

# 肝细胞癌微血管侵犯的治疗进展

王 粟<sup>1</sup>, 樊海宁<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院肝胆胰外科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年1月5日; 录用日期: 2024年2月2日; 发布日期: 2024年2月9日

## 摘 要

虽然肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)采用以根治性切除手术切除为核心的多方式、多学科治疗方式, 但术后5年复发率仍达到70%, 肝移植术后复发率约为35%。术后肿瘤复发是影响肿瘤患者预后的重要因素, 多项研究表明微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)是HCC术后早期复发及预后不良的独立危险因素。但是MVI需要术后病理确诊的方式严重限制了其临床价值。本文将从肝细胞癌MVI治疗方案进行文献综述。

## 关键词

肝细胞癌, 微血管侵犯, 治疗

# Advances in the Treatment of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma

Su Wang<sup>1</sup>, Haining Fan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Hepatic-Biliary-Pancreatic Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 5<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 2<sup>nd</sup>, 2024; published: Feb. 9<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Although hepatocellular carcinoma (HCC) is treated with a multimodal and multidisciplinary approach centred on radical resection with surgical excision, the 5-year postoperative recurrence rate still reaches 70%, and the recurrence rate after liver transplantation is about 35%. Postoperative tumour recurrence is an important factor affecting the prognosis of tumour patients, and several

\*通讯作者。

studies have shown that microvascular invasion (MVI) is an independent risk factor for early post-operative recurrence and poor prognosis of HCC. However, MVI requires postoperative pathological confirmation of diagnosis, which severely limits its clinical value. In this article, we will review the literature from the therapeutic options of MVI in hepatocellular carcinoma.

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Microvascular Invasion, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

目前术前精准预测 MVI 仍较为棘手, 但通过联合肿瘤学特征及影像学定性及定量相关特征可对高危患者进行重点检测, 进而早期干预以改善预后。针对 MVI 患者的治疗将从以下三方面进行阐述。

## 2. 术前对高危人群进行治疗

### 2.1. 术前抗病毒治疗

既往研究表明, HBV 相关 HCC 患者 MVI 发生率较高[1] [2] [3]。术前高 HBV 病毒 DNA 载量是 MVI 的独立风险因素[4] [5]。在 Li 等[5]人的研究中, 将术前接受至少一种抗病毒药物治疗 90 天以上的 HCC 患者与直接接受手术的患者对比 MVI 的发生率。结果表明, 与未接受抗病毒治疗组相比, 抗病毒治疗组的 MVI 发生率下降 9.9%, 同时发现术后 6 个月、1 年及 2 年复发率分别下降 9.2%、12.5%、13.8%。Wang 等[6]系统回顾了已发表的关于 HBV 相关性 HCC 术前抗病毒治疗的文献, 并试图评价其与 MVI 发生率的相关性。所有这些研究均包括 HBV 相关的 HCC 患者, 无论是否接受手术抗病毒治疗, 并在肝切除术后检测 MVI。结果表明, 与未接受抗病毒治疗相比, 术前抗病毒治疗可使 HBV 相关 HCC 患者 MVI 的相对风险降低 40%。然而, 抗病毒治疗减少微血管侵犯的机制尚不清楚。研究表明[7], pERK 在未经抗病毒治疗的 HCC 患者中被激活, 但在抗病毒患者中未被激活, 表明抗病毒治疗可以通过影响 MAPK/ERK 信号通路的激活来减少 MVI 的发生。因此, 抗病毒治疗可能有助于防止 MVI 的形成, 改善 HBV 相关 HCC 的不良预后。尽管这 6 项研究均为非随机对照试验, 但结合之前的高质量研究显示抗病毒治疗有助于降低原发性肝癌的发病率[8], 我们相信抗病毒治疗对预防 MVI 形成很重要。

