则上应采取安全的治疗手段,不影响即将进行的手术。

3.3 新辅助治疗方法

3.3.1 介入治疗

(1) 经导管动脉栓塞化疗 (transcatheter arterial

chemoembolization,TACE): 多项研究显示,对于可切除肝癌,术前TACE并不能改善患者生存^[15-17]。Qi等^[18]的荟萃分析汇总了32项随机和非随机研究,结果显示术前TACE并未改善无疾病生存期(disease free survival,DFS)或总生存时间(overall survival,OS)。亚组分析表明,新辅助TACE术后切除的效果与TACE应答有关。

(2) 肝 动 脉 灌 注 化 疗(hepatic artery infusion chemotherapy,HAIC): 基于 FOLFOX 方案的 HAIC 治疗摒弃栓塞剂,产生的炎症反应较小,在新辅助治疗领域已有一定进展^[19]。

中国一项Ⅲ期临床研究证实: HAIC 新辅助治疗超 米兰标准的 BCLC A/B 期肝癌,病理学完全缓解率达到 10.1%,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 63.6%(mRECIST 标准)。与直接手术切除组(n=100)相比,新辅助 HAIC 治疗组(n=99)总生存率、无进展生 存期(progress free survival, PFS)显著改善(3 年总生存率: 63.5% 比 46.3%, P=0.016; 中位 PFS:14.1 个月比 8.9 个 月,P=0.017),术后无复发生存期(relapse free survival, RFS)差异无统计学意义 [20](证据级别:2A)。

另一项回顾性研究显示,新辅助 HAIC 降低了高危肝细胞癌患者的复发风险,并提高了生存率。与对照组相比,新辅助 HAIC 治疗 1 年、3 年和 5 年无疾病生存率(100%、78.6%、78.6% 比 65.8%、33.7%、26.6%,P=0.003)和总生存率(100%、100%、100%比 91.7%、77.8%、55.3%,P=0.037)显著改善 [21](证据级别: 2B)。

3.3.2 放射治疗 中国一项随机对照研究,患者随机分配至新辅助放射治疗组(新辅助放射治疗后行肝切除术) (n=82) 或单纯肝切除术组(n=82)。结果显示:对于可切除伴门静脉癌栓的患者,术前接受三维适形放射治疗可改善术后生存。新辅助放射治疗组中,17 例患者(20.7%)出现部分缓解,6、12、18 和24 个月的总生存率分别为89.0%、75.2%、43.9%和27.4%,而直接手术组为81.7%、43.1%、16.7%和9.4%(P<0.001)。新辅助放射治疗组6、12、18 和24 个月无疾病生存率为56.9%、33.0%、20.3%和13.3%,单纯肝切除术组为42.1%、14.9%、5.0%和3.3%(P<0.001) [22] (证据级别: 2A)。

中国一项回顾性分析研究,纳入 11 920 例确诊患者(其中 134 例患者接受新辅助放射治疗)。新辅助放疗组与单纯手术组调整后 5 年总生存率分别为 65.3% 和 46.6%。调整后 Cox 比例风险回归分析中,新辅助放疗与 OS 获益显著相关(HR=0.549,95%CI 0.327~0.921,P=0.023)。亚组分析显示,年龄较轻(<65 岁)、 N_0 状态、甲胎蛋白阳性患者获益更佳 $[^{23}]$ (证据级别:2B)。

中国另一项可切除肝癌患者的回顾性研究显示,新辅助放射治疗与肝癌患者的长期生存改善相关 [24](证据级别: 2B)。

3.3.3 系统治疗 系统治疗手段的日趋丰富为肝癌新辅助治疗提供了新的思路。已有系统治疗用于新辅助治疗研究的初步结果出炉,但这些治疗方案的术后获益尚需大规模临床研究的进一步验证(表 2)。

