

肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识（2023 版）

中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会，中国抗癌协会肝癌专业委员会，中国医师协会肝癌专业委员会，中国研究型医院学会肝病专业委员会

1 共识更新背景

《肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识》（2021 版）自发布以来获得国内外学者的广泛关注。然而随着研究的深入及新的循证医学证据的产生，国内学者对肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）新辅助及转化治疗有了进一步的理解。为了进一步厘清新辅助及转化治疗概念，明确不同患者人群的治疗目标，中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会、中国抗癌协会肝癌专业委员会、中国医师协会肝癌专业委员会及中国研究型医院学会肝病专业委员会于

2023 年 5 月启动《肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识（2023 版）》制定工作，对近年研究证据进行分析（附录 1 和附录 2），结合国内 HCC 诊疗特点，为术前治疗决策提供指导性建议，进一步规范 HCC 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治疗原则

根据不同的治疗目标，HCC 术前治疗主要有 2 种治疗策略：新辅助治疗和转化治疗（图 1）。新辅助治疗是指对手术可切除或肿瘤学适合手术且合并高危复

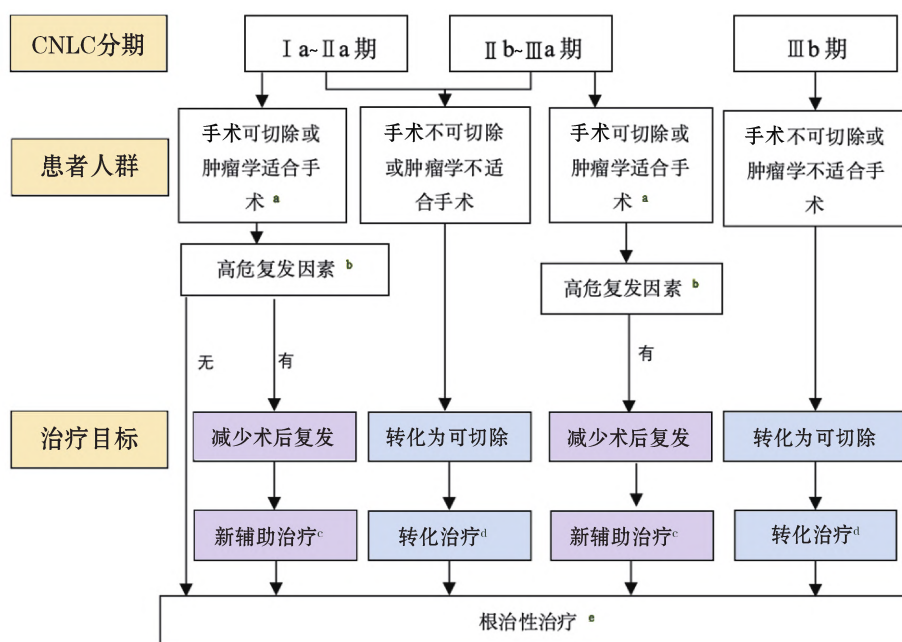


图 1 新辅助及转化治疗线路图

注：* 手术可切除或肿瘤学适合手术的标准为 R0 切除、剩余肝脏体积（FLR）足够 [正常肝脏者，FLR/标准肝体积（SLV）>30%；伴有慢性肝病和肝损伤者，FLR/SLV >40%]、肝功能 Child-Pugh A 级 + 部分 B 级^[1]，无门静脉癌栓或门静脉癌栓 1~2 级（Vp1~2），无肝外转移。

^b 术前应通过影像学检查，综合血清标志物检测等手段，对术后复发风险进行评估^[2]。中国肝癌分期（CNLC）I a~II a 期患者高危复发因素包括镜下微血管侵犯（MVI）阳性、肿瘤边界不清或紧邻血管、可疑切缘残留或手术切缘 <1 cm。CNLC II b~III a 期患者高危复发因素包括肿瘤数目 >3 个、肿瘤最大直径 >5 cm、肉眼癌栓、MVI 阳性、淋巴结转移、邻近器官受侵、术前甲胎蛋白（AFP）水平高、血清乙型肝炎病毒（HBV）DNA 高载量等^[2-4]。其他复发因素包括肝脏疾病背景（如感染病毒性肝炎、肝硬化）^[5]。

^c CNLC I a~II a 期患者不建议临床实践中行新辅助治疗；若经多学科诊疗（MDT）团队讨论后明确术后高危复发因素，可通过伦理审查后于临床试验（clinical trial）中开展。CNLC II b~III a 期患者手术可切除或肿瘤学适合手术同时存在明确高危复发因素，建议新辅助治疗后行根治性治疗，以降低术后复发风险。推荐人群为 CNLC II b 期患者，如肿瘤局限在同一段或同侧半肝者，或可以同时行术中消融处理切除范围外的病灶；CNLC III a 期患者，如肿瘤局限在同一段或同侧半肝者，且符合门静脉癌栓 1~2 级（Vp1~2），或合并可切除的胆管癌栓，或存在外周肝静脉型（Vv1）癌栓能够实现 R0 切除标准的患者。

^d 根治术后 FLR 不足，无法实现 R0 切除或肿瘤学不适合手术的 CNLC I a~III b 患者，推荐采用转化治疗，消除不可切除因素。推荐人群包括无法实现 R0 切除的患者，或者无法保障手术切缘 ≥ 1 cm，或伴门静脉癌栓 3~4 级（Vp3~4），或存在肝静脉主干型（Vv2）、下腔静脉型（Vv3）癌栓的 CNLC I b~III a 期患者，肺部寡转移（总的转移数目 ≤ 5 个且单个病灶的最大直径 ≤ 3 cm）或肝外淋巴结转移的 CNLC III b 期患者。

^e 根治性治疗包括手术切除、肝移植、局部消融治疗。若患者经术前治疗后，达到米兰（Milan）标准或美国加州大学旧金山分校（UCSF）标准（附录 3），则可行肝移植。若患者经术前治疗后，达到 CNLC I a 期及 I b 期（单个肿瘤、直径 ≤ 5 cm；或 2~3 个肿瘤、最大直径 ≤ 3 cm）；无血管、胆管和邻近器官侵犯及远处转移、肝功能 Child-Pugh A/B 级，可采用局部消融治疗，同样可获得根治性治疗的效果^[5]。

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-I2M-1-066）；深圳市“医疗卫生三名工程”项目（SZSM202011010）

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

发因素的 HCC 患者，在术前先进行系统或局部治疗，以期达到部分或者完全病理缓解（pathological complete response, pCR），消灭微小病灶，增加手术切缘、降低术后复发风险。转化治疗是指对手术不可切除或肿瘤学不适合手术的 HCC 患者，通过局部治疗、系统治疗或系统联合局部治疗，以期消除手术不可切除因素，达到手术切除的标准。这 2 种治疗策略在患者人群、治疗目标及实施方案方面均有差异。

目前，HCC 的新辅助及转化治疗的高级别证据仍然有限，且此领域相当复杂并极具挑战性，需要大量的研究和临床试验才能得出明确的结论，但新的治疗策略和手段的发展都需要经过长期的研究和验证才能得到广泛的认可和应用。因此，对 HCC 新辅助及转化治疗的探索将是我们未来研究的重点和方向。

共识推荐：可手术切除或肿瘤学适合手术的标准为 R0 切除、剩余肝脏体积（future liver remnant, FLR）足够 [正常肝脏者，FLR/标准肝体积（standard liver volume, SLV）>30%；伴有慢性肝病和肝损伤者，FLR/SLV>40%]、肝功能 Child-Pugh A 级 + 部分 B 级、无门静脉癌栓或门静脉癌栓 1~2 级（Vp1~2）、无肝外转移（I 级推荐）。

3 新辅助治疗策略

3.1 新辅助治疗患者人群 新辅助治疗的目的包括：

①尽量缩小肿瘤体积，降低手术难度，保证手术宽切缘（ ≥ 1 cm）。②降低高危手术患者 [如甲胎蛋白（alpha fetoprotein, AFP）水平高、微血管侵犯（microvascular invasion, MVI）风险高、肿瘤边界不清等] 手术播散风险。因此，在中国肝癌分期（China clinic liver cancer staging, CNLC）I a 期、I b 期和部分 II a 期的 HCC 患者中，一般不建议进行新辅助治疗；对于初始可手术切除且伴高危复发因素的 HCC 患者，推荐在多学科诊疗（multi-disciplinary treatment, MDT）团队指导下经新辅助治疗后进行手术，以降低术后复发风险。推荐进行新辅助治疗的患者人群为伴高危复发因素的 CNLC I a~II a 期及符合特定条件的 CNLC II b 期和 III a 期患者；其中，CNLC II b 期患者，如肿瘤局限在同一段或同侧半肝者，或可以同时术中消融处理切除范围外的病灶；CNLC III a 期患者，如肿瘤局限在同一段或同侧半肝者，且符合门静脉癌栓 1~2 级（Vp1~2），或合并可切除的胆管癌栓，或存在外周肝静脉型（Vv1）癌栓能够实现 R0 切除的患者。

CNLC I a~II a 期患者的高危复发因素包括：①镜下 MVI 阳性；②肿瘤边界不清或紧邻血管；③可疑切缘残留或手术切缘 <1 cm。CNLC II b~III a 期患者的高危复发因素包括：①肿瘤数目 >3 个；②肿瘤最大直径 >5 cm；③肉眼癌栓；④ MVI 阳性；⑤淋巴结转移；⑥邻近器官受侵；⑦术前 AFP 水平高；⑧血清乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）DNA 载量高等^[2-4]。另外，肝脏疾病背景（如病毒性肝炎、肝硬化）亦是 HCC 术后复发因素^[3]。由于目前 HCC 新辅助治疗高级别证据有限，若综合考虑患者情况后（明确术后高危复

