

替雷利珠单抗联合仑伐替尼一线治疗晚期不可切除肝癌的临床疗效与安全性观察

陈国凤^{1*}, 杜国波^{2#}

¹资阳市中心医院肿瘤中心, 四川 资阳

²川北医学院附属医院肿瘤科, 四川 南充

收稿日期: 2025年12月20日; 录用日期: 2026年1月11日; 发布日期: 2026年1月22日

摘要

目的: 本研究旨在探讨替雷利珠单抗联合仑伐替尼对比安慰剂联合仑伐替尼一线治疗晚期不可切除肝癌的临床疗效及安全性。方法: 根据入排标准, 共纳入42例晚期不可切除的肝癌患者, 既往未经过任何治疗, 1:1分为观察组和对照组, 观察组采用替雷利珠单抗联合仑伐替尼, 对照组采用安慰剂联合仑伐替尼。主要终点是无进展生存期(PFS), 次要终点是总生存期(OS)、客观反应率(ORR)和不良事件(AE)。并分析了影响患者生存的预后因素。结果: 替雷利珠单抗联合仑伐替尼组中位PFS更长(13.1个月vs 7.1个月, $P < 0.05$), 明显高于安慰剂联合仑伐替尼组。观察组中位OS较对照组稍有延长, 但差异无统计学意义(16.2个月vs 15.0个月, $P = 0.2$)。未显示Child-Pugh分级、PS评分等是影响OS即PFS的独立预后因素。 ≥ 3 级治疗相关不良事件(TRAEs)的发生率没有显著差异。观察组11名患者与对照组8名患者(52.4% vs 38.1% $P < 0.05$)观察到客观反应, 有统计学差异; 观察组20名患者与对照组18名患者(95.2% vs 85.7% $P = 0.325$)观察到疾病控制, 差异无统计学意义。结论: 替雷利珠单抗联合仑伐替尼一线治疗不可切除晚期肝癌患者显示出延长PFS的潜力, 提高患者ORR, 同时安全性是可耐受的。但仍需更大规模的多中心前瞻性随机对照研究进一步证实上述结论。

关键词

替雷利珠单抗, 仑伐替尼, 不可切除肝细胞癌

*第一作者。

#通讯作者。

Clinical Efficacy and Safety Observation of Tislelizumab Combined with Lenvatinib as First-Line Therapy for Advanced Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Guofeng Chen^{1*}, Guobo Du^{2#}

¹Department of Oncology, Ziyang Central Hospital, Ziyang Sichuan

²Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

Received: December 20, 2025; accepted: January 11, 2026; published: January 22, 2026

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the clinical efficacy and safety of tislelizumab combined with lenvatinib versus placebo combined with lenvatinib as first-line treatment for patients with advanced unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** A total of 42 previously untreated patients with advanced unresectable HCC were enrolled in accordance with the inclusion and exclusion criteria, and randomly divided into the observation group and the control group at a ratio of 1:1. The observation group received tislelizumab plus lenvatinib, while the control group was administered placebo plus lenvatinib. The primary endpoint was progression-free survival (PFS), and the secondary endpoints included overall survival (OS), objective response rate (ORR), and adverse events (AEs). Additionally, prognostic factors affecting patient survival were analyzed. **Results:** The median PFS was significantly longer in the tislelizumab-lenvatinib group than in the placebo-lenvatinib group (13.1 months vs. 7.1 months, $P < 0.05$). The median OS of the observation group was slightly prolonged compared with that of the control group, but the difference was not statistically significant (16.2 months vs. 15.0 months, $P = 0.2$). Child-Pugh classification, performance status (PS) score, and other factors were not identified as independent prognostic factors for OS or PFS. There was no significant difference in the incidence of grade ≥ 3 treatment-related adverse events (TRAEs) between the two groups. Objective responses were observed in 11 patients in the observation group and 8 patients in the control group (52.4% vs. 38.1%, $P < 0.05$), with a statistically significant difference. Disease control was achieved in 20 patients of the observation group and 18 patients of the control group (95.2% vs. 85.7%, $P = 0.325$), showing no statistically significant difference. **Conclusion:** Tislelizumab combined with lenvatinib as first-line therapy provide the potential of prolong the median PFS ability and improve the ORR in patients with advanced unresectable HCC, with a tolerable safety profile. However, larger-scale multicenter prospective randomized controlled studies are still needed to further confirm the above conclusions.

