

全球肝癌流行数据解析

缪伟刚 周金意 韩仁强

江苏省疾病预防控制中心慢性非传染病防制所, 南京 210009

通信作者: 韩仁强, Email: hanrenqiang2004@126.com

【摘要】 肝癌是造成世界癌症负担的主要癌种之一。通过对全球肝癌发病、死亡、生存数据的回顾分析, 总结其在地区、年龄、性别和组织学亚型上的分布差异及其发展趋势。提示全球不同国家处在肝癌防治的不同阶段, 应积极借鉴和推广肝癌防控成功国家的经验, 制定包括降低黄曲霉毒素暴露水平、推广疫苗接种、加强肝炎慢性感染的治疗和实施肝癌早诊早治技术等符合各国国情的综合干预措施。

【关键词】 肿瘤, 肝; 流行病学; 预防

Analysis of global liver cancer statistics

Miao Weigang, Zhou Jinyi, Han Renqiang

Department for Chronic and Non-communicable Diseases Control and Prevention, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China

Corresponding author: Han Renqiang, Email: hanrenqiang2004@126.com

【Abstract】 Liver cancer is a significant contributor to the world's cancer burden. In order to comprehend the variations in its regional, age, gender, and histological subtype distributions as well as its temporal trend, this paper analyzes the worldwide statistical data of liver cancer, including the incidence, mortality, and survival. The findings indicated that the stages of liver cancer control and prevention are heterogeneous among countries and regions. The successful experience of liver cancer control and prevention in some countries should be promoted and disseminated. According to the various national conditions, comprehensive intervention measures, including reducing aflatoxin exposure, promoting vaccination, improving the treatment of chronic hepatitis infection, and implementing early diagnosis and treatment of liver cancer, should be developed.

【Key words】 Neoplasm, liver; Epidemiology; Prevention

肝癌是全球第 6 位较常见的恶性肿瘤, 也是导致人类死亡的第 3 位恶性肿瘤死因。据 WHO 国际癌症研究中心估计, 2022 年全球新发肝癌病例约 87 万例, 死亡病例约 76 万例^[1]。在肝癌发病中, 肝细胞癌(HCC)是肝癌最常见的类型, 约占全部肝癌发病的 80%; 肝内胆管细胞癌(ICC)次之, 约占全部发病的 15%; 其他罕见类型的肝癌约占 5%^[2]。

在过去的几十年里, 随着人类社会经济的发展和肝癌防控的进展, 肝癌的发病率和死亡率在传统

意义的高发国家呈下降趋势, 如中国和日本; 但随着肥胖和代谢性疾病的增加, 肝癌在以往低发国家如美国、澳大利亚和多数欧洲国家等的疾病负担却呈升高趋势^[1,3]。因此, 分析全球肝癌流行特征和危险因素变迁情况, 对及时制定和调整肝癌防控策略意义重大。目前全球现有 GLOBOCAN、全球疾病负担研究(GBD)、美国监测、流行病学和结果(SEER)、HCC BRIDGE、CONCORD 等主要的癌症数据库或研究项目在开展肝癌流行病学研究, 本文

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231027-00251

收稿日期 2023-10-27 本文编辑 万玉立

引用格式: 缪伟刚, 周金意, 韩仁强. 全球肝癌流行数据解析[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(6): 865-869. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231027-00251.

Miao WG, Zhou JY, Han RQ. Analysis of global liver cancer statistics[J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(6): 865-869. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231027-00251.



重点围绕这些数据库资料或研究成果,对全球肝癌的流行情况进行分析。

1. 肝癌的流行特征及变迁:

