

· 述评 ·

DOI: 10.12449/JCH250801

肝细胞癌治疗新进展

周 俭, 黄晓勇

复旦大学附属中山医院肝胆肿瘤与肝移植外科, 上海 200032

通信作者: 周俭, zhou.jian@zs-hospital.sh.cn (ORCID: 0000-0002-2118-1117)

摘要: 肝细胞癌(HCC)是一种危害严重的世界性重大公共健康问题,其发病率和死亡率长期居高不下。世界卫生组织数据显示,2022年全球新发HCC病例86.6万例,死亡75.9万例,预计到2040年,HCC的新发和死亡病例将大幅增加。面对这一严峻挑战,近年来HCC诊疗取得了显著进展,从传统手术和局部治疗的优化,到靶向治疗和免疫治疗的突破性变革,再到精准医学理念的深入应用,为不同分期患者提供了更多的治疗选择和生存机会。本文旨在系统梳理HCC治疗进展,分析当前的治疗困境并展望未来发展方向,以期为临床实践和学术研究提供参考。

关键词: 癌, 肝细胞; 肝切除术; 分子靶向治疗; 免疫疗法

基金项目: 国家自然科学基金(82273234); 上海市自然科学基金(21ZR1412200)

The latest advances in the treatment of hepatocellular carcinoma

ZHOU Jian, HUANG Xiaoyong

Department of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: ZHOU Jian, zhou.jian@zs-hospital.sh.cn (ORCID: 0000-0002-2118-1117)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a severely detrimental global public health issue, and its incidence and mortality rates remain at a high level. According to the data from the World Health Organization, there were 866 000 new cases of HCC and 759 000 deaths worldwide in 2022, and it is predicted that by 2040, there will be significant increases in the numbers of new cases and deaths due to HCC. In the face of these great challenges, significant advances have been made in the diagnosis and treatment of HCC in recent years, and from the improvements in traditional surgeries and local treatment to groundbreaking innovations in targeted therapy and immunotherapy and the application of the concept of precision medicine, various treatment methods have provided more treatment options and survival opportunities for patients with different stages. This article reviews the advances in the treatment of HCC and analyzes current therapeutic difficulties and future development directions, in order to provide a reference for clinical practice and academic research.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Hepatectomy; Molecular Targeted Therapy; Immunotherapy

肝癌为世界上第六大常见癌症类型、癌症相关死亡的第三大原因,其中原发性肝癌常见的3种病理类型为肝细胞癌(HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝细胞癌-胆管癌,其发病机制、治疗及预后有所不同。肝癌中,HCC占75%~85%,ICC占10%~15%,本文定义的肝癌特指HCC。由于HCC早期症状隐匿,很多患者在确诊时已处于中晚期,失去根治性治疗机会。传统的HCC治疗方法(如手术切除、肝移植、局部消融等)对

早期HCC有效,但对中晚期患者的疗效有限。HCC发病率日趋上升,年轻患者人群迅速增加。世界卫生组织预测,至2040年HCC负担将进一步加重。全球流行病学预测显示,2020—2040年HCC年新发病例数将上升55%,2040年预计新诊HCC患者140万例,HCC死亡例数将达到130万例,较2020年增加56%^[1]。目前,全球HCC主要由病毒性肝炎与酒精性肝病引起,但与肥胖、代谢性功能障碍相关的脂肪性肝病已成为肝硬化和HCC的重

要病因。此外,遗传性色素沉着症及黄曲霉毒素暴露相关的肝脏疾病也可能导致HCC^[2]。这些不同病因导致HCC在分子机制、临床表现及治疗反应上的异质性,进一步增加了治疗的难度。

HCC的治疗以手术切除、肝移植、局部消融、肝动脉插管化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和放射治疗等为主,但由于HCC早期症状隐匿,超过60%的患者就诊时已处于中晚期,错过了最佳治疗时机。HCC术后5年内复发率高达70%,这也是治疗的主要难点之一^[3]。2008年,随着索拉非尼作为第一个靶向药物获批,HCC正式进入系统治疗时代。此后,IMbrave150研究的阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗联合治疗问世,改写了HCC的治疗格局,并确立了靶向与免疫联合治疗作为晚期HCC的一线标准方案。

