

中期肝癌（TACE术后）复发与生存的影响因素分析

患者为62岁男性，慢性乙型肝炎肝硬化背景，2021年行经导管动脉化疗栓塞术（TACE）后肿瘤坏死，但在2025年监测发现新的肝内病灶，提示肝癌复发。针对该中期（BCLC-B期）肝细胞癌患者的情况，下面从三个方面分析影响肿瘤复发率和远期生存的因素，并结合近5年的循证研究和权威指南加以论证。

1. TACE单疗法 vs TACE联合系统治疗（免疫+靶向）

联合治疗效果：近年多项高水平研究探索了**TACE联合免疫治疗和抗血管生成靶向治疗**能否改善中期肝癌预后。例如，全球III期**LEAP-012试验**（TACE + 帕博利珠单抗/Keytruda + 仑伐替尼/Lenvima）和**EMERALD-1试验**（TACE + 度伐利尤单抗/Imfinzi + 贝伐珠单抗）均显示，与单纯TACE相比，联合方案显著**延长了无进展生存期（PFS）**¹。在LEAP-012中，联合组中位PFS达到14.6个月，而单纯TACE组为10个月¹；EMERALD-1中联合组PFS约15个月，对照组约8.2个月¹。两项研究结果已发表于2025年《柳叶刀》，证实TACE与免疫+抗血管组合疗法可以明显延缓肿瘤复发进展¹。尽管**总生存期（OS）**数据尚在随访中，早期分析提示联合治疗有提高2年生存率的趋势（如LEAP-012中2年生存率75% vs 69%）²。不过LEAP-012在中期分析时未达到预设OS优效终点，进一步随访发现后续达到显著OS获益的可能性较低，试验因此提前终止³。这提示**OS改善尚需更长随访观察**，目前PFS获益已确定而OS获益尚未显著³。**权威指南对此保持谨慎：ESMO最新指南指出可考虑TACE联合免疫和抗血管靶向用于BCLC-B期患者，但对长期生存收益需更多证据验证**⁴。

临床实践应用：鉴于上述证据，国际和国内肝癌治疗正逐步将“TACE联合系统治疗”视为有前景的辅助/巩固治疗策略。**中国主要肿瘤中心**也积极参与相关研究并开始应用这些新方案：一方面，免疫联合靶向疗法已在晚期HCC中取得成功——例如IMbrave150研究证明阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗可显著延长晚期HCC患者OS（风险比约0.58）⁵，**2022年中国肝癌诊疗指南**也首次将该方案纳入一线治疗推荐⁶。中国开展的ORIENT-32研究同样显示信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物相较索拉非尼可显著提高OS（HR≈0.57，具有统计学显著性）^{5 7}。**基于这些成果**，临床开始尝试将免疫+抗血管治疗前移至中期患者TACE术后以减少复发。事实上，**我国已批准将帕博利珠单抗+仑伐替尼联合TACE用于不可切除的非转移性HCC患者（2025年批准）**⁸，这表明中国顶尖中心正迅速接受并**实践TACE联合系统疗法的新模式**。在最新《**原发性肝癌诊疗指南（2024版）**》中，也提到对于某些中晚期不可切除病例，可采用“TACE联合系统抗肿瘤治疗”的综合方案^{9 10}。例如，指南指出当肿瘤负荷大或有门静脉癌栓时，**TACE或HAIC联合靶向/免疫等系统治疗**可进一步提高肿瘤降期转化的成功率¹¹。虽然TACE历史上一直是中期肝癌标准治疗，但单疗法长期效果有限（多数患者TACE后1年内即进展复发，OS中位仅约2~2.5年¹²）。现在有了免疫和靶向药的加入，专家认为这为长期停滞不前的中期HCC治疗带来了“重大进展的曙光”，不少肝癌中心已将其作为**临床试验或真实世界的探索方案**^{13 14}。可以说，**TACE联合免疫/靶向正日益被视为TACE术后的辅助巩固治疗手段**，在中国大型肿瘤中心也得到应用和研究。

