

常见肝癌预后预测模型的分析与比较

周冬冬 刘晓利 姜婷婷 于浩 江宇泳 综述 杨志云 审校

摘要 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占我国癌症死亡原因的第三位,同时也是世界上主要的健康问题之一。尽管 HCC 的早期诊断及治疗已经取得了明显的进展,但是在大多数国家的死亡率仍非常高。HCC 患者的预后除了依赖于肿瘤特征,更依赖于病因、肝脏功能及个体差异。尽管世界各地提出了多个肝癌的预后预测模型,但是各个模型在肝癌预后判断方面的价值尚无统一结论。因此,对比及分析这些预后模型对肝癌预后判断及治疗指导的价值至关重要。本综述的目的是分析比较当前较为常见的 8 种预后预测模型(Okuda、TNM8、BCLC、JIS、CUPI、CLIP、GRETCH、CIS)的优缺点,为今后的临床及科学研究提供新思路。

关键词 原发性肝癌 预后 模型

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.24.149

Analysis and comparison of common prognostic prediction models for liver cancer

Dongdong Zhou, Xiaoli Liu, Tingting Jiang, Hao Yu, Yuyong Jiang, Zhiyun Yang

Correspondence to: Zhiyun Yang; E-mail: yangzhiyun66@163.com

Center for Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Abstract Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third leading cause of cancer-related death in China and one of the major health problems worldwide. Although significant progress has been made in the early detection and treatment of cancer, the mortality rate remains high in most countries. The prognosis of HCC patients depends not only on tumor characteristics but also on individual differences related to etiology, liver function, and patient characteristics. Although several prognostic models for liver cancer have been proposed worldwide, these models have shown varying abilities in terms of determining the prognosis of liver cancer. Therefore, it is important to compare and analyze the abilities of these prognostic models in terms of liver cancer prognosis and treatment guidance. The purpose of this review was to analyze and compare the advantages and disadvantages of eight common prognostic models (Okuda, TNM8, BCLC, JIS, CUPI, CLIP, GRETCH, and CIS) to provide new ideas for future clinical and scientific research.

Keywords: hepatocellular carcinoma (HCC), prognosis, model

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第六大常见癌症,占有癌症病例的 7% 左右^[1]。根据 2015 年中国癌症统计数据显示, HCC 高居我国癌症死亡原因的第三位^[2]。尽管在早期检查及治疗方面已经取得了明显的进步,但是最新统计表明,全球肝癌死亡率为 8.2%, 远高于肝癌的发生率 4.7%^[3], 提示肝癌的预后较差。HCC 患者的治疗及预后除了依赖于患者自身的肿瘤负荷之外,更依赖患者的病因、肝脏功能储备情况及患者自身存在的个体差异。目前世界各地提出多个肝癌预后的预测模型,但是各个模型在肝癌预后判断方面的价值尚无统一结论,仅 BCLC 分期系统明确提出各个分期的治疗方案。因此,分析这些预后模型对肝癌预后判断及治疗指导的价值至关重要。本综述的目的是分析比较当前较为常见的 8 种预后预测模型(Okuda、TNM8、BCLC、JIS、CUPI、CLIP、GRETCH、CIS)的优缺点,为今后的

临床及科学研究提供新思路。

1 当前模型的基本情况

临床较为常用的预后预测模型主要有以下 8 种,首先简述模型的构建及当前文献报道模型的验证结果。

1.1 Okuda 系统

Okuda 系统于 1984 年提出^[4],是第一个将肿瘤因素与肝脏功能储备相结合的系统。该系统基于在日本机构治疗的 600 例 HCC 患者的回顾性队列,根据腹水、肿瘤大小、血清白蛋白和血清胆红素,分为 I、II、III 期。随后该团队在 850 例 HCC 患者中验证了 Okuda 系统^[5]。Baek 等^[6]前瞻性纳入 201 例应用索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者,认为 Okuda 系统可以更好地预测治疗失败或死亡的风险,对采用索拉非尼治疗的晚期 HCC 患者的分层是有益的。但是有研究认为该分期系统的预测效果较差。Huang 等^[7]回顾性纳入 1991 年至 1995 年台湾地区 4 个中心 599 例 HCC

