

小肝癌诊治研究最新进展

赵玉鑫^{1,2} 阳丹才让^{2*}

1 青海大学研究生院 2 青海大学附属医院肝胆胰外科

DOI:10.12238/bmtr.v6i5.10100

[摘要] 肝癌是全球癌症负担的主要因素,近几十年来,这种疾病的发病率在许多国家都有所上升。慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染和黄曲霉毒素B1(AFB1)是中国和印度等发展中国家肝癌的主要危险因素。在发达国家,肝细胞癌(HCC)主要与丙型肝炎病毒(HCV)感染及非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)所导致的肝硬化相关。肝细胞癌(HCC)是肝癌的主要组织学类型,占肝癌诊断和死亡的绝大多数,严重威胁着人类的生命和健康。随着对健康体检的重视及影像学技术的发展,原发性小肝癌的检出率逐步增高。过去认为sHCC的首选治疗是肝移植和肝切除术,但随着医学技术的蓬勃发展,sHCC的治疗方法也呈现多样化。本文主要结合国内外sHCC治疗研究进展作一综述。

[关键词] 小肝癌; 根治性治疗; 手术治疗; 消融; 肝移植; 放射治疗

中图分类号: R322.4+7 **文献标识码:** A

Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma

Yuxin Zhao^{1,2} Cairang Yangdan^{2*}

1 Graduate School of Qinghai University

2 Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HC) is a major contributor to the global cancer burden, and the incidence of this disease has increased in many countries in recent decades. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection and aflatoxin B1 (AFB1) are major risk factors for liver cancer in developing countries such as China and India. In developed countries, hepatocellular carcinoma (HCC) is predominantly associated with hepatitis C virus (HCV) infection and cirrhosis due to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Hepatocellular carcinoma (HCC) is the main histological type of liver cancer and accounts for the vast majority of liver cancer diagnoses and deaths, posing a serious threat to human life and health. With the emphasis on health checkups and the development of imaging techniques, the detection rate of primary small hepatocellular carcinoma (sHCC) has gradually increased. In the past, it was thought that the first choice of treatment for sHCC was liver transplantation and hepatectomy, but with the booming development of medical technology, the treatment methods for sHCC have been diversified. In this paper, we mainly review the progress of sHCC treatment research at home and abroad.

[Key words] small hepatocellular carcinoma; radical treatment; surgical treatment; ablation; liver transplantation; radiotherapy

2020年,全球估计有905700人被诊断出患有肝癌,830200人死于肝癌。全球肝癌新发病例和死亡人数分别为每9万人5.8例和7.100例,预计6年至55年间,每年新发病例数将增加0.2020%,到2040年可能诊断出1万人。预计到2040年,将有2040万人死于肝癌(比1年增加3.2040%)^[1]。我国被认定为肝癌的高发地区,其发病率高达每10万人中有18.2例,其中男性为27.6/10万人,女性为9.0/10万人。肝癌的发病率在我国仅次于肺癌、胃癌和乳腺癌,位居第四位。与此同时,肝癌的死亡率约为每10万人中有17.2例,占全部恶性肿瘤死亡人数的13%,

仅次于肺癌,位居第二^[2]。随着HCC筛查手段的不断提高,小肝癌(small hepatocellular carcinoma, sHCC)的检出比例也有所增加。SHCC是临床早诊早治的重要病理学基础,但目前国际上有多数SHCC体积标准,从瘤体直径2~5cm不等^[3]。我国原发性肝癌大体分型根据卫生部《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》分类,其中单个肿瘤直径1~3cm为小肝细胞癌^[4]。研究表明,当小肝细胞癌(SHCC)生长至接近3厘米时,其生物学特性会从相对良性向高度恶性转变。这一阶段被视为其发展的关键时期^[5]。在小于或等于3厘米的SHCC中,可能会出现特定基因的改变^{[6][7]};然而,

