

《肝癌术后辅助治疗中国专家共识(2023版)》解读

杜成旭,李冬瑞,吕海涛,王文斌*

(河北医科大学第二医院肝胆胰腺外科,河北 石家庄 050000)

[摘要] 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)术后复发影响患者术后长期生存,肝癌术后辅助治疗应该有相对的标准,但是缺乏高级别循证医学证据。针对目前尚无公认有效预防 HCC 术后复发转移辅助治疗方案这一情况,2023 年我国相关领域专家经过反复讨论修订,形成了《肝癌术后辅助治疗中国专家共识(2023 版)》(下文简称共识),旨在进一步在国内强化推广肝癌术后的新兴辅助治疗方法,推进我国肝癌前沿临床治疗研究的发展的同时,提高 HCC 患者术后生存获益。现对共识进行总结梳理分析,并结合其他最新的肝癌诊疗指南、专家共识及国内外相关研究,对共识的关键内容进行解读,为临床医师规范开展肝癌术后辅助治疗提供帮助,希望国内肝癌前沿临床研究的星星之火,可以起到世界燎原之势。

[关键词] 肝肿瘤;肝切除术;辅助治疗;专家共识

[中图分类号] R735.7

[文献标志码] A

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.09.001

[文章编号] 1007-3205(2024)09-0993-05

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),以下简称肝癌术后 5 年肿瘤复发率可高达 70%^[1]。肝癌术后复发包括早期复发(术后 2 年内复发)和晚期复发(术后 2 年及之后复发)^[2-3],其中早期复发危险因素包括肿瘤多发、肿瘤长径>5 cm、肿瘤分化差(Edmondson III~IV 级)、微血管或大血管侵犯、淋巴结转移、切缘≤1 cm、肿瘤标志物[甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)和(或)异常凝血酶原(des-gamma-carboxy prothrombin, DCP)]持续异常,晚期复发危险因素包括慢性病毒性肝炎活动期、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性、肝硬化程度等。术后肝癌术后辅助治疗旨在通过降低肿瘤的复发和(或)转移,延长患者的总生存时间^[4],以达到长期无瘤生存的目的。但目前尚无公认有效预防肝癌复发转移的辅助治疗方案,肝癌的治疗从手术到化疗,再到靶向治疗、免疫治疗,由单药治疗到联合治疗,必然是一个逐渐发展的过程,肝胆外科医师面对目前如雨后春笋般兴起的前沿治疗方案,亟需权威统一的肝癌术后临床诊疗路径的指导,以期在缺乏高级别循证医学证据的时期内,理智妥善又兼顾冲击前沿挑战地为国内肝癌患者提高生存获益,给肝

癌患者带来一片光明的前景。肝癌术后辅助治疗中国专家共识协作组,联合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、中华医学会肿瘤学分会肝癌学组,发布了《肝癌术后辅助治疗中国专家共识(2023 版)》(以下简称共识),主要针对的患者人群为术前未接受过新辅助或转化治疗的肝癌根治性手术切除患者。该共识为临床医师开展术后辅助治疗提供重要参考,现对共识进行学习解读,旨在对广大肝胆外科医师有所帮助,抛砖引玉,进一步在国内强化推广肝癌术后的新兴辅助治疗方法,推进我国肝癌前沿临床治疗研究的发展。

1 肝癌术后辅助治疗适用人群

共识建议综合考虑早期和晚期术后复发的危险因素而选择适合启用辅助治疗的患者。复发风险为低危的患者,是指通常不合并复发危险因素,例如单个肿瘤长径≤5 cm 且无微血管侵犯的肝癌患者^[5]。对于低危患者,可采取常规随访评估的策略,术后每 3 个月定期随访肝肾功能、肿瘤标志物(AFP 和/或 DCP)和影像学检查(超声与增强 CT 或 MRI),有条件的医学中心也可行 microRNA7、循环肿瘤细胞(circular tumor cell, CTC)检测。对于术后存在肿瘤早期复发危险因素的患者,术后应根据情况酌情接受辅助治疗。对于具有合并≥1 项早期和/或晚期复发危险因素的中高危肝癌术后患者,且肝功能恢复良好,共识建议尽快进行术后辅助治疗。笔者认为,对于低危患者术后常规定期随访非常重要,可