肝切除患者,发现Okuda评分为Ⅰ期和Ⅱ期患者的中位生存期分别为50.5个月和27.6个月($P=0.19$),认为Okuda无法预测这些患者的预后。

1.2 TNM分期

TNM分期系统是由美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)制定的,自1977年第1版出版以来每6~8年更新一次,2018年TNM第8版分期系统开始被广泛应用^[8],TNM8分期系统将旧版的T1期分成T1a期和T1b期,T1a期指单发肿瘤直径 ≤ 2 cm,T1b期指单发肿瘤直径 > 2 cm且无血管侵犯;T2期包括单发肿瘤直径 > 2 cm且伴有血管侵犯,或多个肿瘤,最大直径不超过5 cm;T3期与旧版的T3a期相同;将旧版的T3b期(即肿瘤侵犯门静脉或肝静脉主要分支)与旧版的T4期合并成新版的T4期;同时增加了肿瘤的组织学分级,对肿瘤的影响学和病理学描述都有了明确的规定,又将评价肝功能的指标和甲胎蛋白(AFP)作为肝癌的预后指标。Kamarajah等^[9]回顾性纳入1998年至2013年8 918例HCC患者,发现TNM第8版的C指数为0.60,高于旧版的0.59;同时发现有血管侵犯的 > 2 cm单发肿瘤的生存率优于 < 5 cm多发性肿瘤(中位生存期未达到*vs.* 57个月, $P<0.000 1$)。对于 ≤ 5 cm的多发性肿瘤,有血管侵犯的患者比无血管侵犯的患者生存率更差(中位生存期42个月*vs.* 50个月, $P<0.001$)。Huang等^[10]回顾性纳入2009年1月至2013年3月接受肝切除的509例AFP阴性HCC患者,发现预测总生存率上TNM第8版的C指数为0.632,优于BCLC分期的0.553及JIS评分的0.557;同时在预测无复发生存率方面,TNM8的C指数为0.608,优于BCLC分期的0.554及JIS评分的0.551。然而有研究表明TMN第8版分期系统的预测能力小于TNM7分期系统,Park等^[11]回顾性纳入2008年1月至2012年12月行肝癌切除的1 008例患者,发现预测2年无复发生存率方面TNM第8版的AUC为0.690低于TNM第7版的0.693;同样,预测2年总生存率方面,TNM第8版的AUC为0.765,低于TNM第8版的0.770。

1.3 BCLC分期

巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期系统于1999年提出^[12],该系统由患者行为状态、肿瘤状态、肝功能状态、Okuda分期组成。临床分期分成早期、中期、晚期和终末期4类,早期又分成4个亚组;2003年增加了极早期;2008年不再将Okuda分期作为分期标准,并且明确了索拉非尼是进展期(C期)的一线治疗方案;目前BCLC分期系统被美国肝病研究协会、美国胃肠病学协会、欧洲肝病研究协会和欧洲癌症研究

与治疗组织认可为HCC管理的标准体系。但是,Tannus等^[13]回顾性纳入2000年至2012年的247例HCC患者,发现BCLC分期系统的生存预测能力低于其他评价系统。Chen等^[14]回顾性纳入2008年9月至2010年6月220例保守治疗的乙型肝炎病毒(HBV)相关的HCC患者,发现BCLC分期系统预测3个月及6个月生存率方面AUC值明显低于其他经典模型。

