

·指南与共识·

肝癌术后辅助治疗中国专家共识(2023 版)

肝癌术后辅助治疗中国专家共识协作组 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

通信作者:樊嘉,复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科&肝移植科 复旦大学肝癌研究所,
上海 200032, Email: fan.jia@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 肝细胞癌(HCC)术后复发是影响患者术后长期生存的重要因素,目前尚无公认有效预防 HCC 术后复发转移的辅助治疗方案。以靶向药物、免疫检查点抑制剂为代表的系统抗肿瘤治疗和局部治疗单独或联合应用的辅助治疗策略正在积极探索中。肝癌术后辅助治疗中国专家共识协作组、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组织相关领域专家,经过多次讨论、反复修订,最终形成《肝癌术后辅助治疗中国专家共识(2023 版)》,旨在梳理 HCC 术后辅助治疗相关证据,结合临床实践,为临床医师开展术后辅助治疗提供更好的指导,提高 HCC 患者术后生存获益。

【关键词】 肝细胞癌; 专家共识; 手术切除; 辅助治疗; 系统性治疗; 介入治疗; 放射治疗; 抗病毒治疗

基金项目:国家自然科学基金(82072715);上海市卫健委协同创新集群计划(2019CXJQ02)

Chinese expert consensus on postoperative adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma (2023 edition)

Alliance of Chinese Expert Consensus on Postoperative Adjuvant Therapy for Hepatocellular Carcinoma; Chinese College of Surgeons; Committee of Liver Cancer, Chinese Anti-Cancer Association; Liver Cancer Group, Society of Oncology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Fan Jia, Department of Liver Surgery and Transplantation, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China, Email: fan.jia@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after surgery is an important factor affecting the long-term postoperative survival of patients. So far, there is no proven postoperative adjuvant therapy to prevent HCC recurrence and metastasis. Currently, alone or in combination using of systemic antitumor therapy, represented by targeted drugs and immune checkpoint inhibitors, and local therapies are under active investigation. Alliance of Chinese Expert Consensus on Postoperative Adjuvant Therapy for Hepatocellular Carcinoma, Chinese College of Surgeons, Committee of Liver Cancer of Chinese Anti-Cancer Association and Liver Cancer Group in Society of Oncology of Chinese Medical Association organize experts and scholars in related fields to discuss and revise for several times and finally formulate the *Chinese Expert Consensus on Postoperative Adjuvant Therapy for Hepatocellular Carcinoma (2023 Edition)*, aiming to provide better guidance for clinicians to carry out postoperative adjuvant therapy on the basis of relevant evidence of HCC postoperative adjuvant therapy and clinical practice, so as to increase the survival benefits of HCC patients after surgery.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Expert consensus; Surgical resection; Adjuvant therapy; Systemic therapy; Interventional therapy; Radiotherapy; Anti-viral therapy

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230315-00108

收稿日期 2023-03-15

引用本文:肝癌术后辅助治疗中国专家共识协作组,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,等.肝癌术后辅助治疗中国专家共识(2023 版)[J].中华消化外科杂志,2023,22(4):437-448.

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230315-00108.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82072715); Collaborative Innovation Cluster Plan of Shanghai Municipal Health Commission (2019CXJQ02)

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),简称肝癌,术后5年肿瘤复发率可高达70%,这与术前已经存在微小播散灶或多中心发生有关^[1]。肿瘤复发转移是影响肝癌患者术后长期生存的最主要原因,但是目前尚无公认有效预防肝癌复发转移的术后辅助治疗方案。1项在全国多家综合医院、肿瘤专科医院及中西医结合医院肝胆外科医师中开展的《肝癌术后辅助治疗现状调研》项目提示:87.7%及85.5%的医师分别将肝癌指南和专家共识作为权威的临床治疗标准以获取术后辅助相关知识,并且81.8%的医师建议在肝癌指南和专家共识中补充最新循证研究结果,35.0%的医师建议完善和统一临床诊疗路径^[2]。因此,国内相关领域研究者成立了肝癌术后辅助治疗中国专家共识协作组,并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在国家卫生健康委员会医政医管局发布的《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[3]基础上,结合国内外专家的经验,借助《肝癌术后辅助治疗现状调研》的项目成果,经过多次讨论、反复修订,最终形成《肝癌术后辅助治疗中国专家共识(2023版)》(以下简称本共识),旨在为临床医师开展术后辅助治疗提供重要参考。

本共识中,循证医学证据等级参照证据评价与推荐意见分级、制定和评价(grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE)证据评价分级的指导原则^[4]和《牛津循证医学中心2011版》,专家推荐强度参照GRADE对推荐意见分级的指导原则。

一、术后辅助治疗的概述

术后辅助治疗是指肿瘤患者行根治性治疗后预防肿瘤复发的措施,其主要目的是降低肿瘤的复发和(或)转移和延长患者的总生存时间(overall survival, OS)^[5]。肝癌根治性治疗手段包括肝切除、肝移植、消融治疗等,其中以肝切除最常用,因此,本共识主要针对肝癌手术切除患者^[3,6-7]。术后复发包括早期复发和晚期复发,通常认为术后2年内的复发属于早期复发,2年及之后的复发为晚期复发^[8-9]。前者的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

[AFP和(或)异常凝血酶原(des-gamma carboxyprothrombin, DCP)]持续异常等;后者的危险因素包括年龄>60岁、慢性病毒性肝炎活动期、HBV DNA>10⁶拷贝/mL、HBsAg阳性、肝硬化程度、Ishak评分>6分或Scheuer>4分、低白蛋白血症、多发肿瘤等^[9-16]。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。

推荐意见1:肝癌术后辅助治疗是指肝癌手术切除后为预防肿瘤复发而采取的治疗措施,以达到长期无瘤生存的目的(证据等级1,推荐A)。

推荐意见2:肝癌术后复发包括早期复发和晚期复发,术后2年内的复发属于早期复发,2年及之后的复发为晚期复发。肿瘤多发、肿瘤长径>5 cm、Edmondson III~IV级、微血管或大血管侵犯、淋巴结转移、术后AFP和(或)DCP持续异常等与早期复发有关;慢性病毒性肝炎活动期、HBsAg阳性、肝硬化程度等与晚期复发相关(证据等级1,推荐A)。

