·指南与共识·

2023年第2版NCCN肝细胞癌临床实践指南解读

施纯朝， 王 葵
（海军军医大学第三附属医院肝外二科，上海 200433）

[摘要] 美国国家综合癌症网络（NCCN）作为肿瘤领域世界权威性非盈利联盟组织，每年持续更新多种恶性肿瘤的临床实践指南，已成为全球肿瘤学临床实践指南的基准。目前NCCN肝细胞癌（HCC）临床实践指南已更新至2023年V2版，与2023年V1版相比，主要是讨论部分内容的更新。从2023.V1版开始，NCCN将HCC与胆管癌的临床实践指南拆分，更新主要集中于肿瘤筛查、诊断、手术、辅助治疗、局部治疗、系统治疗等方面，并首次新增分子检测。故在2023.V2版中将2023.V1版的更新再次着重列出。本文就最新指南和这两版的更新内容进行重点解读。

关键词：肝细胞癌； 美国国家综合癌症网络； 指南； 更新
中图分类号：R735.7 **文献标志码：**A **文章编号：**1007-9610（2024）02-0099-07
DOI:10.16139/j.1007-9610.2024.02.02

Interpretation of NCCN clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma, version 2.2023

SHI Chunchao, WANG Kui
Department of Hepatic Surgery Ⅱ, Third Affiliated Hospital of Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), as the world's leading non-profit consortium in the field of oncology, continues to update clinical practice guidelines for multiple malignancies annually and has become a benchmark for clinical practice guidelines in oncology worldwide. Currently, the NCCN clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma have been updated to version 2.2023, as compared with version 1.2023 of its main updates for the content of the discussion section. The NCCN guidelines for hepatobiliary cancers have been reorganized to separate guidelines for biliary tract cancers and hepatocellular carcinoma since version 1.2023. The main updates focus on tumor screening, diagnosis, surgery, adjuvant therapy, locoregional therapy, systemic therapy, and so on. The molecular testing was added for the first time. Therefore, the updates of version 1.2023 were highlighted again in the new version 2.2023. This article interpreted the new guidelines and focused on the aspects of updates.

Key words: Hepatocellular carcinoma; National Comprehensive Cancer Network(NCCN); Guidelines; Update

原发性肝癌是肝脏原发的高致死性侵袭性癌症，在全球常见癌症类型中发病率排名第6位；在我国，庞大的慢性乙肝病毒感染群体基础等致使原发性肝癌发病率和致死率高居恶性肿瘤第5和第2位[1]。肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）在原发性肝癌中占85%~90%[2]；HCC与肝内胆管癌（intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC）的生物学特性差异较大。美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）自2023.V1版开始，将HCC与胆管癌的临床实践指南拆分，2023年9月14日NCCN更新发布的2023.V2版新指南，主要更新内容为HCC的肿瘤筛查、诊断、手术、辅助治疗、局部治疗、系统治疗等，新增分子检测内容，并更新其讨论部分。本文就此新指南进行解读。

通信作者：王葵，E-mail:wangkuiykl@163.com

1 HCC筛查与诊断

1.1 筛查

HCC高危人群包括任何原因引起的肝硬化病人，以及感染慢性乙型肝炎的无肝硬化病人。甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)检测可提高单纯使用超声检查的筛查效果。HCC高危人群推荐的筛查方法为每6个月进行超声检查联合AFP检查[3-4]。虽然增强多期CT或MRI相较超声对HCC的识别更敏感，但费用更高，故未在筛查中广泛应用。血清AFP升高或超声发现肝脏结节直径≥10 mm，建议再行影像学检查（腹部多期CT或MRI）。对于AFP升高但超声检查未能发现结节或显示不清者，增强多期CT或MRI则可作为超声检查的替代[5]。对于

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

有完全或持续性病毒应答的病毒性肝炎病人，仍应继续定期筛查[6]。研究表明，AFP-L3和脱-γ-羧基凝血酶原(des - γ - carboxy - prothrombin, DCP，又称PIVKA-Ⅱ)在检测早期和极早期HCC时敏感性都不如AFP，因而单独使用这些生物标志物都不足以达到HCC筛查的最佳效果，结合使用多个生物标志物或模型(如GALADUS评分)可能更有利于HCC的筛查和诊断[7-8]。