1.4 JIS评分

日本综合分期评分(JIS评分)是Kudo等^[15]在2003年提出的,该系统来源于日本的两家机构接受治疗的722例HCC患者,该系统将Child-Pugh分级与TNM分级相结合,根据综合得分将患者分为6组。该研究小组于2004年回顾性纳入5个机构的4 525例HCC患者,对JIS评分进行了外部验证^[16],发现JIS评分可用于正确识别早期、中期和晚期HCC的患者亚群。Chung等^[17]回顾性纳入1999年1月至2001年12月入院的290例HCC患者,发现JIS评分为早期诊断并接受根治性治疗的日本HCC患者提供了最佳的预后分层。Zhang等^[18]回顾性纳入2004年1月1日至2007年12月31日期间接受非手术治疗的196例HCC患者,发现JIS对预测生存结果没有帮助。

1.5 CUPI评分

中国大学预后指数(CUPI)是2002年由一个香港小组提出的^[19],该小组前瞻性纳入926例HCC患者,通过分析TNM分期和患者症状、血清胆红素、腹水、血清ALP、血清AFP等因素,将患者分为低、中、高风险3组。2011年该小组通过纳入595例HBV感染为主的HCC患者对CUPI系统进行了外部验证^[20]。Li等^[21]回顾性纳入2008年11月至2010年4月208例晚期不能接受局部治疗HCC患者,发现CUPI是预测总生存率和3个月生存率的首选评分系统,应该作为晚期HCC患者临床试验的纳入标准。Kang等^[22]回顾性纳入142例在HBV流行地区被诊断为HCC的患者,认为CUPI是预测HCC预后最有力的分期系统。Zhang等^[18]回顾性纳入2004年1月1日至2007年12月31日期间接受非手术治疗的196例HCC患者,认为在乙型肝炎为主要病因的HCC患者中CUPI是预测不可切除性HCC患者生存的最合适的分期系统。

1.6 CLIP评分

CLIP评分是意大利团队在1998年通过回顾性纳入435名HCC患者的研究提出的^[23],该模型合并了4个变量(Child-Pugh分级、肿瘤形态、血清AFP水平和门静脉血栓形成),并对每个协变量进行线性评分(0/1/2),共分为7组。2000年该小组前瞻性纳入196例HCC患者,对CLIP评分进行了外部验证,证实了CLIP评分比Okuda评分具有更强的生存预测能

力^[24]。Levy等^[25]回顾性纳入1994年10月至1998年12月257例HCC患者,发现CLIP 0期比Okuda 1期能更准确地定义预后良好的HCC患者。Noda等^[26]回顾性纳入42例HCC患者(肿瘤直径>10 cm),发现CLIP评分<2的患者比CLIP评分>2的患者预后较好,认为CLIP评分系统是对大肝癌患者(肿瘤直径>10 cm)进行分级和预测术后预后的最佳方法。Veeravich等^[27]回顾性研究900例HCC患者,认为CLIP评分预测死亡率和复发率更准确。Chen等^[14]回顾性纳入2008年9月至2010年6月220例经保守治疗的HBV相关的HCC患者,发现CLIP预测3个月及6个月生存期方面明显优于其他预测模型。但是有研究表明CLIP评分的预测效能较差,Cillo等^[28]回顾性纳入1990年至1999年187例行手术或消融的HCC患者,发现CLIP与患者死亡率没有很好的相关性。Samawi等^[29]回顾性纳入2008年1月1日至2015年6月30日两个癌症中心的681例应用索拉非尼治疗的HCC在患者,发现CLIP不足以预测索拉非尼治疗的HCC患者的生存期。

1.7 GRETCH系统

GRETCH系统于1999年提出^[30],由欧洲24个医学中心前瞻性纳入761名HCC患者,系统含有KPS评分、血清胆红素、血清ALP、血清AFP和门静脉栓塞5个因素,将患者分为3个风险组。Giannini等^[31]回顾性纳入了81例HCV合并肝硬化的HCC患者,结果显示无论1年生存率还是3年生存率,GRETCH系统的不同风险组之间均有显著差异。但是有文献报道GRETCH系统不能预测HCC患者的预后,Cammà等^[32]回顾性纳入406例合并肝硬化的HCC患者,认为GRETCH系统对HCC患者预后的预测能力较差。