研究方案 研究设计 例数 治疗周期 研究结果 阿帕替尼 + 卡瑞利珠单抗 [25] Ⅱ期 20 例 6周 MPR 为 29.4%, pCR 为 5.9% 卡博替尼 + 纳武利尤单抗 [26] I期 15 例 8周 12 例接受 R0 切除, 5 例 (41.7%) 出现 MPR 或 pCR 3例(20%)出现 MPR 特瑞普利单抗 + 仑伐替尼[27] I b/ II期 16 例 21~28 d ORR 为 20%; 5 例可病理评估患者中有 伊匹木单抗+纳武利尤单抗[28] Ib期 7例 6周 3 例(60%)观察到病理缓解 病理缓解率为 30% (8/27), MPR 为 11% 伊匹木单抗+纳武利尤单抗[29] Ⅱ期 30 例 6周 (3/27), pCR 为 19% (5/27)

表 2 新辅助系统治疗研究证据(证据级别:3)

注: MPR 为主要病理缓解率; pCR 为病理完全缓解率; ORR 为客观缓解率。

3.4 共识推荐 现阶段高级别新辅助治疗研究证据仍然有限。此外,并非所有患者均能够从新辅助治疗中获益^[2]。原则上早期肝癌临床上不建议直接进行新辅助治疗。需经过 MDT 团队充分评估,预测患者术后复发转移的风险,筛选新辅助治疗获益人群^[2]。在以降低复发为目标进行新辅助治疗时,应严格限制治疗周期,选择相对安全、对手术影响较小的治疗方案。

4 转化治疗策略

转化治疗的目标是消除肝癌不可切除因素,达到能够安全施行 R0 切除的手术标准。

具体而言,转化治疗的特点即采用积极的治疗方案, 将危险的手术转化为安全的手术、将不可切除的手术转 化为可根治性切除的手术。

转化治疗的周期可相对于新辅助治疗延长,以达到 上述标准为目的,治疗时间不受严格限制。若患者无法 耐受治疗或判断无法转为根治性切除,则综合考量后进 一步调整治疗方案。

4.1 针对 FLR 不足的转化治疗

4.1.1 针对 FLR 不足的转化治疗患者人群 针对 FLR 不足的转化治疗是从外科学意义上消除不可切除 因素,目标人群为根治性手术后 FLR 不足的 CNLC I a~ IIIb 期患者。

目前,国内外各中心对于安全切除所需的肝储备功能的判定标准基本相同,即肝功能正常者 [Child-Pugh A 级,吲哚菁绿 15 min 滞留率 (retention rate of indocyanine green at 15 min, ICG-R15) <10%], 无 肝硬化患者需 FLR/标准肝体积 (standard liver volume, SLV) >20%~30%;伴有慢性肝病或肝实质损伤患者(包括肝硬化、重度脂肪肝和化学药物治疗相关肝损伤),需 FLR/SLV>40%; 肝功能损害者,则需保留更多的FLR(如 ICG-R15=10%~20%,慢性肝病和肝硬化患者需 FLR/SLV>50%) [1.4]。对于上述标准,不达标者即为FLR 不足。

考虑到增加 FLR 治疗策略的禁忌证或并发症,应严格限制于以下患者人群:年龄 <65 岁,肝功能正常(Child-Pugh A 级, ICG-R15<10%), FLR 不足(正常肝脏者,FLR/SLV<30%;伴有慢性肝病和肝损伤者,FLR/SLV<40%),一般状态良好,手术耐受力良好,

无严重肝硬化, 无严重脂肪肝, 无严重门静脉高压症[1]。

4.1.2 针对 FLR 不足的转化治疗目标 肿瘤切除后 FLR 不足,术后发生肝衰竭风险极大 [30]。针对 FLR 不足的转化治疗应达到的治疗目标为:通过特定手段促进 肝脏体积快速增生,由 FLR 不足转变为 FLR 足够,满足肝切除术的要求后,将不可切除的肝癌转化为可安全切除,即将危险的手术转化为安全的手术。