HCC的精准医学研究已取得初步进展,如分子分型、液态活检、人工智能(artificial intelligence, AI)等技术的应用,为基于肿瘤生物学特征的个体化诊治提供了新希望。然而,肿瘤异质性、耐药性和肝功能储备不足等因素仍限制了个体化治疗的实施,成为当前临床面临的巨大挑战。为此,本文从外科治疗、系统治疗、精准医学及未来趋势等方面对HCC的研究进展进行综述。

1 传统治疗方法的优化与进展

肝切除术、肝移植和局部治疗仍是HCC的主要治疗方式。近年来,这些治疗的技术和策略取得了显著进展,并不断优化,使更多患者可以实现根治性切除或长期的疾病控制。由于这些治疗各有优势与局限,多学科诊疗在治疗中的作用愈发重要。

1.1 外科治疗的革新与精准化 HCC的外科治疗包括肝切除术和肝移植。随着影像学和外科技术的发展,肝切除术实现了更精准的术前评估和更微创的操作。肝切除术的原则是:肿瘤完整切除,切缘阴性,同时保留足够的功能性剩余肝组织^[4]。目前,腹腔镜、机器人肝切除术的广泛开展,减少了切口创伤,加快了患者术后恢复。作为HCC的根治性治疗,肝切除术已进入精准微创时代。一项随机对照研究显示,对于超出米兰标准但病灶数≤3个的多灶HCC,肝切除术的3年生存率达51.5%,显著高于TACE的18.1%^[5];这为将肝切除术适应证扩展到多病灶患者提供了依据。三维重建技术及术中超声的应用进一步提高了手术的精准性。对于预计剩余肝体积不足的患者,联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术可使剩余肝体积在1周内增加56.8%^[6],但其并发症发生率高于门

静脉栓塞术。

对于不适合手术切除的HCC患者,可通过局部治疗和/或系统治疗等综合治疗获得转化手术机会。局部治疗包括TACE、肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、放射治疗等。目前,抗血管生成药物联合免疫治疗、靶向药物治疗联合免疫已成为中晚期肝癌降期转化治疗的重要手段。研究表明,HAIC序贯TACE联合靶向治疗及免疫治疗可使晚期HCC患者获得28.9%的手术转化率^[7]。

系统治疗在围手术期的应用潜力逐渐受到关注。新辅助治疗的目标包括缩小肿瘤体积、提高R0切除率、清除微转移灶。随着靶向治疗和免疫治疗的发展,这些治疗在肝癌领域已取得初步突破。一项临床研究显示,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为新辅助治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)为29%。在可评估患者中,主要病理缓解(major pathological response, MPR)率为56%,病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率为38%;病理应答和无复发生存的相关性进一步支持了这一结果^[8]。在辅助治疗方面,系统治疗也取得了初步结果。IMbrave050研究显示,虽然阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的术后辅助治疗在无复发生存期(relapse free survival, RFS)时间方面优于单独化疗,但这一优势并未随着时间的延长而持续,且总生存时间(overall survival, OS)并未出现改善的趋势^[9]。值得注意的是,目前新辅助/辅助治疗的标准尚未统一,传统的RECIST标准可能低估免疫治疗的疗效,而病理缓解(如MPR)与长期预后的相关性仍需进一步验证。此外,如何筛选出潜在获益人群也是未来研究的重要方向。

1.2 肝移植标准的演进与技术创新 肝移植因其能同时去除肿瘤和肝硬化的独特优势,已成为HCC的重要治疗方式。符合传统米兰标准(单个肿瘤直径≤5 cm,或肿瘤总数≤3个且最大直径≤3 cm)的HCC患者预后较好,但较窄的适应证可能使部分本可从肝移植中获益的患者被排除。为此,研究者提出并验证了多种扩展的肝移植适应证标准,如UCSF标准和上海复旦标准。研究证实,符合以上标准的患者5年生存率仍可达到60%以上,使更多的患者有机会接受移植治疗^[10-11]。

