

• 指南解读 •

中国《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》 与《BCLC 预后预测和治疗推荐策略 (2022 年版)》的解读

朱广志^{1,2,3}, 严律南⁴, 彭涛^{1,2,3}

1. 广西医科大学第一附属医院肝胆外科(南宁 530021)
2. 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室(南宁 530021)
3. 广西消化道肿瘤加速康复外科基础研究重点实验室(南宁 530021)
4. 四川大学华西医院肝脏外科(成都 610041)



彭涛

医学博士, 教授, 博士研究生导师, 先后留学日本产业医科大学、新加坡国立大学、美国哥伦比亚大学及美国 NIH-NCI。教育部新世纪优秀人才、中国医师协会外科医师分会第三届委员会委员、中国抗癌协会肝癌专业委员会委员、中国医疗保健国际交流促进会肝脏移植分会委员、广西医学会肿瘤学分会主任委员、广西器官移植质控中心主任、广西抗癌协会肝癌专业委员会副主任委员、广西医学会普通外科学分会常务委员、广西医师协会外科医师分会常务委员、广西医师协会肿瘤科医师分会肝癌专业委员会副主任委员, 美国癌症研究协会(American Association of Cancer Research, AACR)和美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会员, *Hepatoma Research* 杂志编委。主要从事原发性肝癌的基础与临床研究, 参与编写国家卫生健康委员会《原发性肝癌诊疗指南》(2022 年版)等行业指南; 先后主持多项国家级、省部级科研课题, 曾获广西科技进步一等奖 1 项、二等奖 3 项, 在国内外杂志发表学术论文 160 余篇。

【摘要】 2022 年中国修订并更新形成了《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》(以下简称“《中国肝癌分期方案(China Liver Cancer Staging, CNLC)2022 年版》”), 同时巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinical Liver Cancer, BCLC)分期系统也于 2021 年 12 月做了较大更新并形成《BCLC 预后预测和治疗推荐策略(2022 年版)》(以下简称“《BCLC 2022 年版》”), 笔者对这两个指南的更新内容进行了对比解读。在原发性肝癌治疗路径中, 《CNLC 2022 年版》与《BCLC 2022 年版》对 BCLC B 和 C 期(BCLC B 期相当于 CNLC II a、II b 期, BCLC C 期相当于 CNLC III a 期)患者外科手术的推荐度不同, 而且对于 CNLC II b 和 III a 期肝癌患者这 2 个指南对放射治疗的推荐度也不同。对于晚期肝癌的系统治疗, 2 个指南一线用药均推荐采用阿替利珠单抗和贝伐珠单抗、仑伐替尼和索拉非尼, 但《CNLC 2022 年版》相对《BCLC 2022 年版》更灵活, 为我国肝癌患者提供了更符合中国国情的治疗选择。值得关注的是, 《BCLC 2022 年版》治疗路径中提出了 2 个重要的新概念, 即治疗分期迁移和不可治疗的进展; 同时提出根据肿瘤负荷和肝功能情况将 BCLC B 期患者分为 3 个亚组并推荐不同的临床路径。

【关键词】 原发性肝癌; 指南解读

Interpretation of “Chinese Guideline for Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer (version-2022)” and “BCLC Strategy for Prognosis Prediction and Treatment Recommendation: The 2022 update”

ZHU Guangzhi^{1,2,3}, YAN Lunan⁴, PENG Tao^{1,2,3}

1. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, P. R. China

DOI: 10.7507/1007-9424.202203027

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81560535、81072321)

通信作者: 严律南, Email: yanlunan688@163.com; 彭涛, Email: p98720p@163.com

<http://www.gensurg.cn>

2. Key Laboratory of Early Prevention and Treatment for Regional High Frequency Tumor, Ministry of Education, Nanning 530021, P. R. China