### 2.2. 术前 TACE

TACE 目前是几项指南推荐的中期肝细胞癌的有效治疗方法[9] [10] [11] [12]。Li 等[13]的研究结论认为, 术前至少接受一次 TACE 治疗可以改善巨大 HCC (直径  $\geq 10$  cm) 肝切除术后 OS 和 RFS。Zhou 等[14]和 Guo 等[15]进行的回顾性研究表明, 对于 BCLC B 期疾病的 HCC 患者, 术前 TACE 联合肝切除可能比 TACE 或单独肝切除获得更好的肿瘤学结局, 但不会显著减少围手术期并发症。然而, 其他研究未能显示术前 TACE 的任何显著生存获益。一篇综合了 21 篇文章的荟萃分析[16]表明, 术前 TACE 似乎不能改善早期 HCC 患者的预后。因此, Yang 等[17]人探讨了术前 TACE 是否可以降低 MVI 的发生率。他们通过倾向评分匹配进一步筛选入组患者, 然后进行多变量回归分析。结果表明, 术前 TACE 对 MVI

的发生率无影响。同时, 他们的研究结果也表明, 术前 TACE 对肝癌患者肝切除术后的 DFS 和 OS 影响不大。目前尚无证据支持术前 TACE 可以降低 MVI 的发生率。大多数研究表明, 术前 TACE 治疗不能改善早期 HCC 患者的预后。因此, 我们不建议术前 TACE 治疗以减少 MVI 形成。

### 3. MVI 高危肝癌患者外科治疗

#### 3.1. RFA 不能治愈 MVI 高风险的 HCC 患者

RFA 不能治愈 MVI 高风险的 HCC 患者。许多指南认为射频消融(RFA)是小肝癌的另一种一线治疗选择[9] [10] [11] [12]。许多研究的结果已经证明, 小肝癌的 RFA 可以达到与手术切除相同的总生存率, 尽管它可能容易引起残留癌并且具有较差的 RFS [18]。RFA 能否治愈 MVI 的 HCC 患者? 考虑到 RFA 治疗不能完全评价标本, Imai 等[19]人筛选了 MVI 的三个独立预测因子, 并建立了 MVI 预测模型。结果显示, 在接受 RFA 的患者中, 具有 2~3 个 MVI 独立风险因素的患者 OS 显著较差, RFS 短于具有 0~1 个独立风险因素的患者。韩国的一项研究得出了类似的结论[20]。通过建立 MVI 预测模型, Li 等人首先将接受 RFA 治疗的患者分为高风险组和低风险组, 然后进行倾向性分析和 KM 分析。结果表明, RFA 治疗组患者的 DFS 显著短于解剖性肝切除组患者(2 年 RFS 率: 30.6% vs. 90.0%; HR: 4.83; 95%CI: 2.21~10.54)。最后, 他们得出结论, 患有 MVI 的小肝癌患者不适合 RFA。然而, 这两项研究也有不足之处。首先, 它们都是小样本量的回顾性研究。仅使用小样本数据建立 MVI 预测模型会影响分组的可靠性。其次, 这些研究的随访时间相对较短, 仅提供了无瘤生存率的信息。这些因素都影响了结论的可推广性。仍需进行大样本、多中心的前瞻性研究。

#### 3.2. MVI 高危 HCC 患者的解剖性肝切除术

回顾性研究比较了 HCC MVI 患者解剖切除和非解剖切除的安全性和肿瘤学结局[21]。根据 7 项研究结果, AR 组 5 年生存期明显长于 NAR 组(RR: 0.76, 95%CI: 0.65~0.89,  $P < 0.01$ )。基于 12 项研究, AR 对 DFS 的总体 HR 具有显著优势(HR: 0.64, 95%CI: 0.45~0.91,  $P < 0.05$ )。不幸的是, 这两项研究没有根据肿瘤大小进行亚组分析。近来, Hu 等人进行了一项研究[22]。首先, 他们建立并验证了 HCC 患者 MVI 的预测模型。采用 MVI 预测模型将 HCC 患者分为高危组和低危组, 比较解剖性切除和非解剖性切除对预后的影响。结果表明, 无论肿瘤大小如何, 对于 MVI 高危组的 HCC 患者, 解剖切除组的复发率和死亡率均低于非解剖切除组。综合起来看, 这些结论似乎相互矛盾。最新的荟萃分析并没有解决关于外科医生是否应该根据肿瘤大小对 MVI 的 HCC 患者进行手术治疗的疑问。对于有足够剩余肝脏体积的 HCC 伴 MVI 患者, 解剖性肝切除术是首选, 而具有足够手术边缘的非解剖性切除术仍然是另一种选择[23]。