当肿瘤超过3厘米时,微血管侵犯、卫星结节的出现以及不良预后风险显著增加^{[5][8]}。小于或等于3厘米的SHCC通常表现出良好的分化、膨胀性生长,以及较低的微血管侵犯和卫星结节发生率,这些特征使其生物学行为相对温和,并为根治性治疗提供了病理学基础。因此,在SHCC发展出高度侵袭性行为之前实施根治性治疗,对于提高肝癌患者的长期疗效具有重要的临床意义。

1 肝切除术

肝切除术是肝癌患者获得长期生存最重要的手段,目前是肝癌治疗的首选方式,至今没有任何办法取代其在肝癌治疗中的地位^[9]。既往研究显示,对于直径 ≤ 3 cm的肝癌,手术切除和射频消融(RFA)的疗效并无显著差异。然而,近期研究表明,手术切除后的局部复发率显著低于RFA,且手术切除具有更好的长期疗效。肝切除术应遵循以下基本原则:首先是彻底性,即完整切除肿瘤并确保切缘无残留肿瘤;其次是安全性,确保保留足够体积且功能正常的肝组织(具有良好的血供及血液和胆汁回流),以保障术后肝功能的代偿能力,从而减少手术并发症并降低手术死亡率。由于肝细胞癌患者的肝切除术包括在潜在肝病的情况下切除功能性肝实质,因此根据患者特征以及肝脏和肿瘤的特征仔细选择患者至关重要。目前认为小肝癌最佳手术适应症:肝功能良好或不适合LT的轻度门静脉高压症的患者。手术治疗根据肿瘤切除范围分为解剖性肝切除和非解剖性肝切除,肝癌解剖切除的理论优势在于可以减少门静脉血流中的微转移性疾病。研究表明AR在长期结局方面优于NAR, Jiao等^[11]一项共纳入9122名患者的荟萃分析显示,AR组在年龄、肝硬化水平、肝脏储备功能等方面均优于NAR组;但在肿瘤大小、AFP水平、手术时间、失血量、微血管侵犯、病理分化和术后并发症方面存在劣势。与NAR组相比,AR组获得了1年、3年和5年总生存期(OS)和无病生存期(DFS)的益处, Moris等^[12]一项系统评价和荟萃分析研究表明AR与NAR的围手术期发病率和死亡率相当,在接受HCC切除术的患者中,AR在DFS和OS方面似乎比NAR更具优势,尤其是在没有肝硬化的患者中。因此,在可行的情况下,应将AR视为HCC患者的首选手术选择。总之,完全切除带有肿瘤的三级门脉区域可降低原发性肝细胞癌患者的肿瘤复发风险,并提高疾病特异性生存率。肝癌根治性切除标准(1)术中判断标准:①肝静脉、门静脉、胆管以及下腔静脉未见肉眼癌栓;②无邻近脏器侵犯,无肝门淋巴结或远处转移;③肝脏切缘距肿瘤边界 ≥ 1 cm;如切缘阴性,则切除肝断面组织学检查无肿瘤细胞残留,即切缘阴性;术后判断标准:①术后1-2个月行超声、CT、MRI检查(必须有其中两项)未发现肿瘤病灶;②如术前血清AFP、DCP等血清肿瘤标志物升高者,则要求术后2个月血清肿瘤标志物定量测定,其水平降至正常范围内。切除术后血清肿瘤标志物如AFP下降速度,可以早期预测手术切除的彻底性^[10]。

我国传统的肝癌根治术为开放性肝切除术(open liver resection, OLR)为主,但随着医学技术的不断发展,越来越多的治疗中心采用腹腔镜肝切除术(laparoscopic liver resection, LLR)治疗具有肝硬化或全身基础疾病不适合OLR的sHCC患者。目前腹腔镜肝

