

原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版)

中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会
中国研究型医院学会肝病专业委员会
中华医学会肝病学分会
中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染性肿瘤防控学组



扫一扫下载指南原文

摘要:中国原发性肝癌(简称肝癌)年龄调整发病率呈逐年下降趋势,但肝癌发病人数占全球 55%,肝癌所导致的疾病负担仍呈上升趋势,患者 5 年生存率无显著性提高。肝硬化和未抗病毒治疗的慢性乙型肝炎是中国肝癌的主要病因。指南推荐了适合临床实践的低危、中危、高危和极高危 4 个层次的肝癌风险人群辨识特征。在医院和社区人群中筛查伴肝癌风险的患者,并科学地进行分层监测。伴有肝癌风险的患者需要终生监测,指南根据风险层次推荐了不同的肝癌监测间隔和工具,对于肝癌高危人群,6 个月 1 次腹部超声联合血清甲胎蛋白监测(常规监测);对于肝癌极高危人群,3 个月 1 次常规监测,6~12 个月增强 CT 或 MRI 检查 1 次,以提高早期肝癌诊断率和降低监测成本;低中危人群中,肝癌年发生率低,可延长监测间隔为 1 年或以上。指南部分推荐意见的成本-效益仍需要进一步评价。

关键词:肝肿瘤;肝硬化;慢性乙型肝炎;筛查;监测

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-5269(2021)02-0083-17

Guideline for stratified screening and surveillance of
primary liver cancer(2020 Edition)

Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association; Committee of Hepatology of Chinese Research Hospital Association; Society of Hepatology of Chinese Medical Association; Prevention of Infection Related Cancer(PIRCA) Group, Specialist Committee of Cancer Prevention and Control of Chinese Preventive Medicine Association

Abstract: The age-adjusted incidence of primary liver cancer(PLC) has been declining in China. However, PLC cases in China account for 55% globally. The disease burden is still high and the 5-year survival rate was not improved significantly in the past two decades. This guideline outlines PLC screening in the risk populations, both in hospital and community. Liver cirrhosis and chronic hepatitis B are the main causes of PLC in China. For better PLC surveillance and screening in clinical practices, it is recommended to stratify population at the risk into 4 risk levels, namely, low-risk, intermediate-risk, high-risk, and extremely high-risk. The lifelong surveillance is suggested for those at the risk of PLC. The intervals and tools for surveillance and screening are recommended based on the risk levels. Abdominal ultrasonography combined with serum alpha-fetoprotein examination (routine surveillance) every 6 months is recommended for those at a high risk of PLC. Routine surveillance every 3 months and enhanced CT/MRI examination every 6-12 months are recommended for those at an extremely high risk of PLC. The surveillance interval can be extended every 1 year or longer for those at a low-risk or at an intermediate-risk of PLC, because their annual incidence of PLC is very low. The cost-effectiveness of these recommendations remains to be evaluated.

Keywords: liver neoplasms; cirrhosis; chronic hepatitis B; screening; surveillance

原发性肝癌简称肝癌,主要由起源于肝细胞的肝细胞癌、起源于肝内胆管细胞的肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和肝细胞胆管细胞混

合癌(combined hepatocellular cholangiocarcinoma, CHC)组成^[1],肝细胞癌占 85%~90%。近年来,我国的肝癌诊疗技术取得了较大进步,但年龄标化后的患者总体 5 年净生存率仅由 2000—2004 年间的 11.7% 提高到 2010—2014 年间的 14.1%,未见显著提高^[2]。但是,接受根治性治疗的巴塞罗那肝癌临床分期(Barcelona clinical staging of liver cancer, BCLC)0 或 A 期肝癌患者,其 5 年总生存率可高达 69.0%~86.2%,手术切除患者的 5 年总生存率为 56.9%^[3]。因此,科学的确定肝癌高危人群、制定分层的监测方案,是早发现、早诊断和提高肝癌总体生存率最关键的

DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2021.02.01
基金项目:艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治专项(2017ZX10-201201-008, 2017ZX10203202-004, 2017ZX10201201-006, 2018ZX1072-5506, 2012ZX10002-008, 2010ZX10002-008)
通信作者:杨永平,解放军总医院肝病医学部,北京 100853。
E-mail: yongpingyang@hotmail.com
卢实春,解放军总医院肝胆胰外科医学部,北京 100853。
E-mail: lsc620213@aliyun.com

环节。

新版的美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)、欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)、韩国肝癌协会-韩国国家癌症中心、美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、欧洲肿瘤内科学会和亚太肝病学会(Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)的有关肝癌诊治指南中,对肝癌高危人群的定义和筛查监测方案仍存在差异^[4-9]。2019 年,国家卫生健康委员会(简称卫健委)更新了我国《原发性肝癌诊疗规范》,将慢性病毒性肝炎、酒精性及非酒精性肝炎和各种原因的肝硬化定义为肝癌高危人群,推荐腹部超声检查(ultrasonography, US)联合血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)间隔 6 个月检查 1 次,作为肝癌高危人群的监测方案^[10]。2014 年日本肝病学会将肝癌高危人群进行了分层,对于极高危人群采用 AFP、异常凝血酶原(des-γ-carboxy abnormal prothrombin, DCP)、甲胎蛋白异质体(lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP, AFP-L3)联合 US 或增强 CT 或 MRI,必要时同时采用两种影像学方法,间隔 3~4 个月检查 1 次的监测方案^[11]。BCLC A 期肝癌占 60%~65%,显著高于全球早期肝癌诊断率的 10%~30%^[12],这说明分层监测的指导意义更有利于肝癌的早期诊断。

随着肝病基础与临床流行病学研究的进展,人们对肝癌高危人群的认识有了越来越多的新证据。安全、有效的抗病毒药物被广泛应用,95%以上丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)被根除,80%~90%的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)得到有效抑制,这些也导致肝癌风险人群的变迁。因此,中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会、中国研究型医院学会肝病专业委员会、中华医学会肝病学分会、中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染性肿瘤防控学组组织了国内肝病消化、肝脏外科、肿瘤介入、感染病及流行病学等领域的专家共同制定本指南。本指南的制定按照循证医学依据和 AGREE II 的标准^[13],成立了指导组、撰写组、讨论组(包括通信专家)和证据评估组。本指南旨在医院和社区人群中,筛查有确切病因的肝癌风险的患者,为科学地辨识肝癌高危人群及分层监测提供指导意见;帮助从事肝病或感染病、消化、肝脏外科、疾病预防与控制等专业的医师,为肝癌高危人群的筛查与监测决策提供参考依据。指南不是强制性标准,不可能包括或解决肝癌高危人群筛查与监测中的所有问题。因此,医师在面对某一患者时,可遵循本指南的原则,充分了解患者的病情特点和意愿,结合当地医疗资源和临床经验,制定合理的肝癌风险人群分层筛查与监测计划。

指南中提及的证据和推荐意见基本按照 GRADE 系统(推荐分级的评估、制定与评价)进行分级(表 1)。

表 1 GRADE 系统循证医学证据级别及推荐等级		
证据级别/推荐等级	符号	定义
证据级别		
高质量	A	非常确信估计的效应值接近真实的效应值,进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度。包括至少 1 项随机对照临床研究或文献荟萃分析/系统评价研究。
中等质量	B	估计的效应值确信程度中等,估计值有可能接近真实,仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度。包括非随机对照研究、设计完善的队列或病例对照研究。对估计的效应值的确信程度有限,估计值与真实值可能大不相同。
低质量	C	进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度。包括非对照临床研究、病例报告或专家经验。
推荐等级		
强推荐	1	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利。
弱推荐	2	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当。

1 筛查与监测的定义

肝癌的筛查与监测是一项国家公共卫生计划。通过在社区或医院人群中进行筛查,发现伴有肝癌风险的患者,并使患者加入到肝癌的终生监测计划,实现肝癌的早诊、早治,旨在降低肝癌相关死亡和总体肝病相关死亡^[14]。

1.1 筛查

1951 年美国慢性病协会正式推出了筛查的概念,即通过有效、简便、经济的检查方法,将可能有病或缺

陷但表面上看似健康或无症状的人,与那些无病的人群区别开来。筛查既可以发现慢性病中的早期患者,又可辨识发生这些疾病的高危人群。按人群不同分为机会性筛查、目标人群筛查和群体普查 3 种。机会性筛查是个体主动或自愿到医疗机构进行相关疾病的检查。目标人群筛查与群体普查是社区或单位有组织地为目标人群提供相关疾病的检查。值得注意的是,筛查不等于诊断检查。

1.2 监测

指连续、系统、随时间纵向推移、定期对高危人群

进行检查。除筛查的指标外,对肝癌高危患者采用超声造影、增强 CT 和(或)MRI 等影像学检查,以便发现 BCLC 0 或 A 期的早期肝癌,也称加强筛查^[15]。监测包括被动监测和主动监测。

1.3 筛查与监测的伤害

筛查与监测存在多种类型的伤害,包括身体、高成本和心理等伤害。在一项单中心队列研究中,680 例肝硬化患者接受了为期 3 年的肝细胞癌监测,27.5% 患者报告了监测相关的身体伤害,其中,9.7% 患者接受了多次增强 CT 或 MRI 检查,0.4% 接受了侵入性检测^[16]。尽管 US 和 AFP 对患者没有直接的身体伤害,但与诊断相关的潜在伤害仍然存在。

2 肝癌病理学和癌前病变

根据病理学分类,肝癌分为肝细胞癌、ICC 和 CHC。由于导致肝细胞癌和 ICC 的发病机制和危险因素暴露等差异,不同国家和地区人群的肝癌病理学类型略有差异。ICC 在欧美人群中的发病逐渐上升^[17],我国肝细胞癌和 ICC 变化趋势尚无确切的报道。我国国家癌症中心报道了 2 172 例患者的肝癌病理学类型,肝细胞癌约占 83.9%,ICC 约占 11.0%^[18]。由于缺乏特异性血清和组织标志物,早期肝癌与癌前病变或癌前疾病的诊断一直是临床和病理科医师争论的难题^[19]。肝癌的发生发展是一个多基因突变、多信号通路的癌变过程,大多遵循从慢性肝炎、肝硬化、肝硬化增生结节、低级别不典型增生结节(low-grade dysplastic nodules, LGDN)、高级别不典型增生结节(high-grade dysplastic nodules, HGDN)、早早期肝癌、早期肝癌、进展期肝癌这一过程,这是一个多步骤从分子到临床的演变过程^[20]。日本学者研究显示,肝硬化增生结节进展为肝癌的 1、3、5 年累积发生率分别为 3.3%、9.7% 和 12.4%,LGDN(称为癌前病变)进展为肝癌的 1、3、5 年累积发生率分别为 2.6%、30.2% 和 36.6%,HGDN(称为癌前病变)进展为肝癌的 1、3、5 年累积发生率分别为 46.2%、61.5% 和 80.8%^[21]。另外,肝癌也呈现肿瘤大小(通常认为截点值为 2 cm)随时间倍增的生长规律^[22]。因此,在监测<2 cm 的肝癌前病变或癌前疾病中,临床上有足够的机会与肝癌进行鉴别,以实现肝癌早期诊断和治疗的目标。因此,加强对肝癌前疾病及癌前病变的认识,对于精准辨识肝癌高危人群和早期肝癌诊断意义重大。

