

· 指南解读 ·

DOI: 10.12449/JCH250509

## 《2025年美国肝病学会实践指导:肝细胞癌的预防、诊断和治疗(关键更新)》解读

赵宇泽<sup>1,2</sup>, 陈宇梟<sup>1,2</sup>, 王科淳<sup>1</sup>, 王明达<sup>1</sup>, 杨田<sup>1</sup>

1 海军军医大学东方肝胆外科医院肝外二科, 上海 200438

2 海军军医大学基础医学院, 上海 200438

通信作者: 杨田, yangtian6666@hotmail.com (ORCID: 0000-0003-1544-0976)

**摘要:** 2025年2月,美国肝病学会(AASLD)在线发表了肝细胞癌的预防、诊断和治疗实践指导的关键更新。此次实践指导更新主要围绕IMbrave050研究最新发布的结果,结合临床实际问题进行了相应的建议更新与调整。针对以免疫检查点抑制剂为基础的肝细胞癌术后辅助治疗策略,AASLD重新考虑并对实践指导进行更新。实践指导更新调整了辅助治疗相关文本内容、指南建议以及进行辅助治疗期间或之后出现肝细胞癌复发患者的管理流程图。此外,AASLD强调,即使是切除/局部消融术后的高复发风险肝细胞癌患者,目前的标准治疗方案仍是密切监测复发情况。笔者团队对该实践指导更新进行摘译,系统介绍此次更新的相关背景及具体内容,并对肝细胞癌辅助治疗进行讨论,以供读者参考学习。

**关键词:** 癌, 肝细胞; 预防; 诊断; 治疗学; 美国; 共识

**基金项目:** 国家自然科学基金(82425049, 82273074, 81972726); 上海市优秀学术带头人计划项目(23XD1424900); 上海市卫生健康学科带头人项目(2022XD001); 上海市自然科学基金(22ZR1477900)

### Interpretation of critical update: AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma

ZHAO Yuze<sup>1,2</sup>, CHEN Yuxiao<sup>1,2</sup>, WANG Kechun<sup>1</sup>, WANG Mingda<sup>1</sup>, YANG Tian<sup>1</sup>

1. Second Department of Hepatic Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200438, China; 2. College of Basic Medicine, Naval Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: YANG Tian, yangtian6666@hotmail.com (ORCID: 0000-0003-1544-0976)

**Abstract:** In February 2025, the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) published online “Critical Update: AASLD Practice Guidance on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma”. This update mainly focuses on the latest analysis results of the IMbrave050 study and performs corresponding updates and adjustments to recommendations based on the issues in clinical practice. As for the postoperative adjuvant therapeutic strategies for hepatocellular carcinoma (HCC) based on immune checkpoint inhibitors, the AASLD has re-evaluated and updated the practice guidance. The update revises related texts and recommendations for adjuvant therapy and the management algorithms for HCC recurrence during or after adjuvant therapy. Furthermore, the AASLD emphasizes that even for HCC patients at a high risk of recurrence after resection or local ablation, close monitoring for recurrence remains the current standard treatment regimen. Our team makes an excerpt of the update, systematically introduces the background and specific contents of the update, and discuss the adjuvant therapy for HCC, in order to provide a reference for readers.

**Key words:** Carcinoma, Hepatocellular; Prevention; Diagnosis; Therapeutics; United States; Consensus

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (82425049, 82273074, 81972726); Shanghai Outstanding

Academic Leader Program (23XD1424900); Shanghai Health Academic Leader Program (2022XD001); Natural Science Foundation of Shanghai (22ZR1477900)

肝细胞癌(HCC)是全球第三大癌症相关死因,约占原发性肝癌的90%<sup>[1]</sup>。近年来,随着诊疗技术的进步和对其应用的深入理解,HCC的治疗策略正在发生显著变化。美国肝病学会(AASLD)于2025年2月在线发表《关键更新:美国肝病学会关于肝细胞癌的预防、诊断和治疗实践指导》<sup>[2]</sup>(以下简称“实践指导更新”)。本文旨在系统解读该实践指导更新并进行讨论,以期为临床实践提供参考。