目前针对 FLR 不足的治疗方法包括:门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)或门静脉结扎(portal vein ligation, PVL)的二步肝切除术、PVE 联合 TACE或肝静脉栓塞(hepatic vein embolization, HVE)的二步肝切除术、联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy,ALPPS)^[4]。此外,部分患者 FLR 不足是由于肿瘤巨大,行一期根治性切除对剩余肝脏功能影响大(如损伤血管或胆管可能)^[4]。这部分患者可采用非手术治疗(局部治疗、系统治疗+局部治疗等)达到缩小肿瘤的目的,减少切除范围,保障 FLR(详见本共识 4.2 针对无法达到 R0 切除的转化治疗)。

具体治疗策略的选择及围手术期管理可参见《肝癌转化治疗中国专家共识(2021版)》。需要根据肿瘤类型、局部进展情况、肝实质的病理学状况、肝功能储备、全身手术耐受程度等相应地选择合适的治疗方式。

4.2 针对无法达到 R0 切除的转化治疗

4.2.1 针对无法达到 R0 切除的转化治疗患者人群目标人群为因肿瘤负荷初始无法实现 R0 切除的患者。从现有的证据看,无法达到 R0 切除的肝癌切除后疗效未显著超过非手术治疗^[7,31-33]。对于这部分因肿瘤体积过大、主要血管侵犯等无法实现 R0 切除的患者,可通过转化治疗创造 R0 切除的手术机会,进一步提高远期疗效^[32,34]。

4.2.2 针对无法达到 R0 切除的转化治疗目标 总体目标是争取肿瘤缩小和降期(包括原发灶缩小或数目减少、门静脉癌栓或转移灶消失),从而获得根治性切除的机会^[35,36]。

转化治疗后达到的可切除标准为: 肿瘤缩小或降期, 大血管癌栓坏死,或评价为完全/部分缓解,或疾病稳 定持续 3~4 个月(mRECIST 标准)^[1]。针对不同情况, 具体阐述如下:

- (1) 肝内病灶情况: 对于因肿瘤巨大或数目较多,手术风险大、存在技术难度而不可切除的患者,成功转化的条件是根据 mRECIST 标准出现应答,病灶范围缩小(包括原发灶缩小/坏死或数目减少),可保证手术切缘,手术难度降低;对于伴有血管侵犯而无法实现R0 切除的患者,成功转化的条件是达到癌栓坏死或退缩,大血管癌栓坏死,肿瘤实现降期(如 CNLC Ⅲa 期 → Ⅱb 期)。
- (2) 肝外转移情况:对于伴有肝外(主要为肺)转移灶的患者(CNLC Ⅲb 期),成功转化的条件是清除转移灶,降期转化行肝内肿瘤病灶手术切除。

目前,转化治疗领域已有多项探索,治疗方案包括局部治疗^[37-42]、系统治疗^[43-45]、联合治疗^[46-50]等。在缺少强效系统治疗的年代,TACE 是转化治疗的主要 手段^[1]。载 药 微 球(drug-eluting beads,DEB)-

TACE 采用新的栓塞材料,与传统 TACE 相比,能够长时间维持局部浓度,降低不良反应的发生率。中国一项队列研究显示,32 例不可切除 HCC 患者经 DEB-TACE 治疗后,降期成功率为 59.4%;后续经根治性治疗(手术、消融)后,完全缓解率达 81.3%。DEB-TACE 成功降期与患者生存获益相关 [51]。此外,已有多项研究证实 HAIC、选择性体内放射治疗(selective internal radiation therapy,SIRT)及放射治疗在转化治疗中的作用 [1]。系统治疗(包括靶向药物和免疫治疗)的飞速发展为转化治疗提供了新的思路。系统治疗+局部治疗在转化治疗中的应用已有多项研究证据(表 3)。建议遵循现行治疗规范采用循序渐进的治疗策略,兼顾治疗强度和治疗的安全性。具体治疗方法的选择及转化后手术切除的时机讨论可参见《肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版)》[1]。

