

辅助治疗能防止术后肝癌复发吗

● 李楠

在中国,每年肝癌新发病例达40万例,约占全球肝癌新发病例47.6%。肝切除术仍是肝癌治疗最常用的根治性治疗手段,但多数患者发现时已是中晚期,仅有20%~30%的肝癌患者可以通过手术切除,且5年内复发率高达40%~70%。

如何有效预防与治疗肝癌术后复发,降低肝癌病死率,提高肝癌患者总体生存率,成为一项亟待解决的科学问题。而肝癌的术后辅助治疗为解答这一问题提供了方法。

术后辅助治疗有哪些

术后辅助治疗是一种防止肿瘤复发的预防性治疗手段,以减少复发为主要目标,帮助降低肝癌术后复发率,最终使肝癌患者获得更好的预后。

根据胃肠肝病领域学术期刊 *Hepatobiliary Surgery And Nutrition* 以及肿瘤学期刊 *Oncologist* 发表的两项研究结果显示,肿瘤体积较大(如直径>5 cm)、多发性肿瘤结节或存在卫星灶、微血管侵犯(MVI),以及术前高甲胎蛋白水平、慢性病毒性肝炎活动、肝硬化进展等是术后复发的重要危险因素。

肝癌患者即使进行了根治性切除手术,但如果病灶分期较晚或者存在高复发风险因素,一般仍有必要进行术后辅助治疗。具体方案需要专业医生进行综合考虑和评估。

目前,常用术后辅助治疗方案有介入治疗、放射治疗、靶向治疗、免疫治疗、联合治疗方案等。

1. 介入治疗: 主要分为经动脉化疗栓塞(TACE)和肝动脉灌注化疗(HAIC)两类。TACE是目前首选的术后辅助治疗方案,术后TACE治疗具有减少复发、延长生存的效果。一项发表在 *Clinical Cancer Research* 的随机对照研究显示,对于根治性肝切除术后复发风险为中等或高风险的乙肝病毒相关肝细胞癌患者,辅助TACE可显著降低肿瘤复发,改善患者的无复发生存期(RFS)和总生存期(OS),并且耐受性良好。

而HAIC的相关研究结果显示,术后辅助性灌注化疗可以有效降低患者术后复发率,使肝癌患者5年无疾病生存率较不进行HAIC的肝癌患者约高40%,有更好的长期预后。

2. 放射治疗: 三维适形放射治疗在肝癌术后抗复发中具有一定应用价值。肝癌患者术后病理报告提示,有MVI者、肝癌手术切缘距肿瘤 ≤ 1 cm的窄切缘者,术后辅助放射治疗可以减少病灶局部复发或远处转移,延长患者无瘤生存期。

3. 靶向治疗: 肝癌靶向治疗药物主要包括索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼、瑞戈非尼和阿帕替尼等酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和抗血管生成药物。数个回顾性研究结果显示,HCC根治性切除术后索拉非尼辅助治疗对有复发高危病理学因素的病人,如MVI或门静脉癌栓(PVTT)者,可减少其复发并延长生存。

4. 免疫治疗: 包括免疫检查点抑制剂(ICI)、过继性T淋巴细胞治疗、肿瘤疫苗和溶瘤病毒治疗等。肝癌术后辅助性免疫治疗的临床应用时间较早,多数研究结果肯定其抗复发作用。2021年,美国临床肿瘤学会年会(ASCO)上公布了一项以纳武利尤单抗作为肝癌手术切除或射频消融后辅助治疗方案的多中心、前瞻性、单臂研究。该研究纳入的患者1年无复发生存率为76.7%,中位无复发生存时间达26个月,3级或4级不良事件发生率为18.9%,显示出了较好的疗效。

5. 联合治疗: 除了上述的单枪匹马,在临床中也要考虑联合作战。在临床应用方案上,肝癌的治疗以联合用药为主,联合用药可以是免疫治疗之间的联合以及免疫治疗与靶向药物的联合,也可以是靶向药物和化疗的联合。比如阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(T+A方案)、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物、仑伐替尼联合帕博利珠单抗等。

2021年,欧洲肿瘤内科学会年会上公布了一项以卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼作为肝癌手术后辅助治疗方案

的开放、单中心、前瞻性II期研究。在中位随访21.5个月后,受试患者的中位无复发生存时间为11.7个月,1年总生存率和无复发生存率分别为97.8%和48.9%,2年总生存率和无复发生存率分别为75.7%和41%。

另外,《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南2022》中提到,肝癌患者在术后口服槐耳颗粒有助于减少复发、延长生存;术后使用抗病毒药物治疗和 α -干扰素等也有抑制复发、延长生存的作用。

术后辅助治疗有新进展

当前,随着医学研究的进一步发展,对于肝癌术后辅助治疗的新研究相继“开花结果”。

1. T+A 方案: 点燃患者术后长期生存希望

1月9日,IMbrave050研究在预设的中期分析中达到了主要研究终点,即与主动监测相比,T+A方案可以显著改善患者的RFS。

该研究在前期发现,T+A方案疗效优于索拉非尼单药治疗。与索拉非尼组(165例)相比,T+A方案组(336例)降低了42%的死亡风险,在无进展生存期方面延长了2.5~6.8个月,降低了41%的肿瘤进展风险。与主动监测相比,T+A方案可以显著改善患者的RFS。

目前,国际上尚无统一的术后复发监测标准和推荐方案。这一研究结果有望确定肝癌术后辅助治疗的方向,减少复发、延长生存。当然,肝癌术后辅助治疗领域仍存在一些有待解决的问题,我们期待该研究的OS结果能够早日出炉。

2. 度伐利尤单抗单药或联合贝伐珠单抗治疗



李楠

作者供图

2022年,度伐利尤单抗联合替西木单抗获得FDA批准用于晚期肝细胞癌的一线治疗,成为首个获批肝癌一线治疗的双免疫治疗方案,为肝癌治疗带来了新的突破。相关研究已在肝病学期刊 *Liver Cancer* 上发表。

在术后辅助治疗方面,度伐利尤单抗的作用正在持续探索中。一项评估度伐利尤单抗单药或联合贝伐珠单抗用于复发风险高的肝细胞癌患者的疗效和安全性的III期全球性研究正在进行中。该临床研究主要纳入了根治性肝切除术或消融术后复发风险高的肝细胞癌患者,主要研究预计在2023年完成。

此外,其他PD-1单药或联合其他辅助治疗的临床试验也在积极进行中。肝癌患者应在专业医生指导下,谨慎进行术后免疫检查点抑制剂的辅助治疗。

从过去有效治疗药物匮乏,发展到现在靶向、免疫、联合治疗多种方案并用,肝癌治疗领域每一种新药、新疗法的出现,对肝癌患者都是新的生存机遇。而做好术后监测和复发早诊早治仍是肝癌患者延长生存的关键。期待未来能有更多临床探索、更多有益于肝癌患者的研究成果出现。

(作者单位:上海东方肝胆外科医院)