



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.11
文章编号: 2095-1264(2025)03-0370-08

射频消融联合索拉非尼对伴微血管侵犯的肝细胞癌切除术后复发患者的疗效评估

高校朋, 周美珍, 肖帆, 逢川, 杜乔伟, 于杰*
(中国人民解放军总医院第五医学中心介入超声科, 北京, 100166)

摘要: **目的** 探究射频消融术(RFA)后应用索拉非尼对伴微血管侵犯(MVI)的肝细胞癌切除术后复发患者预后的改善作用。**方法** 回顾性分析2011年1月至2017年12月173例伴MVI肝细胞癌切除术后复发性肝细胞癌(RHCC)患者的资料。所有患者均符合米兰标准,并在首次肝切除后病理提示MVI。经医生推荐和患者自主选择将其分为两组:RFA组和RFA联合索拉非尼治疗组(RFA-S组)。RFA-S组患者在RFA后1个月开始服用索拉非尼(400 mg bid)至疾病进展或不可耐受,最长服用时间不超过2年。比较两组患者的总生存率和无瘤生存率,对两组患者进行亚组生存分析,并通过COX多因素分析患者的风险因素。**结果** 两组患者基线资料均衡($P>0.05$)。RFA-S组患者5年总生存率和无瘤生存率分别为46.2%和28.6%,显著高于RFA组的23.3%和11.0%($P=0.0048$, $P=0.0018$)。肿瘤消融安全边界 ≤ 0.5 cm的患者接受索拉非尼联合治疗后无瘤生存获益更显著($HR=0.46$, 95% $CI: 0.27-0.78$, $P=0.0041$)。多因素分析结果显示,多发肿瘤、复发间隔 ≤ 2 年和单独RFA治疗是预后不良的独立危险因素。**结论** RFA联合索拉非尼治疗伴MVI的RHCC患者,疗效优于RFA单独治疗,可改善患者的生存结局。

关键词: 复发性肝细胞癌;索拉非尼;射频消融;微血管侵犯

中图分类号: R735.7; R979.1 **文献标识码:** A

Evaluation of radiofrequency ablation combined with sorafenib in the treatment of postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion

GAO Xiaopeng, ZHOU Meizhen, XIAO Fan, PANG Chuan, DU Qiaowei, YU Jie*

(Department of Interventional Ultrasound, Senior Department of Oncology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing, 100166, China)

Abstract: Objective To investigate the prognostic benefits of sorafenib following radiofrequency ablation (RFA) in patients with recurrent hepatocellular carcinoma (RHCC) and microvascular invasion (MVI) after initial resection. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 173 RHCC patients with MVI who underwent initial hepatectomy between January 2011 and December 2017. All patients met the Milan criteria and had pathologically confirmed MVI after the first hepatectomy. Based on physician recommendations and patient preference, they were divided into two groups: the RFA group and the RFA combined with sorafenib group (RFA-S group). Patients in the RFA-S group started oral sorafenib (400 mg bid) one month after RFA and continued until disease progression or intolerable toxicity, with a maximum treatment duration of 2 years. Overall survival (OS) and tumor-free survival were compared between the two groups. Subgroup survival analysis was performed, and risk factors were assessed using Cox multivariate analysis. **Results** There was no significant difference between RFA and RFA-S groups at baseline ($P>0.05$). The 5-year overall survival rate and tumor-free survival rate were

作者简介:高校朋,女,主管护师,研究方向为肿瘤介入治疗。

*通信作者:于杰,女,博士,主任医师,研究方向为影像引导肿瘤消融治疗的基础及临床转化研究。

respectively 46.2% and 28.6% in RFA-S group, significantly higher than those in the RFA group (23.3% and 11.0%) ($P=0.0048$, $P=0.0018$). Patients with an ablation safety margin ≤ 0.5 cm showed more significant DFS benefits from combined therapy with sorafenib ($HR=0.46$, 95% $CI: 0.27-0.78$, $P=0.0041$). Multivariate analysis showed that multiple tumors, recurrence interval ≤ 2 years, and RFA monotherapy were independent risk factors for poor prognosis. **Conclusions** RFA combined with sorafenib is more effective than RFA alone for RHCC patients with MVI, and can improve the survival outcome of such recurrent patients.

