

· 指南与规范 ·

DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20240814-00245

晚期肝细胞癌免疫靶向联合转化序贯外科治疗专家共识(2024版)

中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 北京医学会外科学分会肝脏学组, 中华肝胆外科杂志编辑委员会

通信作者: 卢实春, lusc_301@163.com; 蔡建强, caijianqiang@cicams.ac.cn

摘要: 多达半数的肝细胞癌患者初诊时即为晚期, 而对于晚期肝细胞癌尚缺乏有效的根治性治疗措施, 患者预后较差。近年来, 免疫检查点抑制剂联合抗血管生成靶向药物治疗晚期肝细胞癌已显示出较高的有效率, 显著延长了患者的生存期, 也为序贯外科根治性手术提供了可能。经转化治疗后序贯根治性肝切除或肝移植治疗, 可使患者获得长期生存获益。为了提高肝癌总体人群的远期生存率, 实现“健康中国2030”规划纲要恶性肿瘤总体5年生存率提高15%的目标, 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会、中国抗癌协会肝癌专业委员会、北京医学会外科学分会肝脏学组组织国内相关专业专家, 就《基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021版)》发布以来新的进展进行了深入的讨论, 并就相关要点的修改、增补达成新的共识, 以进一步指导临床实践, 规范医疗行为, 推动学科发展。

关键词: 癌, 肝细胞; 分子靶向治疗; 肝切除术; 免疫检查点抑制剂; 转化治疗

Expert consensus on the sequential surgery following conversion therapy based on the combination of immune checkpoint inhibitors and antiangiogenic targeted drugs for advanced hepatocellular carcinoma (2024 edition)

Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association, Chinese Society of Liver Cancer, Liver Study Group of Surgery Committee of Beijing Medical Association, Editorial Board of the Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery

Corresponding authors: LU Shichun, lusc_301@163.com; CAI Jianqiang, caijianqiang@cicams.ac.cn

Abstract: Up to half of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in China are diagnosed at an advanced stage and often with a dismal prognosis. More effective treatment strategies are mandatory. In recent years, the combination of immune checkpoint inhibitors and anti-angiogenic targeted therapy has shown a promising treatment effect in advanced HCC with prolonged survival of patients, which also offered an opportunity for sequential curative surgery. Sequential curative hepatectomy or liver transplantation following conversion therapy brings survival benefits to patients. Aiming to improve the long-term survival of overall population with liver cancer and contribute to the goal of a 15% increase in the 5-year survival of overall cancer patients outlined in the “Healthy China 2030” blueprints, the Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association, Chinese Society of Liver Cancer, and the Liver Study Group of Surgery Committee of Beijing Medical Association organized in-depth discussions among relevant domestic experts. These discussions focus on the latest progress since the release of Chinese expert consensus on conversion therapy of immune checkpoint inhibitors combined antiangiogenic targeted drugs for advanced hepatocellular carcinoma (2021 edition) and have reached new consensus on the modifications and supplements to some key points. This consensus aims to further guide clinical practice, standardize medical protocol, and usher the new development in liver surgery.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Molecular Targeted Therapy; Hepatectomy; Immune Checkpoint Inhibitors; Conversion Therapy

本文首次发表于[中华肝胆外科杂志, 2024, 30(11): 801-812]

肝癌是高发病率、高致死率的恶性疾病,中国的新发病例为36.77万,年新増致死病例高达31.65万^[1]。肝细胞癌是肝癌的主要类型,占原发性肝癌总数的75.0%~90.0%^[2-3]。由于肝癌起病隐匿,疾病早期多数无临床症状,多达半数的肝细胞癌患者初诊即被诊断为晚期^[4]。本共识中的晚期肝细胞癌定义参照《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》与巴塞罗那临床肝癌(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期,即伴有影像学可见血管癌栓或肝外转移的肝细胞癌,对应的中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)Ⅲa和Ⅲb期或BCLC-C期。

肝癌患者首诊时只有不到30%适合根治性手术治疗,而晚期肝细胞癌缺乏根治性治疗手段,预后较差^[5]。现行各指南体系下,晚期肝癌患者的诊疗普遍推荐为非手术治疗,而非以治愈为目的的根治性手术。根据指南, CNLC Ⅲa期肝癌尤其是合并门静脉主干癌栓的患者,应以经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)或TACE联合系统抗肿瘤治疗为治疗首选,仅有极少数情况在经多学科讨论后可考虑手术切除,伴肝外转移的CNLC Ⅲb期肝细胞癌则推荐首选系统抗肿瘤治疗、局部治疗等^[3]。欧洲肝病学会指南和BCLC分期则将系统抗肿瘤治疗作为BCLC-C期肝癌患者的唯一治疗推荐^[5-6]。随着系统抗肿瘤治疗的发展进步,尤其是以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)联合抗血管生成靶向药物(antiangiogenic targeted drug, AATD)为代表的联合方案疗效表现突出。现有多个指南已将ICI联合AATD作为晚期肝细胞癌一线治疗的优先推荐^[3,7-8]。相关治疗格局的改变在带来系统抗肿瘤治疗下更长生存获益的同时,也为晚期肝细胞癌患者的降期转化及序贯外科手术提供了更多可能^[9]。

自《基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021版)》发布以来,目前国内已有4个转化治疗相关共识发布^[10-13]。为进一步推动晚期肝细胞癌患者免疫靶向联合转化序贯外科治疗的理念,改进临床实践,提高肝癌患者远期生存率、推动学科发展,中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会、中国抗癌协会肝癌专业委员会、北京医学会外科学分会肝脏学组组织国内相关专业专家收集本专业最新发表的研究数据,深入分析相关临床效果,就共识要点的修改、补充充分讨论,更新形成本共识。

本共识的目标人群为晚期肝细胞癌确诊患者,使用人群包括各级医疗机构中从事肝细胞癌诊治相关工作的临床医师、护理人员、技术人员及相关教学、科研工作等人员。

本共识由执笔专家通过检索PubMed、Web of Science、中国知网和万方数据库,以及近年来国际会议收录的论文摘要(主要来源于美国临床肿瘤学会和欧洲肿瘤内科学会等),以肝细胞癌、分子靶向治疗、ICI、免疫治疗、转化治疗、经动脉介入治疗、系统治疗、局部治疗、放疗等作为检索词,将主题词和自由词组合进行中英文检索。

共识更新过程中,执笔专家组基于公开发表的数据与临床经验进行初步修订后,通过线上、书面及线下征求意见的形式,对共识意见及其支持证据进行充分讨论、基于反馈意见进行更新,并组织专家讨论会进行定稿投票表决。每个共识意见以到会专家80%及以上的同意率达成。共识采用《牛津循证医学中心分级2011版》进行证据分级(证据等级:1~5),推荐意见分为:强推荐(推荐A)、中等程度推荐(推荐B)和弱推荐(推荐C)^[3]。

1 晚期肝细胞癌的治疗现状和转化治疗的必要性

对于晚期不可切除肝细胞癌患者而言,传统的系统药物治疗和TACE、肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、经动脉放射栓塞、体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)、消融等局部治疗及其联合应用是常用的治疗方式^[3]。