(1)地区差异:全球肝癌发病率存在明显的地区差异,发病世标率(ASIRW)较高的地区是亚洲地区和非洲地区,其后依次为大洋洲、北美洲、欧洲地区,最低的是拉丁美洲和加勒比地区。在这些特定地理区域内,肝癌的疾病负担也存在很大的差异。例如,在亚洲地区,中国的肝癌发病例数最多,占全球的42.5%,但ASIRW却低于蒙古国,其2022年肝癌ASIRW全球最高,为96.1/10万。在非洲地区,北非地区的肝癌发病率也明显高于撒哈拉以南地区;埃及是北非地区肝癌疾病负担最重的国家,其2022年肝癌发病人数占非洲地区的37.9%,ASIRW也是非洲地区最高(32.0/10万)^[4]。此外,非洲地区很多国家因缺乏高质量的人群肿瘤登记数据,使得这些国家肝癌的疾病负担普遍被低估。拉丁美洲和加勒比地区肝癌发病率最高的国家是危地马拉,其2022年ASIRW为15.5/10万;大洋洲地区肝癌发病率最高的国家是关岛,ASIRW为15.1/10万;欧洲和北美地区的肝癌发病率最高的国家分别为摩尔多瓦(10.1/10万)和美国(6.8/10万)。

全球肝癌发病水平的地区差异,主要反映了肝癌主要危险因素流行特征的差别。例如在欠发达国家,HBV感染和黄曲霉毒素摄入是导致肝癌的主要危险因素;而在发达国家,则是HCV感染和酒精摄入^[1,5-6]。据估计,2019年全球HBV感染、HCV感染与酒精摄入所致的肝癌发病占比分别为41.0%、28.5%和18.4%,而黄曲霉毒素所致的肝癌发病相对较低(<5.3%)^[7]。

(2)年龄特征:人口老龄化是肝癌发病的重要因素。分析GBD2019数据发现^[8],全球肝癌发病率在0~29岁组发病率较低(<1.0/10万),30岁开始呈现随年龄增长而持续快速上升趋势,至≥85岁组达发病率高峰(52.3/10万)。各年龄组发病率差异明显,≥85岁组发病率是0~29岁组50倍以上。肝癌发病例数也随年龄增长不断增加,65~69岁组达高峰后缓慢下降;≥40岁组发病例数占肝癌全部发病的绝大部分,其中40~、50~和≥60岁组发病例数分别占全部发病例数的9.9%、20.5%和64.1%(图1)。

在过去30年,全球肝癌的平均发病年龄逐渐推后,由1990年的58.2岁上升至2017年的62.5岁,且HBV感染、HCV感染、酒精摄入和非酒精性肝炎等相关肝癌的发病年龄也分别由1990年的53.3、

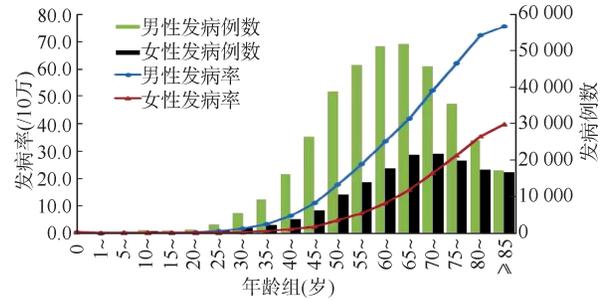


图1 2019年全球不同性别、年龄组肝癌发病例数和发病率

64.9、62.2、63.1和55.2岁,上升至2017年的58.0、67.9、64.7、66.8和60.2岁^[5]。因此,随着人口老龄化的不断加剧,全球肝癌的疾病负担将继续加重,应实施针对性强的综合防控措施。

(3)性别差异:全球肝癌的发病率具有明显性别差异。GLOBOCAN2022数据显示,全球肝癌的男、女性平均发病率比(IRR)为2.2,年龄标准化后为2.6。各大洲男性肝癌发病率均高于女性,IRR水平在1.2~2.5之间。年龄标准化后,男性发病风险依然高于女性,IRR水平在1.4~2.8之间。见表1。造成性别差异的原因尚未明确,可能与HBV感染对男性肝癌发病的影响较女性更为明显有关^[9]。此外,各大洲间IRR的差异性可能与危险因素在各地区不同性别人群中的流行水平不同有关。如亚洲地区和非洲地区女性肝癌的ASIRW相差较小,而亚洲地区男性ASIRW为非洲地区男性的1.35倍,这才导致了亚洲地区较非洲地区有更高的IRR,可能与男性人群某些肝癌危险因素暴露水平不同有关,如东亚地区2017年成年男性人均纯酒精消费量(11.1 L)远高于撒哈拉以南非洲中部地区(6.4 L)、撒哈拉以南非洲东部地区(7.7 L)^[10]。

