

肝细胞癌以手术为基础的综合治疗——《原发性肝癌诊疗指南(2024 版)》解读

文天夫, 李川, 张晓赞, 彭伟, 沈俊颐

四川大学华西医院普通外科肝脏外科病房, 四川 成都 610041

【摘要】 针对肝细胞癌初诊时 64% 为中晚期、切除后 5 年复发率高达 70% 的两大突出问题,《原发性肝癌诊疗指南》提出了以手术治疗为基础的肝细胞癌综合治疗策略。本文就其重要内容包括肝切除术与肝移植术治疗肝癌、肝癌的辅助治疗、肝癌的新辅助治疗和肝癌的转化治疗与转化切除四方面进行了解读。

【关键词】 肝细胞癌; 手术切除; 辅助治疗; 新辅助治疗; 转化治疗

【中图分类号】 R735.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)06-0011-05

Surgery-based comprehensive treatment for hepatocellular carcinoma-interpretation of "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer (2024 Edition)" WEN Tian-fu, LI Chuan, ZHANG Xiao-yun, PENG Wei, SHEN Jun-yi Division of Liver Surgery, Department of General Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 There are two major problems in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC): 64% of HCC is in the intermediate and advanced stages when first diagnosed, and the recurrence rate is as high as 70% after 5 years of resection. The "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer" proposes a comprehensive treatment strategy for HCC based on surgical treatment. This paper will elaborate the main contents including HCC resection, adjuvant, neoadjuvant and conversion therapy for HCC of the strategy.

【Key words】 HCC; Resection; Adjuvant therapy; Neoadjuvant therapy; Conversion therapy

肝细胞癌(后简称肝癌)的两大突出问题,一是初诊时 64% 左右为不可切除的中晚期,二是仅有 30% 左右可切除的早中期肝癌术后复发转移率高达 70%,这些使得我国肝癌的 5 年总体生存率低于 15%。针对这些问题,也随着肝癌临床研究数据与经验的积累、临床技术的改进和靶向、免疫治疗的逐渐兴起,国家卫生健康委发布的《原发性肝癌诊疗规范》和《原发性肝癌诊疗指南》逐渐提出了肝癌以手术为基础的综合治疗策略^[1-3]。按其主要内容,下面分别简述。

1 肝切除术与肝移植术治疗肝癌

肝癌切除术和肝移植术是肝癌患者获得长期生存的重要手段。肝癌切除术的首选适应症是 CNLC I a 期、I b 期和 II a 期肝癌。既往研究结果

显示:对于直径 ≤ 3 cm 肝癌,手术切除的总体生存时间类似或稍优于消融治疗^[4]。有研究显示:手术切除后局部复发率显著低于射频消融后^[5]。对于 CNLC II b 期肝癌患者,多数情况下不宜首选手术切除,而以 TACE 为主的综合治疗为首选。如果肿瘤局限在同一段或同侧半肝者,或可以同时行术中消融处理切除范围外的病灶;即使肿瘤数目 > 3 个,经过 MDT 讨论,手术切除有可能获得比其他治疗更好的效果^[6],也可以推荐行手术切除。对于 CNLC III a 期肝癌,大多数情况下不宜首选手术切除,尤其是合并门静脉主干癌栓者^[7],应该以 TACE 联合系统抗肿瘤治疗为主的非手术治疗为首选。对于复发性肝癌,如果复发时间在 1 年以上,手术切除的预后优于射频消融^[8]。常用的肝切除技术主要是,术前三维可视化技术进行个体化肝脏体积计算和虚拟肝切除,有助于在实现肿瘤根治性切除目标的前提下,设计更为精准的切除范围和路径以保护剩余肝脏的管道、保留足够 FLR^[9]、术中超声甚至超声造影、术中荧光技术与导航技术、入肝和出肝血流控制技术、肝脏离断技术以及止血技术等。解剖性切除与非解剖性切除均为常用的肝切除技术,都需要保证有足够的切缘才能获得良好的肿瘤学效果。解剖性切除对于伴有 MVI 的肝癌病例,相对于非解剖性切除,虽然总生存率(OS)没有区别,但局部复