3. Guangxi Key Laboratory of Enhanced Recovery after Surgery for Gastrointestinal Cancer, Nanning 530021, P. R. China

4. Department of Liver Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: YAN Lünan, Email: yanlunan688@163.com; PENG Tao, Email: p98720p@163.com

【Abstract】 “Chinese Guideline for Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer (version-2022)” (China Liver Cancer Staging, Abbreviation “CNLC 2022”) was updated recently and the “Barcelona Clinical Liver Cancer Strategy for Prognosis Prediction and Treatment Recommendation: The 2022 update” (Abbreviation “BCLC 2022”) was also updated in December 2021. The similarities and differences of the two guidelines were interpreted. For the BCLC stage B and C, which are equivalent to CNLC stage II a and II b and CNLC stage III a, respectively, the recommendation of surgical treatment and radiation therapy are disparate in the CNLC 2022 and BCLC 2022. For the systematic treatment of advanced liver cancer, Atezolizumab-Bevacizumab, Renvatinib and Sorafenib were both recommended as the first-line medication in the two guidelines. However, the CNLC 2022 is more flexible than BCLC 2022, which provides more treatment options for Chinese liver cancer patients. It is worth paying attention to two important new concepts proposed in the BCLC 2022: stage migration during treatment and untreatable progression. The BCLC stage B was divided into three subgroups according to tumor burden and liver function and different clinical pathways were recommended in the BCLC 2022.

【Keywords】 primary liver cancer; guideline interpretation

2015 年中国原发性肝癌在恶性肿瘤中发病率排第 4 位, 在肿瘤致死病因中排第 3 位^[1]。2020 年全球范围内肝癌是第 6 大常见恶性肿瘤和第 3 位肿瘤致死病因^[2]。基于近年来国内外在肝癌诊断、分期及治疗方面出现了许多符合循证医学原则的高级别证据, 尤其是适应中国国情的研究成果相继问世, 在《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》基础上, 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局委托中华医学会肿瘤学分会联合中国抗癌协会肝癌专业委员会、中华医学会超声医学分会、中国医师协会外科医师分会、中国医师协会介入医师分会等组织全国肝癌领域的多学科专家结合肝癌临床诊治和研究的最新实践, 再次修订并更新形成了《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》(以下简称“《中国肝癌分期方案(China Liver Cancer Staging, CNLC) 2022 年版》”)^[3]; 同时作为国际影响力最大的巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期系统于 2021 年 12 月做了较大更新并形成《BCLC 预后预测和治疗推荐策略(2022 年版)》(以下简称“《BCLC 2022 年版》”)^[4]。笔者现主要就上述 2 个指南的更新内容与异同进行解读。

1 《CNLC 2022 年版》更新内容

1.1 《CNLC 2022 年版》增加了推荐证据

《CNLC 2022 年版》增加了采用“推荐分级的评估、制定和评价(grade of recommendations assessment, development, and evaluation, GRADE)”系统, 而《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》参

照的循证医学证据等级采用的是《牛津循证医学中心 2011 版》分级。GRADE 系统包括两部分: 第一部分为证据评价, 分为高、中、低和极低 4 个水平; 第二部分为推荐意见分级, 其结合了美国临床肿瘤学会指南的分级方案, 分为强、中等和弱推荐 3 个等级。因为在临床工作中, 证据水平并不一定反映推荐级别, 证据水平仅说明了证据的准确度, 在评价推荐级别时, 制定者分别从临床医生、患者、政策制定及可行性提出的推荐性意见。因此, GRADE 分级是目前使用最广泛的证据评价和推荐意见分级系统^[5]。

1.2 增加了肝癌早期筛查试剂盒及 GALAD 模型

目前诊断原发性肝癌有多种血液学分子标志物指标, 《CNLC 2022 年版》中新提出基于 7 个血浆游离微小核糖核酸的检测试剂盒诊断肝癌的敏感度和特异度分别为 86.1% 和 76.8%, 对甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)阴性肝癌的敏感度和特异度分别为 77.7% 和 84.5%^[6]。基于性别、年龄、AFP、异常凝血酶原和 AFP-L3 构建的 GALAD 模型在诊断早期肝癌的敏感度和特异度分别为 85.6% 和 93.3%, 有助于 AFP 阴性肝癌的早期诊断^[7]。