降期治疗是指对初始不符合肝移植标准的患者,经TACE或系统治疗后,有30%~50%的患者达到肝移植标准。研究表明,这类患者接受肝移植的预后与初始符合标准的患者无异。一项前瞻性研究结果显示,成功降期后行肝移植术的患者5年生存率达到68%,而未达到降期目的

患者的仅为12%,证实了降期治疗的重要临床价值^[12]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)的出现为HCC系统治疗带来革命性变化。IMbrave150和HIMALAYA两项临床试验表明,ICI联合方案较索拉非尼显著延长了晚期HCC患者的生存时间,而ICI联合局部治疗(如TACE)对中期HCC也显示出良好的降期效果,为肝移植创造了机会。然而,ICI会增加肝移植后的排斥发生率,研究显示,ICI停药后超过94天的洗脱期可将排斥发生率控制在20%以下^[13],但目前移植前ICI的最佳停药时间尚未达成共识。ICI联合肝移植为HCC患者提供了新的治疗选择,使用时仍需权衡利弊,并以严格的临床研究和多学科协作不断优化临床应用。需注意的是,ICI在肝移植后应用仍有限制。临床研究显示,供体PD-L1阴性(<1%)的肝移植术后复发患者使用PD-1(程序性细胞死亡蛋白-1)抗体可能具有一定疗效和安全性^[14]。

在肝移植领域仍存在诸多亟待解决的问题,如供体短缺、患者选择标准的优化及免疫抑制治疗的调整等。活体肝移植、机器灌注等技术的应用有望扩大肝移植供体来源,而多学科协作是提高和保证患者获得最佳治疗的重要组成部分。随着对ICI作用机制的深入研究和更多新型标志物的应用,肝移植在HCC治疗中的地位将更加稳固,并为更多患者带来长期生存获益。对异种肝移植的探索为未来拓展肝移植供体来源带来了希望。有研究成功将经过6处基因编辑的猪肝脏移植至一名脑死亡受试者体内,并实现了长达10天的肝脏功能性存活。组织学分析表明,该猪肝表现出较强的再生能力且未出现排斥迹象,标志着异种器官移植技术向临床转化迈出了关键一步^[15]。

1.3 局部治疗技术的进步与联合策略 目前常用的消融技术是射频消融(radiofrequency ablation,RFA)和微波消融(microwave ablation,MWA)。与RFA相比,MWA具有更大的消融体积、更短的消融时间和更少的热沉效应,正逐渐成为消融治疗的主流选择。导航系统及多模态影像融合技术的应用提高了消融治疗的精准度,特别是CT/MRI(计算机断层扫描/磁共振成像)融合技术能够清晰显示超声难以明确的病灶,使得位于“危险位置”(如肝顶部或接近大血管区域)的肿瘤也能获得安全有效的消融治疗。

作为中期HCC的标准治疗,TACE经历了从常规TACE(cTACE)向载药微球TACE(dTACE)及精细TACE的演变。研究发现,精细TACE的疾病控制率达80%,肝功能恶化率仅为10%,均优于非选择性TACE。HAIC是

经植入式泵或经皮导管以灌注的形式给予高浓度化疗药物(如FOLFOX方案)。FOHAIC-1研究发现,HAIC较索拉非尼的中位总生存期(median survival time,mOS)明显延长(13.9个月vs 8.2个月),且这一优势在合并门静脉癌栓的患者中更为显著^[16]。

局部联合系统治疗已成为中期HCC的重要治疗选择。EMERALD-1研究显示,TACE联合度伐利尤单抗和贝伐珠单抗较TACE单药可显著延长PFS(15.0个月vs 8.2个月),并将ORR提升至43.6%^[17]。LEAP-012评估了仑伐替尼联合帕博利珠单抗及TACE的三联治疗方案,初步结果显示PFS达到14.6个月^[18],优于TACE单药的10.0个月,但3级及以上不良事件发生率达到67%。