## 1 AASLD更新背景:IMbrave050研究

IMbrave050研究由中国药科大学附属南京天印山医院秦叔逵教授与新加坡国家癌症中心Pierce Chow教授共同主导,联合26个国家和地区的134家医院,是首项在HCC辅助治疗领域获得阳性结果的随机、开放标签、全球多中心、Ⅲ期临床试验<sup>[3]</sup>。2023年10月,其研究成果于*Lancet*在线发表,引起广泛关注。该研究探讨了针对切除/局部消融术后的高复发风险HCC患者,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗(“T+A”方案)作为术后辅助治疗方案的疗效及可行性。在此项研究中,切除/局部消融术后的高复发风险HCC患者随机接受为期1年的“T+A”方案辅助治疗或接受主动监测。2023年美国癌症研究协会会议上公布的期中分析结果显示,在切除/局部消融术后的高复发风险HCC患者中,与主动监测组相比,“T+A”治疗组经独立审查委员会(IRF)评估的无复发生存期(RFS)显示出显著性差异,并且具有临床意义的改善( $HR=0.72, 95\%CI: 0.56 \sim 0.93, P=0.012$ )。采用“T+A”方案辅助治疗使患者的疾病复发风险显著下降了28%;而研究者评估的RFS与IRF评估结果较为相近( $HR=0.70, 95\%CI: 0.54 \sim 0.91, P=0.007$ )。经IRF评估,“T+A”治疗组与主动监测组12个月RFS率分别为78%和65%,两组12个月疾病复发率分别为20%和34%。研究一经发布,便受到了全球的广泛关注。该研究为免疫治疗作为HCC术后高复发人群辅助治疗策略提供了高质量循证医学证据。2023年AASLD关于HCC的预防、诊断和治疗实践指导根据IMbrave050等研究结果,推荐切除/局部消融术后的高复发风险HCC患者使用免疫检查点抑制剂为基础的辅助治疗。

该研究于2024年欧洲内科肿瘤学会年会更新了RFS最终分析结果<sup>[4]</sup>。结果显示,“T+A”方案初始所带来的RFS获益并未持续,在中位随访35.1个月,“T+A”辅助

治疗的RFS获益出现了降低,两组各有49%的患者出现了HCC复发或死亡。两组的中位RFS分别为33.2个月和36.0个月( $HR=0.90, 95\%CI: 0.72 \sim 1.12$ )。总体而言,“T+A”治疗组与主动监测组相比,于第3个月出现RFS获益,第9个月获得最大获益,随后获益逐渐降低,最终两者RFS基本趋于一致。表明尽管为期1年的辅助治疗延迟了部分患者的复发,但最终并未减少总体复发数量。

作为阳性研究,该研究期中分析的RFS终点达到了预设的统计学差异,然而最终分析的RFS结果并不支持期中分析结果。与此同时,2024年欧洲内科肿瘤学会年会公布了总生存期(OS)的期中分析结果,“T+A”治疗组与主动监测组分别有54例和46例患者死亡( $HR=1.26, 95\%CI: 0.85 \sim 1.87, P=0.250$ )。尽管该研究OS的最终分析结果尚未发布,但基于现有OS期中分析结果并没有看到改善的趋势。目前的数据不支持“T+A”方案用于切除/局部消融术后高复发风险HCC患者的辅助治疗。因此,AASLD重新考虑切除/局部消融术后高复发风险HCC患者的辅助治疗策略,并对现有实践指导进行更新调整,以期为医务工作者对HCC治疗提供重要参考和更为准确的建议。

## 2 AASLD更新的具体内容

此实践指导更新调整了HCC辅助治疗相关文本内容、指南推荐以及进行辅助治疗期间或之后出现HCC复发的患者管理流程图。

调整的文本内容如下:“需要有效的(新)辅助治疗方案以降低HCC患者手术切除后复发的风险。针对HCV相关的HCC,来自北美和意大利的两项大型多中心研究证实,采用直接根除HCV的抗病毒疗法不会增加HCC复发风险,同时可提高生存率。针对可切除的大肝癌患者,术前经导管动脉化疗栓塞术不能提高RFS,同时还可能增加肿瘤在间期进展的风险,从而使手术无法进行”。现有的数据不支持对接受手术切除的HCC患者使用新辅助疗法。