Keywords

Tislelizumab, Lenvatinib, Unresectable Hepatocellular Carcinoma

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

中国原发性肝癌接近全球一半, 其中肝细胞癌(HCC)最为常见, 占 75%~85%, 我国超 70% 的 HCC 患者初诊时即为晚期, 治疗困难且预后差[1]。接受系统治疗的不可手术切除的晚期肝癌(uHCC)患者, 根据 III 期研究[2] [3]和真实世界研究[4], 中位总生存期(OS)仅为 11.8 至 21.2 个月。仑伐替尼自 2018 年在国内上市以来即成为了晚期肝癌一线系统治疗的基石药物[5]。2017 年以来免疫检查点抑制剂纳武利尤单抗及帕博利珠单抗获批为晚期肝癌一线治疗药物选择[6]。免疫治疗与靶向治疗的联合应用已成为晚期 HCC 治疗的优选治疗策略[7]-[9]。本文着重探讨替雷利珠单抗联合仑伐替尼对比安慰剂联合仑伐替尼一线治疗晚期不可切除肝癌的治疗疗效及安全性。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

选取 2021 年 05 月至 2024 年 05 月期间我院收治的 42 例晚期不可切除肝癌患者作为研究对象, 经我院伦理审查委员会审核批准, 按照 1:1 随机分为两组各 21 例。纳入标准: (1) 经组织病理学或影像学确诊 HCC 患者, 所有患者均未接受治疗; (2) 根据 RECIST1.1 标准有 ≥ 1 个可测量的病灶; (3) 具备不可切除的条件; (4) 肝功能分级 Child-Pugh A/B 级。排除标准: (1) 肝功能严重障碍(Child-Pugh C 级); (2) 其他严重合并症无法接受联合治疗者。

2.2. 研究方法

对照组患者使用安慰剂及仑伐替尼口服, 按常规临床剂量给药(体重 ≤ 60 kg, 每天 8 mg; >60 kg, 每天 12 mg), 每日一次, 早晨空腹或随餐服用, 无法耐受者剂量适当降低。观察组患者给予替雷利珠单抗 200 mg 第 1 天, 每三周一疗程, 仑伐替尼使用方法同对照组。所有患者用药前需收集基线资料, 包括影像学、血常规、甲状腺功能、生化、基础血压等。2 个周期后进行影像学检查, 评估疗效。

2.3. 评价标准及观察指标

主要终点指标: 无进展生存期(PFS)。

次要终点指标: 总生存期(OS), 客观缓解率(ORR)。根据 RECIST1.1 实体肿瘤标准评价客观有效率, 以 CR + PR 计算客观有效率(ORR), 以 CR + PR + SD 计算疾病控制率(DCR)。

安全性: 根据不良事件标准 CTCAE 4.0 版(Common Terminology Criteria for Adverse Events)对药物相关毒副反应进行统计分析, 分为 0-IV 度。不良事件的管理遵照药物不良反应管理指南[10]。

2.4. 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件建立数据库进行 t 和 χ^2 检验。生存时间采用 Kaplan-Meier 方法计算并绘制生存曲线。使用 Cox 比例风险回归模型对可能影响 PFS 和 OS 的风险因素进行单因素和多因素分析, 结果以风险比(HR)和 95%置信区间(CI)进行报告。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究对象的基本特征

2021 年 05 月至 2024 年 05 月, 我院共入组了符合条件的 42 名不可切除晚期 HCC 患者, 并排除了 12 名患者, 所有患者入组前均未接受其他系统治疗。两组患者的基线特征在性别、年龄、HBV、AFP、CNLC 分期、肿瘤最大直径、Child-Pugh 评分、ECOG PS 及局部治疗等多个方面均没有显著差异($P > 0.05$)。

3.2. 替雷利珠单抗联合仑伐替尼一线治疗晚期肝癌的疗效分析

3.2.1. 无进展生存期(PFS)分析

对于 PFS 分析, 我们分别分析了两组患者。替雷利珠单抗联合仑伐替尼组中位 PFS 更长(13.1 个月 vs 7.1 个月, $P < 0.05$), 明显高于对照组。在基于 RECIST1.1 标准对 42 名患者进行疗效分析显示, 观察组 11 名患者与对照组 8 名患者(52.4% vs 38.1% $P < 0.05$)观察到客观反应, 需要指出的是两组均未观察到 CR 病例, 上述病例均达 PR。观察组 20 名患者与对照组 18 名患者(95.2% vs 85.7% $P = 0.325$)观察到疾病控制, 虽 DCR 有升高, 但差异无统计学意义。