放射治疗在HCC治疗中也有一定的应用。NRG/RTOG1112研究表明,立体定向放射治疗序贯索拉非尼的mOS较单独使用索拉非尼显著延长(15.8个月vs 12.3个月),且未增加3级以上毒性反应^[19]。此外,放射治疗与免疫治疗的联合应用展现出良好的前景。前期研究证实,放射治疗可促进肿瘤抗原释放及MHC-I(主要组织相容性复合体I类分子)表达,增强T细胞浸润,与PD-1抑制剂联合可产生协同增效。II期研究显示,立体定向放射治疗联合帕博利珠单抗的ORR为41%,30%患者出现远隔效应^[20],为晚期HCC的系统治疗提供了新思路。

2 系统治疗的革命性突破

2.1 靶向治疗的深化与优化 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)开创了HCC靶向治疗的先河。第一个上市的TKI为索拉非尼,其在SHARP研究中作为一线治疗的mOS达10.7个月,显著优于对照组的7.9个月^[21]。随后,仑伐替尼在REFLECT研究中也证实其作为一线治疗可带来非劣效的生存获益(mOS:仑伐替尼13.6个月vs 索拉非尼12.3个月)^[22]。其中亚洲人群,尤其是乙型肝炎病毒相关HCC患者获益更为明显(mOS:仑伐替尼14.9个月vs 索拉非尼9.9个月),提示病因可能是影响TKI疗效的因素。近年来,更多新型靶向药物获批丰富了治疗选择。血管内皮生长因子受体抑制剂阿帕替尼作为二线治疗同样带来生存获益。CELESTIAL研究显示,卡博替尼在二线治疗中mOS较对照组显著延长(11.3个月vs 7.2个月)^[23]。作为选择性血管内皮生长因子受体2单克隆抗体,雷莫芦单抗的生存获益主要表现在甲胎蛋白(AFP)≥400 ng/mL亚组(REACH-2研究中,mOS 8.5个月vs 7.3个月)^[24]。值得重视的是,其生存获益仅表现在高AFP亚组,提示基于生物标志物的精准选择是未来治疗趋势。

上述靶向治疗新进展丰富了晚期HCC的治疗策略,提高了患者总体生存,也为今后个体化、精确化的靶向治疗奠定了基础。

2.2 免疫治疗的崛起与挑战 ICI的出现改变了晚期HCC的治疗格局。虽然PD-1抑制剂单药(如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗)在Ⅱ期试验中显示出15%~20%的ORR和持久的缓解持续时间,但在Ⅲ期试验(如CheckMate459)中却未能实现阳性结果^[25],表明单药疗效有限。目前,联合治疗已成为提升HCC治疗效果的新途径,以下列举了国内主要的抗肿瘤治疗方案。(1)阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗:IMbrave150研究表明,与索拉非尼相比,该联合方案可显著延长mOS(19.2个月vs 13.4个月),死亡风险降低42%^[26]。(2)纳武利尤单抗联合伊匹木单抗:Checkmate 9DW Ⅲ期研究显示,双免治疗组较仑伐替尼或索拉非尼可明显延长OS(23.7个月vs 20.6个月)^[27]。(3)信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物:ORIENT-32研究显示,与索拉非尼相比,联合治疗组的死亡风险降低43%^[28]。(4)菲诺利单抗联合贝伐珠单抗:SCT-I10A-C301 Ⅲ期研究显示,联合用药组的死亡风险较索拉非尼降低40%,疾病进展的风险降低50%^[29]。(5)特瑞普利单抗联合贝伐珠单抗:HEPATORCH Ⅲ期研究显示,联合用药组死亡风险降低24%,疾病进展风险降低31%^[29]。(6)阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗:CARES-310 Ⅲ期研究显示,与索拉非尼组相比,联合用药组的死亡风险降低38%,疾病进展风险降低48%^[30]。(7)安罗替尼联合派安普利单抗:与索拉非尼相比,联合治疗组的疾病进展风险降低47%,死亡风险降低31%^[31]。