二、术后辅助治疗的适用人群、启用时机、持续时间和随访评估

对于存在早期复发危险因素的肝癌患者,肿瘤复发常在术后2年内发生^[11,15]。因此,肝癌术后1~2个月即应开始进行随访,复查肝肾功能、肿瘤标志物[如AFP和(或)DCP],影像学(超声与增强CT或MRI),有条件的医学中心也可选择微小核糖核酸7(microRNA7)、循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)。如存在复发危险因素的中高危患者,应考虑评估后接受术后辅助治疗或参加相关临床研究。对于复发风险为低危(通常指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^[17])的肝癌患者,可采取常规随访评估的策略,每3个月定期随访肝肾功能、肿瘤标志物[如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选择行microRNA7、CTC检测。

此外,为了做好肝癌的三级预防,尽可能改善患者的预后,本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,具体包括:肿瘤多发、肿瘤长径>5 cm、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[AFP和(或)DCP等]持续异常、HBsAg阳性、HBV DNA>10⁶拷贝/mL、肝硬化等。以



上危险因素均显著提高肝癌早期或晚期的复发率,缩短患者的 OS^[10-16]。

术后辅助治疗包括针对肝病背景的治疗,如乙型肝炎(以下简称乙肝)和丙型肝炎(以下简称丙肝)的治疗和针对中高危复发因素的治疗,如介入、靶向、免疫治疗等。针对乙肝背景的肝癌患者术后需要进行抗 HBV 治疗,针对丙肝活动期患者需要进行规范性治疗^[3,18]。针对中高危复发因素的治疗,疗程因治疗手段的不同而各异,通常治疗时间≤12 个月。辅助治疗期间,至少每 3 个月复查 1 次肝肾功能,肿瘤标志物[如 AFP 和(或)DCP]等实验室检查和影像学检查(超声与增强 CT 或 MRI)^[3,18-19]。若超声检查发现疑似病灶或血清 AFP 和(或)DCP 升高,则进一步行肝脏增强 CT 或增强 MRI 检查(建议至少每 3 个月复查增强 CT 或 MRI)。同时,酌情行肺部 CT 平扫、骨骼 ECT 扫描、头颅 MRI 或 CT、全身 PET-CT 扫描检查,以排除肝外转移的可能。见图 1。

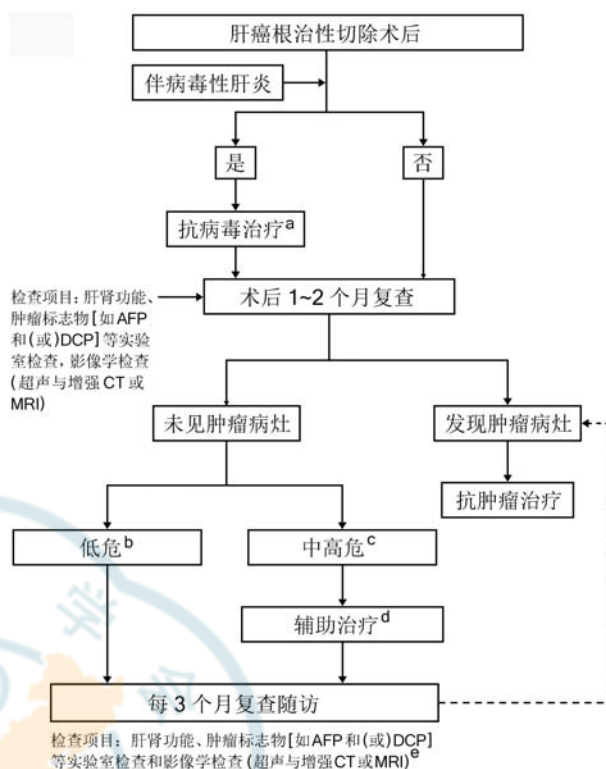
推荐意见 3: 针对肝癌术后复发中高危人群,建议进行术后辅助治疗,如患者合并肿瘤多发、肿瘤长径>5 cm、Edmondson III~IV 级、微血管或大血管侵犯、淋巴结转移、AFP 和(或)DCP 持续异常等≥1 项复发危险因素,且肝功能恢复良好,建议尽快进行术后辅助治疗(证据等级 1,推荐 A)。

推荐意见 4: 针对乙肝背景的肝癌患者术后需要继续抗病毒治疗,针对丙肝活动期患者需要进行规范性治疗(证据等级 1,推荐 A)。针对存在中高危复发因素的患者,疗程通常≤12 个月。治疗期间建议至少每 3 个月随访肝肾功能、肿瘤标志物等实验室指标,以及超声与增强 CT 或 MRI 等影像学检查。酌情行肺部 CT 平扫、骨骼 ECT 扫描、头颅 MRI 或 CT、全身 PET-CT 扫描检查,以排除肝外转移的可能(证据等级 2,推荐 A)。

三、术后辅助治疗方式

术后辅助治疗的目的是预防术后肿瘤复发和转移,以达到长期无瘤生存和治愈的目标。对于任何分期肝癌术后复发和转移的预防,针对肝病背景的长期治疗是必须实施的基础治疗;在此基础上,可经全面评估后选择系统和(或)局部治疗、或参加临床研究,进一步争取降低肝癌术后复发转移概率,改善患者预后。

对于术后辅助治疗方式的选择,目前尚无统一推荐意见。在临床实践中对伴有中高危复发因素



注: AFP 为甲胎蛋白; DCP 为异常凝血酶原; ^a 针对乙型肝炎背景的肝癌患者术后需要继续抗乙型肝炎病毒治疗, 针对丙型肝炎活动期患者需要进行规范性抗丙型肝炎病毒治疗; ^b 低危: 通常指不合并复发危险因素, 如单个肿瘤、肿瘤长径≤5 cm、无微血管侵犯; ^c 复发危险因素包括但不限于: 肿瘤多发、肿瘤长径>5 cm、Edmondson III~IV 级、微血管或大血管侵犯、淋巴结转移、甲胎蛋白和异常凝血酶原持续异常; ^d 如肝功能恢复良好(肝功能 Child-Pugh A 级), 可尽早开始辅助治疗, 持续时间通常≤12 个月; ^e 若超声检查发现疑似病灶或血清甲胎蛋白和(或)异常凝血酶原升高, 则进一步行肝脏增强 CT 或增强 MRI 检查(建议至少每 3 个月复查增强 CT 或 MRI)。同时, 酌情行肺部 CT 平扫、骨骼 ECT 扫描、头颅 MRI 或 CT、全身 PET-CT 扫描检查, 以排除肝外转移的可能

图 1 肝癌根治性切除术后辅助治疗路线图
Figure 1 Flow chart of adjuvant therapy after radical resection for hepatocellular carcinoma