【基金项目】国家重点研发项目“优化消化肿瘤 HFRT 治疗方案”(编号:2022YFC2503701)

【作者简介】文天夫,男,博士,主任医师,教授,博士生导师。中国医疗保健国际交流促进会常务理事,中国医疗保健国际交流促进会肝胆病学分会主任委员,中国医师协会肝癌专业委员会副主任委员,中国抗癌协会肝癌专业委员会副主任委员,中国医师协会外科医师分会常委,四川省肿瘤学会肝癌专业委员会主任委员,四川省医促会肝胆外科专业委员会主任委员,四川省医师协会器官移植分会前会长,四川省抗癌协会肝癌专业委员会前主任委员。主要研究方向:肝癌的外科治疗与综合治疗,肝硬化门脉高压症的外科治疗,肝脏移植。

发率更低^[11,12]。近期研究^[13]显示,达到最好预后的是宽切缘的解剖性肝切除。近年来,腹腔镜肝切除术和机器人辅助肝切除术飞速发展。腹腔镜肝切除术具有创伤小和术后恢复快等优点^[14]。腹腔镜肝切除术其适应证和禁忌证尽管原则上与开腹手术类似,但仍然建议根据肿瘤大小、肿瘤部位、肿瘤数目、合并肝脏基础疾病以及手术团队的技术水平等综合评估、谨慎开展。

肝癌肝移植,尤其适用于肝功能失代偿、不适合手术切除及消融治疗的符合 Milan 标准肝癌患者。这在中国人体器官分配与共享系统里排队时,还可获得肝移植特例评分 22 分(≥12 岁肝脏移植等待者),每 3 个月复查并确定是否进行特例评分续期的照顾。因为这类肝癌,移植后 5 年总生存率相于良性肝病肝移植。由于中国肝癌的特殊情况,基于上海复旦标准^[15]、杭州标准^[16]、华西标准^[17]和三亚共识^[18]等,在临床上肝癌肝移植适应证稍有扩展,主要是肿瘤大小和数目稍有增加,但都要求不伴有大血管侵犯、淋巴结转移及肝外转移,使得在未明显降低术后 OS 的前提下,均不同程度地扩大了肝移植的适用范围,让更多的肝癌患者受益。特别是活体肝移植治疗肝癌的适应证在尝试进一步扩展^[19]。在等待移植期间,桥接治疗目前主要推荐局部治疗,包括 TACE、钇-90 放射栓塞、消融治疗、立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)以控制肝癌生长甚至达到肝癌降期,和观察肿瘤的生物特性。

2 肝癌的辅助治疗

对于肝癌切除后,具有术后高危复发转移风险的肝癌患者,应该考虑进行辅助治疗^[9,20],以降低肝癌的复发。高危复发转移风险因素极其复杂,尚未有统一的认识。一般认为,大血管侵犯、微血管侵犯、肿瘤破裂、多发肿瘤、肿瘤直径>5 cm、切缘阳性或窄切缘、组织分化 Edmondson III~IV 级等是明确的高危复发转移因素。高级别证据辅助治疗方案包括:阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗联合免疫检查点抑制剂可以减少 28% 的术后复发转移风险^[21];采用氟尿嘧啶/奥沙利铂/亚叶酸钙(mFOLFOX)方案的 HAIC 可以降低合并 MVI 的肝癌患者 DFS,改善生存^[22];术后 TACE 治疗可以有效减少乙肝相关性 HCC 大于 5cm/合并 MVI/多个肿瘤的 RFS,延长生存^[23];槐耳颗粒可以减少术后复发转移,延长总生存期^[24]。对于 HBV 感染的肝癌患者,核苷类似物抗病毒治疗有助于降低术后 RFS 和乙肝相关性死亡^[25]。进一步的研究^[26]发现,术后应用替诺福韦较恩替卡韦抗病毒治疗更明显降低肿瘤复发。对