既往研究显示,SBRT治疗晚期肝细胞癌原发灶的客观缓解率(objective response rate, ORR)最高可达81.5%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为4.0~6.0个月,中位总生存期(overall survival, OS)为8.0~15.4个月,1、3、5年生存率分别为36.2%~56.0%、12.4%~28.0%、4.3%~20.0%^[14-15]。TACE是CNLC Ⅲa期肝细胞癌患者的推荐治疗,也是部分预计通过TACE治疗控制肝内肿瘤生长而获益的CNLC Ⅲb期患者的可选治疗手段^[3,16]。根据病情严重程度及治疗水平不同,TACE治疗晚期肝细胞癌的ORR为3.9%~37.9%,中位PFS为3.6~6.3个月,中位OS为5.0~15.5个月,1、3、5年生存率分别为36.0%~68.0%、13.0%~22.0%、5.0%~8.0%^[17-22]。相较于TACE,HAIC具有不良反应发生率更低、适应证更广以及对后续手术操作影响小等特点,近年来在临床上应用越来越广泛^[23]。尤其对于不可切除的大肝癌患者,研究显示HAIC治疗的ORR优于传统TACE治疗^[24-25]。各种非手术局部治疗的联合应用也取得了一定进展,如TACE联合放疗^[26-27]、TACE联合消融^[28-29]以及TACE联合HAIC^[30]等,控制部分符合指征的晚期肝癌患者的局部病灶,改善生存预后^[16]。

近年来,ICI和AATD等方案在各类实体肿瘤的治疗中取得了令人鼓舞的效果,已有索拉非尼、仑伐替尼、多

纳非尼、贝伐珠单抗、帕博利珠单抗及阿替利珠单抗等药物被证实在晚期肝细胞癌的治疗中具有良好效果^[31-34]。ICI联合AATD理论上可进一步协同增效,作用机制上既可以改善免疫微环境,又可以促进免疫活性细胞功能正常化。基于大型Ⅲ期随机对照临床研究,以阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物、卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼及帕博利珠单抗联合仑伐替尼等为代表的ICI联合AATD方案治疗晚期不可切除肝细胞癌显示出可观的临床疗效:ORR达到21%~30%,中位OS达到19.2~22.1个月^[31,35-37]。不可切除肝细胞癌患者的研究中,亚组分析结果显示,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗我国患者的中位OS还未达到,中位PFS为5.7个月(95%CI:4.2~8.3)^[38]。不同ICI联合的探索如度伐利尤单抗联合替西木单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗亦取得了积极的结果,ORR达到20.1%~36%,中位OS达到16.4~23.7个月^[39-40]。基于联合方案展现的生存获益,免疫联合模式尤其是临床应用更为广泛的ICI联合AATD已成为晚期肝细胞癌一线标准治疗优先推荐^[3,8]。

此外,局部治疗联合系统治疗方案在晚期肝细胞癌治疗中的探索也在积极地推进,如Ⅲ期EMERALD-1研究提示度伐利尤单抗联合贝伐珠单抗联合TACE与安慰剂联合TACE相比,显著延长了不可切除肝细胞癌患者的PFS,并且ORR也提升,但OS获益情况仍有待随访明确^[41]。多项临床研究及真实世界回顾性研究对以TACE或HAIC为代表的局部治疗联合酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)^[42-43]、ICI^[44]或免疫靶向方案^[45-50]进行了探索,依据实体瘤临床疗效评价标准1.1(response evaluation criteria in solid tumor 1.1, RECIST 1.1)评估ORR可达到41%~67.9%,依据改良实体瘤临床疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumor, mRECIST)评估ORR可达到54.1%~83.3%,中位PFS为9~15个月,中位OS为16.3~23.9个月,总体较单独局部治疗或单独系统药物治疗呈现出更强的缩瘤效应与更好的生存获益,但目前仍缺乏高级别循证医学证据进一步证实其远期疗效与安全性^[13]。

系统治疗尤其是基于高级别研究证据的免疫靶向治疗在很大程度上改变了晚期肝细胞癌的治疗格局。然而,耐药和进展仍是晚期肝细胞癌患者不得不面对的挑战。晚期肝细胞癌患者总体预后较差的根本原因:无论是单一的非手术局部治疗或系统治疗,抑或两者联用,本质上都不是根治性治疗,肿瘤学获益有限。肝细胞癌转化治疗指的是使用系统治疗、局部治疗或两者的

多维度多模式联合,使晚期不可切除转变为可切除,进而使患者有机会通过序贯根治性手术去除异质性病灶、降低肿瘤复发、延长患者生存。伴随综合治疗的进展,晚期肝癌在免疫靶向联合转化序贯外科根治方案的加持下一定程度地突破了疗效的瓶颈,远期生存得到提高。因此,提倡以提高患者生存获益为中心,以现有的肿瘤学治疗进展与临床结果为导向,推荐晚期肝细胞癌施行ICI联合AATD为主的转化序贯外科治疗方案。值得注意的是,转化治疗与现行的晚期肝细胞癌一线治疗并不矛盾,区别在于转化治疗只是治疗全程中的一个起始环节,转化成功后患者可能获得根治性手术机会,进而获得更优的生存获益;即使未转化成功,患者已接受的各种治疗也符合肝细胞癌标准化治疗策略。

共识1:晚期肝细胞癌转化治疗主要包括以下两个内涵:

(1)向外科可根治性切除的转化;(2)向肿瘤学获益的转化(证据等级2,推荐A)。

共识2:ICI联合AATD为主的转化治疗与现行的系统治疗或局部治疗并不矛盾,即使未能转化成功,患者仍获得了标准治疗。因此,免疫靶向联合转化序贯外科模式值得推荐(证据等级1,推荐A)。

2 晚期肝细胞癌转化治疗的现状

有研究回顾分析835例肝癌患者的临床数据,伴有肝脏大血管侵犯或肝外转移的晚期肝细胞癌患者主要接受局部治疗、系统治疗、支持治疗及手术治疗,其中手术比例不足10%,整体预后较差^[51]。既往报道,对晚期肝细胞癌患者直接施行肝切除,其术后中位无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)仅为1.5~10.0个月,1、3年无复发生存率分别为13.3%~66.0%、0.6%~15.0%,中位OS为4.8~19.5个月,1、3年生存率分别为28.6%~50.0%、12.5%~22.7%,5年生存率仅为4.0%~23.8%,与根治性治疗的生存率仍有较大差距^[17,52-57]。

晚期肝细胞癌多数无法手术切除,即使行直接手术切除,仍存在术后复发快、复发率高等问题。多项研究证实,较晚的肿瘤分期是肝细胞癌术后早期复发和预后不良的危险因素^[53,58-59]。因此,基于提升外科学可切除性和肿瘤学获益等考量,结合肝细胞癌系统治疗现状,晚期肝细胞癌是应用转化治疗的重点人群。虽然尚缺乏头对头的随机对照研究证据支持,但既往研究已提示,免疫靶向联合转化序贯外科手术方案可为晚期肝细胞癌患者带来无瘤生存和总生存获益,且转化后手术切除是初始不可切除肝细胞癌患者获得更长OS的独立预后因素^[60-62]。

此外,越来越多的证据表明,成功降期到移植标准内的肝细胞癌患者在肝移植后的生存结局与初始符合移植标准的患者相似。例如,超米兰标准的肝细胞癌经过TACE、射频消融、放射治疗、放射栓塞等治疗降期至米兰标准后再行肝移植,可以获得与初始即符合米兰标准直接行肝移植患者相同的生存获益,1、3、5年累积生存率分别为91.4% vs 92.0%、82.8% vs 85.7%、70.4% vs 74.1%($P=0.540$),1、3、5年无复发生存率分别为87.9% vs 87.5%、75.9% vs 81.3%、63.8% vs 66.1%($P=0.667$)^[63]。超过美国加州大学旧金山分校标准的肝细胞癌患者经过治疗降期至符合标准后再行肝移植,也可以获得与初始符合美国加州大学旧金山分校标准直接行肝移植患者相同的生存获益^[64]。

