

中国肝癌具“特色” 肝癌治疗或迎来黄金时代

▲ 北京大学国际医院 徐蔚然 梁军



我国是世界乙肝大国，继发于乙肝患者占70%。我国肝癌诊疗水平相对较低，多数患者发现时分期较晚，已经失去手术机会。导致我国肝癌有着起病年龄小，乙肝病毒感染者居多及发现时分期晚等“中国特色”。

2010 乙肝指南中，需评估肝硬化代偿期还是失代偿期、ALT 水平、HBV DNA 水平以及 HBeAg 状态多项指标，决定是否开始抗病毒治疗。而 2015 年乙肝指南则明确，存在肝硬化的客观依据即建议积极抗病毒治疗。全程抗病毒治疗尤为重要。未来，伴随更多抗病毒新药问世，更多联合抗病毒及抗肿瘤两大阵型的临床试验将陆续开展。

局部消融及肝动脉介入化疗等局部治疗手段在

晚期肝癌患者治疗中有重要地位，而近年来涌现的新药在晚期肝癌治疗中也有着不错的成绩，这使得看似副作用较大的系统化疗一直发展缓慢。

2010 年前二三十年，肝癌的系统化疗可谓迷雾重重，缺少标准的治疗方案，缺少可信证据。直至 2010 年，由秦叔逵教授牵头的 EACH 研究证实 FOLFOX4 方案系统化疗可给患者带来显著生存获益。

自此，以奥沙利铂为基础的系统化疗方案开始

广泛推广，为晚期肝癌患者提供了另外一盏明灯。由于化疗药物大都有一定的肝功能损伤，往往会加重肝功能的负担，有出现爆发性肝衰竭的风险，这使得系统化疗方案选用及指证把握上需更加慎重。

索拉非尼开启了晚期 HCC 分子靶向治疗的大门，改善了全球部分肝癌患者的预后。而随后的舒尼替尼、布立尼布、利尼伐尼、多韦替尼、尼达尼布，却均以失败告终。经过漫长的等待，今年 ASCO 会

议上涌现的乐伐替尼带来可喜结果，其在 PFS 及 TTP 中的优势更为显著。我国自主研发的阿帕替尼亦展现出可喜的生存获益。

今年 4 月，《柳叶刀》发表 CheckMate-040 研究，结果表明，患者使用 Nivolumab，3 mg/kg，2 周 1 次：客观缓解率为 20%，疾病稳定率为 45%，中位缓解持续时间为 9.9 个月，9 个月总生存期比率为 74%。1 周前，FDA 批准了 Nivolumab 静脉注射用于索拉非尼耐药后的肝癌患者。

临界可切除结直肠癌肝转移新概念

▲ 复旦大学附属中山医院 许剑民



许剑民 教授

《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》建议所有结直肠癌肝转移患者均应进入多学科团队（MDT）治疗模式，综合评估患者情况，给予最恰当的综合治疗方案，获得最佳临床和生存获益。

手术切除原发灶和肝转移灶仍是目前结直肠癌

多学科协作 获得最佳临床获益

肝转移最有效治疗手段。最新数据显示，接受肝转移灶手术切除患者的 5 年和 10 年生存率达 42% 和 25%。目前，结直肠癌肝转移的手术指征明显扩展。评估结直肠癌肝转移可切除的标准，要同时考虑手术技术和肿瘤学标准、影像学评估肝和肝外转移灶程度，肝外转移灶局限或辅助治疗有望长期控制疾病，如术前化疗期间转移灶明显进展，建议推迟手术直到二线全身或局部治疗有效控制等。但大多数结直肠癌肝转移患者初始评估还是无法获得根治性切除。

目前，临床中结直

肠癌肝转移患者的组别划分尚无统一标准。因此，2016 年更新的《ESMO 共识》和我国《结直肠癌肝转移诊疗指南》，均推荐根据患者身体状况能否耐受强烈治疗进行分类。能够耐受强烈治疗的不可切除患者，建议强烈治疗，目标是肿瘤退缩后 R0 切除，或通过局部和消融治疗达到无瘤残留。

很多患者由于转移灶多、散在分布，或邻近重要管道，或预计残肝较小，被 MDT 评判为可能始终无法切除，但对双药化疗 ± 西妥昔单抗 / 贝伐珠单抗或三药化疗反应明显，

转化为可切除而接受手术。

因此，笔者提出临界可切除结直肠癌肝转移新概念，即所有不可切除的结直肠癌肝转移患者，除预计生存期小于 6 个月者，只要身体状况可以耐受强烈治疗，均属临界可切除范畴。建议 MDT 指导下个体化转化治疗，全身双药化疗联合靶向治疗或全身三药化疗。治疗期间每 2 个月 MDT 评估疗效，如转化成功，则接受手术切除；如 6 个月仍未转化为可切除则转为维持治疗。这一概念革新，将最大程度增加不可切除转化为可切除患者的比例。