1.3 更新了外科治疗理念

《CNLC 2022 年版》更新后强调以手术为主的综合治疗策略, 积极争取临床治愈。我国 70% 的肝癌患者在初诊时即已属中晚期, 5 年总生存率仍较低。为提高和改善预后, 除了要提高早诊早治水平外, 也要重新认识和探索中晚期肝癌的治疗模式, 同时强调肝癌全程管理的重要性。目前我国肝

癌临床常用治疗方法众多,不同治疗方法存在各自的优势和缺陷且适应证有重叠,单一治疗方法难以进一步大幅度提高疗效。因此,《CNLC 2022 年版》强调肿瘤的治疗需多学科协作团队模式,通过多学科协作团队模式在多个学科、多种治疗方法中选择最适合患者的个体化治疗方案,以达到疗效最优化。

近年来,原发性肝癌的局部治疗、系统治疗以及综合治疗取得了长足进步,为中晚期肝癌(CNLC II b、III a、III b 期)患者行根治性切除、降低术后复发率以及改善预后提供更多可能。因此,对中晚期肝癌患者既往直接手术切除的策略需要重新认识。虽然《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》已将转化治疗列为不可切除肝癌的治疗方式之一,但在治疗推荐程度上偏弱。《CNLC 2022 年版》新提出了潜在可切除肝癌的转化治疗,外科学不可切除的 CNLC I a、I b、II a 期和外科学可切除的 CNLC II b 和 III a 期肝癌是潜在可切除肝癌,对于这类肝癌《CNLC 2022 年版》指南建议行转化治疗。转化治疗是将不可切除肝癌转化为可切除,包括局部治疗、系统抗肿瘤治疗。最近有回顾性研究^[8-9]显示,系统抗肿瘤治疗联合局部治疗可获得更高的肿瘤客观缓解率和转化切除率。《CNLC 2022 年版》建议采用多模式、高强度的抗肿瘤治疗策略促其转化^[9-10]。

《CNLC 2022 年版》第 1 次提出可切除肝癌的新辅助治疗。对于可切除的中晚期肝癌,可通过系统抗肿瘤治疗、放射治疗等新辅助治疗将肿瘤生物学特征较差的肝癌转化为肿瘤学特征较好的肝癌,从而减少肿瘤术后复发、延长生存时间,如可手术切除肝癌合并血管侵犯者术前行三维适形放射治疗可以提高疗效^[11]。免疫治疗联合靶向药物、免疫治疗的单药或联合治疗等策略用于可以手术切除肝癌的术前或围术期治疗,有望进一步提高手术疗效^[12-14]。而对于更为早期的肝癌(CNLC I a、I b、II a 期)新辅助治疗能否减少复发、延长患者生存时间,仍有待于更多的循证医学证据证实。

肝移植是肝癌根治性治疗手段之一,国际上主流采用米兰标准、美国加州大学旧金山分校标准等。国内已有多家单位和研究者陆续提出了不同的标准,包括上海复旦标准、杭州标准、华西标准、三亚共识等,《CNLC 2022 年版》推荐采用美国加州大学旧金山分校标准。符合肝癌肝移植适应证的患者在等待供肝期间可以接受桥接治疗,包括经导管动脉化学治疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、经动脉放射栓塞、消

融治疗和放射治疗,其目的是控制肝细胞癌的进展或降低肝细胞癌的肿瘤负荷,防止患者失去肝移植机会,但桥接治疗是否降低肝移植术后复发风险目前证据有限^[15]。通常用于肝癌的姑息治疗方法均可被用于桥接或降期治疗,降期治疗成功者肝移植术后预后优于非肝移植患者^[16]。

