

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240072

· 综述 ·

肝细胞癌术后辅助治疗的研究进展

张海婧¹, 朱红飞², 程玉强², 程树群^{1,2*}

1. 广东药科大学, 广州 510000

2. 海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院肝外六科, 上海 200438

[摘要] 肝细胞癌(HCC)是常见的恶性肿瘤,手术治疗为其首选治疗方法,但仅适用于少数患者,且术后复发率较高。因此,开发有效的术后辅助治疗手段以降低复发率、提高患者生存率至关重要。近年来,局部治疗和系统治疗(如肝动脉灌注化疗、放疗、靶向及免疫治疗等)在晚期HCC治疗中显示出良好的抗肿瘤效果,这为HCC的术后辅助治疗提供了更多策略。本文概述了现有HCC术后辅助治疗方法及研究现状。

[关键词] 肝细胞癌; 肿瘤复发; 术后辅助治疗; 免疫治疗; 靶向治疗

[引用本文] 张海婧,朱红飞,程玉强,等.肝细胞癌术后辅助治疗的研究进展[J].海军军医大学学报,2024,45(6):756-763. DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20240072.

Postoperative adjuvant therapies for hepatocellular carcinoma: research progress

ZHANG Haijing¹, ZHU Hongfei², CHENG Yuqiang², CHENG Shuqun^{1,2*}

1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

2. Department of Hepatic Surgery (VI), The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor. Surgical treatment is the first choice, but it is only applicable to a few patients, and the recurrence rate is high. Therefore, it is crucial to develop effective postoperative adjuvant therapies to reduce the recurrence rate and improve patient survival. In recent years, local and systemic therapies (e.g., hepatic artery perfusion chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy, and immunotherapy) have shown promising anti-tumor effects in the treatment of advanced HCC, which provides more strategies for postoperative adjuvant treatment of HCC. This article summarizes the current postoperative adjuvant therapies for HCC and the research status.

[Key words] hepatocellular carcinoma; tumor recurrence; postoperative adjuvant therapy; immunotherapy; targeted therapy

[Citation] ZHANG H, ZHU H, CHENG Y, et al. Postoperative adjuvant therapies for hepatocellular carcinoma: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(6): 756-763. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240072.

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的恶性肿瘤之一,国家癌症中心2021年发布的数据显示,HCC已成为我国第四大恶性肿瘤,死亡率排名居第2位^[1-2]。HCC的主要治疗方法包括手术切除、肝移植和射频消融^[3]。然而,肝移植供体缺乏、射频消融范围小限制了两者的临床应用。目前HCC的根治性治疗主要是肝切除术^[4],但符合手术切除条件的HCC患者在肝切除术后的5年复发率高达70%^[5],术后复发严重影响患者的长期预后和生活质量,因此,降低术后复发率是提

高HCC总体疗效的关键。

HCC术后辅助治疗的结果存在地域差异,且目前国际上没有统一的标准。常见的HCC术后辅助治疗方法包括放疗^[6]、靶向药物^[7]、免疫治疗^[8]、经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)^[9]、乙型肝炎相关HCC的抗病毒药物^[10]等。近年来,系统治疗或局部治疗方法的联合使用在晚期HCC治疗中显示出良好的抗肿瘤效果,这为HCC的术后辅助治疗提供了新的策略。本文对各种HCC术后辅助治疗方

[收稿日期] 2024-01-25 [接受日期] 2024-05-03

[基金项目] 国家重点研发计划(2022YFC2503700),上海市重中之重-肝胆临床研究中心项目(2023ZZ02005)。Supported by National Key Research and Development Program of China (2022YFC2503700) and Shanghai Top Priority-Hepatobiliary Clinical Research Centre Project (2023ZZ02005)。

[作者简介] 张海婧,硕士生。E-mail: haizi0301@qq.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81875251, E-mail: chengshuqun@aliyun.com