1.8 CIS系统

中国综合得分(CIS)2010年提出^[33],通过回顾性纳入1999年至2003年220例非根治性治疗的HCC患者,使用Cox风险比例回归确定了三个预后因素(TNM分期、血清AFP和Child-Pugh分级),根据三个协变量的得分总和,将患者分为6组。Shao等^[34]回顾性纳入157例HCC患者,发现CIS评分为2的患者的生存率高于CIS评分为1的患者,CIS评分系统可以预测患者的生存期。但是有研究表明CIS系统不能预测患者的预后,Zhang等^[18]回顾性纳入2004年1月1日至2007年12月31日期间接受非手术治疗的196例HCC患者,认为CIS在该特定队列患者中不能很好地预测生存率。

2 模型的最佳应用人群及局限性

根据对各个模型的分析,不难发现早期模型的建立并没有遵循严谨的方法学进行评价,但是随着模型的实践应用,后续得到了不同的验证,使得这一类模型成为常见的经典预后预测模型。近年来,大多数新建模型的适用人群较为局限,未被广泛验证,所以本研究未纳入这部分文献(表1,表2)。

表1 各个分期系统纳入的因素

模型	Okuda	TNM8	BCLC	JIS	CUPI	CLIP	GRETCH	CIS
肿瘤数量大小	√	√	√	√	√	√		√
组织学分级		√						
肿瘤转移		√	√	√	√			√
门脉血栓		√	√			√	√	
甲胎蛋白		√			√	√	√	√
肝功能	√	√	√	√	√	√		√
体力评分			√				√	
治疗建议			√					

表2 各个模型最佳适用人群及主要局限性

分期系统	最佳适用人群	主要局限性
Okuda	晚期HCC患者的预后	没有量化肿瘤的大小;无血管侵犯及肿瘤转移评估
TNM第8版	早期HCC患者术后预后	没有对患者体力进行评估;无大量样本验证
BCLC	非手术治疗的HCC患者长期预后	对各个时期的治疗选择存在争议
JIS	早期HCC患者术后预后	所纳入的人群多为亚洲人
CUPI	HBV相关HCC患者的非手术治疗预后	无HCV感染占主导地位或有酗酒史的西方人群验证
CLIP	适用于大肝癌患者(直径>10 cm)的术后预后	没有量化肿瘤的大小;没有纳入转氨酶等反应肝脏炎症指标
GRETCH	HCV相关的HCC患者的预后	没有纳入肿瘤相关特征
CIS	非手术HCC患者的预后	无HCV感染占主导地位或有酗酒史的西方人群验证;没有考虑门脉血栓及转氨酶等因素

Okuda系统适用于预测晚期HCC患者的生存,Okuda评分为Ⅰ及Ⅱ期的患者预后无明显差异;同时该模型的主要问题为肿瘤扩展的界定,考虑到影像技术的发展,原有“≤或>肝脏的50%”的表述过于粗

糙;此外,该系统不包括血管侵犯程度或肝外转移程度等影响患者预后的变量。

TNM第8版分期系统主要应用于早期HCC患者术后预测;TNM第8版加入了肿瘤的组织学分级,对

肿瘤的影像学和病理学描述都有了明确的规定,又将评价肝功能的指标和AFP作为肝癌的预后指标,但是仍需多中心大样本验证。

BCLC分期系统可以作为保守治疗及手术切除治疗患者的生存预测模型,主要用来预测非手术患者的长期预后,其短期预后预测效果不如其他经典模型;同时该系统的主要缺点是对各个时期的治疗选择存在争议,如不建议伴有大血管侵犯的HCC患者进行手术治疗,但是有研究表明这部分患者术后总体生存期良好^[35];不建议门脉高压(CSPH)患者手术治疗,但是有报道这部分患者手术后的短期与长期预后良好^[36]。

