

指南与共识

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.01.03

肝细胞癌肝切除术后复发预防和治疗 中国专家共识(2020版)

国家科技部传染病防治重大专项课题《病毒性肝炎相关
肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究》专家组



扫一扫下载指南原文

Chinese expert consensus on the prevention and management of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection (2020 edition) Expert Group of the State Key Project on Infectious Diseases on “Novel Strategies of Comprehensive and Individualized Surgical Treatment of Viral Hepatitis-related Liver Cancer” from the Ministry of Science and Technology of China

Corresponding authors: CHEN Xiao-ping, E-mail: chenxpchenxp@163.com; SHEN Feng, E-mail: shenfenghbh@sina.com

Keywords liver cancer; hepatic resection; recurrence; prevention; treatment; expert consensus

【关键词】 肝细胞癌;肝切除术;复发;预防;治疗;专家共识

中图分类号:R6 文献标志码:A

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,全球发病率约84万/年,位居各种恶性肿瘤发病率的第7位^[1]。我国为HCC高发地区,发病率占全世界的50%以上。最新统计资料表明,HCC在我国的肿瘤相关性死亡中位居第二位,仅次于肺癌^[2]。肝切除术仍是目前HCC治疗最常用的潜在根治性治疗手段,但文献报道的术后5年复发率>70%^[3]。有效预防与及时合理治疗复发,对降低病死率,提高总体生存率具有重大意义。

为进一步规范和提高对HCC复发的临床防治水平,由国家科技部传染病防治重大专项课题《病毒性肝炎相关HCC外科综合治疗的个体化和新策略研究》专家组发起,根据国内外本领域研究进展,在该课题资助下开展临床研究取得的循证医学证据,结合既往符合我国国情的临床实践,制定本专家共识。

本共识参考GRADE系统将循证医学证据的等级分为高、中、低和极低4级;将建议的诊治观点和措施分为强烈和一般建议两级。

基金项目:科技部传染病防治重大专项课题
(No.2018ZX10723204)

通信作者:陈孝平, E-mail: chenxpchenxp@163.com;
沈锋, E-mail: shenfenghbh@sina.com

1 HCC术后复发的定义

HCC术后复发是指根治性肝切除术后HCC的再次发生。HCC复发的临床诊断主要根据既往肝切除治疗史,以及再次发生肿瘤的临床特征符合国家卫健委《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》(以下简称为《2019规范》)或欧洲肝脏研究协会(EASL)HCC诊疗指南的诊断标准^[4-5]。利用切除或穿刺获得的肿瘤组织可做出病理学诊断。

HCC术后复发应区别于非根治性切除后的肿瘤残余。目前,国际上对HCC的“根治性切除”尚缺乏统一或公认的定义。综合既往研究和多数文献的定义,本共识专家组认为根治性切除需同时满足以下条件:(1)完全切除术前影像学和中探查(包括术中超声)发现的所有肿瘤结节,切除标本的肝切缘在镜下病理学检查时证实无癌细胞或癌组织残余,即切缘阴性。(2)无影像学和大体标本病理学检查所能发现的血管和胆管侵犯,无淋巴结或肝外远处转移的证据。(3)血清甲胎蛋白(AFP)阳性者,该标记物在术后2个月内降至正常水平(排除因肝炎或肝硬化等导致的AFP升高;少数病人AFP降至正常的时间可能>2个月),超声(尤其是超声造影)、增强CT、增强MRI、肝血管造影等影像学检查未发现肿瘤特征性表现。近年来用普美显增强的MRI对肝内病灶的检出具有优越性。大量研究结果已证实,根治性切除是保障外科疗效的首要条件^[5]。

对于文献中常出现的“复发转移”一词,专家组认为复发是个相对的较大概念,涵盖了因“转移”而导致的复发。

对于HCC伴有血管侵犯例如门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)或肝静脉癌栓(hepatic vein tumor thrombus, HVTT)的肝切除术,多数已难以达到根治性切除^[4,6],但由于临床上有部分此类病人接受手术,本共识也将其一并纳入讨论。

建议:(1)复发性HCC的诊断主要基于根治性肝切除术后再次发生肿瘤,如符合《2019规范》或EASL的临床诊断标准,即可做出临床诊断;组织病理学检查提供确定性诊断(证据等级:高;建议等级:强烈建议)。(2)HCC根治性切除定义为完全切除术前影像学和中探查可发现的所有肿瘤结节,肝切缘病理学检查阴性,无大体血管和胆管侵犯,无淋巴结或肝外远处转移,多数AFP阳性病人,术后

2个月内该标记物降至正常水平,影像学检查无新发肿瘤(证据等级:中;建议等级:一般建议)。

2 HCC术后复发的类型

多数(68%~96%)病人肝切除术后HCC复发发生在肝内,即肝内复发;少数可转移至肝外组织或脏器,即肝外转移,但常同时合并有肝内复发。文献报道仅有<8.1%的病人单纯存在肝外转移,其中淋巴结转移为3.3%~5.2%^[7-8]。

目前认为,HCC的肝内复发存在两种起源。其一为单中心起源(也称单克隆起源),即原发病灶在术前或术中已发生肝内其他部位微小转移,其导致的复发常在术后较早发生,即早期复发^[9];术后切除部位原位有微小癌灶残留也可导致早期复发。其二为多中心发生(也称多克隆起源),即在肝脏炎症或肝硬化的基础剩余肝脏内再次发生的新肿瘤,其导致的复发常在术后较晚发生,即远期复发^[10]。两种不同的复发起源或发生机制可通过对HBV-DNA整合模式、p53基因突变类型、线粒体D环区突变模式、DNA甲基化谱、染色体杂合性缺失模式等检测,以及基因组和转录组学分析等方法加以区分,但这些鉴别方法的可靠性尚待验证,且需要对初发和复发肿瘤标本进行分析比较,技术较为复杂。因此,尚未成为临床常规鉴别手段。

根据术后的至复发时间(time to recurrence, TTR),即肝切除与HCC复发诊断之间的时间间隔,可对两种复发起源做出大致判断。多数研究将TTR<2年,即术后2年内的复发定义为早期复发,2年之后的复发定义为远期复发^[9],但也有作者将术后1年内,甚至6个月内的复发定义为早期复发^[11],因此目前对早期和远期复发的时间界定尚有争议,有待更多研究证据。大量研究表明,TTR较长者对多种治疗的疗效优于较短者,预后相对较好。鉴别HCC复发起源对准确选择复发治疗方法具有潜在和重要的指导价值。

建议:(1)HCC肝内复发存在单中心和多中心两种起源,分别与早期和远期复发相关(证据等级:高;建议等级:强烈建议)。(2)临床上一般可将术后2年内的复发定义为早期复发,2年之后的复发定义为远期复发(证据等级:中;建议等级:一般建议)。

3 HCC术后复发的高危因素

肿瘤分期、病人及肝脏相关特征,以及外科操作等3个因素与HCC复发相关,其中肿瘤分期和手术操作被认为与早期复发更为相关,而病人及肝脏特征因素与远期复发更为相关。

3.1 肿瘤分期 根据《2019规范》的中国肝癌(CNLC)分期、巴塞罗那肝癌(BCLC)分期等,肿瘤分期越晚术后复发风险越高^[4]。就危险因素而言,大量研究结果表明,肿瘤体积较大(如直径>5 cm)、多发性肿瘤结节或存在卫星灶、肿瘤包膜侵犯或缺失、微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)、术前肿瘤破裂、淋巴结转移、肿瘤细胞分化较差、以及术前AFP水平升高等是术后复发的重要危险因素。但