[收稿日期]2023-10-26

[基金项目]河北省医学科学研究课题(20240031);河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2023073)

[作者简介]杜成旭(1987-),男,河北石家庄人,河北医科大学第二医院医师,医学博士,从事肝胆外科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:wwb2981@163.com

避免因未及时发现低危患者出现高危因素而导致贻误治疗时机。

2 肝癌术后辅助治疗启用时机、持续时间和随访评估

肝癌术后辅助治疗启用时机、持续时间及随访评估是治疗的重要环节,肝胆外科医生须予以足够的重视。肝癌根治性切除术后,对于伴有病毒性肝炎的患者应继续抗病毒治疗。肝癌术后1~2个月复查肝肾功能、肿瘤标志物(AFP和/或DCP)和影像学检查(超声与增强CT或MRI)。复查发现肿瘤病灶,则应开始给予抗肿瘤治疗。复查未发现肿瘤病灶,对于不合并复发危险因素的低危患者可以继续每3个月复查随访(随访内容同前);对于合并≥1项复发危险因素的中高危患者则应给予辅助治疗,疗程通常治疗时间≤12个月,并保持每3个月复查随访(随访内容同前)。

3 肝癌术后辅助治疗方法

肝癌术后辅助治疗的方法包括系统抗肿瘤治疗、局部治疗、抗病毒治疗。其中,系统抗肿瘤治疗包括靶向药物和免疫检查点抑制剂、现代中药制剂、免疫调节剂,局部治疗方法包括肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、放疗、肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)。抗病毒治疗对于HBV相关肝癌患者术后有积极的作用,对HCV相关的肝癌患者术后预防复发的疗效仍需高级别循证医学证据证实。下面将对其重点进行分述解读。

3.1 靶向药物和免疫检查点抑制剂 我国的《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》中指出,系统抗肿瘤治疗可直接用于肝癌CNLC II b、III a、III b期的治疗,其中靶向药物和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)一线治疗包括多纳非尼、仑伐替尼、索拉非尼、阿替利珠单抗+贝伐单抗、信迪利单抗+贝伐单抗类似物,二线治疗包括瑞戈非尼、阿帕替尼、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗+卡瑞利珠单抗[6]。2022年系统抗肿瘤治疗取得了诸多进展,一线治疗有多项2期和3期研究进行,HIMALAYA研究、AHT-210-III-310研究、RATIONALE-301研究带来阳性结果,拓宽一线治疗格局,未来可期。二线治疗的3期研究中,KEYNOTE-394和KEYNOTE-240肯定了帕博利珠单抗的二线治疗的获益,另有多项研究探索免疫联合方案作为二线治疗的潜

力[7]。系统抗肿瘤治疗中使用的靶向药物和免疫检查点抑制剂会引起较重的不良反应,因此在启动系统抗肿瘤治疗前,共识建议对患者开展临床检查并进行基线情况的评估,治疗期间,定期监测不良反应。其中,基线情况评估内容包括一般情况、血液学检查(血常规、血糖、血脂、凝血功能、肿瘤标志物、病毒学检查)、皮肤黏膜、甲状腺、肾上腺及垂体功能、胸部影像学检查及肺功能、心肌酶谱、心电图、超声心动图、利钠肽以及类风湿性、自身免疫性疾病检测。对于合并肝硬化门静脉高压症的肝癌患者,需要在用药前后及时、定期评估消化道出血风险,并密切监测血常规等指标变化。

治疗肝癌的靶向药物包括索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼、阿帕替尼,这些药物均有相关临床研究证实其肝癌术后抗肿瘤治疗功效。2007年,索拉非尼成为肝癌首个获批的一线治疗靶向药物,2018年之后,更多靶向酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKIs)药物如仑伐替尼、多纳非尼等陆续上市[8]。对于肝癌术后应用药物已得出积极结果的临床研究包括索拉非尼应用于肝癌术后复发高危患者,阿帕替尼用于合并门静脉癌栓的肝癌根治性切除术后辅助治疗,仑伐替尼用于中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC) II b期和/或III a期肝癌术后患者。另外,由于目前仑伐替尼与其他TKIs相比有较好的客观缓解率及无进展生存率,对于使肝癌肿瘤缩小至能够手术治疗这一治疗目标,仑伐替尼是非常有前景的选择,但仍需要等待更多临床试验的数据成熟。靶向单药治疗肝癌常见的不良反应包括手足皮肤反应、高血压、腹泻、蛋白尿、肝功能异常、血小板计数(platelet count, PLT)减少、食欲不振、乏力、皮疹、甲状腺功能减退等[9-11]。