Keywords: Recurrent hepatocellular carcinoma; Sorafenib; Radio frequency ablation; Microvascular invasion

0 前言

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第五大常见恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第三大原因^[1]。虽然手术是早期 HCC 的首选治疗方式,但肝切除术后的长期疗效并不理想,5 年复发率高达 60%~80%^[2],约 30%~50% 的患者术后被诊断为早期复发性肝细胞癌 (recurrent hepatocellular carcinoma, RHCC)^[3]。尽管再次肝切除术被推荐为 RHCC 的首选治疗方法且疗效确切,但由于术后粘连、肝内结构改变及初始治疗导致的肝功能不良等原因,仅有 10.4%~31.0% 的患者适合接受二次手术^[4-6]。射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 因其微创特性成为早期 RHCC 的一线治疗选择,但术后复发率仍超 50%^[5-8]。另外,微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 是 HCC 根治性治疗后复发的明确危险因素^[9],原发性 HCC 合并 MVI 与 RHCC 更具侵袭性的生物学行为显著相关^[10-11],这提示对于原发肿瘤 MVI 阳性的 RHCC 患者,亟待开发新型治疗方案以降低 RFA 术后复发风险。

索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂,可通过靶向抑制丝氨酸/苏氨酸激酶及受体酪氨酸激酶的活性,发挥抗肿瘤血管生成和增殖作用^[12-13]。虽然既往研究已证实 RFA 联合索拉非尼治疗 HCC 的有效性,但该联合方案针对 MVI 阳性 RHCC 患者的疗效尚未明确。鉴于肿瘤复发是影响患者长期生存的主要因素,对 MVI 阳性 RHCC 患者实施及时、合理且适宜的治疗是提高其长期生存率和改善预后的关键^[14]。本研究旨在系统评估 RFA 联合索拉非尼治疗 MVI 阳性术后 RHCC 患者的疗效和安全性,并深入分析影响患者生存及肿瘤进展的相关危险因素。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究依据《赫尔辛基宣言》的指导方针^[15],回

顾性分析 2011 年 1 月至 2017 年 12 月本院收治的 RHCC 患者的临床资料,经医院伦理委员会审批可豁免书面知情同意书 (伦审第 S2022-777-09 号)。纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)原发性肝癌根治性切除术后首次复发,无任何局部治疗史 (包括 RFA、介入治疗等);(3)经影像学检查确诊为 RHCC (CT 或磁共振成像显示动脉期增强和延迟期消退);(4)符合米兰标准,即单个病灶直径 ≤ 5 cm 或病灶数 ≤ 3 个 (直径均 ≤ 3 cm)^[16];(5)肝功能良好 (Child-Pugh A 级或 B 级);(6)无门静脉侵犯或远处转移;(7)原发肿瘤手术切除后的病理提示 MVI 阳性。排除标准为:(1)年龄 < 18 岁或 > 75 岁;(2)RHCC 病灶 > 3 个或单个病灶直径 > 5 cm;(3)根治性热消融术后;(4)有全身治疗史 (包括分子靶向或免疫治疗);(5)合并其他恶性肿瘤;(6)临床资料不全。最终纳入 173 例患者,其中 RFA 联合索拉非尼组 (RFA-S) 78 例,单纯 RFA 组 95 例。

1.2 治疗方案

RFA: 采用冷循环射频消融系统,通过单次或多次重叠消融以覆盖整个病灶的区域,且在消融边缘周围留有至少 0.5 cm 的安全边界。术中借助超声或超声造影实时显像引导定位及监测,可选择单针或多针操作。若术后增强 CT/MRI 提示残留病灶 (消融区或周边存在强化),则需补充 RFA 直至完全消融 (影像学无强化表现)。该操作须由具备 10 年以上肝癌消融经验的医师进行。

RFA-S 组所有患者在服用索拉非尼前均接受了 RFA 治疗。符合以下任一条件者推荐使用索拉非尼:初发肿瘤直径 > 5 cm;初发肿瘤 BCLC 分级为 B 级;早期复发 (复发间隔时间 ≤ 2 年);多发 RHCC;复发肿瘤直径 > 3 cm。索拉非尼于 RFA 术后 1 个月开始给药,初始剂量为 400 mg bid,不联合其他全身治疗,持续至疾病进展或不可耐受毒性 (最长不超过 2 年),并根据不良反应调整剂量。

