



肝胆胰外科杂志
Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery
ISSN 1007-1954, CN 33-1196/R

《肝胆胰外科杂志》网络首发论文

题目：中国原发性肝癌诊疗指南（2024 年版）更新要点解读
作者：汤钰宏，范松松，曹俊，彭睿，柏斗胜
收稿日期：2024-06-14
网络首发日期：2024-08-08
引用格式：汤钰宏，范松松，曹俊，彭睿，柏斗胜. 中国原发性肝癌诊疗指南（2024 年版）更新要点解读[J/OL]. 肝胆胰外科杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/33.1196.R.20240807.1555.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

中国原发性肝癌诊疗指南（2024 年版）更新要点解读

汤钰宏¹, 范松松¹, 曹俊¹, 彭睿¹, 柏斗胜²

Interpretation of the updated key points in the 2024 edition of diagnosis and treatment guidelines for primary liver cancer in China

TANG Yuhong, FAN Songsong, CAO Jun, PENG Rui, BAI Dousheng

1.扬州大学 医学院, 江苏 扬州 225009; 2.扬州大学附属苏北人民医院 肝胆外科, 江苏 扬州 225001

【摘要】随着对原发性肝癌研究的深入, 国家卫生健康委员会在 2022 年和 2024 年分别发布了《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》和《原发性肝癌诊疗指南（2024 年版）》。本文旨在细致对比这两版指南在原发性肝癌诊疗策略上的差异, 提炼新版指南中引入的创新方案、独到见解和前瞻性构思。同时, 结合国内外前沿研究的最新动态, 旨在为原发性肝癌的临床诊治提供宝贵的参考与方向。希望肝病相关临床医师能够积极应用最新指南, 规范诊疗行为, 确保医疗质量, 为患者提供更好的治疗和服务。

【关键词】原发性肝癌; 专家共识; 指南; 筛查与监测; 治疗方案

【中图分类号】R735.7

原发性肝癌在全球范围内, 特别是在中国, 对公共健康构成严峻挑战。肝细胞癌作为肝癌的主要类型, 占比高达 75%~85%, 其发病率和病死率高居不下, 对人民生命健康构成严重威胁^[1-2]。因此, 不断更新和完善原发性肝癌的诊疗指南, 对于提高肝癌患者的生存机会和改善其生活质量至关重要。

国家卫生健康委员会于 2022 年发布《原发性肝癌诊疗规范（2022 年版）》（简称“旧版指南”）^[3]作为指导中国医师诊断和治疗原发性肝癌的重要文献, 继其发布两年后, 原发性肝癌的诊断、治疗策略和研究也在不断发展和改变, 在结合最新循证医学证据及专家意见后, 更新发布了《原发性肝癌诊疗指南（2024 年版）》（简称“新版指南”）^[4]其更新对于提升肝癌治疗效果和指导临床实践具有重要的指导意义。本文旨在通过对比分析《原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）》与《原发性肝癌诊疗指南（2024 年版）》，深入探讨两个版本之间的主要差异、更新内容及这些变化对临床实践的潜在影响。期望临床医师能够积极学习和应用这些新的诊疗指南, 将其中的先进理念和技术融入到日常的临床实践中, 为患者提供更有效、更个性化的治疗方案。

1 肝癌筛查与诊断方面的更新

收稿日期：2024-06-14

第一作者：汤钰宏（1997—），男，江苏扬州人，住院医师，硕士；范松松（1996—），男，山东济南人，住院医师，在读博士。

通信作者：柏斗胜，教授，博士，Email: drbaidousheng@yzu.edu.cn。

新版指南从高危人群的筛查监测、影像学、血液学分子标志物、穿刺活检和病理学等方面进行论述。着重强调了肝癌高危人群定期筛查监测的重要性，监测手段包括但不限于影像学检查、血液学分子标志物检测等；同时，强调了多学科诊疗（multidisciplinary team, MDT）在诊断过程中的重要作用；此外，还提倡根据患者的自身情况和病理特征，制定个性化筛查方案，以提高检查准确性和可靠性。在对高危人群的系统性筛查方案中，因超声显像联合血清甲胎蛋白（AFP）检测具有提高肝癌早期发现的几率，显著降低患者死亡风险的能力^[5-6]，新版指南提高了该方案的推荐等级（推荐 A）。新版指南还提出重视将肝癌风险评估作为筛查的有效工具，社区、医院一体化的精准筛查新模式可有效提高肝癌的早期筛查精准性和可靠性^[7]。