发因素）可进行新辅助治疗，建议通过伦理审查后于临床试验（clinical trial）中开展。

随着 CNLC 分期的增加，手术切除后复发转移的风险升高^[6]。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手术切缘来改善患者预后。

共识推荐：可进行 R0 切除，同时伴有高危复发因素的患者，推荐在临床试验中进行新辅助治疗；对于无高危复发因素的患者，不建议进行新辅助治疗（Ⅲ级推荐）。

3.2 新辅助治疗周期 在新辅助治疗的过程中，患者可能会出现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^[6]。因此，对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，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，争取达到治疗目标后尽快手术（无论病灶缩小与否）^[6-7]。治疗方案可根据病灶位置和患者一般情况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 新辅助治疗方案

3.3.1 介入治疗

3.3.1.1 经导管动脉栓塞化疗（trans-arterial chemoembolization, TACE） 早年多项随机对照试验显示，术前 TACE 不能改善可手术切除 HCC 患者的无病生存期或总生存期^[8-9]。近期荟萃分析则显示，术前 TACE 能明显延长巴塞罗那肝癌临床分期（Barcelona clinic liver cancer, BCLC）B 期 HCC 患者的无复发生存期和总生存期^[10-11]。近期一项 II 期研究中，Guo 等^[12]探索了术前 TACE 联合信迪利单抗在超米兰标准的 BCLC A/B 期 HCC 患者治疗中的作用，结果显示客观缓解率（objective response rate, ORR）达到 62%，在 51 例后续接受手术切除的患者中，12 个月无进展生存率为 76%，同时有 7 例患者（14%）术后病理结果显示达到 pCR。

3.3.1.2 肝动脉灌注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC） 2023 年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）年会更新了中国一项 III 期临床研究的结果：基于 FOLFOX 方案的 HAIC 作为新辅助治疗方案治疗超米兰标准的 BCLC A/B 期 HCC 患者能明显改善预后，HAIC 组患者（ $n=195$ ）1 年、2 年、3 年总生存率分别为 97.7%、86.3% 和 77.1%，而直接手术组患者（ $n=197$ ）1 年、2 年、3 年总生存率分别为 90%、80.9% 和 70.6%（ $P<0.001$ ）。与直接手术组患者相比，HAIC 组患者中位无进展生存期明显延长（中位无进展生存期：17.4 个月比 9.8 个月， $P=0.032$ ）^[13]。

共识推荐：TACE 对可手术切除 HCC 患者的术前新辅助治疗作用有争议，推荐对 CNLC II b 期 HCC 患者术前进行 TACE（Ⅱ级推荐），或联合免疫治疗（Ⅲ级推荐）。对符合条件的 CNLC I a~ II b 期（超米兰标准的 BCLC A/B 期）HCC 患者术前进行 HAIC（Ⅰ级推荐）。

3.3.2 系统治疗 传统化学药物治疗对 HCC 的疗效欠佳，靶向治疗、免疫治疗等系统治疗手段的日益丰富为 HCC 新辅助治疗提供了新的方法。在新辅助治疗领域缺乏大型的Ⅲ期研究，我们借鉴晚期一线的数据加以推荐和指引（附录 4）。由于新辅助治疗的目的是消灭微小转移灶或者观察治疗反应，因此并不需要选择最强有力的联合治疗手段。新辅助治疗需要避免出现因治疗导致失去手术机会的问题，因此选择系统治疗时应尽量选择疾病进展率低的治疗方案。另外，系统治疗用于新辅助治疗已有多项前瞻性研究报道了初步结果（表 1）。

但新辅助治疗的确切疗效还需要更大规模的临床研究证实；同时近期疗效是否能转化为长期生存获益也需要长期随访和进一步验证。

共识推荐：目前缺乏系统新辅助治疗的高级别临床研究证据，可根据晚期一线治疗的高级别证据选择治疗方案（Ⅲ级推荐），也可根据目前已发表的新辅助治疗的小样本研究结果选择疾病进展率低的方案（Ⅲ级推荐）。

3.3.3 放射治疗 以总生存期为主要研究终点的一项中国前瞻性Ⅱ期研究，对邻近大血管预计会出现手术窄切缘（手术切缘≤1 cm）的 38 例中央型 HCC 患者采用术前常规分割放射治疗。中位放射治疗剂量 50 Gy，结果显示，放射治疗后 1 个月评价疗效，ORR 达 42.1%，疾病控制率（disease control rate, DCR）达 100%，并取得优于历史对照的总生存率和无疾病生存率，3 年和 5 年总生存率分别为 75.4% 和 69.1%，3 年和 5 年无疾

表 1 HCC 新辅助治疗的临床研究

研究方案	研究设计	例数	治疗周期	研究结果	手术	疾病进展
阿帕替尼 + 卡瑞利珠单抗 ^[14]	Ⅱ期	20	6 周	主要病理缓解率：29.4% 完全病理缓解率：5.9%	94.4%（17/18）	5.6%（1/18）
卡博替尼 + 纳武利尤单抗 ^[15]	I b 期	15	8 周	12 例接受 R0 切除 主要病理缓解率或完全病理缓解率： 5 例（42%）	86%（12/14）	—
特瑞普利单抗 ± 仑伐替尼 ^[16]	I b/Ⅱ期	16	21~28 d	主要病理缓解率：3 例（20%）	—	—
伊匹木单抗 + 纳武利尤单抗 ^[17]	I b 期	25	6 周	ORR：29%（6/21） 主要病理缓解率：56%（9/16） 完全病理缓解率：38%（6/16）	84%（21/25）	4.8%（1/21）
纳武利尤单抗比伊匹木单抗 + 纳武利尤单抗 ^[18]	Ⅱ期 随机	13~14	6 周	主要病理缓解率：33%（3/9）比 27%（3/11） TTP：9.4 个月比 19.53 个月 无进展生存期：9.4 个月比 19.53 个月	69.2%（9/13）比 78.6%（11/14）	7.7%（1/13） 比 0
阿帕替尼 + 卡瑞利珠单抗 ^[19] （新辅助 + 辅助比 辅助）	Ⅱ期	16/13	8 周	新辅助 + 辅助 ORR：57.1% 主要病理缓解率：27.3%（3/11） 完全病理缓解率：9.1%（1/11）	78.6%（11/14）	7.1%（1/14）
阿帕替尼 + 卡瑞利珠单抗 ^[20] （新辅助 + 辅助）	Ⅱ期 随机	60	4 周 + 术后 6 个 周期	主要病理缓解率：40% 完全病理缓解率：5%	86.7%（52/60）	—
卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼 ^[21] （新辅助 + 辅助）	Ⅱ期	31	术前 4 个周期 + 术后 1 年	术前 ORR：13.8%（4/29, RECIST 1.1）、 48.3%（14/29, mRECIST） 主要病理缓解率：38.5%（10/26） 完全病理缓解率：7.7%	89.7%（26/29）	—
替雷利珠单抗 + 仑伐替尼 ^[22] （新辅助 + 辅助）	Ⅱ期	24	术前 4 个周期 + 术后至少半年或 疾病进展或无法 耐受的不良反应	ORR：54.2%（RECIST 1.1）、 75.0%（mRECIST） DCR：87.5% 主要病理缓解率：35.3% 完全病理缓解率：17.6%	87.5%（21/24）	12.5%（3/24）
仑伐替尼 + PD-1+TACE ^[23]	回顾性	24	3 个周期	依据 mRECIST 评估 ORR：83.3%（研究者评估）、 79.2%（独立评审委员会评估） DCR：95.8% 主要病理缓解率：16.7% 完全病理缓解率：25%	95.8%（23/24）	4.2%（1/24）

注：HCC 为肝细胞癌；PD-1 为程序性死亡蛋白 -1；TACE 为经导管动脉栓塞化疗；ORR 为客观病理缓解率；TTP 为疾病进展时间；RECIST 1.1 为实体瘤疗效评价标准 1.1；mRECIST 为改良实体瘤疗效评价标准；DCR 为疾病控制率；“—”表示无数据。

病生存率分别为 54.1% 和 41.0%^[24]。

对 SEER 数据库中可切除 HCC 患者进行数据分析, 2004—2014 年 151 例患者接受术后放射治疗, 93 例患者接受术前放射治疗, 术前放射治疗组患者总生存期和肿瘤特异性生存期显著优于术后放射治疗组患者。与术后放射治疗相比, 术前放射治疗显著降低 67% 的调整后全因死亡风险 [风险比 (hazard ratio, HR) =0.33, 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95%CI): 0.19~0.53, $P<0.001$] 和 68% 肿瘤相关死亡风险 (HR=0.32, 95%CI: 0.19~0.53, $P<0.001$)^[25]。

对放射治疗、手术、放射治疗与手术联合治疗肝癌伴门静脉癌栓的荟萃分析显示, 对于癌栓没有侵及主干的患者, 单纯放射治疗组与单纯手术治疗组患者总生存率差异无统计学意义, 而放射治疗与手术联合治疗组患者 1 年和 2 年总生存率分别为 77.1% 和 45.4%, 较单纯放射治疗组或单纯手术组均有提高^[26]。

共识推荐: CNLC I a~II a 期可手术切除, 但肿瘤贴邻大血管、预期直接手术后窄切缘的高危患者, 可进行术前新辅助放射治疗 (II 级推荐); CNLC III a 期合并门静脉癌栓 1~2 级 (Vp1~2) 或外周肝静脉型 (Vv1) 癌栓患者可进行术前新辅助放射治疗 (II 级推荐)。