1.3 随访

随访方式:术后前 2 年每 3 个月随访 1 次,之后

每 4~6 个月随访 1 次;每次随访均进行甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、肝功能检测及腹部超声联合增强 CT/MRI 检查。再次复发包括肝内复发和肝外复发。肝内复发定义为出现 1 个或多个肝内病变,最大直径 ≥ 10 mm,并在动态影像学中呈现典型的 HCC 血管模式(动脉期增强,门脉期或延迟期廓清);后续随访中,若 >10 mm 且未表现出典型血管模式的病变增大 >10 mm,亦可诊断为复发 HCC。肝外复发定义为出现新的肝外病变,器官影像扫描显示多个圆形结节,并伴有血清 AFP 水平升高或不变。随访截至 2023 年 9 月 30 日,其频率与检查方法依据临床实践和指南设定,以确保复发监测的有效性。

1.4 统计学分析

采用易侬统计软件(V4.0)进行数据分析,连续变量经正态性检验后,符合正态分布的数据以“均数 \pm 标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布数据以中位数和四分位数间距(inter quartile range, IQR)表示;分类变量以例数(百分比,%)表示。组间比较采用 *t* 检验(正态分布的连续变量)、Mann-Whitney *U* 检验(非正态分布的连续变量)或卡方检验(分类变量)。生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制曲线,应用 Log-rank 检验比较组间差异。预后因素分析采用单因素及多因素 Cox 比例风险回归模型,单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素分析,并通过逐步回归筛选出独立的预后因素。上述纳入的预后预测因素根据医学相关性和既往发表的数据而定义^[17-18]。为控制混杂因素[如白蛋白-胆红素(albumin-bilirubin, ALBI)分级、肿瘤大小及数量等],在比较基线特征(表 1)后,进行分层亚组分析,并在 Cox 回归模型中调整相关变量。所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及 RFA 成功率比较

两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。两组患者接受了单次 RFA 治疗,成功率均为 100%。

2.2 生存预后比较

RFA-S 组中位随访时间为 43.6 个月(IQR: 32.9~57.7),显著长于 RFA 组的 32.4 个月(IQR: 20.1~46.9)。RFA-S 组 1、3、5 年总生存率分别为 99.2%、77.1% 和 46.2%,无瘤生存率分别为 77.7%、42.4% 和 28.6%;RFA 组 1、3、5 年总生存率分别为

98.5%、62.1% 和 23.3%,无瘤生存率分别为 64.2%、22.1% 和 11.0%。Kaplan-Meier 生存曲线显示,RFA-S 组总生存率和无瘤生存率均显著高于 RFA 组($P < 0.05$)(图 1)。

单因素分析结果显示,多发肿瘤、复发间隔 ≤ 2 年、RFA 单独治疗、消融边界 ≤ 0.5 cm、肿瘤直径 ≥ 10 cm、BCLC 分级为 B 级与较差的总生存率相关,而 ALBI 分级为 II 级、多发肿瘤、复发间隔 ≤ 2 年、RFA 单独治疗、肿瘤直径 ≥ 10 cm、BCLC 分级为 B 级与较差的无瘤生存率相关。多因素分析结果显示,多发肿瘤、复发间隔 ≤ 2 年和 RFA 单独治疗与较差的总生存率相关,而多发肿瘤、复发间隔 ≤ 2 年、RFA 单独治疗、肿瘤直径 ≥ 10 cm 与较差的无瘤生存率相关(表 2~表 5)。

2.3 生存结局的亚组分析

亚组分析显示,RFA-S 组在多数亚组中总生存期和无瘤生存期均优于 RFA 组,特别是肿瘤消融边界 ≤ 0.5 cm 的患者接受联合治疗后无瘤生存获益尤为显著($HR=0.46$, 95% *CI*: 0.27~0.78, $P=0.004 1$),显著优于消融边界 >0.5 cm 的患者($HR=0.71$, 95% *CI*: 0.43~1.18, $P=0.185 3$),这一结果为索拉非尼联合 RFA 的临床应用提供了重要依据(图 2)。

