

•临床研究 Clinical research•

TACE 联合瑞戈非尼序贯治疗中晚期肝细胞癌的疗效和安全性

章浙伟, 郑家平, 郭立文, 郝伟远, 曾 晖, 罗 君, 邵国良

【摘要】 目的 评估 TACE 联合瑞戈非尼二线序贯治疗中晚期肝细胞癌(HCC)的临床疗效和安全性。**方法** 纳入 2018 年 6 月至 2019 年 12 月中国科学院大学附属肿瘤医院收治的中晚期 HCC 患者 60 例。患者均接受 TACE 联合索拉非尼一线靶向治疗,因疾病进展或无法耐受索拉非尼,口服瑞戈非尼二线序贯治疗。按 mRECIST 标准评价疗效,并观察患者的疾病进展时间和总生存期(OS),服药期间记录不良反应的发生。**结果** 随访至 2021 年 6 月,60 例患者中,存活 38 例,死亡 12 例,失访 10 例,客观有效率(ORR)为 3.3%,疾病控制率(DCR)为 56.6%,中位疾病进展时间(mTTP)为 3.5 个月(95%CI:2.9~4.1 个月),中位总生存期(mOS)为 11.3 个月(95%CI:9.8~12.8 个月),1 年生存率为 76%。TACE 联合瑞戈非尼的不良反应有手足皮肤反应 35 例(58.3%),口腔黏膜炎 18 例(30%),疲乏 16 例(26.7%),腹泻 22 例(36.7%),高血压 7 例(11.7%),肝功能异常 28 例(46.7%),蛋白尿 4 例(6.7%),血小板减少 27 例(45%),中性粒细胞减少 16 例(26.7%),贫血 32 例(53.3%)等。**结论** TACE 联合瑞戈非尼二线序贯治疗中晚期 HCC 安全有效,对于索拉非尼治疗进展或无法耐受患者,联合序贯治疗可改善疾病进展时间和 OS,且不良反应 1~2 级多见,绝大部分患者可耐受。

【关键词】 肝细胞癌;瑞戈非尼;肝动脉化疗栓塞术;安全性;临床疗效

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2022)-12-1198-05

Clinical efficacy and safety of TACE combined with regorafenib sequential treatment for mid-advanced hepatocellular carcinoma ZHANG Zhewei, ZHENG Jiaping, GUO Liwen, HAO Weiyuan, ZENG Hui, LUO Jun, SHAO Guoliang. Department of Interventional Therapy, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou, Zhejiang Province 310022, China

Corresponding author: ZHENG Jiaping, E-mail: zhengjp_2013@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of second-line sequential treatment using transcatheter arterial chemoembolization(TACE) plus regorafenib for mid-advanced hepatocellular carcinoma. **Methods** A total of 60 patients with mid-advanced hepatocellular carcinoma, who were admitted to the Affiliated Cancer Hospital of University of Chinese Academy of Sciences of China between June 2018 and December 2019, were enrolled in this study. All the 60 patients received first-line targeted therapy with TACE plus sorafenib, and received TACE combined with regorafenib as second-line sequential treatment because the disease progressed or the patient was unable to tolerate sorafenib. The modified RECIST criteria was used to evaluate the curative effect. The time to disease progression(TTP) and overall survival(OS) were calculated, and the occurrence of adverse reactions during the medication were recorded. **Results** The patients were followed up till June 2021. Among the 60 patients, 38 survived, 12 died, and 10 patients were lost in touch. The objective response rate(ORR) was 3.3%, the disease control rate(DCR) was 56.6%, the median time to progression(mTTP) was 3.5 months(95%CI=2.9-4.1 months), the median overall survival(mOS) was 11.3 months(95%CI=9.8-12.8 months), the one-year survival rate was 76%. The main adverse reactions of TACE combined with regorafenib included hand-foot skin reaction($n=35, 58.3\%$), oral mucositis($n=18, 30\%$), fatigue($n=16, 26.7\%$), diarrhoea($n=22, 36.7\%$), hypertension($n=7, 11.7\%$), abnormal liver function($n=28, 46.7\%$), proteinuria($n=4, 6.7\%$), thrombocytopenia($n=27, 45\%$), neutropenia($n=16, 26.7\%$), anemia($n=32, 53.3\%$), etc. **Conclusion** TACE