切除术可接受的适应症是位于肝段5至2段的直径 ≤ 5 cm的外周孤立肿瘤,与开腹手术比较,腹腔镜根治术治疗肝癌可缩短术后康复时间,减少出血量,切口更小,术后炎症反应更轻,且能更好地保护机体免疫。El-Gendi,等^[13]等一项关于腹腔镜与开放肝切除术治疗肝硬化患者小于5cm的孤立性肝细胞癌的随机对照研究显示,LLR优于OLR,住院时间明显缩短,并且不影响肿瘤学结局。数字虚拟人打开数字医学的序幕,实现了数字化人体解剖,三维可视化和三维打印的诞生,颠覆了过去对肝胆胰脾疾病的二维诊断手段,实现了术前对肝脏肿瘤、血管形态的可视化;吲哚菁绿分子影像的出现,不仅实现了术中微小肿瘤的边界的可视化,而且实现了肝段与段之间、段与亚段之间、亚段与亚段之间可视化,增强与混合现实导航手术系统的研发,实现了肝脏手术新型多模图像实时融合与交互,实现了导航解剖性、根治性、功能性肝切除术可视化,上述技术的不断发展和进步,使腹腔镜在肝段、亚肝段切除术中的应用实现流程化和标准化,便于推广。

2 经导管动脉化学栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)

经导管肝动脉化疗栓塞的原理是将导管选择性地插入肿瘤供血动脉,并将栓塞材料和化学治疗药物注入到肿瘤内。肝脏通过门静脉和肝动脉进行双重血液流入。正常情况下,门静脉负责向肝脏供应大部分血液(75-83%),肝动脉仅起支持作用(20-25%),然而,这种平衡在肝细胞癌中发生了深刻的改变,其中肝动脉实际上成为肿瘤的唯一血液供应者(90-100%),正是这种解剖结构在局部治疗中被利用,肝动脉被用作治疗肿瘤的通道,而非肿瘤肝脏受治疗的影响较小^[14]。常规经动脉化疗栓塞术(TACE)最广泛应用的经动脉疗法,将化疗药物的经导管输送与脂碘醇剂相结合,然后通过多种栓塞剂阻断动脉血液供应,以达到细胞毒性和缺血性的联合作用。将化疗药物注射到肿瘤的供血动脉中,旨在使肿瘤细胞暴露于高浓度的化疗药物中,同时减少药物的全身副作用,非肿瘤性肝组织仅受肝动脉血供部分或完全闭塞的最小影响。在临床实践中,许多疾病早期(即单个结节或最多3个结节,每个结节小于3cm)的患者,有肝切除、肝移植或局部消融治疗的根治性治疗禁忌症,通常使用TACE治疗^[15]。TACE也可以用作肝移植前的过渡疗法,将肿瘤保持在肝移植等待名单上所需的大小和数量范围内。一项从中国肝癌调查(CLCS)数据库获得的8个医学中心5436例接受TACE治疗的HCC患者的全组数据显示,接受TACE治疗的患者比例为51.85%;接受2次TACE治疗的患者比例为23.64%;接受3次以上TACE治疗的患者比例为20.60%($p > 0.05$)。在CLCS数据库中,TACE首选组共有1758例患者仅接受1次治疗,3069例患者接受 ≥ 2 次治疗($p < 0.05$)^[16]。Lee等一项纳入97例合格的早期HCC ≤ 5 cm患者并行TACE的回顾性分析显示其完全缓解84例(86.6%),无效1例(10.6%)。6%,1年、2年和3年生存率分别为91.8%、87.3%和75.4%,在多变量分析中,低初始甲胎蛋白(AFP) ≤ 20 ng/mL($p = 0.02$)和首次TACE后完全缓解($p = 0.03$)的患者与有利的总生存期相关。TACE

可用于治疗不适合消融或手术的早期HCC患者。如果患者选择得当, TACE可能是对初始TACE手术反应良好的低AFP水平患者的替代治疗^[17]。

3 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)