3 讨论

既往研究表明,原发肿瘤伴 MVI 阳性患者复发风险较高^[19],而采取适当的 RHCC 治疗策略是预防肿瘤复发并提高患者生存率的关键。与外科手术相比,RFA 因其微创特性及并发症较少的优势,已成为 RHCC 的重要治疗手段,但目前尚缺乏公认有效的 RFA 术后辅助治疗方案。分子靶向药物作为 HCC 治疗的研究热点,可通过增强抗肿瘤效应延缓疾病进展并降低复发率,从而改善患者长期预后^[20]。索拉非尼作为最早应用的靶向药物,其一线治疗晚期 HCC 的有效性与安全性已获证实,目前广泛应用于临床。多项研究表明,RFA 联合索拉非尼较单一疗法能更有效地控制肿瘤进展并显著延长生存期^[21-23]。鉴于目前缺乏针对伴 MVI 阳性 RHCC 患者行 RFA 联合索拉非尼治疗的研究证据,探讨根治性 RFA 术后联合索拉非尼治疗对此类患者的生存获益具有重要临床意义。

本研究证实,RFA-S 组 1、3、5 年总生存率(99.2%、77.1%、46.2%)和无瘤生存率(77.7%、42.4%、28.6%)均显著优于单纯 RFA 组(98.5%、

表 1 两组患者基线特征比较[例(%)]

Tab. 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups [n (%)]

肿瘤阶段	一般资料		RFA 组(n=95)	RFA-S 组(n=78)	P
初发阶段	肿瘤最大直径/cm	≤5	28(29.5)	16(20.5)	0.322
		>5~<10	45(47.4)	45(57.7)	
		≥10	22(23.2)	17(21.8)	
	BCLC 分级	A	55(57.9)	52(66.7)	0.237
		B	40(42.1)	26(33.3)	
	肿瘤包膜	不完全	63(66.3)	45(57.7)	0.244
		完全	32(33.7)	33(42.3)	
	分化程度	中、高分化	52(54.7)	45(57.7)	0.697
		低分化	43(45.3)	33(42.3)	
	肝炎	阴性	29(30.5)	31(39.7)	0.205
		阳性	66(69.5)	47(60.3)	
	肝硬化	阴性	44(46.3)	46(59.0)	0.097
阳性		51(53.7)	32(41.0)		
复发阶段	年龄/岁	<60	72(75.8)	54(69.2)	0.335
		≥60	23(24.2)	24(30.8)	
	性别	男性	72(75.8)	67(85.9)	0.096
		女性	23(24.2)	11(14.1)	
	乙肝水平/(IU·mL ⁻¹)	<1 000	55(57.9)	48(61.5)	0.627
		≥1 000	40(42.1)	30(38.5)	
	AFP/(ng·mL ⁻¹)	<200	48(50.5)	37(47.4)	0.686
		≥200	47(49.5)	41(52.6)	
	复发肿瘤直径/cm	≤3	73(76.8)	60(76.9)	0.990
		>3	22(23.2)	18(23.1)	
	复发肿瘤数量	单个	65(68.4)	54(69.2)	0.909
		多个	30(31.6)	24(30.8)	
ALBL 分级	I	65(68.4)	59(75.6)	0.294	
	II	30(31.6)	19(24.4)		
复发间隔/年	≥2	71(74.7)	60(76.9)	0.739	
	<2	24(25.3)	18(23.1)		
RFA 后免疫治疗	是	14(14.7)	11(14.1)	0.906	
	否	81(85.3)	67(85.9)		

注:复发间隔为首次复发距初次手术切除治疗的时间间隔。

Note: The recurrence interval is the time interval from the initial surgery to the first recurrence.