#### 3.3. 非解剖性切除术中切缘宽度的重要性

非解剖学切除的宽度。如果无法解剖切除, 如何在手术中改善 MVI 患者的预后? 2000 年, Poon 等[24]人比较了两组手术切缘窄( $< 1$  cm)或宽( $\geq 1$  cm)的患者。他们发现手术切缘的宽度并不影响 HCC 患者术后的复发。随后, Shi 等[25]人对 169 例接受手术切除的患者进行了一项前瞻性研究。结果显示, 宽切缘(2 cm)患者的术后复发率明显低于窄切缘(1 cm)患者, 并可提高 5 年总生存率。Zhong 等[26]对 7 项关于手术切缘的研究进行荟萃分析后得出结论, 与窄切缘( $< 1$  cm)相比, 宽切缘( $\geq 1$  cm)可显著改善 HCC 患者的预后(5 年 OS: OR: 1.76, 95%CI: 1.20~2.59,  $P < 0.01$ ; 5 年 DFS: OR: 1.69, 95%CI: 1.37~2.08,  $P < 0.01$ )。一项国际多机构研究(包括 404 例 T1 期 HCC 患者)显示, 切除边缘  $> 1$  cm 并不能改善 T1 期患者解剖性肝切除术的肿瘤学结局。然而, 它可以降低接受非解剖切除术的 T1 HCC 患者的复发率[27]。Wang 等人将 904 例孤立性 HCC 患者(直径  $\leq 5$  cm)分为窄切缘组( $< 2$  mm)和宽切缘组( $> 2$  mm) [28]。Han 等[29]人发表

了一项关于手术切缘和 MVI 对根治性切除术后 HCC 患者影响的多机构研究, 结果表明, 广泛的切除范围明显改善了 MVI 患者的预后。一项对 929 例 MVI 患者的回顾性研究显示, MVI 患者的宽手术切缘( $\geq 1$  cm,  $n = 384$ )具有更好的 5 年无复发率(71.1% vs. 85.9%,  $P < 0.001$ )和总生存率(44.9% vs. 25.0%,  $P < 0.001$ )。根据该文章, 进行多变量分析后, 狭窄 RM 和阳性 MVI 的风险比最高, OS 和 RFS 降低(OS: HR: 2.96, 95%CI: 2.11~4.17; RFS: HR: 3.15, 95% CI: 2.09~4.67) [30]。因此, 有学者建议, 对于术前预测有 MVI 高风险的患者, 应进行宽切缘肝切除。综上所述, 根据上述手术方法的相关研究, 我们认为手术方法对 HCC 伴 MVI 患者的 DFS 和 OS 有显著影响。应充分评价现有 MVI 预测模型的敏感性、特异性和普适性。然后, 应用术前评估模型筛选 MVI 高危人群, 选择合适的手术方式。

## 4. 术后挽救性治疗(R0 肝切除术后 MVI 的 HCC 患者的管理)

### 4.1. 经动脉治疗

目前, 经动脉治疗, 主要是辅助性经动脉化疗栓塞和肝动脉灌注化疗, 是晚期不可切除肝癌或肝切除术后存在高危预后因素的患者的主要治疗选择[9] [10] [11] [12]。然而, 对于肝动脉化疗栓塞术是否能减少肝癌 MVI 患者的复发并提高生存率仍存在争议。Sun 等[31]人回顾性分析了 322 例肝切除术后 MVI 的 HCC 患者。其中 137 例患者在术后第 4 周接受 TACE 治疗。结果表明, 接受 pa-TACE 治疗的 MVI 患者的早期 RFS、晚期 RFS 和 OS 均优于仅接受肝切除术的 MVI 患者。Ye 等[32]人回顾性研究了 519 例接受 R0 手术切除的 HCC 患者。在他们的研究中, 患者被分为 MVI 组( $n = 260$ )和无 MVI 组( $n = 259$ )。在 MVI 组中, 与仅接受肝切除术(LR)的患者相比, 接受 LR + TACE 治疗的患者的 RFS (中位 RFS: 37 个月 vs. 13 个月)和 OS (4 年, 67.5% vs. 53.9%)显著更好。在无 MVI 的患者中, LR + TACE 组与仅 LR 组之间的 RFS 或 OS 无显著差异。有趣的是, 本研究中的 pa-TACE 在肝切除术后 1、3 和 6 个月进行。