法的结果、研究现状及优缺点进行总结。

1 局部辅助疗法

1.1 TACE 近年来, TACE 作为一种预防 HCC 术后复发的辅助治疗策略, 越来越受到人们的关注。术后辅助 TACE 的主要目的是根除手术中因挤压而释放的肿瘤细胞, 并清除术前影像学检查未能检测到的肝内存在的微小癌灶。对于伴有肝静脉癌栓的 HCC 患者, Zhang 等^[11]研究发现术后辅助 TACE 治疗患者的总生存期 (overall survival, OS) 和无复发生存期 (relapse free survival, RFS) 明显优于单纯肝切除术患者。回顾性研究证实, 微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 是 HCC 手术切除后早期复发的关键风险因素, 也是无病生存期 (disease-free survival, DFS) 和 OS 的预测指标^[12]。一项 HCC 伴 MVI 术后辅助 TACE 治疗的多中心回顾性队列研究显示, 接受 TACE 治疗 MVI 患者的 DFS 和 OS 显著高于未接受 TACE 治疗的患者^[13]。一项随机、开放标记的 III 期临床试验表明, 术后辅助 TACE 治疗患者的中位 DFS (9.27 个月 vs 17.45 个月) 和 OS (22.37 个月 vs 44.29 个月) 均明显优于单纯肝切除术患者, 对于单一肿瘤直径 ≥ 5 cm 且伴有 MVI 的 HCC 患者, 术后辅助 TACE 治疗是一种合适的选择, 且相关不良事件是可接受的^[14]。国外的一项荟萃分析得到相同的结果, 与单纯手术相比, 术后行 TACE 治疗能显著改善患者的 OS 和 DFS, 且亚组分析显示, MVI 阳性 HCC 患者的 OS 和 DFS 获益最显著^[15]。

术后辅助 TACE 治疗的优点包括: (1) 显著降低肝内复发率。对于具有高危复发因素的患者, 如 MVI、多发或大肝癌患者, 术后辅助 TACE 治疗可以减少复发、延长术后生存时间; (2) 局部药物浓度高。TACE 能够在肿瘤局部聚集高浓度的化疗药物, 从而对肿瘤细胞发挥最大限度的杀伤作用; (3) 微创性。与传统的开放手术相比, TACE 是一种微创疗法, 对患者的身体创伤较小。此外, 术后辅助 TACE 治疗也会带来一些不良反应, 包括发热、呕吐、肝功能不全、肝内胆管损伤和骨髓抑制等^[16], 虽然不良反应的程度通常较轻, 但仍需关注。其次, TACE 治疗技术要求较高, 不当的操作可能导致治疗效果不佳或增加并发症风险。

1.2 肝动脉灌注化疗 (hepatic arterial infusion

chemotherapy, HAIC) HAIC 是一种局部区域疗法, 可将化疗药物直接输送到与肿瘤相关的动脉分支, 提高局部药物浓度^[17]。根据日本肝病学会指南, HAIC 被推荐为 HCC 伴有门静脉癌栓 (portal vein tumor thrombus, PVTT) 患者的标准治疗方法^[18]。欧洲肿瘤学会指南推荐将 HAIC 作为严重的晚期非转移性 HCC 伴 MVI 的一线选择^[19]。Hamada 等^[20]发现 HCC 的术后辅助 HAIC 可以在所有患者中安全进行, 与未接受 HAIC 的患者相比, 接受辅助 HAIC 患者的总生存率往往更好, 且在延长肝门静脉浸润 HCC 患者的无瘤生存期方面显示出有效性。对于多发肿瘤合并 MVI 的患者, Hsiao 等^[21]报道, 术后辅助 HAIC 组的 OS 高于单纯手术组。在一项随机、开放标签、多中心研究试验中, 组织学确诊的 HCC 伴 MVI 患者被随机分配 (1 : 1) 接受术后 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂联合辅助 HAIC 治疗或常规随访, 结果显示术后接受 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂联合辅助 HAIC 治疗的患者比常规随访患者的中位 DFS 明显延长 (20.3 个月 vs 10.0 个月), 且治疗组有较低的复发率 (40.1% vs 55.1%), 大多数相关不良事件为 0~1 级^[22]。

HCC 术后辅助 HAIC 治疗通过直接向肝脏供血动脉内注入化疗药物来发挥作用。其优点主要有: (1) 针对性强, 可以提高肿瘤局部的药物浓度, 同时减少全身性的药物暴露; (2) 减少全身毒性, HAIC 是局部给药, 因此全身性化疗的不良反应较少; (3) 对于晚期 HCC 患者, 在其他治疗方法无效时, HAIC 治疗提供生存获益。虽然 HAIC 在一些研究中显示出潜在的疗效, 但目前缺乏大规模的随机对照临床试验来验证其效果; 其次, 目前还没有明确的标志物或指标来预测哪些患者会对 HAIC 治疗有反应; 最后, HAIC 的最佳治疗方案、药物选择和给药频率等尚未统一, 这可能影响治疗效果和安全性。