射频消融(RFA)被广泛认为是小肝细胞肝癌(sHCC)非手术治疗中的首选方法, 且被视为sHCC微创治疗的典型手段。其基本原理是利用射频电流在通过组织时产生的高热, 使电极周围的肿瘤组织受热, 从而导致其凝固坏死。通过这种方式, RFA能够实现与外科手术相近的临床疗效。研究表明, RFA和LH治疗小肝癌的效果相似, 且RFA具有创伤小、手术时间短、术后恢复快等优点^[18]。Lei等一项纳入122例小孤立性HCC患者并行LR或RFA病例对照研究表明, 与RFA组相比, LT组的手术时间更长, 术中出血量更大($P < 0.01$), 肝流入道阻塞更多, 术后住院时间更长($P < 0.01$)。两组的1年、3年和5年预期总生存率和无瘤生存率相当。考克斯回归分析显示, 无论是切除术还是RFA都不是HCC总体生存率或无瘤生存率的显著风险因素。尤其对于直径为3-5cm的孤立性HCC, RFA可以获得比切除术更好的院内临床结果和相似的长期结局, 可以考虑广泛应用, 特别是对于中心位置的病例^[19]。尽管手术切除仍然是目前治疗sHCC的首选方法, 但许多研究者建议使用射频消融(RFA)作为一种非手术的替代疗法。RFA通过以最小的损伤破坏肝实质, 从而对肝功能的影响较小。这种方法可以避免手术相关的各种并发症, 并显著缩短住院时间。RFA尤其适合那些无法耐受肝切除(HR)手术的晚期肝病患者。当然RFA也有其局限性: 对于极早期HCC患者, 与LR相比, RFA的总生存期明显低于LR, RFA的疗效可能受到多种因素的影响, 包括肿瘤数量、肿瘤大小、肿瘤位置、RFA模式、RFA方法、区域医疗护理水平和医生经验。消融不充分导致局部复发率较高^[20]。

4 超声引导下经皮微波消融术(percutaneous microwave ablation, PMWA)

随着微创技术进步, 超声引导下经皮微波消融术(PMWA)在SHCC治疗中得到广泛关注, 在超声的引导下, 微波针插入肿瘤病灶的中心位置, 发射微波, 促使肿瘤病灶处细胞内的极性分子发生高速运转, 通过摩擦产生高热, 杀死肿瘤细胞, 且灭活肿瘤组织会对免疫系统产生刺激作用, 增强免疫功能, 阻止癌细胞扩散。因其具有创伤小、疗效好、费用低等优势, 受到患者青睐, 与腹腔镜肝切除术比较具有简单、精准、创伤面积小的优势^[21]。通常认为, 对于直径小于或等于5厘米的病灶, 微波消融(MWA)表现出较佳的治疗效果, 而直径大于5厘米的病灶, MWA更合适作为姑息治疗的备选方案。据报道, MWA尤其适用于直径小于或等于5厘米的单发肿瘤, 或最大直径不超过3厘米, 且数量不超过3个的中小型肿瘤。而对于直径大于7厘米的大型肝癌, 为了实现完全消融, 可能需要采用单针多点或多针组合叠加技术^[22]。龚军等^[23]对82例原发性肝癌患者进行了回顾性分析, 其中41例接受了手术切除, 另41例进行微波消融, 结果显示: 两组患者临床疗效比较: 微波消融组治疗总有效率高于手术组; 两组患者术后肝癌生存质量评分、肝功能指标水平比较: 微波消融组术后肝癌生

存质量评分高于手术组; 微波消融组手术时间及术后住院时间均显著短于手术组; 两组患者术后并发症发生率比较: 微波消融术后并发症发生率显著低于手术组。Yu等^[24]一项分别有413例和431例患者接受了RFA和MWA治疗通过随机对照试验(RCT)的荟萃分析显示对于极早期和早期HCC, RFA和MWA同样安全有效, 尽管前者的消融时间较长。然而, MWA治疗肿瘤仍存在一些挑战。考虑到肿瘤分期、肝功能和身体状况, 应在多学科评估后制定适当的治疗计划。消融技术的成功与否高度依赖于术者的经验, 尤其是多发性HCC, 患者的基本情况和对手术的耐受能力、病灶的位置、手术的持续时间等都是需要考虑的。此外, 常规使用的二维超声它不能提供足够的信息的空间定位的体积数据的目标肿瘤及其邻近结构在规划和指导, 这些挑战增加了在消融过程中创建安全边界以实现完全消融的难度, 以及对邻近器官造成损伤的可能性, 特别是对于初级操作者。

5 肝移植术(Liver transplantation)