最近, Chen 等[33]人对 12 项研究(包括 1 项 RCT 研究和 2 项前瞻性研究)进行了荟萃分析, 研究了 pa-TACE 对 MVI HCC 患者的预后价值。5 年 OS 率有利于术后 TACE 而非单纯 HR (OR: 0.59; 95%CI: 0.48~0.73), 838 例患者接受 HR+术后 TACE 治疗, 1078 例患者仅接受 HR 治疗, 10 例患者术后 TACE 治疗的 3 年无病生存率较长(OR: 0.50; 95%CI: 0.41~0.60)和 5 年无病生存率(OR: 0.58; 95%CI: 0.46~0.73)。但值得注意的是, 在这些文献中, 术后 TACE 的时间、频率和药物并不相同。

综上所述, 我们认为肝细胞癌手术切除的患者, 如果病理诊断考虑 MVI, 应尽早接受 TACE 治疗, 尤其是对于肿瘤直径  $> 5$ cm、多发结节的患者。TACE 方案取决于患者全身和肝功能的恢复。

### 4.2. 放射治疗

研究表明, 与 TACE 相比, 术后放射治疗可能为合并 MVI 的 HCC 患者提供更好的 RFS。一项研究[34]回顾性分析了 117 例伴有 MVI 的 B 型肝炎病毒(HBV)相关 HCC 患者。根据术后辅助治疗将患者分为两组(RT 组和 TACE 组), 并进行倾向评分匹配(PSM)以调整基线特征的差异。结果表明, RT 组的 RFS 显著长于 TACE 组的 RFS ( $25.74 \pm 8.12$  个月 vs.  $9.18 \pm 1.67$  个月)。两组之间的 OS 无显著差异。一年后, 作者[35]发表了关于 RT 治疗的非随机研究结果。将合并 MVI 的 HCC 患者分为 RT 组( $n = 29$ )和对照组( $n = 30$ ), 对照组接受抗病毒治疗。结果表明, 与标准术后治疗相比, 肝切除术后辅助放疗对肝癌合并 MVI 患者提供了更好的 RFS。但是, 未观察到 OS 的显著差异。

最近, Yang 等[36]人发表了一项关于 MVI HCC 患者术后辅助治疗的荟萃分析, 他们指出, 与 pa-TACE 相比, 术后放疗可减少 HCC 伴 MVI 患者根治性切除术后复发。但我们发现这一结论是基于 Wang 等的研究, 需要多中心、大样本前瞻性研究来验证。目前, 我们的团队认为, “对于 HCC 合并 MVI 患者, RT 优于 TACE”的现有证据水平明显不足, 在解释这些研究的结论时应谨慎。



### 4.3. 分子靶向药物及免疫抑制剂

目前的研究表明, 索拉非尼和乐伐替尼在改善晚期不可切除肝细胞癌患者的 PFS 和 OS 方面具有优异的性能[35] [36] [37]。一些流行的指南已将索拉非尼和乐伐替尼视为晚期不可切除肝细胞癌患者的一线治疗。一项三期随机对照试验显示, 手术切除后的肝癌患者接受索拉非尼治疗并未改善其 DFS, 但增加了索拉非尼副作用的发生率, 如腹泻、手足皮肤反应和疲劳[37]。根据他们的定义, 患有一个肿瘤加上微血管浸润、卫星肿瘤、分化差的显微镜外观或多模块肿瘤的 HCC 患者被定义为具有高复发风险。中等风险定义为单个肿瘤( $\geq 2$  cm), 具有高分化或中度分化的显微镜外观和 MVI 或卫星肿瘤。亚组分析表明, 基于复发风险的中位至复发时间或总生存期方面, 治疗组间无显著差异。Huang 等[38]团队进行的一项包含肝切除术后 MVI 的 HCC 患者小样本的回顾性研究显示, 接受索拉非尼治疗后, 3 年 DFS 为 56.3%, 3 年 OS 为 81.3%, 明显优于对照组。另一项[39]对 728 例手术切除后 MVI 的 HCC 患者进行的回顾性研究显示, 经过倾向性分析, 索拉非尼治疗组的 5 年 RFS 为 39%, 明显优于单纯手术切除组(19%)。索拉非尼治疗组的 5 年 OS 为 57%, 显著优于手术切除组(37%)。