共识3:晚期肝细胞癌转化治疗主要适用于CNLC III期或BCLC-C期,经转化治疗后序贯根治性切除或肝移植治疗,有望使患者获得长期生存获益(证据等级2,推荐A)。

2.1 免疫、靶向单药及局部治疗转化治疗 从基于局部治疗的个案、经验性转化,到免疫靶向为基础的系统性转化,肝癌转化治疗的探索加速发展。在晚期不可切除肝细胞癌中,免疫单药一线治疗的ORR为14.3%~17%^[40,65-66],靶向单药一线治疗的ORR为2%~18.8%^[34,67-69],单药治疗时肿瘤病灶的客观反应不足,缩瘤效果有限,制约了其在转化治疗中的应用。既往研究显示,靶向单药治疗晚期肝细胞癌的转化率不足5%^[70-72]。

局部治疗对于肿瘤病灶的杀伤和控制更为直接,ORR更高,转化成功率高于靶向或免疫单药治疗^[73]。有荟萃分析显示,初始不可切除肝细胞癌患者接受单独TACE治疗的总ORR可达44%,总转化成功率为10%^[74]。一项回顾性研究中,HAIC治疗晚期肝细胞癌的ORR可达34.9%,转化手术率为29.7%^[75]。晚期肝细胞癌同步放化疗联合HAIC转化治疗后,转化成功率为16.9%,中位OS为23.0个月,5年生存率可达49.6%^[76]。对于合并肝脏大血管侵犯的肝细胞癌,经同步放化疗联合HAIC转化治疗后行根治性切除,转化成功率为26.5%,较直接行肝切除患者生存获益更优,中位RFS为32.0 vs 3.0个月($P=0.002$),1、3、5年无复发生存率分别为57.7% vs 16.7%、38.5% vs 11.1%、11.5% vs 5.6%($P=0.004$)^[77]。初始不可切除肝细胞癌患者接受TACE联合HAIC治疗转化率较单独TACE更高,可达48.8%,PFS也优于单独TACE,但OS无显著差异^[30]。总体而言,与靶向单药(如索拉非尼、仑伐替尼)相比较,虽然以

TACE、HAIC等为代表的局部治疗更具转化潜力,但临床疗效仍然不够令人满意。

2.2 ICI联合AATD转化治疗 随着免疫靶向联合转化方案成为晚期不可切除肝细胞癌治疗的优先推荐,联合方案已逐渐成为转化治疗探索的主流。

目前,有关晚期肝细胞癌免疫靶向联合转化治疗的探索多见于小样本或回顾性临床研究,纳入的患者以BCLC-C期为主,ORR为23.3%~53.1%,转化成功率为15.9%~55.4%^[61,78-81]。尚缺乏前瞻性、大样本的高级别证据。卢实春教授团队报道了合并门静脉癌栓并接受外科手术的100例肝细胞癌患者的研究结果,其中36例接受了免疫联合靶向转化序贯外科治疗方案,64例直接行外科手术治疗,中位随访时间为27.9个月。采用倾向性评分匹配,结果显示免疫联合靶向转化序贯外科治疗的患者与直接手术患者术后2年生存率为73.3% vs 38.2%,术后2年无复发生存率为47.9% vs 16.7%,术后复发风险降低76%($HR=0.24$,95%CI:0.123~0.467, $P<0.001$),死亡风险降低77%($HR=0.23$,95%CI:0.121~0.638, $P=0.003$)^[82]。

一项II期临床研究纳入56例伴有大血管癌栓的晚期肝细胞癌患者,接受仑伐替尼联合程序性死亡受体-1(programmed death-1,PD-1)抑制剂治疗,依据mRECIST和RECIST 1.1评估,ORR分别为53.6%、44.6%,依靠影像学评估转化成功率为55.4%,有21例(37.5%)转化后手术切除。56例晚期肝细胞癌患者的中位PFS为8.9个月,1年无进展生存率为46.2%,中位OS为23.9个月,1年生存率为72.8%。多因素Cox回归分析显示,成功转化是PFS($HR=0.29$,95%CI:0.15~0.57, $P<0.001$)和OS($HR=0.31$,95%CI:0.15~0.66, $P=0.002$)的独立保护因素^[61]。

另一项研究报道了100例初始不可切除肝细胞癌患者免疫靶向联合转化序贯外科根治性切除的远期疗效,接受了3~28个周期免疫靶向联合转化治疗,术后1、3、5年生存率分别达98.0%、83.1%、74.5%,术后1、2、3年无复发生存率分别为67.5%、54.8%、49.6%^[83],明显优于同期历史队列的5年生存率,而且不劣于早期肝癌外科切除历史队列的5年生存率(60%)^[57]。

不同于HAIC、TACE、SBRT等传统需要住院施行的有创治疗,ICI联合AATD用药方式简便,仅在日间病房或居家即可完成治疗,严重不良反应发生率低,且通过停药或简单的对症治疗后多能恢复,特别是较高的ORR,有望提高晚期肝细胞癌的转化成功率,使更多患者获得根治性手术机会。

共识4:ICI联合AATD为基础的方案推荐作为晚期肝细胞癌患者转化治疗的优先选择,具体方案包括阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物、帕博利珠单抗联合仑伐替尼以及其他类似组合方案等,ORR越高的联合治疗方案越具有使晚期肝细胞癌成功转化的潜力,越值得积极尝试(证据等级2,推荐B)。

共识5:晚期肝细胞癌患者接受ICI联合AATD转化治疗需同时满足以下要求:(1)肝功能分级Child-Pugh A级;(2)美国东部肿瘤协作组提出的体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG-PS)评分为0或1分;(3)18~75岁;(4)预期生存时间超过3个月;(5)近6个月无消化道出血史。对于超出上述适用范围的患者,也可根据具体情况循序渐进行探索性治疗(证据等级2,推荐B)。

综合考虑免疫联合治疗起效时间、进展风险、患者依从性等,参考Ⅲ期临床研究治疗后评估时间间隔^[36],建议每进行3个周期(治疗开始后的6~8周)的联合治疗,评估一次治疗反应。根据患者病情变化,可适当缩短或者延长评估间隔。

临床报道,帕博利珠单抗联合仑伐替尼治疗不可切除肝细胞癌时,根据mRECIST评估的中位缓解时间为2.7(1.2~11.8)个月^[33],卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗后根据mRECIST评估的中位缓解时间为1.9(1.1~9.2)个月^[84]。由此可见,尽管免疫靶向治疗不可切除肝细胞癌患者的中位缓解时间在2~3个月,但仍有部分患者需更长时间才能观察到疗效。临床转化治疗研究与实践中,也有观察到用药近一年实现成功转化的案例。宋天强教授团队开展的回顾性研究中,转化时间为2~15个月,中位转化时间为4个月^[85]。卢实春教授团队开展的Ⅱ期前瞻性临床研究中,从开始转化治疗至手术的中位时间间隔为109(77~219 d),多数患者是在免疫靶向治疗5个周期内实现成功转化^[61]。在免疫靶向治疗已成为晚期肝细胞癌标准治疗的背景下,评估窗口期的延长并不会对患者接受合理治疗造成影响。因此,未达到手术指征的患者可将评估窗口适当延长,使患者获得根治性手术机会。