3.2.2. 总生存期(OS)分析

在分析 OS 时, 替雷利珠单抗联合仑伐替尼组中位 OS 较观察组稍长(16.2 个月 vs 15.0 个月), 但差异无统计学意义($P = 0.2$)。

3.2.3. 与良好 OS 和 PFS 相关的预后因素

我们选择了 9 个可能影响 OS 及 PFS 的预后变量, 即性别、年龄、是否有乙肝病毒感染、甲胎蛋白 (AFP)水平、中国肝癌分期(CNLC)、肿瘤最大直径、Child-Pugh 分级、PS 评分、以及是否结合局部治疗。Child-pugh 分级、PS 评分对两组 OS 的单因素分析有差异(B 级与 A 级: HR 6.59, 95%置信区间 2.01~21.54, $P = 0.002$)、PS 评分(1 对比 0: HR 2.92, 95%置信区间 1.42~6.00, $P = 0.004$); 但多因素分析未显示统计学意义(B 级与 A 级: HR 3.29; 95%置信区间 0.85~12.75, $P = 0.085$)、PS 评分(1 对比 0: HR 2.21; 95%置信区间 0.99~4.92, $P = 0.053$)、Child-pugh 分级对两组 PFS 的单因素分析有差异(B 级与 A 级: HR 3.12, 95%置信区间 1.05~9.26, $P = 0.040$), 但多因素分析未显示统计学意义(B 级与 A 级: HR 2.08, 95%置信区间 0.66~6.61, $P = 0.213$)。见表 1。

Table 1. Cox regression analysis of OS related factors
表 1. OS 相关因素的 Cox 回归分析

特征		N (%)	HR (单因素分析)	HR (多因素分析)
组别	对照组	21(50%)		
	观察组	21 (50%)		
性别	男性	38 (90.5%)		
	女性	4(9.5%)	0.66 (0.16~2.79, $P = 0.574$)	
年龄	均数 $\pm$ 标准差	57.0 $\pm$ 11.3	1.03 (1.00~1.07, $P = 0.086$)	
HBV 感染	阴性	4 (9.5%)		
	阳性	38 (90.5%)	0.88 (0.27~2.93, $P = 0.842$)	
AFP	<400 ng/ml	23 (54.8%)		
	>400 ng/ml	19 (45.2%)	1.35 (0.65~2.82, $P = 0.419$)	
CNLC 分期	IIIa	15 (35.7%)		
	IIIb	27 (62.3%)	2.18 (0.27~17.74, $P = 0.466$)	
Tumor size	<7 cm	17 (40.5%)	3.47 (0.47~25.86, $P = 0.225$)	
	>7 cm	25 (59.5%)		
Child_Pugh 分级	A	37 (88.1%)	6.59 (2.01~21.54, $P = 0.002$)	3.29 (0.85~12.75, $P = 0.085$)
	B	5 (11.9%)		
ECOG-PS 评分	0	8 (19.0%)		
	1	34 (81%)	2.92 (1.42~6.00, $P = 0.004$)	2.21 (0.99~4.92, $P = 0.053$)
局部治疗	无	15 (35.7%)		
	有	27 (65.9%)	0.91 (0.42~1.96, $P = 0.805$)	

3.3. 替雷利珠单抗联合仑伐替尼一线治疗晚期肝癌的治疗相关不良事件(TRAE)分析

对所有患者进行了药物安全性评估。TRAE 的总发生率为 95.2%(40/42)。11 例患者(26.2%)的 TRAЕ 为 3/4 级。最常见的 3 至 4 级 TEAE (>5%)是高血压(11.9%)。大部分级别及 3/4 级不良事件都可能与仑伐替尼有关, 总体而言, 两组 ≥ 3 级不良事件的频率没有显著差异。本研究中未发生与治疗相关的死亡。