术前放射治疗的剂量推荐: 术前放射治疗尽量缩小肿瘤体积, 降低手术难度, 降低手术切缘阳性率, 降低高危手术患者如 AFP 水平高、MVI 风险高、边界不清患者的手术播散风险。为减少术前新辅助放射治疗对手术的影响, 建议同期加量放射治疗大体肿瘤区 (gross tumor volume, GTV) 50~60 Gy/20~25 Fx, 计划靶区 (planning target volume, PTV) 40~50 Gy/20~25 Fx, 根据周边正常组织受量, 尽量给到该剂量范围的上限, 该剂量并不显著增加手术并发症 (II 级推荐); 对该类患者进行术前高剂量大分割放射治疗的证据不足。术前新辅助放射治疗的手术时间: 建议于术前新辅助放射治疗后 6~12 周后进行手术治疗。

现阶段高级别新辅助治疗研究证据仍然有限。此外, 并非所有患者都能够从新辅助治疗中获益^[6]。原则上早期 HCC 患者临床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^[6]。在以降低复发风险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 HCC 不可切除因素, 达到能够安全施行 R0 切除的手术标准, 因此, 转化治疗的周期较新辅助治疗延长, 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。

转化治疗的目标人群可分为 2 类: ①根治术后 FLR 不足; ②无法实现 R0 切除, 或肿瘤学不适合手术。推荐在 MDT 团队指导下明确相应治疗策略, 转化后进行手术。

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 推荐判定肝储备功能的标准为: ①肝功能正常者 [肝功能 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/SLV>20%~30%; ②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%; ③肝功能损害患者则须保留更多的 FLR (如 ICG-R15=10%~20%, 慢性肝病和肝硬化患者须 FLR/SLV>50%)^[1,27]。无法达到上述标准即为 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 (肝功能 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^[1]。

4.1.2 针对 FLR 不足的转化治疗目标实现 针对 FLR 不足患者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 HCC 转化为可安全切除, 即将危险的手术转化为安全的手术。推荐根据肿瘤类型、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, 如门静脉栓塞 (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 PVL 的二步肝切除术 (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)^[27]。

共识推荐: 对于根治性手术后 FLR 不足的 CNLC I a~III b 期 HCC 患者, 建议在合适人群中采用 ALPPS 和 PVE, 以增加 FLR (II 级推荐)。

4.2 针对无法实现 R0 切除或肿瘤学不适合手术的转化治疗

4.2.1 针对无法实现 R0 切除或肿瘤学不适合手术的转化治疗患者人群 目标人群为肿瘤初始无法实现 R0 切除或肿瘤学不适合手术, 但有可能转化治疗后进行手术切除并可能获得长期生存的患者。CNLC I a~II a 期: 无法实现 R0 切除或者无法保障手术切缘 (≥ 1 cm) 的患者。CNLC II b~III a 期: 无法实现 R0 切除或肿瘤学不适合手术的患者, 如伴门静脉癌栓 3~4 级 (Vp3~4), 或存在肝静脉主干型 (Vv2)、下腔静脉型 (Vv3) 癌栓; CNLC III b 期: 肺部寡转移 (总转移数目 ≤ 5 个且单个病灶的最大直径 ≤ 3 cm) 或肝外淋巴结转移。

4.2.2 针对无法实现 R0 切除或肿瘤学不适合手术的转化治疗目标实现 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

全缓解 (complete response, CR) / 部分缓解 (partial response, PR), 或疾病稳定 (stable disease, SD) 持续 3~4 个月 [改良实体瘤疗效评价标准 (modified response evaluation criteria in solid tumors, 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 (肿瘤数目 >4 个), 肿瘤紧贴或累及肝内主管道, 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; SD 但病灶缩小者, 建议稳定 2~3 个月后再选择手术切除。

(2) 合并大血管癌栓: 对于肿瘤合并大血管癌栓, 如门静脉主干或一级分支癌栓、合并下腔静脉癌栓, 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, 肿瘤实现降期 (如 CNLC III a 期 → II b 期)。

(3) 肝外转移情况: 对于伴有肝外 (主要为肺和淋巴结) 转移灶的患者 (CNLC III b 期), 成功转化的条件是转移灶消失或完全无活性, 降期转化进行肝内肿瘤病灶手术切除或联合肝外转移灶切除。

共识推荐: 对于无法实现 R0 切除或肿瘤学不适合手术的患者, 推荐通过转化治疗获得手术机会, 成功转化的条件应根据肝内病灶、合并大血管癌栓和肝外转移情况进行判断 (I 级推荐)。

4.3 转化治疗方案

4.3.1 介入治疗

4.3.1.1 TACE TACE 可以分为常规 TACE (conventional-TACE, cTACE) 和药物洗脱微球 TACE (drug-eluting beads-TACE, DEB-TACE)。在缺少强效系统治疗的年代, cTACE 是转化治疗的主要手段^[1]。Zhang 等^[28]开展的一项回顾性研究显示, 与单纯 TACE 组 ($n=39$) 相比, cTACE 转化成功后联合二期手术切除 ($n=43$) 能够使大 HCC 或巨块型 HCC 患者获得更长的总生存期 (中位总生存期分别为 49 个月和 31 个月, $P=0.027$)。另一项回顾性研究显示, 超米兰标准的晚期 HCC 患者经 cTACE 转化成功后接受射频消融术 (radiofrequency ablation, RFA) 治疗, 总生存率和无疾病生存率与初始符合米兰标准并接受 RFA 作为一线治疗的 HCC 患者相近 (P 值分别为 0.74 和 0.39)^[29]。

与 cTACE 相比, DEB-TACE 能够长时间维持局部浓度, 降低不良反应发生率, 延长患者的总生存期^[30]。Li 等^[31]的一项回顾性研究显示, DEB-TACE 组 ($n=42$) 与 cTACE 组 ($n=39$) 患者的完全缓解率无明显差异 ($P=0.167$), 而 ORR 显著增加 ($P=0.003$), 且无进展生存率 ($P=0.028$) 和总生存率 ($P=0.037$) 显著增加。

4.3.1.2 HAIC 相较于 TACE, HAIC 摒弃了栓塞剂, 杜绝了栓塞后综合征和异位栓塞等不良事件。Li 等^[32]的一项 III 期随机临床试验表明, 基于 FOLFOX 方案的 HAIC (FOLFOX-HAIC) 治疗的患者 ($n=159$) 中位

总生存期较 TACE 治疗的患者 ($n=156$) 明显延长 (23.1 个月比 16.1 个月, $P<0.001$), ORR (46% 比 18%, $P<0.001$) 和转化切除率 (24% 比 12%, $P=0.002$) 均明显提高, 且 HAIC 组严重不良事件发生率显著低于 TACE 组 (19% 比 30%, $P=0.03$)。临床试验结果表明, 相较于单纯 TACE, TACE 联合 HAIC 可以提高手术转化率^[33]。

4.3.1.3 选择性内放射治疗 (selective internal radiation therapy, SIRT) SIRT 又称经动脉放射栓塞 (transarterial radioembolization, TARE)。Kolligs 等^[34]的一项随机对照研究对比了 TACE 与 SIRT 治疗不可切除 HCC 的疗效, 结果显示 SIRT 较 TACE 具有更高的 ORR (30.8% 比 13.3%, $P<0.05$)。

共识推荐: 对于因肿瘤负荷初始无法实现 R0 切除、但有可能转化治疗后进行手术切除的患者, 可采用 cTACE 和 DEB-TACE (II 级推荐)、HAIC (I 级推荐) 或 SIRT (II 级推荐)。

4.3.2 系统治疗 系统治疗 (包括靶向药物和免疫治疗) 的飞速发展转化为治疗提供了新的思路。系统治疗在转化治疗中的应用已有多项研究证据 (表 2)。由于转化治疗的目的是将不可手术的 HCC 转化为可手术, 因而需要 ORR 比较高的治疗手段。

4.3.3 介入治疗联合系统治疗 介入治疗联合系统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]。

共识推荐: 对于潜在可切除的 HCC, 建议采用多模式、高强度的抗肿瘤治疗策略, 促其转化的同时必须兼顾治疗安全性和生活质量, 推荐在 MDT 团队评估下采用介入 + 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) + 免疫的转化治疗策略 (III 级推荐)。综合评估患者一般情况, 也可采用 TKI 单药 (仑伐替尼) 或联合免疫治疗 (III 级推荐)。

4.3.4 放射治疗 中国一项随机对照研究显示, 对于手术可切除伴门静脉癌栓 3 级 (Vp3) 和 4 级 (Vp4) HCC 患者, 随机接受术前新辅助放射治疗后进行肝切除术 ($n=82$) 与单纯肝切除术 ($n=82$), 放射治疗剂量 18 Gy/3 Fx, 放射治疗剂量虽然低, 但放射治疗联合手术组仍显著改善总生存率和无疾病生存率, 术前新辅助放射治疗组 12 和 24 个月总生存率分别为 75.2% 和 27.4%, 而单纯手术组分别为 43.1% 和 9.4% ($P<0.001$); 术前新辅助放射治疗组 12 和 24 个月无疾病生存率分别为 33.0% 和 13.3%, 而单纯手术组分别为 14.9% 和 3.3% ($P<0.001$)^[52]。

中国一项前瞻 II 期研究探讨了放射治疗联合索拉非尼治疗 HCC 伴门静脉癌栓和 / 或肝静脉癌栓的安全性和有效性, 中位放射治疗剂量为 54 Gy, ORR 为