尽管免疫治疗生物标志物研究取得进展,但尚未发现高预测价值的标志物。现有标志物中,PD-L1(程序性死亡配体-1)的表达受限于空间异质性;TMB(肿瘤突变负荷)在HCC中普遍较低;MSI-H(微卫星不稳定性)在HCC中仅占1%~2%。正在试验的免疫新靶点,如LAG-3、TIM-3、CTLA4及Tigit值得进一步探索。细胞治疗研究也取得进展,多项针对GPC3(磷脂酰肌醇蛋白聚糖3)的CAR-T研究提示积极效果。一项晚期二线HCC治疗的GPC3-CAR-T临床研究显示:在接受治疗的10例GPC3阳性HCC患者中,9例(90%)达到疾病控制,6例(60%)达到部分缓解;其中2例PR患者分别获得了1年和2年的无进展生存期,OS接近3年;在后续的多中心研究中观察到1例肿瘤完全缓解患者,在9个月的随访评估中显示出持久的无复发迹象^[32]。

3 精准医学和AI在HCC治疗中的实践与挑战

在精准医学指导下,随着对HCC分子生物学认识的不断深入以及检测技术的创新发展,将从分子分型辅助治疗决策、运用液体活检动态监测患者、AI优化HCC诊疗流程等方面改革HCC诊疗格局。

3.1 精准治疗的临床应用 HCC的分子异质性一直是实现精准治疗的重要障碍。近年来,多组学分子分型研究为了解这一异质性提供了结构框架。基于GO30140 Ⅰb期或IMbrave150 Ⅲ期试验358例HCC患者肿瘤样本的综合分析显示:既存免疫活性特征(如CD274高表达、效应T细胞特征及瘤内CD8⁺T细胞密度)与阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的临床结局正相关;而调节性T细胞(Treg)与效应T细胞(Teff)高比值及癌胚基因(GPC3、AFP)高表达则与临床获益呈负相关。联合疗法较阿替利珠单抗的优势在KDR(激酶插入域受体)高表达、Tregs富集及具髓系炎症特征的患者中尤为显著^[33],这为HCC精准治疗提供了依据。

液体活检是指基于循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、循环肿瘤细胞以及外泌体等技术为HCC提供微创、动态监测方法。甲基化特征在HCC早期诊断方面表现突出,基于cfDNA甲基化的“HCC甲基化标签”对早期HCC的检出灵敏度(40%~60%)和特异性明显优于AFP,尤其适用于肝硬化患者长期随访^[34]。液体活检在疗效监测中同样重要,研究显示,纳武利尤单抗治疗后ctDNA清除患者的1年生存率达85%,而ctDNA未清除患者1年生存率仅为35%^[35]。精准治疗的发展得益于多组学联合分析。通过整合基因组、转录组、表观组和蛋白组数据,可深入了解肿瘤异质性、肿瘤微环境特征,并构建预测肿瘤靶向治疗或免疫治疗疗效的模型。

3.2 AI在诊疗全流程中的应用 AI在HCC诊疗中的应用是当前的研究热点,如基于图像的AI技术和基于深度学习的卷积神经网络可用于精准诊断。研究表明,利用影像信息构建的AI模型预测微血管侵犯的AUC(受试者操作特征曲线下面积)达0.92,为术前决策提供了新依据^[36]。此外,基于AI的病理图像分析方法越来越成熟,可对肿瘤免疫微环境(如肿瘤浸润淋巴细胞、纤维化程度等)进行量化评估。

4 小结与展望

近年来HCC治疗领域取得显著进展,无论是传统治疗的优化、靶向和免疫治疗的发展,还是精准治疗的探

索,均为HCC患者提供了更多治疗选择。虽然HCC临床研究取得明显进展,但仍面临诸多挑战。肿瘤异质性是最主要的难题,其分子、组织学、影像学的异质性导致治疗疗效不同。现有治疗手段仍显不足,晚期患者的客观缓解率仅维持在20%~40%。治疗耐药机制复杂多样,靶向治疗和免疫治疗均可能出现获得性耐药。此外,治疗相关毒性也不容忽视,尤其是联合治疗策略的叠加毒性可能影响临床治疗实施。但随着对HCC生物学认识的深入以及治疗手段的革新,疗效将不断提升。未来需要更好地优化个体化治疗手段,注重多学科的合作,将科研成果更好地应用于临床,从而改善HCC患者的远期预后及生活质量。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 黄晓勇负责撰写论文;周俭负责论文设计,指导文章撰写并最后定稿。

