

· 专家共识 ·

肝癌新辅助治疗中国专家共识(2023 版)

肝癌新辅助治疗中国专家共识协作组 中国研究型医院学会消化外科专业委员会
中国抗癌协会肝癌专业委员会

通信作者:王学浩,南京医科大学第一附属医院肝癌研究所 南京医科大学肝癌研究中心,南京 210029,Email:wangxh@njmu.edu.cn

【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。

【关键词】 肝肿瘤; 外科手术; 新辅助治疗; 系统性治疗; 介入治疗; 放射治疗; 专家共识

基金项目:国家自然科学基金(重点项目)(31930020);国家自然科学基金(面上项目)(82272791)

Chinese expert consensus on neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma (2023 edition)

Alliance of Chinese Expert Consensus on Neoadjuvant Therapy for Hepatocellular Carcinoma; Committee of Digestive Surgery of Chinese Research Hospital Association; Committee of Liver Cancer, Chinese Anti-Cancer Association

Corresponding author: Wang Xuehao, Liver Cancer Research Institute of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Liver Cancer Research Center of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China, Email: wangxh@njmu.edu.cn

【Abstract】 Recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after surgery is a major factor affecting the efficacy of the treatment of patients. Neoadjuvant treatment is an effective therapeutic method to reduce postoperative recurrence and prolong patient survival. However, there is no generally accepted neoadjuvant treatment regimen that has been proven to be effective so far. Recently, with the progress in systemic antitumor therapies, represented by targeted molecular agents and immune checkpoint inhibitors, and the improvement in local regional therapies, these treatment approaches have shown promising efficacy and safety in the field of neoadjuvant treatment for HCC. Under the organizational leadership of Committee of Digestive Surgery of Chinese Research Hospital Association and Committee of Liver Cancer of Chinese Anti-Cancer Association, Alliance of Chinese Expert Consensus on Neoadjuvant Treatment for Hepatocellular Carcinoma has discussed and revised several times and finally formulated the Chinese expert consensus on neoadjuvant treatment for hepatocellular carcinoma (2023 Edition). This consensus aimed to review the Chinese characteristics of the diagnosis and treatment of HCC, to provide specific guidance and suggestions for preoperative treatment strategies for HCC, and further promote the

DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20230914-00121

收稿日期 2023-09-14 本文编辑 李静

引用本文:肝癌新辅助治疗中国专家共识协作组,中国研究型医院学会消化外科专业委员会,中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝癌新辅助治疗中国专家共识(2023 版)[J]. 中华外科杂志, 2023, 61(12): 1-11.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20230914-00121.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



management of the clinical pathway for neoadjuvant treatment of HCC.

【Key words】 Liver neoplasms; Surgical procedures, operative; Neoadjuvant therapy; Systemic therapy; Interventional therapy; Radiotherapy; Expert consensus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (Key Program) (31930020); National Natural Science Foundation of China (General Program) (82272791)

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^[4-6],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

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)	随机试验或单病例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,巢式病例对照研究的系统综述,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?(筛查)	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



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高的信心,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。

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

表2 证据推荐强度的定义描述

推荐强度	定义描述
A(强推荐)	非常确信真实值接近效应估计值。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,没有或很少有例外;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量疑虑;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



癌诊疗指南》^[10]的推荐意见,对于CNLC I b~II a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Ia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Ia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 μg/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。2014年,Shi等^[31]的一项回顾性研究纳入了在肝切除术前行TACE治疗的648例肝癌患者和未行TACE治疗的648例对照组肝癌患者,结果表明,与对照组相比,术前TACE治疗不会改善可切除肝癌患者的无瘤生存(disease-free survival, DFS)或总体生存(overall survival, OS)。2016年,Zhang等^[32]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^[33]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)、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^[34]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联合靶向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,仍需高级别临床证据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^[35];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^[36]。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

