

肝细胞癌切除术后辅助靶向及免疫治疗的进展

李晓东, 史政荣*

重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2026年4月28日; 录用日期: 2026年5月22日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

肝细胞癌切除术后五年复发率仍高达70%，降低复发风险的术后辅助治疗受到持续关注。靶向免疫联合治疗在晚期肝细胞癌中取得不错的效果，但是将此类治疗方案用作术后辅助治疗时收效甚微。本文系统回顾目前有关HCC术后辅助靶向及免疫治疗的主要临床试验之后可见：STORM研究中索拉非尼辅助无生存增益，以KEYNOTE-937为代表的免疫单药III期试验均报出阴性结果，IMbrave050研究(“T + A”方案辅助)早期提示复发风险下降，但随访延展后该趋势未持续，总生存也未改善。相比之下CARES-009试验采用了“新辅助 - 手术 - 辅助”的围手术期连续干预模式，中位无事件生存期获得了有统计学意义的延长。综合现有研究，固定疗程的术后辅助方案与肝细胞癌切除术后的特殊复发机制存在矛盾，且单纯依靠临床病理参数来筛选治疗获益人群显然不够合理。因此建议主动建立动态监测体系，以循环肿瘤DNA等指标指导个体化干预，真正做好围手术期管理。

关键词

肝细胞癌, 术后辅助治疗, 靶向治疗, 免疫治疗, 围手术期管理

Advances in Adjuvant Targeted and Immunotherapy after Resection of Hepatocellular Carcinoma

Xiaodong Li, Zhengrong Shi*

Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 28, 2026; accepted: May 22, 2026; published: May 29, 2026

Abstract

The five-year recurrence rate after resection of hepatocellular carcinoma (HCC) remains

*通讯作者。

approximately 70%, and postoperative adjuvant strategies aimed at reducing this risk have drawn sustained attention. Although targeted therapy combined with immunotherapy has demonstrated notable efficacy in advanced HCC, translating such regimens into the adjuvant setting has yielded limited benefit. This review systematically examines major clinical trials evaluating adjuvant targeted and immunotherapeutic approaches following HCC resection. The STORM trial showed no survival advantage for adjuvant sorafenib, and phase III trials of immune checkpoint inhibitor monotherapy—exemplified by KEYNOTE-937—have reported negative results. While early analysis of the IMbrave050 trial (adjuvant atezolizumab plus bevacizumab) suggested a reduction in recurrence risk, extended follow-up revealed that this trend was not maintained and overall survival was not improved. In contrast, the CARES-009 trial, which employed a perioperative continuum of neo-adjuvant therapy, surgery, and adjuvant treatment, demonstrated a statistically significant prolongation of median event-free survival. Taken together, current evidence indicates an inherent discordance between fixed-duration postoperative adjuvant regimens and the distinct recurrence biology following HCC resection. Moreover, selection of patients likely to benefit from adjuvant therapy based solely on clinicopathological parameters remains inadequate. It is therefore recommended that dynamic surveillance frameworks be established, incorporating biomarkers such as circulating tumor DNA to guide individualized intervention and to optimize comprehensive perioperative management.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Postoperative Adjuvant Therapy, Targeted Therapy, Immunotherapy, Perioperative Management

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球发病率最高的恶性肿瘤之一, 在全球恶性肿瘤发病率中居第六位, 也是全球癌症相关死因中位列第三的疾病, 在 2020 年全球新发病例达 90 万例, 死亡 83 万例, 数量惊人[1]。肝癌也是我国常见肿瘤疾病之一, 其发病率及死亡率在全国恶性肿瘤中分别居第五位和第二位[2]。手术切除目前仍然是早中期肝癌获得根治机会最主要的手段, 但肝癌术后 5 年总生存(overall survival, OS)率约 60%~70%, 术后 5 年复发率超过 70%, 肿瘤复发已成为影响患者长期生存的根本难题[3] [4]。

临床上大致将肝细胞癌复发分为早期复发(<2 年)和晚期复发(>2 年), 术后 2 年内出现的早期复发可能与原发肿瘤的微转移残留或者手术过程中发生的医源性播散有关, 肿瘤大小、数目、微血管侵犯、分化程度等侵袭性因素也会影响肿瘤早期复发。而术后 2 年后出现的晚期复发主流观点认为和患者自身基础肝病有关, 患者的肝炎活动、肝硬化程度等可能诱发新发肿瘤[5]。理想状态下辅助治疗需同时应对两种不同机制的复发, 既要清除术后残留的微小病灶以抑制早期复发, 又要综合对“病肝”的长期管理来延缓新生肿瘤的出现。这使得肝细胞癌术后辅助治疗的探索难度远非乳腺癌或结直肠癌这类仅需盯住残留病灶清除的实体瘤可比。近些年来, 晚期肝癌中系统治疗取得的突破性成果为术后辅助带来了不小启发。以 IMbrave150 研究(阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗)和 HIMALAYA 研究(度伐利尤单抗联合替西木单抗)为代表的免疫联合方案, 将晚期肝癌的中位 OS 从不足 1 年提升到接近 2 年, 部分患者甚至因此长期生存[6] [7]。免疫检查点抑制剂(ICIs)联合抗血管生成治疗, 即“免疫 + 抗血管”模