在检索和筛选研究后, Gu 等[40]人对 4 项关于索拉非尼治疗 MVI 患者的研究进行了荟萃分析。结果提示, 与单纯手术切除相比, 手术切除联合索拉非尼治疗可明显改善肝癌合并 MVI 患者的预后(HR: 1.369, 95%CI: 1.193~1.570)。然而, 这项荟萃分析也有一些不足之处。首先, 所有研究都是回顾性研究, 而不是随机对照试验或前瞻性研究, 这可能容易造成选择偏倚。其次, 这四项研究的患者都是中国人, 这也削弱了结论的普遍性。

## 5. 未来和展望

首先, 考虑到不同的采样方法会对 MVI 的评估产生很大的影响, 以及 MVI 在评估和监测接受手术切除的 HCC 患者预后方面的重要性, 病理学家准确诊断 MVI 是重要和必要的。尽管中国病理学家已经有了明确和标准化的指南来帮助病理取样和评估 HCC 标本中的 MVI, 但仍需要就 MVI 的诊断标准达成全球共识, 这可能会改善由于这些标准的差异而导致的偏倚。其次, 已经发表了许多关于预测 HCC 患者 MVI 的研究。然而, 我们发现很少有高质量的模型实际应用于临床实践。应进行前瞻性研究以验证临床有效性并确定高质量模型。这些高质量的预测模型确实可以在临床实践中发挥作用, 进一步改善 HCC 患者的预后, 例如指导医生和患者选择更好的手术方式。第三, 对于病理诊断为 MVI 的 HCC 患者, 术后 TACE 已被证明是改善 DFS 和 OS 的有用选择, 因此临床医生应推荐 MVI 患者接受 TACE 治疗。最后, 鉴于靶向治疗和免疫治疗在改善晚期肝癌预后方面的良好表现, 未来应开展相关的前瞻性研究, 以阐明 MVI 亚组接受这两种治疗时的这些预后改善。

## 参考文献

- [1] Wei, X., Li, N., Li, S., *et al.* (2017) Hepatitis B Virus Infection and Active Replication Promote the Formation of Vascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 304. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3293-6>
- [2] Qu, C., Huang, X., Liu, K., *et al.* (2019) Effect of Hepatitis B Virus DNA Replication Level and Anti-HBV Therapy on Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma. *Infectious Agents and Cancer*, **14**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0219-8>
- [3] Yang, F., Ma, L., Yang, Y., *et al.* (2019) Contribution of Hepatitis B Virus Infection to the Aggressiveness of Primary Liver Cancer: A Clinical Epidemiological Study in Eastern China. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 370. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00370>
- [4] Lei, Z., Li, J., Wu, D., *et al.* (2016) Nomogram for Preoperative Estimation of Microvascular Invasion Risk in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria. *JAMA Surgery*, **151**, Article No. 356. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4257>