是,目前对肿瘤体积与复发风险的相关性尚有不同观点^[12],如巨大肿瘤合并其他侵袭性表现例如肿瘤包膜侵犯或缺失、MVI等,术后复发风险明显增加。对于伴有PVTT和HVTT的HCC行肝切除术,即使完全切除肿瘤和癌栓,术后仍有极高的早期复发风险。一项针对早期HCC的国际多中心研究纳入单发肿瘤、任意体积,或肿瘤结节数为2~3个、每个结节直径≤3 cm的病人,将根治性切除术后复发风险分为低、中、高3级。低风险组为单发肿瘤直径<2 cm,无MVI和卫星灶;中风险组为单发肿瘤直径≥2 cm,肿瘤中或高分化,无MVI或卫星灶;高风险组为单发肿瘤伴有MVI、卫星灶或肿瘤低分化3个危险因素中的至少1个,或肿瘤结节数为2~3个,每个结节直径≤3 cm^[13]。

除AFP之外,其他血清学标记物如异常凝血酶原(PIVKA-II或DCP),以及肿瘤组织内标记物如天门冬酰胺-β-羟化酶(ASPH)、骨桥蛋白(OPN)、肿瘤组织增强激活子蛋白4(AP-4)、双特异性磷酸酶(DUSP6/MKP-3)等,其表达水平与复发风险具有相关性。近年来,以检测循环肿瘤细胞(CTC)和循环细胞游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)为代表的液态活组织病理学检查技术已成为HCC复发预测的重要工具。复旦大学附属中山医院的研究结果表明,外周血EpCAM⁺CTC和7个microRNA等是HCC行肝切除术后复发的独立危险因素^[14]。

3.2 病人及肝脏相关特征 性别、年龄、白蛋白-胆红素分级、肝脏储备功能和肝硬化程度等都是HCC术后复发的重要影响因素^[10,15],其中男性、肝硬化程度较重、白蛋白<45 g/L、吲哚氰绿15 min滞留率(ICG R15)>13%等被认为与远期复发尤为相关^[10,16]。对于乙型肝炎病毒(HBV)或丙型肝炎病毒(HCV)感染相关性HCC,术前血清病毒载量升高、HBeAg阳性等亦已证实是术后复发,尤其是远期复发的独立危险因素^[17-18]。

3.3 外科操作 肝切除术式(解剖或非解剖性肝切除)、肝切缘距离、手术入路、术中出血量,以及术后并发症等也与HCC术后复发具有相关性^[19-20]。既往研究结果对解剖与非解剖性肝切除在复发方面是否有差异尚有不同观点,但近期文献报道认为对于肿瘤细胞分化较差或存在MVI者,解剖性肝切除可减少早期复发风险。此外,对肝切缘距离与术后复发的相关性也存在争议,但近期多个研究结果显示肝切缘>1cm可能降低MVI阳性HCC的复发率^[21-22]。但是,肝切除术式和切缘宽窄的选择需综合评估肿瘤体积、部位、肝功能、肝硬化及其程度,以及预估的术后剩余肝脏体积等多种因素。此外,MVI只能通过术后病理学检查才能诊断,如何在肝切除之前指导术式和切缘距离的选择尚存在困难。通过术前预测MVI的发生风险从而指导临床决策是可行的方法之一。

围手术期如出现严重并发症[如肝功能衰竭(肝衰)、严重感染等]可能增加复发风险,而肝切除术中出血和输血对复发的影响目前尚存争议,需更多研究加以证实。

一个纳入47项研究共5889例HCC病人的Meta分析显

示,与开放肝切除相比较,腹腔镜肝切除可减少术中出血量和降低术后并发症发生率,缩短平均住院时间,但两者在术后总体生存(OS)和复发方面差异并无统计学意义。另一个纳入5项回顾性研究共888例病人的Meta分析显示,腹腔镜肝切除可降低复发率。目前尚缺乏前瞻性随机对照研究比较两种肝切除技术的远期预后。

传统的HCC临床分期只能在术前对复发风险做出大致的预测。近年来通过更精确地定义复发高危因素及其各个因素影响复发的权重,藉此建立术前复发预测的统计学模型,可更精准地预测复发风险,指导治疗方法和具体术式的选择^[23]。

建议:(1)HCC肝切除术后早期复发的高危因素主要包括肿瘤直径>5 cm、多发性肿瘤(肿瘤结节2个或以上)或存在卫星灶、肿瘤包膜侵犯或缺失、MVI、术前肿瘤破裂、肿瘤细胞低分化、术前AFP水平升高和淋巴结转移等(证据等级:中;建议等级:一般建议);远期复发的危险因素主要包括男性、肝硬化、HBV-DNA高水平、HBeAg阳性、白蛋白<45 g/L、ICGR15>13%等(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(2)早期HCC的术后复发风险可分为低、中、高三级。单发肿瘤直径<2 cm,无MVI和卫星灶为低风险;单发肿瘤直径≥2 cm,肿瘤中或高分化,无MVI或卫星灶为中度风险;单发肿瘤伴有MVI、卫星灶或肿瘤低分化3个危险因素中的至少1个,或肿瘤结节数为2~3个,每个结节直径≤3 cm为高风险(证据等级:中;建议等级:一般建议);(3)鼓励开展复发相关生物标记物尤其是液态活检研究,以建立更准确和动态化的术后复发风险预测工具。

4 HCC术后复发监测

目前,国际上尚无统一的术后复发监测标准和推荐方案。EASL指南(2018)建议术后第1年内每3~4个月监测1次,检查项目包括AFP和影像学检查(超声、CT或MRI)^[6]。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南(2017)推荐术后2年内每3~6个月监测1次,其后每6~12个月进行监测,项目包括AFP,CT或MRI,必要时行胸部影像学检查。由于我国中晚期HCC行肝切除病例较多,早期复发的比例高于西方文献报道。因此,应适当增加术后2年内的监测强度。根据复发风险提出随访计划是较为有效和经济的监测方法。文献报道中对复发高风险者术后2年内每2个月进行1次超声和AFP检查,每3个月进行1次增强CT或MRI、胸部平片或CT平扫,2年后超声和AFP延长至每3个月检查1次,增强CT或MRI、胸部平片或CT平扫延长至每6个月检查1次。对于中、低风险者随访时间间隔可适当延长,术后2年内每2~3个月进行1次超声和AFP检查,每3~6个月进行1次增强CT或MRI、胸部平片或CT平扫,2年后则分别延长至每3~6个月和每6~12个月检查1次。

目前,超声检查和AFP仍是HCC复发的首选监测手段^[6],但超声检查对分期较早的复发性HCC检出效果尚不理想,敏感度为63%,而AFP仅在20%~30%的分期较早复

发性HCC病人中升高,并且在初发为AFP阳性的HCC病人中,复发后AFP转为阴性的比例为18%^[24]。因此,当怀疑复发时应及时行增强CT或MRI检查,尤其是普美显增强MRI,对疑有肝外转移者行骨扫描或正电子发射计算机断层显像(PET-CT)^[6,24]。此外,除AFP之外的血清标记物如AFP异质体(AFP-L3)、PIVKA-II、CTC、cfDNA、7个microRNA等也可用于HCC复发监测^[25]。