的肝癌术后患者, 可根据具体情况选择预防肿瘤复发转移的治疗策略。《肝癌术后辅助治疗现状调研报告》显示: 医师最常选择靶向单药作为术后主要辅助治疗方式, 其次是 TACE 和联合治疗, 靶向药物联合免疫治疗是临床最常用的联合治疗方式^[2]。对于术前接受过新辅助或转化治疗的患者, 接受 R₀ 切除术后辅助治疗的循证医学证据较少, 可参考《肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版)》^[20] 开展术后辅助治疗。本共识基于已发表的临床研究数据, 主要针对术前未接受过新辅助或转化的肝癌患者提出术后辅助治疗建议。

(一)系统抗肿瘤治疗

在肝癌术后辅助系统抗肿瘤治疗方面,靶向药物、免疫治疗、免疫调节剂单独或联合应用的策略正在积极探索中。

1. 靶向药物和免疫检查点抑制剂

有回顾性研究结果显示:对于合并高危复发因素的肝癌患者,根治性切除术后辅助索拉非尼治疗,有助于降低术后肿瘤复发转移率^[21-23]。但是,1项前瞻性Ⅲ期RCT(STORM研究)结果显示:索拉非尼辅助治疗未能延长接受根治性切除或消融治疗肝癌患者的无复发生存时间(recurrence-free survival, RFS)和OS^[24]。STORM研究入组患者以不合并高危复发因素的早期肝癌患者为主,这可能是该研究未取得阳性结果的原因之一。同时上述相关研究结果显示:与早期肝癌患者相比,合并高危复发因素的肝癌患者,获益于术后系统抗肿瘤治疗的概率可能更高。

近年来,继索拉非尼之后越来越多的靶向药物,如仑伐替尼、多纳非尼、阿帕替尼正在被探索用于肝癌术后辅助治疗。1项Ⅱ期临床研究结果显示: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,中位RFS为7.6个月,1年无复发生存率为36.1%^[25]。中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)Ⅱb期和(或)Ⅲa期的肝癌患者在根治性切除术后辅助仑伐替尼治疗,1年无复发生存率为50.5%,中位RFS为16.5个月^[26]。此外,靶向药物联合局部治疗的多项研究正在进行中。1项前瞻性队列研究结果显示:仑伐替尼联合TACE后辅助治疗伴高危复发因素的肝癌,中位无病生存时间(disease-free survival, DFS)为17个月,而对照组TACE的中位DFS为9个月($HR=0.6, 95\%CI$ 为0.4~1.0, $P=0.0228$)^[27]。

目前,免疫检查点抑制剂单药或联合靶向药物用于肝癌术后辅助治疗的多项相关研究也在开展。伴中高危复发因素的肝癌患者在根治性切除或消融治疗后接受纳武利尤单抗联合抗体(以下简称单抗)治疗,1年无复发生存率为78.6%,中位RFS为26.3个月^[28]。伴高危复发因素的BCLC A~B期(相当于CNLC I~Ⅱ期)肝癌患者根治性切除术后接受多纳非尼联合特瑞普利单抗辅助治疗,1年无复发生存率为80%,中位RFS未达到^[29]。卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼术后辅助治疗CNLC Ⅱ期和(或)Ⅲ期肝癌患者,中位RFS为11.7个月,1年无复发生存率为48.9%^[30]。1项旨在评估阿替利珠单抗

联合贝伐珠单抗用于合并高危复发因素早期肝癌术后辅助治疗的国际多中心Ⅲ期临床研究(IMbrave050),在预设的中期分析中达到主要研究终点。该研究结果显示:与主动监测相比,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗组意向性治疗人群的RFS改善具有统计学意义^[31]。此外,特瑞普利单抗用于合并高危复发因素肝癌根治性切除术后辅助治疗(JUPITER-04)、度伐利尤单抗联合贝伐珠单抗用于合并高危复发因素肝癌根治性切除术后辅助治疗(EMERALD-2)、帕博利珠单抗用于肝癌根治性切除术后或消融治疗后影像学完全缓解肝癌患者辅助治疗(KEYNOTE-937)等Ⅲ期研究目前正在开展中。

综上,与早期肝癌患者相比,合并高危复发因素的肝癌患者获益于术后系统抗肿瘤治疗的概率可能更高。已完成或正在开展的相关研究结果显示:靶向药物、免疫检查点抑制剂单药或联合应用,有望改善伴有高危复发因素肝癌患者的预后,但仍需持续开展更高级别循证医学证据的临床研究进一步探索和证实。此外,多项关于预测肝癌术后复发风险、辅助治疗疗效的指标筛选及敏感人群选择的相关研究也正在逐步开展。

在肝癌术后辅助系统治疗相关不良反应的管理方面,《肝癌术后辅助治疗现状调研报告》显示:药物的不良反应是影响患者辅助治疗依从性的重要因素^[2]。为最大限度地确保辅助治疗安全性,需要完善患者用药前的基线评估,加强用药后药物不良反应的监测、预防、治疗及随访。靶向单药治疗HCC的常见不良反应^[32-34]包括手足皮肤反应、高血压、腹泻、蛋白尿、肝功能异常、PLT减少、食欲不振、乏力、皮疹、甲状腺功能减退等;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,尤其需要关注一些致死性毒性^[35],如免疫性肺炎、肝炎、心肌炎、肠炎等。靶向药物与免疫检查点抑制剂联合使用时部分不良反应发生率可能上升,例如皮肤毒性反应、腹泻、肝毒性、乏力、甲状腺功能减退^[36-37]等。PD-1和(或)PD-L1抑制剂联合VEGF单抗(贝伐珠单抗或其生物类似物)常见不良反应^[38-39]包括高血压、AST升高、蛋白尿、乏力等,使用VEGF单抗时需警惕出血、穿孔及血栓栓塞等事件的发生。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。



在启动系统抗肿瘤治疗前,建议对患者开展临床检查并进行基线情况的评估(表1)。治疗期间,建议定期监测不良反应(表2)。总体上,建议根据《美国国家癌症研究所不良事件常用术语标准5.0版》(NCI-CTCAE 5.0)及《中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南2021》的诊断与治疗原则^[40-41],对不良反应进行及时诊断并分级治疗,酌情调整药物剂量用法、暂停或终止治疗。在临床实践中,皮肤毒性反应是较常见且不易处理的不良反应,具体皮肤不良反应类型、临床表现、引起皮肤不良反应的常见药物种类及管理原则参考附录。建议有条件的医学中心组建肝癌系统治疗不良反应多学科诊断与治疗团队,以规范预防和管理肝癌术后辅助治疗相关不良反应。