肝移植是早期肝癌的一线治疗方案, 米兰标准被公认为患者选择的标准, 并设定了要实现的生存基线, 米兰标准是选择肝癌患者肝移植的基准(单个肿瘤 ≤ 5 cm或多个肿瘤 ≤ 3 个结节, ≤ 3 cm大小, 无血管侵犯)。符合常规米兰标准的肝癌LT的预期5年生存率是65%~80%, 肝移植后HCC的复发率估计为11%~18%^[25]。Drefs等^[26]一项纳入63项研究, 涉及19,804名患者的荟萃分析显示LT的5年总生存期(OS) (64.83%) 和无复发生存期(RFS) (70.20%) 均显著优于LR (OS: 50.83%, OR: 1.79, $p < 0.001$; RFS: 34.46%, OR: 5.32, $p < 0.001$)。但米兰标准过于严苛, 为了使更多的患者受益, 众多学者提出对于超出米兰标准的肝癌患者, 经局部治疗成功降级至米兰标准范围内后, 可以考虑肝移植。巴塞罗那诊所肝癌分期系统指出, 在可用于HCC降期的LRT方式中, 经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)是最常用的。TARE和消融技术也经常被提出。根据TACE指南^[27], 强烈建议仅肝功能保留(Child-Pugh评分A/B和胆红素 ≤ 3 mg/dL)的患者才应考虑进行降期手术^[28]。尽管大多数研究推荐将TACE作为降期目标的一线治疗, 但TARE可被视为TACE的替代治疗, 特别是在较大的HCC中, 其结果令人鼓舞。然而, 这种治疗方式需要进一步研究才能证实其作为降期手术的真正效用。降期方案的主要局限性在于, 它们只能应用于同时出现代偿期肝硬化并发HCC的患者亚组, 但不能应用于失代偿期肝硬化伴HCC的患者。复发风险是LT术后的主要关注点, 发生率为8%~20%^[29]。目前对LT术后肿瘤复发主要采取综合治疗方法, 包括术前辅助桥接治疗、术中预防、术后定期监测和综合治疗。

6 外照射放射治疗(External beam radiation)

外照射放射治疗(EBRT), 包括质子束治疗(PBT)和立体定向放疗(SBRT), 可考虑作为经皮热消融的替代方法。众多学者已经进行了多项回顾性和前瞻性研究, 以调查EBRT作为小HCC治愈性治疗的疗效, 结果与RFA和MWA的结果相似^{[30][31][32]}。Mathew等^[33]对297例SBRT后患者进行了长期回顾性随访, 发现SBRT与HCC < 3 cm的较高OS和局部控制相关。在小型回顾性研究中, SBRT

也被证明是LT的有效桥接疗法,在LT之前,中位进展时间为10-14个月^{[34][35]}。SBRT尚无随机对照试验作为LT的桥接疗法^[36]。2021年在韩国进行的一项III期随机对照试验比较了PBT与RFA对1个或2个残留或复发性HCC<3cm的比较,并得出结论,在4年随访中,PBT在PFS和OS方面不劣于RFA^[37]。EBRT可能导致胃或肠道溃疡,这可能与辐射诱发的肝损伤有关,因此必须仔细选择EBRT候选人^[38]。

7 结语

早期小肝细胞癌(sHCC)患者的治疗可能很复杂,因为有许多不同的治疗方案,包括肝切除术、肝移植(LT)和各种局部区域疗法,对于无大血管浸润或肝外疾病的单个小HCC(<3cm)患者,应根据肿瘤是否超过2cm来区分治疗方法,肝切除术对单个小HCC有利,尤其是<2cm的HCC,总生存率高,复发率低。虽然LT已被公认为治疗伴有潜在肝硬化的HCC的最佳治疗方法,但与HCC<2cm的替代治疗相比,它可能不会带来显著的额外生存获益。对于2-3cm的HCC患者,建议通过局部区域治疗桥接LT。热消融被认为是适合切除或移植HCC的替代治疗策略,其生存结局与文献报道的切除相似。选择一种策略而不是另一种策略的决定涉及许多因素,需要考虑其他可用选项、患者和肿瘤特异性特征以及社会经济,综合决策分析有助于确定最佳治疗方法。总的来说,手术切除、消融以及肝移植这几种治疗选择不应被孤立来看待,而是应作为一个综合整体。在考虑患者个人情况和肿瘤特征的基础上,应选择能够最大化患者获益且具有成本效益的治疗策略。

作者贡献: 赵玉鑫负责文献收集、论文撰写、论文修订; 阳丹才让负责拟定写作思路,指导论文撰写并最终定稿。

[参考文献]

[1] Rungay, Harriet et al. "Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040." *Journal of hepatology* vol.77,6(2022):1598-1606.