1.4 介入治疗提倡精细 TACE

TACE 是肝癌治疗的常用手段之一,是 CNLC II b 和 III a 期患者的首选治疗方案。近年来关于 TACE 疗效及地位争论的很大原因是 TACE 操作不规范,不同医生针对不同患者操作异质性较大,影响了治疗效果。因此在《CNLC 2022 年版》中,提倡精细 TACE 和操作规范化,以减少肿瘤的异质性导致 TACE 疗效的差异。建议:① 超选肿瘤供血动脉分支进行栓塞;② 合理选择栓塞材料,包括碘化油、微球、药物洗脱微球等;③ 根据患者自身情况选择个体化治疗。虽然我国陈敏山教授团队^[17]报道肝动脉灌注化学治疗在中晚期肝癌的治疗中取得令人鼓舞的结果,但在《CNLC 2022 年版》发表前,肝动脉灌注化学治疗仍因缺少大样本、多中心、前瞻性的随机对照试验研究,证据等级和推荐强度较弱,未被纳入治疗策略路径中。

1.5 系统抗肿瘤治疗内容更新较大

近年来,免疫联合靶向治疗在中晚期肝癌中取得了重大突破,成为一线治疗新选择。一线用药在《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》中推荐索拉非尼、仑伐替尼和系统化学治疗 FOLFOX4 方案,《CNLC 2022 年版》在此基础上增加了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多纳非尼 3 种方案。IMbrave150 全球多中心 III 期研究^[13, 18]结果显示,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组的中位生存时间和无进展生存期较索拉非尼组均有明显延长,死亡风险降低 34%,疾病进展风险降低 35%。对于中国人群,联合治疗组患者与索拉非尼组相比也有明显的临床获益,能够改善患者总生存期和无进展生存期^[19]。ORIENT-32 全国多中心 III 期研究^[20]结果显示,信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物(双达方案)疗效显著优于索拉非尼组,在无法手术切除的乙肝相关肝细胞癌患者的一线治疗中显示了显著的总生存率和无进展生存率。ZGDH3 研究^[21]显示,多纳非尼改善晚期肝细胞癌患者总生存期方面优于索拉非尼且具有良好的安全性和耐受性。在二线治疗方案中,除了瑞戈非尼被批准用于治疗外,增加了阿帕替尼、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗等其他方案(如帕博利珠

单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、卡博替尼等), 这些药物在二线治疗晚期肝癌均能延长中位生存时间、提高客观缓解率^[22-29]。

2 《BCLC 2022 年版》更新内容

2.1 预后预测和患者特征更新

在《BCLC 2022 年版》中提出, 预后预测应根据肿瘤负荷和肿瘤相关症状进行分层^[30]。在更新之前的版本中, 放弃使用 Child-Pugh 评分来评估肝功能, 认为其对预后没有预测能力, 此次进行了更新, 在本次更新中, 把白蛋白-胆红素分级^[31]、AFP 水平^[32]、Child-Pugh 和 MELD 评分^[33]都纳入作为评估肝功能储备或代偿指标, 尽管这些指标可能影响预后, 但如果肝功能水平不超出既往制定的标准, 患者仍可能会治疗获益。

2.2 分期治疗方案推荐

旧版 BCLC 分期系统僵化的“单一临床分期—单一治疗推荐”模式曾广受批评。《BCLC 2022 年版》在治疗路径中提出两个重要的新概念: 治疗分期迁移和不可治疗的进展^[34-35]。强调虽然每个临床分期都推荐了首选的治疗选项, 当综合患者的全部临床信息后, 治疗方法可能会发生变化, 因而提出上述两个重要概念。治疗分期迁移用于当患者的一些特定情况可能使推荐选择发生转换时, 考虑更晚分期的治疗方式, 甚至在某些情况下可能会从早期初始治疗推荐转变为晚期治疗推荐, 甚至不治疗。不可治疗的进展是专为接受 TACE 治疗患者制定的, 适用于所有 BCLC 分期患者, 表示之前选择的治疗方案失败^[36]。不可治疗的进展出现在当患者治疗失败或进展, 仍处在初始的 BCLC 分期, 此时应考虑更晚分期相对应的治疗方案。