对于目前肝癌的系统抗肿瘤治疗,基于ICIs的联合治疗是不可切除肝癌最常用和最主要的治疗手段[6]。2023年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会展示了许多肝癌免疫治疗研究。治疗肝癌的免疫检查点抑制剂包括纳武利尤单抗、特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗、阿替利珠单抗、贝伐单抗、度伐利尤单抗、帕博利珠单抗。对于肝癌术后相关已得出积极结果的临床研究包括纳武利尤单抗用于肝癌术后复发中高危患者,多纳非尼联合特瑞普利单抗用于CNLC I~II期肝癌术后复发高危患者,卡瑞利珠联合阿帕替尼用于CNLC I~II期肝癌术后患者,阿替利珠单抗联合贝伐单抗用于肝癌术后复发高危患者。另外,目前仍在进行的临床研究包括特瑞普利单抗用

于肝癌术后复发高危患者,度伐利尤单抗联合贝伐珠单抗用于肝癌术后复发高危患者,帕博利珠单抗用于肝癌术后患者。通过以上临床研究可以看出,无论是ICIs单药治疗、组合治疗,还是与TKI组合治疗,患者的治疗效果应答较好,并可以看到主要的病理学应答,治疗后更容易获得手术机会,可能对改善患者的远期预后意义重大。免疫检查点抑制剂的常见不良反应包括皮肤毒性、内分泌毒性、肝毒性、肺毒性、消化道毒性、输液反应、骨关节与肌毒性等,尤其需要重视一些致死性毒性^[12],如免疫性肺炎、肝炎、心肌炎、肠炎等。靶免联合使用时,不良反应发生率可能上升。PD-1和PD-L1抑制剂联合血管内皮生长因子单抗(贝伐珠单抗或其生物类似物)时需警惕出血、穿孔及血栓栓塞等事件的发生^[13-14]。靶向药物和ICIs是目前临床上最常用于肝癌的系统抗肿瘤治疗药物,虽然目前的研究均不是大规模的临床研究,但这些早期研究对临床医生仍旧意义重大,这些研究数据提示,靶向药物与免疫疗法的联合将可能为更多的肝癌患者提供临床获益。随着该类新药的不断研发出现,肝胆外科医生应掌握其的用药前评估方法、药物使用及不良反应应对方法。笔者建议肝胆外科医生在提高手术技术的同时,应加强对肝癌各类辅助治疗相关指南共识的学习^[8,15-17],也可依靠MDT团队,提高规范、安全用药的能力。对于临床中遇到的靶免联合治疗失败的患者,先应认真分析治疗失败的原因,考虑因素包括耐药问题、抗血管生成问题、患者病情进展问题等,通过多学科联合分析决定下一步治疗方案,如改变或增加一个靶向治疗药物、药物穿插使用等,使外科肝癌患者从中得到最大获益。

3.2 现代中药制剂及免疫调节剂 共识指出,现代中药制剂槐耳颗粒有助于抑制肝癌复发,延长患者生存时间,可用于肝癌术后患者。可用于肝癌术后辅助治疗的免疫调节剂为 α -干扰素,目前现有的RCT研究结果显示,对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)及丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)相关肝癌患者术后使用 α -干扰素有助于抑制肝癌复发,延长患者生存时间。

3.3 局部治疗 共识推荐肝癌术后辅助治疗的局部治疗包括TACE、放射治疗及HAIC,其中TACE可直接用于CNLC Ib、IIa、IIb、IIIa及IIIb期的治疗,放疗可直接用于CNLC IIIa、IIIb期的治疗^[6]。