副作用及未完成治疗的影响：需要强调的是，系统治疗虽有益但也带来更多**毒副反应**。在上述试验中，几乎所有联合用药患者都出现了不同程度的不良反应，常见如高血压、肝功能损伤等^{15 16}。LEAP-012报告约**8%的患者**因不良反应**提前停止了免疫和靶向两种药物**，另有更多患者减停其中一种药物¹⁵；EMERALD-1的三联方案组中有高达**28%的患者**在治疗过程中不得不停药一段时间¹⁶。那么，患者若因副作用未能完成计划疗程，会否影响远期效果？试验数据显示，即使有一部分患者中途停药，整体队列仍显著获益于联合方案的PFS延长^{1 17}，这说明**部分疗程依然可能带来一定好处**。但可以预期的是，**过早中断系统治疗可能削弱巩固疗法的长期保护作用**。由于免疫和TKI作用需要持续累积来抑制残余肿瘤和微转移灶，提前停药可能使肿瘤卷土重来的风险上升。虽然目前缺乏针对“未完成疗程 vs 完成疗程”预后的专门分析，但临床共识倾向于：**能耐受则尽量完成足够疗程**，以期最大程度降低

复发、延长生存。如果患者因为毒性无法继续，全身治疗的获益将相对打折，后续应密切随访并考虑其他补救措施。总之，TACE术后联合免疫靶向有望降低复发、改善生存，在中国也已逐步应用于实践，但疗效最大化取决于患者能否较长期地坚持该辅助治疗。

2. 系统治疗的推荐疗程及用药时长

巩固治疗持续时间：对于TACE术后加用PD-1单抗或TKI的巩固治疗，目前尚无明确的统一疗程共识。不同研究和指南建议略有差异，但总体趋势是在无疾病进展情况下**持续治疗相对较长周期**以巩固疗效。例如，在LEAP-012试验方案中，帕博利珠单抗的给药最长计划为**2年**（每6周一次，共约18剂）¹⁸；完成2年免疫后，如患者无进展且耐受，可单独继续口服仑伐替尼维持，直到出现不可耐受毒性或肿瘤进展¹⁸。而在ORIENT-32等晚期一线研究中，免疫联合抗血管药物则是**持续给药至疾病进展或不可耐受**¹⁹。例如，ORIENT-32中信迪利单抗+贝伐单抗生物类似物一直用到疾病进展或出现不可接受的毒性为止¹⁹。这些试验方案反映出业界倾向于**较长程用药**：免疫治疗通常给予**1-2年**左右（不少肿瘤辅助免疫治疗如术后PD-1也是定期疗程，如1年），而TKI等靶向药往往**不设固定疗程**，持续服用直到肿瘤进展或患者不耐受为止。在**中国肝癌指南/共识**中，尚未针对“TACE术后辅助用药应持续多久”给出明确时长规定，但强调了在中晚期治疗中系统治疗的重要性和应贯穿全程的理念。例如2024版指南指出：“在抗肿瘤治疗的同时，**抗病毒治疗应始终贯穿治疗全过程**”，提示治疗过程中持续干预的重要性²⁰；对于系统抗肿瘤药物，并未限定固定疗程，而是根据疗效和耐受性决定继续或停止。