- [5] Li, Z., Lei, Z., Xia, Y., *et al.* (2018) Association of Preoperative Antiviral Treatment with Incidences of Microvascular Invasion and Early Tumor Recurrence in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surgery*, **153**, e182721. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.2721>
- [6] Wang, Z., Duan, Y., Zhang, J., *et al.* (2020) Preoperative Antiviral Therapy and Microvascular Invasion in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *European Journal of Pharmacology*, **883**, Article ID: 173382. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173382>
- [7] Sanaka, S., Kasarala, G.R. and Tillmann, H.L. (2018) A Downside to Hepatitis C Virus Cure? Vigilance Is Needed Regarding Hepatitis B Virus Reactivation, Organ Rejection, or Hepatocellular Carcinoma Progression. *The Journal of Infectious Diseases*, **217**, 857-860. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix659>
- [8] Dave, S., Park, S., Murad, M.H., *et al.* (2021) Comparative Effectiveness of Entecavir versus Tenofovir for Preventing Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*, **73**, 68-78. <https://doi.org/10.1002/hep.31267>
- [9] Galle, P.R., Forner, A., Llovet, J.M., *et al.* (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **69**, 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- [10] Heimbach, J.K., Kulik, L.M., Finn, R.S., *et al.* (2018) AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **67**, 358-380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>
- [11] Benson, A.B., D'Angelica, M.I., Abrams, T.A., *et al.* (2014) Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **12**, 1152. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0112>
- [12] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 288-303.
- [13] Li, C., Wang, M.D., Lu, L., *et al.* (2019) Preoperative Transcatheter Arterial Chemoembolization for Surgical Resection of Huge Hepatocellular Carcinoma ( $\geq 10$  cm): A Multicenter Propensity Matching Analysis. *Hepatology International*, **13**, 736-747. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09981-0>
- [14] Zhou, Q., Tuo, F., Li, R., *et al.* (2020) Transarterial Chemoembolization Combined with Hepatectomy for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 578763. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.578763>
- [15] Guo, C., Zou, X., Hong, Z., *et al.* (2021) Preoperative Transarterial Chemoembolization for Barcelona Clinic Liver Cancer Stage A/B Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria: A Propensity Score Matching Analysis. *HPB*, **23**, 1427-1438. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.02.006>
- [16] Zhou, Y., Zhang, X., Wu, L., *et al.* (2013) Meta-Analysis: Preoperative Transcatheter Arterial Chemoembolization Does Not Improve Prognosis of Patients with Resectable Hepatocellular Carcinoma. *BMC Gastroenterology*, **13**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-51>
- [17] Yang, Y., Lin, K., Liu, L., *et al.* (2021) Impact of Preoperative TACE on Incidences of Microvascular Invasion and Long-Term Post-Hepatectomy Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Propensity Score Matching Analysis. *Cancer Medicine*, **10**, 2100-2111. <https://doi.org/10.1002/cam4.3814>
- [18] Shin, S.W., Ahn, K.S., Kim, S.W., *et al.* (2021) Liver Resection versus Local Ablation Therapies for Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgery*, **273**, 656-666. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004350>
- [19] Imai, K., Yamashita, Y.I., Yusa, T., *et al.* (2018) Microvascular Invasion in Small-Sized Hepatocellular Carcinoma: Significance for Outcomes Following Hepatectomy and Radiofrequency Ablation. *Anticancer Research*, **38**, 1053-1060.
- [20] Lee, S., Kang, T.W., Song, K.D., *et al.* (2021) Effect of Microvascular Invasion Risk on Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Surgery and Radiofrequency Ablation. *Annals of Surgery*, **273**, 564-571. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003268>
- [21] Jung, D.H., Hwang, S., Lee, Y.J., *et al.* (2019) Small Hepatocellular Carcinoma with Low Tumor Marker Expression Benefits More from Anatomical Resection than Tumors with Aggressive Biology. *Annals of Surgery*, **269**, 511-519. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002486>
- [22] Hwang, S., Lee, Y.J., Kim, K.H., *et al.* (2015) The Impact of Tumor Size on Long-Term Survival Outcomes after Resection of Solitary Hepatocellular Carcinoma: Single-Institution Experience with 2558 Patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **19**, 1281-1290.
- [23] Ke, Q., Guo, Z., He, J., *et al.* (2023) Resection Margin Width Does Not Influence the Prognosis of Solitary Hepatocellular Carcinoma after Anatomic Resection: A Real-World Study from China. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **10**, 1353-1365. <https://doi.org/10.2147/JHC.S420828>
- [24] Poon, R.T.P., Fan, S.T., Ng, I.O.L., *et al.* (2000) Significance of Resection Margin in Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Critical Reappraisal. *Annals of Surgery*, **231**, 544-551. <https://doi.org/10.1097/00000658-200004000-00014>