1.2 影像检查

新指南修改了肝脏CT或MRI检查的成像标准，指出增强多期腹部CT或MRI(contrast-enhanced multiphase CT or MRI)检查可进一步明确肝脏肿瘤的诊断和分期，以下情况时建议：①常规筛查中发现病变；②其他原因在常规影像检查中偶然发现病变；③AFP阳性。肝脏影像报告和数据系统(liver imaging reporting and data system, LI-RADS)采用影像学诊断标准定义4个HCC主要影像学特征：动脉期强化、非周边廓清、包膜强化和阈值增长，对直径≥10 mm的肝脏结节进行HCC的鉴别及诊断，但对于直径<10 mm的结节尚未提出诊断标准[5,9]。因侵犯血管的瘤体与肝内实质性肿瘤的影像学特征可能不一致，故LI-RADS还提供了主要血管侵犯的诊断影像标准。LI-RADS标准仅适用于发生HCC的高危病人：肝硬化、慢性乙型肝炎，以及当前或既往HCC。该标准既不适用于一般人群，也不适用于非乙肝病毒的慢性肝炎病人。对于不符合上述标准的病变，需经多学科讨论后制定个性化检查，如其他影像学检查或穿刺活检。HCC肝外转移的常见部位包括肺、骨和淋巴结；肾上腺和腹膜转移也可发生。因此，建议在HCC的初步诊断、等待移植期间、治疗期间以及治疗后疾病监测时，使用胸部CT、腹盆腔多期CT或MRI评估疗效。当出现相应骨骼症状时可行骨扫描检查。超声造影并不适合全肝评估、监测或癌症分期[10]。PET/CT检查的敏感性有限，但特异性高，对于性质不明确的病灶可考虑行PET/CT检查；当CT或MRI检查发现HCC，同时PET/CT影像病灶内标准化摄取值明显升高，可能预示局部治疗的效果较差[11]。

1.3 穿刺活检

英国一项纳入418例晚期HCC病人的多中心临床研究发现，影像学诊断为HCC的病人进行组织学活检，约7%的病例证实为其他诊断，如胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)或混合型肝癌(combined hepatocellular carcinoma - cholangiocarcinoma CCA, cHCC-CCA)[12]。因此，新指南强调，非侵入性影像诊断标准主要针对疾病的早期阶段，对于适合系统治疗的晚期肿瘤病人，应考虑进行穿刺活检。与细针穿刺活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)相比，粗针穿刺活检在诊断准确性及二代测序等方面优势明显，因此指南明确指出，粗针穿刺活检是明确病灶诊断的最佳方案。临床上以下几种情况可考虑粗针穿刺活检：①CT或MRI检查高度怀疑病灶为恶性但不符合HCC的影像学诊断标准。②病变符合HCC影像学诊断标准，但有以下情况：a.不是HCC的高危人群；b.患有心源性肝硬化、先天性肝纤维化或因血管疾病引起的肝硬化(如Budd-Chiari综合征、遗传性出血性毛细血管扩张或肝结节性再生增生)；c.CA19-9或癌胚抗原升高，怀疑为ICC或cHCC-CCA。③怀疑转移性疾病的病人可通过活检明确诊断，并相应调整临床决策和临床试验的入组。以下情况可再次行粗针穿刺活检：①非诊断性穿刺活检；②先前的穿刺活检结果与影像学诊断、生物标志物或其他因素不一致。指南指出，患有肝硬化、慢性乙型肝炎或其他疾病的HCC高危群体，发生非HCC原发性肝脏恶性肿瘤(如ICC和cHCC-CCA)的风险也较高，因此可考虑行穿刺活检明确诊断。拟行消融治疗的病人，应在消融前活检。考虑移植或手术切除的肝肿瘤病人，应首先由移植中心或肝外科医师进行判断，因为部分可切除的病人可能无需活检。穿刺活检采样可能存在误差，尤其是直径<10 mm的病灶，因此新指南强调，活检呈阴性但肿块进行性增大并不排除HCC的可能。