3 流行病学及疾病负担

85%~95% 的肝癌发生在肝硬化基础上,肝穿刺活检病理学确诊存在较高风险。对伴肝硬化背景患者的肝癌确诊应采用放射学诊断标准,而不依赖病理学诊断。因此,全球范围内,包括我国,通常采用统计学

方法对肝癌发病与归因进行估计,如根据国际疾病分类 10(international classification of diseases, ICD-10)和有确切病理学的数据推算,或采用多元估算方法,与人群实际发病可能有一定偏差^[23]。

3.1 发病率与死亡率

基于 GLOBOCAN 2018 年数据,根据 ICD-10,全球肝癌新发约 792 031 例,人口年龄标化率(age-standardized rates, ASR)为 8.9/10 万,位居恶性肿瘤发病谱第 6 位,其中男性 ASR 为 13.4/10 万,位居恶性肿瘤发病谱第 5 位;女性 ASR 为 4.7/10 万,位居恶性肿瘤发病谱第 9 位^[24]。全球肝癌发病率最高的国家是蒙古,ASR 为 90.0/10 万,死亡约 727 661 万例,ASR 死亡率为 8.1/10 万,位居恶性肿瘤死亡谱第 4 位,其中男性位居恶性肿瘤死亡谱的第 2 位,女性位居恶性肿瘤死亡谱的第 6 位,全球肝癌死亡率最高的国家仍然是蒙古^[24]。欧美地区肝癌发病率和死亡率较低,但近 10 年来呈逐步上升趋势;亚洲人群的肝癌发病率较高,但发病率和死亡率均呈现逐年下降趋势^[24]。

GLOBOCAN 2018 年报道,中国人群肝癌的 ASR 发病率为 17.7/10 万,ASR 死亡率为 16.4/10 万,均居全球第 9 位;2014 年中国肝癌新发约 364 800 例,居全部肿瘤发病第 4 位,死亡 318 800 例,居全部肿瘤死亡第 2 位;每年肝癌总发病和死亡例数约占全球的一半,并具有显著的城乡和地区差别;农村地区人口调整发病率为 20.07/10 万,死亡率 17.52/10 万,高于城市的发病率(16.13/10 万)和死亡率(13.64/10 万)^[23]。目前,我国西部地区的发病率(20.85/10 万)、死亡率(16.98/10 万)均高于中部(分别为 18.23/10 万和 15.97/10 万)和东部地区(分别为 15.31/10 万和 13.52/10 万)^[23]。随着我国生活环境的改善、乙型肝炎疫苗预防免疫接种和慢性 HBV 感染的有效抗病毒治疗等^[25],中国肝癌 ASR 在 2000—2014 年期间每年下降 2.3%,其中<40 岁年龄组每年下降 3.9%^[23]。同时,肝癌发病年龄逐年增大,城市和农村地区男性平均发病年龄由 2000 年的 59.67 和 56.53 岁延迟到 2014 年的 62.66 和 61.20 岁,女性由 65.50 和 60.60 岁延迟到 69.87 和 66.07 岁^[26]。

3.2 疾病负担

全球范围内,在恶性肿瘤死亡和致伤残调整生命年(disability-adjusted life-years, DALYs)中,肝癌位居第 2 位^[24]。2017 年在中国所有慢性疾病中,肝癌成为第 5 位导致早死损失生命年(years of life lost, YLLs),第 7 位导致 DALYs 的疾病^[27]。在 1990—2017 年期间,DALYs 和 YLLs 均呈上升趋势,在所有年龄组人群中,DALYs 增加了 43.5%(95% UI 为 31.2~60.3),YLLs 增加了 21.2%(95% UI 为 10.8~35.2)^[27]。人口老龄化是肝癌所致疾病负担增加的主

要原因^[24,26]。

推荐意见 1:肝癌的筛查与监测应纳入国家公共卫生计划,旨在降低与肝癌相关死亡和总体肝病相关死亡(C1)。

推荐意见 2:我国肝癌发病年龄逐渐增大;年龄调整发病率呈逐年下降趋势,但所导致的疾病负担仍呈上升趋势(A1)。

4 肝癌的病因

90%以上肝癌病因学较为明确,包括肝硬化、HBV 感染、HCV 感染、酒精、非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD;现更名为代谢相关脂肪性肝病,本指南仍用 NAFLD)和糖尿病等,以及致癌物的长期暴露,如黄曲霉毒素和马兜铃酸等,肝癌家族史可显著增加病毒感染人群的肝癌发病风险。

4.1 肝硬化

各种原因导致的肝硬化是肝细胞癌发生过程中最重要的环节,85%~95%的肝细胞癌具有肝硬化背景^[28]。慢性 HBV 相关肝硬化患者肝癌年发生率为 3%~6%,是我国肝细胞癌的首要病因^[29],HCV 肝硬化年肝癌发生率为 2%~4%^[30]。HBV 和(或)HCV 相关肝硬化患者,抗病毒治疗后获得持续病毒学应答(sustained virological response,SVR),其发生肝癌的风险显著降低。一个由多病因组成的 2 079 例肝硬化患者随访 10 年的队列研究显示,NAFLD 和自身免疫性肝硬化患者 10 年累积肝细胞癌发病率分别为 16.3%和 4.6%^[31]。与 HBV 和(或)HCV 相关肝硬化相比,酒精性肝硬化患者发生肝细胞癌的绝对风险低 2~3 倍^[32]。肝硬化进展为肝细胞癌的风险受年龄、性别、病因、肝癌家族史和糖尿病等相关因素影响。在肝硬化患者中,年龄较大、男性、合并血小板计数低($<100\times 10^9\text{ L}^{-1}$)和食管静脉曲张者发生肝细胞癌的概率更高。已有研究表明,肝细胞癌发生率与门静脉压力或通过瞬时弹性成像测定的肝脏硬度指数(liver stiffness measurement,LSM)相关^[33]。慢性胆道疾病、血色病、肝卟啉病以及 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症等引起的肝硬化可能会增加肝细胞癌的风险,但在世界范围内占比均很小。

4.2 慢性 HBV 感染

全球范围内 HBV 感染是肝细胞癌的首要病因,尤其是在东亚和非洲国家^[34]。我国国家癌症中心对 1 823 例肝细胞癌患者病因分析结果显示,86.0%为 HBV 单纯感染,6.7%为 HBV 和 HCV 混合感染^[18]。研究显示,乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)为阴性的隐匿性 HBV 感染者,肝细胞癌发生风险较非 HBV 感染者增加,调整后的相对危险度(relative risk,RR)为 2.86(95%CI 为 1.59~

4.13)^[35]。具有肝癌家族史的 HBV 感染者有更高的肝细胞癌风险。一项对 22 472 名我国台湾地区居民随访(16.12 $\pm$ 2.89)年的研究显示,在 HBsAg 阴性人群中,无肝癌家族史者肝细胞癌累积发病率为 0.62%,伴肝癌家族史者为 0.65%;但在 HBsAg 阳性人群中,无肝癌家族史者肝细胞癌累积发病率为 7.5%,伴肝癌家族史者肝细胞癌累积发病率高达 15.8%^[36]。

乙型肝炎 E 抗原(hepatitis B e antigen,HBeAg)状态、外周血 HBV DNA 载量、HBV 基因型和相关基因突变等与肝细胞癌风险有关^[37-41]。在启东肝癌高发区,与 HBsAg 和 HBeAg 同时阴性者相比,HBsAg 阳性但 HBeAg 阴性、HBsAg 与 HBeAg 双阳性患者发生肝细胞癌的 RR 分别为 13.25(95%CI 为 6.67~26.33)和 28.05(95%CI 为 13.87~56.73)^[37]。值得注意的是,肝细胞癌累积发病率与 HBV DNA 水平并非呈线性正相关,HBV DNA 载量为 $10^4\sim 10^6$ copies/mL 者,发生肝细胞癌的风险比(hazard ratio,HR)最高,而当 HBV DNA $>10^6$ copies/mL 时,HR 值反而有所下降^[38]。对于 HBeAg 阴性,HBV DNA 在 2 000~20 000 IU/mL 者,HBV 核心相关抗原(hepatitis B core-related antigen,HBcrAg) ≥ 10 KU/mL 时,肝细胞癌发生风险显著增加^[39]。对于 HBeAg 阴性、HBV DNA <2 000 IU/mL,但 HBsAg ≥ 1 000 IU/mL 者,肝细胞癌发生风险较 HBsAg <1 000 IU/mL 者增加 13.7 倍(95%CI 为 4.8~39.7)^[40]。因此,在抗病毒治疗时代,HBsAg、HBcrAg 定量与 HBV DNA 互补,可作为预测 HBV 感染者进展为肝细胞癌的标志物^[39,41]。但在 50 岁后,即使 HBsAg 消失的 HBV 感染者,肝细胞癌发生的风险仍较高。HBV 基因型和基因的变异可显著增加肝细胞癌发病风险,包括 HBV 前 S 区的变异(OR 为 3.77,95%CI 为 2.57~5.52)、增强子 II 区 C1653T 变异(OR 为 2.76,95%CI 为 2.09~3.64)和 T1753V 变异(OR 为 2.35,95%CI 为 1.63~3.40)、核心启动子区 A1762T/G1764A 双突变(OR 为 3.79,95%CI 为 2.71~5.29)等,是肝细胞癌风险的独立预测因子^[42]。并且,这些突变在肝细胞癌的发展过程中具有不断积累的趋势^[43-44]。

在抗病毒治疗时代,核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues,NAs]一线抗病毒药物-恩替卡韦(entecavir,ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate,TDF)及富马酸丙酚替诺福韦酯(tenofovir alafenamide fumarate,TAF)的应用,显著降低了 HBV 患者进展为肝硬化及肝细胞癌的风险^[45-47]。 α 干扰素(IFN- α)是另一类抗病毒药,也可降低慢性 HBV 患者进展为肝癌的风险^[48]。但是,无论 NAs 或 IFN- α 治疗后,均不能完全消除慢性 HBV 感染进展为肝癌的风险。

4.3 其他病因

4.3.1 慢性 HCV 感染 HCV 感染发生肝细胞癌归因于 HCV 所致的肝硬化。在北美,59%(95%CI 为 3%~79%)的肝细胞癌归因于 HCV 感染;北欧地区为 28%(95%CI 为 10%~55%),欧洲其他地区为 40%(95%CI 为 32%~49%);非洲中北部为 79%(95%CI 为 69%~86%)^[49]。在我国,HCV 单独感染仅占肝细胞癌全部病因的 1.7%~2.5%,HCV 合并 HBV 感染者占 6.7%^[18]。在 HCV 感染者中,肝细胞癌风险增加的因素包括男性、年龄较大、合并人类免疫缺陷病毒或 HBV 感染、糖尿病和长期饮酒等^[9,50-54]。肝癌家族史也能增加 HCV 感染者的肝细胞癌发病风险。一项对西方人群进行的荟萃分析显示,具有肝癌家族史但 HBsAg 和抗 HCV 抗体双阴性人群,发生肝细胞癌风险 OR 为 2.94(95%CI 为 0.94~9.21),但在病毒感染阳性人群中,肝细胞癌在无家族史人群的风险为 OR 为 38.19(95%CI 为 21.97~66.39),具有肝癌家族史人群的风险 OR 为 72.48(95%CI 为 21.92~239.73)^[50]。研究显示,聚乙二醇干扰素(PegIFN)或直接抗病毒药物(direct-acting antiviral drugs,DAA)均能降低 HCV 相关肝硬化及肝细胞癌发生的风险^[51]。