式在晚期肝癌中取得成效, 客观上为其向辅助治疗阶段延伸提供了底气。即在肿瘤负荷最小化时启动干预, 有望更有效地清除微小残留病灶并诱导出持久的抗肿瘤免疫记忆。术后辅助靶向及免疫治疗迅速成为肝癌领域的一大研究热点。然而, 从单用靶向的 STORM 研究, 单用免疫的 KEYNOTE-937 研究, 到一度被寄予厚望的靶向联合免疫治疗辅助 IMbrave050 研究, 多项 III 期临床试验相继报告了阴性结果或长期随访后失去了早期显现的优势信号[8]-[10]。庆幸的是以 CARES-009 为代表的围手术期“新辅助 + 手术 + 辅助”的连续干预的方式取得一定的效果[11]。上述研究反映了主流指南的分歧: AASLD 2025 年更新明确反对术后进行常规辅助系统治疗, 我国 2026 版专家共识则持相对审慎开放的态度[12] [13]。因此本文拟回顾肝细胞癌切除术后辅助靶向和免疫治疗的相关研究进展, 以期为临床决策和后续研究提供参考。

2. 肝细胞癌治疗现状

肝细胞癌是原发性肝癌中最常见的类型, 占全部病例的 85%~90%, 从病因构成上看东西方之间病因差异明显: 亚太地区尤其是我国肝细胞癌发病多与慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染有关(约 70%~80%), 而欧美国家近年来丙型肝炎、酒精性肝病以及代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)等则占据了主要发病原因[14] [15]。因流行病学背景的差异, 不同人群对靶向及免疫治疗的反应不同, 在客观上导致了不同地区指南立场的差异化。肝细胞癌的规范化治疗必然要以准确的分期评估为基础, 国际上巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期系统应用最广, 而我国在此基础上结合本土特点, 制定了符合我国国情的中国肝癌分期(CNLC)方案[2] [16]。对于极早期及早期 HCC, 即单发肿瘤、肝功能储备良好、无血管侵犯的患者, 手术切除、肝移植及局部消融仍然是首选根治手段, 此类患者的 5 年生存率已达 60%~70%。中期 HCC 的标准治疗建议行经动脉化疗栓塞(TACE)。晚期 HCC 主要依靠系统治疗来维持。目前靶向联合免疫方案已经将 HCC 患者中位总生存期(mOS)提高到 20 个月以上[17]。然而绝大多数患者并不属于肿瘤早期, 因而不能直接接受根治性手术切除[18]。即便成功接受了根治性切除, 术后 5 年复发率仍高达 70%, 且约半数复发发生在术后 2 年内[19]。肝细胞癌的高复发率严重制约着患者远期生存。

3. 晚期肝细胞癌靶向及免疫治疗的进展

2008 年 SHARP 研究首次证实了索拉非尼在晚期肝细胞癌中的生存获益, 即与安慰剂比较时中位总生存期(OS)从 7.9 个月延长到 10.7 个月(HR = 0.69) [20]。从此靶向治疗在晚期肝细胞癌治疗中站稳脚跟, 随后相关探索性研究相继开展。REFLECT 研究紧随其后, 显示仑伐替尼在 OS 指标上不劣于索拉非尼(13.6 个月对 12.3 个月), 且客观缓解率从 9%大幅度提高到 24% [21]。此后几年, 瑞戈非尼、卡博替尼等多靶点酪氨酸激酶抑制剂相继获批, 但 TKI 单药的中位 OS 始终在 10 至 14 个月之间徘徊, 客观缓解率也一直未突破 25%。晚期肝细胞癌中单用 TKI 后续进展空间相当有限。

免疫检查点抑制剂(ICIs)问世之初曾一度让人期待。CheckMate-040 和 KEYNOTE-224 两项研究先后验证了纳武利尤单抗和帕博利珠单抗在二线治疗中的抗肿瘤活性[22] [23]。后续 CheckMate-459 在一线治疗中对比纳武利尤单抗与索拉非尼的疗效, 虽观察到总生存期从 14.7 个月延长至 16.4 个月, 风险比为 0.85, 但 P = 0.075, 尚未达到预设的统计学显著性标准[24]。免疫单药并未真正跑赢 TKI, 一个可能的解释是, 仅靠解除免疫抑制可能不足以克服 HCC 复杂的免疫逃逸网络。