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.12.013

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82072032),浙江省卫生健康科技计划项目(2022KY687、2021KY567)

作者单位:310022 浙江杭州 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)介入治疗科

通信作者:郑家平 E-mail: zhengjp_2013@126.com

combined with regorafenib as second-line sequential treatment for mid-advanced hepatocellular carcinoma is clinically safe and effective. For patients, whose disease progresses under sorafenib treatment or who is unable to tolerate sorafenib, TACE combined with regorafenib used as second-line sequential treatment can improve TTP and OS. Moreover, the adverse reactions of grade I-II are more commonly seen, which can be tolerated by most patients. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 1198-1202)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; regorafenib; transcatheter arterial chemoembolization; safety; clinical efficacy

目前,约有 30% 的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)患者有机会接受根治疗法,大多数中晚期患者通常采用 TACE 或全身治疗(如索拉非尼)的姑息疗法^[14]。TACE 治疗容易使肿瘤细胞及周围组织缺氧,缺氧可刺激血管内皮生长因子(VEGF)的活化,进而促进新生血管形成,使得肿瘤易于复发、转移^[5-6]。因此 TACE 的远期疗效往往不尽如人意^[7-8]。

2007 年 FDA 批准多靶点激酶抑制剂索拉非尼用于不可手术的中晚期 HCC 患者,这是第一个可为中晚期 HCC 患者带来明显生存获益的靶向药物。索拉非尼治疗失败的二线治疗为瑞戈非尼。然而,不管是索拉非尼还是瑞戈非尼,其单药用于 HCC 治疗的有效率不足 20%^[9-10]。一项多中心随机对照 TACTICS 临床研究证实,TACE 联合索拉非尼可显著改善不可切除 HCC 的无进展生存期,同时未出现特殊的不良反应^[11]。本研究探索 TACE 联合瑞戈非尼序贯治疗中晚期 HCC 的确切疗效和安全性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

纳入中国科学院大学附属肿瘤医院 2018 年 6 月至 2019 年 12 月收治的中晚期 HCC 患者 60 例,其中男 51 例,女 9 例,年龄 35~83 岁,中位年龄 58 岁。入选标准:①年龄≥18 周岁,性别不限,经病理确诊或根据《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[12]临床确诊;②BCLC 分期 B 或 C 期,Child-Pugh 评分 A~B,PS 评分 0~2,预计生存期≥12 周;③既往接受过索拉非尼治疗进展或无法耐受;④按照 mRECIST 标准,2 周内至少有 1 个可测量的靶病灶;⑤Hb≥90 g/L;WBC≥3.0×10⁹/L;PLT≥50×10⁹/L;ALT 和 AST≤5 倍正常值上限;TBil≤2 倍正常值上限;白蛋白≥28 g/L;Cr≤1.5 倍正常值上限;国际标准化比率(INR)≤1.5。排除标准:①肝功能严重障碍,包括黄疸、肝性脑病、难治性腹水或肝肾综合征等;②无法纠正的凝血功能障碍;③门静脉主干完全被癌栓堵塞,侧支循环

形成少;④肿瘤弥漫或广泛远处转移,恶液质或多器官功能衰竭;⑤严重的碘对比剂过敏。

1.2 治疗方法

采用改良 Seldinger 技术经皮穿刺股动脉,引入血管鞘,送入导丝和 5 F RH 导管至腹腔干、肠系膜上动脉、膈动脉等。选择性造影明确肿瘤完整的供血动脉,再用微导管超选择至肿瘤的供血动脉,然后注入化疗药物,包括雷替曲塞、奥沙利铂、5-FU 等,一般为 2~3 种药物联合运用,再注入超液态碘油与表柔比星 20~40 mg 制成的乳剂,必要时加用 Embosphere 空白微球进行栓塞,碘油一般为 5~20 mL,根据肿瘤大小和血供丰富程度而定。术前常规使用止吐、抑酸药物,术后予护肝、止痛、补液、利尿等对症治疗。根据患者病情多次重复 TACE,间隔时间为 4~6 周。TACE 术后第 3~7 天开始口服瑞戈非尼治疗,按剂量逐渐递增方案:第 1 周 80 mg/次,每日 1 次;第 2 周 120 mg/次,每日 1 次;第 3 周最大剂量 160 mg/次,每日 1 次,服用 3 周后停药 1 周,每 4 周为一个疗程。如患者出现与瑞戈非尼相关的不良反应时,根据患者的耐受性减低剂量(先减至 120 mg,再减至 80 mg)或中断治疗,待不良反应缓解后,根据患者具体情况重新将瑞戈非尼增加至最大剂量 160 mg/次,每日 1 次。