推荐意见5:在肝癌术后靶向药物和免疫检查点抑制剂辅助治疗方面,除IMbrave050方案外,目前尚无其他高级别循证医学证据支持的推荐方案;现有的研究证据显示:靶向药物、免疫检查点抑制剂单药或联合应用,有望改善合并高危复发因素肝癌患者的预后,但仍需持续开展其他不同方案的高级别循证医学证据的临床研究进一步探索和证实

(证据等级3,推荐B)。

推荐意见6:药物的不良反应是影响患者辅助治疗依从性的重要因素。需要全面了解靶向药物、免疫检查点抑制剂的常见不良反应,警惕部分可能引起致死性的不良反应,靶向药物与免疫药物联合使用时部分不良反应发生率可能上升(证据等级3,推荐B)。

2. 现代中药制剂

Chen等^[42]在国内39家医学中心进行的1项RCT结果显示:对于BCLC A~B期的肝癌患者,在根治性切除术后服用槐耳颗粒,可显著延长RFS,并显著降低肝外转移的发生。Zhai等^[43]在国内开展的1项多中心RCT结果显示:华蟾素联合解毒颗粒能够预防小肝癌患者术后复发、延长OS。

推荐意见7:肝癌根治性手术后使用槐耳颗粒有助于抑制肝癌复发,延长患者生存时间(证据等级1,推荐A)。

3. 免疫调节剂

α -干扰素是一种较强的免疫调节剂,兼具抗病毒和抗肿瘤的作用。Lo等^[44]进行的单中心RCT发现:HBV相关肝癌患者术后使用 α -干扰素有助于

表1 系统抗肿瘤治疗启动前建议的基线检查

Table 1 Recommended baseline examinations before initiation of systemic antitumor therapy

检查项目	内 容
一般情况	既往史、体格检查、吸烟史、家族史、基础血压
血液学检查	血常规、血生化(包括血糖、血脂、凝血功能和肿瘤标志物)、病毒学检测
皮肤、黏膜	记录病变的类型和程度,尤其是有自身免疫性皮肤病史的患者 ^a
甲状腺	检测甲状腺血清标志物,必要时检测甲状腺过氧化酶抗体、促甲状腺激素受体抗体水平并行甲状腺超声检查
肾上腺、垂体 ^a	肾上腺:晨8点血浆皮质醇、促肾上腺皮质激素等 垂体:甲状腺功能检测、皮质醇、黄体生成素、卵泡刺激素、睾酮、泌乳素、促肾上腺皮质激素及晨8点血浆皮质醇等
肺 ^a	常规胸部影像学检查、肺功能检查
心血管 ^a	心肌酶谱(包括肌钙蛋白I或T)心电图、超声心动图(包括射血分数)、利钠肽等
类风湿性/骨骼肌 ^a	酌情行关节检查/功能评估;对怀疑有自身免疫性疾病的患者,行自身抗体、红细胞沉降率等检查

注:^a仅针对使用免疫检查点抑制剂治疗前

表2 系统抗肿瘤治疗不良反应监测时间表

Table 2 The schedule for monitoring adverse reactions of systematic antitumor therapy

不良反应	建议监测时机
皮肤不良反应	首次用药后2~3周密切关注皮疹和手足皮肤反应情况,后每次随访均行皮肤、黏膜检查
高血压	首次用药后2~4周每天早晨和晚上测量血压,每次测2~3遍,取平均值,必要时行24 h动态血压监测。血压平稳或经治疗后达标者,可每周自测1~2 d血压,早晚各1次;最好在早上起床后,服降压药和早餐前,排尿后,固定时间自测坐位血压
蛋白尿	首次用药后每2~3周查尿常规,若尿蛋白 $\geq$ ++,进行24 h尿蛋白检测
血小板减少	每2~3周查血常规,根据症状和体格检查增加检测频次
肝功能异常	每2~3周查肝功能,根据症状和体格检查增加检测频次
甲状腺功能异常	每2~3周查甲状腺功能,4~6个月不定期检测



改善患者的 OS,尤其是在 TNM 分期Ⅲ期及Ⅳa期的肝癌患者中。Sun 等^[45]进行的 1 项包括 236 例 HBV 相关肝癌患者的 RCT 发现:术后使用 α -干扰素组的中位 OS 显著长于未使用 α -干扰素组(63.8 个月比 38.8 个月, $P=0.0003$),但两组患者中位 DFS 无显著性差异。针对 HCV 相关肝癌患者, Nishiguchi 等^[46]进行的 RCT 发现:术后使用 α -干扰素组的总生存率显著高于对照组。1 项包括 1356 例患者的 Meta 分析结果显示:对于病毒性肝炎相关肝癌患者,根治术后辅助使用聚乙二醇化干扰素,可以显著提高总生存率及无复发生存率,并且不会带来严重的不良反应^[47]。但 Mazzaferro 等^[48]进行的 RCT 结果显示: α -干扰素并不影响肝癌术后总体复发率,仅可能降低 HCV 相关肝癌患者术后远期(>2 年)复发率。因此, α -干扰素在肝癌术后辅助治疗的效果仍需进一步多中心、大样本、RCT 证实。

推荐意见 8:肝癌根治性手术后使用 α -干扰素有助于抑制肝癌复发、延长患者生存时间(证据等级 1,推荐 B)。

(二)局部治疗

1. TACE

TACE 是肝癌术后辅助治疗常用的局部治疗手段。对于肝癌术后辅助 TACE 治疗的有效性,多项研究并未得出一致的结论^[49]。早在 1995 年我国学者 1 项随机研究结果显示:肝癌切除术后 3~4 周辅助 TACE 治疗相比单纯手术可以明显降低肝内复发率($P<0.01$),并提高生存率($P<0.01$)^[50]。2 项 RCT 证实对于具有高危复发因素,如合并微血管侵犯、多发或大肝癌患者,术后辅助性 TACE 治疗具有减少复发、延长术后生存时间的效果^[17,51]。通常建议行 1~2 个疗程辅助性 TACE^[17,51]。肝癌切除术后 1 个月左右行首次肝动脉造影,若未发现复发灶,先行灌注化疗,再酌情注入 2~5 mL 碘化油并栓塞,并于 4~6 周后复查血清学检查指标和增强 CT 或 MRI 检查,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^[17,51-52]。TACE 常见的不良反应包括发热、呕吐、肝功能不全、肝内胆管损伤和骨髓抑制,严重程度均较轻^[17,51]。