共识6:每使用3个周期免疫靶向转化治疗方案,应进行一次治疗反应评估。根据病情变化,可适当调整评估间隔。适当延长评估窗口可一定程度增加患者获得根治性切除的机会(证据等级2,推荐B)。

2.3 ICI联合AATD基础上协同局部治疗的价值 局部治疗与系统治疗有协同增效的潜力。以TACE为例,

AATD可抑制接受TACE治疗的肝细胞癌新生血管形成,从而进一步增强TACE效应;TACE治疗后细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4和程序性死亡受体配体1等表达增加,减弱机体免疫应答,ICI则可阻断细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4、PD-1,进而恢复免疫系统的抗肿瘤作用^[86-87]。

有研究报道,ICI联合AATD叠加局部治疗初始不可切除肝细胞癌患者的转化成功率为22%~60%,但长期生存结局仍有待延长随访时间确认^[88-90]。此外,由于不同转化研究的纳入患者特征、转化成功定义以及对可切除性的评估等存在差异,且现阶段缺乏头对头的对比研究,免疫靶向联合局部治疗在提升转化可能性的同时能否改善远期生存获益,有待进一步验证。

除了考虑疗效,安全性和药物经济学等也是影响转化治疗方案选择的重要因素。基于临床实践,治疗强度的增加不可避免地会导致治疗相关不良事件发生风险上升。局部治疗和系统治疗各有其相对禁忌证,比如对于合并门静脉主干或左右支主干癌栓的肝细胞癌患者,应谨慎使用TACE,在门静脉入肝血流受阻的基础上施行TACE可能会加重肝脏缺血,导致肝衰竭。同时,药物治疗与局部治疗叠加不利于判断药物治疗疗效。因此,在进行转化治疗方案决策时,应根据患者实际状况平衡好疗效与安全性,保证患者生存质量、降低医疗负担,增加疗效判定的客观性。临床报道,约70%可转化的晚期肝细胞癌患者通过免疫靶向联合方案实现转化^[62,83]。综合考虑疗效和安全性等因素,可以采取递进式联合转化治疗策略,即免疫靶向方案作为首选转化方案,筛选出免疫靶向治疗敏感的患者,敏感者继续使用初始方案。对部分免疫靶向治疗反应不佳的患者(非转化成功、非疾病进展)应叠加局部治疗,以增加治疗强度,促进肿瘤释放新抗原,增强抗肿瘤免疫,提升转化速度与成功率^[91]。**共识7:**免疫靶向治疗是免疫靶向联合转化序贯外科治疗方案的基础,对于部分免疫靶向治疗反应不佳的患者(非转化成功、非疾病进展),应在多学科团队指导下叠加局部治疗,可一定程度加快转化速度、增加转化成功率(证据等级2,推荐B)。

3 ICI联合AATD转化治疗的关键问题

晚期肝细胞癌转化序贯外科治疗的各类研究逐渐积累,临床疗效明显提高,尤其是免疫靶向联合转化序贯外科治疗模式已由早期个案探索演进成系统转化模式,转化效率显著提高,有可能成为晚期肝癌根治治疗的主流范式。围绕免疫靶向联合转化序贯外科治疗模

式,当前仍有一系列临床问题有待明确,例如转化治疗手术指征的确立、手术时机的选择、转化治疗后外科手术要点与围手术期管理,以及转化治疗预后评价与随访管理等。

3.1 基于免疫靶向转化治疗后序贯手术的价值与指征 目前尚无成功转化后继续原系统治疗/局部治疗方案与序贯外科手术之间头对头的前瞻性随机对照研究报告,故转化治疗后序贯手术的价值仍需更多高级别的证据来明确。

有研究提示,对于转化治疗后达到影像学完全缓解或临床完全缓解的初始不可切除肝细胞癌患者,观察等待策略组与手术切除组的3年生存率(88.1% vs 87.9%, $P=0.89$)和无进展生存率(27.8% vs 40.8%, $P=0.34$)相当^[92]。另一项纳入144例免疫靶向联合TACE治疗后达到切除标准的初始不可切除肝细胞癌患者的研究中,部分缓解的患者接受手术的OS和PFS优于未接受手术者,然而手术的获益未在完全缓解的患者中观察到^[93]。也有研究认为,临床完全缓解并不代表病理学完全缓解,残留存活的癌细胞仍可能导致高复发率,故需强调转化后手术的必要性^[94-95]。目前,已有越来越多研究证实转化治疗后序贯外科手术相较于继续局部和/或系统治疗有生存优势。一项纳入405例中晚期肝癌患者的多中心真实世界回顾性研究,对比了中晚期肝癌成功转化后手术治疗与继续局部联合系统治疗的疗效,多因素Cox回归分析显示,外科手术是OS的保护因素,但并非无事件生存的影响因素^[96]。一项多中心回顾性研究纳入150例CNLC IIIb期肝细胞癌患者,免疫靶向转化治疗成功后接受外科治疗的患者比未接受外科治疗的患者有更长的生存期,外科手术是患者生存的独立保护因素($HR=0.195$, 95%CI: 0.061 ~ 0.626, $P=0.006$),但两组患者PFS无明显差异^[97]。孙惠川教授团队的研究共纳入101例不可切除肝细胞癌患者,中位随访时间为21.5个月,多因素Cox回归分析转化后接受肝切除是患者生存的独立保护因素($HR=0.050$, 95%CI: 0.007 ~ 0.365, $P=0.003$)^[60]。

此外,外科手术的干预减少了药物长期使用时间,降低了药物不良反应及耐药风险。基于手术切除标本的病理学检查,可以帮助评估转化治疗效果与患者预后,从而指导术后辅助治疗。因此,在真实世界和II期转化临床研究证据逐渐积累、患者长期生存取得一定突破的趋势下,外科手术在转化治疗中的价值也已趋于明确。

共识8:转化治疗后外科手术的必要性主要包括:(1)肿

瘤完全切除是达到根治性目的的重要保证;(2)适时外科手术干预可在一定程度上缩短ICI和AATD的治疗时间,减少耐药及药物不良反应;(3)完整肿瘤的病理检查可以确认转化治疗效果,并指导后续的辅助治疗(证据等级2,推荐A)。

转化治疗后疾病进展的患者,不应考虑序贯手术切除。当经过转化治疗降期至CNLC I期或BCLC-A期时,患者即可能获得根治性手术指征。除此之外,选择外科根治性切除时,患者还需要同时满足技术可切除的一般手术条件,包括:肝功能Child-Pugh A或B级;充足的残余肝体积。由于背景肝病存在,加之ICI与AATD可能导致肝组织损害,为充分保证手术安全性,术后残余肝体积标准可适度提高,非肝硬化患者 $\geq 35\%$ 标准肝体积,肝硬化患者 $\geq 45\%$ 标准肝体积;吲哚菁绿15 min滞留率 $< 20\%$;术后肝脏血管流入及流出道结构完整,血流通畅;术后胆道结构完整,引流通畅;ECOG-PS评分0~1分;美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)评级不高于III级^[93]。