建议:(1)对于复发高风险的病人,术后2年之内每2个月复查1次超声和AFP,每3个月复查1次增强CT或MRI、胸部平片或CT平扫,2年之后时间可适当延长;对于中、低风险的病人,复查的时间间隔可适当延长(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(2)对超声、AFP或其他临床征象怀疑的复发转移者,及时行增强CT或MRI或其他相关影像学检查(证据等级:中;建议等级:强烈建议);(3)对AFP阴性者建议检测PIVKA-II等其它他标记物(证据等级:中;建议等级:一般建议)。

5 HCC肝切除的辅助治疗

5.1 新辅助治疗 肝切除术前新辅助治疗仅对判断为可切除的HCC而言,总体上缺乏明显进展。降期治疗针对不可切除HCC,尽管与新辅助治疗概念不同,本共识仍对其主要方法作简要论述。

5.1.1 经动脉化疗栓塞 经动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是研究较多的新辅助治疗措施。2000年国内一项纳入1725例病人的回顾性研究结果显示,术前半年内接受1次或多次TACE者,术后5年无复发生存(recurrence-free survival, RFS)显著优于未行此治疗者^[26]。另一项针对可切除巨大HCC(直径≥10 cm)的多中心研究结果表明,术前TACE显著延长RFS,且并不增加术后严重并发症^[27]。然而,2009年海军军医大学东方肝胆外科医院一项纳入108例直径≥5cm HCC病人的随机对照试验(RCT)显示,术前TACE组有5例(9.6%)因发生肝外转移或肝衰而失去手术机会;尽管1、3和5年RFS率高于直接手术组,但差异无统计学意义^[28]。此外,针对可切除的复发性HCC,国内一项回顾性研究结果显示,术前TACE并不能显著延长再切除术后RFS^[29]。因此,术前TACE新辅助治疗的价值和适应证仍需进一步探索。

5.1.2 经动脉放射栓塞 较早报道的经动脉放射栓塞(transcatheter arterial radioembolization, TARE)是将钇90(yttrium-90)微球作为放射治疗药物和栓塞剂,注入肝动脉后可在肿瘤局部微血管内积聚,而肝脏和其他器官接受的放射剂量极低,且由于钇90只发射β射线,因此放射防护较易实现。研究表明,该治疗可有效控制HCC进展,故已用于肝移植术前桥接治疗。一项回顾性研究共纳入31例术前TARE病人,其中25例行大范围肝切除(切除≥3个肝段),术后1年和3年OS率为96%和86%,中位RFS为34.2个月^[30]。

5.1.3 放射治疗 三维适形放射治疗可使病灶照射剂量

较高,而周围正常组织或器官照射剂量较低。2016年国内一项回顾性研究结果表明,对HCC合并PVTT者,治疗组较对照组的复发风险降低64%^[31]。此后的一项多中心RCT($n=164$)显示,对于可切除HCC合并PVTT的病人,术前放疗组的RFS率显著高于对照组^[32],表明术前辅助性放疗可能改善此类病人的肝切除预后,但目前尚缺乏针对较早期可切除HCC的相关文献报道。

5.1.4 系统治疗 以索拉非尼和仑伐替尼作为一线药物,瑞戈非尼作为二线药物的HCC分子靶向治疗已显示对晚期HCC的治疗效果。虽然纳武单抗克隆抗体(Opdivo)和帕博利珠单抗克隆抗体(Keytruda)应用于不可切除HCC,对比索拉非尼未能显著改善主要研究终点,但近期一项PD-L1抑制剂阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗克隆抗体的RCT获得阳性结果^[33],该联合治疗方案已获得FDA批准用于晚期HCC的一线治疗,用于肝切除和消融后辅助治疗的Ⅲ期试验正在进行^[34]。目前,较多有关PD-1抗体单药或联合其他治疗方法用于肝切除术后辅助治疗的研究也正在开展。此外,一项Ⅲ期研究报道,索拉非尼联合TACE可用于HCC肝移植的桥接治疗^[35]。近期已有此类治疗用于HCC术前新辅助治疗的会议报道。

5.2 降期治疗 既往HCC的降期治疗以TACE报道最多。在一项纳入831例不可切除HCC行该治疗的回顾性研究中,82例获得降期并达到可切除标准,其中43例接受肝切除,切除者术后OS明显高于降期后未切除者^[36]。此外,也有报道肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)具有降期作用。一项回顾性研究纳入103例巴塞罗那(BCLC)C期病人,接受5-氟尿嘧啶联合顺铂的HAIC化疗,其中12例(11.7%)治疗后获得降期并达到肝切除标准^[37]。TACE联合靶向或免疫检查点抑制剂的降期效果值得期待,相关研究正在进行。

有研究结果表明,TACE联合门静脉栓塞(PVE)可能达到肿瘤降期和促进剩余肝脏体积增大的双重作用,联合治疗可使剩余肝脏体积平均增加7.3%,优于单独行PVE组的5.8%($P=0.035$),且肝切除术后的RFS也显著优于后者^[38]。

TARE也显示具有肿瘤降期作用。一项研究结果报道,对349例不可切除HCC病人行TARE治疗后,32例(9%)达到明显的降期效果,其中22例行肝移植,10例接受肝切除^[39]。

联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)尽管并非直接的肿瘤降期治疗,但其可在短期内增加剩余肝脏体积,从另一个方面使部分不可切除HCC转化为可切除。国内一项研究结果显示,对45例巨大且不能根治切除HCC行ALPPS术,一期手术后肝脏体积平均增加56.8%,41例(91.1%)实现二期根治性切除^[40]。目前,已有文献报道用多种微创治疗方法行肝脏分隔和门静脉栓塞。

目前仅有两个索拉非尼治疗获得降期后切除的研究

报道,均只纳入了2例病人;尚无免疫检测点抑制剂用于降期切除报道。采用靶向药物联合免疫检测点抑制剂的相关研究正在进行之中。

建议:(1)不推荐TACE作为可切除的初发和复发性HCC的新辅助治疗(证据等级:高;建议等级:一般建议)。(2)有条件开展TARE的单位可考虑术前应用该治疗(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(3)对可切除HCC合并PVTT,可考虑行术前三维适形放射治疗(证据等级:高;建议等级:一般建议)。(4)对不可切除HCC可尝试使肿瘤降期或增加剩余肝脏体积,方法包括TACE、TARE、PVE、TACE联合PVE和ALPPS(证据等级:中;建议等级:强烈建议)。(5)鼓励开展靶向药物联合免疫检测点抑制剂,以及两种药物联合其他治疗用于HCC的新辅助或降期治疗的多中心临床研究。

5.3 术后辅助治疗 主要指HCC根治性切除术后的复发预防措施。

5.3.1 经肝动脉化疗栓塞 对术后TACE辅助治疗的研究结果尚不一致,可能与既往回顾性研究纳入病人的基线特征有选择性偏倚相关,例如观察组和对对照组的HCC发病背景和复发风险程度可能存在差异。来自东方例如我国的研究多数倾向于该辅助治疗有效,而西方的研究结果则较多倾向于无效乃至有害。两项Meta分析均显示该治疗可能对多发且直径 >5 cm或合并肉眼血管侵犯的HCC具有一定的抗复发作用。复旦大学附属中山医院一项RCT研究结果证实,该治疗可以改善直径 >5 cm、多发或伴有MVI的HBV相关HCC的术后RFS和OS。天津医科大学肿瘤医院的一项RCT研究结果报道术后辅助TACE可降低合并PVTT的HCC病人的术后复发率。