推荐意见 9:术后行辅助性 TACE 可以改善合并高危因素患者的 RFS、延长 OS(证据等级 1,推荐 A)。

2. 放射治疗

随着调强放射治疗技术在肝癌中的应用,放疗可以更好保护剩余肝脏体积,而给予局部肿瘤更高的剂量,放射治疗已经成为肝癌术后辅助治疗的手

段之一。系统性综述结果显示:手术联合术后放疗相比于单纯手术可显著提高 DFS 和 OS($P<0.05$),按窄切缘(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、合并门静脉癌栓进行亚组分析,结果显示:在各亚组中,术后放疗均可显著提高患者的 DFS 和 OS^[53]。

1 项前瞻性单臂 II 期研究和多项回顾性研究结果显示:肝癌术后窄切缘患者,术后调强放射治疗可显著降低局部复发率,延长 DFS 和 OS^[54-56]。1 项 RCT 结果显示:对于肝癌术后微血管侵犯阳性患者,术后立体定向放射治疗可显著延长患者的 DFS($P=0.005$),但未延长患者的 OS($P=0.053$)^[57]。1 项单臂 II 期临床研究和 1 项回顾性研究的结果显示:肝癌术后微血管侵犯阳性患者,术后常规分割调强放射治疗可显著延长患者的 DFS 和 OS^[58-59],尤其术后微血管侵犯阳性同时合并窄切缘患者,术后放疗的受益更加显著^[58]。1 项 RCT 结果显示:肝癌伴 PVTT 患者行手术治疗后,术后调强放射治疗可显著延长患者的 DFS($P=0.001$)和 OS($P=0.005$)^[60]。

术后放疗技术推荐采用常规调强放射治疗或者容积旋转调强放射治疗,可显著提高局部瘤床区的剂量,降低周围正常器官的剂量^[54,58]。分割模式上,目前多数研究采用常规分割^[54-55,58,60],仅少数研究采用大分割^[57]。由于我国肝癌病因以乙肝或丙肝为主,放疗敏感性高,同时受限于周围邻近空腔器官包括胃、十二指肠和结肠等的剂量限值,尤其是术后这类空腔器官与手术切缘更加贴近,大分割较常规分割缺乏剂量优势,故目前推荐采用常规分割放疗。HCC 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及的血管并外扩 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^[54,58,60]。

推荐意见 10:对于术后窄切缘(切缘 ≤ 1 cm)患者,术后调强放射治疗可以延长患者的 DFS 和 OS(证据等级 1,推荐 B);对于术后组织病理学检查结果微血管侵犯阳性患者,术后调强放射治疗可以延长患者 DFS(证据等级 1,推荐 B);对于合并门静脉癌栓患者,术后调强放射治疗可以延长患者的 DFS 和 OS(证据等级 1,推荐 B)。

3. 肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)

近年来,我国研究者在采用 FOLFOX 方案为基



础的 HAIC 治疗中晚期肝癌领域取得许多进展,然而其在术后辅助治疗方面的价值仍有待进一步证实。1 项包含 12 项临床研究(合计 1 333 例患者)的荟萃分析结果显示:术后辅助性 HAIC 相比单纯手术有助于改善 HCC 患者的长期预后,尤其是对于微血管或大血管侵犯的患者,该结论有待进一步验证^[61]。1 项在合并微血管侵犯的肝细胞癌患者术后行辅助性 HAIC 的多中心、前瞻性、RCT 结果显示:在这类患者术后行 2 个疗程 HAIC 治疗(时间间隔为 1 个月)可以明显改善 RFS,且患者耐受性和依从性良好^[62]。

对于肝切除术后发现有微血管侵犯的肝癌患者,建议在手术后 1~2 个月内进行术后辅助性 HAIC 治疗。

推荐意见 11:对于合并微血管侵犯的患者,术后采用 FOLFOX 方案的 HAIC 治疗能够改善患者的 RFS(证据等级 1,推荐 B)。

(三)抗病毒治疗

血清 HBV DNA 载量高是 HBV 相关肝癌根治性切除术后复发的高危因素^[63],因此,规范的抗 HBV 治疗在预防肝癌复发中具有重要地位。目前常用的抗 HBV 药物为高效高耐药屏障的核苷类似物,包括恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯、丙酚替诺福韦、艾米替诺福韦等。国内进行的多项单中心及多中心 RCT 结果显示:合并 HBV 感染的肝癌患者行根治性切除术后,使用核苷类似物抗 HBV 治疗,既可以控制基础肝脏疾病、稳定肝功能,又可以降低肝癌复发率并改善远期生存^[64-66]。1 项包括 15 项研究(共计 8 060 例患者)的 Meta 分析结果显示:肝癌根治性切除术后使用核苷类似物抗病毒治疗的 HBV 相关肝癌患者,其术后 1、3、5 年的总生存率及无复发生存率均优于对照组^[67]。另 1 项包括 26 项研究(共计 9 009 例患者)的 Meta 分析也得出类似结论^[68]。

对于 HCV 相关肝癌患者,直接作用的抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)可以获得持续病毒学应答,但是 DAAs 是否可以降低 HCV 相关肝癌患者根治性手术后的复发率并延长 OS 尚存在争议。Singal 等^[69]提出:目前针对 HCV 相关肝癌根治性手术后使用 DAAs 治疗的研究存在局限性,还需要高级别循证医学证据来证实 DAAs 治疗与 HCV 相关肝癌术后复发风险及复发后侵袭性的相关性。

推荐意见 12:HBV 相关肝癌患者根治性手术后使用核苷类似物抗病毒治疗,可以抑制肝癌复发,延长患者的 OS(证据等级 1,推荐 A)。HCV 相

关肝癌患者术后使用 DAAs 治疗是否可以有效预防肝癌复发仍需要高级别循证医学证据证实(证据等级 3,推荐 C)。

(四)肝癌肝移植术后辅助治疗手段

肝癌肝移植术后预防肿瘤复发的辅助治疗手段主要包括:合理的选择免疫抑制方案、抗病毒治疗和系统抗肿瘤药物治疗。Rodriguez-Peralvarez 等^[70]进行的多中心回顾性研究发现:肝癌肝移植术后免疫抑制方案中,尽早降低钙调磷酸酶抑制剂的用量可以降低肝癌复发率,而是否包含激素则不影响复发率。Segev 等^[71]则发现:肝移植术后早期撤除激素或使用无激素免疫抑制方案有助于降低肿瘤复发率。除此之外,多项研究发现:使用以西罗莫司、依维莫司为代表的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂为主的免疫抑制治疗方案,可以降低肝癌肝移植术后复发率,延长患者的 OS^[72-76]。肝癌肝移植术后抗病毒治疗也是预防肝癌复发的关键。对于合并 HBV 的肝癌肝移植术后患者,主要抗病毒方案为以恩替卡韦、替诺福韦为代表的高效、高耐药屏障核苷类似物联合乙肝免疫球蛋白,有助于预防乙肝复发^[77-80]。对于合并 HCV 的肝癌肝移植患者, Watt 等^[81]提出,移植术后仅在病理学检查结果确认 HCV 复发后才可行抗 HCV 治疗。系统抗肿瘤药物在肝癌肝移植术后辅助治疗的循证医学证据较少,缺乏大样本量的临床研究。有限的小样本量、前瞻性临床研究数据提示:分子靶向药物和系统化疗药物等辅助治疗可能为部分受者尤其是超标准肝移植受者提供生存获益^[82-84]。