2 手术及术后辅助治疗

受病因、肝功能、肿瘤分期、伴随疾病等多方面因素的影响，HCC的治疗方案复杂多样。因此，新指南强调所有HCC病人都应由经验丰富的多学科团队仔细评估并制定可行的治疗方案。病人符合以下情况：①肝功能良好(一般为Child-Pugh A级且没有门静脉高压；有小样本研究显示轻度门静脉高压病人具有限量肝切除的可行性)[13]；②孤立性肿块且无主要血管侵犯；③未来剩余肝脏体积(future liver remnant, FLR)充足(无肝硬化者至少20%，Child-Pugh A级肝硬化者至少30%~40%，充足的血管和胆汁流入/流出道)，肝切除术是常用的根治性治疗选择。此次新指南修订，针对上述群

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

体，已将肝切除术和肝移植共同作为根治性选择方案。新指南对以下情况作出修改，即在考虑手术的病人中，符合器官共享联合网络(united network for organ sharing,UNOS)标准/扩展标准且可手术切除的Child-Pugh A级或高度选择的Child-Pugh B级的，均可考虑切除或移植。但选择哪种治疗方案，目前仍存在争议，应由多学科团队进行评估。由此可见，新指南放宽了手术的肝功能标准，也放宽肝移植指征至UNOS扩展标准。经治疗后肿瘤缩小到符合移植标准的病人，也可以考虑进行移植，增加了根治性治疗的机会。针对局限、可切除、多发性病灶及主要血管侵犯这两种情况，肝切除术是有争议的，但仍可以考虑。一项纳入23项研究、共2 412例的系统性回顾分析显示，接受手术切除的多发性病灶病人5年总生存(overall survival, OS)率和无病生存(disease free survival, DFS)率分别为35%和22%[14]。有研究分析接受手术切除的有大血管侵犯的病人(29项研究，共3 659例)，其5年OS率和DFS率分别为20%和16%。对拟行大范围肝切除的慢性肝病病人，尤其是FLR/总肝体积比低于推荐值的，应考虑术前行门静脉栓塞，其目的是让FLR代偿性增大[15]。最初评估不可切除，但经转化治疗后符合手术切除指征的病人，可考虑经多学科综合评估后，选择合适的手术时机。老年病人选择肝切除或肝移植需谨慎考虑，因其OS率低于年轻人[16]。HCC微创手术方式，尤其是腹腔镜肝切除术已在临床广泛开展，成为HCC的成熟手术方式，但外科医师的腹腔镜技术水平参差不齐，因此，指南中新增：由经验丰富的外科医师行微创手术已被证明是安全有效的。截至指南更新日期，还没有证据显示术后辅助疗法具有明确疗效，但有正在进行的临床试验。近期，一项全球随机、开放、多中心Ⅲ期研究(IMbrave050)[17]，招募了来自26个国家134家医院和医疗中心的根治性手术切除或消融术后的668例成年HCC高复发风险病人，中期分析结果显示，接受阿替利珠单抗(atezolizumab)联合贝伐珠单抗(bevacizumab)的病人DFS期优于积极监测组。IMbrave050是首个报告积极结果的HCC辅助治疗Ⅲ期研究，需要更长时间的随访，以评估DFS期和OS期，其有望在术后辅助治疗领域推动指南更新。

3 局部治疗

HCC病人应首先评估其是否适合根治性治疗方案，如手术切除、移植或适合小病灶的消融治疗。对于不适合手术或需桥接治疗的病人，可考虑局部治疗，其包括消融、动脉介入治疗和放疗，应根据肿瘤位置和大小选择合适的治疗方式。多个研究表明，对于直径≤3 cm的肿瘤，特别是精心挑选、位置合适的小病灶，经多学科综合评估后，消融是确切有效的根治性治疗方式，可作为手术切除的替代手段[18-20]。热消融治疗(射频消融、微波消融)在很大程度上已取代无水乙醇注射。新指南已将“索拉非尼不应用作消融术后的辅助治疗”修改为：目前没有证据表明辅助治疗在消融后具有附加价值[21]。但中期分析表明，HCC高复发风险病人行根治性消融术后接受阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗可明显提高病人的DFS期[17]。