近年来, “免疫 + 抗血管”联合方案在晚期肝细胞癌中取得了不错的效果: 抗血管生成药物能直接调控肿瘤免疫微环境, 促进树突状细胞成熟, 增加 CD8+ T 细胞浸润, 同时抑制免疫抑制性细胞聚集, 因此与 ICIs 有极好的协同增效作用。IMbrave150 研究中阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(“T + A”方案)对比索拉非尼, 中位 OS 从 13.4 个月提高到 19.2 个月(HR = 0.66), 客观缓解率 30% [7]。这是首个在 OS 上超

越索拉非尼的晚期肝细胞癌治疗方案, 确立了免疫联合抗血管治疗在晚期 HCC 中的一线治疗地位。后续在中国开展的 ORIENT-32 研究和 CARES-310 研究进一步坐实了这一联合模式的优势, 后者报告的中位 OS 达到 23.8 个月[25] [26]。HIMALAYA 研究也验证了双免疫联合方案(度伐利尤单抗联合替西木单抗)的可行性与持久性, 约 25% 的患者生存时间超过 4 年[6]。至此晚期肝细胞癌系统治疗实现了从 TKI 单药不足 1 年生存期到靶向联合免疫治疗超过 2 年的跨越。晚期 HCC 的成功经验, 为术后辅助提供了一个方向: 即在根治性切除之后进行辅助干预, 体内肿瘤负荷最低之时, 以联合治疗的方式清除残存微小病灶, 极有可能降低术后复发概率。

4. 肝细胞癌切除术后辅助靶向及免疫治疗的应用

4.1. 理论基础与复发机制

肝细胞癌患者术后进行辅助治疗是为了清除影像学尚无法捕捉的微小残留病灶, 以降低肿瘤复发风险, 延长无复发生存期(RFS)和总生存期(OS)。由于肝细胞癌术后早期及晚期复发所涉的病理生理机制不同, 故单一的辅助干预措施效果有限[5]。2026 版《肝细胞癌术后辅助治疗专家共识》建议对于存在早期复发高危因素(如肿瘤多发、最大径 > 5 cm、MVI 或大血管侵犯、切缘 ≤ 1 cm、术后甲胎蛋白持续异常等)且肝功能恢复良好的患者, 可尽早考虑辅助治疗, 疗程通常为 6~12 个月[13]。但各研究之间对高危复发因素的定义未达成一致, 这恰恰是导致各项试验结局不同的可能原因。

4.2. 单用靶向药物: 从 STORM 到仑伐替尼

靶向药物 TKI 理论上可通过抑制血管生成和增殖信号来阻断微小转移灶的生长, 但临床实际效果有限。STORM 研究将 1114 例切除或消融术后患者随机分配接受索拉非尼或安慰剂辅助治疗, 发现两组中位 RFS 无明显差异(33.3 个月 vs 33.7 个月, HR = 0.94, P = 0.26), OS 亦无差异, 同时也发现索拉非尼组手足皮肤反应、腹泻、乏力诸种不良反应的发生率明显增高[9]。研究者认为阴性结果可能与入组人群中低危患者占比过高、索拉非尼本身抗肿瘤活性有限以及术后耐受性差导致剂量强度不足等有关。部分回顾性数据表明, 在严格筛选的 MVI 阳性或门静脉癌栓患者中, 索拉非尼辅助治疗仍可能带来获益[27], 因此高危人群的针对性治疗才是关键, 不可一概而论地盲目辅助用药。仑伐替尼在辅助治疗中的探索以单臂或小样本前瞻性研究为主, 目前已有若干研究观察到 RFS 获益的趋势, 最典型的是一项多中心前瞻性队列研究中联合 TACE 组中位 DFS 为 19 个月 vs 单纯 TACE 组 9 个月, P = 0.018 [28], 但目前还缺乏 III 期 RCT 充分验证。