5.3.2 内照射治疗 目前常用的治疗途径包括肝动脉灌注和局部方式粒子植入。中国香港的一项RCT研究纳入43例HCC根治性切除病人,其中21例术后接受碘-131微粒肝动脉灌注,22例未行该治疗。结果显示前者的RFS和OS均显著优于后者^[41]。相似的结果见于一项澳大利亚的回顾性研究^[42],但新加坡的一项多中心RCT研究结果显示疗效尚不显著^[43]。尽管迄今两个Meta分析均认为碘-131可改善远期预后,但仍需多中心大样本RCT研究加以证实。近期国内一项多中心RCT研究纳入156例HCC组织中HAb18G/CD147抗原阳性表达、接受根治性切除者,肝动脉灌注碘-131标记的HAb18G/CD147单克隆抗体(美妥昔单抗克隆抗体)显示有效降低早期复发率,主要有效对象为有MVI、肿瘤直径 >5 cm、肿瘤分化较差和肿瘤包膜不完整的复发高危病人^[44]。此外,术中在肝切除创面植入碘-125粒子也在国内部分单位开展,一项RCT研究结果显示治疗组的RFS和OS较对照组显著延长^[45]。

5.3.3 肝动脉或门静脉灌注化疗 HAIC或门静脉灌注化疗(portal vein perfusion chemotherapy, PVC)在术后辅助治疗方面的报道较少。国内一个小样本回顾性研究结果显示,术后辅助HAIC组(5-氟尿嘧啶、奥沙利铂和丝裂霉素

联合方案)的5年RFS显著优于未化疗组^[46]。目前,尚无相关的前瞻性或RCT研究。此外,一个回顾性研究结果显示,对于合并PVTT的HCC病人,术后辅助性PVC($n=67$)较未行此治疗($n=334$)可显著延长中位TTR,PVC组的累积复发率较未行治疗组显著降低^[47]。

5.3.4 放射治疗 三维适形放射治疗可能在HCC术后抗复发中具有一定应用价值。北京大学肿瘤医院的一项研究表明,术后辅助性放疗在窄切缘(<1 cm)病人中的3年RFS率为64.2%,显著高于窄切缘未放疗组的52.2%^[48]。该中心另一项研究结果也表明,术后辅助性放疗对HCC合并MVI者的RFS显著优于TACE组以及无辅助治疗组^[49]。

5.3.5 靶向药物治疗 HCC根治性切除术后索拉非尼辅助治疗研究(STORM试验)未显示降低复发或延长生存的阳性结果^[13],但数个回顾性研究结果显示该治疗对有复发高危病理学因素病人,如有MVI或PVTT者,可能减少复发并延长生存。目前尚无仑伐替尼和瑞戈非尼的肝切除术后辅助治疗文献报道,但包括其在内的多种靶向药物,或靶向药物联合免疫检查点抑制剂的辅助治疗研究正在进行中。

5.3.6 免疫治疗 HCC术后辅助性免疫治疗已在临床应用较久,多数研究结果肯定其抗复发作用。一项纳入6个RCT研究的系统性评价和Meta分析结果显示,以细胞因子介导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)或淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine-activated killer, LAK)为方案的术后辅助性免疫治疗可降低术后复发率。一个来自韩国的RCT研究($n=230$)结果表明自体CIK免疫疗法可使根治性治疗(包括肝切除、射频消融及经皮瘤内酒精注射)术后中位RFS较对照组延长14个月^[50]。

中国大陆的一项回顾性研究结果显示,肝切除术后胸腺肽 α 辅助治疗虽未降低1年复发率,但可延长中位生存时间^[51]。另一项回顾性研究比较了肝切除术后TACE加胸腺肽 α 组、TACE组和单纯肝切除3组的预后,报道TACE加胸腺肽 α 虽不能降低术后1年复发率,但可延长TTR^[52]。

包括两个RCT研究在内的多项研究结果发现干扰素 α 可降低HCC术后复发风险。然而,另一项来自中国香港大学的RCT研究结果报道,术后辅助干扰素 α 治疗并未显著降低TNM分期I/II期HCC病人复发率^[53]。鉴于干扰素具有抑制增殖和血管生成的抗肿瘤作用以及抗病毒的双重作用,上述研究结果的差异可能与研究对象的肝炎背景不同等因素相关。

鉴于近期证实阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在晚期HCC中作用,其用于肝切除和消融后辅助治疗的III期试验正在进行^[34]。较多PD-1抑制剂单药或联合其他治疗的辅助治疗研究也正在开展。

5.3.7 系统性化疗 在较早的一项RCT研究中,治疗组在HCC根治性切除术后给予表阿霉素和TACE,但结果显示肝外转移的发生率高于对照组。一项纳入3个RCT研究的Meta分析表明,术后全身化疗可导致伴肝硬化HCC病人的

术后肝内复发和生存不良。国内一项RCT研究结果显示,术后给予4~6个周期的卡培他滨化疗,5年复发率为53.3%,而对照组为76.7%,两组差异具有统计学意义。还有两项关于术后口服氟尿嘧啶的辅助治疗RCT研究,均显示具有抗复发作用。但目前相关的RCT研究样本量均较小,文献中亦有阴性结果的报道。

5.3.8 抗病毒治疗 目前的随机或非随机对照研究及Meta分析均表明核苷类药物(NAs)对HBV相关性HCC有确切的降低术后复发作用^[54]。此外,多项RCT研究和Meta分析表明,使用干扰素也与HBV和HCV相关性HCC的术后复发率降低具有相关性,尤其是HCV相关性HCC的术后晚期复发。鉴于多数HBV相关性HCC合并肝硬化,核苷类药物具有使用方便、经济、疗效确切和副反应小的优点。干扰素对HBV相关性HCC病人的疗效尚不一致,且需皮下注射、价格较高,禁忌证和不良反应较多。

近年来HCV治疗取得了较大进展,应用直接抗病毒药物(DAAs)可使90%以上的慢性丙型肝炎病人得到治愈^[55],但也有文献报道认为DAAs增加HCV相关性HCC的术后复发风险,可能与其导致的免疫监视中断有关。

5.3.9 维生素类化合物 非环式维生素A通过抑制Ras-MAPK通路激活以及抑制类维生素A受体RXR α 磷酸化,从而可能抑制HCC复发。最早一项RCT研究($n=89$)结果报道,治疗组术后给予口服非环式维生素A辅助治疗(600 mg/d,持续给药1年),对照组无此治疗,治疗组的3年复发率显著低于对照组(27% vs. 49%)。随访5年之后也同样显示抗复发作用^[56],但该研究结果尚缺乏多中心验证。

既往有多个维生素K2及其衍生物用于HCC术后辅助治疗的研究,结果均表明具有降低复发作用。一项纳入5个RCT研究的Meta分析显示,该治疗能降低术后第2和第3年时的肿瘤累积复发率^[57],但近期一项纳入548例病人的随机、对照、双盲RCT研究结果显示辅助性维生素K2治疗对术后复发并无显著改善^[58]。