表 2 系统治疗在转化治疗中的证据

研究	年份	治疗方案	例数	研究结果
Sun 等 ^[35] (樊嘉团队)	2020 年	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	转化率: 18.3% 术前 ORR: 55.6% (RECIST 1.1)
Sun 等 ^[36] (樊嘉团队)	2020 年	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	转化后手术切除率: 10.2% ORR: 27.3% (RECIST 1.1)、55.9% (mRECIST)
Zhang 等 ^[37] (卢实春团队)	2023 年	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 / 替雷利珠单抗	56	转化率: 55.4% ORR: 53.6% (mRECIST)、44.6% (RECIST 1.1)
Tada 等 ^[38]	2023 年	仑伐替尼	49	转化率: 68% ORR: 13% (RECIST 1.1)、35% (mRECIST)
Wang 等 ^[39]	2023 年	仑伐替尼 + 信迪利单抗	36	转化率: 33% ORR: 36.1% (RECIST 1.1)、66.7% (mRECIST)
Sun 等 ^[40]	2023 年	信迪利单抗 + 贝伐珠单抗	30	转化率: 56.7% ORR: 26.7% (RECIST 1.1)

注: TKI 为酪氨酸激酶抑制剂; PD-1 为程序性死亡蛋白-1; ORR 为客观缓解率; RECIST 1.1 为实体瘤疗效评价标准 1.1; mRECIST 为改良实体瘤疗效评价标准。

表 3 介入联合系统治疗在转化治疗中的证据

研究	年份	治疗方案	例数	研究结果
李川江和周杰 ^[41]	2017 年	TACE+ 索拉非尼	142	降期后再行二期切除率: 14.8%
He 等 ^[42]	2019 年	HAIC+ 索拉非尼	125	转化后手术切除率: 12.8% ORR: 75.2% (RECIST 1.1)、76% (mRECIST)
He 等 ^[43]	2018 年	HAIC+ 索拉非尼	35	转化后手术切除率: 14.3% ORR: 40% (RECIST 1.1)、62.8% (mRECIST)
Zhang 等 ^[44]	2021 年	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	转化后手术切除率: 56.0%, 7 例 (28.0%) 达到 pCR ORR: 96% (mRECIST)
He 等 ^[45]	2021 年	仑伐替尼 + 特瑞普利单抗 +HAIC	71	转化后手术切除率: 12.7% ORR: 59.2% (RECIST 1.1)、67.6% (mRECIST)
Zhang 等 ^[46]	2022 年	TACE+ 仑伐替尼 +PD-1 抗体比 TACE	71 71	转化率: 50.7%, ORR: 78.9% (mRECIST) 转化率: 15.5%, ORR: 16.9% (mRECIST)
Gan 等 ^[47]	2023 年	经动脉介入治疗 + 仑伐替尼 + 信迪利单抗	37	转化率: 40.5%, 3 例 (8.1%) 达到 pCR ORR: 67.6% (RECIST 1.1)、75.7% (mRECIST)
Zhang 等 ^[48]	2023 年	TACE+ 仑伐替尼 + 卡瑞利珠单抗	55	转化率: 55.3%, 23.1% 达到 pCR ORR: 72% (mRECIST)
Tan 等 ^[49]	2023 年	FOLFOX4-HAIC+ 替雷利珠单抗 + 仑伐替 尼	18	转化率: 61.1%, 57.1% (4/7) 达到 pCR ORR: 94.4% (mRECIST)
Hong 等 ^[50]	2023 年	HAIC+ 多纳非尼 +PD-1	22	转化率: 52.6%, 25% (1/4) 达到 pCR ORR: 84.2% (mRECIST)
Dong 等 ^[51]	2023 年	HAIC+ 仑伐替尼 +PD-1	64	转化率: 31.25% ORR: 56.3% (RECIST 1.1)

注: TACE 为经导管动脉栓塞化疗; HAIC 为肝动脉灌注化疗; TKI 为酪氨酸激酶抑制剂; PD-1 为程序性死亡蛋白-1; ORR 为客观病理缓解率; RECIST 1.1 为实体瘤疗效评价标准 1.1; mRECIST 为改良实体瘤疗效评价标准; pCR 为完全病理缓解; RECIST 为实体瘤疗效评价标准。

53.4%, DCR 为 76.6%, 中位总生存期为 16.8 个月, 疾病进展时间 (time to progression, TTP) 为 7.1 个月; 门静脉癌栓 3 级 (Vp3) HCC 患者的 2 年总生存率达 66.1%, 中位无进展生存期达 16 个月^[53], 远超前述报道的术前低剂量放射治疗 + 手术的治疗策略^[52]。中位无进展生存期达 16 个月, 从一定角度保障了该患者人群手术切除的可行性。

手术可切除肝癌伴门静脉癌栓的荟萃分析的结果显示, 对于伴门静脉癌栓 3 级 (Vp3) 和 4 级 (Vp4)

肝癌患者, 术前放射治疗 + 手术较单纯手术显著提高总生存率 [相对危险度 (relative ratio, RR) =2.02, 95%CI: 1.45~2.80, $P<0.0001$]^[54]。一项由亚洲 10 家医院参与的回顾性研究对比了单纯放射治疗或联合其他局部治疗手段与索拉非尼治疗 HCC 的疗效, 1 035 例伴门静脉癌栓局部晚期 HCC 患者倾向评分匹配研究结果显示, 与索拉非尼组相比, 放射治疗组手术转化率显著更高 (8.5% 比 1.0%, $P<0.001$), 中位总生存期显著延长 (10.6 个月比 4.2 个月, $P<0.001$)^[55]。

一项回顾性研究评估同步放化疗序贯 HAIC 治疗局部晚期且初始不可切除 HCC 患者的疗效, 纳入 243 例患者中 41 例 (16.9%) 接受根治性切除术, 手术组患者的总生存率显著改善 (5 年总生存率: 49.6% 比 9.8%, $P<0.01$)^[56]。

术前转化放射治疗需考虑的事项包括: ① 常规分割应尽量给予肿瘤区根治性剂量, 以期在未转化成功的情况下仍能获得最佳的肿瘤控制; ② 根据远处转移或野外转移风险决定是否采用同步靶向治疗, 或同步免疫治疗, 或同步靶向治疗联合免疫治疗。放射治疗同步靶向治疗联合免疫治疗要选择适当的人群, 对于高龄、FLR 较小、消化道出血风险高的患者要慎用。

共识推荐: CNLC I a~II b 期肝功能储备不足患者可进行术前转化放射治疗, 退缩肿瘤, 促进 FLR 增加 (Ⅲ级推荐); CNLC III a 期合并门静脉癌栓 3~4 级 (Vp3~4) 或肝静脉主干型 (Vv2)、下腔静脉型 (Vv3) 癌栓患者可进行术前转化放射治疗 (Ⅱ级推荐); CNLC III b 期肺部寡转移患者或肝外淋巴结转移可进行肝原发灶或转移灶放射治疗进行术前转化 (Ⅲ级推荐)。对于转化患者可考虑同步靶向治疗或同步免疫治疗或同步靶向治疗联合免疫治疗 (Ⅲ级推荐)。

术前转化放射治疗的剂量推荐: 对于 FLR 足够的患者, 建议同期加量放射治疗 GTV 50~60 Gy/20~25 Fx, PTV 40~50 Gy/20~25 Fx, 根据周围正常组织受量, 尽量给到该剂量范围的上限; 采用同步靶向治疗, 或同步免疫治疗, 或同步靶向治疗联合免疫治疗的患者要对周围胃肠道限量更加严格, 以避免出现严重的并发症; 术前转化放射治疗也可采用大分割或中等分割放射治疗, 建议同期加量放射治疗 GTV 40~50 Gy/10 Fx, PTV 25~30 Gy/10 Fx, 该剂量分割下对手术的影响较常规分割大 (Ⅲ级推荐)。

5 肝移植转化治疗

HCC 肝移植术前转化降期治疗的目的是减轻肿瘤负荷, 降低分期, 使超出 HCC 肝移植受体选择标准的患者能够获得肝移植机会并取得良好效果。

5.1 HCC 肝移植受体选择标准 米兰标准是目前应用最广泛的 HCC 肝移植受体选择标准, 符合米兰标准的 HCC 患者肝移植术后 4 年总生存率和无复发生存率分别为 85% 和 92%, 其总生存率与接受肝移植的良性终末期肝病相当^[57]。Yao 等^[58]在 2001 年提出了美国加利福尼亚大学旧金山分校 (University of California, San Francisco, UCSF) 标准, 符合 UCSF 标准的 HCC 肝移植患者 1 年和 5 年总生存率分别为 90% 和 75.2%, 与符合米兰标准的 HCC 肝移植患者相比无明显差异。

国内外多个中心都对 HCC 肝移植适应证的拓展进行了探索, 包括 up-to-seven 标准^[59]、京都标准^[60]、多伦多标准^[61]和杭州标准^[62]等 (附录 3)。新近的 HCC 肝移植受体选择标准不仅关注了肿瘤的大小、数目等形态学数据, 而且越来越多地将反映肿瘤生物学行为的指