1.3 放疗 放疗是癌症最重要的治疗策略之一。因为 PVTT 细胞对辐射的敏感性, 放疗在 HCC 伴 PVTT 患者的治疗中尤为重要。在一项随机、开放标签、多中心对照研究^[6]中发现: 术后辅助放疗组 27% 患者的 PVTT 程度显著降低, 生存分析表明, 术后辅助放疗比单纯肝切除术可显著改善 OS 和 DFS, 且能显著降低 HCC 相关的死亡率和复发率。Sun 等^[23]的一项临床随机对照研究支

持这一结果,该研究纳入52例HCC合并PVTT的患者,其结果显示放疗组的前3年总生存率分别为76.9%、19.2%、11.5%,显著优于对照组的26.9%、11.5%、0。另一项关于HCC伴有PVTT术后辅助放疗的研究也得到相同结果^[24]。此外,立体定向放疗也被认为是局部控制肿瘤及PVTT的有效方式^[25]。有研究发现,术后辅助立体定向放疗为MVI阳性HCC患者提供了一种安全的辅助治疗方式,能防止局部复发并改善DFS^[26]。

术后辅助放疗旨在通过使用放射线来杀死可能残留在肝脏中的癌细胞。其优点主要有:(1)消灭残留在肝脏中的肿瘤组织,从而降低复发风险;(2)精确地针对肿瘤区域,减少对周围正常组织的损害;(3)对患者身体创伤较小。但放疗会导致一些潜在不良反应发生,如肝脏炎症、恶心、疲劳、食欲不振等;此外,放疗严重损害肝脏功能;另外,放疗需要精确地计划和执行,这对治疗设备和医疗团队的要求较高。

2 系统辅助治疗

2.1 术后辅助靶向治疗 靶向药物在晚期HCC中的应用价值已得到充分证明,索拉非尼、仑伐替尼是HCC的一线治疗方案^[27]。索拉非尼是一种多激酶抑制剂,能够促进细胞凋亡、减少血管生成和抑制肿瘤细胞增殖^[28],但STORM研究发现^[29]在HCC切除或消融后的辅助治疗中,术后辅助索拉非尼组与安慰剂组的RFS(33.3个月vs33.7个月)差异无统计学意义。Antoniou等^[30]研究也表明,术后辅助索拉非尼在存活率方面没有实质性的临床益处。近几年,几种新的靶向治疗方法在晚期HCC的Ⅲ期研究中取得了成功,包括瑞戈非尼二线治疗、雷莫芦单抗和卡博替尼等^[31]。此外,仑伐替尼、多纳非尼、阿帕替尼也被探索用于HCC术后辅助治疗^[32-33]。一项Ⅱ期临床研究结果显示:阿帕替尼用于合并PVTT的HCC根治性切除术后辅助治疗,中位RFS为7.6个月,1年无复发生存率为36.1%^[34]。这些靶向药物应用于术后辅助治疗的研究大多还在进行中。

2.2 术后辅助免疫治疗 肝脏是一个天然的免疫耐受器官,免受自身免疫损伤,从而创造了自身免疫耐受的微环境^[35],但也有利于癌细胞的免疫逃逸^[36]。目前HCC的术后辅助免疫疗法主要是免

疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)及细胞因子诱导杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)。

2.2.1 ICI ICI作为肝切除术后的辅助治疗具有明显的优势。不仅可以通过消除隐匿的残留病灶来降低早期复发的风险,还可以刺激免疫系统以减少HCC的新发^[37-38]。使用ICI的免疫疗法为癌症治疗带来了新的、有前景的机会。IMbrave050研究^[39]是第一个报告阳性结果的HCC辅助治疗Ⅲ期研究,该研究发现与切除或局部消融后复发高风险患者的主动监测相比,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗后的RFS具有显著的改善。最近,海军军医大学(第二军医大学)附属第三医院程树群团队的一项随机、对照的Ⅱ期研究发现,与自主监测相比,辅助信迪利单抗治疗显著延长了HCC术后患者的中位RFS(27.7个月vs15.5个月)^[40]。这一发现支持ICI作为高危HCC患者的有效辅助治疗的潜力。CheckMate-9DX是一项正在进行的试验,旨在探索在肝切除或消融后复发风险较高的HCC患者中,纳武利尤单抗是否会改善RFS^[41]。一项Ⅲ期研究(KEYNOTE937)中,在根治性切除或消融后,将帕博利珠单抗与安慰剂进行比较,HCC患者的RFS是主要研究终点^[42]。这些研究结果值得期待,有望为HCC患者带来更多可选择的术后辅助疗法。