推荐意见 13:肝癌肝移植术后采用早期撤除或者无激素免疫抑制方案、早期降低钙调磷酸酶抑制剂的用量以及使用以 mTOR 抑制剂为主的方案等,有助于减少肝癌肝移植术后肿瘤复发率,延长患者的 OS(证据等级 3,推荐 A)。HBV 相关肝癌肝移植术后使用恩替卡韦、替诺福韦等核苷类似物联合乙型肝炎免疫球蛋白可以有效预防乙肝复发(证据等级 2,推荐 A)。

四、结语

近年来,肝癌的系统治疗取得突破性的进展,临床医师有了更多的治疗选择。单独或多种治疗手段联合用于术后辅助治疗的多项临床研究正在开展中。随着未来研究结果的公布,肝癌术后辅助治疗中国专家共识协作组将基于新的循证医学证据对本共识及时进行更新和补充,不断完善。

附录:靶向药物和免疫检查点抑制剂辅助治疗皮肤不良反应表现及管理原则

不良反应类型	常见临床表现	引起皮肤不良反应的常见药物种类	皮肤不良反应管理原则 ^[85-87]
手足皮肤反应	掌跖关节部位或受压区域出现水肿性炎性红斑、水疱、皮肤剥脱糜烂或黄色角化增厚性斑块,伴疼痛	见于靶向药物	避免外伤、化学刺激、压力或摩擦 加强皮肤保湿剂的使用(如凡士林) 创面护理、预防感染 局部炎性红斑推荐使用强效糖皮质激素(如氯倍他索、卤米松等) 角化增厚区域推荐使用角质剥脱剂(如 0.1% 维 A 酸乳膏、20% 尿素软膏等) 2~3 级症状时建议皮肤科专科会诊
脱发	毛发变细伴生长缓慢、脆性增加、扭曲发,或出现斑秃	多见于靶向药物,偶见于免疫检查点抑制剂	外用 2%~5% 米诺地尔溶液或 5% 米诺地尔泡沫 假发遮盖 针对斑秃:外用或局部注射糖皮质激素
发疹型药疹	全身对称性、弥漫性水肿性红斑,皮损可出现靶形损害、紫癜样损害等,可伴发热,无黏膜损害、水疱、表皮剥脱	靶向药物以及免疫检查点抑制剂均可见	1~2 级症状可予中强效外用糖皮质激素,口服抗组胺药等对症治疗,疗效不佳时可系统使用糖皮质激素[强的松 0.5~1.0 mg/(kg·d)或其他等量激素] 3 级症状酌情系统使用糖皮质激素[强的松 0.5~1 mg/(kg·d)或其他等量激素,疗效不佳时可加量至 2 mg/(kg·d)] 需密切关注皮损进展(部分重症药疹的早期皮损可与发疹型药疹类似)
重症药疹:如 Steven Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症、药物超敏反应综合征	全身弥漫性红斑、暗红斑,可伴水疱、表皮松解剥脱、糜烂、脓疱,可同时累及口腔咽喉、外阴、眼部等黏膜,可伴淋巴结肿大、发热,肝肾、心功能损害等	靶向药物以及免疫检查点抑制剂均可见	立即停用可疑致敏药物 系统使用糖皮质激素[1~2 mg/(kg·d)] 酌情联合使用丙种球蛋白[0.2~0.4 g/(kg·d)] 创面护理、预防感染 对症支持治疗 皮肤科专科会诊
红斑鳞屑性皮炎	局部或全身多发的红斑、丘疹、斑块,皮损上可附着鳞屑,可表现为扁平苔藓、银屑病、湿疹、脂溢性皮炎等	多见于免疫检查点抑制剂,偶见于靶向药物	中效至强效外用糖皮质激素,或外用钙调磷酸酶抑制剂(如 0.1% 他克莫司软膏、1% 吡美莫司乳膏) 口服抗组胺药 皮损面积>30% 体表面积时建议皮肤科专科会诊
瘙痒	可伴随皮肤干燥,但无明显皮疹	多见于免疫检查点抑制剂	加强皮肤保湿剂的使用 外用含薄荷脑的止痒制剂 口服抗组胺药物 2~3 级症状可酌情使用加巴喷丁
大疱性类天疱疮	全身多发紧张性水疱、大疱,伴糜烂、结痂	多见于免疫检查点抑制剂	首选强效外用糖皮质激素(如氯倍他索、卤米松等)封包治疗 外用激素疗效不佳时可酌情短期系统使用糖皮质激素[0.5~1.0 mg/(kg·d)] 皮损面积>30% 体表面积时建议皮肤科专科会诊
反应性皮肤毛细血管增生症	全身散在或多发血管性丘疹,可伴有出血、糜烂、结痂	见于卡瑞利珠单抗克隆抗体	激光或手术切除 创面护理、预防感染



《肝癌术后辅助治疗中国专家共识(2023版)》编审委员会成员名单

主任委员:

樊 嘉 复旦大学附属中山医院

副主任委员:

周 俭 复旦大学附属中山医院

蔡建强 中国医学科学院肿瘤医院

陈敏山 中山大学肿瘤防治中心

秘书长:

周 俭 复旦大学附属中山医院

秘书组:

孙惠川 复旦大学附属中山医院

杨欣荣 复旦大学附属中山医院

商昌珍 中山大学孙逸仙纪念医院

高 杰 北京大学人民医院

编写专家(按照姓氏汉语拼音排序):