放疗在可切除肝癌中的相关研究中也取得重要进展。2019年,一项随机、多中心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^[37]。2022年,一项单臂二期临床试验纳入了38例中央型肝癌患者,这些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DFS率分别为70.3%、54.1%、41.0%^[38],放疗相关的3级不良反应发生率仅为7.9%,提示术前调强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^[39, 40]。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研究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^[41]。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 II b、III a 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^[42]。

Zhao 等^[43]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)。

五、肝癌新辅助治疗的有效性评估指标

肝癌新辅助治疗临床试验中常用的指标包括肿瘤 ORR, 病理学评价指标(MPR、CPR)、PFS、至肿瘤进展时间(time to tumour progression, TTP)、RFS、至肿瘤复发时间(time to tumour recurrence, TTR)和 OS 等。对于肝癌病灶的影像学监测分析, 动态增强 CT 和 MRI 检查具有较高的临床适用性, 其中 MRI 检查对于微小病灶的检出率更高^[44], 尤其是 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查为多发小病灶提供了更精准的评估方法。因此, 对于接受新辅助治疗的肝癌患者, 推荐优先使用动态增强 MRI 检查进行影像学评估。通常会在新辅助治疗后手术前行影像学检查, 影像科医师依据实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumours, RECIST) 1.1 和(或)改良 RECIST 评估肿瘤情况, 计算 ORR 以反映近期抗肿瘤活性; 然而, 由于新辅助治疗周期不长, 且 ORR 常低于 30%, 与 OS 相关性不高, 故 ORR 不宜作为主要研究终点。

在完成新辅助治疗和手术后, 病理科医师需要重点观察肿瘤病灶坏死程度、微血管侵犯的病理学分级及淋巴三级结构等病理学指征, 从而评价免疫新辅助治疗肿瘤的效果。MPR 可通过残留活性肿瘤的预计大小除以肿瘤床的大小计算, 建议将残留活性肿瘤 $\leq 30\%$ (即坏死率 $\geq 70\%$)视为 MPR, 有两项肝癌新辅助治疗临床试验采用该标准^[19, 41]。此外, 鉴于病理学评判肝癌新辅助治疗效果方面的经验尚不足, 也可按 $\leq 10\%$ 、 $> 10\% \sim 30\%$ 、 $> 30\% \sim 50\%$ 、 $> 50\%$ 的等级形式报告, 以积累更多数据指导后期 MPR 临界值的确立。CPR 的定义为在完整地评估包括取样的区域淋巴结在内的所有切除样本后, HE 染色切片中未发现任何活性肿瘤细胞^[45]。不同坏死率的定义会导致 MPR 结果的差异, 这一点已在多篇研究中被报道^[4, 19, 41]。RFS 仅用于根治性手术患者, 指从手术开始至肿瘤复发或任何原因死亡的时间; PFS 指从治疗开始至肿瘤进展或复发、或任何原因死亡的时间。与 RFS 和 PFS 相比, TTR 和 TTP 不包括死亡事件。相较于 RFS, PFS 包含了开展新辅助治疗但未手术或未按期手术的病例。OS



定义为从随机化至任何原因导致患者死亡的时间。

肝癌新辅助治疗临床试验尚在探索阶段,其目标人群和结局终点尚不清晰,根据南京医科大学第一附属医院大宗病例报告,对于高风险的 CNLC I b~III a 期患者,50% 的复发发生在术后 12~18 个月,24~60 个月观察到 50% 的死亡事件^[3]。因此,建议将 PFS 或 RFS 作为主要疗效终点,而将 ORR、TTP、TTR、OS、MPR 和 CPR 等作为次要疗效指标。OS 在晚期肝癌注册试验中最常被作为主要研究终点^[15, 46],但手术患者生存时间较长,且复发后接受后续治疗会影响 OS。不过,我们仍然建议可以在原试验的基础上继续随访至术后 5 年,通过观察 OS 来评估新辅助治疗的长期疗效。此外,MPR 能否作为新辅助治疗的替代终点,仍需进一步探索。