动脉介入治疗包括动脉栓塞(transarterial embolization, TAE)、动脉化疗栓塞[包括经动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和药物洗脱微球(drug-eluting beads, DEB)-TACE]和钇-90微球放射栓塞(Y-90 transarterial radioembolization,Y90-TARE)。理论上只要肿瘤的动脉血供相对独立，无论HCC病灶位置如何，都可接受动脉介入治疗。但动脉介入治疗对肝功能(尤其是胆红素)有一定要求，对于胆红素>51 μmol/L(3 mg/dL)的病人，所有动脉介入治疗都是相对禁忌证。除非针对肿瘤血管进行准确的分段超选，以避免或减少对整个肝脏的影响，但仍需谨慎综合考虑[22]。Y90-TARE通过动脉介入方式向肿瘤相关毛细血管床内输送具有高剂量β辐射的Y-90微球，实现局部放射治疗，用于杀伤肿瘤细胞，但也会增加放射性肝损的风险，特别是胆红素>34 μmol/L(2 mg/dL)的病人。因此，此次指南中新增，对于肝功能Child-Pugh A级病人，推荐使用>400 Gy剂量照射≤25%的肝脏体积，目的在于减少放射肝损害的同时，加大对肿瘤的放射性杀伤。Y90-TARE向肿瘤输送≥205 Gy放射剂量，可能会提高病人OS率[23]。随机对照试验表明，Y90-TARE可能适用于某些晚期HCC病人，特别是伴有肝节段性或肝叶门静脉癌栓(非门静脉主干癌栓)者，但对晚期HCC的疗效并不优于索拉非尼[24-26]。当胆红素恢复到基线水平且肝功能正常时，如肿瘤残留或复发不适合其他局部治疗，可在接受动脉介入治疗后继续行系统治疗。在门静脉受侵相对有限的情况下，对高度选择的HCC病人行动脉介入治疗是安全的。在3项随机试验中，同时使用索拉非尼与动脉介入治疗，其安

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

全性和有效性并未显示明显获益；其他随机Ⅲ期临床试验正在进行中，以研究包括免疫疗法在内的其他系统治疗与动脉介入疗法的联合应用。

新指南中，放疗专指外放射治疗。放射微球栓塞治疗已纳入动脉介入治疗范畴。放疗适用于无法切除的HCC，或因合并症无法手术者。理论上，大多数肿瘤无论其位置如何，都可以接受放疗[三维适形放疗(three-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)、调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)或立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)]。指南强烈推荐使用图像引导放射治疗，以提高放疗准确性并减少放疗相关毒性。越来越多的证据表明SBRT在HCC治疗中的有效性，因此SBRT可被视为消融/栓塞技术的替代方案，尤其是当消融或栓塞失败或存在禁忌时[27-28]。SBRT也被证明是HCC伴有肝硬化病人等待肝移植期间的有效桥接治疗。专家组鼓励开展前瞻性临床试验，以评估SBRT在不可切除、局部晚期或复发性HCC病人中的作用。放疗的剂量取决于正常组织限量和潜在肝功能情况。研究表明，在某些情况下质子束疗法(proton beam therapy, PBT)相对于其他放疗方式(SBRT、IMRT等)可能具有更好的OS率和局部控制效果[29-30]。姑息性放疗适用于控制和(或)预防因HCC转移灶(如骨、脑转移)以及肝脏肿瘤负荷过重所引起的症状[31]。

4 系统治疗

由于大部分病人在被诊断为HCC时已是肿瘤晚期，只有少数HCC病人在发现时有根治的机会，加上局部治疗广泛应用在局限于肝脏的不可切除的病人，因此，对于那些非常晚期的HCC病人，系统治疗通常是最后的治疗手段。新指南对系统治疗作了较多的更新[32-33]，以下详细罗列(见表1)。