当肝脏肿瘤由技术不可切除转化为技术可切除时,即已满足上述一般手术指征,且经过转化治疗已获得影像学评估获益,例如参照mRECIST评估为部分缓解,此时如果连续两次评估不能进一步获得影像学获益,且癌栓或肝外转移病灶可同期切除,即使尚未降期至CNLC I期或BCLC-A期,也可考虑行外科手术切除或叠加局部治疗(包括消融治疗、介入、放疗等)。肝功能失代偿时可选择肝移植治疗^[98]。完整切除肿瘤病灶可能消除肿瘤异质性对预后的潜在影响,不推荐减瘤手术。

共识9:晚期肝细胞癌经转化治疗后降期和/或可根治性切除,推荐接受根治性手术治疗。转化后序贯外科根治性切除需同时满足以下技术条件:肝功能Child-Pugh A或B级;足够的残余肝体积;吲哚菁绿15 min滞留率 $< 20\%$;术后肝脏血管流入及流出道结构完整,血流通畅;术后胆道结构完整,引流通畅;ECOG-PS评分0~1分;ASA评级不高于III级(证据等级2,推荐B)。

共识10:CNLC IIIb期患者的肝外转移病灶经转化治疗达到:影像学检查见肝外病灶失去活性,或多学科团队评估缩小的肝外病灶可获得根治性切除机会,可评估为转化成功并进行根治性手术治疗(证据等级3,推荐B)。

3.2 转化治疗反应与相关评估

3.2.1 一般状况与常规检查评估 一般状况评估包括临床症状变化,以及精神状态、体力状态、食欲及体重变化等,可参照ECOG-PS评分进行评估。常规实验室检查评估包括血常规、肝肾功能、凝血四项。

3.2.2 影像学评估 通过造影剂强化的影像学检查(增强MRI或CT)评估肿瘤治疗反应,主要参照标准包括RECIST 1.1、mRECIST、美国放射学会肝脏影像报告和数据系统(liver imaging reporting and data system, LI-RADS)(2018版)标准。早期制定的RECIST 1.1将肿瘤长径变化作为评估治疗反应的依据,后续mRECIST将肿瘤在动脉期的强化程度变化作为评估治疗反应的依据,mRECIST与LI-RADS标准对肝细胞癌治疗反应的评估依据一致。

肿瘤治疗起效后病灶坏死是病灶逐渐吸收消失的基础,坏死首先发生,吸收消失是相对缓慢的过程。Yu等^[99]系统综述了分子靶向药物治疗肝细胞癌的23项研究($n=2\,574$),根据mRECIST评估治疗有效患者的OS显著优于治疗无效的患者,而根据RECIST 1.1评估治疗有效患者的OS与治疗无效患者无明显差异。Jung等^[100]研究中,晚期肝细胞癌患者接受TACE联合放射治疗后,根据mRECIST评估治疗有效组患者的OS显著优于无效组。当肿瘤病灶坏死后,其组织学和生物学行为已发生实质变化,坏死病灶不应再作为肿瘤分期和判断预后的依据,因此,mRECIST更适用于转化治疗反应的影像学评估。

Arizumi等^[101]报道,晚期肝细胞癌患者接受索拉非尼治疗后,肿瘤出现动脉期强化减弱或完全消失的患者的中位OS显著优于治疗后强化程度无变化的患者(19.9个月 vs 6.0个月, $P<0.001$),动脉期强化减弱可作为治疗起效的判断依据。在临床实践中,相比于肿瘤病灶体积缩小或完全消失,肿瘤病灶的动脉期强化减弱或完全消失是治疗起效后更早出现的影像学特征,适宜作为晚期肝细胞癌治疗起效的指征,有利于及早把握根治性手术时机,并减少长期局部治疗和系统治疗带来的不良反应和肿瘤耐药。

在肝细胞癌诊断常用的影像学检查中,MRI检查具有独特优势,可以提供如扩散加权成像等无创检测信息,扩散受限的影像学特征已被广泛应用于肿瘤原发灶和癌栓的定性诊断^[102-103]。在进行扩散加权成像检查时,活性肿瘤病灶中水分子的扩散受到限制,呈现出较低的表现扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值,而当治疗起效病灶坏死后水分子的扩散受限得以解除,ADC值也会相应升高^[104-105]。Lu等^[106]研究中,肝细胞癌患者接受射频消融治疗6个月后,坏死肿瘤病灶的ADC值会从治疗前的 $1.2\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 升高到 $1.5\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 。

通过 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层成像(^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography, ^{18}F -FDG PET/CT)可评估肝外转移灶

的治疗反应,肿瘤病灶坏死的主要判断标准为造影剂摄取未增高^[107]。一项纳入20例接受PD-1抑制剂与仑伐替尼治疗的晚期肝细胞癌患者的研究显示,肿瘤-正常肝脏标准摄取比(tumor-to-normal liver standardized uptake value ratio, TLR)与病理治疗反应相关^[108]。另一项纳入28例接受免疫靶向转化治疗晚期肝细胞癌患者的研究提示,代谢参数最大标准化摄取值、TLR在主要病理缓解组较非主要病理缓解组呈现更大改变,TLR的变化对主要病理缓解具有很好的预测价值^[109]。

共识11: mRECIST标准更适用于晚期肝细胞癌转化治疗反应的影像学评估,肝脏增强MRI检查具有独特优势。动脉期强化完全消失和无扩散受限可以作为转化治疗后评估肿瘤病灶完全坏死的影像学特征,以动脉期强化完全消失为决定性特征。18F-FDG PET/CT是评估肝外转移病灶治疗反应的重要依据(证据等级2,推荐B)。

3.2.3 肿瘤相关血液标志物评估 除了影像学检查,血液中肿瘤标志物的变化也是评价转化治疗客观反应的重要指标。Shao等^[110]报道在ICI单药治疗晚期肝细胞癌患者过程中,甲胎蛋白早期应答者(开始治疗后4周内血清甲胎蛋白水平相对于治疗前下降 $>20\%$)ORR显著高于早期甲胎蛋白无应答者(73% vs 14%, $P<0.001$),且有更长的中位OS(28.0个月 vs 11.2个月, $P=0.048$)和中位PFS(15.2个月 vs 2.7个月, $P=0.002$)。免疫靶向治疗后甲胎蛋白降至正常水平与更优的生存相关,治疗后甲胎蛋白 $>20\text{ }\mu\text{g/L}$ 的患者术后复发风险增加^[111]。一项回顾性研究中,接受TKI联合PD-1抑制剂治疗的晚期肝细胞癌患者采用mRECIST评估的影像学反应联合甲胎蛋白降至正常范围来预测病理完全缓解,灵敏度为91.7%,特异度为84.6%,预测准确率为88.0%^[112]。Sun等^[113]研究表明,PD-1抑制剂初始治疗6周时,异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence/antagonist-II, PIVKA-II)减少大于50%与甲胎蛋白降低大于50%均与ORR相关,且患者对应的PFS和OS更长。同时,纳武利尤单抗单药治疗晚期肝细胞癌患者的回顾性研究中,与疾病稳定或进展的患者相比,部分或完全缓解的患者治疗后的中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值显著降低^[114]。

其他如循环肿瘤DNA、循环肿瘤细胞、无细胞DNA等肿瘤液体活检指标,可溶性程序性死亡蛋白配体1等,均在一定程度上展现出对免疫靶向治疗效果的预测潜力。然而,鉴于当前这些指标尚缺乏大规模临床试验数据的支撑,其临床应用尚需进一步探索与研究。