4. 讨论

近年来国内关于免疫治疗与靶向治疗联合应用于晚期肝癌的研究开展较多[11]-[13]。

国际上, 最早的 Study-117 [14]/KEYNOTE-524 研究[15]作为开放的单臂、Ib 期研究, 旨在评估仑伐替尼联合纳武利尤单抗/帕博利珠单抗一线治疗无法切除肝细胞癌的疗效和安全性。Study 117 研究显示, 仑伐替尼 + Nivo 中位 OS 达到 7.39 个月, ORR 高达 76.7%。KEYNOTE-524 研究显示, 基于 RECIST 1.1 标准的客观缓解率达 36.0%, mPFS 为 8.6 个月, mOS 为 22 个月。但是基于该研究进一步开展的 III 期确证性探索(Leap-002 研究), 并未达到预设的主要研究终点 OS 和 PFS。LEAP-002 研究的失败使临床医生对联合治疗产生了争议。

紧接着国内, 2022 年陈敏山教授牵头开展了替雷利珠单抗联合仑伐替尼治疗晚期一线 HCC 的研究(BGB-A317-211) [16]。纳入了 64 例 uHCC 患者, 中位随访时间为 12.5 个月。研究者根据 RECIST 1.1 标准评估的 ORR 为 41.9%, DCR 为 85.5%。中位 PFS 为 8.5 个月。

北京协和医院和中国人民解放军总医院回顾性分析了 2017 年 1 月至 2021 年 11 月 378 例连续接受仑伐替尼联合程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)抑制剂治疗的 uHCC 患者的数据[17]。这是迄今为止关于仑伐替尼联合 PD-1 抑制剂用于 uHCC 患者的最大规模真实世界研究。对于 PD-1 抑制剂, 允许使用帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗或替雷利珠单抗。中位随访时间为 10.4 个月。mOS 为 17.8 个月(95%CI 14.0~21.6 个月), 1 年和 1.5 年的 OS 率分别为 43.7%(95%CI 38.7~48.7)和 18.3%(95%CI 14.4~22.1)。mPFS 为 6.9 个月(95%CI 6.0~7.9 个月), 0.5 年和 1 年的 PFS 率分别为 44.0%(95%CI 38.9~49.2)和 15.0%(95%CI 11.3~18.6)。ORR 和 DCR 分别为 19.6%和 73.5%。还发现 Child-Pugh 分级、BCLC 分期、ECOG 评分、受累器官、TBS 以及联合局部治疗是总生存期的独立预后因素。

对照性研究国内也有, 2025 年 01 月发表的一项仑伐替尼联合免疫治疗与仑伐替尼单药治疗比较仑伐替尼不敏感的不可切除肝细胞癌患者的回顾性研究[18]。结论提示仑伐替尼联合免疫治疗组 OS 较长(15.9 个月 vs. 11.9 个月, $P = 0.001$)和 PFS (12.6 个月对 7.3 个月, $P < 0.001$)明显高于仑伐替尼单药组。PS 评分是影响 OS 的独立预后因素。

本研究考虑药物可及性, PD-1 抑制剂均使用替雷利珠单抗, 中位随访时间为 18.2 个月。替雷利珠单抗联合仑伐替尼组中位 PFS 更长(13.1 个月 vs 7.1 个月, $P < 0.05$), 明显高于对照组。观察组中位 OS 较对照组稍有延长, 但差异无统计学意义(16.2 个月 vs 15.0 个月, $P = 0.2$)。本研究观察组中位 OS 与 PFS 与上述研究基本一致。基于 RECIST 1.1 标准对所有患者进行疗效分析显示, 观察组 ORR 明显高于对照组(52.4% vs 38.1% $P < 0.05$), 与上述研究基本一致。对照组 DCR 有升高, 较上述研究更高, 但差异无统计学意义(95.2% vs 85.7% $P = 0.325$)。本研究中位 OS、DCR 差异无统计学意义且 DCR 偏高, 这一结果的可能原因如下: (1) 本研究中样本量较小, 统计学效能较低; (2) 部分患者一线治疗后随访治疗不规范; (3) 人群异质性导致样本的代表性不强, 从而导致无统计学差异。

本研究中最常见的不良事件在两组发生率基本一致。我们认为这些常见不良事件可能与抗血管内皮生长因子(VEGF)靶向机制有关。 ≥ 3 级的治疗相关不良事件需要密切监测, 没有患者因治疗副反应而中断治疗, 且无一例因药物不良反应造成死亡。