新版指南提出应当发挥不同影像学检查手段各自的优势，实现互补，以便进行全面评估。常规使用的影像学手段为灰阶超声，其不仅可以在早期检出肝内占位性病变，观察到肝硬化的表现，并且可以初步筛查肝内或腹腔内其他脏器是否有转移灶、肝内血管及胆管侵犯情况。新版指南增加超声造影检查是明确诊断的首选影像学检查方法，强调“快进快出”的显像特点^[8-9]。鉴于其对微细血流的卓越敏感性，超声造影检查被列为肝癌高危人群筛查与监测的必备工具^[10]。对于肝脏超声或血清 AFP 筛查结果异常的患者，动态增强 CT 和 MRI 扫描依然是明确肝癌诊断的首选影像学检查方法。新版指南认为 CT 平扫及动态增强扫描不仅可以用于预测首次经导管动脉化疗栓塞（transcatheter arterial chemoembolization, TACE）的疗效^[11-13]，还可用于评估治疗后的效果^[14]，为肝癌的综合治疗提供有力的影像学支持。新版指南将数字减影血管造影（digital subtraction angiography, DSA）联合锥形线束 CT（cone beam CT, CBCBCT）作为首选的介入治疗前的检查，以明确肿瘤供血动脉分支的三维关系，并精确指导肿瘤供血动脉分支的超选择性插管^[15]。这一技术的引入，能够更加清晰地显示肿瘤病灶，显著提升小肝癌的检出率。正电子发射计算机断层成像（PET-CT）在肿瘤分期、再分期、靶向药物疗效评价以及放疗指导等方面均展现出显著优势。然而，其在肝癌诊断方面的灵敏度和特异度仍存在一定的局限性。为了弥补这一不足，新版指南新增了镓-68 或氟-18 标记的成纤维激活蛋白抑制剂-04 作为补充显像手段。这种新型对比剂能够有效提高肝癌原发灶和转移灶的显像灵敏度^[16-17]，从而更加精准地定位病灶，为肝癌的诊断和治疗提供更加可靠的支持。

血清甲胎蛋白（alpha fetoprotein, AFP）依然作为肝癌诊断和疗效监测的首选指标。然而，对于 AFP 阴性的肝癌患者，早期诊断仍是一大挑战。为此，新版指南中引入了多项新的诊断指标和模型，为临床医生提供更多选择和工具。异常凝血酶原（des-gamma-carboxyprothrombin, DCP）、基于 7 个血浆游离微小核糖核酸（microRNA）^[18]组

合的检测试剂盒和血清甲胎蛋白异质体 (AFP-L3) 可以作为肝癌早期诊断的指标。与旧版指南中的 GALAD 模型相比, 基于性别、年龄、AFP 及 PIVKA II 构建的 GAAD 模型^[19] 和 ASAP 模型^[20], 在诊断效能上类似, 但更为简化, 便于临床应用。近年来, 随着研究的深入, “液体活检”作为一种非侵入性的诊断方法, 受到了广泛关注。该方法涉及检测循环游离的 microRNA、循环肿瘤细胞 (CTC)^[21]、cfDNA^[22]、循环肿瘤 DNA (ctDNA)^[23]、以及游离线粒体 DNA、游离病毒 DNA 和细胞外囊泡等生物标志物。这些标志物在肝癌的早期诊断和疗效评价中展现出重要价值。此外, 新指南中特别强调了血清自身抗体、血浆代谢物以及肿瘤相关血小板等生物标志物在肝癌早期诊断与疗效监测中的巨大潜力。这些生物标志物凭借其高度的敏感性和特异性, 为临床医师提供了更为精准、快速的诊断工具, 有助于在疾病早期阶段识别出肝癌的踪迹, 从而实施更为及时有效的治疗措施。