白雪莉 浙江大学医学院附属第一医院

毕新宇 中国医学科学院肿瘤医院

曹景玉 青岛大学附属医院

车 旭 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院

陈进宏 复旦大学附属华山医院

陈拥军 上海交通大学医学院附属瑞金医院

陈 钟 南通大学附属医院

崔云甫 哈尔滨医科大学附属第二医院

单人锋 南昌大学第一附属医院

党晓卫 郑州大学第一附属医院

段小辉 湖南省人民医院

冯燮林 四川省肿瘤医院

郝纯毅 北京大学肿瘤医院

洪智贤 解放军总医院第五医学中心

胡明根 解放军总医院第一医学中心

华向东 辽宁省肿瘤医院

黄志勇 华中科技大学同济医学院附属同济医院

蒺卫东 中国科学技术大学附属第一医院

李 铎 海南省肿瘤医院

李 俊 上海市第十人民医院

李绍强 中山大学附属第一医院

李 涛 山东大学齐鲁医院

李晓武 深圳大学总医院

栗光明 首都医科大学附属北京佑安医院

刘 军 解放军总医院第一医学中心

刘连新 中国科学技术大学附属第一医院

刘 荣 解放军总医院第一医学中心

卢实春 解放军总医院第一医学中心

陆才德 宁波医疗中心李惠利医院

陆朝阳 哈尔滨医科大学附属第一医院

罗 嘉 湖南省肿瘤医院

毛一雷 北京协和医院

彭 涛 广西医科大学第一附属医院

饶建华 南京医科大学第一附属医院

史颖弘 复旦大学附属中山医院

宋天强 天津医科大学肿瘤医院

谭 广 大连医科大学附属第一医院

田毅峰 福建省立医院

王继洲 中国科学技术大学附属第一医院

王嘉倍 中国科学技术大学附属第一医院

王 葵 海军军医大学附属东方肝胆外科医院

王立明 大连医科大学附属第二医院

王 琳 昆明医科大学第二附属医院

王 鲁 复旦大学附属肿瘤医院

王顺祥 河北医科大学第四医院

文天夫 四川大学华西医院

吴 泓 四川大学华西医院

向邦德 广西医科大学附属肿瘤医院

邢宝才 北京大学肿瘤医院

徐 立 中山大学肿瘤防治中心

余灵祥 解放军总医院第五医学中心

余正平 温州医科大学附属第一医院

曾永毅 福建医科大学孟超肝胆医院

查 勇 云南省肿瘤医院

张成武 浙江省人民医院

张海斌 海军军医大学附属东方肝胆外科医院

张弘炜 江苏省肿瘤医院

张建军 上海交通大学医学院附属仁济医院

张 勇 华中科技大学同济医学院附属协和医院

张 宇 四川省人民医院

赵 磊 山东省肿瘤医院

郑 璐 陆军军医大学第二附属医院

郑 鑫 西安交通大学第一附属医院

朱新华 南京大学医学院附属鼓楼医院

执笔专家:

陈 波 中国医学科学院肿瘤医院

高 杰 北京大学人民医院

郭荣平 中山大学肿瘤防治中心

李 桐 四川大学华西医院

商昌珍 中山大学孙逸仙纪念医院

王 锋 东部战区总医院秦淮医疗区

杨欣荣 复旦大学附属中山医院

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019,380(15):1450-1462. DOI:10.1056/NEJMra1713263.
- [2] Sun HC, Fan J, Zhou J, et al. Clinical practice status of the adjuvant therapy in hepatocellular carcinoma (HCC): a survey of Chinese hepatobiliary surgeons[J]. J Clin Oncol, 2022,40(16_suppl):e16127. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e16127.
- [3] 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]. 中华消化外科杂志,2022,21(2):143-168. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20220124-00 053.
- [4] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011,64(4):383-394. DOI:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [5] 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. DOI:10.1016/s1470-2045(02)00873-2.
- [6] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019,16(10):589-604. DOI:10.1038/s41575-019-0186-y.
- [7] 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.
- [8] 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. DOI:10.1097/01.sla.0000197706.21803.a1.
- [9] 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. DOI:10.1016/j.jhep.2009.07.009.
- [10] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *J Hepatol*, 2003,38(2):200-207. DOI:10.1016/s0168-8278(02)00360-4.
- [11] Sun HC, Zhang W, Qin LX, et al. Positive serum hepatitis B e antigen is associated with higher risk of early recurrence and poorer survival in patients after curative resection of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2007,47(5):684-690. DOI:10.1016/j.jhep.2007.06.019.
- [12] Li T, Wang SK, Zhou J, et al. Positive HBcAb is associated with higher risk of early recurrence and poorer survival after curative resection of HBV-related HCC[J]. *Liver Int*, 2016,36(2):284-292. DOI:10.1111/liv.12898.
- [13] Kim H, Park MS, Park YN, et al. Preoperative radiologic and postoperative pathologic risk factors for early intrahepatic recurrence in hepatocellular carcinoma patients who underwent curative resection[J]. *Yonsei Med J*, 2009,50(6):789-795. DOI:10.3349/ymj.2009.50.6.789.
- [14] Chan AWH, Zhong J, Berhane S, et al. Development of pre and post-operative models to predict early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *J Hepatol*, 2018,69(6):1284-1293. DOI:10.1016/j.jhep.2018.08.027.
- [15] Lee S, Kang TW, Song KD, et al. Effect of microvascular invasion risk on early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery and radiofrequency ablation[J]. *Ann Surg*, 2021,273(3):564-571. DOI:10.1097/SLA.0000000000003268.
- [16] Yoo S, Kim JY, Lim YS, et al. Impact of HBsAg seroclearance on late recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *J Hepatol*, 2022,77(4):939-946. DOI:10.1016/j.jhep.2022.05.014.
- [17] 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. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-2899.
- [18] 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. DOI:10.1001/jamasurg.2018.4334.
- [19] Kim DY, Toan BN, Tan CK, et al. Utility of combining PIVKA-II and AFP in the surveillance and monitoring of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023[2023-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36710606/>. DOI:10.3350/cmh.2022.0212. [Epub ahead of print].
- [20] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 肝癌转化治疗中国专家共识(2021 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2021,41(6):618-632. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.06.02.
- [21] Wang SN, Chuang SC, Lee KT. Efficacy of sorafenib as adjuvant therapy to prevent early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery: a pilot study[J]. *Hepatol Res*, 2014,44(5):523-531. DOI:10.1111/hepr.12159.
- [22] Zhang XP, Chai ZT, Gao YZ, et al. Postoperative adjuvant sorafenib improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after R0 liver resection: a propensity score matching analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2019,21(12):1687-1696. DOI:10.1016/j.hpb.2019.04.014.
- [23] Wang D, Jia W, Wang Z, et al. Retrospective analysis of sorafenib efficacy and safety in Chinese patients with high recurrence rate of post-hepatic carcinectomy[J]. *Onco Targets Ther*, 2019,12:5779-5791. DOI:10.2147/OTT.S168447.
- [24] 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.
- [25] Sun HC, Zhu XD, 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.
- [26] Zhou J, Sun H, Huang Z, et al. Adjuvant lenvatinib after radical resection in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): preliminary analysis of a prospective, multi-center, single-arm study[J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(S16):e16158. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e16158.
- [27] Chen J, Lu L, Wen TF, 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.
- [28] Kudo M, Ueshima K, Nakahira S, et al. Final results of adjuvant nivolumab for hepatocellular carcinoma (HCC) after surgical resection (SR) or radiofrequency ablation (RFA) (NIVOLVE): a phase 2 prospective multicenter single-arm trial and exploratory biomarker analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(4_suppl):416. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.416.
- [29] Bai X, Chen Y, Liang T. Preliminary data of a prospective study on the safety and efficacy of donafinib combined with anti-PD-1 antibody as adjuvant therapy for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(16_suppl):e16131. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e16131.
- [30] Yang X, Sun H, Hu B, et al. 944P Adjuvant camrelizumab combined with apatinib treatment after resection of hepatocellular carcinoma in CNLC II and III stage: a single-center prospective phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2021,32(S5):S824. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.164.
- [31] Roche Media & Investor Release. [Ad hoc announcement pursuant to Art. 53 LR] Roche's Tecentriq plus Avastin is the first treatment combination to reduce the risk of cancer returning in people with certain types of early-stage liver