推荐意见 10: 肝癌新辅助治疗的主要疗效指标为 RFS 或 PFS,次要疗效指标包括 MPR、ORR、TTP、TTR 和 OS(证据等级 2,推荐强度 A)。建议将肝癌新辅助治疗的 MPR 定义为残留活性肿瘤细胞占比 $\leq 30\%$ (证据等级 3,推荐强度 B)。

六、肝癌新辅助治疗的不良反应

(一)新辅助介入治疗和放疗的不良反应

TACE 具有创伤小、风险低、费用较低、患者耐受性较好等优点,发生率较高的并发症包括发热、腹痛、呕吐等栓塞后综合征,一些少见的并发症包括肝脓肿、心脏损伤等,某些严重并发症如肝功能衰竭、消化道出血、肝破裂等甚至可危及生命。及时识别和正确处理这些并发症至关重要。其中肝肾功能损伤是 TACE 治疗肝癌相对常见的不良反应^[47],此类患者应在术前常规评估肝肾功能、凝血功能等,术后予保肝药物静脉滴注,并且根据肾功能情况加强水化、碱化尿液和使用保护肾功能的药物,促进肾功能恢复,减少肾功能不良引起的潜在风险。同时术中应尽可能地进行超选择性插管,避免使用较大剂量化疗药物,并严格控制碘化油用量。

外放疗的不良反应主要有胃肠道症状、骨髓抑制、周围神经毒性等^[48],患者一般可耐受,在放疗结束或对症处理后基本可缓解。国内用于内放疗的放射粒子主要为¹²⁵I,内放疗的不良反应主要包括放射性肝损伤和放射性肺炎,而放射性消化道损伤、胆囊并发症等较为罕见^[49]。另外,放疗对于肝脏组织、肝门部血管的损伤可能增加手术难度及相关并发症风险,需行更精准的放疗和术中更精细的手术操作。但新辅助放疗对于手术安全性的影响

还需要更多临床试验数据证实。

(二)新辅助靶向和免疫治疗的不良反应

抗血管靶向药物如索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼等,其常见不良反应包括高血压、蛋白尿、皮疹(手足综合征)、甲状腺功能减低和腹泻等^[50]。ICI 在激活肝癌患者免疫功能的同时,可能导致免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE),常见的 irAE 包括皮肤毒性、肠炎、内分泌毒性、肺炎和肺炎等^[25]。肝癌的 irAE 发生率与其他肿瘤相当,但肝癌患者由于其本身的肝脏问题,常伴有全身表现,从而导致肝外器官功能障碍与免疫相关不良反应形成叠加或相互影响。此外,靶向药物与 ICI 联合时可能出现叠加的不良反应,如肝功能异常、皮疹、腹泻等,需要进一步行鉴别诊断和相关性判断。

三项免疫新辅助治疗临床试验结果显示,常见不良反应包括转氨酶升高、贫血、便秘、疲乏、甲状腺功能减退症、脂肪酶升高、恶心、血小板计数降低、瘙痒、斑丘疹和高血压。综合来看,双免疫联合或免疫联合 TKI 的不良反应高于 ICI 单药,及时诊断和治疗靶向治疗和免疫治疗中的不良反应,对肝癌患者的整体新辅助治疗策略和患者依从性具有重要影响。

