

《原发性肝癌诊疗指南（2024年版）》更新要点解读

李永奇¹, 刘婷婷^{1,2}, 贾中芝¹

南京医科大学第三附属医院(常州市第二人民医院)介入血管科, 常州 江苏, 213000; 2. 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连, 116044

通讯作者: 贾中芝, Email: jiazhongzhi.1998@163.com



贾中芝, 南京医科大学第三附属医院(常州市第二人民医院)介入血管科副主任, 主任医师。
副教授, 硕导, 博士, 博士后
主持省部级课题多项, 发表SCI论文 60 余篇
江苏省“333”人才、江苏省医学青年人才
常州市突出贡献中青年专家、常州市医学领军人才

【摘要】 自《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》出版后, 国内外关于肝癌的诊断、分期和治疗方面涌现了许多高质量研究成果, 特别是针对我国实际情况的研究成果相继发表, 为临床诊断和治疗肝癌提供了理论上的指导。近年来, 国家卫生健康委员会在总结以往临床经验的基础上, 组织专家编制了《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》, 新版指南在患者筛查、诊断、治疗等方面做出了全面的更新。本文将详细阐述新版指南的更新要点及其意义, 力求推动新版指南的落实。

【关键词】 原发性肝癌; 诊疗; 指南; 更新; 解读

【文章编号】 2095-8331(2024)03-20-07

DOI: 10.3969/j.issn.2095-8331.2024.03.007

本文著录格式: 李永奇, 刘婷婷, 贾中芝. 《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》更新要点解读[J]. 手术电子杂志, 2024, 11(3): 20-26.

我国 2022 年原发性肝癌(下文简称肝癌)发病人数为 36.8 万, 位居各类癌症新发病人数的第 4 位, 发病率位列全国第 5 位; 2022 年因肝癌死亡人数约 31.7 万, 死亡人数和死亡率都位列第 2 位^[1,2], 因此, 国家卫健委委托中华医学会肿瘤学分会, 组织全国肝癌领域的多学科专家, 对《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》(简称“2022年版指南”)作了进一步的更新和完善, 进而编制《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》(简称“新版指南”)。本文将根据 2022 年版指南, 详尽说明新版指南的更新要点及其意义, 力求推动指南的广泛传播与落实。

1 筛查和诊断

新版指南在筛查和诊断方面的更新内容有: 新增了两种肝癌预测模型: aMAP-2(age-male-albi-platelets-2)和 aMAP-2 Plus(age-male-albi-platelets-2 Plus), 并在影像诊断、血液学分子标志物、病理诊断、临床诊断及路线图等方面进行了更新。

1.1 aMAP-2 和 aMAP-2 Plus

新版指南新增了基于多变量纵向数据[aMAP、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)]和循环游离 DNA(cell-free DNA, cfDNA)特征构建的两种新型肝癌预

收稿日期: 2024-05-20

基金项目: 江苏省青年医学人才(QNRC2016270)

测模型 aMAP-2 和 aMAP-2 Plus, 可进一步识别出肝癌发生率高达 12.5% 的超高风险人群^[3]; 此外, 对于高危人群的范围, 新版指南新增“饮食中黄曲霉毒素 B1 的暴露”, 同时将“非酒精性脂肪性肝炎”调整为“脂肪肝变性或代谢功能障碍相关性肝病”。

1.2 影像诊断

新增了亚厘米肝癌 (sub-centimeter hepatocellular carcinoma, scHCC) 的概念, 即直径 ≤ 1.0 cm 的肝癌。scHCC 局部切除术后 5 年生存率显著高于直径 1.0~2.0 cm 的小肝癌 (98.5% vs. 89.5%)^[4]。

在超声诊断方面: 新版指南细化了常规灰阶超声显像和彩色多普勒血流成像的具体超声影像学表现; 还新增了全氟丁烷超声造影的介绍 [注射用全氟丁烷微球因为显影时间长 (30~120 min), 利于病灶的检出^[5]], 并补充说明超声造影技术可用于肿瘤消融的术前规划、穿刺引导、消融后即刻评估和随访。定量超声造影可测量对比剂到达时间、达峰时间、渡越时间、峰值强度及血流灌注量等指标, 有效辅助临床决策。

在磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 方面: 新版指南将 2022 年版指南的“多参数 MRI 扫描”表述调整为“动态增强 MRI 扫描”。当动态增强 MRI 扫描用于诊断直径 ≤ 2.0 cm 的肝癌时, 两版指南均强调需结合其他征象及超阈值增长进行综合判断 (证据等级 3, 推荐 B), 而新版指南将推荐强度由 A 调整为 B, 证据等级不变。此外, 超阈值增长的备注则由 2022 年版指南的“6 个月内 (含) 病灶最大直径增大 50% (含)”调整为新版指南的“6 个月内病灶最大直径增大 50%”。

在核医学检查方面: 新增了镱-68 或氟-18 标记的成纤维激活蛋白抑制剂-04 (68 Ga-DOTA-FAPI-04/18 F-NOTA-FAPI-04) 正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography-computed tomography, PET/CT) 可有效提高肝癌的原发灶、转移灶诊断的灵敏度, 尤其是对于中高分化肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 和肝内胆管癌, 并补充了氟-18-氟代脱氧葡萄糖 (18 F-fluorodeoxyglucose, 18 F-FDG) PET/CT 显像的不足 (证据等级 3, 推荐 C)^[6,7]。

1.3 血液学分子标志物

新增了与 GALAD [性别 (Gender)、年龄 (Age)、甲胎蛋白异质体 L3 (Lens culinaris agglutinin-reactive AFP, AFP-L3)、AFP、异常凝血酶原 (protein induced by vitamin K absence/antagonist-II, PIVKA II 或 des-gamma carboxyprothrombin, DCP)] 模型诊断效能类似的, 基于性别、年龄、AFP、异常凝血酶原构建的简化的 GAAD (Gender, Age, AFP, DCP) 模型及 ASAP (Age, Sex, AFP, PIVKA-II) 模型 (证据等级 1, 推荐 A)^[8,9]。此外, 还提出了“液体活检”的概念,

其包括循环游离 microRNA、循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC)^[10]、cfDNA^[11]、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)^[12,13]、游离线粒体 DNA、游离病毒 DNA 和细胞外囊泡等, 在肿瘤早期诊断及疗效评价等方面具有重要价值。

1.4 病理诊断

新版指南对肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 的称呼作了澄清: 2019 版《WHO 消化系统肿瘤分类》中不推荐本病采用胆管细胞癌的名称, 并且不推荐对细胆管癌使用细胆管细胞癌的病理学名称^[14]。还增加了两种 ICC 组织学分型: (1) 细胆管癌: 起源于肝闰管或细胆管, 癌细胞呈现小立方形, 在透明变性的胶原纤维间质内表现为松散的成角小导管或分枝状排列; (2) 胆管板畸形型 ICC: 肿瘤腺管呈不规则囊状扩张, 管腔内含乳头状突起。最后, 补充说明了混合型肝细胞癌-胆管癌 (combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA) 的内涵。迄今为止, 学术界尚未对此提出统一的病理诊断标准, 当某种肿瘤成分占比极少时, 应该慎用 cHCC-CCA 的诊断。

新增了对标本处理的规定, 并强调了手术医师应在病理检查申请单上标明送检标本是否曾接受过转化/新辅助治疗, 以及其方案与周期。

微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 诊断方面, 根据 MVI 病理分级方法, 新版指南对 M2 (高危组) 的定义做出了调整和细化: M2a 为 >5 个近癌旁 MVI, 且无远癌旁 MVI; M2b 为 MVI 发生在远癌旁肝组织。同时, 新版指南补充说明 MVI 病理分级是建立在“7 点”基线取材基础上的, 若送检标本不能满足“7 点”基线取材, 应在 MVI 分级时加以说明 (证据等级 2, 推荐 A)。

新增“分子病理检测”部分。明确了肝癌分子病理检测的目的、HCC 常用的分子病理诊断标志物及 ICC 常用的靶向/免疫治疗标志物。肝癌分子病理检测可有效辅助诊断 HCC 特殊亚型, 并用于 ICC 靶向/免疫药物的筛选。有助于纤维板层型 HCC 诊断的病理诊断标志物为具有 DNAJB1-PRKACA 基因融合; 有助于硬化型 HCC 诊断的病理诊断标志物为具有结节性肝硬化 1/2 基因突变。此外, 有助于大胆管型 ICC 诊断的常用的靶向/免疫治疗标志物包括 BRAFV600E 基因突变、神经营养因子受体酪氨酸激酶基因融合、RET 基因融合、微卫星高度不稳定性、高肿瘤突变负荷等; 有助于小胆管型 ICC 诊断的常用的靶向/免疫治疗标志物包括常见成纤维生长因子受体 2 基因突变与柠柠檬酸脱氢酶 1/2 基因突变。