4.3. 单用免疫检查点抑制剂: II 期曙光与 III 期挫败

免疫检查点抑制剂(ICIs)在晚期肝细胞癌治疗中取得的重大成功促使相关术后辅助探索性研究迅速展开。信迪利单抗辅助治疗 MVI 阳性 HCC 的 II 期随机研究(n = 198)中位 RFS 从主动监测组的 15.5 个月延长到 27.7 个月(HR = 0.534, P = 0.002), 且安全性良好[29]。这一结果给肝细胞癌术后免疫单药辅助治疗带来了希望。但随后 III 期 KEYNOTE-937 研究(帕博利珠单抗辅助治疗, n = 959)发现中位随访 50.7 个月后, 两组 RFS 几乎一致(46.7 个月 vs 45.5 个月, HR = 1.06, P = 0.719), OS 亦无改善[10]。纳武利尤单抗的 CheckMate-9DX 研究也尚未得到阳性结果。免疫单药在晚期有效而在辅助阶段失效, 一些学者认为治疗时机可能是关键因素。即术后肝脏处于再生、免疫重塑的状态, 单药 PD-1 抑制不足以逆转局部免疫抑制, 又缺乏持续的肿瘤抗原刺激, 故 ICI 难以在辅助阶段维持充分的免疫应答。动物实验数据也支持这一点: 新辅助免疫治疗(术前给药)诱导的全身性抗肿瘤免疫优于术后辅助治疗[30]。因此免疫单药治疗在肝细胞癌辅助治疗的应用前景尚不明确。

4.4. 靶向联合免疫治疗及围手术期应用: IMbrave050 与 CARES-009 的对比启示

抗血管生成药物与 ICIs 协同抑制肿瘤血管生成的机制在晚期肝细胞癌中已有充分的证据支持, 故而靶向联合免疫治疗开始逐渐进入术后辅助治疗的临床试验阶段。IMbrave050 研究将 668 例切除或消融术后高危患者随机接受阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(“T + A”方案)辅助治疗 12 个月或主动监测[8]。首次中期分析(中位随访 17.4 个月)显示联合组 RFS 显著改善(HR = 0.72, P = 0.012), 因此当时被公认此类治疗方式有效。但随后 ESMO 公布的更新数据澄清并修正了此前结论: 中位随访 35.1 个月时, RFS 曲线在 21 个月左右发生交叉, 中位 RFS 分别为 33.2 个月和 36.0 个月(HR = 0.90), 早期获益未持续, OS 未改善(HR = 1.26) [31]。在亚组分析中, 仅只有符合“up-to-7 标准”的肿瘤负荷较大患者存在潜在获益。相关研究者认为, IMbrave050 的失败很可能是因为 1 年固定联合疗程对 HCC 早期复发有效, 但停药之后患者复发风险迅速升高, 故此辅助治疗实质上更接近“延迟”而非“预防”复发。其次研究中对照组近 40% 的患者复发后接受了“T + A”治疗, OS 差异被严重稀释。因此 AASLD 2025 年更新明确反对术后常规使用“T + A”辅助治疗[12]。

与单纯根治性切除术后辅助治疗不同, CARES-009 研究采用围手术期“三明治”模式(新辅助 2 周期 + 手术 + 辅助 6 个月)开展了 III 期临床试验, 纳入中高危及可切除 HCC 患者, 考察卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的围手术期治疗, 结果令人非常振奋: 中位无事件生存期(EFS)从 19.4 个月提高到 42.1 个月(HR = 0.59, P = 0.004), 主要病理缓解率从 7.5% 提高到 35.1% [11]。安全性整体可控。从 CARES-009 的成功中, 我们发现治疗时机的选择同样重要: 术前肿瘤抗原负荷较大, 而此时的免疫系统相对完整, 术前是诱导强效抗肿瘤免疫记忆的理想窗口期, 术后辅助治疗起巩固作用, 故围手术期“三明治”模式效果更优。此外, 信迪利单抗联合仑伐替尼、多纳非尼联合特瑞普利单抗等方案在回顾性或 II 期研究中也显示出辅助治疗获益趋势, 但是目前尚缺乏前瞻性 III 期研究证据。上述主要临床研究结果见表 1。

Table 1. Pivotal adjuvant trials in hepatocellular carcinoma and their key outcomes