(4)亚型差异:HCC和ICC是肝癌最常见的两种组织学分型,两者的主要危险因素有所不同。HCC的主要危险因素为HBV和HCV慢性感染、黄曲霉毒素污染食物、过量酒精摄入、肥胖、2型糖尿病和吸烟^[1];而ICC的主要危险因素是肝吸虫、代谢疾病(包括肥胖、糖尿病和非酒精性脂肪性肝病)、过量酒精摄入、HBV/HCV慢性感染等^[11-13]。

由于不同地区肝癌危险因素分布差异,HCC和ICC在全球各地区的分布也存在不同。Rumgay等^[2]利用来自95个国家的人群肿瘤登记数据,分析了全球2018年HCC、ICC和其他组织学亚型肝癌的分布。总体来看,2018年全球HCC与ICC的发病占比分别为80.0%与14.9%,ASIRW分别为7.3/10万与1.4/10万。在男性中,两者发病占比分别为83.9%

表 1 2022 年全球各大洲分性别肝癌发病情况

地区	性别	发病率 (/10万)	发病世标率 (/10万)
非洲	男	6.5	11.1
	女	4.0	6.2
	IRR 值	1.6	1.8
拉丁美洲和加勒比	男	7.0	5.9
	女	5.9	4.1
	IRR 值	1.2	1.4
北美洲	男	18.6	10.0
	女	7.5	3.6
	IRR 值	2.5	2.8
亚洲	男	18.4	15.0
	女	7.5	5.3
	IRR 值	2.5	2.8
欧洲	男	16.1	7.9
	女	7.9	2.8
	IRR 值	2.0	2.8
大洋洲	男	15.5	11.2
	女	6.4	4.0
	IRR 值	2.4	2.8
全球	男	15.1	12.7
	女	6.8	4.8
	IRR 值	2.2	2.6

注:IRR:发病率比

与 11.4%, ASIRW 分别为 11.6/10 万与 1.6/10 万;在女性中,两者发病占比分别为 70.4% 与 23.5%, ASIRW 分别为 3.4/10 万与 1.2/10 万。分地区来看,在全球各大洲 HCC 也均较 ICC 更为常见。HCC 在肝癌中发病占比依次是北非地区(93.3%)、东亚地区(85.0%)和撒哈拉以南非洲地区(81.7%),而 ICC 占比依次是北欧地区(39.9%)、中美洲和加勒比地区(30.4%)以及大洋洲地区(26.8%)。

(5) 时间趋势:1990–2019 年全球肝癌整体的 ASIRW 呈显著下降趋势,平均年变化百分比(AAPC)为-1.9%,肝癌整体死亡世标率(ASMRW)也呈现下降趋势(AAPC=-2.2%)。GBD2019 纳入分析的 21 个地区中,澳大拉西亚地区的肝癌 ASIRW 增加最多(AAPC=3.1%),其次是北美洲高收入地区(AAPC=3.0%)和中亚地区(AAPC=2.8%);东亚地区肝癌 ASIRW 下降最明显(AAPC=-4.6%),其次是加勒比地区(AAPC=-2.1%)和安第斯拉丁美洲地区(AAPC=-2.0%)。不同地区肝癌 ASMRW 的变化趋势也有很大差异,中亚地区增加最多(AAPC=2.9%),其次是澳大拉西亚地区(AAPC=2.9%)和北美高收入地区(AAPC=2.7%);同样是东亚地区下降最明显(AAPC=-5.0%),其次是加勒比地区(AAPC=-2.2%)和安第斯拉丁美洲

地区(AAPC=-1.9%)^[7]。

以上数据表明,全球各地区的肝癌流行变化趋势主要分为 2 种模式。一是发病率和死亡率均降低的东亚、加勒比、安第斯拉丁美洲、大洋洲、东欧等地区。二是发病率和死亡率均升高的澳大拉西亚、中亚、北美高收入地区、东南亚、中欧、西欧以及拉丁美洲南部等地区。发病率和死亡率均无明显变化或出现一升一降的地区较少见。探讨肝癌发病率和死亡率的变化模式,为评估目前对肝癌病因的认识和防控策略的效果提供了非常有价值的信息。这 2 种模式代表了肝癌在全球各地人群中的发生发展、预防和控制的不同阶段。

