

年度盘点—肝癌学

2025年,肝癌精准诊疗方案日益升级

张宁



张宁

原发性肝癌(PLC)在全球癌症中发病率排第六位,死亡率居第三位。我国是肝癌高发国家,约半数的死亡病例发生在中国,严重威胁我国人民的生命和健康。PLC主要包括肝细胞癌(HCC)、肝内胆管癌(ICC)及混合型肝癌(cHCC-CCA)3种不同病理类型。其中HCC占比85%~90%,是最主要的病理类型。肝癌的高度异质性导致其整体治疗响应率低、疗效有限。

随着对肝癌早筛早诊模型的探索、新的生物标志物及药敏分子分型的涌现以及转化应用的不断进展,肝癌的精准诊疗方案不断升级。本文旨在阐述2025年肝癌精准诊疗领域的相关进展,以期为临床治疗提供新的参考。

一、肝癌早筛早诊技术的研究进展

病理组学等多组学技术及人工智能(AI)领域的迅速发展,助力肝癌精准早筛早诊研究。

病理组学是将病理图像转化为高保真度、高通量、可挖掘的数据集,涵盖纹理特征、形态学特征、边缘梯度特征、生物学特性等定量特征,并将这些特征用于量化病理诊断、病理分级分期和疾病的预后。其通过细胞特性和微环境特征的深入微观结构信息来捕获肿瘤的空间宏观结构,可直接反映恶性程度。随着精准医学的快速发展,分子病理学已经成为靶向治疗和免疫治疗的重要指导工具。

UNI 自监督病理基础模型通过在包含肝癌的海量病理图像中进行预训练,能够精准识别肝细胞的微细形态特征,实现肝癌组织与正常/良性区域的自动化区分。该模型可进一步应用于整张病理切片分析,提供肿瘤定位、分级评估及鉴别诊断的可视化辅助,显著提升诊断效率与一致性。TITAN(Transformer-based pathology Image and Text Alignment Network)多模态全切片基础模型能提取通用表征并生成病理报告,擅长在数据稀缺的罕见病与预后场景中

实现零样本泛化。该模型在肝癌亚型分类、罕见病例检索及病理报告自动生成等任务中表现卓越,即便在少样本或零样本场景下仍能保持高准确率,并能生成结构严谨、内容准确的病理描述。

以UNI、TITAN、PathChat、CON-CH(CONtrastive learning from Captions for Histopathology)、CHIEF(Clinical Histopathology Imaging Evaluation Foundation)模型等为代表的病理AI研究,为建立肝癌精准化的病理辅助诊断提供了新平台。

二、肝癌生物标志物的研究进展

肝癌生物标志物的不断发掘,为肝癌精准诊疗方案提供了重要线索。在2025年度,该领域的研究从依赖传统分期与单一指标,转向多维度分子整合与功能解析的探索。多项研究系统解析了肝癌的免疫治疗响应相关的生物标志物。

例如,GZMK⁺CD8⁺效应/记忆T细胞及其循环来源与HCC靶免联合治疗响应密切相关,而KIR⁺CD8⁺T细胞和FOXP3⁺Treg细胞则在非响应组患者中富集,揭示了HCC免疫治疗获益与免疫逃逸的细胞学基础。Tang等通过解析HCC三级淋巴结构(Tertiary Lymphoid Structures, TLS)的发育异质性,揭示了“趋向成熟型”TLS作为较好预后的标志物,并证明靶向肿瘤色氨酸代谢能促进TLS成熟并协同增强抗PD-1疗效。在代谢相关标志物的研究领域,研究者们发现索拉非尼诱导的代谢重塑可通过D-乳酸和甘油等代

谢物进行动态监测,为疗效监测和耐药提供了新的线索。

此外,多项研究显示,BIRC2、Galectin-4、eIF3f及LTA4H等分子通过调控代谢重编程与免疫微环境影响免疫治疗效果。笔者团队提出c-Jun作为关键靶点介导仑伐替尼耐药,通过抑制剂靶向c-Jun通路,与仑伐替尼联用,对肝癌有更好的协同治疗效果。这些分子均为肝癌的联合治疗提供了新靶点。

三、肝癌分子分型的研究进展

肝癌多维度的分子分型体系可深入解析肿瘤异质性,尤其是药敏异质性,直接应用于肝癌的精准诊疗。

目前主要的分子分型主要包括:

(1)基因组和转录组学分型,主要包括由Lee等提出的A/B型、Boyault等提出的G1-G6型、Chiang等提出的五分型、Hoshida等提出的S1-S3型、Desert等提出的四分型,以及TCGA的iClust1-3型,可用于预测预后和治疗反应,例如S1型对达沙替尼敏感、S2型对FGFR抑制剂敏感。

(2)蛋白质组学分型,如三分型(S-I/S-II/S-III分型)、S-Mb(metabolism subgroup)/S-Pf(proliferation subgroup)/S-Me(microenvironment dysregulated subgroup)分型、磷酸化蛋白质组学三分型(A/B/C),这些分型能够发现肝癌传统基因组学忽视的新靶点,为药物开发提供新方向。

(3)肿瘤微环境免疫分型,如immune microenvironment 1-5分型、Immune-competent/Angiogenesis-driven/Resistance分型,以及笔者团队首次提出的TIMELASER(tumour immune microenvironment subtypes at the single-cell resolution including immune activation, suppression, exclusion and residence phenotypes)分型,这些分型揭示了肝癌免疫微环境亚型和中性粒细胞异质性,可预测免疫治疗疗效,并揭示新的免疫调节靶点。

(4)基于患者来源类器官(PDO)模型的药敏分子分型,如

L-LM/L-PL/L-ICC/L-DM分型,以及笔者团队首次提出的肝癌靶向药索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼、阿帕替尼的药敏分子分型,这些分型为肝癌的临床治疗提供了直接证据。

综上,这些分子分型体系共同构成了从“分子特征”到“临床用药”的精准诊疗桥梁,通过指向优势人群或全新靶点,最终实现基于分子亚型的个体化治疗。

四、肝癌临床转化的研究进展

2025年肝癌临床治疗呈现“免疫+”与多模式整合的治疗范式。其中两项III期临床研究取得了较大突破:CheckMate 9DW研究表明,对于既往未接受过系统治疗的不可切除HCC患者,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(“O+Y”方案)相比仑伐替尼或索拉非尼单药,能带来36%的客观缓解率(ORR)与总生存获益;CARES-009研究表明,对于可切除的高危复发HCC患者,采用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的“三明治”式(新辅助+手术+辅助)治疗策略,能将中位无进展生存期延长至42.1个月,疗效较单纯手术提升了一倍。为一线治疗提供了新选择。此外,LEAP-012、CARES-005等研究显示出“局部治疗(如TACE)+系统治疗”模式在中晚期肝癌中的优势,而以FGFR4抑制剂依帕戈替尼为代表的新靶点药物也初步展现出精准治疗的潜力。

多种新兴治疗策略亦为精准诊疗提供新的选择。纳米技术及智能化介入材料通过多模态协同治疗重塑肿瘤代谢微环境,有望突破单靶点治疗的限制;同时,溶瘤病毒等新型免疫激活策略显示出新的治疗潜力。此外,靶向蛋白降解嵌合体(PROTACs)、抗体药物偶联物(ADC)及mRNA疫苗等前沿技术分别以蛋白降解、抗体偶联和直接合成的方式,为靶向传统“不可成药”的致癌蛋白提供了新思路。

(下转第10版)