JIS评分更适用于早期接受手术的患者生存预测,对非手术患者的预测效果较差。该模型没有考虑HCC患者特异的指标AFP,同时所纳入的人群多为亚洲人,仍需要大样本多中心验证其准确性。

CUPI模型主要用来预测未经手术治疗的HBV相关的HCC患者的预后,对手术切除患者的预后预测少有报道,同时没有丙型肝炎病毒(HCV)感染占主导地位或有酗酒史的西方人群验证。

CLIP模型主要用于预测经手术患者的生存期及复发率,尤其适用于大肝癌患者(肿瘤直径>10 cm)的术后预测,但是对非手术患者的预测效果较差。该模型的主要局限性在于对肿瘤形态的评估,没有量化的肿瘤大小。

GRETCH系统主要用来预测HCV相关的HCC患者的预后,对其他病因引起的HCC患者预测的报道较少。该系统的主要问题是未纳入肿瘤学特征(大小及数量),同时门静脉血栓检查是通过超声确定,与其他影像学方法相比,其准确性存在问题。

CIS评分主要应用于非手术HCC患者的预后预测,对经手术患者的预测较少报道。同时该系统的人群主要为中国人,对以HCV及酒精为主要致病因素的西方人群的预测有待于验证。该系统的主要缺点是没有考虑门脉血栓等因素,同时作为2010年提出的评分系统,相关文献报道较少,仍需多中心大样本验证。

但是,这些模型均没有考虑到肿瘤的位置或其邻近的主要血管,这些因素均影响治疗的选择和肿瘤的进展。同时这些模型均没有考虑患者的病因(HBV感染、HCV感染、酒精和脂肪肝)。多项研究表明,HCV感染导致的HCC患者或酒精性肝病导致的HCC患者的预后比HBV感染的HCC患者预后差^[37-38],这是因为HBV感染的HCC患者通常比HCV感染或酒精性肝病患者具有更好的肝脏功能储备^[39]。

3 展望

近些年经典模型常被用来与新建模型作比较,无一例外所有经典模型都是失败的一方,不可否认的是经典模型有不足之处,但是那些在对比中胜出的模型并没有受到人们的认可。主要问题为数据的偏倚及建模的不严谨导致了模型的局限性。那么如何建立一个适合HCC患者的预后预测模型呢?首先是研究对象:纳入模型的数据最好是随机对照试验、注册数据或前瞻性队列研究、病例队列研究,尽量保证纳入与排除标准或研究对象的招募策略,使纳入对象可以代表预期的目标人群。其次是预测因子的分析:保证预测因子的定义和评估对所有研究对象一致;同时要明确该模型纳入的所有预测因子有统计学意义。再次是统计分析方法:病例数应该大于候选因子的20倍,这样才能保证足够的样本量;同时尽量保证数据的完整性,尽量不要删减病例数,可以进行多重插补。这样能最大限度地降低数据的偏倚,从而使模型更具可行性。最后是模型的验证:最好进行内部验证及外部验证,外部验证最好为多中心。同时应该对建立的模型进行自我评价,可以利用荷兰Wolff等^[40]学者开发的针对个体的预后或诊断多因素预测模型研究的偏倚风险评价工具(prediction model risk of bias assessment tool, PROBAST)进行评价。

总之,由于HCC的异质性,构建适合于针对所有阶段HCC患者的细化的分期预后预测模型较为困难。构建模型时,明确其所针对的HCC患者群体也很重要。除了预测以外,指导治疗也应该是预后预测模型构建的重要研究方向及最终目的。参与治疗HCC患者的临床医生应该慎重使用当前的预测模型,了解它们的特点和局限性,可以应用上述方法构建一个适用于HCC患者的预后预测模型,从而优化HCC患者的管理。

参考文献

- [1] Tsochatzis E, Meyer T, O'Beirne J, et al. Transarterial chemoembolisation is not superior to embolisation alone: The recent European Association for the Study of the Liver (EASL)-European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) guidelines[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(6):1509-1510.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [4] Okuda K, Obata H, Nakajima Y, et al. Prognosis of primary hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 1984, 4(1 Suppl):3S-6S.
- [5] Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma and progno-