通常建议肝癌术后行1~2个疗程辅助性TACE^[5,18]。具体方案为:肝癌术后1个月左右首次行肝动脉造影,若未发现复发灶,先行灌注化疗,

再酌情注入2~5 mL碘化油栓塞,并与4~6周后复查血清学检查指标和增强CT或MRI,若无复发灶,则由医师根据患者的一般情况和检查结果评估是否行第2次TACE^[5,18-19]。TACE常见不良反应包括发热、呕吐、肝功能不全、肝内胆管损伤和骨髓抑制,严重程度较轻。

已有的肝癌术后治疗局部放射治疗临床研究^[20-28]结果显示,对于窄切缘(术后病理学检查结果显示手术切缘距肿瘤 ≤ 1 cm)、合并微血管侵犯、合并门静脉癌栓的肝癌术后患者,手术联合术后放疗相比于单纯手术可显著降低复发率,提高患者生存期。共识推荐术后放疗技术采用常规调强放射治疗或容积旋转调强放射治疗,分割模式推荐采用常规分割放疗。肝癌术后放疗的靶区范围,对于无淋巴结转移的患者不需要行淋巴结引流区的预防照射,局部靶区建议包括切缘瘤床范围的1.0~1.5 cm肝实质,对于取栓术后的患者要包括全部原瘤栓侵犯的血管并外扩1.0 cm,处方剂量建议根据周围正常器官的限量给予50~60 Gy/25~30 f。由于放射治疗专业性较强,肝癌术后患者若拟行放疗,笔者建议应依靠MDT团队制定方案,保证患者从中得到最大获益。

中国学者创新性地将以奥沙利铂为基础的FOLFOX方案应用于HAIC,显著提高了肿瘤反应率,受到国际越来越多的关注^[29]。《肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021版)》中指出,目前国内的主流HAIC化疗方案具体为奥沙利铂85 mg/m²或130 mg/m²动脉滴注2~3 h、亚叶酸钙400 mg/m²或左亚叶酸钙200 mg/m²动脉滴注1~2 h、5-氟尿嘧啶400 mg/m²动脉灌注后再以2 400 mg/m²持续动脉灌注23 h或46 h,每3周重复。关于肝癌术后应用HAIC的已有临床研究^[30-31]表明,HAIC治疗应用于合并微血管侵犯的肝癌术后患者,可改善患者无复发生存期。对于合并微血管侵犯的患者,共识推荐采用FOLFOX方案的HAIC治疗改善患者的无复发生存期。用于肝癌术后HAIC的FOLFOX方案具体推荐使用药物方法共识未明确说明,近几年来我国学者采用mFOLFOX方案可以使HAIC疗效得以提高,对于外科术后存在高危复发因素的肝癌患者疗效优于索拉非尼^[32-34]。

4 肝癌肝移植术后辅助治疗手段

在合理选择免疫抑制剂方案方面,根据已有的相关临床研究,共识推荐肝癌肝移植术后采用早期

撤除激素或使用无激素免疫抑制方案、早期降低钙调磷酸酶抑制剂的用量、使用 mTOR 抑制剂为主的方案等,有助于减少肝癌移植术后肿瘤复发率,延长患者生存时间。在抗病毒治疗方面,共识推荐 HBV 相关肝癌肝移植术后患者使用恩替卡韦、替诺福韦等核苷类似物联合乙型肝炎免疫球蛋白,以预防乙肝复发。对于 HCV 相关肝癌肝移植术后,有研究提出仅在病理学明确 HCV 复发后才可行抗 HCV 治疗^[35]。系统抗肿瘤药物方面循证医学证据较少。