共识 12:对于治疗前血清甲胎蛋白和PIVKA-II阳性的患者,甲胎蛋白和/或PIVKA-II明显下降往往提示转化治疗有效,其数值下降至正常范围并长期维持时提示肿瘤组织可能完全坏死(证据等级3,推荐B)。

3.3 转化治疗后外科手术要点与围手术期并发症 晚期肝细胞癌转化治疗后功能性肝体积可以通过影像学检查准确测定,并可以进一步计算所占标准肝体积的百分比,借助各类数字影像软件还可以进行肝脏三维重建,有助于术前准确测量功能性肝体积并合理制定手术规划^[115-116]。

共识 13:转化治疗后残余功能性肝体积变化可以通过影像学检查进行评估,可结合三维重建影像合理制定手术规划(证据等级2,推荐A)。

转化治疗后外科手术的主要技术特点包括大体积肝切除、阴性切缘、足够的功能性残肝体积、保留侧肝脏大血管内癌栓的切除、保留侧肝脏血管与胆道的重建、肝外转移灶同期切除等,手术方式相对复杂,应在具备相应技术水平的中心施行手术。

部分研究显示,转化治疗序贯外科手术较直接手术切除难度更大,如可能出现失血更多、手术时间更长、并发症更多等情况,但术前准确的评估可以确保手术的安全性^[117]。卢实春教授团队基于前瞻性队列研究的数据显示,100例接受转化后手术的患者术前均无未经控制的 ≥ 3 级药物相关不良事件,且均实现R0切除。尽管转化后手术具有切除肝体积极大、门静脉整形重建比例高、腹腔淋巴结清扫范围广等特点,但患者术后均未见Clavien-Dindo IIIb级及以上并发症,亦不会增加围手术期死亡的风险^[61-62,83,118]。晚期肝细胞癌转化后的手术治疗相对更为复杂,但总体安全可行。

共识 14:晚期肝细胞癌转化后行手术治疗安全可行,但手术难度增加,应在具备肝切除经验的中心开展(证据等级3,推荐B)。

3.4 术后病理评估 术前、术后影像与治疗病理反应及预后的关联已积累一定证据,而治疗病理反应本身对预后的预测价值也已被报道。有研究显示,晚期肝细胞癌患者接受系统治疗达到病理完全缓解与更优的RFS相关^[60]。但对于肝细胞癌而言,以残留存活肿瘤细胞比例(ratio of viable tumor cell, RVTC)预测患者生存期以及据此进行预后分层的临界值仍有待确立。卢实春教授团队基于转化序贯外科切除后的肝癌标本病理评估显示,病理完全缓解的患者无论是RFS还是OS,均优于非完全缓解患者;以受试者工作特征曲线确定的15%作为

RVTC预测预后的最佳临界值时,RVTC $\leq 15\%$ 组的RFS和OS均优于RVTC $> 15\%$ 组,RVTC可作为预后评估的参考指标及辅助治疗的决策参考^[119]。

准确的病理评估必须以规范的取材作为前提。由于送检的肿瘤标本通常会出现大面积坏死及区域性存活的情况,在获得切除标本后,外科手术团队应利用手术缝线或其他标记方法标明肿瘤标本的上下极,尽可能标明肿瘤标本的解剖位置关系以及有活性的肿瘤细胞可能存在的区域,同时在送检单上注明标记供病理科医师参考。对于行取栓和淋巴结清扫的患者,取出的癌栓应标明上下极送检,可沿肿瘤内癌栓走行剖开肿瘤并标记,淋巴结标本应标明编号后送检。对于肉眼可见的卫星结节及癌栓,应该在病理取材过程中全部评估。标本的固定与取材参照相关指南^[3,119]。

共识 15:术后病理是免疫靶向转化治疗重要的疗效及预后指标,更深的缓解程度可能提示更优的预后,亦可作为术后辅助治疗的指导。为提高准确度,应注意标本取材、标记及送检的规范性(证据等级3,推荐B)。

3.5 围手术期药物治疗 肝切除术前是否需要停用ICI和AATD尚无定论^[120-121]。ICI的作用机制可能导致肝脏发生免疫相关性炎症,进而导致肝脏质地脆性增加;AATD的作用机制可能增加肝切除术中出血风险,也可能抑制组织修复,导致手术创面与切口延迟愈合。为了充分保证手术的安全性,建议术前根据药物半衰期决定停用AATD的时间,例如仑伐替尼半衰期为28h、索拉非尼半衰期为25~48h、贝伐珠单抗半衰期为18~20d。相应地,TKI类药物建议术前停用3~7d,贝伐珠单抗术前停用4~6周。目前尚无证据表明ICI类药物停药时间与手术安全性相关,或可与联合使用的AATD同步停药。

关于肝细胞癌的术后辅助治疗,已有越来越多的证据显示免疫或免疫联合方案的价值,但系统治疗的标准辅助方案尚未确立^[122-125]。一项III期临床研究(IMbrave 050)探索了接受手术切除或消融术后有高危复发风险因素的肝细胞癌患者,接受阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗辅助治疗对比主动监测的疗效和安全性,结果显示联合方案降低了28%的复发风险,OS获益尚待确认,联合组3~4级治疗相关不良事件发生率为34.9%^[122,126]。程树群教授团队探索了信迪利单抗单药作为微血管侵犯肝细胞癌患者术后辅助治疗方案的疗效和安全性。相较于主动监测,信迪利单抗显著延长了RFS,中位RFS为27.7个月 vs 15.5个月,OS获益仍待更长随访明确,信迪利单抗组3~4级治疗相关不良事件发生率为12.4%^[123]。一项前瞻性多中心队列研究对比了有高危复发风险因素的肝

细胞癌患者术后接受免疫或免疫联合辅助治疗与无辅助治疗的疗效,免疫或免疫联合辅助治疗可延长患者RFS^[124]。此外,有多项研究提示免疫单药或免疫联合靶向用于辅助治疗的初步疗效,免疫单药或免疫联合靶向术后辅助治疗Ⅲ期临床研究[KEYNOTE-937(NCT03867084)、CheckMate 9DX(NCT03383458)、JUPITER 04(NCT03859128)及EMERALD-2(NCT03847428)等]仍在进行中。

对于免疫靶向转化成功并顺利序贯外科手术的患者,原转化治疗方案被证实有效,在当前术后辅助治疗标准尚未完全确立的背景下,临床实践普遍采纳原治疗方案的部分或全部对接受转化治疗后手术切除患者进行术后辅助治疗^[10,12]。卢实春教授团队在术后1个月开始启动基于转化治疗后切除标本病理检查结果的系统辅助治疗,其要点为:如果病理学检查证实切除标本中无残留存活肿瘤细胞,即病理学评估为完全缓解,则术后继续给予原ICI治疗6个月;如果病理学检查证实残留存活肿瘤细胞≤50%,即病理学评估为部分缓解,则术后继续给予原ICI联合AATD治疗6~12个月;如果病理学检查证实残留存活肿瘤细胞>50%或在病理检查中发现影像学未见的新病灶,即病理学评估为无缓解,则需要根据病理学检查、基因检测结果等调整药物治疗方案。一项研究纳入47例初始不可切除肝细胞癌患者,经免疫靶向序贯根治性手术后,接受上述辅助治疗策略,经评估达到辅助治疗停药标准且停药后长期无复发,中位随访时间为32个月,1、3年生存率为97.7%、90.7%,术后1、3年无复发生存率为91.0%、71.3%,中位RFS为40个月。术后辅助治疗过程中,未出现3级及以上不良事件,9例因不良事件停止药物治疗^[127]。同时,晚期肝细胞癌成功转化并序贯外科手术采取基于术后病理的辅助治疗方案,其术后复发情况或可与接受根治手术切除的低复发风险患者相当。