“一项针对接受切除/热消融治疗的HCC患者使用索拉非尼辅助治疗的随机对照试验显示,与安慰剂相比,该治疗方案并未改善患者的RFS( $HR=0.94, 95\%CI: 0.78 \sim 1.13$ )。一项开放标签的Ⅲ期随机对照试验(IMbrave050)比较了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗与主动监测在切除/局部消融后高复发风险的HCC患者辅助

治疗中的效果”,该试验最初显示出了积极结果。“经过中位17.4个月的随访,该试验达到了RFS优越性的主要终点( $HR=0.72, 95\%CI:0.56 \sim 0.93$ ),阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗组与监测组的12个月RFS估计分别为78%和65%。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的中位治疗持续时间为11个月,有34.9%的患者出现3~4级治疗相关不良事件”。然而,在中位随访35.1个月后的第2次期中分析显示,在主要分析中观察到的阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗的患者相比于主动监测患者,其RFS获益并未随时间持续( $HR=0.90, 95\%CI:0.72 \sim 1.12$ )。最终的OS数据尚未发布,期中分析的OS结果显示,两组中80%以上的患者2年后仍存活( $HR=1.26, 95\%CI:0.85 \sim 1.87$ )。在各亚组中,RFS和OS结果与总体一致。未发现新的安全问题。持续随访正在进行中。

针对R0切除术后复发或局部消融后完全缓解的患者,其最佳管理应遵循本指南更新中所述不同阶段的循证管理标准,总结如图1所示。根据米兰标准,符合条件的术后复发患者已被推荐行挽救性肝移植。米兰标准以外的局部复发患者可接受肝脏定向治疗,而对于成功降期的患者可考虑肝移植。“有血管侵犯、肝外转移或不适合经导管动脉化疗栓塞术治疗的患者应考虑进行全身治疗”。

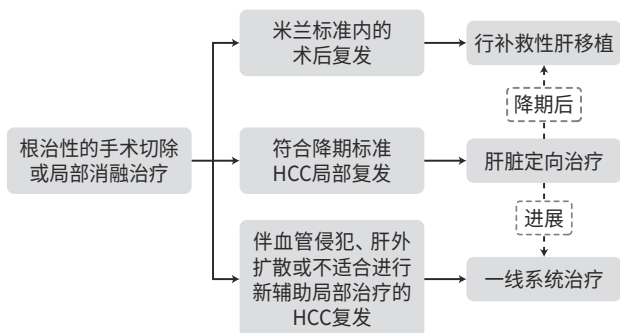


图1 根治性的手术切除或局部消融治疗后HCC复发患者的管理流程

Figure 1 Management of patients with recurrence after complete response to resection or local ablation

“近期有关于手术切除前采用新辅助全身治疗原理验证性研究的报道,同时目前也有多项(新)辅助治疗的II~III期随机对照试验正在进行。在一项针对15例交界性可切除HCC患者的单臂Ib期研究中,卡博替尼联合纳武利尤单抗这一新辅助治疗方案使80%的患者实现切缘阴性切除,其中42%的患者出现重大病理反应。在另一项单中心II期研究中,评估了新辅助治疗纳武利尤单抗联合或不联合伊匹木单抗的效果。在20例接受

切除手术的患者中,6例(30%)出现重大病理反应”。因此,AASLD建议在肝切除术患者中不要采用(新)辅助治疗。此外,2023年版AASLD关于HCC的预防、诊断和治疗实践指导中第32条推荐要点已经调整为“AASLD建议接受肝切除术/局部消融术的患者不使用辅助和新辅助治疗(1级,强烈推荐)”。