表 3 系统治疗 + 局部治疗在转化治疗中的研究证据

研究	治疗方案	例数	研究结果
Sun 等 ^[43] ASCO 2020(樊嘉团队)	TKI: 仑伐替尼 PD-1 抗体: 卡瑞利珠单抗 / 纳武利尤单抗 / 帕博利珠单 抗 / 信迪利单抗 / 特瑞普利单抗	59 例	转化后手术切除率: 10.2%
Sun 等 ^[44] ASCO 2020(樊嘉团队)	TKI: 仑伐替尼/阿帕替尼 PD-1 抗体: 帕博利珠单抗/信迪利单抗/卡瑞利珠单抗/ 纳武利尤单抗	60 例	转化率: 18.3%
Zhang 等 ^[45] ESMO Asia 2020(卢实春团队)	TKI: 仑伐替尼 PD-1 单抗: 帕博利珠单抗 / 信迪利单抗 / 特瑞普利单抗	33 例	转化成功率(影像学): 42.4% 实际转化手术率: 30.3%
He 等 ^[46] He 等 ^[47] 李川江和周杰 ^[48] He 等 ^[49]	仑伐替尼 + 特瑞普利单抗 +HAIC HAIC+ 索拉非尼 TACE+ 索拉非尼 HAIC+ 索拉非尼	71 例 125 例 142 例 35 例	转化后手术切除率: 12.7% 转化后手术切除率: 12.8% 降期后再行二期切除率: 14.8% 转化后手术切除率: 14.3%
Zhang 等 ^[50] ASCO 2021	HAIC+TKI+PD-1 抗体 (其中 1 例使用索拉非尼,7 例使用阿帕替尼,17 例使 用仑伐替尼)	25 例	转化后手术切除率:56.0%,7例(28.0%)达到病理完全缓解

注:TKI 为酪氨酸激酶抑制剂;PD-1 为程序性死亡蛋白 -1;HAIC 为肝动脉灌注化疗;TACE 为经导管动脉栓塞化疗。

5 MDT 团队在新辅助及转化治疗中的必要性

基于肝癌本身的异质性,肝癌多模式、多学科的治疗特点,在新辅助及转化治疗过程中实施 MDT 管理是必要的。必须建立相对固定的多学科团队,为肝癌患者提供个体化的治疗决策。患者在确定新辅助治疗前,需要经过 MDT 团队术前进行充分的评估,预测患者术后复发转移风险,平衡患者是否能够从新辅助治疗中获益。在新辅助及转化治疗的过程中,不同治疗方案存在各自的优势和缺陷,具体采用的治疗方式和手段、治疗后手术时机的把握、治疗过程中的不良反应管理等需要不同学科间的反复沟通讨论(图1)。制定并实施治疗策略后,应定期开展 MDT 讨论,以保证可根据患者的病情变化及时对治疗方案进行调整,使患者最大程度获益。

6 尚待探讨的问题

新辅助及转化治疗的患者类型建议采用的治疗方案

如下。①手术切除: 若符合 R0 手术切除标准,可直接行手术切除,②转化治疗: 根据患者情况进行评估,若患者无法安全实现 R0 切除,则以消除不可切除因素为目的行转化治疗,③新辅助治疗:鉴于新辅助治疗证据级别有限,若拟行新辅助治疗可参与临床试验,或通过MDT 讨论,在证据充分的基础上采用靶向免疫或新辅助 HAIC 治疗或放射治疗。具体患者类型及特征的进一步细化,有待临床专家共同探讨。

7 结语

新辅助治疗及转化治疗是中晚期肝癌术前治疗的重要策略。转化治疗现已形成相关共识,而新辅助治疗领域的证据尚待完善。随着治疗手段的更新发展,高质量临床试验的陆续开展,可为新辅助治疗提供进一步的循证累积。在汇聚共识的基础上,中国专家的探索将为肝癌术前治疗的理念与方式提供科学指导,从而提高中国肝癌的总体生存率。