作为评估术前治疗疗效及研究术后合理干预的重要病理指标, 病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 和明显病理缓解 (major pathologic

response, MPR)也得到了新的调整 and 解释。首先,完全病理缓解(complete pathologic response, CPR)的称呼改成了更为通用的病理完全缓解(pCR);其次,还对MPR的判断和界线做了推荐。MPR是指在术前治疗后残留的癌变细胞数量大幅减少,不会对临床预后产生影响。与肺癌研究领域通常把MPR设定为肿瘤床残留的肿瘤细胞减少到 $\leq 10\%$ 不同^[15],在转化/新辅助治疗的肝癌切除样本中缺乏具体的定论来定义何种程度的肿瘤床残余肿瘤细胞才有临床意义,一般认为应至少减少50%以上。

1.5 临床诊断及路线图

新版指南进一步精细化了肝癌的临床诊断流程。新提出 $\leq 1\text{ cm}$ 肝癌的诊断流程。肝癌诊断路线图从不超过1 cm的结节,到1~2 cm的结节,再到 $>2\text{ cm}$ 的结节,对典型的影像学方法都有了不同的要求,见图1。需注意的是,临床诊断的前提为“肝癌高危人群”,如果没有这个前提,则无法临床诊断,还是需要依赖组织学诊断。对于肝内 $\leq 1\text{ cm}$ 的结节,新版指南中推荐采用动态增强MRI、动态增强CT和超声造影技术进行检查,其中至少一项检查及肝细胞特异性对比剂(钆塞酸二钠, Gd-EOB-DTPA)增强MRI检查同时显示“快进快出”的典型肝癌特点,即可做出肝癌的临床诊断。若不符合上述要求,可以每2~3个月进行影像学检查,并结合患者的AFP、PIVKA II或DCP、7个microRNA组合以明确诊断,必要时进行穿刺活检;肝内直径1~2 cm的结节,若动态增强CT、超声造影、动态增强MRI或Gd-EOB-DTPA增强MRI中至少2项影像学检查有肝癌的典型特征,即可做出肝癌的临床诊断;而随访中肝内直径 $>2\text{ cm}$ 结节者,以上四种检查中任意一项或多项检查结果显示有典型的肝癌特点,亦可做出肝癌的临床诊断。

2 治疗

新版指南治疗路径选择方面整体而言变化不大。但中国肝癌分期方案(China liver cancer staging, CNLC) IIIa期患者首选治疗从经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)更新为“TACE/+系统抗肿瘤治疗”即可以首选TACE,也可以TACE联合系统治疗。本文将从外科治疗、介入治疗、放射治疗和系统治疗四个方面介绍。

2.1 外科治疗

新版指南对肝癌术后复查给出了明确的推荐。术后1~2个月需复诊一次,之后每3个月监测影像学及AFP、DCP和7个microRNA组合等肿瘤学标志物的改变,2年后可适当延长至3~6个月,并建议终身随访。此更新可以尽早发现肿瘤复发。目前的证据并不支持更频繁的随访对生存有益^[16]。

新版指南对“转化治疗”的定义做了以下更新:不适合手术切除的肝癌患者,经过干预后获得手术切除的机会,包括有功能的剩余肝脏体积(future liver remnant, FLR)转化、肿瘤学转化等。此处更改与近期发布的《原发性肝癌转化及围手术期治疗中国专家共识(2024版)》做到了统一。而“不适合手术切除”包括以下两种情况:FLR不足和肿瘤学不适合CNLC IIB和IIIa期,通过相应的FLR转化和肿瘤学转化,使此类患者转化为适合手术切除。

此外,联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)常可在1~2周诱导产生远高于门静脉栓塞术的剩余肝脏增生率^[17]。在新版指南中,对于适合ALPPS的患者的选择给出了具体的推荐:年龄 <65 岁、肝功