2.2.2 CIK CIK是用于HCC术后辅助治疗的过继免疫疗法之一。一项关于CIK治疗HCC的研究发现,术后辅助CIK治疗患者的OS显著延长^[43]。Yoon等^[44]研究也发现术后使用自体CIK的辅助免疫疗法延长了HCC患者的RFS,且治疗相关不良反应较小。一项大型Ⅲ期随机对照试验^[45]将230例接受手术切除和消融治疗的HCC患者随机分为自体CIK输注组和观察组,结果发现辅助CIK不仅将中位RFS时间从30个月延长到44个月,而且降低了总死亡风险。

系统治疗方法在HCC术后辅助治疗中应用较广,旨在通过全身作用来减少肿瘤复发的风险和提高患者的生存率。其优点主要有:(1)可以消除潜在的微小转移病灶,降低复发率;(2)靶向药物和免疫检查点抑制剂等可以针对肿瘤细胞的特定生物学特征进行治疗,提高治疗效果;(3)随着新药物和治疗策略的不断研发,为患者系统治疗提供了更多选择。但长期使用某些药物治疗可能导

致肿瘤细胞产生耐药性,降低治疗效果;其次,不同患者对系统治疗的反应存在个体差异,部分患者无法从治疗中获益;最后,靶向和免疫治疗药物往往价格昂贵,可能给患者和其家庭带来沉重的经济负担。

3 其他辅助治疗

3.1 抗病毒药物治疗 病毒性肝炎是我国肝癌的主要病因^[27]。近90%的HCC患者与慢性乙型肝炎有关,在HBV感染患者中,核苷类似物的抗病毒治疗可显著抑制肝硬化的进展并降低HCC的风险。一项荟萃分析^[46]包括13项HBV相关HCC的队列研究(共8060例患者)发现,接受抗病毒治疗患者的复发率显著降低,且OS显著延长。Huang等^[47]的随机对照试验得到相同的结果,HBV相关HCC术后辅助抗病毒治疗患者的RFS和OS明显优于单纯手术患者。

干扰素(interferon, IFN)因其抗病毒、抗增殖、抗血管生成和免疫调节作用,被认为是肝炎病毒诱导的HCC肝切除后一种有前途的辅助治疗方法。Ikeda等^[48]建议,术后辅助给予IFN- β 治疗可降低HCC患者肝切除术后复发率。在一项HCC伴PVTT术后辅助治疗的研究中,IFN- α 和5-氟尿嘧啶联合治疗显著降低复发率,并延长了RFS和OS^[49]。但Chen等^[50]发现,术后辅助IFN- α -2b对复发和OS没有显著影响。Sun等^[51]发现,尽管术后辅助IFN治疗没有显著改善DFS,但患者的OS延长。导致研究结果不一致的原因可能有:(1)潜在肝病;(2)肝脏储备功能的异质性;(3)IFN类型、剂量和治疗持续时间的差异等。

对于丙型肝炎病毒感染患者,最常使用直接作用抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)进行术后的辅助治疗,但目前缺乏高级别循证医学证据来证实DAA治疗与丙型肝炎病毒相关HCC术后复发风险及复发后侵袭性的相关性。

3.2 传统中药辅助治疗 中医药在预防癌症复发转移和延长癌症患者OS方面具有重要作用。目前在HCC术后辅助治疗中,常用的辅助中药主要有槐耳颗粒和华蟾素注射液。一项涉及39个中心和1044例患者的全国性多中心研究证明,术后辅助槐耳颗粒治疗能明显延长HCC患者的RFS,降低肝外复发率^[52]。最近一项研究发现,术后辅助槐

耳颗粒治疗使HCC患者的5年OS和RFS显著延长^[53]。我国的一项多中心随机对照试验,共纳入364例患者,其中180例患者接受术后静脉注射华蟾素和口服解毒颗粒治疗、184例患者接受单疗程TACE治疗,平均随访26.61个月,发现接受静脉注射华蟾素组在预防小肝癌复发和延长OS方面有明显优势^[54]。传统中药在HCC术后辅助治疗中显示出一定的疗效,但大多数方案缺乏强有力的医学证据,其疗效仍需通过更多前瞻性研究来证实。