标如 AFP 等涵盖在内, 旨在最大限度地提高 HCC 肝移植患者的生存获益。

5.2 超出 HCC 肝移植受体选择标准的转化降期治疗

5.2.1 通过转化治疗实现肝移植的意义 根据米兰标准, 仅 6% 的 HCC 患者符合肝移植的标准^[63], 因此该标准被认为是过于严格的, 仍有相当一部分超出米兰标准的 HCC 患者仍然可以从肝移植中获益, 而不会增加 HCC 复发风险^[64]。采用 TACE 或多模式序贯治疗来降低 HCC 分期, 以满足传统的肝移植标准, 在总生存率和无进展生存率方面都产生了有希望的结果。Yao 等^[65]一项单中心研究发现, 64 例降期的 HCC 患者肝移植术后 5 年总生存率为 77.8%, 无进展生存率为 90.8%, 而 332 例米兰标准内的 HCC 患者肝移植术后 5 年总生存率为 81%, 无进展生存率为 88%。另一项对 3 个移植中心的 HCC 患者进行的多中心研究发现, 109 例成功降期的 HCC 患者肝移植术后 5 年总生存率为 79.7%, 无复发生存率为 87.3%^[66]。Kardashian 等^[67]比较了来自美国多中心 HCC 移植联盟 (20 个中心, 2002—2013 年) 的 HCC 患者肝移植后转归、降期预测因子和局部治疗的影响, 米兰标准内的 HCC 患者肝移植术后 5 年总生存率和无复发生存率分别为 71.3% 和 68.2%, 超米兰标准降期的 HCC 患者分别为 64.3% 和 59.5%。因此, 有效降期治疗后的 HCC 肝移植可以达到与符合肝移植标准相当的预后。

5.2.2 通过转化治疗实现肝移植的标准 理论上讲, 成功的转化降期治疗是指将肿瘤负荷降至米兰标准或者 UCSF 标准内。对局部区域治疗 (locoregional therapies, LRT) 的持续缓解可以作为有利肿瘤生物学的衡量标准。降期成功的差异归因于各种因素, 如初始肿瘤负荷、选择的降期方案、移植前的降期治疗及肿瘤学缓解的持续时间。2018 年美国肝病研究学会 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 指南建议米兰标准外的患者在成功降期至米兰标准后应考虑进行肝移植, 且该状态至少维持 3~6 个月^[68]。在美国, UNOS 采用了 UCSF 降期方案^[69]。其他研究中也提出了不同的转化降期成功标准, 包括在血清 AFP $\leq 400 \mu\text{g/L}$ 的情况下符合米兰标准^[70], 治疗后病灶直径缩小 30%~50%^[71], 或在分化良好或中度的 HCC 患者降期治疗期间无肿瘤进展^[60]。

5.2.3 转化治疗方案 HCC 肝移植患者的转化治疗方案应采取个体化原则, 主要取决于肿瘤的大小、数目、部位、有无血管侵犯、潜在肝功能、患者体力状态及每种治疗方式的安全性和有效性。

一项前瞻性临床研究显示, 超米兰标准的 HCC 患者 ($n=64$) 经 TACE 治疗后 33.9% 降期成功并接受了肝移植, 与米兰标准内接受 TACE 作为桥接治疗的 HCC 患者 ($n=136$) 的 5 年总生存率差异无统计学意义 (73.5% 比 72.3%, $P=0.31$)^[72]。另一项研究显示, 超米兰标准的 HCC 患者接受 TACE 联合微波消融 (microwave ablation, MWA) (TACE-MWA) ($n=91$)

或单纯 TACE ($n=140$)，TACE-MWA 组患者的降期率显著高于 TACE 组患者 [77.1% (37/48) 比 53.8% (14/26)， $P=0.039$]，两组无进展生存期无显著差异 (380 d 比 247 d， $P=0.043$)，TACE-MWA 显著改善总生存期 (1 488 d 比 700 d， $P=0.002$) [73]。

一项比较 TACE ($n=43$) 与 SIRT ($n=43$) 对 HCC 降期效果的研究结果显示，SIRT 与 TACE 的部分缓解率分别为 61% 和 37%。31% 的 TACE 组患者和 58% 的 SIRT 组患者实现降期，SIRT 组患者无复发生存期显著长于 SIRT 组患者 (17.7 个月比 7.1 个月， $P=0.0017$)，SIRT 组患者总生存期显著更长 (41.6 个月比 19.2 个月， $P=0.008$)。总之，SIRT 在将 HCC 从 UNOS T₃ 期降至 T₂ 期方面优于 TACE [74]。

随着 HCC 系统治疗经验的不断积累，各种分子靶向药物和免疫治疗方案也逐渐应用于 HCC 肝移植术前降期转化过程 [75-76]。应该注意的是，免疫治疗可能与肝脏毒性和致命的移植排斥反应有关。因此，在系统治疗过程中应密切监测不良反应情况，并根据免疫治疗药物的半衰期审慎控制停药时机与移植手术的时间间隔。

共识推荐：全身治疗与局部治疗相结合将是 HCC 转化降期的有效策略，联合不同治疗方法增加了成功降期的可能性（Ⅲ级推荐）。对于多灶性 HCC，降期方案包括：TACE（Ⅱ级推荐）、TACE-MWA（Ⅱ级推荐）、SIRT（Ⅱ级推荐）；对于最大直径 ≤ 3.0 cm 的肿瘤，RFA 通过热能达到完全坏死的疗效（Ⅲ级推荐）；RFA 在大血管附近是相对禁忌的，而 MWA 是一种更安全的治疗选择（Ⅲ级推荐）。

6 围手术期管理

6.1 术前停药时间 接受系统治疗的患者在术前应停药多长时间目前尚无明确的高级别循证医学证据，尤其缺乏前瞻性随机对照试验结果。在已公布的真实世界研究和前瞻性临床研究中，大部分研究 TKI 类药物停药 1~2 周、免疫检查点抑制剂停药 2~4 周、贝伐珠单抗停药 >6 周，如果进行 TACE 或放射治疗，手术需在末次治疗 4 周后进行。

6.2 疗效评估 实体瘤疗效评价标准 1.1 [response evaluation criteria in solid tumors (version 1.1)]，RECIST 1.1 是目前国际公认的恶性肿瘤疗效评估准则，最初用于评价细胞毒性化学治疗药物的抗肿瘤疗效。

然而，随着抗肿瘤药物研究的不断发展，在原发性 HCC 的治疗中，抗血管靶向药物如索拉非尼、仑伐替尼等逐步取代化学药物治疗成为主要治疗手段，但以肿瘤大小为评估要素的 RECIST 1.1 标准并不能反映靶向治疗后肿瘤坏死情况 [77-78]。另外，经局部消融治疗、TACE、放射治疗等局部治疗后，影像学上“肿瘤”体积可能无明显变化甚至增大，RECIST 1.1 标准亦无法客观反映局部治疗的实际疗效，同时为后续治疗决策的制定造成困扰。

2009 年美国肝脏学会提出了改良实体瘤疗效评价标

准 (modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST) 标准。以存活肿瘤作为评估对象，采用增强计算机断层成像 (computerized tomography, CT) 或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)，避开液化坏死区域，测量动脉期强化残存肿瘤的最大径。诸多研究证实，在免疫联合治疗、靶向治疗及局部治疗疗效评价上，mRECIST 标准较 RECIST 1.1 标准更合理 [79-83] (附录 5)，可以有效地通过近期疗效反映远期生存，更有利于指导临床实践，因此推荐采用 mRECIST 标准进行疗效评价。在靶病灶的选择上，采用 mRECIST 标准时需选择动脉期成像增强的病灶，避免坏死区，同时要兼顾测量的可重复性。肝内病变及肝外非淋巴结转移灶测量最长径，淋巴结转移需测量短径。门静脉癌栓、胸腔积液、腹水不可作为靶病灶，但可作为非靶病灶进行随访监测。此外，对于接受全身化学药物治疗的患者，目前仍推荐采用 RECIST 1.1 标准进行疗效评估。未来需要更大样本量的相关研究来进一步探讨免疫治疗反应的病理机制，并与影像学结果相对照，探索更加合理的 HCC 治疗疗效评估方法。

6.3 术前评估 经过新辅助治疗或转化治疗的 HCC 患者，术前评估与常规手术类似，参照《原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)》[84]，在术前应对患者的全身情况、肝脏储备功能及肝脏肿瘤情况 (分期及位置) 进行全面评估，常采用美国东部肿瘤协作组提出的功能状态 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS) 评分评估患者的全身情况；采用肝功能 Child-Pugh 评分、吲哚菁绿 (indocyanine green, ICG) 清除试验或瞬时弹性成像测定肝脏硬度，评价肝脏储备功能。接受免疫治疗的患者尤其应注意是否发生过免疫相关不良反应及其恢复情况。

6.4 手术方式 经过新辅助治疗或转化治疗的患者，手术范围和手术方式依据治疗后的影像学表现及肝功能等综合评估情况确定，可采用腹腔镜/机器人手术、开腹手术，采取解剖性切除、非解剖性切除等方式。

6.5 术后患者管理

6.5.1 术后随访 对于 HCC 术后患者，建议前 2 年每 3~6 个月复查 1 次，之后每 6~12 个月复查 1 次。复查项目应包括 AFP 水平 [85]、增强 CT 或增强 MRI [86]。若随访期间出现复发，则按照复发治疗后的时间重新进行随访安排。（Ⅰ级推荐）

6.5.2 抗病毒治疗 2 项针对 HCC 患者抗病毒治疗的 Meta 分析显示，HBV 或丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 相关性 HCC 患者根治性手术后进行抗病毒治疗能够改善患者的预后 [87-88]。另一项 Meta 分析显示，HCV 相关性 HCC 患者经手术或局部治疗后，持续病毒应答预示良好的预后 [89]。因此，对于 HBV 或 HCV 相关性 HCC 患者，建议术后给予抗病毒治疗，获得持续的病毒应答（Ⅱ级推荐）。