转化性治疗 获得最佳反应率

近年来，全身应用各种细胞毒药物和（或）靶向药物等使不可切除的肝转移病灶缩小，转化为可切除，获得治愈的可能的转化治疗备受关注。

转化治疗的目的是获得最佳反应率，而不是获得最大反应率。术前转化性化疗应选择高效化疗方案，并尽量缩短疗程。2017 版《NCCN 指南》将一线治疗中抗表皮生长因子受体（EGFR）治疗限于左半结肠患者，但仍存在争议。

RAS 野生型左半结肠癌肝转移患者推荐两药化疗联合西妥昔单抗，而

RAS 野生型右半结肠癌肝转移患者，笔者认为除推荐两药化疗联合贝伐珠单抗外，两药化疗联合西妥昔单抗也可考虑。RAS 突变型患者，推荐两药化疗联合贝伐珠单抗或三药化疗方案。在转化性治疗时，每 2 个月评估 1 次，一旦转移灶转化为可切除，应积极手术切除。

多项研究表明，全身化疗联合肝动脉灌注化疗是一个有效的转化方案。一项系统综述显示，肝动脉灌注化疗的反应率为 50%，转化切除率为 18%，转化切除患者中位生存时

间达 53 个月，5 年生存率达 49%，远高于未行手术患者的 16 个月和 3%。欧洲一项研究显示，接受肝动脉灌注三药化疗联合全身西妥昔单抗治疗的患者，客观反应率达 40.6%，其中 19 位患者（29.7%）接受 R0 或 R1 肝切除术，中位总体生存时间达 35.2 个月，4 年生存率达 37.4%。

近年来，联合门静脉栓塞（PVE）或结扎（PVL）的改良二步肝切除术被广泛应用，但存在增生间期较长，肿瘤进展风险较大等问题。联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除

术（ALPPS）主要用于预期残肝体积很小的患者，可明显缩短手术间期，但其围手术期并发症和死亡率较高，目前只作为补充方法开展。

术中射频消融联合手术也可进一步扩展手术切除人群，增加转化切除的机会。

因此，推荐不可切除的结直肠癌肝转移患者在 MDT 全面评判后，以精准医学原则为指导，选择积极的全身和（或）局部治疗作为转化治疗方案，增加转化成功接受手术切除概率，从而改善长期生存。

黑色素瘤治疗

变革肿瘤治疗未来

▲ 北京大学肿瘤医院 连斌 斯璐

第 8 版 AJCC 分期系统解读 Charles Balch 教授作为 AJCC 委员会黑色素瘤分会主席，主导参与了黑色素瘤 AJCC 多版分期的规范和制定。

他介绍了黑色素瘤第 8 版分期的变化更新，主要包括：肿瘤厚度测量精确到 0.1 mm，而不是 0.01 mm；T1a、T1b 都做出相应修改（T1a 重新定义为：<0.8 mm，无溃疡；T1b：0.8~1.0 mm，有或无溃疡，或者 <0.8 mm 伴有溃疡）；有丝分裂率不再作为 T 分期的一个标准；Ⅲ期患者细分为 4 个亚组（ⅢA~ⅢD）；每个 M1 分期亚组均增加 LDH 水平的描述；LDH 升高患者不再直接定义为 M1c，增加了 M1d 分期（侵犯中枢系统）。

前哨淋巴结治疗意义 北京积水潭医院牛晓辉教授表示，黑色素瘤手术治疗经过多年发展，已日渐成熟，但仍存在一些问题，如前哨淋巴结活检、区域淋巴结清扫术的适应证及获益人群的选择。

牛教授重点对比探讨了几个研究结果，尤其是近期发表于《新英格兰医学杂志》的 MSLT-Ⅱ 研究。该研究表明前哨淋巴结转移性黑色素瘤患者早期 CLND 不能获得生存获益，但总体仍需要更多临床研究、并扩大研究人群，

如扩大至亚洲人群等进一步证实。

辅助治疗未来趋势和方向 大连医科大学附属第一医院刘基巍教授介绍，黑色素瘤辅助治疗经过近 20 年研究，于今年取得了较大突破。ESMO 公布了三项研究结果，包括维莫非尼对照安慰剂（BRIM8）研究、Dabrafenib+Trametinib 对照安慰剂（COMBI-AD）研究及 Nivolumab 对照 Ipilimumab（Checkmate238）研究。

刘教授详细分析了三项研究的设计、结果、不足及问题，并对中国黑色素瘤人群辅助治疗提出了展望。中国黑色素瘤患者辅助治疗选择只能靠中国开展临床研究解决，从而为中国和亚洲肢端、黏膜黑色素瘤辅助治疗提供依据。

靶向治疗难点与方向 近年来，黑色素瘤靶点逐一被发现，靶向药物的疗效也逐一在临床研究中得到证实。目前黑色素瘤常见的特定靶向药物包括：BRAF 抑制剂、MEK 抑制剂、KIT 抑制剂。

云南省肿瘤医院宋鑫教授强调，靶向药物治疗人群选择、靶向药物耐药机制及如何克服耐药成为目前研究的重点方向。进一步发现新的靶点、研发新的靶向药物以及多药联合以克服耐药可能成为未来研究的重点。