病理检查依然是诊断原发性肝癌的金标准, 新版指南对肝内胆管癌的组织学分型进行了更细致的划分, 一共分为四型: (1) 大胆管型 ICC, (2) 小胆管型 ICC, (3) 胆管板畸形型 ICC, (4) 细胆管癌。此外新版指南更新了肝细胞良恶性肿瘤鉴别标志物, 包括谷氨酰胺合成酶、磷脂酰肌醇蛋白-3、热休克蛋白 70、CD34; 也推荐了 ICC 通用免疫组化标志物, 如细胞角蛋白 7、细胞角蛋白 19、黏蛋白 1、上皮细胞黏附分子。新版指南强调肝癌标本的取材应遵循“7 点”基线取材规范, 规范地处理肝癌切除标本并及时送检, 确保肿瘤组织和细胞完整性、进而实现精准病理诊断。肝癌的病理诊断报告需详尽规范, 尤其应关注影响肝癌预后的核心要素。对于经过转化/新辅助治疗的肝癌切除标本, 其病理学评估同样值得密切关注。

2 肝癌治疗策略的更新

目前, 肝癌的治疗方式主要包括手术治疗和非手术治疗两大类。手术治疗方面, 肝切除术和肝移植术是两种主要手段, 它们能够直接去除病灶, 提高患者的生存率。而在非手术治疗方面, 涵盖了消融治疗、介入治疗、放射治疗、系统性抗肿瘤治疗以及中医药治疗等多种手段, 这些手段各具特色。新版指南特别强调, 应基于患者的具体病情和个性化需求, 结合多学科协同诊疗的模式, 推动全国肝癌诊疗的规范性和促进诊疗质量的同质化^[4]。

2.1 外科治疗

手术切除仍然是 I a- II a 期肝癌患者首选的治疗方式。多项研究表明, 对于直径 ≤ 3 cm 的肝癌, 手术切除的总体生存时间相比消融治疗具有优势^[24-25]。此外, 手术切除后局部复发率也明显低于射频消融后的复发率。对于复发性肝癌的治疗, 手术切除同样展现出了优于射频消融的预后^[26]。这进一步证明在特定阶段的肝癌治疗中, 手术切除的有效性。对于 II b 期以上的肝癌患者, 尤其是合并门静脉主干癌栓者以 TACE 或 TACE 联合系统抗肿瘤治疗为主的非手术治疗为首选。但手术切除有可能获得比其他治疗更好的效果^[27-29], 需结合患

者自身情况，MDT后谨慎选择。肝癌术后的患者，需要每3个月密切监测超声、CT、MRI等影像及AFP、DCP以及7个microRNA组合等肿瘤标志物，2年后可适当延长至3~6个月，但建议终身随访。新版指南认为如果要进行肝癌的新辅助治疗，必须在肝切除术前对高危复发转移因素进行全面评估。这些高危因素包括血管侵犯、单发肿瘤直径超过5 cm、多发肿瘤、邻近脏器受累、术前AFP（甲胎蛋白）水平较高以及术前血清HBV DNA（乙肝病毒脱氧核糖核酸）高载量等。肝癌肝移植治疗方面，新版指南继续沿用美国加州大学旧金山分校（UCSF）标准。此外，在肝癌肝移植的降期治疗或桥接治疗中首选局部治疗。

2.2 非手术治疗

2.2.1 局部治疗

目前，消融治疗因其对肝功能影响轻微、创伤小且疗效确切的特点，在肝癌的非手术治疗中得到了广泛应用。其中，常用的消融治疗手段包括射频消融（percutaneous radiofrequency ablation, RFA）、微波消融（microwave ablation, MWA）和无水乙醇注射治疗（percutaneous ethanol injection, PEI）。值得注意的是，新版指南新增了冷冻消融（cryoablation, CRA），这一治疗手段不仅灵活多样，而且可以通过经皮、经腹腔镜或开腹直视等多种途径进行操作。特别是对于直径小于或等于2 cm的肝癌，CRA的治疗效果与MWA和RFA相当^[30]。研究进一步证实，在追求治愈的消融治疗后，对于存在高危复发转移风险的肝癌患者，联合使用阿替利珠单抗与贝伐珠单抗能够显著提升其无复发生存率^[31]。在经动脉介入治疗方面，新版指南推荐肝动脉化疗栓塞术（TACE）作为CNLC IIb、IIIa期肝癌患者的首选治疗方案。对于CNLC IIIb期肝癌患者，TACE治疗同样能够有效控制肝内肿瘤的生长，进而延长生存期并提升生活质量。然而，在应用TACE时，临床医师需注意新版指南新增的一项禁忌证，即严重碘对比剂过敏者。对于这类患者，应避免使用TACE治疗，以确保患者的安全。在TACE的治疗方面，新版指南重申“TACE-predict”模型对临床诊疗的重要性（证据等级2，推荐B），并且倡导规范化和个体化方案，提倡精细TACE治疗，重视TACE联合其他局部治疗和（或）系统抗肿瘤治疗，以进一步提高TACE疗效^[32]。近年来，针对多次TACE治疗无效、肝癌伴门静脉癌栓以及肝外寡转移的肝癌患者，我国学者提出以氟尿嘧啶/奥沙利铂/亚叶酸钙（mFOLFOX）为基础的灌注方案，其疗效优于索拉非尼治疗^[33-35]。此外，多项TACE联合分子靶向、免疫检查点抑制剂治疗方案正在临床研究中。在放疗方面，新版指南扩大了放射治疗适应证，提出对于部分CNLC III期或伴有微血管侵犯（MVI）等不良预后因素的肝癌患者，联合使用靶向药物如索拉非尼或免疫抑制剂^[36]等在放射治疗前后可能延长生存时间^[36]，起到联合增效的作用^[38-39]。此外，质子束放射疗法与内放射治疗等也是肝癌的局部治疗的重要手段。针对尚处于深入探索与研发阶段的治疗策略，如肝动脉灌注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC），我国医学界的杰出学者们已共同发布了