4.1 一线系统治疗

1)其他推荐方案，度伐利尤单抗Durvalumab从2A类推荐更改为1类推荐。

2)特定情况下有用方案：①纳武利尤单抗Nivolumab从2B类推荐更改为2A类推荐，将“纳武利尤单抗(若不适用于酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors，TKIs)或其他抗血管生成药物；仅限Child-Pugh A级或B级)”更新为“纳武利尤单抗(仅限Child-Pugh B级)”。②新增“阿替利珠单抗+贝伐珠单抗”(仅限Child-Pugh B级)为2A类推荐。③新增“纳武利尤单抗+伊匹木单抗ipilimumab”作为高肿瘤突变负荷(high tumor mutational burden,

表1 更新后的系统治疗原则

Tab 1 Updated principle of systemic treatment

一线系统治疗		
优先推荐方案	其他推荐方案	特定情况下有用方案
阿替利珠单抗+贝伐珠单抗(仅适用于肝功能Child-Pugh A级；1类证据)； 替西木单抗(tremelimumab)+度伐利尤单抗(1类证据)。	索拉非尼[肝功能为Child-Pugh A级(1类证据)或B7级]； 仑伐替尼(lenvatinib)(仅适用于肝功能Child-Pugh A级，1类证据)； 度伐利尤单抗(1类证据)； 帕博利珠单抗(2B类证据)。	纳武利尤单抗(仅适用于肝功能Child-Pugh B级)； 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗(仅适用于肝功能Child-Pugh B级)； 纳武利尤单抗+伊匹木单抗(适用于TMB-H肿瘤，2B类证据)。
二线系统治疗		
可选方案	其他推荐方案	特定情况下有用方案
瑞戈非尼(regorafenib)(仅适用于肝功能Child-Pugh A级，1类证据)； 卡波替尼(cabozantinib)(仅适用于肝功能Child-Pugh A级，1类证据)； 仑伐替尼(仅适用于肝功能Child-Pugh A级)； 索拉非尼(sorafenib)(肝功能Child-Pugh A级或B7级)。	纳武利尤单抗+伊匹木单抗(仅适用于肝功能Child-Pugh A级)； 帕博利珠单抗(仅适用于肝功能Child-Pugh A级)。	雷莫芦单抗(仅适用于AFP≥400 μg/L且肝功能Child-Pugh A级，1类证据)； 纳武利尤单抗(适用于肝功能Child-Pugh B级)； 多塔利单抗(dostarlimab)(适用于MSI-H/错配修复缺陷(deficiency mismatch repair, dMMR)肿瘤，2B类证据)； 塞尔帕替尼(selpercatinib)(适用于*RET*转染重排基因融合阳性肿瘤，2B类证据)； 纳武利尤单抗+伊匹木单抗(适用于TMB-H肿瘤，标准疗法难治性疾病或没有可用标准治疗方案者，2B类证据)。

注：NCCN证据和共识，所有建议除非另有说明，否则均为2A类。

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

TMB-H)肿瘤的2B类推荐。

4.2 二线系统治疗

1)其他推荐方案:帕博利珠单抗(pembrolizumab)从2B类推荐更改为2A类推荐。帕博利珠单抗已获得FDA批准用于高微卫星不稳定性(high microsatellite instability, MSI-H)肿瘤。

特定情况下有用方案:①雷莫芦单抗(ramucirumab)(AFP≥400 μg/L且仅限Child-Pugh A级)(1类)从"可选方案"移至"特定情况下有用方案";②纳武利尤单抗从2B类推荐更改为2A类推荐;③新增"纳武利尤单抗+伊匹木单抗"作为TMB-H肿瘤的2B类推荐,适用于标准疗法难治性疾病或没有可用标准治疗方案的病人。

随着临床药物的研发以及更多临床试验的开展,更多靶向及免疫抑制剂药物,特别是药物间的联合使用,应用于HCC治疗的临床试验,并不断取得新的成效,也推动了指南的更新。一项随机开放国际性Ⅲ期研究(CARES-310)在全球13个国家和地区的95个研究点进行,543例未曾接受过任何系统治疗的不可切除或转移性HCC病人被随机分配(1∶1)到接受卡瑞利珠单抗(camrelizumab+)阿帕替尼组,或索拉非尼组[34]。结果显示,与索拉非尼相比,卡瑞利珠单抗+阿帕替尼在不可切除HCC病人的DFS期和OS期差异有统计学意义,可为这一群体提供新的有效一线治疗选择。