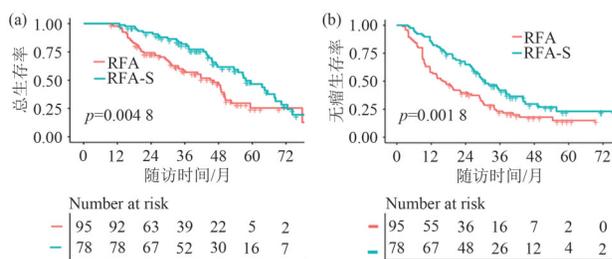


图 1 两组患者生存曲线

Fig. 1 Survival curves of patients in the two groups

62.1%、23.3% 和 64.2%、22.1%、11.0%), 表明对于术后病理证实 MVI 阳性的复发性肝癌患者, RFA 术后联合索拉非尼治疗可显著改善生存预后。Feng 等^[23]回顾性研究 128 例 BCLC0-B1 期 HCC 患者, 发现 RFA-S 组较单独 RFA 组生存更好; Zhu 等^[24]回顾性研究了 106 例中大型(肿瘤直径 3.1~7.0 cm) HCC 患者, 结果表明, 与经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合 RFA 相

表 2 总生存率相关单因素分析和多因素分析

Tab. 2 Univariate and multivariate analysis of overall survival rate

肿瘤阶段	影响因素		HR (95% CI)	P	
复发阶段	年龄/岁	<60 vs. ≥60	0.7(0.4~1.1)	0.132	
	ALBI 分级	I vs. II	1.5(1.0~2.3)	0.072	
	乙肝水平	阴性 vs. 阳性	1.0(0.6~1.5)	0.921	
	抗病毒治疗	否 vs. 是	0.9(0.6~1.3)	0.486	
	AFP/(ng·mL ⁻¹)	<200 vs. ≥200	1.0(0.7~1.5)	0.944	
	肿瘤直径/cm	≤3.0 vs. >3.0	1.2(0.7~1.9)	0.515	
	肿瘤数量	单个 vs. 多个	2.3(1.5~3.6)	<0.001	
	复发间隔/年	≤2 vs. >2	0.3(0.2~0.6)	<0.001	
	治疗方式	RFA vs. RFA-S	0.5(0.4~0.8)	0.005	
	消融边界/cm	≤0.5 vs. >0.5	0.5(0.3~0.8)	0.002	
	RFA 后免疫治疗	是 vs. 否	1.6(1.0~2.6)	0.077	
	初发阶段	肿瘤最大直径/cm	>5~<10 vs. ≤5	1.1(0.6~1.9)	0.779
			≥10 vs. ≤5	1.7(1.1~3.1)	0.006
BCLC 分级		A vs. B	1.6(1.0~2.4)	0.034	
分化程度		低 vs. 中、高	1.4(0.9~2.1)	0.128	
肿瘤包膜		不完全 vs. 完全	0.8(0.5~1.3)	0.438	
肝炎		阴性 vs. 阳性	0.8(0.6~1.1)	0.121	
肝硬化		阴性 vs. 阳性	0.9(0.6~1.3)	0.576	

表 3 总生存率相关多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis of overall survival rate

肿瘤阶段	影响因素		HR (95% CI)	P
复发阶段	肿瘤数量	单个 vs. 多个	2.7(1.7~4.4)	<0.001
	复发间隔/年	≤2 vs. >2	0.3(0.1~0.5)	<0.001
	治疗方式	RFA vs. RFA-S	0.5(0.3~0.8)	0.002
	消融边界/cm	≤0.5 vs. >0.5	0.7(0.5~1.1)	0.148
初发阶段	肿瘤最大直径/cm	>5~<10 vs. ≤5	1.1(0.6~1.9)	0.729
		≥10 vs. ≤5	1.7(0.9~3.1)	0.093
	BCLC 分级	A vs. B	1.3(0.8~2.0)	0.326