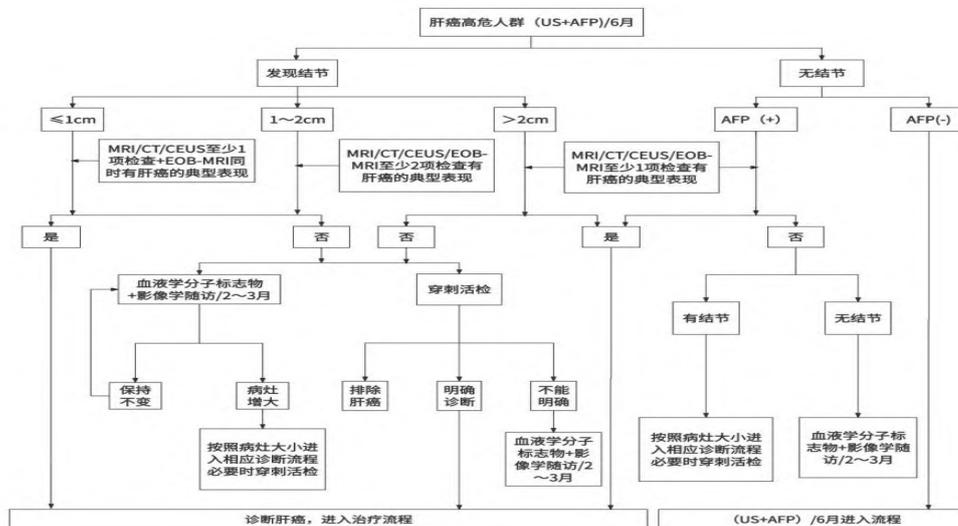


图1 肝癌诊断路线图

注:血液学分子标志物包括:异常凝血酶原(DCP)、7个微小RNA(microRNA)组合、血清甲胎蛋白(AFP)。

能正常[ChildPugh A级, 吲哚菁绿 15 min 滞留率(ICG-R15)低于 20%]、FLR 不足[正常肝脏者, FLR 与标准肝脏体积(standard liver volume, SLV)之比低于 30%; 合并有肝损伤和慢性肝病者, FLR/SLV<40%]、未伴有重度脂肪肝、肝硬化及门静脉高压症者、手术耐受及一般状况良好者。另外, 新版指南对肿瘤学转化的手段做了补充, 特别提到了肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)在肿瘤学转化方面的潜在优势。HAIC 具有较高的客观缓解率(objective response rate, ORR), 部分患者通过 HAIC 治疗使门脉癌栓退缩或肿瘤体积缩小, 有效提高了转化治疗的成功率(证据等级 3, 推荐 C); 而对于不可切除或中晚期肝癌患者, 目前临床上常用的疗法包括抗血管生成药物联合免疫治疗、靶向药物和/或联合免疫治疗, 它们构成了肝癌转化治疗的关键手段(证据等级 4, 推荐 B)。

新辅助治疗方面, 新版指南强调严格选择适宜人群, 只推荐有高危复发因素的患者实施新辅助治疗。治疗方案选择方面, 除了强调 ORR, 还强调疾病控制率, 避免有患者对新辅助治疗不敏感, 失去手术切除的机会。同时也应选择相对安全、不良反应小的治疗手段, 避免并发症的发生。而对于肝癌术后的辅助治疗, 指南增加了对 IMbrave050 研究结果的描述, 即在以治愈为目的的手术切除或消融后具有术后高危复发转移风险的肝癌患者中, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗可以减少 28% 的术后复发转移风险^[18](证据等级 1, 推荐 A)。

2.2 介入治疗

新版指南将“经动脉化疗栓塞”更新为“经动脉介入治疗”。增加了 HAIC、动脉栓塞(transarterial embolization, TAE)、经动脉放射性栓塞(transarterial radioembolization, TARE)的描述。HAIC 是指经肿瘤供血动脉灌注化疗药物^[19]; TAE 是指以颗粒型栓塞剂栓塞癌变部位分布的供血动脉; TARE 是指经肿瘤供血动脉注射带有放射性核素的物质。