7 MDT 在新辅助及转化治疗中的必要性

在新辅助及转化治疗过程中实施 MDT 模式管理是必要的，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。制定并实施治疗策略后，应定期开展 MDT 模式讨论，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。

8 尚待探讨的问题

HCC 新辅助治疗目前尚缺乏足够的高级别循证医学证据，新辅助治疗的最佳适应证、术前如何准确诊断高危因素、如何确定最佳新辅助治疗方案等均需要进一步明确。另外，新辅助及转化治疗可靠的短期疗效

[如 pCR、主要病理缓解 (major pathologic response, MPR)] 评估标准、长期生存证据，以及短期疗效预测长期预后的价值仍有待研究。

9 结语

新辅助及转化治疗是中晚期 HCC 患者降低术后复发风险和手术切除率的重要手段。转化治疗经过全国专家的不断探索已形成相关共识。但新辅助治疗与转化治疗的人群区分、治疗方案的优化等还需要进一步的研究和讨论。

随着治疗手段的更新发展、高质量临床试验的陆续开展，新辅助及转化治疗的循证医学证据更加丰富。在本共识不断更新的基础上，中国专家将持续探索，为 HCC 术前治疗的理念和方式提供科学指导，助力提高中国 HCC 患者的总生存率。

附录 1 本共识证据类别

类别	水平	来源
1	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究
2	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报道、专家观点

附录 2 本共识推荐等级

推荐等级	标准
I 级推荐	1 类证据 一般情况下，将 1 类证据作为 I 级推荐。具体来说，I 级推荐具有如下特征：可及性好的普适性诊治措施（包括适应证明确），肿瘤治疗价值相对稳定，基本为国家医保所收录；I 级推荐的确定，不因商业医疗保险而改变，主要考虑的因素是患者的明确获益性
II 级推荐	2 类证据 一般情况下，将 2 类证据作为 II 级推荐。具体来说，II 级推荐具有如下特征：在国际或国内已有随机对照的多中心研究提供的高级别证据，但是可及性差或者效价比低，已超出普通老百姓经济承受能力的药物或治疗措施；对于获益明显但价格昂贵的措施，以肿瘤治疗价值为主要考虑因素，也可以作为 I 级推荐
III 级推荐	3 类证据 对于正在探索的诊治手段，虽然缺乏强有力的循证医学证据，但是专家组具有一致共识的，可以作为 III 级推荐供医疗人员参考
不推荐 / 反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的，甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术，专家组具有一致共识的，应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据

附录 3 肝移植标准

肝移植标准	具体内容
米兰标准 ^[57]	①单发 HCC 病灶直径≤ 5 cm；②多发 HCC 病灶数目≤ 3 个，且直径≤ 3 cm；③无大血管侵犯和肝外转移
UCSF 标准 ^[58]	①单发 HCC 病灶直径≤ 6.5 cm；②癌灶数目≤ 3 个，每个直径≤ 4.5 cm，累计直径≤ 8 cm
up-to-seven 标准 ^[59]	肿瘤数目及肿瘤最大直径（cm）之和不超过 7
京都标准 ^[60]	肿瘤数目≤ 10 个，肿瘤最大直径≤ 5 cm，血清脱氧 - 羧基凝血酶原≤ 400 mAU/ml
多伦多标准 ^[61]	①影像学排除血管侵犯；② HCC 局限于肝脏；③无 HCC 引起的全身症状；④排除低分化肿瘤
杭州标准 ^[62]	①无大血管侵犯和肝外转移；②所有肿瘤直径之和≤ 8 cm，或所有肿瘤结节直径之和>8 cm，但 AFP<400 μg/L 且组织学分级为高、中分化

注：UCSF 为美国加利福尼亚大学旧金山分校；HCC 为肝细胞癌；AFP 为甲胎蛋白。

附录 4 晚期 HCC 治疗的Ⅲ期临床研究

研究	年份	药物	例数	病毒感染 (%)	区域	DCR (%)	ORR (%)	疾病进展率 (%)
REFLECT ^[79]	2018 年	仑伐替尼	478	HBV 53 HCV 19	67% 亚太地区	mRECIST: 73.8 RECIST 1.1: 72.8	mRECIST: 40.6 RECIST 1.1: 18.8	mRECIST: 17 RECIST 1.1: 18
		索拉非尼	476	HBV 48 HCV 26	67% 亚太地区	mRECIST: 58.4 RECIST 1.1: 59.0	mRECIST: 12.4 RECIST 1.1: 6.5	mRECIST: 31 RECIST 1.1: 32
REFLECT China	2017 年	仑伐替尼	144	HBV 83 HCV 6	中国	mRECIST: 77.8	mRECIST: 21.5	mRECIST: 14.9
		索拉非尼	144	HBV 78 HCV 7		mRECIST: 56.9	mRECIST: 8.3	mRECIST: 30.9
IMbrave 150 ^[90]	2020 年	阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗	336	HBV 49 HCV 21	40% 亚洲除外 日本	mRECIST: 72.3 RECIST 1.1: 73.6	mRECIST: 33.2 RECIST 1.1: 27.3	mRECIST: 20.3 RECIST 1.1: 19.6
		索拉非尼	165	HBV 46 HCV 22	41% 亚洲除外 日本	mRECIST: 55.1 RECIST 1.1: 55.3	mRECIST: 13.3 RECIST 1.1: 11.9	mRECIST: 25.3 RECIST 1.1: 24.5
IMbrave150–China ^[91]	2021 年	阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗	133	HBV 88 HCV 7.5	中国	mRECIST: 70.3 RECIST 1.1: 70	mRECIST: 29.7 RECIST 1.1: 24.6	mRECIST: 21.9 RECIST 1.1: 22.3
		索拉非尼	61	HBV 77 HCV 11.5		mRECIST: 49.2 RECIST 1.1: 48.3	mRECIST: 8.5 RECIST 1.1: 6.7	mRECIST: 30.5 RECIST 1.1: 31.7
COSMIC–312 ^[92]	2022 年	卡博替尼 + 阿替利珠单抗	432	HBV 29 HCV 31	28% 亚洲除外 日本	RECIST 1.1: 78	RECIST 1.1: 11	RECIST 1.1: 14
		索拉非尼	217	HBV 29 HCV 31	29% 亚洲除外 日本	RECIST 1.1: 65	RECIST 1.1: 4	RECIST 1.1: 20
		卡博替尼	188	HBV 31 HCV 32	31% 亚洲除外 日本	RECIST 1.1: 84	RECIST 1.1: 6	RECIST 1.1: 11
HIMALAYA ^[93]	2022 年	度伐利尤单抗 + 曲美木单抗	393	HBV 31 HCV 28	39.7% 亚洲除 外日本	RECIST 1.1: 60.1	RECIST 1.1: 20.1	RECIST 1.1: 39.9 [*]
		度伐利尤单抗	389	HBV 30.6 HCV 27.5	42.9% 亚洲除 外日本	RECIST 1.1: 54.8	RECIST 1.1: 17.0	RECIST 1.1: 45.2 [*]
		索拉非尼	389	HBV 30.6 HCV 26.6	40.1% 亚洲除 外日本	RECIST 1.1: 60.7	RECIST 1.1: 5.1	RECIST 1.1: 39.3 [*]
CheckMate 459 ^[94]	2022 年	纳武利尤单抗	371	HBV 31 HCV 23	25% 亚洲除外 日本	RECIST 1.1: 55	RECIST 1.1: 15	RECIST 1.1: 37
		索拉非尼	372	HBV 31 HCV 23	26% 亚洲除外 日本	RECIST 1.1: 58	RECIST 1.1: 7	RECIST 1.1: 28
LEAP–002 ^[95]	2022 年	仑伐替尼 + 帕博利珠单抗	395	HBV 49 HCV 24	31% 亚洲除外 日本	mRECIST: 84.3 RECIST 1.1: 81.3	mRECIST: 40.8 RECIST 1.1: 26.1	mRECIST: 9.4 RECIST 1.1: 12.2
		仑伐替尼	399	HBV 49 HCV 22	31% 亚洲除外 日本	mRECIST: 83.2 RECIST 1.1: 78.4	mRECIST: 34.1 RECIST 1.1: 17.5	mRECIST: 10.3 RECIST 1.1: 15
LEAP–002 Asia	2023 年	仑伐替尼 + 帕博利珠单抗	160	HBV 78.8 HCV 11.3	100% 亚洲包 括日本	RECIST 1.1: 86.3	RECIST 1.1: 28.1	RECIST 1.1: 13.1
		仑伐替尼	164	HBV 76.8 HCV 12.8		RECIST 1.1: 84.1	RECIST 1.1: 18.9	RECIST 1.1: 14
LAUNCH ^[96]	2022 年	仑伐替尼 + TACE	170	HBV 87.1 HCV 2.4	中国	mRECIST: 94.1 RECIST 1.1: 92.4	mRECIST: 54.1 RECIST 1.1: 45.9	mRECIST: 5.9 RECIST 1.1: 7.6
		仑伐替尼	168	HBV 85.7 HCV 3.6		mRECIST: 73.2 RECIST 1.1: 72.6	mRECIST: 25 RECIST 1.1: 20.8	mRECIST: 26.8 RECIST 1.1: 27.4
ORIENT 32 ^[97]	2021 年	信迪利单抗 + 贝伐珠单抗	380	HBV 94 HCV 2	中国	mRECIST: 73 RECIST 1.1: 72	mRECIST: 24 RECIST 1.1: 21	mRECIST: 26 RECIST 1.1: 27
		索拉非尼	191	HBV 94 HCV 4		mRECIST: 63 RECIST 1.1: 64	mRECIST: 8 RECIST 1.1: 4	mRECIST: 34 RECIST 1.1: 33
ZGDH3 ^[98]	2021 年	多纳非尼	328	HBV 89 HCV 2	中国	RECIST 1.1: 30.8	RECIST 1.1: 4.6	RECIST 1.1: 37.2
		索拉非尼	331	HBV 91 HCV 2		RECIST 1.1: 28.7	RECIST 1.1: 2.7	RECIST 1.1: 37.5
RATIONALE–301 ^[99]	2022 年	替雷利珠单抗	342	HBV 59.4 HCV 13.5	62.9% 亚洲除 外日本	RECIST 1.1: 41.8	RECIST 1.1: 14.3	RECIST 1.1: 49.4
		索拉非尼	332	HBV 62 HCV 11.7	63.3% 亚洲除 外日本	RECIST 1.1: 47.3	RECIST 1.1: 5.4	RECIST 1.1: 36.4
CARES–310 ^[100]	2022 年	卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼	272	HBV 76.5 HCV 8.1	82.7% 亚洲除 外日本	mRECIST: 78.3 RECIST 1.1: 78.3	mRECIST: 33.1 RECIST 1.1: 25.4	mRECIST: 16.2 RECIST 1.1: 16.2
		索拉非尼	271	HBV 72.7 HCV 10.7	82.7% 亚洲除 外日本	mRECIST: 56.1 RECIST 1.1: 53.9	mRECIST: 10.0 RECIST 1.1: 5.9	mRECIST: 33.9 RECIST 1.1: 36.5