澳大拉西亚、欧洲和北美等非肝癌高发地区发病率的上升可能与近年来肥胖和代谢性疾病(如糖尿病)患病率的上升,以及来自肝癌高发国家的移民逐年增多有关^[2,14-16]。而东亚地区作为全球肝癌高发地区,其发病率下降可能主要是危险因素控制的结果^[7]。与此同时,持续有效的筛查并提供规范的诊疗技术,可能使死亡率保持稳定或下降,体现为第 1 种模式。如危险因素未有效控制,在发病率持续上升过程中,如果缺乏有效的筛查和规范的诊疗技术,死亡率也会上升,这可能是上述第 2 种模式中各地区所处的阶段。

(6) 生存差异:全球生存率 CONCORD 项目显示,目前全球肝癌的预后较差,61 个可提供肝癌随访数据国家中,2010–2014 年的 5 年净生存率仅为 5%~30%。其中肝癌 5 年净生存率最高的是日本(30%);5 年净生存率在 20%~29% 之间的国家仅包括韩国、新加坡、比利时和意大利;在 10%~19% 之间的有 32 个国家,包括加拿大、美国、阿根廷、巴西、中国、以色列、爱尔兰、冰岛、英国、澳大利亚和新西兰等;5 年净生存率<10% 的国家有丹麦、斯洛文尼亚、泰国、捷克、俄罗斯和爱沙尼亚^[17]。

2000–2014 年全球肝癌整体的 5 年生存率有所提高,其中美洲北部地区、亚洲地区、欧洲地区和大洋洲地区的肝癌净生存率显著上升。但从不同国家角度分析,1995–1999 年及 2000–2014 年的 20 年仅少数国家的肝癌预后有所改善。中国、韩国、挪威、葡萄牙和瑞典的肝癌 5 年净生存率提高最多,增加幅度均>10%;加拿大、美国、日本、澳大利亚、新西兰、丹麦、爱尔兰、英国的增加幅度仅在 5%~10% 之间^[17-18]。

肝癌的预后和诊断时的分期密切相关。全球范围内可提供肝癌分期资料的生存数据有限。根

据美国 SEER 数据显示,2010–2016 年诊断的肝癌患者中,早期肝癌约占 44%,晚期约占 18%;早期肝癌的 5 年相对生存率可以达到 34%,而晚期仅为 3%^[19]。全球 HCC BRIDGE 研究显示,2005–2012 年北美地区、欧洲地区、韩国和中国新诊断的 HCC 病例中,巴塞罗那临床分期(0、A、B、C、D 期)为 C 期(晚期)的占比最高,分别为 42%、51%、53% 和 55%,导致研究人群初次治疗后的整体预后不佳,中位生存期分别只有 33、24、31 和 23 个月^[20]。因此,肝癌预后的改善与肝癌的早发现、早诊断和及时治疗水平密切相关,应加强肝癌高危人群的识别,并在此基础上定期开展肝癌的规范筛查与监测是不断提升肝癌生存率的关键。

2. 肝癌控制的挑战与思考:作为全球常见且致死性较强的恶性肿瘤之一,肝癌过去几十年在预防、筛查和治疗方面取得了进展,传统高发国家的发病率和死亡率有所下降。但随着很多国家和地区的超重、肥胖和糖尿病患病率的增加,全球肝癌疾病负担的下降趋势有可能被减缓甚至逆转。而且随着人口增长和老龄化加剧,肝癌发病和死亡的病例数绝对值将持续上升。预计 2020–2040 年全球肝癌的发病、死亡病例数均增加 55.0% 以上^[21]。因此,肝癌在未来很长一段时间内仍是需要全球重点关注的公共卫生问题之一。