表 4 无瘤生存率相关单因素分析

Tab. 4 Univariate analysis of tumor-free survival rate

肿瘤阶段	影响因素		HR (95% CI)	P	
复发阶段	年龄/岁	<60 vs. ≥60	0.8 (0.5, 1.1)	0.165	
	ALBI 分级	I vs. II	1.6 (1.1, 2.4)	0.011	
	乙肝水平	阴性 vs. 阳性	0.9 (0.6, 1.3)	0.619	
	抗病毒治疗	否 vs. 是	0.9 (0.6, 1.3)	0.549	
	AFP/(ng·mL ⁻¹)	<200 vs. ≥200	1.0 (0.7, 1.4)	0.889	
	肿瘤直径/cm	≤3.0 vs. >3.0	1.0 (0.7, 1.6)	0.850	
	肿瘤数量	单个 vs. 多个	1.9 (1.3, 2.8)	<0.001	
	复发间隔/年	≤2 vs. >2	0.4 (0.2, 0.6)	<0.001	
	治疗方式	RFA vs. RFA-S	0.6 (0.4, 0.8)	0.002	
	消融边界/cm	≤0.5 vs. >0.5	0.7 (0.5, 1.1)	0.101	
	RFA 后免疫治疗	是 vs. 否	1.3 (1.1, 3.1)	0.214	
	初发阶段	肿瘤最大直径/cm	>5~<10 vs. ≤5	1.2 (0.8, 1.9)	0.348
			≥10 vs. ≤5	1.8 (1.1, 3.1)	0.022
BCLC 分级		A vs. B	1.4 (1.0, 2.0)	0.048	
消融边界/cm		≤1 vs. >1	0.9 (0.6, 1.5)	0.777	
分化程度		低 vs. 中、高	1.1 (0.8, 1.5)	0.648	
肿瘤包膜		不完全 vs. 完全	1.1 (0.8, 1.6)	0.618	
肝炎		阴性 vs. 阳性	0.9 (0.6, 1.3)	0.522	
肝硬化		阴性 vs. 阳性	0.9 (0.7, 1.3)	0.692	

表5 无瘤生存率相关多因素分析

Tab. 5 Multivariate analysis of tumor-free survival rate

肿瘤阶段	影响因素		HR (95% CI)	P
复发阶段	ALBI分级	I vs. II	1.3 (0.8, 1.9)	0.247
	肿瘤数量	单个 vs. 多个	2.1 (1.4, 3.1)	<0.001
	复发间隔/年	≤2 vs. >2	0.3 (0.2, 0.5)	<0.001
	治疗方式	RFA vs. RFA-S	0.5 (0.3, 0.7)	<0.001
初发阶段	肿瘤最大直径/cm	>5~<10 vs. ≤5	1.2 (0.8, 1.9)	0.387
		≥10 vs. ≤5	1.9 (1.1, 3.2)	0.017
	BCLC 分级	A vs. B	1.1 (0.8, 1.6)	0.574