- sis in relation to treatment. Study of 850 patients[J]. *Cancer*, 1985, 56(4):918-928.
- [6] Baek, Kyung, Kee, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: A retrospective comparison with previously known prognostic models[J]. *Oncology*, 2011, 80(3-4):167-174.
- [7] Huang YH, Chen CH, Chang TT, et al. Evaluation of predictive value of CLIP, Okuda, TNM and JIS staging systems for hepatocellular carcinoma patients undergoing surgery[J]. *J Gastroen Hepatol*, 2010, 20(5):765-771.
- [8] Amin MB, Greene L, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2):93-99.
- [9] Kamarajah SK, Frankel TL, Sonnenday C, et al. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(4):644-650.
- [10] Huang J, Liu FC, Li L, et al. Nomograms to predict the long-time prognosis in patients with alpha-fetoprotein negative hepatocellular carcinoma following radical resection[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(8):2791-2802.
- [11] Park S, Choi S, Cho YA, et al. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for hepatocellular carcinoma in 1,008 patients with curative resection[J]. *Cancer Res Treat*, 2020, 52(4):1145-1152.
- [12] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification[J]. *Semin Liver Dis*, 1999, 19(3):329-338.
- [13] Tannus RK, Almeida-Carvalho SR, Loureiro-Matos CA, et al. Evaluation of survival of patients with hepatocellular carcinoma: A comparative analysis of prognostic systems[J]. *Plos One*, 2018, 13(4):e0194922.
- [14] Chen Z, Hong Y, Lin J, et al. Validation and ranking of seven staging systems of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1):705-714.
- [15] Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score)[J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(3):207-215.
- [16] Kudo M, Chung H, Haji S, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: The JIS score compared with the CLIP score[J]. *Hepatology*, 2004, 40(6):1396-1405.
- [17] Chung H, Kudo M, Takahashi S, et al. Comparison of three current staging systems for hepatocellular carcinoma: Japan integrated staging score, new Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification, and Tokyo score[J]. *J Gastroen Hepatol*, 2008, 23(3):445-452.
- [18] Zhang JF, Shu ZJ, Xie CY, et al. Prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma: Comparison of seven staging systems (TNM, Okuda, BCLC, CLIP, CUPI, JIS, CIS) in a Chinese cohort[J]. *Plos One*, 2014, 9(3):e88182.
- [19] Leung TT, Tang AY, Zee B, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: A study based on 926 patients[J]. *Cancer*, 2002, 94(6):1760-1769.
- [20] Chan SL, Mo FK, Johnson PJ, et al. Prospective validation of the Chinese University Prognostic Index and comparison with other staging systems for hepatocellular carcinoma in an Asian population[J]. *J Gastroen Hepatol*, 2011, 26(2):340-347.
- [21] Li X, Dong M, Lin Q, et al. Comparison of current staging systems for advanced hepatocellular carcinoma not amenable to locoregional therapy as inclusion criteria for clinical trials[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2013, 9(1):86-92.
- [22] Kang HY, Shin HD, Kim SB, et al. Prognosis predictability of hepatocellular carcinoma according to staging systems in hepatitis B virus-endemic area[J]. *Clin Res Hepatol Gas*, 2012, 36(4):357-364.
- [23] A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators[J]. *Hepatology*, 1998, 28(3):751-755.
- [24] Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators[J]. *Hepatology*, 2000, 31(4):840-845.
- [25] Levy I, Sherman M, Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto[J]. *Gut*, 2002, 50(6):881-885.
- [26] Noda T, Sasaki Y, Yamada T, et al. Usefulness of the CLIP scoring system for prediction of postoperative prognosis of patients with large hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009, 16(4):538-545.
- [27] Veeravich, Jaruvongvanich, Tomoki, et al. Is there an optimal staging system or liver reserve model that can predict outcome in hepatocellular carcinoma[J]? *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(4):750-761.
- [28] Cillo U, Bassanello M, Vitale A, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available[J]? *J Hepatol*, 2004, 40(1):124-131.
- [29] Samawi HH, Sim HW, Chan KK, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a comparison of five models in a large Canadian database[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(7):2816-2825.
- [30] Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire[J]. *J Hepatol*, 1999, 31(1):133-141.
- [31] Giannini E, Risso D, Botta F, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma in anti-HCV positive cirrhotic patients: a single-centre comparison amongst four different staging systems[J]. *J Intern Med*, 2004, 255(3):399-408.
- [32] Cammà C, Di Marco V, Cabibbo G, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a comparison of BCLC, CLIP and GRETC staging systems[J]. *Aliment Pharm Ther*, 2008, 28(1):62-75.
- [33] Zhang BH, Wang XH, Yue HY, et al. A new staging system is more discriminant than conventional staging systems for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin*, 2010, 136(6):821-827.
- [34] Shao YY, Lu LC, Lin ZZ, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma patients enrolled in clinical trials can be classified by current staging systems[J]. *Brit J Cancer*, 2012, 107(10):1672-1677.