4 联合辅助治疗

局部联合系统治疗是目前辅助治疗的新趋势。Yang等^[8]研究发现,与对照组相比,术后辅助ICI联合靶向治疗的RFS显著较高,并且可以减少HCC患者的复发。一项共纳入1090例患者的多中心研究显示,HCC术后辅助TACE联合抗病毒治疗可明显延长伴有MVI的HBV相关HCC患者的RFS和OS^[55]。一项前瞻性单臂II期试验^[56]正在进行,该实验主要目的是对术后辅助替雷利珠单抗+多纳非尼联合TACE的疗效观察。此外有许多正在进行的试验将更全面地评估联合辅助治疗的可行性,这些研究大多以DFS作为研究终点^[57]。

5 肝移植术后辅助治疗

虽然肝移植是HCC患者根治性治疗方法之一,但肝移植术后患者会出现异体排斥以及一定比例的肿瘤复发,因此肝移植术后辅助治疗是一个重要的环节,旨在降低肿瘤复发风险并提高患者生存率。免疫抑制方案、抗病毒治疗和系统抗肿瘤药物是目前肝移植术后可供选择的辅助治疗。Geissler等^[58]发现肝移植术后患者使用免疫抑制剂西罗莫司后3~5年内RFS和OS获益明显,特别是对于低风险患者,但不会改善患者5年以上的长期RFS。Schnitzbauer等^[59]的研究得到一致的结果。Thorat等^[60]发现移植后早期使用免疫抑制剂依维莫司可降低美国加州大学旧金山分校标准HCC患者的复发率,且依维莫司的使用是安全的,未见肝动脉血栓形成及伤口感染。对于合并HBV的HCC肝移植术后患者,主要抗病毒方案为以恩替卡韦、替诺福韦为代表的核苷类似物联合乙肝免疫球蛋白,可有效预防复发^[61]。

HCC肝移植术后辅助治疗在降低复发风险和

提高生存率方面具有显著优势,但同时也存在不良反应、成本高和治疗效果不确定等缺点。因此,在选择治疗方案时,医生需要综合考虑患者的具体情况,制定个体化的治疗计划。此外还需更多的临床研究来探索治疗的有效性。

6 小结

高复发率极大地影响了HCC手术治疗的总体结果,迫使各国学者不断探索有效的辅助治疗策略。目前,靶向治疗和免疫治疗仍然是术后辅助的常规选择。IMbrave050是有史以来第一个在HCC辅助治疗领域取得成功的III期临床研究,有望变革

早期HCC术后治疗的临床策略、格局和结局,助力HCC全程管理。在这项研究中,中国患者占比近50%,这是否意味着阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗作为HCC辅助治疗更适宜中国患者。程树群团队发现辅助信迪利单抗治疗显著延长了HCC术后患者的RFS,这强调了程序性细胞死亡蛋白1抑制剂对伴有MVI的HCC患者的潜在治疗价值。但现有治疗方法(表1)并不适用于所有术后患者辅助治疗,还需推广多学科合作的综合治疗、开展更多的随机对照试验和新疗法,以探索降低HCC术后复发和提高患者生存率的治疗模式。

表1 HCC术后辅助治疗方案

治疗方案	研究内容	文献
局部辅助治疗		
TACE	术后辅助TACE可改善与肝静脉浸润相关的HCC的预后分析	[11]
	术后辅助TACE可提高MVI伴HCC患者的生存率	[13]
	HCC术后辅助TACE与单独切除术的比较:系统评价和荟萃分析	[15]
HAIC	肝切除术后门静脉浸润HCC患者辅助HAIC的生存获益增加	[21]
	术后辅助肝动脉灌注化疗 FOLFOX 治疗微血管浸润性HCC	[22]
放疗	新辅助三维适形放疗用于可切除HCC伴门静脉癌栓治疗	[6]
	HCC和门静脉肿瘤血栓患者的术后辅助IMRT治疗	[23]
	放疗在HCC中的应用	[25]
系统辅助治疗		
靶向治疗	乐伐替尼联合帕博利珠单抗治疗初治或既往治疗过的HCC	[31]
	仑伐替尼辅助联合TACE治疗术后复发风险高的HCC患者	[32]
	多纳非尼与索拉非尼一线治疗不可切除或转移性HCC	[33]
	HCC伴门静脉肿瘤血栓形成切除术后的阿帕替尼辅助治疗	[34]
免疫治疗	阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗与积极监测在切除或消融术后复发高危HCC患者中的比较	[39]
	信迪利单抗辅助治疗手术切除的高危HCC	[40]
	HCC免疫治疗进展	[42]
	细胞因子诱导的基于杀伤细胞的免疫治疗对HCC的疗效	[43]
	细胞因子诱导的HCC辅助杀伤细胞免疫治疗	[44]
	细胞因子诱导的杀伤细胞辅助免疫治疗HCC的持续疗效	[45]
联合辅助治疗	辅助ICI联合靶向治疗可减少复发高风险患者肝切除术后HCC复发	[8]
	TACE联合抗病毒治疗肝切除术后HBV相关HCC合并MVI的疗效	[55]
	替雷利珠单抗联合多纳非尼辅助化疗联合TACE治疗术后高危HCC	[56]
	HCC根治性治疗后的辅助治疗中当前困境和前景	[57]
肝移植术后	mTOR抑制在活动性HCC患者肝移植术后的益处	[59]