1.3 疗效评价

按 mRECIST 标准进行疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR),以 CR+PR 计算客观缓解率(ORR),根据上腹部增强 CT/MRI 结果,每 4~6 周评估疗效。疾病进展时间定义为 TACE 治疗后服用瑞戈非尼开始至肿瘤进展的时间,总生存期(OS)定义为 TACE 治疗后服用瑞戈非尼开始至患者死亡或末次随访时间,统计患者 1 年的生存率。

1.4 不良反应

观察并记录 TACE 联合瑞戈非尼序贯治疗过程中出现的不良反应,按照美国国家癌症研究所不

不良反应常用术语标准(NCI-CTCAE)4.03 版对不良反应进行分级,并给予相应的对症处理。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,比较采用 t 检验;计数资料以例数(%)表示,比较采用 χ^2 检验。生存分析应用 Kaplan-Meier 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

60 例患者中,经肝穿刺或手术病理确诊 18 例,经临床确诊 42 例,11 例患者为 HCC 术后复发,5 例患者为门脉癌栓或肝肿瘤局部放疗后,27 例患者因原发或转移灶接受过局部消融治疗,7 例患者因肺、淋巴结、骨等转移灶接受过放射性粒子术。此外,因索拉非尼耐药后进展 53 例,其中减量服药 21 例,不规则服药 8 例,因索拉非尼严重不良反应无法耐受 7 例,以手足皮肤反应和消化道不良反应为主。患者的基线特征见表 1。

2.2 近期疗效和生存随访

50 例患者随访至 2021 年 6 月底,其中存活 38 例,死亡 12 例,失访 10 例。无 CR 病例,PR 2 例,SD 32 例,PD26 例,ORR 为 3.3%,DCR 为 56.6%,中位疾病进展时间(mTTP)为 3.5 个月(95%CI:2.9~4.1 个月),中位总生存期(mOS)为 11.3 个月(95%CI:9.8~12.8 个月),1 年生存率为 76%。

2.3 不良反应

TACE 联合瑞戈非尼序贯治疗后的不良反应在服药后 1~2 周开始出现,患者瑞戈非尼服药最长时间为 384 d,最短为 35 d,中位用药时间为 97 d,主要不良反应见表 2。不良反应经瑞戈非尼减量,暂停给药或对症处理后大部分可缓解改善。

3 讨论

HCC 起病隐匿,75%~80%的患者初诊时已处于中晚期,失去了根治性手术机会,且早期 HCC 患者手术切除后容易复发,5 年内术后复发转移率高达 70%^[13]。TACE 是无法手术切除的中晚期 HCC 患者常用的治疗手段,且获得了较好的近期疗效^[14-15]。文献报道,TACE 可以提高中晚期 HCC 患者的 2 年生存率,将 mOS 由 16 个月延长至 19~20 个月^[16]。TACE 以双重作用机制产生协同抗肿瘤作用:一方面通过阻塞肿瘤血供使其严重缺氧从而诱导肿瘤

表 1 60 例肝细胞癌患者基线特征

临床资料	例数	(%)
年龄		
18~60 岁	34	56.6
≥60 岁	26	43.3
BCLC 分期		
B 期	21	35
C 期	39	65
Child-Pugh		
A 级	48	80
B 级	12	20
PS 评分		
0~1 分	52	86.6
2 分	8	13.3
肿瘤最大径		
<10 cm	37	61.7
≥10 cm	23	38.3
肿瘤数目		
单发	7	11.7
多发	53	88.3
肿瘤血管侵犯		
是	22	36.6
否	38	63.3
肝外转移		
肺	18	30
腹膜	12	20
淋巴结	9	15
无	29	48.3
乙型肝炎		
有	47	78.3
无	13	21.6
AFP		
≤400 ng/L	32	53.3
>400 ng/L	28	46.6
病理结果		
有	18	30
无	42	70
TACE 次数		
1 次	6	10
2 次	9	15
≥3 次	45	75
瑞戈非尼		
80 mg	12	20
120 mg	21	35
160 mg	27	45
其他治疗		
手术切除	11	18.3
消融治疗	27	45
粒子植入	7	11.6
局部放疗	5	8.3