5.3.10 中药和其他辅助性治疗 中药应用于HCC治疗的多个环节,但多数方案缺乏高强度循证医学证据。近期的进展是华中科技大学同济医学院附属同济医院等单位的一项多中心、大样本RCT研究,结果显示应用槐耳颗粒治疗组与对照组2年RFS分别为62.39%和49.05% ($P<0.001$),证实槐耳颗粒辅助治疗有效降低HCC术后复发率^[59]。海军军医大学长海医院等的一项多中心RCT研究结果证实术后静脉注射华蟾素加口服解毒颗粒具有优于TACE的术后辅助治疗作用^[60]。此外,还有一些方案在探索性研究或RCT研究中显示降低复发的阳性结果,如肝素酶抑制剂PI-88、丹参酮等,但其疗效仍需更多前瞻性研究加以证实。

建议:(1)推荐TACE用于复发高危病人的术后辅助治疗,例如合并MVI、多发性肿瘤、肿瘤直径 >5 cm,尤其是两种以上因素合并存在者(证据等级:高;建议等级:强烈推荐);有条件的单位可行辅助性内照射治疗(证据等级:高;

建议等级:一般建议)。(2)推荐核苷类药物或干扰素用于HBV相关性HCC术后抗病毒治疗(证据等级:高;建议等级:强烈建议);尚不推荐DAAs用于HCV相关性HCC术后抗病毒治疗(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(3)推荐槐耳颗粒用于HCC术后辅助治疗(证据等级:高;建议等级:强烈建议)。(4)推荐放疗用于肝切缘较窄合并MVI病人的术后辅助治疗(证据等级:低;建议等级:一般建议)。(5)推荐胸腺肽 α 或过继性免疫治疗用于HCC术后辅助治疗(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(6)推荐HAIC、PVC和系统性化疗用于复发高危病人的术后辅助治疗(证据等级:低;建议等级:一般建议)。(7)尚不推荐索拉非尼和维生素类化合物用于术后辅助治疗(证据等级:高;建议等级:一般建议)。鼓励开展靶向药物、免疫检查点抑制剂、系统性化疗、HCV相关性HCC的DAAs抗病毒治疗等的辅助治疗研究。

6 HCC术后复发的治疗

6.1 局部或区域性治疗

6.1.1 再次肝切除和消融治疗 再次肝切除(再切除)与经皮消融治疗是目前对临床分期较早的复发性HCC的主要治疗手段。

文献报道再切除术后5年生存率为35.2%~72.0%^[61-62]。部分病人甚至可以从第三次或更多次肝切除中生存获益,但也有报道认为>3次的肝切除难以达到更好疗效^[63]。一般认为,再切除对多中心起源的肝内远期复发的疗效优于单中心起源、已发生转移的肝内早期复发^[64]。综合现有研究结果,提示TTR \geq 6个月的病人可考虑再切除, \geq 12个月者疗效相对理想,而 \leq 4个月者可能不适合该治疗。由于术后复发病人剩余肝体积减小,肝脏储备功能存在不同程度受损,腹腔手术区粘连较重,以及病人心理上通常对再次手术存在顾虑,因此,需谨慎评估手术适应证。国内学者新近建立了复发再切除的生存预测模型,根据模型计算可为预测生存较好者推荐该治疗^[23]。此外,手术切除对肝外孤立性的转移灶也具有良好疗效。目前,再次肝切除的主要适应证为:病人一般情况良好;肝功能一般为Child-Pugh分级A级,无或仅有轻度门静脉高压症;无心、肺、肾等重要器官的严重基础性疾病;病灶单发,或多发但 \leq 3个,直径 \leq 3 cm,技术上可切除;预计再次肝切除后剩余肝脏体积可以良好代偿肝功能;无大血管侵犯或肝外远处转移^[65]。

消融治疗技术包括经皮射频消融(percutaneous radiofrequency ablation, PRFA)、微波消融(microwave ablation, MWA)、经皮无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)、激光消融(laser ablation, LA)和冷冻消融(cryoablation, CRA)等,以前3种较为常用,以PRFA应用最多。消融治疗具有操作简便、疗效较为可靠、并发症较少、住院时间较短等优势,尤其对于分期较早的复发性HCC,PRFA可获得与再切除相当的OS和RFS^[66],文献报道5年OS率为

29.1%~80.0%。目前消融治疗的主要适应证为:一般情况良好;肝功能Child-Pugh分级A或B级;无心、肺、肾等重要脏器的严重基础性疾病;病灶单发直径 \leq 5 cm,或多发 \leq 3个,直径 \leq 3 cm;病灶不邻近肝门、下腔静脉或肝静脉根部、胃肠道、膈肌、心包、胆囊等;无腹水或腹水通过利尿剂可控制;无大血管或胆管侵犯和肝外远处转移。中山大学肿瘤中心的一项RCT研究结果显示,对于直径 \leq 5 cm的复发性HCC,TACE联合PRFA的5年OS率(46%)优于PRFA单一治疗(36%)^[67]。

《2019规范》、EASL指南和既往大量研究都指出再切除与消融治疗的适应证有所不同,但临床上有较多病人同时适合两种治疗,如何选择存在争议。迄今国内外5个回顾性研究表明两者的远期疗效相似,3个回顾性研究认为再切除优于消融,但尚无消融优于再切除的报道。海军军医大学东方肝胆外科医院的一项RCT研究结果显示,对分期在Milan标准内的复发性HCC,再切除与PRFA的远期生存差异无统计学意义,但对于复发性HCC直径>3 cm或AFP>200 μ g/L者,再切除的局部控制显著优于PRFA^[65]。

6.1.2 补救性肝移植 因供体和费用的限制,补救性肝移植尚不能作为复发性HCC的常规治疗,但其疗效已被肯定。有研究结果表明,补救性肝移植的总体预后可能优于再次肝切除,与直接肝移植(初发HCC直接选择肝移植)具有相似的安全性和远期疗效,术后并发症发生率约20%,5年OS率达到40%~80%,并有OS长达189个月的文献报道。目前,补救性肝移植的供体来源包括心脏死亡器官捐献(DCD)供肝和活体供肝,指征也有所扩大,部分超Milan标准的复发性HCC也被认为适合该治疗。《2019规范》推荐UCSF标准作为HCC肝移植指征^[4]。对于病人因肝硬化和肝功能失代偿等原因不适合其他治疗,或其他多学科治疗不能有效控制复发性HCC,补救性肝移植应当被充分考虑。

6.1.3 经动脉化疗栓塞 TACE是分期较晚的复发性HCC的最常用治疗手段之一。但对于分期较早者,3个研究结果均显示其疗效显著差于再切除或PRFA。国内一项大样本队列研究结果报道,TACE治疗后的5年OS率为27.7%,显著低于再切除(64.5%)或PRFA(37.0%)。目前TACE的主要适应证为分期相当于《2019规范》中CNLC分期的II a、II b、III a期肿瘤,肝功能Child-Pugh分级A或B级,PS评分0~2分,因各种原因不适合再切除、消融治疗、补救性肝移植的复发性HCC。