替雷利珠单抗联合仑伐替尼在不可切除晚期肝癌的一线治疗中实现了患者长期生存和显著的治疗效

果。联合疗法的耐受性是可以接受的,但在实际临床应用中应密切监测。同时本研究样本量较小,存在一定的结果偏倚,且尚未得到多中心随机对照研究的证实,故需要更大样本、更多中心的研究来进一步佐证实验结果。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Cheng, A., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T., *et al.* (2022) Updated Efficacy and Safety Data from Imbrave150: Atezolizumab Plus Bevacizumab Vs. Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **76**, 862-873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>
- [3] Peng, Z., Fan, W., Zhu, B., Wang, G., Sun, J., Xiao, C., *et al.* (2023) Lenvatinib Combined with Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (Launch). *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 117-127. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00392>
- [4] Rimini, M., Shimose, S., Lonardi, S., Tada, T., Masi, G., Iwamoto, H., *et al.* (2021) Lenvatinib versus Sorafenib as First-line Treatment in Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Institutional Matched Case-Control Study. *Hepatology Research*, **51**, 1229-1241. <https://doi.org/10.1111/hepr.13718>
- [5] European Association for the Study of the Liver (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology: The Journal of the European Association for the Study of the Liver*, **69**, 182-236.
- [6] Andrew, Z., Richard, F., Julien, E., *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 Oncology*, **19**, 940-952.
- [7] 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)
- [8] Sun, B., Zhang, L., Sun, T., Ren, Y., Cao, Y., Zhang, W., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Lenvatinib Combined with Camrelizumab Plus Transcatheter Arterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Two-Center Retrospective Study. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 982948. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.982948>
- [9] Li, Q., Cao, M., Yuan, G., Cheng, X., Zang, M., Chen, M., *et al.* (2022) Lenvatinib Plus Camrelizumab vs. Lenvatinib Monotherapy as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 809709. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.809709>
- [10] Brahmer, J.R., Lacchetti, C., Schneider, B.J., *et al.* (2018) Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **36**, 1714-1768.
- [11] 蒋梦园, 张明宵, 史代萌. 仑伐替尼联合卡瑞利珠单抗治疗无法手术的肝癌患者的疗效及对患者 AFP、CEA、AFU 的影响[J]. 实用癌症杂志, 2025, 40(4): 628-632.
- [12] 李卫红, 廖宝春, 王博文. 仑伐替尼和替雷利珠单抗联合介入治疗在中晚期肝癌患者中的应用效果[J]. 癌症进展, 2025, 23(4): 476-479.
- [13] 杨丽丽, 郭运杰, 王粉. 信迪利单抗联合仑伐替尼一线治疗中晚期原发性肝癌的疗效分析[J]. 实用癌症杂志, 2025, 40(10): 1673-1676.
- [14] Kudo, M., Ikeda, M., Motomura, K., Okusaka, T., Kato, N., Dutcus, C.E., *et al.* (2020) A Phase IB Study of Lenvatinib (LEN) Plus Nivolumab (NIV) in Patients (PTs) with Unresectable Hepatocellular Carcinoma (UHCC): Study 117. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 513-513. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.4_suppl.513
- [15] Finn, R.S., Ikeda, M., Zhu, A.X., Sung, M.W., Baron, A.D., Kudo, M., *et al.* (2020) Phase IB Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2960-2970. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00808>
- [16] Xu, L., Chen, J., Liu, C., Song, X., Zhang, Y., Zhao, H., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Tislelizumab Plus Lenvatinib as First-Line Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter, Single-Arm, Phase 2 Trial. *BMC Medicine*, **22**, Article 172. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03356-5>
- [17] Yang, X., Chen, B., Wang, Y., Wang, Y., Long, J., Zhang, N., *et al.* (2023) Real-World Efficacy and Prognostic Factors of Lenvatinib Plus PD-1 Inhibitors in 378 Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients. *Hepatology International*,

- 17, 709-719. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10480-y>
- [18] Yu, Z., Leng, B., You, R., Wang, C., Diao, L., Xu, Q., *et al.* (2025) Lenvatinib Plus Immunotherapy versus Lenvatinib Monotherapy in Lenvatinib-Insensitive Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Investigational New Drugs*, **43**, 93-100. <https://doi.org/10.1007/s10637-024-01502-7>