- cancer in a phase III trial[EB/OL].(2023-01-19)[2023-01-20]. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2023-01-19>.
- [32] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
 - [33] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
 - [34] 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.
 - [35] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
 - [36] Finn RS, Kudo M, Merle P, et al. LBA34 Primary results from the phase III LEAP-002 study: lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(S7): S1401. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.031.
 - [37] Qin S, Chan SL, Gu S, et al. LBA35 Camrelizumab (C) plus rivoceranib (R) vs. sorafenib (S) as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): a randomized, phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(S7): S1401-S1402. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.032.
 - [38] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
 - [39] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00252-7.
 - [40] United States Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0[DB/OL]. (2017-11-27) [2023-01-20]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
 - [41] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
 - [42] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-315983.
 - [43] 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. DOI: 10.1002/cncr.30915.
 - [44] 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. DOI: 10.1097/01.sla.0000245829.00977.45.
 - [45] Sun HC, Tang ZY, 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.
 - [46] Nishiguchi S, Tamori A, Kubo S. Effect of long-term post-operative interferon therapy on intrahepatic recurrence and survival rate after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Intervirology*, 2005, 48(1): 71-75. DOI: 10.1159/000082098.
 - [47] 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. DOI: 10.1097/MD.00000000000011295.
 - [48] Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2006, 44(6): 1543-1554. DOI: 10.1002/hep.21415.
 - [49] Zhu XD, Li KS, Sun HC. Adjuvant therapies after curative treatments for hepatocellular carcinoma: current status and prospects[J]. *Genes Dis*, 2020, 7(3): 359-369. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.02.002.
 - [50] Li JQ, Zhang YQ, Zhang WZ, et al. Randomized study of chemoembolization as an adjuvant therapy for primary liver carcinoma after hepatectomy[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1995, 121(6): 364-366. DOI: 10.1007/BF01225689.
 - [51] 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. DOI: 10.1186/s40880-018-0331-y.
 - [52] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210425-00991.
 - [53] 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. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.08.019.
 - [54] 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. DOI: 10.1002/hep.31993.
 - [55] 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.020.
 - [56] 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. DOI: 10.1111/liv.12857.
 - [57] 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.
 - [58] 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. DOI: 10.1186/s12885-020-07087-7.
 - [59] 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. DOI:10.18632/oncotarget.20402.
- [60] 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.
- [61] 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. DOI:10.3389/fonc.2021.720079.
- [62] 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*, 2022, 16:JC02201142. DOI:10.1200/JCO.22.01142.
- [63] Hung IF, Poon RT, Lai CL, et al. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(7): 1663-1673. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01872.x.
- [64] 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. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002727.
- [65] Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29):3647-3655. DOI:10.1200/JCO.2012.48.5896.
- [66] Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(1):56-66. DOI:10.1097/SLA.0000000000000858.
- [67] 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[2023-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27446846>. DOI:10.1155/2016/5234969. [Epub ahead].
- [68] Chen XX, Cheng JW, Huang A, et al. The effect of antiviral therapy on patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5363-5375. DOI:10.2147/OTT.S150281.
- [69] Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA clinical practice update on interaction between oral direct-acting antivirals for chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma: expert review[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8):2149-2157. DOI:10.1053/j.gastro.2019.02.046.
- [70] Rodriguez-Peralvarez 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. DOI:10.1016/j.jhep.2013.07.012.
- [71] 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. DOI:10.1002/lt.21396.
- [72] Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(1): 62-69. DOI:10.1002/lt.22441.
- [73] 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. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.03.165.
- [74] Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke 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.
- [75] Thorat A, Jeng LB, Yang HR, 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.
- [76] 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.00000000000004280.
- [77] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167-185. DOI:10.1016/j.jhep.2012.02.010.
- [78] Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH, et al. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl):S72-S84. DOI:10.1002/hep.22884.
- [79] Lai CL, Yuen MF. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy[J]. *Hepatology*, 2013, 57(1):399-408. DOI:10.1002/hep.25937.
- [80] Hu TH, Chen CL, Lin CC, 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.
- [81] 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. DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.02702.x.
- [82] Shetty K, Dash C, Laurin J. Use of adjuvant sorafenib in liver transplant recipients with high-risk hepatocellular carcinoma[J]. *J Transplant*, 2014:913634. DOI:10.1155/2014/913634.
- [83] Zhang Q, Chen H, Li Q, et al. Combination adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a preliminary open-label study[J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29 (6):1360-1369. DOI:10.1007/s10637-011-9726-1.
- [84] Xu J, Shen ZY, Chen XG, et al. A randomized controlled trial of Licartin for preventing hepatoma recurrence after liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2007, 45(2): 269-276. DOI: 10.1002/hep.21465.
- [85] Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W, et al. Cutaneous immune-related adverse events (irAEs) to immune checkpoint inhibitors: a dermatology perspective on management[J]. *J Cutan Med Surg*, 2021, 25(1): 59-76. DOI: 10.1177/1203475420943260.
- [86] Malviya N, Tattersall IW, Leventhal J, et al. Cutaneous immune-related adverse events to checkpoint inhibitors[J]. *Clin Dermatol*, 2020, 38(6):660-678. DOI:10.1016/j.clindermatol.2020.06.011.
- [87] Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: part I: inhibitors of the cellular membrane[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72(2): 203-220. DOI:10.1016/j.jaad.2014.07.032.