肝癌 mFOLFOX-HAIC 中国专家共识^[40]。这一共识不仅为 HAIC 治疗肝癌提供了权威、规范的指导框架与推荐路径，还极大地促进了该领域临床实践的标准化与个性化发展。与此同时，新近的指南中首次引入了经导管动脉放射性栓塞疗法（transarterial radioembolization, TARE）这一前沿的肿瘤治疗手段，这是肿瘤治疗领域的一次重要创新。TARE 疗法凭借其高度精准性，通过微创的经皮穿刺技术，将特制导管精确导航至肿瘤的主要供血动脉内，随后注入含有放射性核素的微粒或溶液。这些放射性物质在肿瘤病灶处高度浓集，利用其持续、定向释放的辐射能量，精准打击并摧毁肿瘤细胞，同时最大限度地减少了对周围健康组织的伤害，实现了对肿瘤生长与扩散的有效遏制^[41-43]。值得注意的是，尽管 TARE 疗法展现出了巨大的治疗潜力与前景，但目前在我国尚未获得正式批准并广泛应用于临床实践中。因此，未来仍需开展更多严谨、科学的评估与研究，以进一步验证其疗效、安全性及长期预后，为 TARE 疗法在国内的合法化、普及化奠定坚实基础。

2.2.2 系统性治疗

系统性治疗，即全身性治疗，包括分子靶向药物、免疫检查点抑制剂、化疗和中医药等疗法。此外，还涉及针对肝癌等基础疾病的治疗，如抗病毒、保肝利胆及支持对症治疗等。新版指南更新了一线治疗策略，甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗（也被称为“双艾”方案），以及替雷利珠单抗被批准为针对不可切除或转移性肝癌患者的一线治疗方案。FOLFOX4 方案依然是不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移性肝癌患者的系统性化疗首选^[44]。目前，双免疫联合治疗成功应用于不可切除肝癌一线治疗，HIMALAYA 研究证实其降低死亡风险 22%，已获国际认可，但我国尚待批准。鉴于一线治疗方案较多，新版指南将阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物和甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗作为一线治疗的优先选择。二线系统抗肿瘤治疗方面，在保留瑞戈非尼方案基础上，增加了雷莫西尤单抗、帕博利珠单抗等药物。此外，美国 FDA 已批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于特定肝癌患者^[45]，其他治疗方案也在不断探索中。

新版指南倡导中医传统方药结合现代医学技术，针对肝癌不同阶段，采取病证结合诊疗模式^[46]，以“癌毒盛衰”为核心，形成系统方案，协同抗癌、提高耐受性、减少并发症、预防复发转移、减轻不良反应并延长生存期。创新药物如阿可拉定（淫羊藿素）已获批用于晚期肝癌治疗。同时，槐耳颗粒^[47]、华蟾素注射液联合解毒颗粒^[48]、慈丹胶囊联合 TACE^[49]等可用于术后辅助治疗。此外，两版指南均建议在抗肿瘤治疗的同时，抗病毒治疗应贯穿治疗全程。这些策略共同为肝癌患者提供更为全面和有效的治疗选择。