[2] The Society of Liver Cancer, China Anti-Cancer Association. 中国肿瘤整合诊治指南(CACA)-肝癌部分. 肿瘤综合治疗电子杂志8.03(2022):31-63.

[3] CONG WM, WU MC. Small hepatocellular carcinoma: current and future approaches[J]. *Hepato Int*, 2013, 7(3):805-812.

[4] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(11):1141-1159.

[5] LUXY, XIT, LAUWY, et al. Pathobiological features of small hepatocellular carcinoma: correlation between tumor size and biological behavior[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(4):567-575.

[6] MORIBE T, IIZUKA N, MIURA T, et al. Methylation of multiple genes as molecular markers for diagnosis of a small, well-differentiated hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(2):388-397.

[7] LLOVET JM, CHENY, WU R MBACHE, et al. A molecular signature

to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6):1758-1767.

[8] UENOS, KUBOF, SAKODAM, et al. Efficacy of anatomic resection vs nonanatomic resection for small nodular hepatocellular carcinoma based on gross classification[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2008, 15(5):493-500.

[9] Benson, AlBeta. "Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCC* vol.19, 5541-565. 1 May 2021.

[10] 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. *浙江实用医学*, 2022, 27(06):528-536.

[11] Jiao, Shoufei et al. "Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma, do we have an answer? A meta-analysis." *International journal of surgery (London, England)* vol.80(2020):243-255. doi:10.1016/j.ijsu.2020.05.008.

[12] Moris, Dimitrios et al. "Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis." *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* vol. 44, 7 (2018):927-938.

[13] El-Gendi, Ahmed et al. "Laparoscopic Versus Open Hepatic Resection for Solitary Hepatocellular Carcinoma Less Than 5 cm in Cirrhotic Patients: A Randomized Controlled Study." *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A* vol. 28, 3(2018):302-310.

[14] Lau WY, Lai ECH. Loco-regional intervention for hepatocellular carcinoma. *J Interv Med*. 2019 Jul 30; 2(2):43-46. doi:10.1016/j.jimed.2019.07.001. Erratum in: *J Interv Med*. 2020 Nov 27; 3(4):216. PMID:34805870; PMCID: PMC8562167.

[15] Llovet, Josep M, and Jordi Bruix. "Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival." *Hepatology (Baltimore, Md.)* vol.37,2(2003):429-42. doi:10.1053/jhep.2003.50047.

[16] H.-F. Hu, Y.-F. Sang. A real-world study of Chinese hepatocellular carcinoma patients treated with TACE *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Year:2022. Vol.26-N.9. Pages:3091-3099.

[17] Lee, Moonhyung, and Hyun Phil Shin. "Efficacy of Transarterial Chemoembolization (TACE) for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma." *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 59, 122174. 14 Dec. 2023. doi:10.3390/medicina59122174.

[18] Xu, Haishan et al. "The effects of ultrasound-guided radiofrequency ablation and laparoscopic hepatectomy in the treatment of small hepatocellular carcinoma: a retrospective

analysis." *Translational cancer research* vol.10,11(2021): 4794-4801.

[19]Jianyong, Lei et al. "Comparison of open liver resection and RFA for the treatment of solitary 3-5-cmhepatocellular carcinoma: a retrospective study." *BMC surg*vol. 19,1 195.16 Dec.2019,doi:10.1186/s12893-019-0663-9.

[20]Chen J, Peng K, Hu D, Shen J, Zhou Z, Xu L, et al. Tumor location influences oncologic outcomes of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation.*Cancers (Basel)*2018;10(10):378. doi:10.3390/cancers10100378.