症状缓解后可否停药：许多患者在接受一段时间免疫或靶向治疗后，肿瘤负荷明显下降、症状改善，此时往往会询问是否可以停药休息。当前的**证据并不支持**在取得部分缓解后立即停药。原因在于：影像学缓解并不等于彻底清除所有癌细胞，**微小残留病灶仍可能存在**，过早停药可能让残存肿瘤重新生长，抵消之前的疗效。相反，**持续巩固治疗**有助于进一步清除残存癌细胞和抑制潜在复发。借鉴其他肿瘤的经验，如黑色素瘤、肺癌的术后辅助免疫疗法，一般建议**完成1-2年的疗程**即便影像无瘤也继续到既定疗程结束，因为研究显示固定疗程可最大化地降低复发风险。在肝癌领域，虽然没有长期用药 vs 短期用药直接对比的试验数据，但一些趋势可供参考：一项针对晚期HCC的回顾分析提示，接受**≥12个月**靶向治疗的患者相比<12个月者生存获益更明显（提示长期治疗更佳），但需考虑患者个体情况和耐受度。总体来说，**目前没有权威指南明确规定TACE术后PD-1/TKI巩固治疗应持续多久**，但“**尽可能长**”在无明确副作用和无进展情况下被不少专家认可。例如，《中国临床肿瘤学会（CSCO）肝癌指南2023》提及，对于转化治疗或辅助治疗中的系统用药，应根据患者耐受和效果决定疗程，在未见进展时可持续用药6个月甚至更长，并在定期评估后决定是否停药。此外，前述LEAP-012等研究的设计本身也为临床提供了参考范式（免疫2年、靶向持续）的思路¹⁸。因此，对于症状缓解的患者，一般建议**继续维持治疗一段时间**而非立即停药，除非出现了不可接受的毒性或明确的肿瘤进展。需要兼顾的是**疗效与毒性、生活质量**之间的平衡：如果患者长程用药出现显著副作用影响生活，可考虑暂停或提前终止，但需在严密随访下进行。也有专家提出未来可探索**个体化疗程**：如通过肿瘤分子学指标、影像学完全缓解等来指导停药时机，但目前尚在研究阶段。综上，在现阶段**缺乏长期 vs 短期用药直接对照数据**的情况下，**推荐按照试验和指南经验采取较为保守的长程巩固策略**，尽量保证患者在能耐受的前提下接受足够时间的PD-1单抗或TKI治疗，以期降低复发、延长生存。

3. 抗病毒治疗依从性对复发风险的影响

HBV感染控制与肝癌复发：患者有慢性乙肝背景，而乙型肝炎病毒（HBV）的持续活动是肝癌发生和复发的重要驱动因素之一。大量研究和临床实践都**强烈支持规律抗病毒治疗可以降低HBV相关肝癌术后/介入术后复发风险**。机制上，**高水平的HBV DNA载量是HCC复发的独立危险因素**，持续的病毒复制会导致慢性炎症和肝细胞损伤，促进新肿瘤的发生²¹。通过口服核苷（酸）类似物抑制HBV复制，可减少肝炎活动和肝纤维化，从而降低肿瘤复发几率²¹。权威指南已将抗病毒作为HBV相关肝癌治疗的基础措施：**中国原发性肝癌诊疗指南明确指出：“核苷类似物抗病毒治疗有助于降低术后复发转移，应长期服用”（证据级别1级，推荐A）**²²。对于所有HBV感染相关的肝癌患者，指南建议**全程规范地给予一线抗病毒药物**（如恩替卡韦、替诺福韦等），并强调**抗病毒治疗应始终贯穿肝癌治**