参考文献:

- [1] MORIS D, MARTININO A, SCHILTZ S, et al. Advances in the treatment of hepatocellular carcinoma: An overview of the current and evolving therapeutic landscape for clinicians[J]. *CA Cancer J Clin*, 2025. DOI: 10.3322/caac.70018. [Online ahead of print]
- [2] MUELLER S, MILLONIG G, SEITZ HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: A frequently underestimated combination[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(28): 3462-3471. DOI: 10.3748/wjg.15.3462.
- [3] YANG C, ZHANG HL, ZHANG LM, et al. Evolving therapeutic landscape of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(4): 203-222. DOI: 10.1038/s41575-022-00704-9.
- [4] ORCUTT ST, ANAYA DA. Liver resection and surgical strategies for management of primary liver cancer[J]. *Cancer Control*, 2018, 25(1): 1073274817744621. DOI: 10.1177/1073274817744621.
- [5] YIN L, LI H, LI AJ, et al. Partial hepatectomy vs transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: A RCT[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1): 82-88. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.012.
- [6] WANG Z, PENG YF, HU JW, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for unresectable hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A single center study of 45 patients[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(3): 534-541. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002942.
- [7] HUANG XY, DU W, ZHANG W, et al. Sequential hepatic artery infusion chemotherapy and transarterial chemoembolization combined with anti-vascular endothelial growth factor antibody/tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors (quadruple therapy) as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma: A single-center retrospective cohort study[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16_suppl): e16180. DOI: 10.1200/jco.2025.43.16_suppl.e16180
- [8] AKULA V, CHEN L, ACIKGOZ Y, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, 9(1): 60. DOI: 10.1038/s41698-025-00846-4.
- [9] QIN SK, CHEN MS, CHENG AL, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMBrave050): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10415): 1835-1847. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01796-8.
- [10] PAVEL MC, FUSTER J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(32): 3626-3636. DOI: 10.3748/wjg.v24.i32.3626.
- [11] TONIUTTO P, FUMOLO E, FORNASIERE E, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A comprehensive review[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(17): 3932. DOI: 10.3390/jcm10173932.
- [12] MEHTA N, FRENETTE C, TABRIZIAN P, et al. Downstaging outcomes for hepatocellular carcinoma: Results from the multicenter evaluation of reduction in tumor size before liver transplantation (MERITS-LT) consortium[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1502-1512. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.033.
- [13] REZAAEE-ZAVAREH MS, YEO YH, WANG TL, et al. Impact of pre-transplant immune checkpoint inhibitor use on post-transplant outcomes in HCC: A systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(1): 107-119. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.042.
- [14] SHI GM, WANG JP, HUANG XW, et al. Graft programmed death ligand 1 expression as a marker for transplant rejection following anti-programmed death 1 immunotherapy for recurrent liver tumors[J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(3): 444-449. DOI: 10.1002/lt.25887.
- [15] TAO KS, YANG ZX, ZHANG X, et al. Gene-modified pig-to-human liver xenotransplantation[J]. *Nature*, 2025, 641(8064): 1029-1036. DOI: 10.1038/s41586-025-08799-1.
- [16] LYU N, WANG X, LI JB, et al. Arterial chemotherapy of oxaliplatin plus fluorouracil versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: A biomolecular exploratory, randomized, phase III trial (FOHAIC-1)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(5): 468-480. DOI: 10.1200/JCO.21.01963.
- [17] SANGRO B, KUDO M, ERINJERI JP, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): A multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2025, 405(10474): 216-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02551-0.
- [18] KUDO M, REN ZG, GUO YB, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2025, 405(10474): 203-215. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02575-3.
- [19] DAWSON LA, WINTER KA, KNOX JJ, et al. NRG/RTOG 1112: Randomized phase III study of sorafenib vs stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by sorafenib in hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4_suppl): 489. DOI: 10.1200/jco.2023.41.4_suppl.489.
- [20] O'KANE GM, MESCI AM, CHEN EX, et al. Pembrolizumab and stereotactic radiotherapy combined in subjects with advanced HCC: A phase II study (PEMRAD)[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(4_suppl): 602. DOI: 10.1200/jco.2025.43.4_suppl.602.
- [21] LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390. DOI: 10.1056/nejmoa0708857.
- [22] KUDO M, FINN RS, QIN SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163-1173. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [23] KELLEY RK, RYOO BY, MERLE P, et al. Second-line cabozantinib after sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma: A subgroup analysis of the phase 3 CELESTIAL trial[J]. *ESMO Open*, 2020, 5(4): e000714. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000714.
- [24] ZHU AX, KANG YK, YEN CJ, et al. Ramucicromab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 282-296. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.
- [25] YAU T, PARK JW, FINN RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1):