HCC:肝细胞癌;TACE:经导管动脉化疗栓塞;HAIC:肝动脉灌注化疗;MVI:微血管侵犯;FOLFOX:5-氟尿嘧啶和奥沙利铂;IMRT:调强放射治疗;ICI:免疫检查点抑制剂;HBV:乙型肝炎病毒;mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白。

[参考文献]

[1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J, 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[3] ZENG Z M, MO N, ZENG J, et al. Advances in postoperative adjuvant therapy for primary liver cancer[J]. World J Gastrointest Oncol, 2022, 14(9): 1604-1621. DOI: 10.4251/wjgo.v14.i9.1604.

[4] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, et al. BCLC strategy

- for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 681-693. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
- [5] YOH T, SEO S, TAURA K, et al. Surgery for recurrent hepatocellular carcinoma: achieving long-term survival[J]. *Ann Surg*, 2021, 273(4): 792-799. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003358.
- [6] WEI X, JIANG Y, ZHANG X, et al. Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a randomized, open-label, multicenter controlled study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24): 2141-2151. DOI: 10.1200/JCO.18.02184.
- [7] PINYOL R, MONTAL R, BASSAGANYAS L, et al. Molecular predictors of prevention of recurrence in HCC with sorafenib as adjuvant treatment and prognostic factors in the phase 3 STORM trial[J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1065-1075. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316408.
- [8] YANG J, JIANG S, CHEN Y, et al. Adjuvant ICIs plus targeted therapies reduce HCC recurrence after hepatectomy in patients with high risk of recurrence[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(2): 1708-1719. DOI: 10.3390/currenol30020132.
- [9] WU Z, CUI L, QIAN J, et al. Efficacy of adjuvant TACE on the prognosis of patients with HCC after hepatectomy: a multicenter propensity score matching from China[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 325. DOI: 10.1186/s12885-023-10802-9.
- [10] LU C D, JIANG Y B, FENG J K, et al. Postoperative adjuvant aspirin for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus: an open-label, randomized controlled trial[J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): e20015. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e20015.
- [11] ZHANG X P, LIU Y C, CHEN Z H, et al. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization improves outcomes of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: a propensity score matching analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(5): 1465-1473. DOI: 10.1245/s10434-019-07223-z.
- [12] WANG W, GUO Y, ZHONG J, et al. The clinical significance of microvascular invasion in the surgical planning and postoperative sequential treatment in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2415. DOI: 10.1038/s41598-021-82058-x.
- [13] LUO L, SHAN R, CUI L, et al. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolisation improves survival of hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion: a multicenter retrospective cohort[J]. *United European Gastroenterol J*, 2023, 11(2): 228-241. DOI: 10.1002/ueg2.12365.
- [14] WEI W, JIAN P E, LI S H, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after curative resection for hepatocellular carcinoma patients with solitary tumor and microvascular invasion: a randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. *Cancer Commun*, 2018, 38(1): 61. DOI: 10.1186/s40880-018-0331-y.
- [15] HUO Y R, CHAN M V, CHAN C. Resection plus post-operative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization (TACE) compared with resection alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020, 43(4): 572-586. DOI: 10.1007/s00270-019-02392-6.
- [16] CHEN W, MA T, ZHANG J, et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant transarterial chemoembolization after curative resection for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *HPB*, 2020, 22(6): 795-808. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.12.013.
- [17] LYU N, WANG X, LI J B, 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.
- [18] KUDO M, MATSUI O, IZUMI N, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the liver cancer study group of Japan[J]. *Liver Cancer*, 2014, 3(3/4): 458-468. DOI: 10.1159/000343875.
- [19] CHEN L T, MARTINELLI E, CHENG A L, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with intermediate and advanced/relapsed hepatocellular carcinoma: a TOS-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, KSMO, MOS and SSO[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(3): 334-351. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.12.001.
- [20] HAMADA T, YANO K, WADA T, et al. Increased survival benefit of adjuvant intra-arterial infusion chemotherapy in HCC patients with portal vein infiltration after hepatectomy[J]. *World J Surg*, 2020, 44(8): 2770-2776. DOI: 10.1007/s00268-020-05527-w.
- [21] HSIAO J H, TSAI C C, LIANG T J, et al. Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy is beneficial for selective patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical treatment[J]. *Int J Surg*, 2017, 45: 35-41. DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.07.071.
- [22] LI S H, MEI J, CHENG Y, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a multicenter, phase III, randomized study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10): 1898-1908. DOI: 10.1200/JCO.22.01142.
- [23] SUN J, YANG L, SHI J, et al. Postoperative adjuvant