新辅助治疗过程中要重视出血的风险,尤其是消化道出血,因为肝癌患者多合并肝硬化、门静脉高压,新辅助治疗过程中消化道出血可能导致患者失去手术机会甚至死亡,尤其是在新辅助治疗方案中联用抗血管生成的靶向药物,会导致消化道出血风险更高。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗及多纳非尼、阿帕替尼、安罗替尼等靶向药物对门静脉高压相关并发症如消化道出血等的影响在相关临床试验中已有报道。一项纳入 50 项随机临床试验的 Meta 分析结果表明,包括仑伐替尼、阿帕替尼、索拉非尼等 TKI 与出血风险升高相关($OR=1.79$, $95\%CI: 1.50\sim 2.13$, $P<0.01$)^[51]。在 IMbrave150 试验中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组的出血发生率高于索拉非尼组(25.2% 比 17.3%),包括消化道出血(7% 比 4.5%)和门静脉高压导致的曲张静脉出血(2.4% 比 0.6%)^[52]。因此,在新辅助治疗方案中采用抗血管生成的靶向药物时要充分评估出血风险,必要时在新辅助治疗前行内镜检查或治疗,或避免使用靶向药物。

在开始新辅助免疫治疗前,需常规筛查患者各器官的功能储备,包括血常规、肝功能、肾功能、甲



状腺功能、心肌酶、脑钠肽、尿常规、心电图、胸部 CT 等,以及炎症指标(如 C 反应蛋白、白细胞介素)等。目前,国内已针对 irAE 发布多个指南,分别提出各自的分级标准及管理策略^[50, 53]。对于 1 级 irAE,通常无须治疗,多数情况下可继续使用 ICI,但应密切观察患者反应。2 级 irAE 需暂停 ICI 直至不良反应缓解,如停药后不良反应未缓解,根据器官损伤的严重程度可使用类固醇激素治疗。3~4 级的 irAE 则需立刻开始类固醇激素治疗。对于所有 2 级及以上的 irAE,以及有症状的内分泌 irAE,如糖尿病和甲状腺疾病,建议请专科医师协助处理。对于免疫治疗后可能发生的免疫相关肝炎,病理上应重点观察小叶炎和肝细胞点状坏死;汇管区水肿、小胆管炎和中性粒细胞浸润;静脉内皮炎及静脉旁组织细胞聚集,是否有纤维蛋白环状肉芽肿形成等。对于重要器官特异性炎症反应综合征(胰腺炎、垂体炎、肺炎、心肌炎、神经系统疾病、风湿性疾病和系统性自身免疫性疾病),无论 irAE 严重程度如何,均应推荐转诊至相关专科。

推荐意见 11: 肝癌新辅助免疫治疗最常见的 irAE 依次为皮肤毒性、内分泌系统毒性、肺炎及消化道毒性等,治疗前需常规筛查各器官的基线功能,包括血常规、肝肾功能、甲状腺功能、心肌酶、心电图、胸部 CT 等检查,1 级 irAE 通常无须治疗,2 级 irAE 需暂停用药直至不良反应缓解,3~4 级 irAE 需予以类固醇激素治疗(证据等级 1,推荐强度 A)。

七、肝癌术后辅助治疗

当新辅助治疗方案展现出较好效果时,说明患者对该新辅助治疗方案敏感,术后继续使用原治疗方案作为辅助治疗是合理的选择。若敏感的新辅助治疗方案为靶向系统治疗,则术后继续使用靶向治疗,若敏感的新辅助治疗方案为介入或放疗等局部治疗,术后辅助治疗则参照《肝癌术后辅助治疗中国专家共识(2023 版)》^[54]中关于介入和放疗的推荐意见。术后治疗方案的选择应遵循有效性和安全性并重的原则慎重考虑^[54]。若辅助治疗方案为多种药物的联合,如靶向联合免疫、双免疫联合等,应根据患者的身体状况、不良反应及治疗耐受情况,酌情选择原方案或原方案中的部分药物。