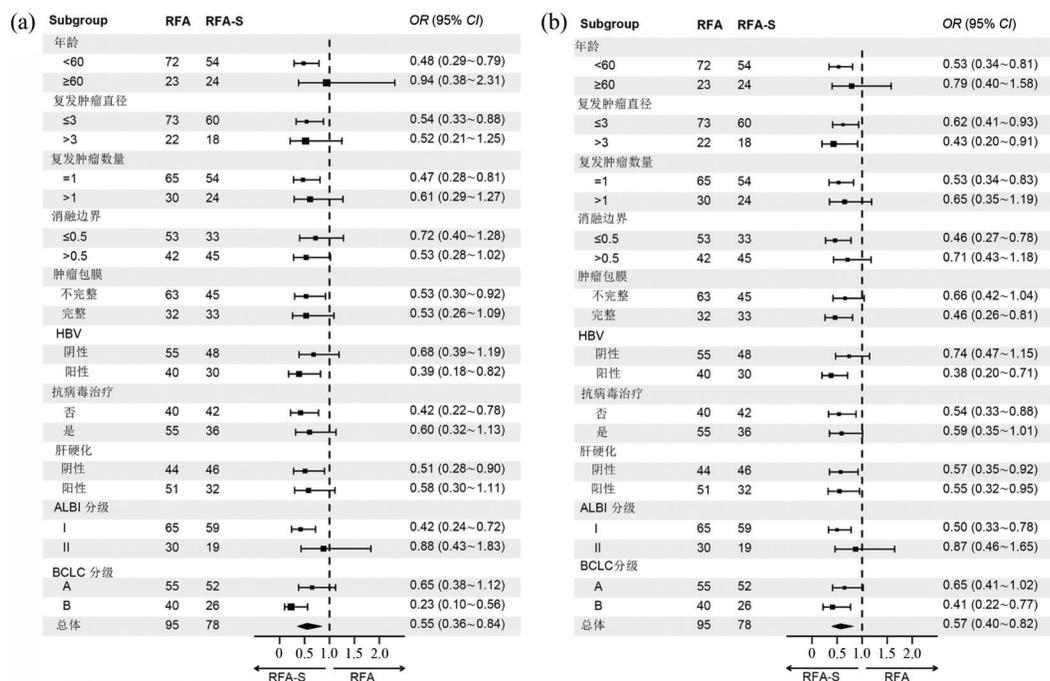


图2 将两组治疗方式的总生存期和无瘤生存期的风险比按临床参数分层

Fig. 2 Stratified analysis of the risk ratios for overall survival and tumor-free survival according to clinical parameters between the two treatment modalities

比,索拉非尼联合TACE和RFA可使患者获得更高的无复发生存(relapse free survive, RFS)率和总生存率。上述研究结果与本研究一致,但均未考虑MVI这一高复发风险因素。本研究聚焦于首次切除后伴MVI阳性的患者,结果不仅验证了联合治疗的临床价值,更提示了对于此类高复发风险人群,RFA术后进行系统性靶向治疗的必要性。

亚组分析显示,对于肿瘤消融安全边界≤0.5 cm的患者,索拉非尼联合治疗可显著改善无瘤生存率,提示对于潜在肿瘤残留及复发风险高的患者,消融后使用系统性药物更有必要。目前相关研究较少,仅李红阳等^[25]通过动物实验证实5-氟尿嘧啶可延长肝癌小鼠RFA术后生存时间,与本研究临床

观察结果具有一致性。

本研究结果不仅证实了索拉非尼的临床价值,其结论可能同样适用于仑伐替尼、多纳非尼等其他多激酶抑制剂及贝伐单抗等抗血管生成药物,为临床治疗方案的选择提供了重要参考依据,并为探索不同药物的联合应用策略指明了研究方向。需要指出的是,患者接受索拉非尼治疗的持续时间各不相同,通常推荐RFA术后至少维持1年索拉非尼治疗(直至疾病进展),对于1年后未进展的患者,需综合评估肝功能状态、医师意见、患者意愿及经济状况决定是否继续用药,若出现严重不良反应则应立即终止治疗。

本研究存在以下局限性:首先,作为回顾性研

究,索拉非尼的使用可能受到医生决策倾向、患者耐受性及经济承受能力等因素的影响,存在选择偏倚风险;其次,需开展前瞻性研究以进一步验证结果,以确立伴 MVI 阳性的 RHCC 患者消融术后的标准治疗方案;第三,研究仅纳入初次复发患者,未分析后续复发治疗策略及其他复杂影响因素,可能对总生存期的评估产生偏倚。