- IMRT for patients with HCC and portal vein tumor thrombus: an open-label randomized controlled trial [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 140: 20-25. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.05.006.
- [24] LI N, FENG S, XUE J, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy[J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(6): 549-556. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.04.003.
- [25] CHEN C P. Role of radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2019, 7(2): 183-190. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00060.
- [26] SHI C, LI Y, GENG L, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy after marginal resection for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a randomised controlled trial[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 166: 176-184. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.02.012.
- [27] 国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2022, 16(2): 81-96. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2022.02.001.
- [28] 王伟, 贾胜楠, 樊孙甫, 等. DHT通过抑制Akt信号通路激活来增强索拉非尼对HCC的抗癌作用[J/OL]. 生物化学与生物物理进展(2023-12-07)[2024-01-13]. <https://link.cnki.net/doi/10.16476/j.pibb.2023.0369>.
- [29] BRUIX J, TAKAYAMA T, MAZZAFERRO V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1344-1354. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
- [30] ANTONIOU E A, MARGONIS G A, AMINI N, et al. Sorafenib as an adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: a single center experience[J]. *J BUON*, 2016, 21(5): 1189-1194.
- [31] LEE C H, SHAH A Y, RASCO D, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naive or previously treated metastatic renal cell carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 946-958. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00241-2.
- [32] CHEN J, LU L, WEN T F, et al. 945P Adjuvant lenvatinib in combination with TACE for hepatocellular carcinoma patients with high risk of postoperative relapse (LANCE): updated results from a multi-center prospective cohort study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(S5): S824-S825. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.165.
- [33] QIN S, BI F, GU S, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, parallel-controlled phase II - III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 3002-3011. DOI: 10.1200/jco.21.00163.
- [34] SUN H C, ZHU X D, ZHOU J, et al. Adjuvant apatinib treatment after resection of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a phase II trial[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(20): 1301. DOI: 10.21037/atm-20-6181.
- [35] SEHGAL R, KAUR N, RAMAKRISHNA G, et al. Immune surveillance by myeloid-derived suppressor cells in liver diseases[J]. *Dig Dis*, 2022, 40(3): 301-312. DOI: 10.1159/000517459.
- [36] KIM H Y, PARK J W. Current immunotherapeutic strategies in hepatocellular carcinoma: recent advances and future directions[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017, 10(10): 805-814. DOI: 10.1177/1756283X17722061.
- [37] DIKILITAS M. Why adjuvant and neoadjuvant therapy failed in HCC. can the new immunotherapy be expected to be better?[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2020, 51(4): 1193-1196. DOI: 10.1007/s12029-020-00497-7.
- [38] PINATO D J, FESSAS P, SAPISOCHIN G, et al. Perspectives on the neoadjuvant use of immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 74(1): 483-490. DOI: 10.1002/hep.31697.
- [39] QIN S, CHEN M, CHENG A L, 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.
- [40] WANG K, XIANG Y J, YU H M, et al. Adjuvant sintilimab in resected high-risk hepatocellular carcinoma: a randomized, controlled, phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(3): 708-715. DOI: 10.1038/s41591-023-02786-7.
- [41] JIMENEZ EXPOSITO M J, AKCE M, MONTERO ALVAREZ J L, et al. CA209-9DX: phase III, randomized, double-blind study of adjuvant nivolumab vs placebo for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at high risk of recurrence after curative resection or ablation[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: viii267-viii268. DOI: 10.1093/annonc/mdy282.166.
- [42] SANGRO B, SAROBE P, HERVÁS-STUBBS S, et al. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(8): 525-543. DOI: 10.1038/s41575-021-00438-0.
- [43] JIA C C, CHEN Y H, CAI X R, et al. Efficacy of cytokine-induced killer cell-based immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(6): 1254-1265.
- [44] YOON J S, SONG B G, LEE J H, et al. Adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy for hepatocellular carcinoma: a propensity score-matched analysis of real-world data[J]. *BMC Cancer*, 2019,