注: HCC 为肝细胞癌; TACE 为经导管动脉栓塞化疗; HBV 为乙型肝炎病毒; HCV 为丙型肝炎病毒; RECIST 1.1 为实体瘤疗效评价标准 1.1; mRECIST 为改良实体瘤疗效评价标准; * 根据文献中的数据计算得出。

附录 5 RECIST 1.1^[101] 和 mRECIST^[102-103] 的靶病灶疗效评估

靶病灶疗效	RECIST 1.1	mRECIST
完全缓解 (complete response, CR)	所有靶病灶消失	所有靶病灶动脉期增强均消失
部分缓解 (partial response, PR)	靶病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$	靶病灶动脉期增强区域直径总和缩小 $\geq 30\%$
疾病稳定 (stable disease, SD)	缩小未达到 PR 或增加未达到 PD	缩小未达到 PR 或增加未达到 PD
疾病进展 (progressive disease, PD)	靶病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶	靶病灶动脉期增强区域长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶

注：淋巴结转移以短径计算；RECIST 1.1 为实体瘤疗效评价标准 1.1；mRECIST 为改良实体瘤疗效评价标准。

参与共识编写和讨论的专家（以姓氏拼音为序）

蔡建强 陈敏山 程树群 戴朝六 杜顺达
贺 强 蒋 力 李智宇 宋天强 孙力波
谭 广 闫 东 杨永平 袁春旺 张克明
张玉宝

共识执笔人

毕新宇 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 /
中国医学科学院肿瘤医院
黄 振 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 /
中国医学科学院肿瘤医院
韩 玥 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 /
中国医学科学院肿瘤医院
蒋力明 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 /
中国医学科学院肿瘤医院
陈 波 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 /
中国医学科学院肿瘤医院
王晓东 北京市肿瘤防治研究所 北京肿瘤医院
栗光明 北京市肝病研究所 首都医科大学附属北京佑安医院
孙永琨 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 /
中国医学科学院肿瘤医院
杨正强 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 /
中国医学科学院肿瘤医院
赵 宏 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 /
中国医学科学院肿瘤医院
赵海涛 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院
周健国 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 /
中国医学科学院肿瘤医院
张 雯 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 /
中国医学科学院肿瘤医院
张业繁 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 /
中国医学科学院肿瘤医院
朱震宇 解放军总医院第五医学中心

参考文献

[1] 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.
[2] 海峡两岸医药卫生交流协会肿瘤防治专家委员会. 肝癌肝切除围手术期管理中国专家共识 (2021 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(4): 414-430.
[3] WEN T, JIN C, FACCIORUSSO A, et al. Multidisciplinary

management of recurrent and metastatic hepatocellular carcinoma after resection: an international expert consensus[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2018, 7(5): 353-371.
[4] HUNG I F, POON R T, LAI C L, et al. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(7): 1663-1673.
[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版) [J/CD]. 肝癌电子杂志, 2020, 7(1): 5-23.
[6] 肖永胜, 郭磊, 周俭. 原发性肝癌新辅助治疗进展 [J]. 腹部外科, 2021, 34(1): 1-3, 9.
[7] SU Y Y, LI C C, LIN Y J, et al. Adjuvant versus neoadjuvant immunotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical and immunologic perspectives[J]. Semin Liver Dis, 2021, 41(3): 263-276.
[8] SI T, CHEN Y, MA D, et al. Preoperative transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma in Asia area: a meta-analysis of random controlled trials[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(12): 1512-1519.
[9] QI X, LIU L, WANG D, et al. Hepatic resection alone versus in combination with pre- and post-operative transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 36838-36859.
[10] MI S, NIE Y, XIE C. Efficacy and safety of preoperative transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Scand J Gastroenterol, 2022, 57(9): 1070-1079.
[11] MO A, ZHANG Q, XIA F, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with solitary large hepatocellular carcinomas (≥ 5 cm): multicenter retrospective study[J]. Cancer Med, 2023, 12(7): 7734-7747.
[12] 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.
[13] 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[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16 Suppl): 4023.
[14] XIA Y, WANG P, PU L, et al. Preliminary efficacy and safety of perioperative treatment of camrelizumab combined with apatinib in resectable hepatocellular carcinoma (HCC): a prospective phase II study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15 Suppl): 4082.
[15] HO W J, ZHU Q, DURHAM J, et al. Neoadjuvant cabozantinib and nivolumab converts locally advanced HCC into resectable disease with enhanced antitumor immunity[J]. Nat Cancer, 2021, 2(9): 891-903.
[16] SHI Y H, JI Y, LIU W R, et al. A phase I b/II, open-label study evaluating the efficacy and safety of toripalimab injection (js001) or combination with lenvatinib as a neoadjuvant therapy for patients with resectable hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. Cancer Res, 2021, 81(13 Suppl): 486.
[17] D'ALESSIO A, PAI M, SPALDING D, et al. Neoadjuvant immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab and radiologically and pathologically quantifiable responses through modulation of the tumour microenvironment in resectable hepatocellular carcinoma[J]. J Clin