对于非根治性再切除或不完全消融的病人,或切除、消融或移植后出现多次肝内复发者,TACE对疗效有弥补作用。有研究结果报道该类病人TACE治疗后的中位生存期为9.4个月,优于未接受TACE治疗者的3个月。TACE联合靶向药物对晚期复发性HCC病人有一定的生存获益,有研究结果显示,索拉非尼联合TACE的中位OS为14个月,而单用索拉非尼为9个月^[68]。另一项回顾性研究结果显示,该联合治疗的中位OS为30.7个月,而单用TACE为

18.2个月^[69]。目前有多项TACE联合PD-1抗体的临床试验正在进行。

美国的一项前瞻性研究表明,用钇90微球的TARE治疗对复发性HCC病人较为安全,3/4级肝脏相关不良事件发生率为10%,可有效延长无进展生存时间(progression-free survival, PFS),中位PFS为11.3个月,中位OS达22.1个月^[70]。

6.1.3 放射治疗 多项研究结果表明,放射治疗可较好地控制肝内复发性HCC。有文献报道对185例不可切除的原发或复发HCC(直径≤5 cm)行立体定向放射治疗,其中111例(60%)此前接受了TACE,治疗后的1、2和3年局部控制率分别为99%、93%和91%;1、2和3年OS率分别为95%、83%和70%^[71]。Park等^[72]报道77例毗邻重要器官的不可切除复发性HCC接受低分割三维适形放疗(3D-CRT),3和5年OS率分别为52.3%和40.9%,疾病控制率分别为79.5%和72.6%。文献报道质子放疗(PBT)对不可切除的复发性HCC的5年局部控制率>80%,5年生存率50%~60%^[73]。

对复发性HCC伴门静脉或下腔静脉癌栓者,放疗可延长部分此类病人生存。Lou等^[74]报道75例合并下腔静脉及右心房癌栓病人,低分割放疗后17例(22.7%)癌栓完全消失,1、2和3年OS率分别为38.7%、13.3%和5.3%。对于复发性HCC伴肝外转移者,放疗对于改善症状、延长生存有一定作用。一项研究报道134例HCC伴肾脏转移的病人接受3D-CRT、调强放疗、SBRT等,客观缓解率为38.3%,疾病控制率为93.6%^[75]。放疗对于孤立性转移灶和淋巴结转移也具有应用价值。

建议:(1)以国家卫健委《2019规范》相关内容作为复发性HCC治疗选择的基础。(2)对同时适合肝切除和消融治疗的病人,推荐再切除用于复发性HCC直径>3 cm, AFP>200 ug/L,肝切除技术上可行,剩余肝体积足够的病人;消融治疗用于复发性HCC直径≤3 cm的病人(证据等级:高;建议等级:强烈建议)。(3)推荐消融治疗联合TACE用于复发性HCC分期相对较晚但仍直径≤5 cm的病人(证据等级:高;建议等级:强烈建议)。(4)对不适合再切除、消融等治疗,或其他治疗失败的、肿瘤分期相对较早的复发性HCC,推荐补救性肝移植(证据等级:高;建议等级:一般建议)。(5)对不适合再切除、消融治疗或补救性肝移植的复发性HCC病人,推荐TACE或TARE治疗(证据等级:中;建议等级:强烈建议)。(6)对不适合再切除和消融治疗,或TACE不能控制的复发性HCC,可考虑放射治疗(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(7)对复发性HCC伴门静脉或下腔静脉癌栓,或肝外转移者,放射治疗可缓解症状和延长生存(证据等级:中;建议等级:一般建议)。

6.2 系统性治疗

6.2.1 靶向药物和免疫检查点抑制剂治疗 两个国际多中心RCT研究结果显示,索拉非尼组较对照组有效延长晚期HCC病人的OS和TTP。近年来有研究结果表明索拉非尼对肝移植后复发的HCC有较好疗效,韩国的一项小样本

研究结果表明索拉非尼可使复发后中位OS从6.8个月延长至14.2个月^[76],另一项研究报道索拉非尼联合雷帕霉素可使中位OS达到(18.2±6.53)个月^[77]。一项多中心Ⅲ期临床研究结果表明,仑伐替尼对晚期HCC的疗效非劣于索拉非尼(中位OS为13.6 vs. 12.3个月),并具有较好的安全性和耐受性^[78],但目前尚无仑伐替尼治疗复发性HCC的报道。

对索拉非尼治疗失败的晚期HCC,二线靶向药物瑞戈非尼可提高疾病控制率,延长OS和PFS;卡博替尼可使晚期HCC病人的中位OS由8.0个月延长至10.2个月,中位PFS由1.9个月延长至5.2个月^[79]。Iavarone等^[80]报道瑞戈非尼用于索拉非尼治疗失败的肝移植术后复发病人的中位OS为12.9个月。一项比较多纳非尼与索拉非尼对晚期HCC的优效性试验取得阳性结果,并显示病人对多纳非尼具有良好的耐受性^[81],但尚无对复发性HCC的研究结果报道。

国内研究结果显示,索拉非尼与TACE联合治疗对复发性HCC的中位OS为14个月,而单用索拉非尼为9个月^[68]。另一项回顾性研究结果显示,该联合治疗的中位OS较单用TACE显著延长(30.7 vs. 18.2个月)^[69]。

研究表明,PD-1抗体与靶向药物联合治疗晚期HCC,可显著提高疾病客观缓解率,且耐受性良好。国内一项个案报道分析了纳武单抗联合靶向药物(包括索拉非尼、仑伐替尼、安罗替尼等)对术后HCC肺转移的疗效,PFS为18个月,OS为20个月^[82],但相关证据尚有待积累。此外,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗克隆抗体对复发性HCC的治疗作用尚待观察。

6.2.2 系统性化疗 既往研究认为,系统性化疗并不能改善不可切除的复发性HCC的预后,但一项纳入17例肝移植术后复发病人的研究结果表明,卡培他滨与支持治疗相比较可显著延长复发后的中位OS(22 vs. 7个月),达到与索拉非尼相似的生存获益^[83]。

FOLFOX4方案已用于治疗不适合切除或局部治疗的晚期HCC^[4]。一项多中心RCT研究结果证实,与阿霉素相比较,FOLFOX4方案可延长晚期HCC病人的中位OS(6.40 vs. 4.97个月)和PFS(2.93 vs. 1.77个月)。但系统性化疗对复发性HCC的疗效尚需积累更多证据。一项小样本回顾性研究结果显示,肝移植术后复发接受系统化疗后中位OS为16.6周,TTP为7周,未体现明显的客观缓解率。一项关于奥沙利铂治疗不可切除的复发性HCC的多中心Ⅱ期试验显示,47%的病人可临床获益,中位OS为6个月,中位PFS为2个月,主要获益表现为肿瘤短期无进展而非肿瘤体积缩小,但其中22%的病人因不良反应而退出研究。

此外,国内一项多中心研究结果表明使用亚硝酸注射液的系统性治疗对改善中晚期HCC病人的生存质量,减轻疼痛和延长生存具有积极作用,该治疗被中国临床肿瘤学会(CSCO)的肝癌诊治指南作为中晚期HCC药物治疗的二级推荐,然而也提出应注意监测和防止肝肾毒性。但亚硝酸对复发性HCC的治疗作用尚待进一步证实。