- 77-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00604-5.
- [26] FINN RS, QIN SK, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [27] GALLE PR, DECAENS T, KUDO M, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(17_suppl): LBA4008. DOI: 10.1200/jco.2024.42.17_suppl.lba4008.
- [28] REN ZG, XU JM, BAI YX, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI_05) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): A randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7): 977-990. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00252-7.
- [29] XU JM, ZHANG YQ, WANG G, et al. SCT-110A combined with a bevacizumab biosimilar (SCT510) versus sorafenib in the first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A randomized phase 3 trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16_suppl): 4092. DOI: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.4092.
- [30] QIN SK, CHAN SL, GU SZ, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): A randomised, open-label, international phase 3 study [J]. Lancet, 2023, 402(10408): 1133-1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3.
- [31] ZHOU J, BAI L, LUO J, et al. Anlotinib plus penpulimab versus sorafenib in the first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (APOLLO): A randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2025, 26(6): 719-731. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00190-1.
- [32] FAN J, ZHOU J, HUANG XW, et al. Phase I study of Ori-C101, an armored GPC3-directed CAR-T, in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16_suppl): 4084. DOI: 10.1200/jco.2025.43.16_suppl.4084.
- [33] ZHU AX, ABBAS AR, de GALARRETA MR, et al. Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Nat Med, 2022, 28(8): 1599-1611. DOI: 10.1038/s41591-022-01868-2.
- [34] FU SY, DEBES JD, BOONSTRA A. DNA methylation markers in the detection of hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2023, 191: 112960. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.112960.
- [35] BARTOLOMUCCI A, NOBREGA M, FERRIER T, et al. Circulating tumor DNA to monitor treatment response in solid tumors and advance precision oncology[J]. NPJ Precis Oncol, 2025, 9(1): 84. DOI: 10.1038/s41698-025-00876-y.
- [36] YOU HY, WANG JF, MA RX, et al. Clinical interpretability of deep learning for predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma by using attention mechanism[J]. Bioengineering (Basel), 2023, 10(8): 948. DOI: 10.3390/bioengineering10080948.

收稿日期: 2025-07-11; 录用日期: 2025-07-26

本文编辑: 朱晶

引证本文: ZHOU J, HUANG XY. The latest advances in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1481-1486.
周俭, 黄晓勇. 肝细胞癌治疗新进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1481-1486.

• 消息 •

《临床肝胆病杂志》被美国ProQuest数据库收录

2025年8月20日, 科睿唯安(Clarivate Analytics)来函通知,《临床肝胆病杂志》被ProQuest Health & Medical Collection(健康与医学资源)全文数据库收录。

ProQuest是全球知名信息服务机构,2007年与《美国剑桥文摘(CSA)》数据库合并,2021年与科睿唯安集团合并。作为ProQuest Central Premium子库之一,健康与医学资源数据库共收录自1840年以来800多家国际著名出版机构的4900多种基础医学、临床医学、卫生健康领域重要期刊,其中中文期刊仅4种。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年8月25日