(1) 肝癌的防控措施有效:研究发现,肝癌的危险因素比较明确,主要包括感染(HBV、HCV、流行地区的肝吸虫)、行为因素(饮酒、吸烟)、代谢因素(超重/肥胖)和黄曲霉毒素等。目前的防治实践证明,针对肝癌主要危险因素的各种防控措施是切实有效的。其中,控制肝癌主要危险因素流行水平的一级预防措施取得明显效果。1990–2019 年全球由 HBV、HCV、饮酒、非酒精性脂肪性肝炎以及其他原因引起的肝癌发病率平均每年下降 3.1%、1.0%、0.4%、0.5% 和 2.4%^[7]。与此同时,通过腹部 B 超联合血清甲胎蛋白水平测定的早期筛查方法,定期对肝癌高危人群进行筛查可以早期发现肝癌并明显改善预后^[22–23]。

由于全球各国肝癌危险因素的流行特征差异以及经济发展水平不同,各国采取的肝癌防治措施有所差别。例如,未采取有效防治措施的撒哈拉以南非洲地区,其肝癌发病率和死亡率在 1990–2019 年未见明显下降趋势;而东亚和亚太等高发地区,得益于持续实施的综合防控策略,其肝癌发病率和死亡率均明显降低^[24]。采取有效措施产生

的效益为处于肝癌防治困境的国家和地区提供了借鉴,可从提高新生儿乙型肝炎(乙肝)疫苗接种率、监测人群肝炎病毒流行水平、积极治疗慢性肝炎患者、逐步推广高危人群早期肝癌筛查技术等方面入手,逐步建立和完善覆盖全人群的肝癌防控体系。

(2) 因时因地制宜制定和调整防控策略:肝癌的危险因素及其发病、死亡变化趋势因国家和地区而异,不同国家和地区应根据肝癌流行特征、本地经济发展水平和医疗卫生资源现状,针对主要的可干预危险因素,因时因地制宜制定和调整肝癌防控策略。例如在撒哈拉以南非洲地区,推广新生儿乙肝疫苗接种、加强慢性肝炎患者的筛查和治疗,以及减少黄曲霉毒素暴露等是降低其肝癌疾病负担的重点措施。而在开始推广新生儿乙肝疫苗接种较早的东亚和亚太地区,年轻人群的肝癌发病率和死亡率已明显降低,而中老年人群的肝癌疾病负担仍处于较高水平,应在这些地区加强对中老年 HBV 和 HCV 慢性感染高危人群的监测,及时提供有效的抗病毒治疗,并改进早期肝癌的筛查技术,提高发现癌前病变和早期癌的灵敏度和特异度,最大程度降低死亡率,提高生存率。

(3) 肝癌防控、监测先行:过去的几十年,全球的肝癌流行特征已有所改变,尽管 HBV 和 HCV 的慢性感染仍是肝癌的重要危险因素,但随着过量饮酒和代谢性危险因素(MS、肥胖、2 型糖尿病和非酒精性脂肪性肝病)流行率逐年增加,可能会成为后期全球肝癌的重要病因^[25]。长期持续开展肝癌及其危险因素监测,是各国合理调配有限资源、科学制定肝癌防控优先策略的先决条件。目前肝癌研究使用最多的 GBD 和 GLOBOCAN 数据库,均是在部分国家的高质量肿瘤登记数据的基础上,通过外推、调查和死因推断等方法,运用模型估计获得的全球数据,研究结果难免与未建立高质量肿瘤登记制度国家的实际情况有所偏差^[24]。而且在已开展相关监测的国家,目前收集数据的广度和深度不足,有关肝癌病理类型、疾病分期及危险因素的信息不全。以上因素均极大影响了肝癌流行特征及其变化趋势信息的及时掌握,不利于肝癌防控策略的出台和调整。因此,建立和完善肿瘤登记及相关危险因素监测体系,是各个国家和地区探索当地肝癌主要危险因素,确定肝癌高发地区及高危人群,制定肝癌防控策略的重要前提。