5 分子检测

分子检测是指南新增的一项重要内容。肿瘤的分子检测是指对肿瘤组织或体液样本进行分子水平分析,以了解肿瘤的遗传变异、基因和蛋白质表达等信息。目前分子检测已广泛应用于临床,其主要作用是协助制定个体化的治疗方案。HCC的形成与一系列分子改变相关,包括致癌信号通路的激活,如Wnt-TGF β、PI3K-AKT-mTOR、RAS-MAPK、MET、IGF和Wnt-β-catenin。*TP53*和*TERT*启动子突变也很常见[2]。然而,对于HCC的不同分子亚组,目前尚无特定的治疗方法能取得明显更好的疗效。目前针对HCC的常规分子谱分析尚无明确指征。对于具有非典型组织学、cHCC-CCA组织学或异常临床表现的病人,可酌情考虑行肿瘤分子检测。对于肝胆恶性肿瘤,目前尚无足够的证据来明确推荐特定的标准以指导遗传风险评估或行常规生殖系检测。目前,尚未确定MSI、MMR、TMB或程序性细胞死亡分子配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)检测在HCC诊断和治疗中的作用。但是,免疫检查点抑制剂已被证明使HCC病人获益,并已被监管批准,无需检测MSI、MMR、TMB或PD-L1的状态[35-38]。

6 结语

HCC总体预后不良,受到诸如临床分期、肿瘤生长速度、病人总体健康状况及肝功能和治疗方案等多方面影响。尽管如此,近些年来针对HCC的治疗还是取得了一些进展,尤其是针对晚期HCC的系统治疗方案变化较大。但仍需研发更多有效药物、开展更多针对HCC治疗的前瞻性临床试验,以推动NCCN之HCC临床实践指南的不断更新,通过循证方法摸索制定HCC的规范治疗方案。总之,通过多学科团队评估,使每个病人得到合理的个体化治疗方案,才能最终提高HCC的治愈率和生存期。

利益冲突说明/Conflict of interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics approval and patient consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' contributions

施纯朝负责资料的收集、翻译和撰写文章;王葵负责指导、审查和修订。

[参考文献]

[1] QIU H, CAO S, XU R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020[J]. Cancer Commun (Lond),2021,41(10):1037-1048.

[2] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers,2021,7(1):6.

[3] MARRERO J A, KULIK L M, SIRLIN C, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases[J]. Hepatology,2018,68:723-750.

[4] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, European Association for the Study of the Liver. (EASL)-

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2012,56:908-943.

[5] COLLI A, FRAQUELLI M, CASAZZA G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha - fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101:513-523.

[6] IOANNOU G N. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis[J]. J Hepatol,2021,74(2):458-465.

[7] LOK A S, STERLING R K, EVERHART J E, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology,2010,138(2):493-502.

[8] YANG J D, ADDISSIE B D, MARA K C, et al. GALAD score for hepatocellular carcinoma detection in comparison with liver ultrasound and proposal of GALADUS score[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(3): 531-538.

[9] FOWLER K J, POTRETZKE T A, HOPE T A, et al. LI-RADS M (LR - M): definite or probable malignancy, not specific for hepatocellular carcinoma[J]. Abdom Radiol (NY),2018,43(1):149-157.

[10] DIETRICH C F, NOLSØE C P, BARR R G, 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]. Ultrasound Med Biol, 2020, 46: 2579-2604.

[11] SUN D W, AN L, WEI F, et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18)F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta - analysis[J]. Abdom Radiol (NY),2016,41:33-41.

[12] CHILDS A, ZAKERI N, MA Y T, et al. Biopsy for advanced hepatocellular carcinoma: results of a multicentre UK audit[J]. Br J Cancer,2021,125(10):1350-1355.

[13] SANTAMBROGIO R, KLUGER M D, COSTA M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? [J]. HPB (Oxford),2013,15(1):78-84.

[14] GLANTZOUNIS G K, PALIOURAS A, STYLIANIDI M C, et al. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review[J]. Eur J Surg Oncol,2018,44: 195-208.