2.3 肝癌自发破裂的治疗

当面对肝癌自发破裂这一潜在的致命性并发症时，两版指南着重强调了全面评估的重要

性。这一评估涵盖了患者的血流动力学稳定性、肝功能状况、整体健康情况以及肿瘤的可切除性，旨在确保为每例患者制定最为合适的个体化治疗方案。对于经过细致评估后显示整体状况良好的患者，指南推荐首选手术切除作为治疗策略。然而，在患者条件不适宜直接进行手术或手术风险较高的情况下，可以考虑先采用颗粒型栓塞剂对肿瘤的供血动脉分支进行栓塞（TAE），以达到暂时控制肿瘤生长和降低破裂风险的目的。此外，如果患者的病情允许并在栓塞治疗后得到显著改善，那么二期手术切除仍是一个值得深入考虑的选项。这种方法已被证明能够显著延长患者的生存期，为他们提供更为积极的治疗效果和生存希望。

3 小结

新版指南在肝癌的筛查监测、诊断、治疗等方面对旧版指南进行了全面而细致的更新。不仅总结了近年来肝癌领域的最新研究进展，还提出了许多创新性的治疗策略和概念，规范了原发性肝癌综合诊疗原则，强调了多学科联合，个性化治疗策略的重要性，填补了许多旧版指南的空白。然而肝癌治疗仍面临诸多挑战，大多数系统性治疗的效果尚待提升。为实现突破性进展，我们必须集结多学科、多中心的力量，共同开展深入且高质量的研究，以期不断提升肝癌的诊疗水平。

参考文献

- [1]樊嘉, 高强. 肝癌诊疗新进展: 指南引领规范创新赋能精准[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(2): 197-203.
- [2]陈媛, 梁静, 李昀晖, 等. 原发性肝癌实验室检查策略及进展[J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58(1): 128-135.
- [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.
- [4]中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(4): 475-530.
- [5]Moriguchi M, Kataoka S, Itoh Y. Evolution of systemic treatment for hepatocellular carcinoma: Changing treatment strategies and concepts[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(13): 2387.
- [6]Yue R, Li Z, Liu H, et al. Imaging-guided companion diagnostics in radiotherapy by monitoring APE1 activity with afterglow and MRI imaging[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 6349.
- [7]郝新, 樊蓉, 郭亚兵. 创建医院社区一体化"金字塔"肝癌筛查模式, 实现肝癌早筛早诊早治[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(4): 289-292.
- [8]Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver - Update 2020 - WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS[J]. Ultraschall Med, 2020, 41(5): 562-585.
- [9]Lee JY, Minami Y, Choi BI, et al. The AFSUMB Consensus Statements and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound using Sonazoid[J]. J Med Ultrasound, 2020, 28(2): 59-82.

- [10]Fan PL, Xia HS, Ding H, et al. Characterization of early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on contrast-enhanced ultrasound: Correlation with histopathologic findings[J]. *Ultrasound Med*, 2020, 39(9): 1799-1808.
- [11]Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, et al. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8165.
- [12]Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version[J]. *Dig Dis*, 2011, 29(3): 339-364.
- [13]Sun B, Ji WD, Wang WC, et al. Circulating tumor cells participate in the formation of microvascular invasion and impact on clinical outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1265866.
- [14]Chen M, Cao J, Hu J, et al. Clinical-radiomic analysis for pretreatment prediction of objective response to first transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(1): 38-51.
- [15]Pung L, Ahmad M, Mueller K, et al. The Role of cone-beam ct in transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(3): 334-341.
- [16]Siripongsatian D, Promteangtrong C, Kunawudhi A, et al. Comparisons of quantitative parameters of Ga-68-labelled fibroblast activating protein inhibitor (FAPI) PET/CT and [18F]F-FDG PET/CT in patients with liver malignancies[J]. *Mol Imaging Biol*, 2022, 24(5): 818-829.
- [17]Lan L, Zhang S, Xu T, et al. Prospective comparison of 68Ga-FAPI versus 18F-FDG PET/CT for tumor staging in biliary tract cancers[J]. *Radiology*, 2022, 304(3): 648-657.
- [18]Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Oncol*, 2011, 29(36): 4781-4788.
- [19]Yang T, Xing H, Wang G, et al. A novel online calculator based on serum biomarkers to detect hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis B[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(12): 1543-1553.
- [20]Guo W, Sun YF, Shen MN, et al. Circulating tumor cells with stem-like phenotypes for diagnosis, prognosis, and therapeutic response evaluation in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(9): 2203-2213.
- [21]Salehi M, Lavasani ZM, Keshavarz Alikhani H, et al. Circulating tumor cells as a promising tool for early detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Cells*, 2023, 12(18): 2260.
- [22]Zhang X, Wang Z, Tang W, et al. Ultrasensitive and affordable assay for early detection of primary liver cancer using plasma cell-free DNA fragmentomics[J]. *Hepatology*, 2022, 76(2): 317-329.
- [23]Qu C, Wang Y, Wang P, et al. Detection of early-stage hepatocellular carcinoma in asymptomatic HBsAg-seropositive individuals by liquid biopsy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,