表 1. 肝细胞癌关键性辅助治疗试验及其主要结局指标

研究名称 (NCT 编号)	治疗方案	治疗模式	设计/ 分期	样本 量	主要 终点	关键结果	HR (95% CI)	P 值	结论
STORM (NCT00692770)	索拉非尼 vs 安慰剂	术后辅助	III 期 RCT	1114	RFS	RFS: 33.3 vs 33.7 个月	0.94 (0.78~1.13)	0.26	阴性
CheckMate- 9DX	纳武利尤单抗 vs 安慰剂	术后辅助	III 期 RCT	530	RFS	RFS 未显著 改善	未公布	未公布	未公布
KEYNOTE-937 (NCT03867084)	帕博利珠单抗 vs 安慰剂	术后辅助	III 期 RCT	959	RFS, OS	RFS: 46.7 vs 45.5 个月	1.06 (0.89~1.27)	0.72	阴性
IMbrave050 (NCT04102098)	阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 vs 主动监测	术后辅助(固 定 12 个月)	III 期 RCT	668	RFS	RFS: 33.2 vs 36.0 个月	0.90 (0.75~1.09)	0.25	早期获 益未持 续
CARES-009 (NCT05728229)	卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼 vs 单纯手术	围手术期 (新 辅助 + 手术 + 辅助)	III 期 RCT	294	EFS	EFS: 42.1 vs 19.4 个月; MPR: 35.1% vs 7.5%	0.59 (0.40~0.86)	0.004	阳性
Wang K, 2024	信迪利单抗 vs 主动监测	术后辅助	II 期 RCT	198	RFS	RFS: 27.7 vs 15.5 个月	0.53 (0.35~0.80)	0.002	阳性
Chen JH, 2025	仑伐替尼 + TACE vs 单纯 TACE	术后辅助	前瞻性 队列	297	DFS	DFS: 19 vs 9 个月	0.73 (0.54~0.99)	0.018	获益趋 势

注释: 1) RFS: 无复发生存期; EFS: 无事件生存期; DFS: 无病生存期; MPR: 主要病理缓解率; HR: 风险比; CI: 置信区间。2) IMbrave050 数据为中位随访 35.1 个月更新结果, 早期中期分析(17.4 个月)时 HR = 0.72 (P = 0.012)。3) 各研究 P 值均针对其预设的主要终点。STORM、CheckMate-9DX、KEYNOTE-937、IMbrave050、Wang K (2024) 的主要终点为 RFS/DFS; CARES-009 的主要终点为 EFS。4) CheckMate-9DX 结果尚未正式发表。

4.5. 应用范围与患者选择

目前各指南对术后辅助治疗的立场存在分歧: IMbrave050 研究的阴性结果直接导致最新欧美指南明确不推荐将辅助系统治疗作为常规选项, 而我国 2026 版专家共识把靶向及免疫治疗合理地归入“可考虑”的范畴。东西方指南的差异实质上是由疾病病因、手术指征的把控、入组人群选择及高危人群界定诸种因素共同作用的结果。目前高危人群的定义尚无国际公认共识, 单纯依靠临床病理参数所作的粗放分层尚不能很好地满足精准高危人群筛选的临床需求。因此, 在临床上遇到具有多重高危因素(如 MVI 阳性且肿瘤 > 5 cm、多发结节)的患者时, 可在充分知情沟通之后审慎考虑其参加临床试验或接受围手术期治疗。现阶段抗病毒治疗、肝功能保护及规律随访仍是所有术后患者公认的基础管理策略[13]。

5. 讨论与展望

回顾肝细胞癌术后辅助靶向及免疫治疗的发展历程, 晚期肝细胞癌中疗效明确的治疗方案前移至术后辅助阶段后大多遭遇失败, STORM、KEYNOTE-937 及 IMbrave050 等 III 期研究都给出了阴性结果。这一系列失败并不是偶然事件。结合既往相关研究结果, 我们认为 PD-1 抑制剂的疗效高度依赖于肿瘤抗原持续刺激后效应 T 细胞的活化, 而术后肝脏局部免疫微环境又以免疫抑制为主: 术后 IL-10、TGF- β 等抗炎因子升高, Treg 及 MDSC 扩增。术后肿瘤抗原的减少使得 ICI 难以维持充分的免疫应答, 这也能从侧面解释为什么 CARES-009 的围手术期模式能取得成功。另一方面术后肝再生的过程必然伴随着大量 VEGF 信号通路的激活, 这对切缘愈合至关重要, 但也会导致肿瘤血管生成增加。如何在抗肿瘤与促进愈合之间取得平衡还有待进一步研究。此外部分研究发现 HCC 病灶内存在显著的克隆异质性。Zhang 等对一例获得主要病理缓解却仍然复发的患者进行空间转录组分析后发现, 标本中存在免疫荒漠型的肿瘤亚克隆区域, 并认为其介导了治疗耐药和肿瘤早期复发[32]。这提示即使病理缓解良好, 仍有可能因肿瘤异质性的原因导致逃避免疫监视。除此之外各研究在高危复发因素定义上的差异也影响着研究结果。STORM 研究并未行高危筛选, 入组多为低危患者, 阴性结果在意料之中。IMbrave050 中期分析仅在超出“up-to-7 标准”的亚组见到获益趋势, 而 CARES-009 则精准纳入中高危人群, 这一对比强烈提示着基于传统病理因素的粗放分层已难满足精准医疗需求。