于病毒性肝炎相关肝癌患者,术后辅助聚乙二醇化干扰素,可以提高 OS 及 RFS,且无严重不良反应^[27]。其它辅助治疗方案还在研究之中^[28]。对于肝癌肝移植后,术后早期撤除或无激素方案^[29]、减少肝移植后早期钙调磷酸酶抑制剂的剂量可以降低肿瘤复发转移率^[30]。肝癌肝移植术后采用以哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂(如雷帕霉素、依维莫司)为主的免疫抑制方案可以减少肿瘤复发转移^[31,32]。但缺乏高级别证据的研究数据。

3 肝癌的新辅助治疗

对于肝癌可以切除,但伴有高危复发因素的患者(主要是 CNLC I b~II a 期和部分 CNLC II b、III a 期),在术前先行局部治疗和/或系统抗肿瘤治疗,以消灭微小病灶、降低术后复发转移率、延长生存期。术前评估的高危复发转移因素包括血管侵犯、多发肿瘤、累及邻近脏器、肿瘤直径大于 5 cm、术前血清 HBV DNA 高载量、术前 AFP 水平较高等。最早的肝癌新辅助治疗是 1995 年台湾学者报告^[33]:大于 10 cm 肝癌术前 1~5 次 TACE,随机对比直接手术,结果显示术前 TACE 未能带来生存获益;次年日本学者报告^[34]:2~5 cm 肝癌,术前给予 1 次 TAE,对比直接手术,结果显示术前 TAE 未能带来生存获益。到目前,III 期新辅助治疗方案有:伴门脉癌栓的 HCC,术前给予三维适形放疗,随机对比直接手术,结果降低了复发率和 HCC 相关死亡^[35];超过米兰标准肝癌,术前行 FOLFOX-TAI 治疗,随机对比直接手术,结果显示术前 TAI 治疗组的 OS 与 PFS 明显优于直接手术组^[36]。其它新辅助治疗方案还在研究之中^[28]。需要指出的是,新辅助治疗也存在风险,应严格选择适宜人群,同时应该考虑首选 ORR 和 DCR 高,以及副作用小的方案,以免影响本来可手术切除的机会。

4 肝癌的转化治疗与转化切除

转化治疗是指不适合手术切除的肝癌患者,经过治疗后,部分患者获得转化切除的机会,以更好地改善生存。治疗方法包括 FLR 转化、肿瘤学转化等^[37]。目前认为,转化治疗成功后进行手术切除是患者获得长期生存的重要手段,但仍需高级别研究证据支持。

4.1 未来肝体积不足的转化^[37] ①门静脉栓塞术(portal vein embolization, PVE)。经门静脉栓塞肿瘤所在的半肝,使未来余肝代偿性增生后再切除肿瘤,若合理选择肝癌患者,其转化成功率可达 60%~80%,并发症发生率 10%~20%。PVE 术后余肝增生耗时通常需 4~6 周,约有 20% 以上的患者在等待增生期间肿瘤进展,或 FLR 增生不足而最终失去手

术机会^[38]。对于 FLR 增生不足的患者,治疗策略上可考虑联合 TACE^[39]、动脉结扎^[40]等,进一步促进 FLR 增生并控制肿瘤进展;或者行挽救性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)切除肿瘤^[41]。② ALPPS。通常可在 1~2 周诱导高达 47%~192% 的剩余肝脏增生率,明显高于 PVE。因两步手术间隔时间短,能够很大程度减少肿瘤进展风险,肿瘤切除率达 95%~100%^[41]。后来又出现多种 ALPPS 改良术式,主要希望减小第一步手术肝断面的创伤和并发症,包括部分分隔和使用射频消融、微波、止血带等方式分隔^[42],以及采用腹腔镜下行 ALPPS^[42]进一步减小创伤,提高 ALPPS 手术的安全性。若 ALPPS 第一步术后 2 周,FLR 仍然不足,可以行动脉栓塞(transarterial embolization, TAE),被称为 TAE 挽救性 ALPPS(TAE-salvaged ALPPS),1 周后几乎达到 100%的第二步手术切除率^[43]。有随机对照研究已经证实,ALPPS 较 PVE 在快速诱导 FLR 增生的能力方面具有显著优势^[44]。③肝静脉系统栓塞术(liver venous deprivation, LVD)。2009 年 Hwang 等^[45]对 12 例拟行扩大右半肝切除的肝肿瘤患者先行 PVE,但 PVE 术后 2 周患者的 FLR 仍然小于 40%,随后进行了肝静脉栓塞术(HVE),PVE 术前 FLR 为(34.8±1.5)%,PVE 术后 2 周时 FLR 为(39.7±0.6)%,HVE 术后 2 周 FLR 增长至(44.2±1.1)%,其中 9 例患者最后成功接受了二期肝切除。2016 年 Guiu 等^[46]取消了右支门静脉栓塞和右支肝静脉栓塞术之间的 2 周间隔期,即患者同时完成 PVE 和 HVE,并正式命名为 LVD。笔者团队在国内首先成功开展第 1 例右肝门部位肝癌患者的 LVD,观察 3 周,FLR 从 0.45%增生到 0.82%,达到了解剖性和宽切缘肝切除,并初次中文命名 LVD 为“肝静脉系统栓塞术”^[47]。