- [35] Zhong JH, Rodríguez AC, Ke Y, et al. Hepatic Resection as a Safe and Effective Treatment for Hepatocellular Carcinoma Involving a Single Large Tumor, Multiple Tumors, or Macrovascular Invasion[J]. Medicine, 2015, 94(3):e396.
- [36] Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma[J]. Digest Liver Dis, 2016, 64(1):79-86.
- [37] Huang YH, Wu JC, Chen CH, et al. Comparison of recurrence after hepatic resection in patients with hepatitis B vs. hepatitis C-related small hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus endemic area [J]. Liver Int, 2005, 25(2):236-241.
- [38] Benzioni E, Lorenzin D, Favero A, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of factors associated with improved prognosis. The role of clinical, pathological and surgical related factors[J]. Tumori, 2007, 93(3):264-268.
- [39] Sherman, Morris. Staging for hepatocellular carcinoma: complex and confusing[J]. Gastroenterology, 2014, 146(7):1599-1602.
- [40] Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, et al. PROBAST: A tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies[J]. Ann Intern Med, 2019, 170(1):51-58.

(2020-09-21 收稿)

(编辑:郑莉 校对:孙悦)

作者简介



周冬冬 专业方向为中西医结合诊治肝癌临床与基础研究。

E-mail:379555064@qq.com

• 读者 • 作者 • 编者 •

致谢审稿专家

《中国肿瘤临床》秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨,以为读者提供高质量的学术内容为己任,邀请肿瘤学学科带头人及优秀学者作为审稿专家对每篇稿件进行把关与指导。在此,《中国肿瘤临床》编辑部全体人员对于承担2020年第47卷第24期文章审稿工作的专家致以诚挚感谢,其公平、客观、准确、详实的审稿意见使文章质量得到了有效提高。专家名单列示如下(按姓氏笔画顺序):

王晓东	主任医师	北京大学肿瘤医院
邓靖宇	教授	天津医科大学肿瘤医院
邢力刚	副主任医师	山东省肿瘤医院
杜 智	教授	天津市第三中心医院
李其云	教授	江西省肿瘤医院
李锦军	教授	上海肿瘤研究所
张建兵	副教授	上海交通大学附属第一人民医院
张春霆	副教授	浙江大学金华医院
陈 勇	副主任医师	重庆医科大学附属第一医院
陈 凌	主任医师	中国人民解放军总医院
赵 磊	主任医师	山东省肿瘤医院
贾 军	副教授	北京肿瘤医院
贾昌俊	副教授	中国医科大学附属盛京医院
董稚明	教授	河北医科大学第四医院
蔡英全	主任医师	陕西省肿瘤医院
薛波新	教授	苏州大学附属第二医院