[15] BROUQUET A, ANDREOU A, SHINDOH J, et al. Methods to improve resectability of hepatocellular carcinoma [J]. Recent Results Cancer Res,2013,190:57-67.

[16] FABER W, STOCKMANN M, SCHIRMER C, et al. Significant impact of patient age on outcome after liver resection for HCC cirrhosis[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40: 208-213.

[17] QIN S, CHEN M, CHENG A L, et 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.

[18] CHEN M S, LI J Q, ZHENG Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg,2006,243:321-328.

[19] FENG K, YAN J, LI X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2012,57:794-802.

[20] PENG Z W, ZHANG Y J, LIANG H H, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation *versus* RF ablation alone: a prospective randomized trial[J]. Radiology,2012,262(2):689-700.

[21] BRUIX J, TAKAYAMA T, MAZZAFERRO V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo - controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16 (13):1344-1354.

[22] SALEM R, LEWANDOWSKI R J, MULCAHY M F, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium - 90 microspheres: a comprehensive report of long - term outcomes[J]. Gastroenterology, 2010, 138(1): 52-64.

[23] GARIN E, TSELIKAS L, GUIU B, et al. Personalised *versus* standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE - 01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2021,6(1):17-29.

[24] VILGRAIN V, PEREIRA H, ASSENAT E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open - label randomised controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2017,18(12):1624-1636.

[25] CHOW P K H, GANDHI M, TAN S B, et al. SIRveNIB: selective internal radiation therapy *versus* sorafenib in Asia - Pacific patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol,2018,36(19):1913-1921.

[26] RICKE J, KLÜMPEN H J, AMTHAUER H, et al. Impact

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2019,71:1164-1174.

[27] HOFFE S E, FINKELSTEIN S E, RUSSELL M S, et al. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy[J]. Cancer Control, 2010,17:100-110.

[28] WAHL D R, STENMARK M H, TAO Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol,2016, 34(5):452-459.

[29] HASAN S, ABEL S, VERMA V, et al. Proton beam therapy *versus* stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: practice patterns, outcomes, and the effect of biologically effective dose escalation[J]. J Gastrointest Oncol,2019,10(5):999-1009.

[30] QI W X, FU S, ZHANG Q, et al. Charged particle therapy *versus* photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Radiother Oncol,2015,114:289-295.

[31] SOLIMAN H, RINGASH J, JIANG H, et al. Phase Ⅱ trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases[J]. J Clin Oncol,2013;31(31): 3980-3986.

[32] BENSON A B, D'ANGELICA M I, ABRAMS I, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatobiliary cancers, Version 1.2023 [EB/OL].(2023-3-10)[2023-6-30]. https://www.nccn.org/guidelines.

[33] BENSON A B, D'ANGELICA M I, ABBOTT D E, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatobiliary cancers,Version 5.2022 [EB/OL].(2023-1-13)[2023-6-30]. https://www.nccn.org/guidelines.

[34] QIN S, CHAN S L, 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.

[35] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017,389:2492-2502.

[36] ZHU A X, FINN R S, EDELINE J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2018,19(7):940-952.

[37] CHENG A L, QIN S, IKEDA M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab *vs.* sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2022,76(4):862-873.

[38] FINN R S, RYOO B Y, MERLE P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, doubleblind, phase Ⅲ trial[J]. J Clin Oncol,2020,38:193-202.

（收稿日期：2024-01-30）
（本文编辑：许华芳）

·简讯·

《外科理论与实践》杂志投稿声明

鉴于近期编辑部接到读者、作者反映，一些网站冒用本刊或本刊编辑的名义，打出“绿色通道”、“加急收稿”、“内部通道”、“在线投稿”等诸如此类的违反学术操守的虚假投稿宣传，且已有少数作者投稿给冒名网站或邮箱，因此被骗数额不等的“审稿费用”或“版面费”。现本刊郑重声明，本刊严格按照国家有关规定，实行三审制，无“绿色通道”、“内部通道”等涉嫌学术不端的通道。请广大读者、投稿者留意。投稿请发邮箱：surgrj@163.com；surgrj@rjh.com.cn。如有疑问，请致电联系（021-64374749）。

（本刊编辑部）

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net