新版指南进一步细化了 TACE 的栓塞终点。针对局限于肝段或直径<5 cm 的肝癌, 在治疗过程中应确保肿瘤完全去血管化, 并由此达成肝动脉和门静脉双重栓塞的目的^[20,21]; 当治疗巨块型肝癌时, 应首先对患者身体状况进行全面评估, 包括对肝功能状况、体能状态等予以评价, 尽可能实现肿瘤去血管化; 对于肿瘤累及全肝且肿瘤负荷较高者, 为减轻病人肝功能受损的风险, 同时提高 TACE 疗法的安全性, 可采取分次 TACE 治疗的方式, 首先解决负荷较高肝叶的肿瘤, 待 2~4 周后, 患者机体状况恢复良好时, 再处理剩余的肿瘤。此外, 还细化了 TACE 为基础的综合治疗,

推荐 TACE 联合外科手术治疗、消融治疗、放射治疗、HAIC 和抗病毒治疗等综合治疗来进一步提高 TACE 的治疗效果。

新版指南也首次列出了 HAIC 治疗。HAIC 治疗通常采用氟尿嘧啶、奥沙利铂、亚叶酸钙(mFOLFOX)为基础的灌注方案, 使晚期肝癌患者获益^[22]。对于 TACE 抵抗、伴门静脉癌栓、肝外寡转移的肝癌患者, mFOLFOX-HAIC 治疗疗效优于索拉非尼治疗^[23-25](证据等级 1, 推荐 A)。而对于伴门静脉癌栓患者 CNLC III a 期, 采用 HAIC 联合索拉非尼治疗的效果相比于单用索拉非尼的效果更为理想^[24](证据等级 1, 推荐 A)。

2.3 放射治疗

新版指南对外放射治疗的适应证做了以下补充: 新增紧邻肝门, 距离主要的血管结构<1 cm 的中央型肝癌(其通常位于 Couinaud I、II、V、VIII 段, 或位于中央段的交界处)可行术前新辅助放疗, 其疗效较好且患者耐受性佳^[26]。此外, 还新增了放疗可与分子靶向药物/免疫检查点抑制剂联合: 部分 CNLC III 期或伴 MVI 等不良预后因素的患者, 放射治疗前、后使用索拉非尼等分子靶向药可能延长生存时间, 但须谨慎同步使用这类药物; 也有研究结果提示免疫检查点抑制剂联合体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)肝癌可能起到协同增效的作用(证据等级 3, 推荐 C)^[27]。

新增“放疗疗效评估”部分。肝癌放疗的疗效可以参考欧洲肝病研究学会或实体瘤临床疗效评价标准进行评价^[28]。通常情况下, 通过增强 CT 和/或动态增强 MRI 扫描来评价肝癌患者的治疗效果。放疗后 3 月至 3 个月肿瘤多为凝固坏死, 缩小缓慢, 疗效评价多为稳定^[29]; 放疗后约 3~6 个月, 肿瘤坏死被逐渐吸收, 表现为肿瘤明显缩小, 可平均缩小 36% 以上, 肿瘤动脉期强化显著降低或不强化^[30]。

最后, 针对外放射治疗的主要并发症, 新版指南作了以下补充: 临床影像学所见的局灶放射性肝损伤是对应于肝脏受到较高剂量照射的区域, 如在此基础上出现了放射性肝病(radiation-induced liver disease, RILD)相关的临床症状体征、实验室指标异常, 并需临床干预治疗, 才可诊断 RILD。

2.4 系统治疗

对于不可切除的中晚期肝癌, 系统治疗已成为主要治疗方式。近年来, 我国在肝癌系统抗肿瘤治疗方面积累了丰富的实践经验; 在此过程中, 一线和二线抗肿瘤治疗方案也变得更加多样化。