2019, 116(13): 6308-6312.

[24]Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2006 , 243(3): 321-328.

[25]Feng Q, Chi Y, Liu Y, et al. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of 23 studies[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(1): 1-9.

[26]Xia Y, Li J, Liu G, et al. Long-term effects of repeat hepatectomy vs percutaneous radiofrequency ablation among patients with recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(2): 255-263.

[27]Yin L, Li H, Li AJ, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: A RCT[J]. *Hepatology*, 2014 , 61(1): 82-88.

[28]Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: Is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: An observational study of the HCC East-West study group[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5): 929-937.

[29]Hyun MH, Lee YS, Kim JH, et al. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies[J]. *Hepatology*, 2018, 68(3): 977-993.

[30]柳明, 刘超, 李成利, 等. 影像引导肝癌的冷冻消融治疗专家共识(2020版) [J]. *中国医刊*, 2020, 55(5): 489-492.

[31]Qin S, Chen M, Cheng AL. IMbrave050 investigators. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10415): 1835-1847.

[32]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(1): 106-116.

[33]Lyu N, Kong Y, Mu L, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2018, 69(1): 60-69.

[34]He M, Li Q. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 953-960.

[35]Lyu N, Lin Y, Kong Y, et al. FOXAI: A phase II trial evaluating the efficacy and safety of hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2018, 67(2): 395-396.

- [36]Chen J, He K, Han Y, et al. Clinical efficacy and safety of external radiotherapy combined with sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Hepatol*, 2022, 27(4): 100710.
- [37]Chang WI, Kim BH, Kim YJ, et al. Role of radiotherapy in Barcelona Clinic Liver Cancer stage C hepatocellular carcinoma treated with sorafenib[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(2): 387-394.
- [38]Kimura T, Fujiwara T, Kameoka T, et al. The current role of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(18): 4383.
- [39]Chen YX, Yang P, Du SS, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with sintilimab in patients with recurrent or oligometastatic hepatocellular carcinoma: A phase II clinical trial[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(24): 3871-3882.
- [40]Xie DY, Zhu K, Ren ZG, et al. A review of 2022 Chinese Clinical Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: Updates and insights[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(2): 216-228.
- [41]Kennedy AS, Brown DB, Fakih M, et al. Consensus statement on safety of combining transarterial radioembolization with Yttrium-90 microspheres with systemic anticancer agents for the treatment of liver malignancy[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2024: S1051-0443(24)00398-1.
- [42]Abraham RJ, Arepally A, Liu D, et al. Imageable radioembolization microspheres for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: Interim results from a first-in-human trial[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2024: S1051-0443(24)00436-6.
- [43]Pianka KT, Barahman M, Minocha J, et al. Voxel-based tumor dose correlates to complete pathologic necrosis after transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024. Doi: 10.1007/s00259-024-06813-8. Epub ahead of print.
- [44]Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28): 3501-3508.
- [45]Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: The CheckMate 040 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11): e204564.
- [46]蔡定芳. 病证辨治创建中国中西医结合临床医学体系[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(9): 1034-1035.
- [47]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.
- [48]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.
- [49]Zheng DH, Yang JM, Wu JX, et al. Cidan capsule in combination with adjuvant transarterial chemoembolization reduces recurrence rate after curative resection of hepatocellular carcinoma: A

multicenter, randomized controlled trial[J]. Chin J Integr Med, 2023, 29(1): 3-9.