4.3.2 酒精性肝病、NAFLD 或伴糖尿病 酒精性肝病是欧美国家肝细胞癌的主要病因,仅次于 HCV 或 HBV 感染。一项法国多中心 652 例酒精性肝硬化队列研究显示,肝细胞癌的年发生率为 2.9%,酗酒(乙醇≥80 mL/d)显著增加肝硬化发生肝细胞癌风险^[52]。一项病例对照研究显示,单纯酒精性肝硬化、HCV 或 HBV 肝硬化进展为肝细胞癌风险的 OR 值分别为 4.5(95%CI 为 1.4~14.8)、15.3(95%CI 为 4.3~54.4)和 12.6(95%CI 为 2.5~63.1),而酒精肝伴有慢性 HCV 或慢性 HBV 感染等 2 个或以上因素者 OR 高达 53.9(95%CI 为 7.0~415.7)^[53]。吸烟、肥胖和糖尿病等与酒精之间存在交互增强肝细胞癌风险的关系^[52]。一项荟萃分析显示,戒酒后肝细胞癌患病风险每年可下降 6%~7%,但降至非饮酒者的风险等级则需 23 年(95%CI 为 14~70)^[54]。

NAFLD 是目前全球最常见的肝脏疾病,正在成为肝细胞癌的重要病因^[55]。一项涉及欧洲 4 个队列约 13 万 NAFLD 或非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis,NASH)患者的研究显示,NAFLD 或 NASH 患者的肝癌风险较普通人群提高了 3.51 倍(95%CI 为 1.72~7.16),在没有肝硬化背景的肝细胞癌患者中,NAFLD 患者比例高达 26.3%^[56]。我国一项社区人群前瞻性队列研究(US 诊断为 NAFLD)中,只有肝功能异常即谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)≥80 U/L 的 NASH 患者,发

生肝细胞癌的风险较对照组增加了 4.41 倍(95%CI 为 1.40~13.96)^[57]。由于部分 NAFLD 同时也合并酒精性肝病,因此 NAFLD 对肝细胞癌的确切风险度还有待进一步明确。NAFLD 伴糖尿病患者,其发生肝细胞癌的风险比正常人高 1.8~2.5 倍,在各种族中均是肝细胞癌发病和预后的独立因素^[58-59]。

4.3.3 致癌物暴露 饮食中黄曲霉毒素 B1(aflatoxin B1, AFB1)暴露是造成撒哈拉以南非洲、东南亚和中国部分农村地区肝细胞癌高发的重要原因,国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)于 1987 年将其列为 I 类致癌物。AFB1 本身的直接致癌作用存在争议,但研究显示,AFB1 与 HBV 感染之间存在很强的交互作用^[60-61]。一项病例对照研究显示,在 HBsAg 阴性人群中,单纯 AFB1 暴露增加致肝细胞癌的风险为非暴露者的 1.9 倍(95%CI 为 5~7.5),当叠加慢性 HBV 感染时,肝细胞癌风险可增高至 60.1 倍(95%CI 为 6.4~561.8)^[60]。随着我国政府改水改粮措施的实施,AFB1 在我国肝癌高发区人群中的暴露水平已有显著下降,其在我国肝细胞癌病因学中的贡献度也正在逐渐减弱^[61]。

马兜铃酸(aristolochic acid, AA)存在于马兜铃属及细辛属等植物中,是很多中草药方的常见成分。2012 年 AA 被 IARC 列为 I 类致癌物。通过对肝细胞癌的基因组特征分析提示,亚洲人群肝细胞癌中具有 AA 特征性突变的比例远高于欧美,尤其是我国台湾地区高达 78%^[62]。在乙型肝炎患者中,AA 暴露与肝细胞癌风险之间存在剂量反应关系^[63]。

4.4 肝癌病因的变迁

随着新生儿乙型肝炎疫苗预防接种,致癌物黄曲霉毒素暴露的有效控制,青壮年人群中 HBV 所致肝细胞癌发病显著下降^[25,61,64]。HBV 和 HCV 感染的筛查与及时有效地抗病毒治疗,也导致 HBV 和 HCV 相关肝细胞癌比例将逐渐下降^[65],而酒精、NAFLD 等非传染性肝病所占比例逐渐增加,其肝细胞癌发病率也增加。慢性肝病的病因变化引起全世界范围肝细胞癌的病因也逐渐发生变迁。

推荐意见 3:慢性乙型肝炎是肝细胞癌的主要病因(A1)。酒精、代谢相关性疾病患者肝癌的发病率逐年增加(B1)。黄曲霉毒素 B1 增加 HBV 感染、酒精性肝病者肝癌的发生风险(A1)。

推荐意见 4:各种原因导致的肝硬化是肝癌发生的重要环节,慢性 HBV 相关肝硬化是我国肝细胞癌的首要病因(A1)。

5 肝癌高危人群的辨识与分层

肝硬化及未抗病毒治疗或未获得 SVR 的慢性 HBV 或 HCV 感染者,是我国肝细胞癌的主要高危

人群。

5.1 肝硬化患者肝细胞癌风险分层

肝硬化患者是全球各指南公认的肝细胞癌高危人群。但肝硬化发生肝细胞癌的风险,因病因等不同而异。根据这一特性,多伦多肝细胞癌风险指数(Toronto HCC risk index, THRI)纳入了年龄、性别、肝硬化病因(自身免疫性肝病 0 分,获得 SVR 的丙型肝炎 0 分,其他肝病 36 分,脂肪性肝炎 54 分,未治疗的慢性丙型肝炎或慢性乙型肝炎各 97 分)以及血小板计数 5 项变量,构建了总计 366 分的 THRI 模型(表 2)。低危组(<120 分)、中危组(120~240 分)和高危组(>240 分)5 年肝细胞癌累积发病率分别为 1.2%、4.4%和 15.4%,10 年肝细胞癌累积发病率分别为 3%、10%和 32%^[31]。THRI 模型在我国也得到较好的验证,归类于低、中和高危组的肝硬化患者,5 年肝细胞癌累积发病率分别为 0、13%和 34%,预测模型曲线下面积(area under the ROC, AUC)为 0.707^[66]。THRI 模型意义是,即使在肝细胞癌高危的肝硬化患者中,仍有进一步风险分层的必要,即能区分出肝细胞癌的极高危人群。除肝硬化病因外,具备以下特征的肝硬化患者,发生肝细胞癌的风险更大:(1)US 发现肝脏结节(1~2 cm)或病理学为 LGDN、HGDN。研究显示, LGDN、HGDN 进展为肝癌的年发生率约分别为 10%和 20%^[21]。(2)肝硬化合并糖尿病的患者,其肝细胞癌发生风险较不伴糖尿病的患者增加 2~3 倍^[67]。(3)肝硬化结节(≤1 cm),未接受抗病毒药物治疗或治疗后仍持续存在低病毒载量 HBV DNA 患者,肝癌发生率显著增加^[68]。

近年来,作为无创检查肝硬化手段的 LSM 在肝细胞癌风险分层中的价值也逐渐显现。韩国一项前瞻性研究显示,在 HBV 感染者中,LSM 为 8.1~13 kPa、13.1~18 kPa、18.1~23 kPa 和>23 kPa 的患者,发生肝细胞癌的 HR 分别为 3.07、4.68、5.55 和 6.60^[34]。在我国台湾地区 HCV 感染者中,当 LSM<12.0 kPa 时,肝细胞癌的 5 年累积发病率仅有 0.9%,而当 LSM 处于 12.0~24.0 kPa 和>24.0 kPa 区间时,肝细胞癌的 5 年累积发病率则可分别上升至 9.5%和 45.1%^[69]。因此,在所有原因所致的慢性肝病患者中,要重视肝硬化的早期诊断与筛查。

5.2 HBV 感染者肝细胞癌风险分层

尽管 HBV 感染是肝细胞癌的主要病因,但在没有肝硬化的情况下,一生中仅 6.2%~9.5%的 HBV 感染者进展为肝细胞癌。免疫耐受期 HBV 感染者中(ALT 和 AST 持续正常, HBeAg 阳性, HBV DNA >10⁷ IU/mL;肝脏病理确认无明显炎症或纤维化),10 年肝癌累积发生率仅为 1.7%^[70]。台湾学者针对未接受抗病毒治疗的 HBV 感染者发生肝细胞癌的危

险分层,构建了包括性别、年龄、ALT、HBeAg 状态和 HBV DNA 水平 5 个参数、总计 17 分的 REACH-B^[38](表 3),评分为 0~5 分、6~11 分和 12~17 分分别归于低危、中危和高危。最低分组(0 分)和最高分组(17 分)患者在 3、5、10 年内肝细胞癌发生率分别为 0 和 23.6%、0 和 47.4%以及 0 和 81.6%。在我国启东地区肝癌高发区,以性别、年龄、HBeAg 状态和 HBV DNA 水平 4 个参数构建了 AGED 模型(共 12 分)^[37],其高危组(≥10 分)20 年内发生肝细胞癌的风险是低危组(≤4 分)的 20.3 倍。尤其重要的是,低危组发生肝细胞癌的风险与无 HBV 感染的普通人群已经基本一致,这提示对于低危组的 HBV 感染者,并无必要和高危组一样接受相同的肝细胞癌监测方案。

表 2 多伦多肝细胞癌风险指数模型参数与赋值

变量	分值(分)
性别	
女	0
男	80
年龄(岁)	
<45	0
45~60	50
>60	100
肝硬化病因	
自身免疫性肝病	0
获 SVR 的丙型肝炎	0
其他原因肝病	36
脂肪性肝炎	54
丙型肝炎	97
乙型肝炎	97
血小板计数(L ⁻¹)	
>200×10 ⁹	0
(140~200)×10 ⁹	20
(80~139)×10 ⁹	70
<80×10 ⁹	89

注:SVR. 持续病毒学应答。

基于欧洲 9 个前瞻性队列 1 815 例慢性乙型肝炎患者、口服 ETV 或 TDF 抗病毒治疗 5 年结果,构建了包括年龄、性别和血小板计数 3 个参数、总计 25 分的 PAGE-B 模型(表 4),用于评估抗病毒治疗后 HBV 感染患者发生肝细胞癌的危险度^[71]。PAGE-B 评分为低危(0~9 分)、中危(10~17 分)和高危(18~25 分)3 组患者,在发现队列和验证队列人群中,肝细胞癌的 5 年累积发生率在评分为低危者均为 0,评分为中危者为 3%~4%,评分为高危者为 16%~17%。韩国队列验证了 PAGE-B 模型在亚洲人群中同样有效,5 年肝细胞癌预测力的 AUC 为 0.77^[72]。最近, PAGE-B 研究团队又构建了用于抗病毒治疗 5 年后,重新评估肝细胞癌发病风险的 SAGE-B 模型^[73],包括抗病毒 5 年后的年龄和 LSM 2 个参数,共计 15 分。