在 2022 年版指南推荐的一线系统抗肿瘤药物的基础上, 新版指南对一线抗肿瘤治疗方案进行了调整, 见表 1, 还添加了一些其他一线治疗方案。甲磺酸

表 1 两版指南推荐的一、二线系统抗肿瘤治疗方案

| 类别 | 2022 年版指南 | 2024 年版指南 |
|------|------------------|------------------|
| 一线治疗 | 阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 | 阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗 |
| | 信迪利单抗 + 贝伐珠单抗类似物 | 信迪利单抗 + 贝伐珠单抗类似物 |
| | 多纳非尼 | 甲磺酸阿帕替尼 + 卡瑞利珠单抗 |
| | 仑伐替尼 | 多纳非尼 |
| | 索拉非尼 | 仑伐替尼 |
| | FOLFOX4 | 替雷利珠单抗 |
| 二线治疗 | 瑞戈非尼 | 索拉非尼 |
| | 阿帕替尼 | FOLFOX4 |
| | 卡瑞利珠单抗 | 瑞戈非尼 |
| | 替雷利珠单抗 | 阿帕替尼 |
| | | 雷莫西尤单抗 |
| | | 帕博利珠单抗 |
| | 卡瑞利珠单抗 | |
| | 替雷利珠单抗 | |

阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗及替雷利珠单抗分别依据 CARES-310 研究和 RATIONALE-301 研究^[31,32], 在中国获批“不可切除或转移性肝癌患者的一线治疗” (证据等级 1, 推荐 A)。另外, 还增加了一线系统抗肿瘤治疗选择推荐。鉴于 IMbrave150、ORIENT-32 和 CARES-310 研究结果, 肝癌一线治疗中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近期及远期疗效均优于索拉非尼单药治疗, 可作为一线治疗的优先选择。需注意的是, 由于消化道出血风险, 新指南提出使用包含贝伐珠单抗方案的患者建议完善治疗前胃镜评估高危静脉曲张或其他胃肠道出血风险, 如 6 个月内发生胃肠道出血和内镜检查显示高危出血的患者需预先进行治疗。

二线系统抗肿瘤治疗方面, 在 2022 年版指南的基础上, 新版指南新增了雷莫西尤单抗、帕博利珠单抗等, 见表 1。雷莫西尤单抗依据 REACH-2 研究和 REACH-2 China 扩展研究^[33,34], 在中国获批“用于既往接受过索拉非尼治疗, 且 AFP \geq 400 ng/mL 的肝癌患者的治疗” (证据等级 1, 推荐 A); 而帕博利珠单抗单药依据 KEYNOTE-394 研究^[35], 在中国获批“单药用于治疗既往接受过索拉非尼或含奥沙利铂化疗的肝癌患者” (证据等级 1, 推荐 A)。此外, 在其他二线系统抗肿瘤治疗进展中, 提及美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于索拉非尼治疗后并且进展或对本品不耐受者, 以及不断探索之中的应用于肝癌二线治疗的双靶点免疫检查点抑制剂。最后, 新增二线系统治疗选择推荐。目前二线治疗药物的适应证获批是基于针对一线索拉非尼或系统化疗失败后与安慰剂对照的 III 期临床研究。对于一线接受免疫联合方案、免疫单药或酪氨酸激酶抑制剂单药治疗的患者, 二线治疗方案学术界尚未提供高级别循证医学

证据。可根据疾病进展情况及一线治疗的具体方案, 选择批准的二线治疗药物, 也可选择未曾使用过的一线治疗药物。

肝癌的系统治疗仍存在巨大的潜能等待发掘。如何降低疾病对药物的耐药性, 以及为晚期肝癌患者提供副作用小、疗效确切的辅助治疗方法成为学术界的研究焦点。另外, 尚有不少临床关心的问题亟须研究, 包括: 最行之有效的治疗策略、适合人群、治疗效果评估及不良反应的防治等。

新版指南系统治疗部分还细化了中医传统方药治疗方案。在中西医结合的临床医学体系引导下, 针对肝癌早期、中晚期、终末期等不同阶段, 综合使用了中国药理学方药、现代中药制剂和中医特色治疗技术, 与现代医学技术互补配合, 建立了系统标准化方案。

3 小结

新版指南根据最近的循证医学研究和我国的实际情况, 向各个层次的医疗机构提供了一套合理且科学的肝癌诊疗建议, 有助于促进国内肝癌诊疗的标准化进程。从事肝癌临床诊疗的相关人员应掌握新版指南的更新要点, 以提高我国肝癌的临床诊治水平, 造福广大肝癌患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.