细胞死亡,另一方面动脉内灌注化疗药物使肿瘤周围的药物浓度高于经全身给药的药物浓度^[17]。但 TACE 有其局限性,一是 TACE 难以使肿瘤达到病理学上的完全坏死;二是 TACE 后缺氧,导致 VEGF 等高表达,促进残癌新生血管形成;此外,对于大肝癌或巨块型肝癌,需多次重复 TACE,患者肝功能和免疫力

表 2 TACE 联合瑞戈非尼序贯治疗 60 例中晚期肝细胞癌的不良反应[例(%)]

不良反应	1~2 级	3~4 级	合计
手足皮肤反应	24(40.0)	11(18.3)	35(58.3)
口腔黏膜炎	13(21.7)	5(8.3)	18(30.0)
疲乏	9(15.0)	7(11.7)	16(26.7)
腹泻	14(23.3)	8(13.3)	22(36.7)
高血压	5(8.3)	2(3.3)	7(11.7)
肝功能异常	22(36.7)	6(10.0)	28(46.7)
蛋白尿	4(6.7)	0	4(6.7)
血小板减少	22(36.7)	5(8.3)	27(45.0)
中性粒细胞减少	13(21.7)	3(5.0)	16(26.7)
贫血	29(48.3)	3(5.0)	32(53.3)

受损严重^[18-19]。因此,TACE 治疗肝癌的近期疗效显著,但远期疗效仍不理想。

瑞戈非尼与索拉非尼结构相似,区别在于中央苯环上氢原子被一个氟原子取代,与索拉非尼相比,瑞戈非尼具有更强的生化活性和药理活性^[20]。国际多中心Ⅲ期 RESORCE 临床研究对比了瑞戈非尼和安慰剂对索拉非尼治疗进展后的中晚期 HCC 的疗效,结果显示瑞戈非尼改善了 OS(10.6 个月比 7.8 个月, $HR=0.63$, $P<0.01$),PFS(3.1 个月比 1.5 个月, $HR=0.46$, $P<0.01$),ORR(11%比 4%, 单侧 $P=0.0047$)也均优于安慰剂组^[21]。2017 年,瑞戈非尼被国家药品监督管理局批准适用于既往接受过索拉非尼治疗的 HCC。瑞戈非尼可通过靶向 VEGFR1-3、TIE-2、FGFR、PDGFR、RET、c-kit、C-Raf、B-Raf 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶等发挥多重抗肿瘤作用。相对于索拉非尼,瑞戈非尼对 VEGFR-2、PDGFR- β 、FGFR-1 和 c-kit 的抑制作用更强。同时,瑞戈非尼还能抑制 TIE-2,具有更广泛的抗血管生成作用^[22-23]。因此,瑞戈非尼靶向激酶范围更广,在药理学上具有更强的作用,且可与 TACE 术后促使 VEGF 表达上升形成互补^[24]。目前,TACE 联合索拉非尼序贯治疗中晚期 HCC 的临床报道较多,联合治疗在局部疗效 ORR 和 mOS 方面均有显著提高,且安全性良好^[25-27]。

本研究为回顾性研究,入组患者为索拉非尼一线治疗进展,部分患者已多次行介入等局部治疗,新生血管和侧支循环相对丰富,肿瘤存活部分灭活困难,导致 TACE 联合瑞戈非尼二线序贯治疗局部效果欠佳。但本研究中 mTTP 和 mOS 均较国际多中心Ⅲ期 RESORCE 临床研究有所提高,提示联合治疗能在更长时间内使肿瘤维持在稳定状态,提高患者的总生存期。本研究中常见的不良反应是手足皮肤反应、腹泻、疲乏、口腔黏膜炎等,与文献报道基本相符^[21,28]。但肝功能异常、血小板减少、中性

粒细胞减少、贫血患者比例增高,考虑为 TACE 术中血管栓塞和化疗药物灌注所引起。总体而言,TACE 联合瑞戈非尼二线序贯治疗的不良反应以 1~2 级多见,绝大多数患者可耐受。