在分期治疗推荐中变化最大的属 BCLC B 期, 也是业内对 BCLC 分期争议最大者^[37-38], 更新前版本均推荐 TACE, 因为此分期的肿瘤有很大异质性, 预后也受多种因素受损程度影响。《BCLC 2022 年版》根据肿瘤负荷和肝功能情况将 BCLC B 期患者分为 3 个亚组, 亚组 1: 边界清楚的肝细胞癌患者, 虽然米兰标准仍然主要用于选择肝细胞癌患者进行肝移植, 但越来越多的研究表明, 在米兰标准以外选定的 BCLC B 期患者可获得符合米兰标准的患者接受肝移植后同样的生存期。有些国家学者试图修订扩大米兰标准, 但目前仍尚未就肝细胞癌中肝移植的扩展标准达成共识。郑树森院士团队^[39]提出, 移植前 AFP 水平对预测肝细胞癌活体肝移植患者的预后具有重要价值, 移植前 AFP 水平

越高, 预后越差。国际上将 AFP>1 000 μg/L 认为是肝移植的禁忌证^[40-42]。肝移植患者行降期治疗的目的是减少肿瘤负荷, 达到米兰标准是降期的最终目标^[16]。亚组 2: 无法进行肝移植患者若其门静脉血流良好、肿瘤界限清晰、选择性进入肿瘤供血动脉有可行性, 对这部分患者建议进行 TACE。亚组 3: 弥漫、浸润性、肝脏广泛受累肝癌患者, 施行 TACE 不能获益, 应该要考虑系统治疗^[34]。

2.3 疾病进展的临床治疗决策制定

传统肿瘤学观点认为, 出现肿瘤进展是治疗失败的反映, 需要换用二线治疗方案。在《BCLC 2022 年版》中指出, 需要对出现肿瘤进展患者的进展模式进行分层, 其预后和治疗截然不同, 面对这些进展肿瘤的异质性和进展后患者的个体差异, 需要多学科协作讨论来制定最佳治疗方案。

3 《CNLC 2022 年版》与《BCLC 2022 年版》的异同

在原发性肝癌治疗路径中, 《CNLC 2022 年版》与《BCLC 2022 年版》的最大差异在于 BCLC B 和 C 期(其中 BCLC B 期相当于 CNLC II a、II b 期、BCLC C 期相当于 CNLC III a 期)患者, 最大的争议在于手术治疗的推荐度。我国学者黎乐群教授团队^[37]提出, 对于肝功能正常、存在较大孤立性肿瘤、多结节性肿瘤、大血管侵犯或门静脉高压的 BCLC B 和 C 期肝细胞癌患者行肝切除术较 TACE 具有更高的长期生存率, 目前此观点已被大多数学者接受, 但 BCLC 分期系统仍未接受此观点, 这也是 BCLC 分期系统备受质疑之处。

对于 CNLC II b、III a 期肝癌患者, 《CNLC 2022 年版》分期中推荐了放射治疗, 但《BCLC 2022 年版》分期系统并未将体外照射放射治疗作为治疗方案纳入肝细胞癌的治疗方案中。除了众多回顾性研究外, 来自多个大洲的前瞻性研究^[11, 43-44]已证明了肿瘤体外照射放射治疗的安全性和有效性, 包括立体定向放射治疗和质子束治疗, 适用于所有 BCLC 分期。目前来自全球主要群体的最新临床实践指南, 包括国家综合癌症网络、欧洲医学肿瘤学会^[45]、美国肝病研究协会^[15]和亚太肝脏研究协会^[46]均将体外照射放射治疗作为特定肝细胞癌患者的治疗选择。