- [3] Fan R, Chen L, Zhao S, et al. Novel, high accuracy models for hepatocellular carcinoma prediction based on longitudinal data and cell-free DNA signatures[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(4): 933–944.
- [4] Huang P, Ni X, Zhou C, et al. Subcentimeter Nodules with Diagnostic Hallmarks of Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Pathological Features and Survival Outcomes with Nodules Measuring 1–2 cm[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 169–180.
- [5] 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.
- [6] Siripongsatian D, Promteangtrong C, Kunawudhi A, et al. Comparisons of Quantitative Parameters of Ga-68-Labelled Fibroblast Activating Protein Inhibitor (FAPI) PET/CT and [(18)F]F-FDG PET/CT in Patients with Liver Malignancies[J]. *Mol Imaging Biol*, 2022, 24(5): 818–829.
- [7] Lan L, Zhang S, Xu T, et al. Prospective Comparison of (68)Ga-FAPI versus (18)F-FDG PET/CT for Tumor Staging in Biliary Tract Cancers[J]. *Radiology*, 2022, 304(3): 648–657.
- [8] Piratvisuth T, Hou J, Tanwandee T, et al. Development and clinical validation of a novel algorithmic score (GAAD) for detecting HCC in prospective cohort studies [J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(11).
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Cai J, Chen L, Zhang Z, et al. Genome-wide mapping of 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA as a non-invasive approach for early detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2019, 68(12): 2195–2205.
- [14] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182–188.
- [15] Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 709–740.
- [16] Mirdad RS, Madison Hyer J, Diaz A, et al. Postoperative imaging surveillance for hepatocellular carcinoma: How much is enough?[J]. *J Surg Oncol*, 2021, 123(7): 1568–1577.
- [17] Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 405–414.
- [18] Qin S, Chen M, Cheng AL, et al. 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.
- [19] 王革芳. 经导管动脉灌注化疗药物应用原则——中国肿瘤介入专家共识[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26(11): 963–970.
- [20] Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, et al. Ultrasensitive transcatheter arterial chemoembolization with a 2-f tip microcatheter for small hepatocellular carcinomas: relationship between local tumor recurrence and visualization of the portal vein with iodized oil[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18(3): 365–376.
- [21] De Baere T, Ronot M, Chung JW, et al. Initiative on Superselective Conventional Transarterial Chemoembolization Results (INSPIRE)[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022, 45(10): 1430–1440.
- [22] Lyu N, Wang X, Li JB, et al. Arterial Chemotherapy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Biomolecular Exploratory, Randomized, Phase III Trial (FOHAIC-1) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(5): 468–480.
- [23] Lyu N, Kong Y, Mu L, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for

- advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 60–69.
- [24] He M, Li Q, Zou R, et al. 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.
- [25] 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.
- [26] Wu F, Chen B, Dong D, et al. Phase 2 Evaluation of Neoadjuvant Intensity-Modulated Radiotherapy in Centrally Located Hepatocellular Carcinoma: A Nonrandomized Controlled Trial[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(12): 1089–1096.
- [27] Huang Y, Zhang Z, Liao W, et al. Combination of Sorafenib, Camrelizumab, Transcatheter Arterial Chemoembolization, and Stereotactic Body Radiation Therapy as a Novel Downstaging Strategy in Advanced Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Case Series Study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 650394.
- [28] Chino F, Stephens SJ, Choi SS, et al. The role of external beam radiotherapy in the treatment of hepatocellular cancer[J]. *Cancer*, 2018, 124(17): 3476–3489.
- [29] Song SH, Jeong WK, Choi D, et al. Evaluation of early treatment response to radiotherapy for HCC using pre- and post-treatment MRI[J]. *Acta Radiol*, 2019, 60(7): 826–835.
- [30] Gatti M, Maino C, Darvizeh F, et al. Role of gadoxetic acid-enhanced liver magnetic resonance imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma after locoregional treatment[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(26): 3116–3131.
- [31] Qin S, Chan SL, Gu S, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study[J]. *Lancet*, 2023, 402(10408): 1133–1146.
- [32] Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. Tislelizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Phase 3 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(12): 1651–1659.
- [33] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 282–296.
- [34] Shao G, Bai Y, Yuan X, et al. Ramucirumab as second-line treatment in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein after sorafenib (REACH-2 China): A randomised, multicentre, double-blind study[J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 54: 101679.
- [35] Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Second-Line Therapy in Patients From Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7): 1434–1443.