5 结 语

随着医学科技的发展,对于肝癌的治疗临床医师有了更多的选择。一名成熟的肝脏外科医师,掌握手术技术的同时,也需要掌握如何对肝癌术后患者进行辅助治疗。近年来,肝癌的系统治疗取得突破性进展,单独或多种治疗手段联合用于肝癌术后辅助治疗的临床研究正在纷纷开展中。现也仍然看到肝癌患者生存时间有限,治疗不良反应严重,癌细胞免疫逃逸的情况。在我国,肝癌治疗方面还有很多没有满足的临床需求,如晚期肝癌系统治疗进展后的处理方法、肝癌术后患者在术后辅助治疗中的获益情况、靶免联合治疗的受益人群、如何防止免疫逃逸、如何寻找优势患者的方法等,这些临床需求的解决需要每一位参与治疗的医生与患者的努力。随着更多研究结果的公布,《肝癌术后辅助治疗中国专家共识》将会进一步完善,相信此共识会为我国肝癌患者带来更好的临床治疗效果,并实现在国内强化推广肝癌术后的新兴辅助治疗方法的同时,推进我国肝癌前沿临床治疗研究的发展,提高 HCC 患者术后生存获益,助力国内肝癌前沿临床研究的星星之火,起到世界燎原之势。

【参考文献】

- [1] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019,380(15):1450-1462.
- [2] Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications[J]. Ann Surg, 2006, 243(2):229-235.
- [3] Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2009, 51(5):890-897.
- [4] Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials[J]. Lancet Oncol, 2002, 3(10):593-603.
- [5] Wang Z, Ren Z, Chen Y, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(9):2074-2081.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J].中华肝脏病杂志, 2022, 30(4): 367-388.
- [7] Rimassa L, Finn RS, Sangro B. Combination immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2023, 79(2):506-515.
- [8] 国际肝胆胰协会中国分会,中华医学会外科学分会肝脏外科学组,中国临床肿瘤学会(CSCO)肝癌专家委员会.肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识(2023 版)[J].中华消化外科杂志, 2023, 22(3):293-315.
- [9] 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.
- [10] Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389(10064):56-66.
- [11] 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.
- [12] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [13] 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.
- [14] Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7):977-990.
- [15] 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤分会,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院消化道肿瘤多学科协作组.肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识[J/CD].肝癌电子杂志, 2022, 9(1):23-28.
- [16] 施国明,黄晓勇,任正刚,等.肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识(2021 版)[J].中华消化外科杂志, 2021, 20(12):1241-1258.
- [17] 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院消化道肿瘤多学科协作组,中国医师协会肝癌专业委员会.肝癌转化治疗中肝功能全程管理中国专家共识(2022 版)[J/CD].肝癌电子杂志, 2023, 10(1):1-9.
- [18] Wei W, Jian PE, Li SH, 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(Lond),2018,38(1):61.
- [19] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会.中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021 年版)[J].中华医学杂志,2021,101(24):1848-1862.
- [20] 杨咏强,陈伟,田野.原发性肝癌手术联合放疗的近期研究进展[J].中华放射肿瘤学杂志,2021,30(7):744-747.
- [21] Wang L, Qiu L, Ke Q, et al. Systematic review of adjuvant external beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma following radical hepatectomy [J]. Radiother Oncol, 2022, 175:101-111.
- [22] Chen B, Wu JX, Cheng SH, et al. Phase 2 study of adjuvant radiotherapy following narrow-margin hepatectomy in patients with HCC [J]. Hepatology, 2021, 74(5):2595-2604.
- [23] Gou XX, Shi HY, Li C, et al. Association of adjuvant radiation therapy with long-term overall and recurrence-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a multicenter propensity-matched study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2022, 114(2):238-249.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Wang L, Wang W, Rong W, et al. Postoperative adjuvant treatment strategy for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a non-randomized interventional clinical study [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):614.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021 版) [J].中华消化外科杂志, 2021, 20(7):754-759.
- [30] Ke Q, Wang L, Wu W, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant hepatic artery infusion chemotherapy versus surgical resection alone for hepatocellular carcinoma [J]. Front Oncol, 2021, 11:720079.
- [31] Li SH, 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.
- [32] He M, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7):953-960.
- [33] Lyu N, Kong Y, Mu L, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2018, 69(1):60-69.
- [34] Lyu N, Lin Y, Kong Y, et al. FOXAI: a phase II trial evaluating the efficacy and safety of hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Gut, 2018, 67(2):395-396.
- [35] Watt K, Veldt B, Charlton M. A practical guide to the management of HCV infection following liver transplantation [J]. Am J Transplant, 2009, 9(8):1707-1713.

(本文编辑:何祯)