推荐意见 12: 对于新辅助治疗有效的患者,术后辅助治疗建议沿用原新辅助方案,具体方案选择应遵循有效性和安全性并重的原则(证据等级 2,推荐强度 B)。

八、新辅助治疗的终止时机及治疗失败后的后

续治疗

肝癌新辅助治疗过程中疾病进展的处理方式,是目前新辅助治疗面临的难题之一。新辅助治疗期间需要定期检测甲胎蛋白、异常凝血酶原等指标,并定期进行影像学检查确定肿瘤大小有无改变。在新辅助治疗期间发现肿瘤出现进展,首先应对肿瘤的可切除性进行评估。如果肿瘤仍处于可切除的范围内,建议终止当前的新辅助治疗方案,并尽早行外科手术切除肿瘤。如果肿瘤已发生远处转移或其他不适合手术的情况,则建议根据肿瘤分期,按照相关诊疗指南严格选择适合的治疗方案^[10, 21]。

在新辅助治疗期间出现治疗相关不良反应,首先应评估不良反应的严重程度。除了 1 级 irAE 无须处理,2~4 级 irAE 均需暂停用药。若经过对症处理后不良反应消失,则可根据患者的体力状况和治疗耐受情况,继续选择原方案的药物或酌情减量使用。如患者仍然无法耐受,则可考虑终止目前新辅助治疗方案。

新辅助治疗失败的原因包括肿瘤进展及基础肝病恶化等。当失败原因在于治疗未使肿瘤获得缓解,需根据前期的治疗方式和疾病进展的特征,为患者制定个体化的后续治疗策略。若基础肝病发生进展,尤其是发生系统治疗相关的严重不良反应时,应考虑采取积极的对症支持治疗和舒缓治疗。

推荐意见 13: 对于新辅助治疗失败的患者,应根据前期治疗方式和疾病进展情况,选择个体化的后续治疗策略(证据等级 3,推荐强度 B)。

九、结语

近年来,肝癌的局部治疗(HAIC 治疗、放疗等)在新辅助治疗领域取得了一定效果,尤其是新辅助免疫治疗的巨大进展,凭借其疗效和安全性及独特优势,很可能成为将来主要发展方向。正在进行的高质量临床试验有望为肝癌新辅助治疗提供更为坚实的循证学证据。肝癌新辅助治疗中国专家共识协作组将根据最新的临床试验和循证医学证据,持续更新本共识,为肝癌术前治疗提供更深入的理论和临床指导,旨在进一步降低肝癌术后复发率、提高肝癌的患者长期生存率。

《肝癌新辅助治疗中国专家共识(2023 版)》

编审委员会成员

主任委员:王学浩(南京医科大学第一附属医院)



副主任委员: 陈敏山(中山大学肿瘤防治中心)、蔡秀军(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、何晓顺(中山大学附属第一医院)、李强(天津医科大学肿瘤医院)、李相成(南京医科大学第一附属医院)、梁廷波(浙江大学医学院附属第一医院)、刘军(山东第一医科大学附属省立医院)、刘连新(中国科学技术大学附属第一医院)、刘秀峰(东部战区总医院)、刘荣(解放军总医院第一医学中心)、吕毅(西安交通大学第一附属医院)、浦立勇(南京医科大学第一附属医院)、钦伦秀(复旦大学附属华山医院)、沈锋(海军军医大学第三附属医院)、孙倍成(安徽医科大学第一附属医院)、孙惠川(复旦大学附属中山医院)、杨扬(中山大学附属第三医院)、夏强(上海交通大学医学院附属仁济医院)、曾勇(四川大学华西医院)、张必翔(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱继业(北京大学人民医院)

秘书长: 夏永祥(南京医科大学第一附属医院)

