

## 年度盘点—肝癌学

## 2025年,肝癌临床研究从中晚期优化到围手术期突破

● 钦伦秀 朱迎

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC, 简称肝癌)是全球重大健康挑战,死亡率居全球恶性肿瘤第三位,在我国高居第二位。近年来,肿瘤免疫学与免疫治疗的显著进步深刻改变了HCC的外科治疗格局。2025年HCC临床研究成果与新方案迭出,本文将系统梳理重要进展。

## 更多高级别证据支持中晚期肝癌治疗进入局部联合系统治疗新时代

2025年最新分析显示,高肿瘤负荷亚组(>12分)PFS改善更显著(11.1 vs 4.8月)，“6-and-12”模型可精准筛选获益人群。第二项三联方案是2025年初Lancet发表的LEAP-012研究。该研究显示与单纯TACE相比,TACE联合帕博利珠单抗与仑伐替尼三联方案显著延长了不可切除、非转移性HCC的PFS(14.6 vs 10.0个月,HR=0.66, p=0.0002),并提高ORR。同年CSCO大会公布的208例中国患者(占全球43%)数据更优,三联治疗组中位PFS从6.5个月延长至16.6个月,ORR从32%升至53%。基于此,国家药品监督管理局于2025年6月批准该方案用于治疗不可切除的非转移性HCC,成为全球首个获批的HCC三联方案。

## 双免治疗成为中晚期肝癌的新选择

## 1.更多研究证实双免治疗可显著延长中晚期肝癌的生存期

度伐利尤单抗联合替西木单抗(STRIDE方案)的Ⅲ期HIMALAYA研究开启了HCC双免治疗时代。2025年ESMO大会公布的该研究全球队列6年随访数据显示,STRIDE方案组6年OS率达17.1%,凸显免疫治疗“长拖尾效应”。2025年5月Lancet发表的Ⅲ期CheckMate-9DW研究评估了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(“O+Y组合”)对比仑伐替尼或索拉非尼单药在未接受过系统治疗的



钦伦秀

晚期HCC中的疗效,结果显示“O+Y组合”显著提高ORR(36% vs 13%, p<0.001)并改善中位OS(23.7 vs 20.6月,HR=0.79, p=0.018),3年OS率分别为38%与24%,展现持久疗效。

2025年ASCO-GI会议公布的基于24周最佳总缓解(BOR)分层的OS结果进一步证实,“O+Y”组中达到完全缓解(CR)或部分缓解(PR)的患者生存获益更显著(CR+PR患者中位OS尚未达到,已超过48个月)。同年ESMO-GI大会公布的中国亚组数据显示,中国患者获益与全球人群高度一致。基于此,2025年3月,“O+Y方案”获国家药品监督管理局批准,成为我国唯一获批用于HCC一线治疗的双免方案。

## 2.靶免再加免疫的“三联系统治疗”遭遇“加法瓶颈”

基于IMbrave150研究确立的生存获益,“T+A组合”已成为全球多部权威指南推荐的不可切除HCC一线标准治疗。为进一步提升疗效,其在现有标准治疗基础上联合其他免疫靶点药物。前期Ib/Ⅱ期Morpheus-Liver研究显示,加用TIGIT抑制剂Tiragolumab可将ORR提升至42%,但Ⅲ期研究IMbrave152却未达预期:Tiragolumab联合“T+A组合”与安慰剂联合组相比,中位PFS(8.3 vs 8.2个月,HR=0.97, p=0.746)及ORR(29.9% vs 26.0%)均无显著改善,且3~4级治疗相关不良事件(TRAЕ)发生率升高(41.3% vs 34.5%)。同期公布的TRIPLET-HCC



朱迎

研究初步结果显示,在“T+A”基础上增加低剂量伊匹木单抗(1 mg/kg,共4周期)的三联方案,ORR为30.1%,未达到预设的35%阈值,与二联治疗的27.4%无显著差异;中位PFS亦无改善(8.0 vs 9.6个月),且三联方案3~4级TRAЕ发生率达44.2%(二联组38.9%),并出现5例治疗相关死亡,导致研究提前终止。

这些结果表明,未来需探索精准免疫联合策略,研发有效生物标志物以筛选潜在获益人群,推动治疗进入精准时代。

## 系统治疗序贯二步肝切除首次获Ⅲ期研究证实获益

2025年ESMO大会公布的TALENTOP研究评估了接受“T+A组合”系统治疗后达到根治性切除标准的不可切除合并大血管侵犯晚期HCC患者,序贯手术切除对比继续用药的疗效差异,主要终点为随机化至治疗失败时间(TTF)。中期分析显示,手术治疗组的中位TTF为20.4个月,显著优于持续药物治疗组的11.8个月(HR=0.60, p=0.015);OS的数据尚未成熟但已显示积极趋势(HR=0.67)。安全性方面,手术组≥3级TRAЕ发生率为27.7%,药物组为21.0%,≥3级手术并发症发生率21.7%,无新安全信号。

该研究证明,系统治疗后肿瘤得到控制的晚期HCC,序贯二步肝切除可行且能延长疾病控制时长。在免疫治疗时代,传统“根治性切除”理念需重新审视。对于转化治疗达完全缓解

(CR)的患者,是否需手术尚存争议。

## 可切除肝癌的围手术期免疫治疗取得突破

## 1.新辅助免疫治疗的价值曙光初现但挑战重重

多项研究探索靶免联合疗法用于高危复发HCC的新辅助治疗。NeoHCC联盟的110例HCC汇总分析显示,新辅助免疫治疗后的肿瘤消退可预测无复发生存(RFS)改善。但新辅助免疫治疗面临着需组织学证据、可能延迟手术、因毒性或肿瘤进展(特别是超进展-HPD)而丧失手术机会等挑战,影响其临床推进。

## 2.术后辅助治疗的前瞻性研究均未显示获益

既往大型随机对照研究并未证实辅助治疗能为HCC切除术后患者带来明确获益。IMbrave050研究的中期报告曾显示“T+A组合”辅助治疗可使高危HCC的术后复发风险下降28%;但更新随访(中位35.1个月)结果显示,该方案既未改善RFS,也未提升OS,表明晚期HCC的有效方案直接平移至术后辅助治疗难以奏效。

## 3.“新辅助+辅助”模式实现围手术期治疗的突破

2025年10月Lancet发表的CARES009研究,是首个肝癌“新辅助-手术-辅助三阶段”方案的多中心随机对照Ⅲ期研究,评估具有中高复发风险的可切除HCC患者接受围手术期卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗对比单纯手术的疗效与安全性。结果显示,围手术期治疗组的中位无事件生存期(EFS)为42.1个月,显著优于单纯手术组的19.4个月(HR=0.59, p=0.004);主要病理学缓解率为35.1%,显著高于单纯手术组的7.5%(p<0.001)。该研究是首个初始可切除HCC围手术期治疗中取得阳性结果的Ⅲ期研究,有望推动未来可切除HCC研究重点从单纯术后辅助治疗向“新辅助+辅助”模式转变。

(作者单位:复旦大学附属华山医院)