现有辅助治疗模式实质上是在“延迟”复发, 而非“预防”复发。固定疗程的传统辅助治疗方案虽可抑制早期复发, 但停药后复发风险迅速回升[31]。然而目前针对高危患者是延长治疗还是动态调整治疗方案尚无定论。此外, 现有研究对于研究终点的选择存在一定问题, IMbrave050 中对对照组有近 40% 的交叉率, 进一步稀释了 OS 差异的可靠性。如果辅助治疗仅能推迟复发而不能延长生存, 其临床价值便值得严格审视。CARES-009 的成功提示了一个极其重要的观点: 治疗时机的选择有时比治疗方案本身更加关键, 这在一些动物实验中已经初步验证。

综合目前 HCC 术后辅助治疗各领域研究结果我们不难看出, 辅助治疗根本困难在于人群风险的精准识别与精准干预。循环肿瘤 DNA (ctDNA) 技术为此提供了一个突破口: 术后 ctDNA 持续阳性者肿瘤复发风险极高, 可纳入辅助治疗的重点对象, 而 ctDNA 持续阴性者或许可以暂时随访观察, 避免不必要的治疗。然而, 单一检验指标可能难以解释复发风险。2026 版专家共识建议有条件的中心联合 ctDNA、循环肿瘤细胞(CTC)及 microRNA7 等进行术后动态监测[13]以弥补单一指标灵敏度的不足。免疫微环境分型同样可以为术后疗效预测提供参考: HCC 免疫微环境大致分为免疫炎症型(inflamed)、免疫排斥型(immune-excluded)和免疫荒漠型(immune-desert), 目前仅有免疫炎症型对免疫检查点抑制剂应答较好。Marron 等[33]在以 cemiplimab(西米普利单抗)为新辅助治疗方案的探索中发现, 治疗前肿瘤标本中较高的免疫浸润与更高的坏死率显著相关。在基因层面上看, CTNNB1 突变可通过活化 β -catenin 通路、阻碍树突状细胞招募并损害 T 细胞功能, 从而促进免疫逃逸和抗 PD-1 治疗耐药[34]; 而 TP53 突变基因编码的

蛋白可被免疫系统识别, 作为共享新抗原诱导特异性 CTL 细胞毒性反应[35], 免疫治疗应答潜力巨大。上述标志物目前还处于探索阶段, 还没有正式临床应用。以 ctDNA 为例, 其早期 HCC 术后灵敏度较低, 即使是阴性结果也难以完全排除微小残留病灶的存在, 且缺乏标准化的监测阈值。因此, 未来需构建一个整合术前临床病理参数、术中组织免疫微环境分型与基因测序、术后 ctDNA/CTC/microRNA7 动态监测的多维评估体系, 以真正实现基于风险分层的个体化围手术期管理。现阶段这还只是概念性设想, 还需更进一步的相关研究验证。

即使精准识别了高危人群, 现有固定疗程的辅助方案仍面临着停药后复发的尴尬局面, 以 CIK 细胞为代表的过继性免疫治疗已在多项随机试验中被证实可改善 HCC 术后 RFS 和 OS [36]; 而基于新抗原的个体化 mRNA 疫苗或树突状细胞疫苗, 其可利用肿瘤特异性抗原诱导长效免疫记忆, 对预防 HCC 术后远期复发效果更好, 但因制备成本高、周期长等限制, 目前仍处于早期临床阶段[37]。此外 CAR-T 细胞治疗也正在早期探索中。这些新兴疗法有望在未来与 ICI 及靶向药物形成多模式联合辅助策略, 但距离临床广泛应用仍有较长距离。

未来肝细胞癌术后治疗的方向应当从单纯的术后辅助向围手术期全程管理靠拢。CARES-009 等研究尚需多中心验证, 不同靶免联合方案及新型免疫药物、细胞治疗在术后治疗中的潜在价值也仍有大量值得探索的空白。肝细胞癌术后管理宜打破传统固定疗程、固定方案的思维定势, 系统、主动地建立基于动态风险评估的个体化评估体系, 在规范抗病毒、保肝治疗的基础上, 联合影像学、肿瘤标志物及循环肿瘤 DNA 等多种指标, 于最佳时机予以干预, 方能真正解决 HCC 术后高复发率的临床难题。