在晚期肝癌的系统治疗中, 《CNLC 2022 年版》与《BCLC 2022 年版》一线用药均推荐采用阿替利珠单抗和贝伐珠单抗、仑伐替尼和索拉非尼。近年来中国学者在晚期肝癌的治疗中有了突破性

进展,如 ORIENT-32^[20]全国多中心Ⅲ期研究结果显示,与索拉非尼相比,“双达”联合治疗组死亡风险下降 43%,疾病进展风险下降 44%;多纳非尼 ZGDH3 研究^[21]显示,多纳非尼能够明显延长晚期肝癌患者的中位生存时间,死亡风险下降 17%,且多纳非尼组具有良好的安全性和耐受性;EACH 研究^[47]显示,与阿霉素相比,FOLFOX4 显著提高了缓解率和疾病控制率并延长了生存期。因此 CNLC 分期系统中增加了信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物(双达方案)、多纳非尼以及 FOLFOX4 方案系统化学治疗。从中可看出,CNLC 分期系统相对 BCLC 分期系统更为灵活,为我国患者提供更符合中国国情的治疗选择。

总之,近年来国内外肝癌诊断和治疗的突破性进展已经对肝癌各种传统的局部治疗手段和联合治疗模式产生了巨大影响,因此国内外专家组均分别对肝癌的诊治指南进行了更新。通过对指南的更新,可以进一步规范我国肝癌的诊断和治疗行为、提高诊断和治疗水平,从而提高患者生存率、减少并发症发生、提高患者生存质量,助力实现《“健康中国 2030”规划纲要》中总体恶性肿瘤 5 年生存率提高 15% 的目标。

重要声明

利益冲突声明:本研究中全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明,我们无相互竞争的利益。

作者贡献声明:朱广志负责论文的写作与修改;严律南及彭涛负责论文的审核。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版). 中国实用外科杂志, 2022, 42(3): 241-273.
- Reig M, Forner A, Rimola J, *et al.* BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 681-693.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394.
- Zhou J, Yu L, Gao X, *et al.* Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36): 4781-4788.
- Best J, Bechmann LP, Sowa JP, *et al.* GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an international cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 728-735.
- He MK, Liang RB, Zhao Y, *et al.* Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy *versus* lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211002720. doi: 10.1177/17588359211002720.
- Wu JY, Yin ZY, Bai YN, *et al.* Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8: 1233-1240.
- 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. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 953-960.
- Wei X, Jiang Y, Zhang X, *et al.* Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a randomized, open-label, multicenter controlled study. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24): 2141-2151.
- Kaseb AO, Cao HST, Mohamed YI, *et al.* Final results of a randomized, open label, perioperative phase II study evaluating nivolumab alone or nivolumab plus ipilimumab in patients with resectable HCC. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (15_suppl): 4599. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4599.
- Galle PR, Finn RS, Qin S, *et al.* Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab *versus* sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 991-1001.
- Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, *et al.* Perioperative nivolumab monotherapy *versus* nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 208-218.
- 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. *Hepatology*, 2018, 68(2): 723-750.
- Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, *et al.* Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 947-956.
- Li QJ, He MK, Chen HW, *et al.* Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin *versus* transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 150-160.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905.
- Qin S, Ren Z, Feng YH, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab *versus* sorafenib in the Chinese subpopulation with unresectable hepatocellular carcinoma: phase 3 randomized, open-label IMbrave150 study. *Liver Cancer*, 2021, 10(4): 296-308.
- Ren Z, Xu J, Bai Y, *et al.* Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) *versus* sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990.
- Qin S, Bi F, Gu S, *et al.* Donafenib *versus* sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, parallel-controlled phase II - III trial. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 3002-3011.
- Qin S, Li Q, Gu S, *et al.* Apatinib as second-line or later therapy in