SAGE-B 评分为低危(≤5 分)、中危(6~10 分)和高危(≥11 分)3 组的患者,12 年肝细胞癌累积发生率分别为 0.4% 和 13.8%。总之,即使在抗病毒治疗的慢性 HBV 感染者中,5 年肝细胞癌累积发病率总体上仍有 5.7%~8.4%,尤其是归为高危组的患者,但值得指出的是,低危组患者 5 年^[72] 和 12 年^[73] 肝细胞癌阴性预测率高达 97.5%~100%,提示这些患者可免于每年 2 次的常规肝癌监测。

表 3 REACH-B 模型参数与赋值

变量	分值(分)
性别	
女	0
男	2
年龄(岁)	
30~34	0
35~39	1
40~44	2
45~49	3
50~54	4
55~59	5
≥60	6
HBeAg 状态	
阴性	0
阳性	2
HBV DNA (copies/mL)	
<9 999	0
10 000~99 999	3
100 000~999 999	5
≥10 ⁶	4
ALT(U/L)	
<15	0
15~44	0
≥45	2

注:HBeAg.乙型肝炎 E 抗原;HBV DNA.乙肝病毒的脱氧核糖核酸;ALT.丙氨酸转氨酶。

表 4 PAGE-B 模型参数与赋值

变量	分值(分)
性别	
女	0
男	6
年龄(岁)	
16~29	0
30~39	2
40~49	4
50~59	6
60~69	8
≥70	10
血小板计数(/mm ³)	
≥200 000	0
100 000~199 999	6
<100 000	9

总之,男性、年龄>40 岁、一级亲属肝癌家族史、糖尿病等因素都会增加 HBV 感染者发生肝细胞癌的风险。

此外,抗病毒治疗失败或耐药,如 rtA181T、rtL80I、rtN236T 突变或存在低病毒血症(low-level viremia,LLV)等,也会增加肝细胞癌的发生风险^[74]。

5.3 其他人员肝细胞癌风险分层

5.3.1 HCV 感染者中肝细胞癌风险分层 在未经治疗的 HCV 感染者中,血清 HCV RNA、ALT 以及 HCV 基因型 1b 是肝细胞癌的独立预测因子^[30,75]。在 HCV 感染治疗患者中,年龄和肝纤维化程度是肝细胞癌发生的主要因素。PegIFN 或 DAA 治疗后获得 SVR 慢性 HCV 感染患者,肝细胞癌风险虽可明显下降,但并不能彻底消除,尤其是肝硬化患者^[51,76]。因此,前期已被纳入肝细胞癌监测的患者,目前并无停止监测的参考指标,应按原计划继续进行肝细胞癌监测。

5.3.2 NAFLD 和酒精肝病患者肝细胞癌风险分层

对于 NAFLD,尤其是非肝硬化阶段的 NAFLD 患者肝细胞癌筛查与监测,各国重视程度均低于 HBV 或 HCV 感染者。这主要因为 NAFLD 在普通人群中的患病率较高^[77],而 NAFLD 和 NASH 罹患肝细胞癌的风险度又比 HBV 或 HCV 感染者低,对所有 NAFLD 人群开展筛查不具成本效益。因此,在 NAFLD 中对肝细胞癌的危险度分层显得尤为重要。一项涉及欧洲 4 国 136 703 例 NAFLD/NASH 患者多中心前瞻性队列显示,用于评估肝纤维化程度的 Fib-4 指数(年龄×AST/血小板计数×√ALT),可对 NAFLD/NASH 患者中发生肝细胞癌的风险度进行分层。与 Fib-4<1.3(无明显纤维化)患者相比,Fib-4 为 1.30~2.67(中度肝纤维化)和 Fib-4>2.67(重度肝纤维化/肝硬化)患者发生肝细胞癌的 HR 分别为 3.74 和 25.2^[55]。因此,在这些患者中要重视筛查肝纤维化和肝硬化,目前尚缺乏 LSM 等无创纤维化指标对酒精性肝病患者进展为肝细胞癌的分层证据。

5.3.3 肝癌家族史人群 在 HBV 或 HCV 感染人群中,一级亲属伴肝癌家族史显著增加肝细胞癌发生风险^[36,50,78]。我国台湾地区学者对 22 472 名居民随访总计 362 268 人/年,共发生 374 例肝细胞癌,在 HBsAg 阳性患者中,肝癌家族史增加肝细胞癌风险 2.54 倍^[36]。对我国江苏地区总计 2011 例肝癌和 7 933 例非肝癌对照分析显示,HBV 阴性但伴肝癌家族史的肝细胞癌风险增加的 OR 为 2.76(95%CI 为 1.88~4.05),但在 HBV 阳性、伴一级肝癌家族史的人群中,肝细胞癌风险的 OR 为 41.34(95%CI 为 23.69~72.12)^[78]。因此,一级亲属伴肝癌家族史,使 HBV 感染者^[36,78] 或 HCV 感染者^[50] 在各阶段患肝细胞癌风险显著增加,需引起特别注意。

尽管 HBV 或 HCV 感染是肝细胞癌的主要病因,但由非病毒因素导致的肝细胞癌比例逐年上升。近

来,我国学者应用全球 11 个前瞻性队列($n=17\,374$)的数据,构建了由年龄、性别、血小板、白蛋白和胆红素等 5 个参数组成的总分为 100 分 aMAP 模型,用于不分病因的肝病患者肝细胞癌风险预测。归于低危组(<50 分)患者,3、5 年肝细胞癌累积发生率仅为 0 和 0.8%,由于这些患者中肝细胞癌年发病率已 $<0.2\%$,认为可免于每 6 个月 1 次的肝细胞癌监测。而归于中危组(50~60 分)和高危组(60~100 分)患者的 3 年肝

细胞癌累积发生率分别为 1.5%和 4.8%,5 年肝细胞癌累积发生率分别为 8.1%和 19.9%。但该研究发现低危组患者占 45%,高危组患者仅占 17.9%^[79]。因此,aMAP 模型对高危人群及非病毒性肝病患者进展为肝细胞癌的辨识作用尚需要进一步评估。

总之,对肝癌风险人群实施分层管理,可能是提高早期肝癌诊断率和成本效益最重要的策略。肝癌高危人群的辨识与分层见表 5。

表 5 肝癌高危人群的辨识与分层

推荐意见	估计肝癌年发生率(%)	辨识特征	肝癌危险度分层模型
推荐意见 5	肝癌低危人群(<1)	(1)免疫耐受期 HBV 感染者(A1);(2)抗病毒治疗获得 SVR 的 HBV 或 HCV 相关慢性肝炎(A1);(3)ALT、血小板正常非病毒性肝病(B1)	HBsAg 阳性,REACH-B 评分 ≤ 5 分(未抗病毒治疗),或 PAGE-B 评分 ≤ 9 分(B2)
推荐意见 6	肝癌中危人群(1~3)	(1)年龄 <40 岁,未抗病毒治疗或抗病毒治疗后 LLV 的 HBV 或 HCV 相关慢性肝炎(B1);抗病毒治疗获得 SVR 的 HBV 或 HCV 相关肝硬化(B1);(2)ALT 正常非病毒性肝硬化或 ALT 异常慢性非病毒性肝炎(C2)	(1)HBsAg 阳性,REACH-B 评分 6~11 分(未抗病毒治疗)或 PAGE-B 评分 10~17 分(B2);(2)肝硬化患者 THRI 评分 ≤ 240 分(B2)
推荐意见 7	肝癌高危人群(>3 且 ≤ 6)	(1)未抗病毒治疗或抗病毒治疗后 LLV 的 HBV 或 HCV 相关肝硬化(A1);(2)非病毒性肝硬化患者伴糖尿病或(和)一级亲属肝癌家族史(B1);(3)男性,年龄 >40 岁;女性,年龄 >50 岁;未抗病毒治疗 HBV/HCV 相关慢性肝炎(B1)	(1)HBsAg 阳性,REACH-B 评分 ≥ 12 分(未抗病毒治疗)或 PAGE-B 评分 ≥ 18 分(B2);(2)肝硬化患者 THRI 评分 >240 分(B2)
推荐意见 8	肝癌极高危人群(>6)	(1)腹部超声检查肝脏结节(1~2 cm)或病理学为 LGND、HGND(A1);(2)HBV 或 HCV 相关肝硬化结节(<1 cm)(B1);(3)未接受抗病毒药物治疗、治疗后 LLV 的 HBV 或 HCV 相关肝硬化伴糖尿病或一级亲属有肝癌家族史等协同危险因素(B1)	—

注:SVR,持续病毒学应答;HBV,乙型肝炎病毒;HCV,丙型肝炎病毒;ALT,丙氨酸转氨酶;HBsAg,乙型肝炎表面抗原;LLV,低病毒血症;THRI,多伦多肝细胞癌风险指数;LGDN,低级别不典型增生结节;HGDN,高级别不典型增生结节;—为无数据。

6 筛查与监测工具

6.1 腹部 US

US 由于其操作简便、灵活、无创和价格低,被很多国家的指南推荐作为肝癌的筛查方法^[80]。US 可较灵敏地发现肝内占位性病变,准确区分囊性或实性病变。直径 >2 cm 的肝脏肿瘤,根据病灶血供等特征,US 有助于鉴别其良恶性。总体来讲,对于直径 <2 cm、2~3 cm、4~5 cm 和 >5 cm 的肝癌,US 诊断的灵敏度分别为 39%~65%、76%、84%和 90%^[81]。超声多普勒不仅可以看到病变内的血液供应,还可以识别病变与血管之间的关系。超声造影使肝脏占位内的血流动力学变化可视化,并有助于鉴别诊断各种肝脏占位性病变的性质,提高 US 诊断肝癌的灵敏度和特异度^[82-83]。但是,US 容易受到检查者经验、手法和细致程度的影响,也受患者肥胖的影响。不管早期肝癌 US 灵敏度低的原因是什么,US 仍是肝癌筛查与监测最重要的工具。

6.2 多排螺旋 CT、MRI

多排螺旋 CT 和 MRI 是诊断肝癌及临床分期最重要的工具,但设备价格高,难以在基层医院应用。动脉期明显的异质性增强,门静脉期和(或)实质平衡期显示出肿瘤增强程度降低,快速洗入和洗出的增强模

式是肝癌的 CT 影像特征^[79]。MRI 组织分辨率高,采用特异性对比剂钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)增强扫描,可显著提高早期肝癌的诊断灵敏度和特异度^[84]。肝硬化结节 ≤ 2 cm,采用 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查,其敏感度、特异度分别为 96.0%和 96.6%;MRI 增强扫描对 HGDN 具有高灵敏度(94.7%)和特异度(99.3%),可较准确鉴别早期肝细胞癌和 HGDN^[85]。有学者对 407 例肝硬化进行了前瞻性监测(4~6 个月 1 次)显示,在发现的 43 例肝癌患者中,增强 MRI 检出率为 86%,明显高于 US(27.9%);而假阳性的比例明显低于 US(分别为 3.0%和 5.6%);74.4%(32/43)的患者为早早期肝癌(单个结节 <2 cm)^[86]。因此,与 US 相比,在极高肝细胞癌危险的肝硬化患者中,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 监测,可提高早早期肝细胞癌的检出率^[84]。但是,直径 ≥ 2 cm 肝癌,CT 与 MRI 诊断的灵敏度相似^[81]。增强 MRI 是否能取代 US 检查作为肝癌极高危人群监测工具,还需要深入研究。