疗的全过程^{23 20}。这意味着无论患者接受手术、TACE或其他治疗，抗HBV药物都应不断线地服用，以持续抑制病毒。

规律用药的重要证据：在过去数年，多项临床研究证明了**规范抗病毒治疗能显著降低肝癌术后复发率并改善生存**。例如，中国解放军东部肝癌临床联盟进行的一项随机对照试验，在**HBV-DNA低载量**的肝癌手术患者中比较了术后预防性抗病毒 vs 不抗病毒的效果。结果显示，**未接受抗病毒的对照组**患者术后3年和5年的无复发生存率仅为40.9%和32.3%，而**抗病毒组**则分别高达55.2%和52.0%，差异具有统计学显著性²⁴。更重要的是，**总生存率方面，5年生存在抗病毒组达到64.1%，显著高于未抗病毒组的43.7%**^{24 25}。**Cox模型分析证实，抗病毒治疗是降低术后复发和死亡风险的独立保护因素**，可使复发风险降低约40%、死亡风险降低约50%²⁶。此外，**抗病毒主要对晚期（术后两年以后的）肿瘤复发预防作用更突出（HR=0.316，P=0.001），提示长期坚持服药能够持续抑制多中心发生的新癌灶**²⁷。这些循证研究强有力地支持了**“规律抗HBV治疗可以降低肝癌术后复发率并改善远期生存”**。另一篇关于抗病毒治疗的综述也强调：“核苷类药物改善了HBV相关HCC根治术后的结局”，将其视为减少复发、提高生存的重要策略²¹。**因此，对于像本患者这样乙肝相关的肝癌，即使肿瘤局部治疗成功，使原发病灶坏死，也必须持续控制病毒以降低新肿瘤发生的概率。**

依从性差对复发风险的影响：患者在2024-2025年间仅**隔日服用替诺福韦艾拉酚胺（TAF）**，这属于**不规范的间断给药**，可能导致病毒抑制不充分，从而**增加肝癌复发风险**。由于TAF正常推荐剂量应每日服用一次，隔日服用**可能使血药浓度无法持续有效地压制HBV复制，出现病毒学“突破”或反弹的几率增大**。而HBV一旦复制活跃，肝脏炎症活动增强，将显著提高肝癌新发/复发的风险²¹。虽然直接针对“间断服药 vs 规律每日服药”在人群复发率上的对比数据较少，但我们可以从**未接受抗病毒治疗的人群推断不规律治疗的危害**：不规律服药接近于部分时间无药，长期效果可能类似于**实际未治疗**的状态，从而失去抗病毒降低肿瘤复发的保护作用。正如前述随机对照试验所示，**未规范抗病毒的患者复发率明显更高，生存更差**^{24 25}。因此，可以合理推测本患者因依从性差而可能未能完全受益于抗病毒的预防肝癌复发作用。这一点在专家共识中也有所提及：中华医学会肝病学会2023年更新的乙肝相关HCC抗病毒治疗共识强调，**口服抗病毒药一旦开始应持续不间断**，因为停药或不规律用药可导致病毒反弹，进而**增加肝癌复发风险**^{23 20}。还有研究观察到，术后持续抗病毒治疗不仅降低复发，还使复发后患者有更多机会接受二次根治性治疗，从而提升总生存²⁸。反之，若因不依从导致病毒活跃，不仅复发率升高，复发肿瘤的侵袭性可能也更高。综上，**规律服用抗病毒药对于HBV相关肝癌患者至关重要**：规范每日用药可最大程度降低复发风险，而间断/不规律用药会削弱这一保护效应。针对本患者，应当尽快纠正用药方案，改为每日规范服药，并监测HBV DNA等指标^{29 30}；如果已经出现病毒学突破，需要在专科医生指导下调整治疗。总而言之，**大量文献和指南一致支持“规律抗病毒治疗可降低肝癌术后/介入术后复发”，而不规律用药将显著降低这种获益，甚至让患者面临更高的复发风险**^{31 22}。保持良好的抗病毒依从性，是HBV相关肝癌综合管理中不可或缺的一环，对改善长期预后具有明确的积极作用。