- 19(1): 523. DOI: 10.1186/s12885-019-5740-z.
- [45] LEE J H, LEE J H, LIM Y S, et al. Sustained efficacy of adjuvant immunotherapy with cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma: an extended 5-year follow-up[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(1): 23-32. DOI: 10.1007/s00262-018-2247-4.
- [46] YUAN P, CHEN P, QIAN Y. Evaluation of antiviral therapy performed after curative therapy in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2016: 5234969. DOI: 10.1155/2016/5234969.
- [47] HUANG G, LI P P, LAU W Y, et al. Antiviral therapy reduces hepatocellular carcinoma recurrence in patients with low HBV-DNA levels: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(6): 943-954. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002727.
- [48] IKEDA K, ARASE Y, SAITOH S, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor—a prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer[J]. *Hepatology*, 2000, 32(2): 228-232. DOI: 10.1053/jhep.2000.9409.
- [49] NAGANO H, KOBAYASHI S, MARUBASHI S, et al. Combined IFN- α and 5-FU treatment as a postoperative adjuvant following surgery for hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombus[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(1): 3-10. DOI: 10.3892/etm.2012.736.
- [50] CHEN L T, CHEN M F, LI L A, et al. Long-term results of a randomized, observation-controlled, phase III trial of adjuvant interferon α -2b in hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(1): 8-17. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182363ff9.
- [51] SUN H C, TANG Z Y, WANG L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132(7): 458-465. DOI: 10.1007/s00432-006-0091-y.
- [52] CHEN Q, SHU C, LAURENCE A D, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial[J]. *Gut*, 2018, 67(11): 2006-2016. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-315983.
- [53] LUO S, HU H. Huaier granule prolongs overall survival after curative resection of hepatocarcinoma carcinoma: a propensity score analysis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115774. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115774.
- [54] ZHAI X F, LIU X L, SHEN F, et al. Traditional herbal medicine prevents postoperative recurrence of small hepatocellular carcinoma: a randomized controlled study[J]. *Cancer*, 2018, 124(10): 2161-2168. DOI: 10.1002/encr.30915.
- [55] TANG Y, ZHANG J, CHEN G, et al. Efficacy of adjuvant transarterial chemoembolization combined antiviral therapy for HBV-related HCC with MVI after hepatic resection: a multicenter study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(8): 2695-2703. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.8.2695.
- [56] QI W, PENG W, QI X, et al. TIDE: adjuvant tislelizumab plus donafenib combined with transarterial chemoembolization for high-risk hepatocellular carcinoma after surgery: protocol for a prospective, single-arm, phase II trial[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1138570. DOI: 10.3389/fonc.2023.1138570.
- [57] GUO B, CHEN Q, LIU Z, et al. Adjuvant therapy following curative treatments for hepatocellular carcinoma: current dilemmas and prospects[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1098958. DOI: 10.3389/fonc.2023.1098958.[PubMed]
- [58] GEISSLER E K, SCHNITZBAUER A A, ZÜLKE C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial[J]. *Transplantation*, 2016, 100(1): 116-125. DOI: 10.1097/TP.0000000000000965.
- [59] SCHNITZBAUER AA, FILMANN N, ADAM R, et al. mTOR inhibition is most beneficial after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with active tumors[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(5): 855-862. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004280.
- [60] THORAT A, JENG L B, YANG H R, et al. Assessing the role of everolimus in reducing hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation for patients within the UCSF criteria: re-inventing the role of mammalian target of rapamycin inhibitors[J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2017, 21(4): 205-211. DOI: 10.14701/ahbps.2017.21.4.205.
- [61] HU T H, CHEN C L, LIN C C, et al. Section 14. Combination of entecavir plus low-dose on-demand hepatitis B immunoglobulin is effective with very low hepatitis B recurrence after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2014, 97(Suppl 8): S53-S59. DOI: 10.1097/01.tp.0000446278.43804.f9.