6.3 AFP、DCP、AFP-L3

20 世纪 70 年代,由于中晚期肝细胞癌比例较多,AFP 的灵敏度可达 72%~87%。但随着医学影像学的发展,早期肝癌诊断比例不断增加,AFP 诊断肝细

胞癌的价值也有所下降。AFP 水平与肿瘤大小有关,部分良性肝病、肝母细胞瘤和胃肠道恶性肿瘤患者血清 AFP 也会升高^[87]。肿瘤直径<2 cm、2~5 cm 和>5 cm 的肝癌中,AFP 正常(<20 ng/mL)的比例为 50%~70%、30%~50%和 20%~30%^[81]。总体上看,AFP 诊断肝细胞癌的灵敏度为 25%~65%,特异度为 80%~94%^[81]。因此,2010 年 AASLD、2018 年 EASL 已不再将 AFP 作为肝细胞癌诊断的必备指标。但是,AFP 与 US 联合检查,可提高肝细胞癌诊断的灵敏度。由 32 项研究组成的荟萃分析(13 367 例)表明,单独 US 发现肝细胞癌的灵敏度低于 US 联合 AFP (RR 为 0.88,95%CI 为 0.83~0.93)^[16]。一项对 1 487 例 HBV 感染者的研究显示,仅用 AFP 监测,就能发现早期肝细胞癌,并延长患者的生存时间;在超声设备或检测经验有限地区,AFP 作为肝细胞癌监测的工具仍有意义^[88]。同时,在抗病毒治疗时代,AFP 可提高 HBV 相关肝细胞癌发生的早期预警,如果抗病毒治疗未能使患者的 AFP 水平下降,则应警惕肝细胞癌风险^[89]。因此,US 联合 AFP 可提高早期肝细胞癌的灵敏度,特别是非病毒性肝炎相关的肝硬化患者^[90]。

DCP 也称维生素 K 缺乏症或拮抗剂 II 诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence or antagonist II,PIVKA-II),1984 年首次报道在肝细胞癌患者血清中升高。包括 31 个研究的荟萃分析显示,临界值为 40 mAU/mL 时,PIVKA-II 诊断肝细胞癌诊断灵敏度为 66%,特异度为 89%^[91]。PIVKA-II 在不同肿瘤大小、不同人群以及不同病因中,诊断肝细胞癌的能力均优于 AFP。我国多中心研究也显示,PIVKA-II 在区分肝细胞癌与对照之间的正确率比 AFP 高 6.2%~20.7%^[92]。PIVKA-II 和 AFP 的形成机制不相同,两者之间无相关性,在 AFP 阴性的肝细胞癌患者中,PIVKA-II 诊断肝细胞癌的 AUC 为 0.86。因此,AFP 与 PIVKA-II 联用,可提高对肝细胞癌早期检出率。

AFP-L3 是 AFP 的岩藻糖基化变异体,慢性肝炎和肝硬化患者 AFP 主要成分为 AFP-L1,肝癌患者 AFP 主要成分为 AFP-L3。荟萃分析显示,AFP-L3 诊断肝细胞癌的总灵敏度与特异度分别为 48.3% (45.9%~50.7%)和 92.9% (91.6%~94.0%)^[93]。基于性别、年龄和 AFP、AFP-L3、DCP 3 种血清标志物构建的 GALAD 模型,诊断早期肝癌的敏感性与特异性分别为 85.6%、93.3%,区别肝癌与慢性肝病 AUC 大于 0.9,且该模型不受病因及抗病毒治疗的影响^[94-95]。

6.4 其他血清蛋白标志物

肝细胞癌蛋白标志物还包括:α-L-岩藻糖苷酶、血清铁蛋白、骨桥蛋白、Glypican-3、热休克蛋白 90α、高

尔基体蛋白 73、热激蛋白 27 和 Dickkopf1 等。由于这些生物标志物在其他恶性肿瘤、肝硬化或慢性肝炎患者中也会增高,限制了其作为肝癌标志物的应用价值^[96]。

6.5 新的血清生物标志物

6.5.1 微小 RNA(microRNA,miRNA) miRNA 是一种由 20~25 个核苷酸组成的非编码 RNA,在转录后水平调控目的基因的表达。由外泌体包裹的 miRNA 在血循环中稳定性较高,具有血清学标志物的应用前景。荟萃分析显示,诊断肝细胞癌的灵敏度和特异度均>80%的单一 miRNA,包括 miR-130b、miR-150、miR-182、miR-215 和 miR-96。尤其重要的是,在 BCLC 0 期的早早期肝癌中,miRNA 组合检测的诊断灵敏度与特异度也可分别达到 86.1%和 76.8%^[97]。由 7 种 miRNA(miR-122、miR-192、miR-21、miR-223、miR-26a、miR-27a 和 miR-801)组成的肝癌诊断试剂盒,其区分肝癌患者和正常人群的正确率达 94.1%^[98]。miRNA 作为一种新的标志物,存在的主要问题是重复性欠佳,仍有待大样本、多中心临床验证其应用价值。

6.5.2 液体活检 液体活检作为精准医学时代检测的标志物,包括循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA,ctDNA)、外泌体、肿瘤相关甲基化、循环游离 DNA(circulating cell-free DNA,cfDNA)、长链非编码 RNA 等^[99-100]。ctDNA 相关基因的改变,例如 p15、p16、APC、SPINT2、SFRP1、p16INK4a、TFPI2、GSTP1 和 RASSF1A 与肝细胞癌发生和发展有关。研究显示,cfDNA 甲基化,在诊断肝癌方面具有高灵敏度与特异度,且与肿瘤大小、肿瘤分期和治疗应答等密切相关^[101]。目前液体活检的成本高,不适宜用于肝癌的筛查和监测。

总之,除 AFP 外,包括 AFP-L3 和 PIVKA-II 以及其他血清蛋白标志物、液体活检在内所有新的标志物,均需要经过 EDRN 提出的肿瘤标志物发现和验证的 5 个临床阶段的充分评估^[102],才能将其作为肝癌筛查、监测或诊断的指标。

推荐意见 9:腹部 US 联合血清 AFP 是肝癌监测的一线工具(A1)。

推荐意见 10:血清 AFP 联合 AFP-L3 及 PIVKA-II 检测,可提高早期肝癌的检出率(B2)。

推荐意见 11:肝癌极高危人群中,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 可提高对肝硬化增生结节、LGND 和 HGND 的鉴别能力,显著提高早早期肝癌的检出率(B1)。

推荐意见 12:液体活检等新的肝癌血清标志物,无论是单独还是联合,作为肝癌筛查与监测的血清指标,仍缺乏临床充分评估与严格验证,不推荐用于常规筛查与监测(C1)。

7 肝癌的监测

在有肝癌风险的人群中,终生监测有助于肝癌的早诊早治,降低其病死率。对 47 项研究(包括 15 158 例肝硬化患者)的荟萃分析显示,监测可显著提高早期肝癌诊断率(OR 为 2.08,95% CI 为 1.80~2.37)和肝癌根治率(OR 为 2.24,95% CI 为 1.99~2.52),与肝癌患者总生存率有关(OR 为 1.90,95% CI 为 1.67~2.17),监测组患者的 3 年累积生存率为 50.8%,而在非监测组患者仅为 27.9%^[103]。另一项由 17 820 名 HBV 感染者队列显示,AFP 联合 US 监测 6 个月 1 次,监测组肝癌患者 1、2 年生存率分别为 88.1%和 77.5%,而非监测组肝癌患者的 1 年生存率为 0^[104]。因此,科学的确定监测目标人群及分层监测方案,是提高肝癌患者整体生存率及成本效益最关键的环节。

7.1 目标人群

关于肝癌监测的目标人群,认为以下几个条件是必要的:(1)监测目标人群肝细胞癌的发生危险足够高。不同病因的肝病进展为肝癌的危险有差别;在抗病毒治疗时代,不同临床阶段 HBV 或 HCV 感染发生肝癌的危险差别也很大。不论是否存在肝硬化,HBV 感染者进展为肝癌的年危险度 $>1.5\%$,或肝癌发生率 $>0.2\%$,才适合监测。(2)监测目标人群的肝细胞癌诊断率高于由症状、体征或偶然影像学检查的早期肝细胞癌诊断率。(3)监测目标人群中,肝癌治疗后的长期生存率要比未监测人群高^[105-106]。一项 8 900 例慢性病毒性肝病患者(HBV 感染 15%,HCV 感染 80%,混合感染 5%)的前瞻性队列研究显示,每 6 个月 1 次 US 联合 AFP 监测肝癌,随访中位数 10 年,8.6%的患者进展为肝细胞癌,其中 47.3%的肝硬化患者进展为肝细胞癌^[107]。无肝硬化的慢性 HBV 或 HCV 感染者中,肝癌年发生率低,特别是有效抗病毒治疗后肝细胞癌发生风险降低达 70%^[107],达不到需要监测肝癌的阈值。但是,在 HBV 相关肝硬化患者中,抗病毒治疗后肝细胞癌年发生率仍高达 1.5%~2.5%^[76,108]。Singal 等^[109]前瞻性分析了 446 例 Child-Pugh A/B 级肝硬化患者,US 联合 AFP 监测 6 个月 1 次,中位随访 3.5 年,在这些肝硬化患者中,肝癌年发生率为 2.8%,3、5 年累积发生率分别为 5.7%和 9.1%,其中早期肝癌占 73.2%。另一项多中心研究显示,慢性乙型肝炎患者 ETV 或 TDF 治疗后,前 5 年和第 2 个 5 年期间,无/肝硬化患者的肝细胞癌年发生率分别为 0.49%和 0.47%,但在有肝硬化患者中,肝细胞癌年发生率则为 3.22%和 1.57%。结果表明,接受抗病毒治疗的 HBV 相关肝硬化患者,肝细胞癌的发生率仍高于监测的阈值。而抗病毒治疗后,获得 SVR 的 HBV 非肝硬化患者,似乎没有监测

肝癌的必要^[110]。因此,肝硬化是必须监测肝癌的高危人群。但迄今尚无针对肝硬化患者的多中心、大样本、随机对照的肝癌分层监测的研究。

值得指出的是,失代偿期肝硬化(Child-Pugh B 或 C 级)发生肝细胞癌的风险更大^[111]。但是,由于这些患者存在肝功能衰竭或难控制的并发症,不能接受肝癌根治性治疗,因此,AASLD 指南推荐,除非这类患者有条件进行肝移植,从成本效益角度考虑,没有必要进行肝癌的监测。不过,随着肝癌综合治疗技术的提高,如果早诊早治能使患者延长 3 个月以上的寿命,在失代偿期肝硬化患者中监测肝癌还是必要的。对于失代偿期 HBV 相关肝硬化患者来说,经有效抗病毒治疗后,可以出现肝硬化逆转或“再代偿”,动态监测肝癌,对于降低肝病整体病死率仍很重要^[46,108]。在等待肝移植的患者中也有必要进行监测,因为肝癌可能会改变患者的优先等候级别和预后。