委员(按照姓氏汉语拼音排序): 白雪莉(浙江大学医学院附属第一医院)、柏斗胜(扬州大学附属苏北人民医院)、别平(重庆医科大学第三附属医院)、查文章(盐城市第一人民医院)、成峰(南京医科大学第一附属医院)、丛文铭(海军军医大学第三附属医院)、范向军(南通大学附属医院)、郭荣平(中山大学肿瘤防治中心)、郭文治(郑州大学第一附属医院)、靳斌(山东大学齐鲁医院)、李滨(厦门大学附属第一医院)、李巍(吉林大学中日联谊医院)、刘建华(河北医科大学第二医院)、卢倩(清华大学附属北京清华长庚医院)、吕凌(徐州医科大学附属医院)、倪勇(深圳大学第一附属医院)、彭涛(广西医科大学第一附属医院)、秦磊(苏州大学附属第一医院)、秦锡虎(常州市第二人民医院)、宋进华(南京医科大学第一附属医院)、宋天强(天津医科大学肿瘤医院)、陶开山(空军军医大学西京医院)、王立明(大连医科大学附属第二医院)、王鲁(复旦大学附属肿瘤医院)、王维虎(北京大学肿瘤医院)、王伟林(浙江大学医学院附属第二医院)、徐三荣(江苏大学附属江滨医院)、徐晓(浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院)、杨焱(南京医科大学第一附属医院)、杨正强(中国医学科学院肿瘤医院)、张传永(南京医科大学第一附属医院)、张智弘(南京医科大学第一附属医院)、朱海东(东南大学附属中大医院)、朱志军(首都医科大学附属北京友谊医院)

执笔专家: 张耀军(中山大学肿瘤防治中心)、王锋(东部战区总医院)、张慧(南京医科大学第一附属医院)、陈志强(南京医科大学第一附属医院)

秘书组: 张斌(徐州医科大学附属医院)、唐薇薇(南京医科大学第一附属医院)、曹恒松(南京医科大学第一附属医院)

利益冲突 所有编者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

- [2] Cong WM, Dong H, Tan L, et al. Surgicopathological classification of hepatic space-occupying lesions: a single-center experience with literature review[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(19): 2372-2378. DOI: 10.3748/wjg.v17.i19.2372.
- [3] 夏永祥, 张峰, 李相成, 等. 原发性肝癌 10 966 例外科治疗分析[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(1): 6-17. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20201110-00791.
- [4] Xia Y, Tang W, Qian X, 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. DOI: 10.1136/jitc-2022-004656.
- [5] Li Q, Zhang L, Yang Q, et al. Thymidine kinase 1 drives hepatocellular carcinoma in enzyme-dependent and-independent manners[J]. Cell Metab, 2023, 35(6): 912-927. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.03.017.
- [6] Li Q, Zhang L, You W, et al. PRDM1/BLIMP1 induces cancer immune evasion by modulating the USP22-SPI1-PD-L1 axis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 7677. DOI: 10.1038/s41467-022-35469-x.
- [7] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 401-406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- [8] Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(7): 726-735. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
- [9] American Society of Clinical Oncology. ASCO Measures Methodology Manual [S/OL]. [2021-12-09]. https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/advocacy-and-policy/documents/Guidelines-Methodology-Manual_0.pdf.
- [10] 国家卫生健康委员会办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华外科杂志, 2022, 60(4): 273-309. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20220217-00068.
- [11] Yang P, Qiu J, Li J, et al. Nomograms for pre-and postoperative prediction of long-term survival for patients who underwent hepatectomy for multiple hepatocellular carcinomas[J]. Ann Surg, 2016, 263(4): 778-786. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001339.
- [12] Lei Z, Li J, Wu D, et al. Nomogram for preoperative estimation of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma within the Milan criteria[J]. JAMA Surg, 2016, 151(4): 356-363. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.4257.
- [13] 张珈玮, 关连越, 鄂长勇, 等. 血清异常凝血酶原在肝细胞肝癌临床应用中的价值[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(10): 776-781. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200313-00219.
- [14] Ji GW, Zhu FP, Xu Q, et al. Radiomic features at contrast-enhanced CT predict recurrence in early stage hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study[J]. Radiology, 2020, 294(3): 568-579. DOI: 10.1148/radiol.2020191470.
- [15] Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al. Trial design and



- endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD Consensus Conference[J]. *Hepatology*, 2021, 73 Suppl 1: S158-S191. DOI: 10.1002/hep.31327.
- [16] Bertacco A, Vitale A, Mescoli C, et al. Sorafenib treatment has the potential to downstage advanced hepatocellular carcinoma before liver resection[J]. *Per Med*, 2020, 17(2): 83-87. DOI: 10.2217/pme-2018-0114.
- [17] Kim TS, Kim JH, Kim BH, et al. Complete response of advanced hepatocellular carcinoma to sorafenib: another case and a comprehensive review[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2017, 23(4): 340-346. DOI: 10.3350/cmh.2016.0070.
- [18] Irtan S, Chopin-Laly X, Ronot M, et al. Complete regression of locally advanced hepatocellular carcinoma induced by sorafenib allowing curative resection[J]. *Liver Int*, 2011, 31(5): 740-743. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02441.x.
- [19] Kaseb AO, Hasanov E, Cao H, 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. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00427-1.
- [20] Kaseb AO, Vence L, Blando J, et al. Immunologic correlates of pathologic complete response to preoperative immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(9): 1390-1395. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0605.
- [21] 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]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(6): 600-616. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210512-00223.
- [22] Cleary JM, Tanabe KT, Lauwers GY, et al. Hepatic toxicities associated with the use of preoperative systemic therapy in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma to the liver[J]. *Oncologist*, 2009, 14(11): 1095-1105. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0152.
- [23] Li C, Wang MD, Lu L, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for surgical resection of huge hepatocellular carcinoma (≥ 10 cm): a multicenter propensity matching analysis[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(6): 736-747. DOI: 10.1007/s12072-019-09981-0.
- [24] Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis[J]. *Ann Surg*, 1997, 226(6): 688-703. DOI: 10.1097/00000658-199712000-00006.
- [25] Li N, Feng S, Xue J, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy[J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(6): 549-556. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.04.003.
- [26] Siddique O, Yoo ER, Perumpail RB, et al. The importance of a multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2017, 10: 95-100. DOI: 10.2147/JMDH.S128629.
- [27] Alabraba E, Joshi H, Bird N, et al. Increased multimodality treatment options has improved survival for Hepatocellular carcinoma but poor survival for biliary tract cancers remains unchanged[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(9): 1660-1667. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.04.002.
- [28] Charriere B, Muscarel F, Maulat C, et al. Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma are determined in multidisciplinary team meetings[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(3): 330-336. DOI: 10.1002/jso.24500.
- [29] Sangiovanni A, Triolo M, Iavarone M, et al. Multimodality treatment of hepatocellular carcinoma: how field practice complies with international recommendations[J]. *Liver Int*, 2018, 38(9): 1624-1634. DOI: 10.1111/liv.13888.
- [30] Zhou WP, Lai EC, Li AJ, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(2): 195-202. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181961c16.
- [31] Shi HY, Wang SN, Wang SC, et al. Preoperative transarterial chemoembolization and resection for hepatocellular carcinoma: a nationwide Taiwan database analysis of long-term outcome predictors[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(5): 487-493. DOI: 10.1002/jso.23521.
- [32] Zhang YF, Guo RP, Zou RH, et al. Efficacy and safety of preoperative chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a prospective comparative study[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(7): 2078-2088. DOI: 10.1007/s00330-015-4021-8.
- [33] Zhu HD, Li HL, Huang MS, et al. Transarterial chemoembolization with PD-(L)1 inhibitors plus molecular targeted therapies for hepatocellular carcinoma (CHANCE001)[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 58. DOI: 10.1038/s41392-022-01235-0.
- [34] Guo C, Zhang J, Huang X, et al. Preoperative sintilimab plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria: a phase II trial[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(3): e0054. DOI: 10.1097/HCG.0000000000000054.
- [35] Wei W, Li S, Zhao R, et al. Neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of resectable BCLC stage A/B hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria: a multi-center, phase 3, randomized, controlled clinical trial[G]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 4023-4023. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4023.
- [36] Pan Y, Mei J, Chen J, et al. Comparison between portal vein perfusion chemotherapy and neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy for resectable intermediate to advanced stage hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(3): 2016-2029. DOI: 10.1245/s10434-021-10903-4.
- [37] Wei X, Jiang Y, Zhang X, et al. Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a randomized, open-label, multicenter controlled study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24): 2141-2151. DOI: 10.1200/JCO.18.02184.
- [38] Wu F, Chen B, Dong D, et al. Phase 2 evaluation of neoadjuvant intensity-modulated radiotherapy in centrally located hepatocellular carcinoma: a nonrandomized controlled trial[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(12): 1089-1096. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.4702.
- [39] Jin H, Qin S, He J, et al. New insights into checkpoint inhibitor immunotherapy and its combined therapies in hepatocellular carcinoma: from mechanisms to clinical trials[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(7): 2775-2794. DOI: 10.7150/ijbs.70691.