共识 16:建议肝切除术前可停用TKI类药物3~7 d、停用贝伐珠单抗4~6周,ICI类药物可随AATD同期停用。术后2~4周开始根据特定的术后病理结果继续给予ICI或ICI联合AATD治疗6~12个月(证据等级3,推荐C)。

3.6 不良反应管理 主要通过患者主诉,联合心电图、胸部X线片、甲状腺功能、血常规、心肌酶、尿常规及肝功能检查等指标,评估可能出现的不良反应。

免疫治疗常见不良反应主要包括以下几个方面:(1)皮肤:皮疹、黏膜炎;(2)心血管:血压升高、免疫性心肌炎;(3)消化道:恶心、呕吐、腹泻、结肠炎;(4)内分泌异常:甲状腺炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进;(5)

肺部:免疫性肺炎;(6)肾脏:肾功能不全;(7)肝脏:转氨酶升高、肝功能异常^[128-129]。

应注意监测血清转氨酶和胆红素水平,当转氨酶升高在正常值上限3倍以下时,可继续给予ICI治疗;当转氨酶升高在正常值上限3~<5倍时,可根据具体情况继续给予ICI治疗,同时给予泼尼松龙治疗,剂量为0.5~1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹;当转氨酶升高在正常值上限5~<20倍时,可根据具体情况继续给予ICI治疗,同时给予泼尼松龙治疗,剂量为1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹;当转氨酶升高在正常值上限20倍及以上时,应永久终止ICI治疗,同时可给予泼尼松龙治疗,剂量为1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹。

应特别注意转氨酶与胆红素同时升高的情况,当胆红素升高在正常值上限1~2倍时,可根据具体情况继续给予ICI治疗,同时给予泼尼松龙治疗,剂量为1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹;当胆红素升高在正常值上限3~4倍时,应永久终止ICI治疗,同时可给予泼尼松龙治疗,剂量为1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,必要时可以给予其他免疫抑制劑治疗。

不同AATD因其作用靶点及抑制力的差异,不良反应可能存在区别。TKI类药物常见不良反应主要包括高血压、腹泻、手足综合征、乏力、食欲减退、皮疹、蛋白尿、肝功能损害、甲状腺功能减退等。与免疫治疗相关肝脏不良反应不同,TKI引起的肝损伤在减量或停药后经对症治疗相对容易恢复。贝伐珠单抗等大分子单抗类AATD常见不良反应包括高血压、乏力、腹泻或腹痛等,较TKI和ICI更容易引起相对严重的出血,在临床应用时需加强出血风险的评估与监测^[130-131]。

既往数据显示,根据不良事件通用标准5.0,ICI联合TKI方案治疗相关不良反应发生率为89.3%,3级及以上不良反应发生率为42.9%^[61]。对于免疫靶向转化治疗过程中严重不良反应的处理,主要包括4个层级:剂量调整、任意药物的中断、任意药物的中止及所有药物与局部治疗的中止。不同药物与局部治疗联合应用可能导致不良反应叠加,一定程度增加治疗中止的可能性。因此,免疫靶向转化治疗时需要规范、及时地评估,精细化管理,尽量保证患者完成既定治疗计划,并避免治疗相关严重并发症或死亡。通常情况下,相关的不良反应经及时干预大多可有效缓解或仅需给予对症处理。不良反应的具体处理原则可参照美国国家综合癌症网络发布的《免疫疗法相关毒性的管理指南》及国内相关共识^[129,132]。

共识 17:免疫靶向转化治疗过程中的相关不良反应经干预大多数可有效缓解或仅需给予对症处理,具体处理原

则可参照《免疫疗法相关毒性的管理指南》及国内相关共识(证据等级2,推荐B)。

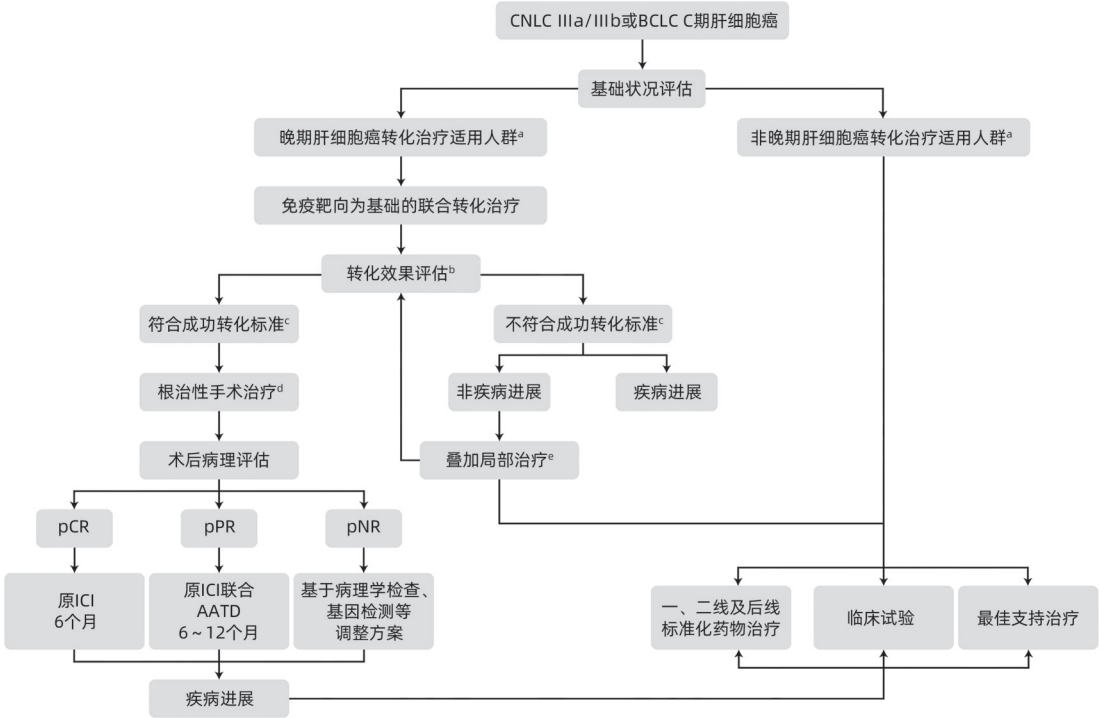
3.7 多学科团队在转化治疗中的协作与价值 不同于单纯系统治疗或局部治疗,肝细胞癌的转化治疗涵盖的治疗手段更多元、涉及的学科更广泛,对多学科团队合作的要求也相应更高。晚期肝细胞癌仍是一种异质性很高的癌症,个体之间肿瘤生物学特性存在差异,且一般状况、危险因素、病因、肿瘤负荷以及伴随疾病等对治疗决策的影响也都存在个体特异性。助力转化治疗远期生存改善的重要因素包括:联合方案良好的缩瘤退栓效果、免疫治疗的长期生存获益、外科根治性手术的彻底性、遵循多学科团队合作理念的标准化全流程慢病管理模式^[131]。多学科团队合作应贯穿于转化治疗方案制定、手术指征与时机评估、不良事件管理、治疗反应监测以及长期生存随访等治疗全过程(图1)。