本研究的不足之处:①为回顾性研究,且未设置对照组,循证医学证据级别降低;②入组患者的基线情况差异较大,入组前患者局部治疗的方式不尽相同;③随访时间不够长,尚未证实联合治疗的 3 年或 5 年生存率。期待今后开展多中心的随机对照研究来验证 TACE 联合瑞戈非尼二线序贯治疗的远期疗效。

综上所述,TACE 联合瑞戈非尼二线序贯治疗中晚期 HCC 是安全、有效的,联合治疗在不加重 3~4 级不良反应的同时,可改善患者的疾病进展时间和 OS。HCC 的发病机制复杂,近年来随着免疫检查点抑制剂在 HCC 系统治疗中的应用,免疫治疗与靶向药物、化疗药物、局部治疗的联合方案也临床深入开展,HCC 综合治疗结合个体化的精准治疗可能是未来的发展方向^[29-31]。

[参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 7-30.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71: 209-249.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [4] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Interv Med, 2018, 1: 70-76.
- [5] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization(TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103: 914-921.
- [6] 余晨曦,滕皋军. 经导管动脉化疗栓塞术抵抗研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:1063-1067.
- [7] Liu K, Min XL, Peng J, et al. The changes of HIF-1 α and VEGF expression after TACE in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Med Res, 2016, 8: 297-302.
- [8] Kudo M, Han KH, Ye SL, et al. A changing paradigm for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements[J]. Liver Cancer, 2020, 9: 245-260.
- [9] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 378-390.
- [10] Personeni N, Pressiani T, Santoro A, et al. Regorafenib in hepatocellular carcinoma: latest evidence and clinical implications[J].

- Drugs Context, 2018, 7: 212533.
- [11] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma; TACTICS trial[J]. Gut, 2020, 69: 1492-1501.
- [12] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16: 635-647.
- [13] Wen T, Jin C, Facciorusso A, et al. Multidisciplinary management of recurrent and metastatic hepatocellular carcinoma after resection: an international expert consensus[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2018, 7: 353-371.
- [14] Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study[J]. Liver Int, 2015, 35: 2155-2166.
- [15] Wei G, Yang J. Advances in the treatment of hepatocellular carcinoma using drug-eluting beads[J]. J Interv Med, 2020, 3: 122-127.
- [16] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data[J]. Hepatology, 2016, 64: 106-116.
- [17] Idee JM, Guiu B. Use of lipiodol as a drug-delivery system for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 88: 530-549.
- [18] Park JW, Amarapurkar D, Chao Y, et al. Consensus recommendations and review by an International Expert Panel on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC)[J]. Liver Int, 2013, 33: 327-337.
- [19] 陈晓明, 程永德. 中期肝癌 TACE 之争论与研究现状[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 751-755.
- [20] Heo YA, Syed YY. Regorafenib: a review in hepatocellular carcinoma[J]. Drugs, 2018, 78: 951-958.
- [21] 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: 56-66.
- [22] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. Cancer Res, 2004, 64: 7099-7109.
- [23] Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity[J]. Int J Cancer, 2011, 129: 245-255.
- [24] Strebels BM, Dufour JF. Combined approach to hepatocellular carcinoma: a new treatment concept for nonresectable disease[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8: 1743-1749.
- [25] 张璐西, 施海彬, 刘圣, 等. TACE 联合索拉非尼治疗 BCLC-C 期肝细胞癌 20 例疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 954-958.
- [26] 魏照光, 陆骊工, 邵培坚, 等. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌的临床疗效观察[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46: 252-256.
- [27] 姚雪松, 闫东, 曾辉英, 等. TACE 联合索拉非尼治疗不能手术切除肝细胞肝癌 50 例[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 381-386.
- [28] Kudo M. Regorafenib as second-line systemic therapy may change the treatment strategy and management paradigm for hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2016, 5: 235-244.
- [29] Xue J, Ni H, Wang F, et al. Advances in locoregional therapy for hepatocellular carcinoma combined with immunotherapy and targeted therapy[J]. J Intervent Med, 2021, 4: 105-113.
- [30] Liu X, Qin S. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: opportunities and challenges[J]. Oncologist, 2019, 24: S3-S10.
- [31] Llovet JM, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15: 599-616.

(收稿日期: 2021-12-23)

(本文编辑: 新宇)