4.2 肿瘤学转化治疗 局部治疗包括 TACE、肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、放疗等,系统抗肿瘤治疗药物包括分子靶向治疗(molecular targeted treatments, MTTs)与免疫治疗[程序性死亡受体 1(programmed death receptor 1, PD-1)抗体,和程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抗体],它们分别单用在中晚期肝癌治疗中的 ORR 和 DCR 都比较低,而 TACE 或 HAIC 联合系统抗肿瘤治疗可进一步提高转化率^[48,49]。

He 等^[48]的 III 期研究显示,HAIC 联合索拉非尼治疗肝癌伴门静脉癌栓的患者,ORR 为 40.8%,转

化切除率为 12.8%,均明显优于单纯索拉非尼治疗。Peng 等^[49]的 III 期研究显示,仑伐替尼+TACE 治疗晚期 HCC,其 ORR 提高到 54.1%。目前,MTTs+TACE+PD-1 抗体的三联治疗已经成为不可切除肝癌转化治疗的标准方案^[50-52]。笔者团队 4 年前开始的 Len-TAP 前瞻性多中心队列研究结果显示,不可切除肝癌的转化切除率达到 50.7%,与对照组 TACE 组相比,转化切除率显著提高,且治疗副作用和手术并发症在 III 级及以下,患者可以耐受,可以处理^[53]。随着随访时间的延长,转化切除率还在提高(未发表资料)。随着治疗经验的积累,以及转化切除患者的良好效果和可接受副作用的前期研究基础,对于不可切除伴有门静脉主干癌栓、腔静脉癌栓的肝癌患者,经过充分知情同意后,也采用 Len-TAP 方案治疗,不少患者达到手术切除^[54];或不宜手术切除的患者定期复查,其中多例未被查及有活性的肿瘤,未继续治疗,生存超过 24 月(未发表资料)。对于一些不可切除的中晚期肝癌,经过转化治疗后,肿瘤学评估为部分缓解甚至完全缓解,但肝功能和(或)储备功能评估不宜手术切除的,可以考虑同种异体肝移植或亲属活体肝移植。笔者团队已成功完成多例,主要是 CNLC III a 期肝癌患者。其中 1 例经过 Len-TAP 方案转化治疗 4 月后,肿瘤学评估为临床完全缓解,但吡喹酮 15 min 滞留率为 21.0%,患者接受了子父活体右半肝移植,术后至今 2 年多,无肿瘤复发,身体状况良好^[55]。对于术后复发性肝癌不适和手术切除的患者,我们用 Len-TAP 等三联方案,同样有转化切除的病例^[56]。

总结起来,无论在整个肝癌领域还是针对肝癌患者,无论是新辅助治疗还是转化治疗,都需要采取多种手段的综合治疗,才可能争取机会达到更好的预后。

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J].中国实用外科杂志,2020,40(2):121-138.
- [2] 国家卫生健康委员会办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].临床肝胆病杂志,2022,38:288-303.
- [3] 国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[S/OL].<http://www.nhc.gov.cn/zygj>
- [4] Kudo M, Hasegawa K, Kawaguchi Y, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial): Analysis of overall survival [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15 suppl): 4093.
- [5] Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Surgical resection versus radiofre-