6.2.3 中药和姑息性治疗 目前,中药制剂如槐耳颗粒、华蟾素、丹参酮等已用于HCC术后辅助治疗,但对于复发性HCC的疗效尚需更多证据支持。此外,有研究结果表明抗病毒药物和免疫调节剂(胸腺肽、干扰素等)治疗可改善复发性HCC的预后。保肝药物(如异甘草酸镁注射液、复方甘草酸苷、双环醇、还原型谷胱甘肽、熊去氧胆酸等)对于改善肝功能、降低并发症发生率、提高治疗安全性等有一定作用^[4],但复发性HCC病人能否从中获益尚未见明确报道。

建议:(1)索拉非尼和仑伐替尼用于分期较晚的复发性HCC;对于一线靶向药物治疗后疾病进展者,推荐瑞戈非尼治疗(证据等级:高;建议等级:强烈建议)。(2)对全身情况和肝功能较好的病人,推荐靶向药物与TACE等的联合治疗(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(3)对全身情况和肝功能较好的病人,系统性化疗如使用FOLFOX4方案对部分晚期复发性HCC具有较好疗效(证据等级:中;建议等级:一般建议)。(4)抗病毒药物、中药制剂、免疫调节剂等治疗可改善预后(证据等级:低;建议等级:一般建议)。目前的相关证据较多来自于初发性HCC,多种治疗对复发性HCC的有效性证据尚不充分。鼓励对复发性HCC进行靶向药物、免疫检查点抑制剂、系统性化疗、中药制剂和其它治疗联合的多中心、大样本研究。

尽管既往对HCC术后复发进行了大量研究,但复发防治仍是严重影响HCC外科疗效的首要因素。科学选择外科治疗对象和手术时机、优化外科手术技术可从源头上减少复发风险,区别复发的单中心和多中心起源,个体化设计抗复发措施,多种措施科学合理的合并应用,积极保护肝脏储备功能,以及研发新的抗复发技术和药物,可能促进HCC复发预防的进步。

术后监测和复发早诊早治仍是延长生存的关键。根据个体复发风险设计更为合理、有效和经济的术后随访计划,提高病人对术后长期随访的依从性,研发更具敏感性和特异性风险评估和早期诊断标记物,可望进一步提高早期诊断水平。

以再切除、消融和TACE为代表的复发性HCC治疗尚难以取得更为满意的疗效。在多学科治疗为原则的复发性HCC治疗中,更应重视靶向药物和免疫治疗的作用,开展更多相关的高质量临床研究可望提供新的治疗方案。

开展更多的HCC复发机制研究,在各种组学研究的基础上建立个体化的复发防治,将是今后本领域的主要研究方向。

参与本共识讨论和修改的专家名单(依姓氏汉语拼音为序):

蔡建强,陈倩,陈规划,陈敏山,陈孝平,李智宇,刘景丰,刘玉村,陆荫英,钱国军,全志伟,沈锋,王健东,王捷,王葵,王鲁,王文涛,王征,夏勇,肖永胜,谢晓燕,徐泱,严律南,于晓玲,

杨田,张必翔,张德智,张琪,张伟,张万广,周俭

执笔者:夏勇,杨田,王葵

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [3] Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 394-399.
- [4] 中华人民共和国卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J].中国实用外科杂志,2020,40(2):121-138.
- [5] European association for the study of the liver, European organisation for research and treatment of cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 908-943.
- [6] European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236.
- [7] Yoh T, Seo S, Taura K, et al. Surgery for recurrent hepatocellular carcinoma: achieving long-term survival[J]. Ann Surg, 2019 Apr 30. doi:10.1097/SLA.000000000000358.
- [8] Byeon J, Cho EH, Kim SB, et al. Extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection[J]. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2012, 16(3): 93-97.
- [9] Calderaro J, Petitprez F, Becht E, et al. Intra-tumoral tertiary lymphoid structures are associated with a low risk of early recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 58-65.
- [10] Xu XF, Xing H, Han J, et al. Risk factors, patterns, and outcomes of late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter study from China[J]. JAMA Surg, 2019, 154(3): 209-217.
- [11] Cho JY, Han HS, Choi Y, et al. Association of remnant liver ischemia with early recurrence and poor survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma[J]. JAMA Surg, 2017, 152(4): 386-392.
- [12] Jung SM, Kim JM, Choi GS, et al. Characteristics of early recurrence after curative liver resection for solitary hepatocellular carcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2019, 23(2): 304-311.
- [13] 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.

- [14] Sun YF, Xu Y, Yang XR, et al. Circulating stem cell-like epithelial cell adhesion molecule-positive tumor cells indicate poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1458-1468.
- [15] Kim WJ, Lim TW, Park PJ, et al. Prognostic markers affecting the early recurrence of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis after curative resection[J]. *Int J Biol Markers*, 2019, 34(2): 123-131.
- [16] Marasco G, Colecchia A, Colli A, et al. Role of liver and spleen stiffness in predicting the recurrence of hepatocellular carcinoma after resection[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 440-448.
- [17] Du ZG, Wei YG, Chen KF, et al. Risk factors associated with early and late recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: a single institution's experience with 398 consecutive patients[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13(2): 153-161.
- [18] Li Z, Lei Z, Xia Y, et al. Association of preoperative antiviral treatment with incidences of microvascular invasion and early tumor recurrence in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(10): e182721.
- [19] Hao S, Chen S, Tu C, et al. Anterior approach to improve the prognosis in HCC patients via decreasing dissemination of Ep-CAM(+) circulating tumor cells[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(7): 1112-1120.
- [20] Lazzara C, Navarra G, Lazzara S, et al. Does the margin width influence recurrence rate in liver surgery for hepatocellular carcinoma smaller than 5 cm? [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(3): 523-529.
- [21] Han J, Li ZL, Xing H, et al. The impact of resection margin and microvascular invasion on long-term prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional study[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(8): 962-971.
- [22] Yang P, Si A, Yang J, et al. A wide-margin liver resection improves long-term outcomes for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion [J]. *Surgery*, 2019, 165(4): 721-730.
- [23] Zou Q, Li J, Wu D, et al. Nomograms for pre-operative and post-operative prediction of long-term survival of patients who underwent repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(8): 2618-2626.
- [24] Liu G, Wang K, Li J, et al. Changes in serum alpha fetoprotein in patients with recurrent hepatocellular carcinoma following hepatectomy [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(9): 1405-1411.
- [25] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36): 4781-4788.
- [26] Zhang Z, Liu Q, He J, et al. The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 89(12): 2606-2612.
- [27] Li C, Wang MD, Lu L, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for surgical resection of huge hepatocellular carcinoma (≥ 10 cm): a multicenter propensity matching analysis[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(6): 736-747.
- [28] Zhou WP, Lai EC, Li AJ, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(2): 195-202.
- [29] Tao Q, He W, Li B, et al. Resection versus resection with preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma recurrence [J]. *J Cancer*, 2018, 9(16): 2778-2785.
- [30] Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, et al. Outcomes of surgical resection after radioembolization for hepatocellular carcinoma [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29(11): 1502-1510.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905.
- [34] Hack SP, Spahn J, Chen M, et al. IMbrave 050: a phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation [J]. *Future Oncol*, 2020, 16(15): 975-989.
- [35] Hoffmann K, Glimm H, Radeleff B, et al. Prospective, randomized, double-blind, multi-center, Phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation - HeiLivCa [ISRCTN24081794][J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 349.
- [36] Zhang Y, Huang G, Wang Y, et al. Is salvage liver resection necessary for initially unresectable hepatocellular carcinoma patients downstaged by transarterial chemoembolization? Ten years of experience [J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1442-1449.
- [37] Lee BH, Lee DS, Cho CW, et al. Role and limitation of neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma patients with Child-Pugh class A [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 143.
- [38] Yoo H, Kim JH, Ko GY, et al. Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization versus portal vein embolization only before major hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(5): 1251-1257.
- [39] Labgaa I, Tabrizian P, Titano J, et al. Feasibility and safety of