- [40] Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, et al. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(8): 525-543. DOI: 10.1038/s41575-021-00438-0.
- [41] Marron TU, Fiel MI, Hamon P, et al. Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(3): 219-229. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00385-X.
- [42] 夏永祥,张慧,张峰,等. 肝细胞癌免疫新辅助治疗的有效性和安全性分析[J]. 中华外科杂志, 2022, 60(7): 688-694. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20220408-00150.
- [43] Zhao M, Chen S, Li C, et al. Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors for Resectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(3): 600. DOI: 10.3390/cancers15030600.
- [44] Wang G, Zhu S, Li X. Comparison of values of CT and MRI imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and analysis of prognostic factors[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1): 1184-1188. DOI: 10.3892/ol.2018.9690.
- [45] 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. DOI: 10.1159/000514313.
- [46] 国家药品监督管理局药品审评中心. 晚期肝细胞癌临床试验终点技术指导原则(2020年第44号)[S/OL]. [2020-11-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201204162342100.html>.
- [47] Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(5): 709-740. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.01.005.
- [48] Valdagni R, Rancati T, Fiorino C. Predictive models of toxicity with external radiotherapy for prostate cancer: clinical issues[J]. Cancer, 2009, 115(13 Suppl): 3141-3149. DOI: 10.1002/cncr.24356.
- [49] Loi M, Comito T, Franzese C, et al. Stereotactic body radiotherapy in hepatocellular carcinoma: patient selection and predictors of outcome and toxicity[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(3): 927-936. DOI: 10.1007/s00432-020-03389-2.
- [50] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [51] Das A, Mahapatra S, Bandyopadhyay D, et al. Bleeding with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor: A network meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103186. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103186.
- [52] Finn RS, Qin S, 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.
- [53] 施国明, 黄晓勇, 任正刚, 等. 肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识(2021版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(12): 1241-1258. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211125-00594.
- [54] 肝癌术后辅助治疗中国专家共识协作组, 中国医师协会外科医师分会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 等. 肝癌术后辅助治疗中国专家共识(2023版)[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(4): 437-448. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230315-00108.

·读者·作者·编者·

《中华外科杂志》对中文缩略语的使用要求

本刊编辑部

文题原则上不能使用缩略语, 文中应尽量少用缩略语。公认的缩略语(表1)在文中可以直接使用。未公布的名词术语, 请按照如下规则进行缩写: 原词过长且在文内多次出现者, 可于第一次出现时写出全称, 在括号内写出缩略语, 如金黄色葡萄球菌(金葡菌)。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响文章的可读性。

表1 《中华外科杂志》可以直接使用的中文缩略语

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
丙肝	丙型肝炎	光镜	光学显微镜
电镜	电子显微镜	化疗	化学药物治疗
丁肝	丁型肝炎	活检	活体组织检查
放疗	放射治疗	免疫组化	免疫组织化学
冠心病	冠状动脉粥样硬化性心脏病	乙肝	乙型肝炎