- quency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in a propensity score model [J]. *Ann Surg*, 2016, 263(3): 538-545.
- [6] Tsilimigras DI, Mehta R, Paredes AZ, et al. Overall Tumor Burden Dictates Outcomes for Patients Undergoing Resection of Multinodular Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria [J]. *Ann Surg*, 2020, 272(4): 574-581.
- [7] Chuan L, Jun YS, Xiao YZ, et al. Predictors of Futile Liver Resection for Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B/C Hepatocellular Carcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(3): 496-502.
- [8] Xiaoyun Z, Chuan L, Tianfu W, 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]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2015, 27(8): 933-940.
- [9] Tianfu W, Chen J, Antonio F, et al. Multidisciplinary management of recurrent and metastatic hepatocellular carcinoma after resection: an international expert consensus [J]. *HepatoBiliary Surg Nutr*, 2018, 7(5): 353-371.
- [10] 中华医学会数字医学分会, 中国研究型医院学会数字智能化外科专业委员会, 中国医师协会肝癌专业委员会, 等. 计算机辅助联合吲哚菁绿分子荧光影像技术在肝脏肿瘤诊断和手术导航中应用指南(2019 版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(7): 641-650, 654.
- [11] 夏永祥, 张峰, 李相成, 等. 原发性肝癌 10966 例外科治疗分析 [J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(1): 6-17.
- [12] Hidaka M, Eguchi S, Okuda K, et al. Impact of anatomical resection for hepatocellular carcinoma with microportal invasion (vp1): A multi-institutional study by the kyushu studygroup of liver surgery [J]. *Ann Surg*, 2020, 271(2): 339-346.
- [13] Xiu PZ, Shuai X, Zhao YL, et al. Significance of anatomical resection and resection margin status in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma and microvascular invasion: a multicenter propensity score-matched study [J]. *International Journal of Surgery*, 2023, 109: 679-688.
- [14] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 腹腔镜肝切除术治疗肝细胞癌中国专家共识(2020 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(11): 1119-1134.
- [15] Fan J, Yang GS, Fu ZR, et al. Liver transplantation outcomes in 1, 078 hepatocellular carcinoma patients: a multi-center experience in Shanghai, China [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(10): 1403-1412.
- [16] Zheng SS, Xu X, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences [J]. *Transplantation*, 2008, 85(12): 1726-1732.
- [17] Li J, Yan LN, Yang J, et al. Indicators of prognosis after liver transplantation in Chinese hepatocellular carcinoma patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(33): 4170-4176.
- [18] 邵卓, 杨广顺, 杨宁, 等. 三亚共识在原发性肝癌移植治疗中的运用 [J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28(6): 466-469.
- [19] Pinheiro RS, Waisberg DR, Nacif LS, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular cancer: an (almost) exclusive Eastern procedure? [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2: 68-71.
- [20] 四川大学华西医院肝癌 MDT 团队. 肝细胞癌切除术后复发转移的防治: 华西医院多学科专家共识 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(8): 927-939.
- [21] Qin S, Chen M, Cheng AL, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402(10415): 1835-1847.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomized clinical trial [J]. *Gut*, 2018, 67(11): 2006-2016.
- [25] Huang G, Li PP, Lau WY, 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.
- [26] He LY, Xia Z, Zhang XY, et al. Tenofovir versus entecavir on the prognosis of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma after surgical resection: a randomized controlled trial. *International Journal of Surgery*, 2023, 109: 3032-3041.
- [27] Wu J, Yin Z, Cao L, et al. Adjuvant pegylated interferon therapy improves the survival outcomes in patients with hepatitis-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(28): e11295.
- [28] Josep M. Llovet, Roser Pinyol, Mark Yarchoan, et al. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in hepatocellular carcinoma [J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2024, 21: 294-311.
- [29] Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials [J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(4): 512-525.
- [30] Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(6): 1193-1199.
- [31] Zhou J, Wang Z, Wu ZQ, et al. Sirolimus-based immunosuppression therapy in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(10): 3548-3553.
- [32] 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.
- [33] Wu CC, Ho YZ, Hot WL, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *British Journal of Surgery*, 1995, 82: 122-126.
- [34] Susumu Y, Hiroshi H, Hiroaki K, et al. A Prospective randomized trial of the Preventive effect of the pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of HCC [J]. *Jpn J Cancer Research*, 1996, 87: 206-211.