共识 18:晚期肝细胞癌的转化治疗方案选择、治疗反应评估、手术时机判断以及术后辅助治疗方案等,应基于多学科团队合作理念的标准化个体化全流程管理模式(证据等级3,推荐B)。

4 展望

我国晚期肝细胞癌患者人数多,病情复杂,有效治疗措施少,预后差,提高晚期肝细胞癌的治疗效果是目前肝脏肿瘤学界迫切想要解决的难题,也是《“健康中国2030”规划纲要》减低重大疾病死亡率的主攻方向。由于晚期肝细胞癌具有恶劣的肿瘤生物学行为,使得单一应用局部治疗、系统治疗或手术治疗均存在局限性,难以达到根治效果,更不能使患者获得长期生存获益。转化治疗的兴起为晚期肝细胞癌的治疗开辟了新的探索方向,特别是近来ICI联合AATD展现出了令人鼓舞的治疗效果;展望未来,依托于多学科诊疗团队共同决策,基于ICI联合AATD方案,或叠加其他适用的局部治疗形成进一步的立体治疗方案,有望提高转化治疗的可行性和转化成功率,使更多晚期肝细胞癌患者获得外科根治性手术机会和长期生存获益。

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台, PREPARE-2024CN846。



注:CNLC,中国肝癌分期;BCLC,巴塞罗那临床肝癌分期;pCR,病理学完全缓解;pPR,病理学部分缓解;pNR,病理学无缓解;ICI,免疫检查点抑制剂;AATD,抗血管生成靶向药物。a,晚期肝细胞癌ICI联合AATD转化治疗适用人群;b,每使用3个周期免疫靶向转化治疗方案,应进行1次治疗反应评估,根据病情变化可适当调整评估间隔;c,成功转化标准为经转化治疗后降期和/或可根治性切除;d,肝功能失代偿者考虑进行肝移植治疗;e,首次及后续疗效评估时,基于改良实体瘤临床疗效评价标准,若发现肿瘤缩小未及30%、肿瘤增大未及20%,可在多学科团队指导下叠加局部治疗。

图1 晚期肝细胞癌免疫靶向联合转化序贯外科治疗路线

Figure 1 Immune targeted combined transformation sequential surgical treatment route for advanced hepatocellular carcinoma

参与本共识编写和讨论的专家名单

名誉主编:陈孝平(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、樊嘉(复旦大学附属中山医院)

主编:卢实春(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、蔡建强(中国医学科学院肿瘤医院)

执笔专家组:卢实春、张雯雯(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、毕新宇(中国医学科学院肿瘤医院)、赵海涛(北京协和医院)、曹俊宇(青岛大学附属医院)

指导专家组(按姓氏汉语拼音排序):陈亚进(中山大学孙逸仙纪念医院)、丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院)、顾万清(中华肝胆外科杂志编辑部)、郝纯毅(北京大学肿瘤医院)、焦顺昌(解放军总医院第五医学中心)、匡铭(中山大学附属第一医院)、李非(首都医科大学宣武医院)、黎功(北京清华长庚医院)、梁军(北京大学国际医院)、梁萍(解放军总医院)、刘连新(中国科学技术大学附属第一医院)、刘荣(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、陆荫英(解放军总医院第五医学中心)、孙惠川(复旦大学附属中山医院)、宋天强(天津医科大学肿瘤医院)、谭广(大连医科大学附属第一医院)、王茂强(解放军总医院肿瘤学部)、邢宝才(北京大学肿瘤医院)、徐建明(解放军总医院)、杨尹默(北京大学第一医院)、杨永平(解放军总医院第五医学中心)、曾永毅(福建医科大学孟超肝胆医院)、赵宏(中国医学科学院肿瘤医院)、周俭(复旦大学附属中山医院)、周军(北京大学肿瘤医院)、朱继业(北京大学人民医院)

讨论专家组(按姓氏汉语拼音排序):蔡守旺(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、曹景玉(青岛大学附属医院)、陈永卫(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、崔兴(山东中医药大学第二附属医院)、戴朝六(中国医科大学附属盛京医院)、丁维宝(潍坊市人民医院)、杜顺达(北京协和医院)、杜锡林(空军军医大学唐都医院)、段斌炜(首都医科大学附属北京佑安医院)、段峰(解放军总医院肿瘤学部)、高杰(北京大学人民医院)、郭源(青岛大学附属医院)、韩全利(解放军总医院第五医学中心)、胡丙洋(北京市石景山医院)、胡明根(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、黄志勇(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、纪文斌(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、金浩生(广东省人民医院)、郎韧(首都医科大学附属北京朝阳医院)、李成刚(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、栗光明(首都医科大学附属北京佑安医院)、李江涛(浙江大学医学院附属第二医院)、李鹏(海南医科大学第二附属医院)、梁斌(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、廖家傑(上海复旦大学附属中山医院)、林栋栋(首都医科大学宣武医院)、刘哲(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、

刘作金(重庆医科大学附属第二医院)、孟庆华(首都医科大学附属北京佑安医院)、牛卫博(山东大学齐鲁医院)、彭涛(广西医科大学第一附属医院)、沈顺利(中山大学附属第一医院)、宋京海(北京医院)、孙文兵(首都医科大学附属北京朝阳医院西院区)、唐浩文(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、陶开山(空军军医大学西京医院)、田蓝天(青岛大学附属医院)、田孝东(北京大学第一医院)、万涛(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、王宏光(中国医学科学院肿瘤医院)、王槐志(重庆市人民医院)、王继洲(中国科学技术大学附属第一医院)、王葵(海军军医大学第三附属医院)、王文涛(四川大学华西医院)、王晓东(北京大学肿瘤医院)、王湛博(解放军总医院第一医学中心)、王北海(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、王志军(解放军总医院肿瘤学部)、王祖森(青岛大学附属医院)、文天夫(四川大学华西医院)、武聚山(首都医科大学附属北京佑安医院)、吴力群(青岛大学附属医院)、夏锋(陆军军医大学西南医院)、夏念信(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、修典荣(北京大学第三医院)、许寅喆(解放军总医院肝胆胰外科医学部)、严茂林(福建省立医院)、杨家印(四川大学华西医院)、杨宁(海军军医大学第三附属医院)、袁静(解放军总医院第一医学中心)、袁玉峰(武汉大学中南医院)、曾道炳(首都医科大学附属北京佑安医院)、张佳林(中国医科大学附属第一医院)、张克明(北京大学国际医院)、张萌(河北医科大学第四医院)、张万广(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、周进学(河南省肿瘤医院)、朱民(山东大学齐鲁医院)、赵晓(解放军总医院第五医学中心)、朱震宇(解放军总医院第五医学中心)、朱自满(解放军总医院肝胆胰外科医学部)

编写秘书:张泽(解放军总医院肝胆胰外科医学部)

利益冲突声明:所有编者均声明不存在利益冲突。

志谢:感谢徐晓晨、李俊锋、李雪瑞、曹银彪、焦天宇、王方舟在文献检索与资料整理方面提供的帮助。



参考文献见二维码

收稿日期: 2024-08-14; 录用日期: 2024-11-30

本文编辑: 邢翔宇