总之,基于已有的防治研究和人群实践,一、

二、三级预防并重是肝癌防控策略的方向。应积极借鉴和推广肝癌防控效果显著国家的经验,从控制肝癌相关危险因素、改进肝癌早诊早治技术、及时提供有效的慢性肝炎治疗、建立完善的监测系统等方面,制定综合的、符合各国国情的干预措施,从而实现“逐步降低全球肝癌疾病负担”的目标。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 缪伟刚:采集/分析/解释数据、论文撰写;周金意:论文修改、行政/技术/材料支持;韩仁强:分析/解释数据、论文修改

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834. Epub ahead of print.
- [2] Runggay H, Ferlay J, de Martel C, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 161: 108-118. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.11.023.
- [3] Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 335-349. e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.068.
- [4] WHO. Cancer today[EB/OL]. [2024-04-14]. <https://gco.iarc.fr/today/>.
- [5] Lin LF, Yan L, Liu YL, et al. The burden and trends of primary liver cancer caused by specific etiologies from 1990 to 2017 at the global, regional, national, age, and sex level results from the global burden of disease study 2017[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(5):563-582. DOI:10.1159/000508568.
- [6] Liu ZQ, Jiang YF, Yuan HB, et al. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: results from the global burden of disease study 2016 and implications for liver cancer prevention[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4):674-683. DOI:10.1016/j.jhep.2018.12.001.
- [7] Cao GY, Liu J, Liu M. Global, regional, and national trends in incidence and mortality of primary liver cancer and its underlying etiologies from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019[J]. *J Epidemiol Glob Health*, 2023, 13(2): 344-360. DOI: 10.1007/s44197-023-00109-0.
- [8] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD results[EB/OL]. [2023-10-10]. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
- [9] Zheng B, Zhu YJ, Wang HY, et al. Gender disparity in hepatocellular carcinoma (HCC): multiple underlying mechanisms[J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60(6): 575-584. DOI:10.1007/s11427-016-9043-9.
- [10] Manthey J, Shield KD, Rylett M, et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study[J]. *Lancet*, 2019, 393(10190): 2493-2502. DOI:10.1016/s0140-6736(18)32744-2.
- [11] Petrick JL, Yang BY, Altekruse SF, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based study in SEER-medicare [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186643. DOI: 10.1371/journal.pone.0186643.
- [12] Welzel TM, Mellemejaer L, Gloria G, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(3):638-641. DOI:10.1002/ijc.22283.
- [13] Donato F, Gelatti U, Tagger A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy[J]. *Cancer Causes Control*, 2001, 12(10): 959-964. DOI:10.1023/a:1013747228572.
- [14] Yu XQ, Feletto E, Smith MA, et al. Cancer incidence in migrants in Australia: patterns of three infection-related cancers[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2022, 31(7):1394-1401. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-21-1349.
- [15] Mcdermott S, Desmeules M, Lewis R, et al. Cancer incidence among Canadian immigrants, 1980-1998: results from a national cohort study[J]. *J Immigr Minor Health*, 2011, 13(1): 15-26. DOI: 10.1007/s10903-010-9347-3.
- [16] Arnold M, Razum O, Coebergh JW. Cancer risk diversity in non-western migrants to Europe: an overview of the literature[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(14):2647-2659. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.050.
- [17] 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 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [18] Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) [J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)62038-9.
- [19] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7-33. DOI:10.3322/caac.21654.
- [20] Park JW, Chen MS, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study[J]. *Liver Int*, 2015, 35(9): 2155-2166. DOI:10.1111/liv.12818.
- [21] Runggay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1598-1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021.
- [22] Su F, Weiss NS, Beste LA, et al. Screening is associated with a lower risk of hepatocellular carcinoma-related mortality in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(4): 850-859. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.023.
- [23] Ungtrakul T, Mahidol C, Chun-On P, et al. Hepatocellular carcinoma screening and surveillance in 2 293 chronic hepatitis B patients in an endemic area[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(34): 7806-7812. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7806.
- [24] Konyn P, Ahmed A, Kim D. The current trends in the health burden of primary liver cancer across the globe[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2): 358-362. DOI: 10.3350/cmh.2023.0092.
- [25] McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 73 Suppl 1:4-13. DOI:10.1002/hep.31288.