- [35] Wei XB, Jiang YB, Zhang XP, et al. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study [J]. *JCO*, 2019, 37: 2141-2151.
- [36] Shaohua L, Jie M, Qiaoxuan W, et al. Postoperative Adjuvant Transarterial Infusion Chemotherapy with FOLFOX Could Improve Outcomes of Hepatocellular Carcinoma Patients with Microvascular Invasion: A Preliminary Report of a Phase III, Randomized Controlled Clinical Trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(13): 5183-5190.
- [37] 文天夫. 转化切除是提高肝细胞癌切除率的重要途径. *中国普外基础与临床杂志*, 2020, 27(2): 133-136.
- [38] Aloia TA. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy: Portal Vein Embolization Should Remain the Gold Standard [J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(10): 927-928.
- [39] Ogata S, Belghiti J, Farges O, et al. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2006, 93(9): 1091-1098.
- [40] Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with insitu splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 405-414.
- [41] 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.
- [42] Yu Z, Hongji Y, Yunfei C, et al. Totally Laparoscopic Associating Liver Tourniquet and Portal Ligation for Staged Hepatectomy via Anterior Approach for Cirrhotic Hepatocellular Carcinoma [J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(2): 43-48.
- [43] Peng Y, Wang Z, Qu X, et al. Transcatheter arterial embolization-salvaged ALPPS, a novel ALPPS procedure especially for patients with hepatocellular carcinoma and severe fibrosis/cirrhosis [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(4): 504-514.
- [44] Li PP, Huang G, Jia NY, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization in staged hepatectomy for HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized comparative study [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(1): 38-51.
- [45] Hwang S, Ha TY, Ko GY, et al. Preoperative Sequential Portal and Hepatic Vein Embolization 125 / 143 in Patients with Hepatobiliary Malignancy [J]. *World J Surg*, 2015, 39(12): 2990-2998.
- [46] Guiu B, Chevallier P, Denys A, et al. Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: the liver venous deprivation technique [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(12): 4259-4267.
- [47] 刘畅, 张晓赞, 金湛, 等. 肝静脉系统栓堵术在第二阶段根治性肝癌切除术中的应用 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(7): 841-846.
- [48] 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.
- [49] Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 117-127.
- [50] Peng W, Zhang X, Li C, et al. Programmed cell death protein 1 and tyrosine kinase inhibition plus transcatheter arterial chemoembolization of advanced hepatocellular carcinoma [J]. *BJS*, 2022, 110: 746-748.
- [51] Zhu HD, Li HL, Huang MS, et al. Transarterial chemoembolization with PD-(L)1 inhibitors plus molecular targeted therapies for hepatocellular carcinoma (CHANCE001) [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 58.
- [52] Wu JY, Yin ZY, Bai YN, et al. Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8: 1233-1240.
- [53] Zhang XY, Zhu X, Feng X, et al. The safety and efficacy of lenvatinib combined with TACE and PD-1 inhibitors (Len-TAP) versus TACE alone in the conversion resection for initially unresectable hepatocellular carcinoma: interim results from a multicenter prospective cohort study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S870.
- [54] 张晓赞, 朱心睿, 彭伟, 等. 仑伐替尼+经肝动脉化疗栓塞+PD-1 单抗治疗肝癌合并门静脉主干癌栓和海绵样变(4 例报道) [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2022, 29(5): 618-622.
- [55] Wei P, Youwei W, Xiaoyun Z, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma after downstaging with consequential lenvatinib, transcatheter arterial chemoembolization and camrelizumab [J]. *Br J Surg*, 2024, 111(3): 48.
- [56] 安文, 沈俊颀, 朱心睿, 等. 仑伐替尼联合 TACE 和 PD-1 单抗治疗复发肝癌的安全性及有效性探索 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2022, 29(10): 1289-1295.

(收稿日期: 2024-07-20; 修回日期: 2024-09-30)

(本文编辑: 彭羽)