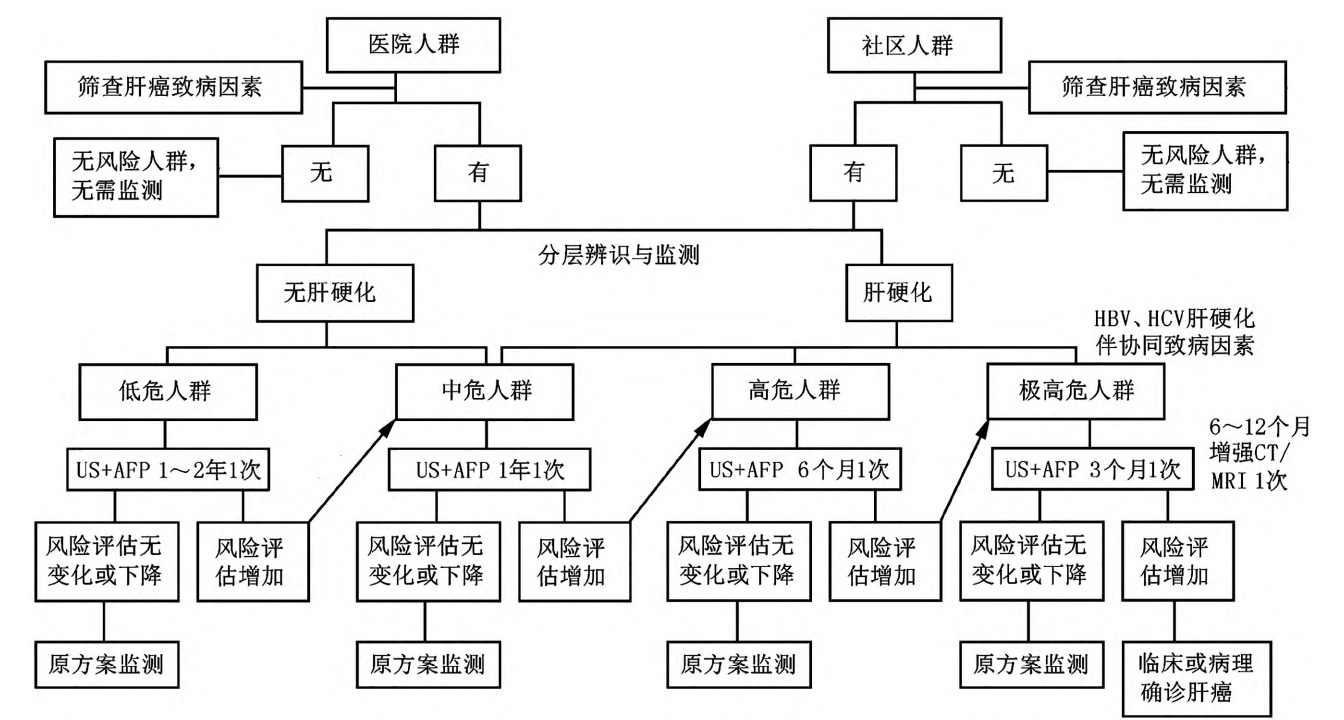
7.2 监测间隔

全球各指南推荐肝癌监测间隔不一致。新版的 AASLD、EASL、LI-RADS、NCCN、APASL 指南以及 2019 年国家卫健委发布的《原发性肝癌诊疗规范》推荐,肝癌高危人群间隔 6 个月监测 1 次。日本肝病学会将肝癌高危人群进行了分层,对于极高危人群间隔 3~4 个月监测 1 次,低危人群间隔 6 个月 1 次。有学者比较了慢性肝炎合并血小板减少患者,间隔 4 个月和 12 个月监测 1 次,结果显示,3 年累积肝细胞癌发生率在两组间无显著差异。但是,间隔 4 个月监测 1 次的患者中,早早期肝癌及接受根治性治疗的患者最多^[112]。也有学者回顾性研究分析了 52 823 例临床诊断为肝细胞癌患者的临床资料,诊断前间隔 6、12、24、36 个月监测 1 次 US,监测和未经监测组人员中,可接受根治性治疗分别占 24.3%(95% CI 为 23.7%~24.9%)、26.9%(95% CI 为 25.7%~28.2%)、22.9%(95% CI 为 21.8%~24.1%)、21.3%(95% CI 为 19.9%~22.8%)和 18.3%(95% CI 为 17.8%~18.8%),总体来看,间隔 6 个月 1 次监测肝癌,可接受根治性治疗的患者比例仍很低^[113]。在失代偿期 HBV 相关肝硬化患者中,间隔 3 个月 1 次 US 联合 AFP 监测肝癌,在发生肝癌的患者中,BCLC A 期占 66.7%;而间隔 6 个月监测组,BCLC A 期占 15.4%,两组可根治性治疗的患者分别占 76.2%和 36.5%^[114]。一项多中心随机对照研究发现,在 1 278 例肝硬化患者中间隔 3 和 6 个月监测肝细胞癌,共 123 例患者进展为肝细胞癌;监测间隔缩短至 3 个月,两组患者在早期肝癌(直径 <3 cm)诊断率(79%和 70%)以及局灶性结节发现率(20.4%和 13.2%)中无差异,但是,3 个月监测组, <1 cm 结节的比例为 41%,显著高于 6 个月 1 次监测组(28%)^[115]。因此,缩短监测间隔,非恶性病变

检出率较高,也可能增加了不必要的回访。基于社区与医院 HBV 或 HCV 感染队列,肝硬化 3~6 个月监测 1 次,慢性肝炎 6~12 个月监测 1 次,均可延长肝癌患者的长期生存率^[116]。在肝癌高发地区,50 岁以上普通人群,间隔 2 年 1 次 US 监测比二步筛查法(第一

步筛查高危人群,第二步监测肝癌)有更好的成本效益^[117]。

因此,科学地对肝癌高危人群进行分层管理,采取分层的监测间隔和监测工具可能具有更高的成本效益(图 1)。



注:HBV.乙型肝炎病毒;HCV.丙型肝炎病毒;US.超声检查;AFP.甲胎蛋白。

图 1 肝癌高危人群的分层筛查与监测路线

7.3 依从性

有研究显示,中晚期肝癌最主要原因是患者没有接受肝癌筛查和监测、未接受肝癌危险因素的干预或未识别潜在的肝硬化^[118-119]。总的来看,在临床实践中仅有 52% 的患者有较好的依从性,能够遵循指南或专家意见进行肝癌筛查与监测。有学者分析了多中心 1 020 例肝硬化患者肝癌监测的依从性,大部分患者如果常规检查正常或无症状,无需进行监测。73.1% 的患者接受了 1 次以上的监测;其中,1 年 2 次监测者占 37.7%,且与肝病专科医师有关(OR 为 30.1, 95%CI 为 17.5~51.8),50% 患者报告了监测的困难,包括费用(28.9%)、时间(24.1%)和交通(17.8%)^[120]。同样,对慢性丙型肝炎患者长期治疗的队列也显示,在发生晚期肝癌患者中,13% 的患者无筛查,17% 的患者无随访,70% 的患者无监测^[121]。因此,肝癌早期诊断取决于对肝癌高危患者的全病程管理、规范的监测。

7.4 召回

召回是肝癌监测过程中,提高早期诊断率最重要的策略。对 US 检出≤1 cm 结节患者,可在 3~6 个月

内重复 US 检查。US 发现 1~2 cm 结节患者,采用 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查,可提高早期肝癌与 HGND 的鉴别能力^[84]。对于不确定的病变,仍需要进行诊断性肝活检。

7.5 成本效益

在肝癌高危人群中,US 联合 AFP 监测具有较好的成本效益^[122]。尽管在肝癌低危患者(年发生率<1%)6 个月 1 次 US 和(或)AFP 监测,可发现早期肝癌,但成本效益显著高于肝癌高危患者(年发生率>3%)^[123]。因此,对肝癌高危人群进行分层管理,采取分层的监测方案是必要的^[124]。但其成本效益尚需基于随机对照或大样本队列研究进行评价。

推荐意见 13:肝癌低危人群,1 年或以上 1 次常规监测(C2);肝癌中危人群,1 年 1 次(C1);肝癌高危人群,6 个月 1 次常规监测(A1);肝癌极高危人群,3 个月 1 次常规监测,6~12 个月增强 CT 或 MRI 检查 1 次,以提高早期肝癌诊断率(B1)。

推荐意见 14:失代偿肝硬化患者肝癌风险更高,在这些患者中监测肝癌,也可延长生存时间及提高肝移植优先等候级别和预后,降低肝硬化总体病死率(C2)。

推荐意见 15:肝癌筛查与监测仍存在一定程度的障碍,在慢性肝病进展为肝癌的全程管理中,科普教育、微信或电话访视均可提高筛查与监测的依从性(C1)。

推荐意见 16:只有在足够肝癌发生危险度、足够样本量的目标监测人群中,实施肝癌的分层监测方案,才可能显示其成本效益(C1)。

8 肝癌根治术后的监测

肝癌切除术、肝移植和局部消融治疗(射频消融、微波消融、冷冻消融和高强度超声聚焦消融等)是目前指南推荐的肝癌根治方法,是肝癌患者获得长期生存最重要的手段^[5-10]。但遗憾的是,患者术后 5 年肝癌复发转移率高达 40%~70%^[125]。肝癌根治术后的监测是早期发现其复发转移最重要的措施。

8.1 监测间隔

研究显示,肝癌根治术后最早复发可在术后 2 个月,大部分患者术后 1~2 年复发或转移^[126]。肝癌复发转移的危险因素是多方面的,包括术前存在微小的播散病灶或者是多中心的肝癌发生、肝癌致病因素未根除、HBV 突变、患者心理及肝功能状态等^[127-128]。一旦早期发现肝癌复发,可以选择再次手术切除、局部消融等,以延长患者的生存时间,提高生活质量。根治性治疗后肝癌监测间隔及适宜的监测工具尚无统一的意见,也缺乏高质量的临床证据。

8.2 肝癌复发转移的防治

肝癌复发转移的防治仍是临床未解决的难题。高 HBV DNA 载量及肝脏炎性可导致肝细胞坏死及残余肝细胞再生,导致较高的 HBV 相关肝癌的复发率^[125]。有研究显示,TDF 可显著降低 HBV 相关肝癌患者术后 5 年肿瘤复发、肝移植以及死亡的风险^[129]。因此,国内外指南也推荐,NAs 可用于防治 HBV 相关肝癌患者术后复发转移。尽管抑制血管生成的分子靶向药物预防根治术后肝癌复发的证据不足,但是对不符合手术切除适应证的进展期肝癌或肝癌复发,仍可以选择索拉菲尼、仑伐替尼、安罗替尼等小分子靶向药物,或选择联合治疗方案(如免疫检查点抑制剂联合小分子靶向药物、免疫检查点抑制剂联合抗血管生成靶向药物)等,可延长患者的总体生存时间^[130-131]。详细药物方案可参考 2019 年卫健委发布的《原发性肝癌诊疗方案》。

推荐意见 17:肝癌根治性治疗后的患者,2 年内可参考肝癌极高危人群监测,3 个月常规监测,采用增强 CT 或 MRI 检查可发现肝癌早期复发转移(C1);超过 2 年,可参考肝癌高危人群监测,6 个月常规监测(C1)。