基金项目

重庆医科大学智慧医学研究项目, ZHYX202222, 肝细胞肝癌切除术后防治复发预测模型建立及应用研究。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 17-68.
- [3] Bai, S., Hu, L., Liu, J., Sun, M., Sun, Y. and Xue, F. (2022) Prognostic Nomograms Combined Adjuvant Lenvatinib for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion after Radical Resection. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 919824. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.919824>
- [4] Yao, L., Qiu, H., Pu, J., Diao, Y., Li, C., Pawlik, T.M., *et al.* (2022) Clinical Features of Recurrence after Hepatic Resection for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma and Long-Term Survival Outcomes of Patients with Recurrence: A Multi-Institutional Analysis. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, **26**, S302-S302. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2022s1.ep-20>
- [5] Wei, T., Zhang, X.F., Bagante, F., *et al.* (2021) Early Versus Late Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection Based on Post-Recurrence Survival: An International Multi-Institutional Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, **25**, 125-133.
- [6] Abou-Alfa, G.K., Lau, G., Kudo, M., Chan, S.L., Kelley, R.K., Furuse, J., *et al.* (2023) Plain Language Summary of the HIMALAYA Study: Tremelimumab and Durvalumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (Liver Cancer). *Future Oncology*, **19**, 2505-2516. <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0486>
- [7] Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T., *et al.* (2020) Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915745>
- [8] Qin, S., Chen, M., Cheng, A., Kaseb, A.O., Kudo, M., Lee, H.C., *et al.* (2023) 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. *The Lancet*, **402**, 1835-1847. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01796-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01796-8)
- [9] Bruix, J., Takayama, T., Mazzaferro, V., Chau, G., Yang, J., Kudo, M., *et al.* (2015) Adjuvant Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma after Resection or Ablation (STORM): A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 1344-1354. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00198-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00198-9)
- [10] Chan, S.L., Bouattour, M., Yau, T., Cheng, A., Guo, Y., Peng, C., *et al.* (2026) Adjuvant Pembrolizumab for Participants with Hepatocellular Carcinoma and Complete Radiologic Response after Surgical Resection or Local Ablation: The Phase 3 Keynote-937 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **44**, 477-477. https://doi.org/10.1200/jco.2026.44.2_suppl.477
- [11] Wang, Z., Fan, J., Zhou, S., Sun, Y., Liang, F., Ji, Y., *et al.* (2025) Perioperative Camrelizumab Plus Rivoceranib versus Surgery Alone in Patients with Resectable Hepatocellular Carcinoma at Intermediate or High Risk of Recurrence (CARES-009): A Randomised Phase 2/3 Trial. *The Lancet*, **406**, 2089-2099. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01720-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01720-9)
- [12] Singal, A.G., Llovet, J.M., Yarrowan, M., Mehta, N., Heimbach, J.K., Dawson, L.A., *et al.* (2023) AASLD Practice Guidance on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **78**, 1922-1965. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000466>
- [13] 肝癌术后辅助治疗中国专家共识协作组, 中国医师协会外科医师分会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 等. 肝细胞癌术后辅助治疗专家共识(2026版)[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(1): 1-20.
- [14] Singal, A.G., Kanwal, F. and Llovet, J.M. (2023) Global Trends in Hepatocellular Carcinoma Epidemiology: Implications for Screening, Prevention and Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 864-884. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00825-3>
- [15] Konyon, P., Ahmed, A. and Kim, D. (2021) Current Epidemiology in Hepatocellular Carcinoma. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 1295-1307. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1991792>
- [16] Reig, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J., Burrel, M., Garcia-Criado, Á., *et al.* (2022) BCLC Strategy for Prognosis Prediction and Treatment Recommendation: The 2022 Update. *Journal of Hepatology*, **76**, 681-693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
- [17] Singal, A.G., Kudo, M. and Bruix, J. (2023) Breakthroughs in Hepatocellular Carcinoma Therapies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 2135-2149. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.039>
- [18] Li, L., Li, Z., Pan, L., Su, J., Huang, S., Ma, L., *et al.* (2024) Adjuvant Therapy for Hepatocellular Carcinoma after Curative Treatment: Several Unanswered Questions. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **12**, 525-533. <https://doi.org/10.14218/jcth.2024.00030>
- [19] Tabrizian, P., Jibara, G., Shrager, B., Schwartz, M. and Roayaie, S. (2015) Recurrence of Hepatocellular Cancer after Resection: Patterns, Treatments, and Prognosis. *Annals of Surgery*, **261**, 947-955. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000710>
- [20] Llovet, J.M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J., *et al.* (2008) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **359**, 378-390. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0708857>
- [21] Kudo, M., Finn, R.S., Qin, S., Han, K., Ikeda, K., Piscaglia, F., *et al.* (2018) Lenvatinib versus Sorafenib in First-Line Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised Phase 3 Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **391**, 1163-1173. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30207-1)
- [22] Zhu, A., Finn, R., Edeline, J., *et al.* (2018) Pembrolizumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib (KEYNOTE-224): A Non-Randomised, Open-Label Phase 2 Trial. *The Lancet*, **19**, 940-952.
- [23] El-Khoueiry, A.B., Sangro, B., Yau, T., Crocenzi, T.S., Kudo, M., Hsu, C., *et al.* (2017) Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (Checkmate 040): An Open-Label, Non-Comparative, Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Trial. *The Lancet*, **389**, 2492-2502. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31046-2)
- [24] Yau, T., Park, J., Finn, R.S., Cheng, A., Mathurin, P., Edeline, J., *et al.* (2022) Nivolumab versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma (Checkmate 459): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **23**, 77-90. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00604-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00604-5)
- [25] Ren, Z., Xu, J., Bai, Y., Xu, A., Cang, S., Du, C., *et al.* (2021) Sintilimab Plus a Bevacizumab Biosimilar (IBI305) versus Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (ORIENT-32): A Randomised, Open-Label, Phase 2 - 3 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 977-990. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00252-7)
- [26] Qin, S., Chan, S.L., Gu, S., Bai, Y., Ren, Z., Lin, X., *et al.* (2023) Camrelizumab Plus Rivoceranib versus Sorafenib as First-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (CARES-310): A Randomised, Open-Label, International Phase 3 Study. *The Lancet*, **402**, 1133-1146. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00961-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00961-3)
- [27] Zhang, X., Chai, Z., Gao, Y., Chen, Z., Wang, K., Shi, J., *et al.* (2019) Postoperative Adjuvant Sorafenib Improves