### 3 AASLD更新讨论:辅助治疗

肿瘤复发转移是影响HCC患者术后长期生存的最主要原因。辅助治疗是HCC患者行根治性治疗后预防HCC复发的有效措施,以期降低HCC复发转移的风险并有效延长HCC患者OS,使其获得最大生存获益。然而,目前尚无公认有效预防HCC复发转移的术后辅助治疗方案。目前全球已开展多项探索HCC辅助治疗方案的III期临床试验,包括帕博利珠单抗(KEYNOTE-937)、纳武利尤单抗(CheckMate-9DX)、度伐利尤单抗联合贝伐珠单抗(EMERALD-2)以及卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼。探索阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗或仑伐替尼联合帕博利珠单抗等联合方案用于HCC辅助治疗的II期研究也正陆续开展。IMbrave050研究,作为全球首个探索抗血管生成联合免疫治疗用于HCC辅助治疗并获得阳性结果的III期临床试验,为HCC标准化治疗方案的确立带来了可能,并希望使高危HCC患者术后得到最大生存获益。然而遗憾的是,在后续更新的分析中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗初始所带来的RFS获益并未持续,未达到原有对该治疗方案的预期。实践指导更新强调了设计一个足够稳健的期中分析的重要性,以便根据传统的终止规则判定试验为阳性。另外,实践指导更新推测IMbrave050研究最初呈现阳性结果但最终RFS结果为阴性的原因可能与风险比例缺失有关,这会影响获益的结果和程度。在早期期中分析时停止试验的情况下,尤其是在HCC的(新)辅助研究中,非比例风险问题需要进行全面分析。

此外,IMbrave050研究最终RFS结果为阴性同样引申出更深层的问题:预防早期肿瘤复发与晚期肿瘤复发哪个更重要?预防肿瘤早期复发的相关辅助治疗方案是否会对肿瘤晚期复发造成影响?与此同时,在IMbrave050研究中的亚组分析显示,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗辅助治疗对超出“up-to-7标准”的患者显示出RFS获益趋势。肿瘤相关因素(肿瘤数量、大小及分化程度)与肝功能共同影响HCC复发转移,这一结果为更加精准筛选辅助治疗的获益人群提出了迫切的要求。

#### 4 总结与展望

AASLD 根据 IMbrave050 研究发布的最新结果,结合临床实际问题,对 2023 年版实践指导重新考虑并进行了更新调整,为 HCC 临床管理提供了更为全面与精准的指导。该实践指导更新对辅助治疗的调整,使得切除/局部消融术后的高复发风险 HCC 患者获得了更好的生存获益,同时也为辅助治疗方案的探索提供了更加严谨的思路。临床医生应当基于循证医学证据,结合临床实际和患者的个体特异性制订最优的治疗方案,不断优化诊疗策略。同时,此次实践指导更新也引申出辅助治疗更深层次的问题,激励临床科研工作者投入到相关工作中,提出更严谨科学、思路新颖的试验设计,从而为患者提供更加有效的治疗策略,提高患者的生活质量。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 赵宇泽、陈宇泉、王科淳负责文章翻译;王明达、杨田负责文章审校。赵宇泽与陈宇泉对本文贡献等同。

#### 参考文献:

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] TADDEI TH, BROWN DB, YARCHOAN M, et al. Critical update: AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001269. [Epub ahead of print]
- [3] 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.
- [4] YOPP A, KUDO M, CHEN M, et al. LBA39 Updated efficacy and safety data from IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab (atezo)+bevacizumab (bev) vs active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. Ann Oncol, 2024, 35: S1230. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2279.

收稿日期: 2025-04-08; 录用日期: 2025-04-22

本文编辑: 葛俊

引证本文: ZHAO YZ, CHEN YX, WANG KC, et al. Interpretation of critical update: AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 851-854.

赵宇泽, 陈宇泉, 王科淳, 等. 《2025年美国肝病学会实践指导: 肝细胞癌的预防、诊断和治疗(关键更新)》解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 851-854.

读者·作者·编者

### 《临床肝胆病杂志》关于开放研究者与贡献者身份识别码(ORCID)的要求

开放研究者与贡献者身份识别码(open researcher and contributor identifier, ORCID)是由汤森路透和自然出版集团等单位于2009年共同发起创建的针对全球个体研究者的唯一身份标识符,其意义与科学文献领域的数字对象标识符(DOI)类似:DOI为科技文献的身份证,一文一证;ORCID为科研人员的学术身份证,一人一证,以促进研究者的准确识别和研究成果的清晰归属。ORCID可通过<https://orcid.org/>免费注册获取,永久有效。

为进一步接轨国际出版规范,推动学术开放,增加作者可见度,本刊要求作者投稿时在英文摘要中提供通信作者的ORCID 16位数字编码,具体格式如下:

Corresponding author: ZUO Zhe, Email address(ORCID:\*\*\*\*\*-\*\*\*\*\*-\*\*\*\*\*-\*\*\*\*\*)