推荐意见 18:有效抗病毒治疗可降低 HBV 相关肝癌的复发与转移(B1),ETV、TDF 和 TAF 作为慢性乙型肝炎的一线抗病毒药物,可防治 HBV 相关肝癌的复

发与转移(B1)。

推荐意见 19:小分子抗血管生成等靶向药物单药或联合免疫检查点抑制剂,用于不可手术切除肝癌的治疗(A1)以及根治性治疗术后肝癌复发与转移的预防(C2)。

9 尚待研究和解决的问题

(1)肝癌前疾病及癌前病变的演变规律:在肝硬化、肝硬化再生结节、LGND、HGND、早早癌、早期癌、进展期肝癌的进展过程中,缺乏特异性的早期肝癌及临床分期的生物标志物。需要进一步研究基于人工智能的影像学大数据标志物,鉴别肝硬化再生结节与 HGND 及早期肝癌的临床价值。

(2)肝癌不同危险人群的监测间隔与适宜监测工具:研发肝癌高危人群的简便分层辨识模型,如自我监测 APP。肝癌监测间隔仍需要随机对照或大样本队列研究,特别是肝癌根治术后患者的监测间隔与监测工具,尚无高质量的临床证据。

(3)在肝癌高危及极高危人群中,需要开展肝癌监测的卫生经济学评价,以验证在这些目标人群中,肝癌监测的公共卫生策略及长期的成本效益。

(4)无论是医务人员还是患者,依从性仍是肝癌监测的主要障碍。

执笔专家

丁惠国	首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心
屠红	上海市肿瘤研究所癌基因与相关基因国家重点实验室
曲春枫	国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室免疫室
曹广文	海军军医大学基础医学部流行病学教研室
庄辉	北京大学医学部基础医学院病原生物学系
赵平	中国癌症基金会学术部
徐小元	北京大学第一医院感染科
杨永平	解放军总医院肝病医学部肝癌诊疗中心
卢实春	解放军总医院肝胆胰外科医学部

执笔专家对本文有同等贡献

讨论专家(按姓氏汉语拼音字母排序)

安纪红	内蒙古自治区人民医院感染科
蔡建强	国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科
蔡守旺	解放军总医院第一医学中心肝胆外科
陈国凤	解放军总医院第五医学中心肝硬化中心
陈红松	北京大学人民医院肝病中心
陈京龙	首都医科大学附属北京地坛医院肿瘤介入科
陈立刚	厦门大学附属中山医院消化科
陈永鹏	南方医科大学南方医院感染中心
陈煜	首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心四科

段钟平 首都医科大学附属北京佑安医院肝病人工肝及疑难肝病中心

邓国宏 陆军军医大学第一附属医院感染科

高沿航 吉林大学第一医院感染科

高艳景 山东大学齐鲁医院消化科

高月求 上海中医药大学附属曙光医院肝病科

韩 涛 天津市第三中心医院消化科

韩 英 空军军医大学第一附属医院消化科

何 清 深圳市第三人民医院肝病二科

胡瑾华 解放军总医院第五医学中心肝衰竭中心

黄 缘 清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心

贾继东 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

江应安 武汉大学人民医院感染科

姜小清 海军军医大学东方肝胆专科医院外科

李 非 首都医科大学宣武医院普外科

李 磊 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心

蔺淑梅 西安交通大学第一附属医院消化科

刘福全 首都医科大学附属北京世纪坛医院介入中心

刘景丰 福建医科大学孟超肝胆医院肝胆胰外科

陆伦根 上海市第一人民医院消化科

陆 伟 天津市肿瘤医院消化科

罗新华 贵州省人民医院感染科

闫 军 首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤内科

马 红 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

南月敏 河北医科大学第三医院中西医结合肝病科

任万华 山东第一医科大学附属省立医院感染科

谭 林 阜阳市第二人民医院肝病二科

陶开山 空军军医大学第一附属医院肝胆胰脾外科

魏 来 清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心

汪 静 西南医科大学附属中医医院感染科

王凤梅 天津市第二人民医院消化科

王宏光 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院肿瘤医院肝胆外科

王 磊 山东大学第二医院感染科

温志立 南昌大学附属第二医院消化科

文天夫 四川大学华西医院肝脏外科

吴 彪 海南省人民医院感染科

肖 宁 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所

谢 雯 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心

辛绍杰 解放军总医院第五医学中心肝衰竭中心

刑卉春 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心

杨积明 天津市第二人民医院肝病科

杨 丽 四川大学华西医院消化科

杨 玲 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科

杨尹默 北京大学第一医院肝胆外科

易永祥 南京市第二医院肝病中心

尤 红 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

余祖江 郑州大学第一附属医院感染科

张大志 重庆医科大学附属第二医院感染科

张 国 广西壮族自治区人民医院消化科

张红光 镇江市第三医院肝病科

张明香 沈阳市第六人民医院肝病科

张跃新 新疆医科大学第一附属医院感染科

赵 鸿 北京大学第一医院肝病中心

赵景民 解放军总医院第五医学中心病理科

周 俭 复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科

周永健 广州市第一人民医院消化科

祖红梅 青海省第四人民医院肝病一科

指导专家

庄 辉 北京大学医学部基础医学院病原生物学系

董家鸿 清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心

贾继东 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

段钟平 首都医科大学附属北京佑安医院肝病人工肝及疑难肝病中心

谢渭芬 海军军医大学长征医院消化内科

赵 平 中国癌症基金会学术部

蔡建强 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肝胆外科

南月敏 河北医科大学第三医院中西医结合肝病科

魏 来 清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心

秘 书

韩 莹 首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心二科

高竹清 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心

杜 旻 上海市肿瘤研究所癌基因与相关基因国家重点实验室

张雯雯 解放军总医院肝胆胰外科医学部

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中华医学会肝病学分会肝癌学组,中国抗癌协会病理专业委员会,等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 版)[J]. 临床与实验病理学杂志,2015,(3):241-246.

[2] Allemani C,Matsuda T,Di Carlo V,et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet,2018,391(10125):1023-1075.

[3] Tsimlimigras DI,Bagante F,Sahara K,et al. Prognosis after resection of barcelona clinic liver Cancer (BCLC) Stage 0, A, and B hepatocellular carcinoma: a comprehensive assessment of the current BCLC classification[J]. Ann Surg Oncol,2019,26(11):3693-3700.

[4] Marrero JA,Kulik LM,Sirlin CB,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(2):723-750.

[5] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2018,69(1):182-236.

[6] Korean Liver Cancer Association and National Cancer Center. 2018 Korean liver cancer association-national cancer center Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma[J]. Gut

- Liver, 2019, 13(3): 227-299.
- [7] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. NCCN guidelines insights: hepatobiliary cancers, version 2. 2019, featured updates to the NCCN guidelines [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(4): 302-310.
 - [8] Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma; ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4): iv238-iv255.
 - [9] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma; a 2017 update[J]. Hepatol Int, 2017, 11(4): 317-370.
 - [10] 中华人民共和国卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2): 112-128.
 - [11] Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma; 2014 update by the liver cancer study group of Japan[J]. Liver Cancer, 2014, 3(3-4): 458-468.
 - [12] Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma in Japan as a world-leading model[J]. Liver Cancer, 2018, 7(2): 134-147.
 - [13] Yaman ME, Gudeloglu A, Senturk S, et al. A critical appraisal of the North American Spine Society guidelines with the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II instrument[J]. Spine J, 2015, 15(4): 777-781.
 - [14] Kanwal F, Singal AG. Surveillance for hepatocellular carcinoma; current best practice and future direction[J]. Gastroenterology, 2019, 157(1): 54-64.
 - [15] Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2018, 154(6): 1706-1718, e1.
 - [16] Atiq O, Tiro J, Yopp AC, et al. An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2017, 65(4): 1196-1205.
 - [17] Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 69-76.
 - [18] Wang M, Wang Y, Feng X, et al. Contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus to liver cancer in China north areas; experience of the Chinese national cancer center[J]. Int J Infect Dis, 2017, 65: 15-21.
 - [19] 夏锋, 张大志. 肝细胞癌癌前病变的诊断和治疗多学科专家共识(2020 版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(1): 14-20.
 - [20] Nault JC, Martin Y, Caruso S, et al. Clinical Impact of genomic diversity from early to advanced hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2020, 71(1): 164-182.
 - [21] Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis[J]. Cancer, 2006, 106(3): 636-647.
 - [22] Fateen W, Ryder SD. Screening for hepatocellular carcinoma; patient selection and perspectives[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2017, 4: 71-79.
 - [23] Zheng R, Qu C, Zhang S, et al. Liver cancer incidence and mortality in China: temporal trends and projections to 2030 [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(6): 571-579.
 - [24] Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1749-1768.
 - [25] 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会感染相关肿瘤防控学组, 中华预防医学会慢病预防与控制分会, 中华预防医学会健康传播分会. 中国肝癌一级预防专家共识(2018)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(7): 550-557.
 - [26] 曾红梅, 曹毛毛, 郑荣寿, 等. 2000-2014 年中国肿瘤登记地区肝癌发病年龄变化趋势分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(6): 573-578.
 - [27] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158.
 - [28] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2018, 391(10127): 1301-1314.
 - [29] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.
 - [30] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 962-979.
 - [31] Sharma SA, Kowgier M, Hansen BE, et al. Toronto HCC risk index; A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 68(1): 92-99.
 - [32] Ganne-Carrié N, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis [J]. J Hepatol, 2018, 69(6): 1274-1283.
 - [33] Kim BS, Seo YS, Kim YS, et al. Reduced risk of hepatocellular carcinoma by achieving a subcirrhotic liver stiffness through antiviral agents in hepatitis B virus-related advanced fibrosis or cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(2): 503-510.
 - [34] de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis [J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2): e180-e190.
 - [35] Shi Y, Wu Y, Wu W, et al. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Liver Int, 2012, 32(2): 231-240.
 - [36] Loomba R, Liu J, Yang HI, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(12): 1636-1645, e1-3.
 - [37] Fan C, Li M, Gan Y, et al. A simple AGED score for risk classification of primary liver cancer; development and validation with long-term prospective HBsAg-positive cohorts in Qidong, China [J]. Gut, 2019, 68(5): 948-949.
 - [38] Yang HI, Yuen MF, Chan HL, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(6): 568-574.
 - [39] Tseng TC, Liu CJ, Hsu CY, et al. High Level of hepatitis B core-related antigen associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic HBV infection of intermediate viral load[J]. Gastroenterology, 2019, 157(6): 1518-1529, e3.