- Survival Outcomes in Hepatocellular Carcinoma Patients with Microvascular Invasion after R0 Liver Resection: A Propensity Score Matching Analysis. *HPB*, **21**, 1687-1696. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.04.014>
- [28] Chen, J., Lu, L., Zhang, X., Xiang, B., Xu, X., Li, X., *et al.* (2025) Adjuvant Lenvatinib in Combination with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Patients with High Risk of Postoperative Recurrence: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **24**, 277-285. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2025.03.001>
- [29] Wang, K., Xiang, Y., Yu, H., Cheng, Y., Liu, Z., Qin, Y., *et al.* (2024) Adjuvant Sintilimab in Resected High-Risk Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Controlled, Phase 2 Trial. *Nature Medicine*, **30**, 708-715. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02786-7>
- [30] Singal, A.G., Yarchoan, M., Yopp, A., Sapisochin, G., Pinato, D.J. and Pillai, A. (2024) Neoadjuvant and Adjuvant Systemic Therapy in HCC: Current Status and the Future. *Hepatology Communications*, **8**, e0430. <https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000430>
- [31] Yopp, A., Chen, M., Cheng, A., Kaseb, A., Kudo, M., Lee, H.C., *et al.* (2026) Updated Data from Imbrave050: Adjuvant Atezolizumab Plus Bevacizumab for High-Risk Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **84**, 1102-1111. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2026.01.006>
- [32] Zhang, S., Yuan, L., Danilova, L., Mo, G., Zhu, Q., Deshpande, A., *et al.* (2023) Spatial Transcriptomics Analysis of Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab in Advanced Hepatocellular Carcinoma Identifies Independent Mechanisms of Resistance and Recurrence. *Genome Medicine*, **15**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s13073-023-01218-y>
- [33] Marron, T.U., Fiel, M.I., Hamon, P., Fiaschi, N., Kim, E., Ward, S.C., *et al.* (2022) Neoadjuvant Cemiplimab for Resectable Hepatocellular Carcinoma: A Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **7**, 219-229. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(21\)00385-x](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00385-x)
- [34] Ruiz de Galarreta, M., Bresnahan, E., Molina-Sánchez, P., Lindblad, K.E., Maier, B., Sia, D., *et al.* (2019) B-Catenin Activation Promotes Immune Escape and Resistance to Anti-Pd-1 Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Discovery*, **9**, 1124-1141. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-0074>
- [35] Ye, C., Lin, S., Hong, J., Liu, F., Guo, G., Chen, S., *et al.* (2023) Altered HLA-A2-Restricted TP53 Epitope Induces Specific CTL Cytotoxicity against Hepatocellular Carcinoma. *European Journal of Immunology*, **53**, e2250054. <https://doi.org/10.1002/eji.202250054>
- [36] Zhong, J., Ma, L., Wu, L., Zhao, W., Yuan, W., Wu, F., *et al.* (2012) Adoptive Immunotherapy for Postoperative Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *International Journal of Clinical Practice*, **66**, 21-27. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02814.x>
- [37] Peng, S., Chen, S., Hu, W., Mei, J., Zeng, X., Su, T., *et al.* (2022) Combination Neoantigen-Based Dendritic Cell Vaccination and Adoptive T-Cell Transfer Induces Antitumor Responses against Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Immunology Research*, **10**, 728-744. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-21-0931>