综上所述,采用 RFA-S 治疗切除术后伴 MVI 阳性 RHCC 患者可显著降低肿瘤复发率并延长生存期,但该结论仍需通过前瞻性随机对照研究进一步验证。

参考文献

- [1] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301–1314. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30010-2.
- [2] GAVRIILIDIS P, ASKARI A, AZOULAY D. Survival following redo hepatectomy vs radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(1): 3–9. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.10.003.
- [3] TSILIMIGRAS D I, BAGANTE F, MORIS D, et al. Recurrence patterns and outcomes after resection of hepatocellular carcinoma within and beyond the Barcelona clinic liver cancer criteria [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(7): 2321–2331. DOI: 10.1245/s10434-020-08452-3.
- [4] CHAN A C, CHAN S C, CHOK K S, et al. Treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: salvage transplantation, repeated resection, or radiofrequency ablation? [J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(4): 411–419. DOI: 10.1002/lt.23605.
- [5] LU M D, YIN X Y, XIE X Y, et al. Percutaneous thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. *Br J Surg*, 2005, 92(11): 1393–1398. DOI: 10.1002/bjs.5102.
- [6] TABRIZIAN P, JIBARA G, SHRAGER B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis [J]. *Ann Surg*, 2015, 261(5): 947–955. DOI: 10.1097/sla.0000000000000710.
- [7] CHOI D, LIM H K, RHIM H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: long-term results and prognostic factors [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(8): 2319–2329. DOI: 10.1245/s10434-006-9220-8.
- [8] SONG K D, LIM H K, RHIM H, et al. Repeated hepatic resection versus radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: a propensity score matching study [J]. *Radiology*, 2015, 275(2): 599–608. DOI: 10.1148/radiol.14141568.
- [9] ROAYAIE S, BLUME I N, THUNG S N, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 850–855. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.003.
- [10] MENICONI R L, KOMATSU S, PERDIGAO F, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma: a Western strategy that emphasizes the impact of pathologic profile of the first resection [J]. *Surgery*, 2015, 157(3): 454–462. DOI: 10.1016/j.surg.2014.10.011.
- [11] HOU Y F, LI B, WEI Y G, et al. Second hepatectomy improves survival in patients with microvascular invasive hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(48): e2070. DOI: 10.1097/MD.0000000000002070.
- [12] XIA S J, PAN Y, LIANG Y L, et al. The microenvironmental and metabolic aspects of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma [J]. *EBioMedicine*, 2020, 51: 102610. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.102610.
- [13] HE M K, LI Q J, ZOU R H, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 953. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0250.
- [14] ERRIDGE S, PUCHER P H, MARKAR S R, et al. Meta-analysis of determinants of survival following treatment of recurrent hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2017, 104(11): 1433–1442. DOI: 10.1002/bjs.10597.
- [15] ASSOCIATION W M. World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [J]. *JAMA*, 2013, 310(20): 2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.
- [16] SHIN S W, AHN K S, KIM S W, et al. Liver resection versus local ablation therapies for hepatocellular carcinoma within the milan criteria: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Surg*, 2021, 273(4): 656–666. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004350.
- [17] PENG Z W, ZHANG Y J, CHEN M S, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(4): 426–432. DOI: 10.1200/jco.2012.42.9936.
- [18] CHEN S, PENG Z, LIN M, et al. Combined percutaneous radiofrequency ablation and ethanol injection versus hepatic resection for 2.1–5.0 cm solitary hepatocellular carcinoma: a retrospective comparative multicentre study [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(9): 3651–3660. DOI: 10.1007/s00330-018-5371-9.
- [19] LI K, ZHANG R, WEN F, et al. Single-cell dissection of the multicellular ecosystem and molecular features underlying microvascular invasion in HCC [J]. *Hepatology*, 2024, 79(6): 1293–1309. DOI: 10.1097/hep.0000000000000673.
- [20] NAULT J C, GALLE P R, MARQUARDT J U. The role of molecular enrichment on future therapies in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 237–247. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.016.
- [21] YUAN H, LAN Y, LI X, et al. Large hepatocellular carcinoma with local remnants after transarterial chemoembolization: treatment by sorafenib combined with radiofrequency ablation or sorafenib alone [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(4): 791–799.
- [22] KAN X, JING Y, WAN Q Y, et al. Sorafenib combined with percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of medium-sized hepatocellular carcinoma [J]. *Eur Rev Med*

- Pharmacol Sci, 2015, 19(2): 247-255.
- [23] FENG X, XU R, DU X, et al. Combination therapy with sorafenib and radiofrequency ablation for BCLC Stage 0-B1 hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective cohort study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(12): 1891-1899. DOI: 10.1038/ajg.2014.343.
- [24] ZHU K, HUANG J, LAI L, et al. Medium or large hepatocellular carcinoma: sorafenib combined with transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation [J]. *Radiology*, 2018, 288(1): 300-307. DOI: 10.1148/radiol.2018172028.
- [25] 李红阳, 唐诗聪, 赵公芳, 等. 低频超声辐照载 5-氟尿嘧啶的纳泡靶向治疗裸鼠射频消融后残留肝癌的效果[J]. 解放

军医学杂志, 2022, 47(1): 20-25. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.01.0020.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 高校朋, 周美珍, 肖帆, 等. 射频消融联合索拉非尼对伴微血管侵犯的肝细胞癌切除术后复发患者的疗效评估[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(3): 370-377. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.11.

Cite this article as: GAO Xiaopeng, ZHOU Meizhen, XIAO Fan, et al. Evaluation of radiofrequency ablation combined with sorafenib in the treatment of postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(3): 370-377. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.11.