- [40] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(5): 1140-1149, e3.
- [41] Baudi I, Inoue T, Tanaka Y, et al. Novel biomarkers of hepatitis b and hepatocellular carcinoma: clinical significance of HBcrAg and M2BPGi[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):949.
- [42] Liu S, Zhang H, Gu C, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(15):1066-1082.
- [43] Yin J, Xie J, Liu S, et al. Association between the various mutations in viral core promoter region to different stages of hepatitis B, ranging of asymptomatic carrier state to hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106:81-92.
- [44] Bai X, Zhu Y, Jin Y, et al. Temporal acquisition of sequential mutations in the enhancer II and basal core promoter of HBV in individuals at high risk for hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(1):63-68.
- [45] Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(2):348-356.
- [46] Yip TC, Wong VW, Chan HL, et al. Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(1):215-225, e216.
- [47] Han Y, Zeng A, Liao H, et al. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42:168-175.
- [48] Ren H, Huang Y. Effects of pegylated interferon-alpha based therapies on functional cure and the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(Suppl 1):5-31.
- [49] Maucourt-Boulch, D, de Martel C, Franceschi S, et al. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(12):2471-2477.
- [50] Turati F, Edefonti V, Talamini R, et al. Family history of liver cancer and hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2012, 55(5):1416-1425.
- [51] Ma L, Liu J, Wang W, et al. Direct-acting antivirals and interferon-based therapy on hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis-C patients[J]. *Future Oncol*, 2020, 16(11):675-686.
- [52] Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus[J]. *Hepatology*, 2002, 36(5):1206-1213.
- [53] Shen Y, Risch H, Lu L, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma (HCC) in the northeast of the United States: results of a case-control study[J]. *Cancer Causes Control*, 2020, 31(4):321-332.
- [54] Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, et al. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:446.
- [55] Berkan-Kawinska A, Piekarska A. Hepatocellular carcinoma in non-alcohol fatty liver disease - changing trends and specific challenges [J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(2):235-243.
- [56] Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts[J]. *BMC Med*, 2019, 17(1):95.
- [57] Wang Z, Zhao X, Chen S, et al. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and cancers in a large cohort in China[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 11:S1542-3565(20)30643-1.
- [58] Yang WS, Va P, Bray F, et al. The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e27326.
- [59] Pan XF, He M, Yu C, et al. Type 2 diabetes and risk of incident cancer in China: a prospective study among 0.5 million Chinese adults[J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187(7):1380-1391.
- [60] Ross RK, Yuan JM, Yu MC, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 1992, 339(8799):943-946.
- [61] Sun Z, Chen T, Thorgeirsson SS, et al. Dramatic reduction of liver cancer incidence in young adults: 28 year follow-up of etiological interventions in an endemic area of China[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(8):1800-1805.
- [62] Ng AWT, Poon SL, Huang MN, et al. Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(412):eaan6446.
- [63] Chen CJ, Yang YH, Lin MH, et al. Herbal medicine containing aristolochic acid and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(7):1578-1587.
- [64] Chiang CJ, Yang YW, You SL, et al. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan[J]. *JAMA*, 2013, 310(9):974-976.
- [65] Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(21):2041-2050.
- [66] Zhang H, Zhu J, Xi L, et al. Validation of the Toronto hepatocellular carcinoma risk index for patients with cirrhosis in China: a retrospective cohort study[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1):75.
- [67] Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1):110-117.
- [68] Kim JH, Sinn DH, Kang W, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment[J]. *Hepatology*, 2017, 66(2):335-343.
- [69] Wang HM, Hung CH, Lu SN, et al. Liver stiffness measurement as an alternative to fibrotic stage in risk assessment of hepatocellular carcinoma incidence for chronic hepatitis C patients[J]. *Liver Int*, 2013, 33(5):756-761.
- [70] Lee HA, Lee HW, Kim IH, et al. Extremely low risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(1):196-204.
- [71] Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(4):800-806.
- [72] Yip TC, Wong GL, Wong VW, et al. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2020,

- 72(5):847-854.
- [73] Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos GN, et al. Hepatocellular carcinoma prediction beyond year 5 of oral therapy in a large cohort of caucasian patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(6):1088-1096.
- [74] Li L, Liu W, Chen YH, et al. Antiviral drug resistance increases hepatocellular carcinoma: a prospective decompensated cirrhosis cohort study[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(45):8373-8381.
- [75] Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(6):1142-1154.
- [76] Pons M, Rodriguez-Tajes S, Esteban JI, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3):472-480.
- [77] Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3):531-544.
- [78] Liu X, Baecker A, Wu M, et al. Family history of liver cancer may modify the association between HBV infection and liver cancer in a Chinese population[J]. *Liver Int*, 2019, 39(8):1490-1503.
- [79] Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6):1368-1378.
- [80] Erkan B, Meier J, Clark TJ, et al. Non-invasive diagnostic criteria of hepatocellular carcinoma: comparison of diagnostic accuracy of updated LI-RADS with clinical practice guidelines of OPTN-UNOS, AASLD, NCCN, EASL-EORTC, and KLSG-NCC[J]. *PLoS One*, 2019, 14(12):e0226291.
- [81] Harris PS, Hansen RM, Gray ME, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance: an evidence-based approach[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(13):1550-1559.
- [82] Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, et al. B-mode ultrasonography versus contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter randomized controlled trial[J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(4):271-280.
- [83] Zhang J, Yu Y, Li Y, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis with evidence from 1998 to 2016[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43):75418-75426.
- [84] Kim TH, Yoon JH, Lee JM. Emerging role of hepatobiliary magnetic resonance contrast media and contrast-enhanced ultrasound for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: Emphasis on recent updates in major guidelines[J]. *Korean J Radiol*, 2019, 20(6):863-879.
- [85] Renzulli M, Biselli M, Brocchi S, et al. New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: a new diagnostic algorithm[J]. *Gut*, 2018, 67(9):1674-1682.
- [86] Kim SY, An J, Lim YS, et al. MRI with liver-specific contrast for surveillance of patients with cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(4):456-463.
- [87] Zhang X, Wang T, Zhang KH, et al. Simple clinical metrics enhance AFP to effectively identify cirrhotic patients with complicating hepatocellular carcinoma at various AFP Levels[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1478.
- [88] McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study[J]. *Hepatology*, 2000, 32(4 Pt 1):842-846.
- [89] Wong GL, Chan HL, Tse YK, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3):986-995.
- [90] Worland T, Harrison B, Delmenico L, et al. Hepatocellular carcinoma screening utilising serum alpha-fetoprotein measurement and abdominal ultrasound is more effective than ultrasound alone in patients with non-viral cirrhosis[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2018, 49(4):476-480.
- [91] Xing H, Zheng YJ, Han J, et al. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II versus alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(6):487-495.
- [92] Ji J, Wang H, Li Y, et al. Diagnostic evaluation of des-gamma-carboxy prothrombin versus alpha-fetoprotein for hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma in China: a large-scale, multicentre study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153227.
- [93] Yi X, Yu S, Bao Y. Alpha-fetoprotein-L3 in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 425:212-220.
- [94] Best J, Bilgi H, Heider D, et al. The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma[J]. *Z Gastroenterol*, 2016, 54(12):1296-1305.
- [95] Berhane S, Toyoda H, Tada T, et al. Role of the GALAD and BALAD-2 serologic models in diagnosis of hepatocellular carcinoma and prediction of survival in patients[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(6):875-876.
- [96] Chen H, Zhang Y, Li S, et al. Direct comparison of five serum biomarkers in early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:1947-1958.
- [97] Peng C, Ye Y, Wang Z, et al. Circulating microRNAs for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(5):621-631.
- [98] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36):4781-4788.
- [99] Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4):223-238.
- [100] 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.
- [101] Xu RH, Wei W, Krawczyk M, et al. Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Mater*, 2017, 16(11):1155-1161.
- [102] Prensner J, Chinnaiyan AM, Srivastava S. Systematic, evidence-based discovery of biomarkers at the NCI[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(7):645-652.
- [103] Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis[J]. *PLoS Med*, 2014,

- 11(4):e1001624.
- [104] Yang B, Zhang B, Xu Y, et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1997, 123(6):357-360.
- [105] Giannini EG, Cucchetti A, Erroi V, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: how best to do it? [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(47):8808-8821.
- [106] Frenette CT, Isaacson AJ, Bargellini I, et al. A Practical guideline for hepatocellular carcinoma screening in patients at risk[J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2019, 3(3):302-310.
- [107] Izzo F, Piccirillo M, Albino V, et al. Prospective screening increases the detection of potentially curable hepatocellular carcinoma: results in 8,900 high-risk patients[J]. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(12):985-990.
- [108] Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1):284-306.
- [109] Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(5):793-799.
- [110] Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2017, 66(5):1444-1453.
- [111] Jepsen P, Kraglund F, West J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in Danish outpatients with alcohol-related cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5):1030-1036.
- [112] Wang JH, Chang KC, Kee KM, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance at 4- vs. 12-month intervals for patients with chronic viral hepatitis: a randomized study in community[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(3):416-424.
- [113] Wu CY, Hsu YC, Ho HJ, et al. Association between ultrasonography screening and mortality in patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide cohort study[J]. *Gut*, 2016, 65(4):693-701.
- [114] 李鹏, 丁惠国, 徐辉, 等. 缩短肝癌筛查间隔对乙型肝炎肝硬化相关肝细胞癌患者预后的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(7):1301-1304.
- [115] Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities[J]. *Hepatology*, 2011, 54(6):1987-1997.
- [116] Kee KM, Lu SN. Hospital- and community-based screenings for hepatocellular carcinoma in Taiwan [J]. *Oncology*, 2011, 81 (Suppl 1):36-40.
- [117] Kuo MJ, Chen HH, Chen CL, et al. Cost-effectiveness analysis of population-based screening of hepatocellular carcinoma: comparing ultrasonography with two-stage screening[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(12):3460-3470.
- [118] Goldberg DS, Taddei TH, Serper M, et al. Identifying barriers to hepatocellular carcinoma surveillance in a national sample of patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(3):864-874.
- [119] Zhao C, Jin M, Le RH, et al. Poor adherence to hepatocellular carcinoma surveillance: a systematic review and meta-analysis of a complex issue[J]. *Liver Int*, 2018, 38(3):503-514.
- [120] Singal AG, Tiro JA, Murphy CC, et al. Patient-reported barriers are associated with receipt of hepatocellular carcinoma surveillance in a multi-center cohort of patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 3:S1542-3565(20)30912-5.
- [121] Singal AG, Tiro J, Li X, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance among patients with cirrhosis in a population-based integrated health care delivery system[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(7):650-655.
- [122] 严永锋, 王宇婷, 朱陈, 等. 肝癌筛查技术准确性的 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(5):418-427.
- [123] Likhitsup A, Parikh ND. Economic implications of hepatocellular carcinoma surveillance and treatment: a guide for clinicians [J]. *Pharmacoeconomics*, 2020, 38(1):5-24.
- [124] Goossens N, Singal AG, King LY, et al. Cost-effectiveness of risk score-stratified hepatocellular carcinoma screening in patients with cirrhosis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2017, 8(6):e101.
- [125] Lu WP, Dong JH. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in the era of liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(28):9237-9244.
- [126] 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.
- [127] Saito R, Amemiya H, Hosomura N, et al. Prognostic factors for post-recurrent survival in hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(6):3033-3038.
- [128] Zhou HY, Luo Y, Chen WD, et al. Hepatitis B virus mutation may play a role in hepatocellular carcinoma recurrence: a systematic review and meta-regression analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(6):977-983.
- [129] Choi J, Jo C, Lim YS. Tenofovir vs. entecavir on recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *Hepatology*, 2020, 1:1-13.
- [130] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1894-1905.
- [131] He C, Wu T, Hao Y. Anlotinib induces hepatocellular carcinoma apoptosis and inhibits proliferation via Erk and Akt pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):3093-3099.

收稿日期:2020-01-12 本文编辑:马骏

【本文文献著录格式】

中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(2):83-99.
DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2021.02.01