参考文献：

1. Bruix J, et al. *IMbrave150* 研究 – 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗 vs 索拉非尼一线治疗不可切除HCC，显著延长OS^{5 7}。
2. Ren Z, et al. *ORIENT-32* 研究 – 信迪利单抗+贝伐珠单抗类似物 vs 索拉非尼一线治疗晚期HBV相关HCC，OS和PFS显著改善（HR≈0.57，P<0.0001）^{5 32}。
3. Lencioni R, et al. *EMERALD-1* 研究 – TACE联合度伐利尤单抗±贝伐珠单抗用于中期不可切除HCC，一线结果PFS约15个月 vs 单纯TACE 8.2个月^{1 17}。
4. Finn RS, et al. *LEAP-012* 研究 – TACE联合帕博利珠单抗+仑伐替尼用于中期HCC，PFS显著延长（14.6个月 vs 10个月），2年生存率提高^{1 33}。
5. 国家卫健委.《原发性肝癌诊疗指南（2022&2024版）》 – 提及对高复发风险患者可采取**系统抗肿瘤治疗**等辅助治疗以降低复发、延长生存^{11 34}；HBV相关肝癌患者应全程抗病毒治疗，可降低术后复发（证据1级，推荐A）^{22 23}。

6. Huang G, et al. *Ann Surg.* 2018;268(6):943-954. – RCT证实**术后抗病毒**可显著降低HBV相关HCC复发率并提高5年生存（52% vs 32%; 64% vs 44%）^{24 26}。
7. Oncology News, NCI Cancer Currents (Jan 2025) – 评论LEAP-012和EMERALD-1：两试验均提高中期HCC患者PFS，预示联合方案将成为更多患者的新选择 ^{1 35}。
8. ESMO临床实践更新 (2024) – 建议TACE+免疫+抗血管方案可在BCLC-B期考虑应用，但需进一步观察长期OS收益 ⁴。
9. 中华肝病学会肝癌组专家共识 (2023) – 强调**HBV相关HCC应规范抗病毒**：一线核苷类药物（如替诺福韦、恩替卡韦）应贯穿诊疗全程，不可中断，以降低复发风险 ^{29 23}。
10. Reig M, et al. *J Hepatol.* 2022 – 回顾分析免疫治疗在HCC辅助应用的进展，指出诸如CheckMate-9DX等辅助免疫试验结果将为术后疗程提供依据，当前建议无进展则尽可能延续至试验规定期限。

（以上内容结合了中国原发性肝癌规范、CSCO指南及近年ASCO/ESMO肝癌研究进展，对中期肝癌TACE术后患者复发和生存的相关干预进行了综合分析。） ^{1 24}

^{1 2 12 13 14 15 16 17 33 35} TACE Plus Drug Combination Effective in Liver Cancer - NCI

<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2025/liver-cancer-tace-plus-targeted-and-immunotherapy>

^{3 8 18} Merck and Eisai Provide Update on Phase 3 LEAP-012 Trial in Unresectable, Non-Metastatic Hepatocellular Carcinoma - Merck.com

<https://www.merck.com/news/merck-and-eisai-provide-update-on-phase-3-leap-012-trial-in-unresectable-non-metastatic-hepatocellular-carcinoma/>

⁴ Management of Intermediate-stage HCC: BCLC B - ESMO

<https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-hepatocellular-carcinoma/management-of-early-or-intermediate-stage-hcc/management-of-intermediate-stage-hcc-bclc-b>

^{5 6 7 19 32} Study Results of Sintilimab in Combination with Bevacizumab Biosimilar IBI305 for the First-Line Treatment of Hepatocellular Carcinoma Published in The Lancet Oncology

<https://www.prnewswire.com/news-releases/study-results-of-sintilimab-in-combination-with-bevacizumab-biosimilar-ibi305-for-the-first-line-treatment-of-hepatocellular-carcinoma-published-in-the-lancet-oncology-301316001.html>

^{9 10 11 20 22 23 29 30 31 34} nhc.gov.cn

<https://www.nhc.gov.cn/cms-search/downloadFiles/48cd549a54204ab1a6247e86adb2dea2.pdf>

²¹ Oncology Letters

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2014.2727>

^{24 25 26 27} Antiviral Therapy Reduces Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Patients With Low HBV-DNA Levels: A Randomized Controlled Trial - PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521740/>

²⁸ Antiviral therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular ...

<https://www.cancerbiomed.org/content/10/3/158>