[21]王君.超声引导下经皮微波消融术对原发性小肝癌患者肝功能的影响分析[J].*中国医学工程*,2021,29(11):113-115.

[22]RyanTGroeschl,CharlesHCPilgrim,Erin M Hanna,et al. Microwave Ablation for Hepatic Malignancies: A Multiinstitutional Analysis[J].*Annals of Surgery*,2014,259(6):1195-1200.

[23]龚军,路翔宇,许建等.经皮微波消融术与腹腔镜肝癌切除术治疗小肝癌的临床疗效观察[J].*中国社区医师*,2020,36(06):13-14.

[24]Yu,Qian et al. "Percutaneous microwave ablation versus radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Abdominal radiology(New York)*vol.46,9(2021):4467-4475.

[25]HALAZUN KJ,NAJJAR M,ABDELMESSIH RM,et al. Recurrence after Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma:A New MORAL to the Story[J].*Ann Surg*,2017,265(3):557-564.

[26]Drefs, Moritz et al."Changes in long-term survival after hepatocellular carcinoma resection and liver transplantation over time: a meta-analysis." *European Journal of Surgical Oncology: Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Society of Surgical Oncology* Vol. 50, No.3(2024):107952.

[27]European Association for the Study of the Liver. E-mail address:easloffice@easloffice.eu European Association for the Study of the Liver. "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma." *Journal of Hepatology* Vol.69,No.1(2018):182-236.

[28]Yao, Francis Y and Nicholas Fidel Man. "Reassessing the boundaries of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: where do we stand in terms of tumor staging?" *Hepatology (Baltimore,MD)*Volume 63,Issue 3(2016):1014-25.

[29]Durand-Labrunie J., Baumann A.-S., Ayav A., Laurent V., Boleslawski E., Cattani S., et al. Curative irradiation treatment of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase 2 trial.*Int*

*J Radiat Oncology*Biophysics*.2020;107:116 - 125.

[30]Durand-Labrunie J., Baumann A.-S., Ayav A., Laurent V., Boleslawski E., Cattani S., et al. Curative irradiation treatment of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase 2 trial. *Int J Radiat Oncology*Biophysics*.2020;107:116 - 125.

[31]Hara K., Takeda A., Tsurugai Y., Saigusa Y., Sanuki N., Eriguchi T., et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma results in comparable survival to radiofrequency ablation: a propensity score analysis.*Hepatology*.2019;69:2533-2545.

[32]Sanuki N., Takeda A., Oku Y., Mizuno T., Aoki Y., Eriguchi T., et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncologica*.2014;53:399-404.

[33]Mathew A.S., Atenafu E.G., Owen D., Maurino C., Brade A., Brierley J., et al. Long term outcomes of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion. *Eur J Cancer*.2020;134:41-51.

[34]Gresswell S., Tobillo R., Hasan S., Uemura T., Machado L., Thai N., et al. Stereotactic body radiotherapy used as a bridge to liver transplant in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh score ≥ 8 cirrhosis. *J Radiosurg SBRT*.2018;5:261-267.

[35]Moore A., Cohen-Naftaly M., Tobar A., Kundel Y., Benjamini O., Braun M., et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for definitive treatment and as a bridge to liver transplantation in early stage inoperable Hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*.2017;12:163.

[36]Hong J., Cao L., Xie H., Liu Y., Yu J., Zheng S. Stereotactic body radiation therapy versus radiofrequency ablation in patients with small hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Surg Nutr*.2021;10:623 - 630.

[37]Kim T.H., Koh Y.H., Kim B.H., Kim M.J., Lee J.H., Park B., et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *J Hepatol*.2021;74:603 - 612.

[38]Pan C.C., Kavanagh B.D., Dawson L.A., Li X.A., Das S.K., Miften M., et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2010;76:S94 - S100.

作者简介:

赵玉鑫(1989--),男,藏族,甘肃省临夏州积石山保安族东乡族撒拉族自治县人,硕士研究生,医师,研究方向:肝胆胰肿瘤。