- liver transplantation or resection after transarterial radioembolization with Yttrium-90 for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(11): 1497-1504.
- [40] Wang Z, Peng Y, Hu J, 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.
- [41] Lau WY, Lai EC, Leung TW, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival[J]. *Ann Surg*, 2008, 247(1): 43-48.
- [42] Ng KM, Niu R, Yan TD, et al. Adjuvant lipiodol I-131 after curative resection/ablation of hepatocellular carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2008, 10(6): 388-395.
- [43] Chung AY, Ooi LL, Machin D, et al. Adjuvant hepatic intra-arterial iodine-131-lipiodol following curative resection of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. *World J Surg*, 2013, 37(6): 1356-1361.
- [44] Li J, Xing J, Yang Y, et al. Adjuvant (131)I-metuximab for hepatocellular carcinoma after liver resection: a randomised, controlled, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(6):548-560.
- [45] Chen K, Xia Y, Wang H, et al. Adjuvant iodine-125 brachytherapy for hepatocellular carcinoma after complete hepatectomy: a randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57397.
- [46] Feng M, Tang C, Feng W, et al. Hepatic artery-infusion chemotherapy improved survival of hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy[J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 3001-3005.
- [47] Gao Y, Wang PX, Cheng JW, et al. Chemotherapeutic perfusion of portal vein after tumor thrombectomy and hepatectomy benefits patients with advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score-matched survival analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(16): 6933-6944.
- [48] Wang WH, Wang Z, Wu JX, et al. Survival benefit with IMRT following narrow-margin hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma close to major vessels[J]. *Liver Int*, 2015, 35(12): 2603-2610.
- [49] Wang L, Wang W, Yao X, et al. Postoperative adjuvant radiotherapy is associated with improved survival in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79971-79981.
- [50] Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1383-1391.
- [51] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 等. 胸腺肽 α -1 对原发性肝癌术后复发的影响[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2004, 10(9):19-20.
- [52] Shu-qun C, Meng-chao W, Han C, et al. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization and thymosin alpha1 in postoperative treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Oncol*, 2004, 26(5): 305-309.
- [53] Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(6): 831-842.
- [54] Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(10): 1104-1112.
- [55] Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(21): 1973-1982.
- [56] Takai K, Okuno M, Yasuda I, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. Updated analysis of the long-term follow-up data[J]. *Intervirology*, 2005, 48(1): 39-45.
- [57] Riaz IB, Riaz H, Riaz T, et al. Role of vitamin K2 in preventing the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12: 170.
- [58] Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2011, 54(2): 532-540.
- [59] Chen Q, Shu C, Laurence AD, 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.
- [60] Zhai XF, Liu XL, 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.
- [61] Chan AC, Poon RT, Cheung TT, et al. Survival analysis of resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Surg*, 2012, 36(1): 151-156.
- [62] Ho CM, Lee PH, Shau WY, et al. Survival in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after primary hepatectomy: comparative effectiveness of treatment modalities[J]. *Surgery*, 2012, 151(5): 700-709.
- [63] Wu CC, Cheng SB, Yeh DC, et al. Second and third hepatectomies for recurrent hepatocellular carcinoma are justified[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(9): 1049-1057.
- [64] Zhang X, Li C, Wen T, et al. Appropriate treatment strategies for intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma initially within the Milan criteria: according to the recurrence pattern[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(8): 933-940.
- [65] Xia Y, Li J, Liu G, et al. Long-term effects of repeat hepatectomy vs percutaneous radiofrequency ablation among patients with recurrent hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(2):255-263.

- [66] Chen R, Gan Y, Ge N, et al. Transarterial chemoembolization versus radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after resection within Barcelona clinic liver cancer stage 0/A: a retrospective comparative study [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(12): 1829–1836.
- [67] Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial [J]. *Radiology*, 2012, 262(2): 689–700.
- [68] Peng Z, Chen S, Wei M, et al. Advanced recurrent hepatocellular carcinoma: treatment with sorafenib alone or in combination with transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation [J]. *Radiology*, 2018, 287(2): 705–714.
- [69] Wan X, Zhai X, Yan Z, et al. Retrospective analysis of transarterial chemoembolization and sorafenib in Chinese patients with unresectable and recurrent hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 83806–83816.
- [70] Ali R, Riaz A, Gabr A, et al. Clinical outcomes of Y90 radioembolization for recurrent hepatocellular carcinoma following curative resection [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(13): 2195–2202.
- [71] Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients [J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(3): 399–404.
- [72] Park J, Jung J, Kim D, et al. Long-term outcomes of the 2-week schedule of hypofractionated radiotherapy for recurrent hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1040.
- [73] Kim TH, Park JW, Kim BH, et al. Optimal time of tumour response evaluation and effectiveness of hypofractionated proton beam therapy for inoperable or recurrent hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(3): 4034–4043.
- [74] Lou J, Li Y, Liang K, et al. Hypofractionated radiotherapy as a salvage treatment for recurrent hepatocellular carcinoma with inferior vena cava/right atrium tumor thrombus: a multi-center analysis [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 668.
- [75] Jung J, Yoon SM, Park HC, et al. Radiotherapy for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma: a multi-institutional retrospective study (KROG 13–05) [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152642.
- [76] Kang SH, Cho H, Cho EJ, et al. Efficacy of sorafenib for the treatment of post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence [J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(45): e283.
- [77] de'Angelis N, Landi F, Carra MC, et al. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a systematic review [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(39): 11185–11198.
- [78] Kudo M, Finn RS, Qin S, 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.
- [79] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 54–63.
- [80] Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(11): 3176–3184.
- [81] Liu J, Li X, Zhang H, et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of donafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma: report from a phase 1b trial [J]. *Pharmazie*, 2019, 74(11): 688–693.
- [82] Zhuang L, Mou HB, Yu LF, et al. Immune checkpoint inhibitor for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2020, 19(1): 91–93.
- [83] Ravaioli M, Cucchetti A, Pinna AD, et al. The role of metronomic capecitabine for treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11305.

(2020-12-09收稿)

《中国实用外科杂志》关于作者署名和工作单位的要求

文章均应有作者署名。作者姓名置于题名下方,多位作者署名之间以逗号“,”隔开。

每篇文章署名作者超过2位以上及集体作者署名时,均请标明通信作者(corresponding author),并在论文首页脚注通信作者姓名及E-mail。

作者工作单位应注明全称(到科室),包括省、自治区、城市名和邮政编码。按作者姓名的排序依次将其工作单位著录于文章首页的地脚,不同单位之间用分号“;”隔开。在作者姓名右上角加注不同的阿拉伯数字序号,在地脚依序号分述其工作单位名称。