- [25] Shi, M., Guo, R.P., Lin, X.J., *et al.* (2007) Partial Hepatectomy with Wide versus Narrow Resection Margin for Solitary Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Randomized Trial. *Annals of Surgery*, **245**, 36-43. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000231758.07868.71>
- [26] Zhong, F.P., Zhang, Y.J., Liu, Y. and Zou, S.B. (2017) Prognostic Impact of Surgical Margin in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **96**, e8043. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008043>
- [27] Tsilimigras, D.I., Sahara, K., Moris, D., *et al.* (2020) Effect of Surgical Margin Width on Patterns of Recurrence among Patients Undergoing R0 Hepatectomy for T1 Hepatocellular Carcinoma: An International Multi-Institutional Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **24**, 1552-1560. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04275-0>
- [28] Wang, H., Yu, H., Qian, Y.W., Cao, Z.Y., Wu, M.C. and Cong, W.M. (2020) Impact of Surgical Margin on the Prognosis of Early Hepatocellular Carcinoma ( $\leq 5$  cm): A Propensity Score Matching Analysis. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **7**, Article No. 139. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00139>
- [29] Yang, P., Si, A., Yang, J., *et al.* (2019) A Wide-Margin Liver Resection Improves Long-Term Outcomes for Patients with HBV-Related Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion. *Surgery*, **165**, 721-730. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.09.016>
- [30] Han, J., Li, Z.L., Xing, H., *et al.* (2019) The Impact of Resection Margin and Microvascular Invasion on Long-Term Prognosis after Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Institutional Study. *HPB (Oxford)*, **21**, 962-971. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.11.005>
- [31] Sun, J.J., Wang, K., Zhang, C.Z., *et al.* (2016) Postoperative Adjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization after R0 Hepatectomy Improves Outcomes of Patients Who Have Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 1344-1351. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5008-z>
- [32] Ye, J.Z., Chen, J.Z., Li, Z.H., *et al.* (2017) Efficacy of Postoperative Adjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma Patients with Microvascular Invasion. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 7415-7424. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i41.7415>
- [33] Chen, Z.H., Zhang, X.P., Zhou, T.F., *et al.* (2019) Adjuvant Transarterial Chemoembolization Improves Survival Outcomes in Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, **45**, 2188-2196. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.06.031>
- [34] Wang, L., Chen, B., Li, Z., *et al.* (2019) Optimal Postoperative Adjuvant Treatment Strategy for HBV-Related Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion: A Propensity Score Analysis. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 1237-1247. <https://doi.org/10.2147/OTT.S179247>
- [35] Wang, L., Wang, W., Rong, W., *et al.* (2020) Postoperative Adjuvant Treatment Strategy for Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion: A Non-Randomized Interventional Clinical Study. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 614. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07087-7>
- [36] Yang, J., Liang, H., Hu, K., *et al.* (2021) The Effects of Several Postoperative Adjuvant Therapies for Hepatocellular Carcinoma Patients with Microvascular Invasion after Curative Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01790-6>
- [37] Bruix, J., Takayama, T., Mazzaferro, V., *et al.* (2015) Adjuvant Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma after Resection or Ablation (STORM): A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 1344-1354. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9)
- [38] Huang, Y., Zhang, Z., Zhou, Y., Yang, J., Hu, K. and Wang, Z. (2019) Should We Apply Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma Patients with Microvascular Invasion after Curative Hepatectomy? *OncoTargets and Therapy*, **12**, 541-548. <https://doi.org/10.2147/OTT.S187357>
- [39] Zhang, X.P., Chai, Z.T., Gao, Y.Z., *et al.* (2019) Postoperative Adjuvant Sorafenib Improves Survival Outcomes in Hepatocellular Carcinoma Patients with Microvascular Invasion after R0 Liver Resection: A Propensity Score Matching Analysis. *HPB*, **21**, 1687-1696. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.04.014>
- [40] Gu, W. and Tong, Z. (2020) Sorafenib in the Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Microvascular Infiltration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of International Medical Research*, **48**, 1-10. <https://doi.org/10.1177/0300060520946872>