- Oncol, 41(16 Suppl): 4129.
- [18] KASEB A O, HASANOV E, CAO H S T, 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.
 - [19] BAI X. A multicenter randomized controlled trial of perioperative versus postoperative camrelizumab plus apatinib for resectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(7 Suppl): S323–S330.
 - [20] ZHOU J, FAN J, GU F M, et al. A phase II / III study of camrelizumab plus apatinib as perioperative treatment of resectable hepatocellular carcinoma at intermediate–high risk of recurrence: primary results of major pathologic response from phase II stage[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 Suppl): 4126.
 - [21] CUI Y, BAO X, YU G, et al. Camrelizumab in combination with apatinib as a perioperative treatment for patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence: a prospective, single-arm, phase 2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 Suppl): 4120.
 - [22] SONG T. A prospective, single-arm, phase II clinical study of tislelizumab in combination with lenvatinib for perioperative treatment of resectable primary hepatocellular carcinoma with high risk of recurrence[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 Suppl): e16218.
 - [23] WU J Y, WU J Y, LI Y N, et al. Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for neoadjuvant treatment of resectable hepatocellular carcinoma with high risk of recurrence: a multicenter retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 985380.
 - [24] 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.
 - [25] LIN H, LI X, LIU Y, et al. Neoadjuvant radiotherapy provided survival benefit compared to adjuvant radiotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *ANZ J Surg*, 2018, 88(10): E718–E724.
 - [26] LEE H A, SEO Y S, SHIN I S, et al. Efficacy and feasibility of surgery and external radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal invasion: a meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2022, 104: 106753.
 - [27] 周俭, 彭远飞, 王征. 余肝不足肝癌手术治疗争议与共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(2): 126–132.
 - [28] ZHANG Y, HUANG G, WANG Y, et al. Is salvage liver resection necessary for initially unresectable hepatocellular carcinoma patients downstaged by transarterial chemoembolization? Ten years of experience[J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1442–1449.
 - [29] SHI F, WU M, LIAN S S, et al. Radiofrequency ablation following downstaging of hepatocellular carcinoma by using transarterial chemoembolization: long-term outcomes[J]. *Radiology*, 2019, 293(3): 707–715.
 - [30] CAI L, LI H, GUO J, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization is an effective downstaging option for subsequent radical treatments in patients with hepatocellular carcinoma: a cohort study[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(4): 101535.
 - [31] LI H, WU F, DUAN M, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization (TACE) vs conventional TACE in treating hepatocellular carcinoma patients with multiple conventional TACE treatments history: a comparison of efficacy and safety[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(21): e15314.
 - [32] LI Q J, HE M K, CHEN H W, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 150–160.
 - [33] LI B, QIU J, ZHENG Y, et al. Conversion to resectability using transarterial chemoembolization combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Open*, 2021, 2(2): e057.
 - [34] KOLLIGS F T, BILBAO J I, JAKOBS T, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2015, 35(6): 1715–1721.
 - [35] SUN H C, ZHU X D, HUANG C, et al. Initially unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination therapy of tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody followed by resection[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 Suppl): e16690.
 - [36] SUN H C, ZHU X D, HUANG C, et al. Combination therapy with lenvatinib and anti-PD-1 antibodies for unresectable or advanced hepatocellular carcinoma: a real-world study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 Suppl): e16610.
 - [37] ZHANG W, TONG S, HU B, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibodies as conversion therapy for patients with unresectable intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm, phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(9): e007366.
 - [38] TADA M, ICHIDA A, ARITA J, et al. Multicenter prospective study to evaluate the efficacy of lenvatinib to achieve conversion surgery for initially unresectable hepatocellular carcinoma: LENS-HCC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 40(4 Suppl): 458.
 - [39] WANG L, WANG H, CUI Y, et al. Sintilimab plus lenvatinib conversion therapy for intermediate/locally advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1115109.
 - [40] SUN H, ZHU X, GAO Q, et al. Sintilimab combined with bevacizumab biosimilar as a conversion therapy in potentially resectable intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Updated results of a phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 Suppl): e16220.
 - [41] 李川江, 周杰. 肝细胞肝癌经肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼降期后二期切除的初步报告[J]. *腹部外科*, 2017, 30(4): 295–298, 301.
 - [42] HE M K, LI Q J, ZOU R H, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 953–960.
 - [43] HE M K, ZOU R H, LI Q J, et al. Phase II study of sorafenib combined with concurrent hepatic arterial infusion of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018, 41(5): 734–743.
 - [44] ZHANG T, ZHANG J L, ZHANG X H, et al. Triple combination therapy comprising angiogenesis inhibitors, anti-PD-1 antibodies, and hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 Suppl): e16124.
 - [45] HE M K, LIANG R B, ZHAO Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211002720.
 - [46] ZHANG X, ZHU X, FENG X, et al. The safety and efficacy of lenvatinib combined with TACE and PD-1 inhibitors (Len-TAP) versus TACE alone in the conversion resection for initially unresectable hepatocellular carcinoma: interim results from a multicenter prospective cohort study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(7 Suppl): S323–S330.
 - [47] GAN L, LANG M, TIAN X, et al. A retrospective analysis of conversion therapy with lenvatinib, sintilimab, and arterially-directed therapy in patients with initially unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 673–686.
 - [48] ZHANG Z, YAN M, CHEN Y, et al. Transarterial chemoembolization combined with lenvatinib and camrelizumab for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective, single-arm, multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 Suppl): 4072.
 - [49] TAN K, HE X, ZHANG H, et al. Efficacy and safety of tislelizumab combined with lenvatinib and FOLFOX4-HAIC in conversion therapy of middle-advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC): a real-world retrospective study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 Suppl): e16137.
 - [50] HONG Z, LEI G, SONG B, et al. Donafenib, anti-PD-1 antibodies, plus hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) as conversion therapy in patients with initially unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): a prospective, single-arm, phase 2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 Suppl): e16140.
 - [51] DONG W, ZHANG S, HUO Z, et al. Lenvatinib in combination with PD-1 inhibitor and hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) for patients with potentially resectable hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16 Suppl): e16160.
 - [52] 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.
- [53] CHEN B, LI Y X, WANG L, et al. Phase II study of concurrent sorafenib and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein and/or hepatic vein tumor thrombosis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111(3 Suppl 1): S39.
- [54] WEI Z, ZHAO J, BI X, et al. Neoadjuvant radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(5): 709–717.
- [55] KIM J, CHENG J C, NAM T K, et al. Efficacy of liver-directed combined radiotherapy in locally advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(12): 3164.
- [56] LEE H S, CHOI G H, CHOI J S, et al. Surgical resection after down-staging of locally advanced hepatocellular carcinoma by localized concurrent chemoradiotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(11): 3646–3653.
- [57] MAZZAFERRO V, REGALIA E, DOCI R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(11): 693–699.
- [58] YAO F Y, FERRELL L, BASS N M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival[J]. *Hepatology*, 2001, 33(6): 1394–1403.
- [59] LEI J Y, WANG W T, YAN L N. Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: a single center analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(36): 6077–6083.
- [60] KAIDO T, OGAWA K, MORI A, et al. Usefulness of the Kyoto criteria as expanded selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Surgery*, 2013, 154(5): 1053–1060.
- [61] DUBAY D, SANDROUSSI C, SANDHU L, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(1): 166–172.
- [62] ZHENG S S, XU X, WU J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences[J]. *Transplantation*, 2008, 85(12): 1726–1732.
- [63] ULAHANAN S V, DUFFY A G, MCNEEL T S, et al. Earlier presentation and application of curative treatments in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2014, 60(5): 1637–1644.
- [64] SILVA M F, SHERMAN M. Criteria for liver transplantation for HCC: what should the limits be?[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(5): 1137–1147.
- [65] YAO F Y, KERLAN R J, HIROSE R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis[J]. *Hepatology*, 2008, 48(3): 819–827.
- [66] MEHTA N, GUY J, FRENETTE C T, et al. Excellent outcomes of liver transplantation following down-staging of hepatocellular carcinoma to within milan criteria: a multicenter study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(6): 955–964.
- [67] KARDASHIAN A, FLORMAN S S, HAYDEL B, et al. Liver transplantation outcomes in a U.S. multicenter cohort of 789 patients with hepatocellular carcinoma presenting beyond Milan criteria[J]. *Hepatology*, 2020, 72(6): 2014–2028.
- [68] HEIMBACH J K, KULIK L M, FINN R S, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 358–380.
- [69] YAO F Y, MEHTA N, FLEMMING J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria[J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1968–1977.
- [70] RAVAIOLI M, GRAZI G L, PISCAGLIA F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(12): 2547–2557.
- [71] OTTO G, HERBER S, HEISE M, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(8): 1260–1267.
- [72] AFFONSO B B, GALASTRI F L, DA MOTTA LEAL FILHO J M, et al. Long-term outcomes of hepatocellular carcinoma that underwent chemoembolization for bridging or downstaging[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(37): 5687–5701.
- [73] LI H Z, TAN J, TANG T, et al. Chemoembolization plus microwave ablation vs chemoembolization alone in unresectable hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a propensity scoring matching study[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8: 1311–1322.
- [74] LEWANDOWSKI R J, KULIK L M, RIAZ A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(8): 1920–1928.
- [75] FRANKUL L, FRENETTE C. Hepatocellular carcinoma: downstaging to liver transplantation as curative therapy[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(2): 220–226.
- [76] TRAN N H, MUNOZ S, THOMPSON S, et al. Hepatocellular carcinoma downstaging for liver transplantation in the era of systemic combined therapy with anti-VEGF/TKI and immunotherapy[J]. *Hepatology*, 2022, 76(4): 1203–1218.
- [77] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378–390.
- [78] CHENG A L, KANG Y K, CHEN Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 25–34.
- [79] KUDO M, FINN R, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163–1173.
- [80] KUDO M, UESHIMA K, YOKOSUKA O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6): 424–432.
- [81] KUDO M, FINN R, QIN S, et al. Analysis of survival and objective response (OR) in patients with hepatocellular carcinoma in a phase III study of lenvatinib (REFLECT)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4 Suppl): 186.
- [82] VINCENZI B, DI MAIO M, SILLETTA M, et al. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: a literature-based meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133488.
- [83] JUNG E S, KIM J H, YOON E L, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(6): 1181–1187.
- [84] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J/CD]. 肝癌电子杂志, 2022, 9(1): 1–22.
- [85] PARK H, PARK J Y. Clinical significance of AFP and PIVKA-II responses for monitoring treatment outcomes and predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2013: 310427.
- [86] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 908–943.
- [87] XU J, LI J, CHEN J, et al. Effect of adjuvant interferon therapy on hepatitis b/c virus-related hepatocellular carcinoma after curative therapy-meta-analysis[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2015, 24(2): 331–340.
- [88] XIA B W, ZHANG Y C, WANG J, et al. Efficacy of antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogs after curative treatment for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(4): 458–468.
- [89] MANTHRAVADI S, PALETI S, PANDYA P. Impact of sustained viral

- response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2020, 126(12): 2894–2905.
- [90] FINN R S, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894–1905.
- [91] QIN S, REN Z, FENG Y H, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in the Chinese subpopulation with unresectable hepatocellular carcinoma: phase 3 randomized, open-label IMbrave150 study[J]. *liver Cancer*, 2021, 10(4): 296–308.
- [92] KELLEY R K, RIMASSA L, CHENG A L, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): 995–1008.
- [93] KUDO M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(4): 592–596.
- [94] YAU T, PARK J W, FINN R S, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 77–90.
- [95] LLOVET J M, KUDO M, MERLE P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12): 1399–410.
- [96] PENG Z, FAN W, ZHU B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III , randomized clinical trial (LAUNCH)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 117–127.
- [97] REN Z, XU J, BAI Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab 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.
- [98] QIN S, BI F, GU S, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, parallel-controlled phase II – III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 3002–3011.
- [99] QIN S, KUDO M, MEYER T, et al. LBA36 final analysis of RATIONALE-301: randomized, phase 3 study of tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl): 1402–1403.
- [100] QIN S, CHAN S L, GU S, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study[J]. *Lancet*, 2023, 402(10408): 1133–1146.
- [101] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 228–247.
- [102] LENCIONI R, LLOVET J M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 52–60.
- [103] LLOVET J M, LENCIONI R. mRECIST for HCC: performance and novel refinements[J]. *J Hepatol*, 2020, 72: 288–306.

(收稿时间: 2023-11-17)

(本文责编: 周健国)