

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-68-75

Проблема современных классификаций гепатоцеллюлярного рака. Аналитический обзор

Д. Л. Ротин¹, Е. А. Мороз²

1. ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» (ГБУЗ МКНЦ ДЗМ), Москва, Россия

2. ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» (РОНЦ им. Н. Н. Блохина), Москва, Россия

Для корреспонденции: danlerot@mail.ru

Резюме: Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) в подавляющем большинстве случаев развивается на фоне хронических заболеваний печени, чаще – вирусных гепатитов В и С, и часто диагностируется на поздних стадиях [1, 3]. Несмотря на некоторые успехи современной онкологии (некоторые пациенты «доживают» даже до метастазов ГЦР в головной мозг [1]), прогноз при ГЦР остается плохим. В целом прогноз зависит не только от биологических характеристик самой опухоли, но и от фонового заболевания печени, часто – на стадии цирроза. В отличие от другой злокачественной опухоли печени – холангиоцеллюлярной карциномы, для ГЦР нет универсальных прогностических классификаций [2]. Так, международная классификация TNM, используемая для большинства солидных опухолей, не может применяться в качестве «референсной» для ГЦР [4]. Для определения прогноза с последующей тактикой ведения в западных и азиатских странах в последние годы разработаны различные шкалы оценки и классификации ГЦР. Для создания таких систем чаще используют регрессионную модель на основании прогностических переменных изучаемой популяции. На сегодняшний день не существует универсальной и признанной всеми прогностической шкалы или классификации ГЦР. Почти все эти классификации включают в себя такие признаки, как: функция печени, характеристики опухоли, клинические проявления, сопутствующие заболевания, наличие цирроза [3].

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, классификации, прогноз

Обзор исторического развития шкал и классификаций при ГЦК

Первой прогностической шкалой для ГЦР была OKUDA, опубликованная в 80-е годы прошлого века. Она включала ряд связанных с опухолью и функцией печени признаков (> или < 50% инвазии паренхимы, наличие асцита, уровни альбумина и билирубина) [3, 4]. В рамках данной шкалы выделены 3 стадии (начальная (I), средняя (II) и запущенная (III)) с различным прогнозом в зависимости от числа позитивных признаков (0, 1–2, 3–4 соответственно). OKUDA валидизирована на группе 850 леченных пациентов [5]. Она не может применяться для оценки начальной стадии ГЦР: например, медиана выживаемости пациентов с первой стадией была 11,5 месяцев, независимо от лечения, против 25,6 месяцев для оперированных. Однако в 80-е годы OKUDA использовалась довольно широко.

В конце 90-х годов XX века на основе анализа данных 435 пациентов из 16 центров вышла шкала CLIP («Итальянская программа по раку печени») [6]. Эта классификация включала в себя больше параметров, связанных с опухолью: тромбоз воротной вены или уровень альфа-фетопротеина (АФП) в крови; учитывала функцию печени, используя шкалу Child-Pugh. Легкая в использовании (надо было сложить лишь значения четырех переменных), она хорошо коррелировала с выживаемостью. CLIP была валидизирована при проспективном исследовании пациентов с ГЦР [7, 8] и при изучении группы больных из Азии [9]. CLIP все еще сохраняет свою актуальность, однако ее жестко критикуют за отсутствие выбора лечения, недостаточную оценку мор-

фологии и распространенности опухоли и невозможность выделения промежуточных стадий. Вероятная причина недостатков CLIP – в валидации ее на группах пациентов с числом баллов между 0 и 2 [9, 10, 11].

В 1999 году «франкоговорящие» ученые создали шкалу GRETCH, во многом похожую на CLIP. Она, в отличие от CLIP, учитывала информацию о морфологии опухоли [12]. Мультивариантный анализ проведен на данных по 761 пациенту (в основном не леченных) из 24 центров. GRETCH выделяет 3 отдельные группы (А: 0, В: от 1 до 5 и С: от 6 до 11 баллов) с различным прогнозом (общая 1-летняя выживаемость: А – 72%, В – 34%, С – 7%). Главный недостаток GRETCH – отсутствие рекомендаций по тактике лечения.

Чуть позже была разработана и опубликована классификация BCLC [13]. Она построена в результате комбинации нескольких исследований. BCLC выделяет 4 различные стадии (А: (очень) ранняя, В: промежуточная, С: запущенная, D: терминальная) с различным прогнозом в зависимости от функции печени, распространенности опухоли и т. д. В противоположность предшествующим шкалам, стадии в BCLC определяются на основании числа узлов, их размеров, наличия сопутствующих заболеваний, величины давления в воротной вене. Валидизация стадий по BCLC показана для западной [14] и азиатской когорт [17]. BCLC имеет наибольшую прогностическую точность из всех описанных классификаций [13, 18]. BCLC обладает (единственная на сегодня!) статистически доказанной взаимосвязью с алгоритмом лечения. BCLC признана очень авторитетными международными организациями: Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL)

[17] и Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) [20]. Для западных стран она является «референтной» классификацией и широко используется в ежедневной практике и клинических испытаниях.

Тем не менее BCLC не признается в азиатском регионе, причина – различия в тактике лечения от Запада. Например, в странах Азии при запущенном ГЦР применяются наружная лучевая терапия, внутриартериальная и системная химиотерапия или трансартериальная хемосмобилизация (ТАХЭ), несмотря на то, что они не увеличивают выживаемость [21]. В азиатском регионе традиционно больше полагаются на личный опыт, мнения экспертов и консенсусы конференций. Отсутствие аргументов с позиций «доказательной медицины» послужило причиной предложения альтернативных шкал и классификаций.

«Японская шкала интегративного стадирования» (JIS) опубликована в 2003 году [20]. Она легка в подсчете баллов и связана со шкалой Child-Pugh. JIS сопряжена с японской TNM и базируется на трех важных параметрах: сосудистая инвазия +/-; множественность узлов +/-; диаметр узла: > или < 20 мм. Эта система разработана на данных от 13772 прооперированных пациентов. Согласно JIS выделено шесть групп с различным прогнозом. Предсказательная ценность данной шкалы превосходит CLIP, особенно после выхода т.н. «модифицированной – JIS» [21]. В модификации JIS признак «энцефалопатия» заменен на «клиренс индоцианина зеленого». Это связано с ранним скринингом ГЦР в Японии и приоритетом хирургического лечения. В 2008 году комбинация баллов по JIS с данными трех маркеров ГЦР в крови (AFP, AFP-L3 и дез-гамма-карбоксы протромбин) стала использоваться в качестве биомаркера [22]. Однако в западных странах, где ГЦР часто диагностируется на более запущенных и продвинутых стадиях, JIS и ее модификации не используются. К тому же в JIS нет никаких рекомендаций по тактике лечения, что также объясняет отсутствие ее применения для пациентов с ГЦР из западных стран.

В 2010 году, из-за отсутствия референтной классификации и противоречий результатов исследований, касающихся уже имеющихся классификаций, увидела свет Интегративная система подсчета «Тайпей» (The Taipei Integrated Scoring system) – TIS [23]. TIS представляет собой бальную систему подсчета, включающую следующие показатели:

1. Уровень AFP (< 400 vs > 400 нг/мл: 0 или 1 балл).
2. Оценку по Child-Pugh (A, B и C: 0, 1 и 2 балла соответственно).
3. Сумму объемов всех узлов опухоли (общий объем опухоли), рассчитанную по формуле: $(4/3) \times 3,14 \times (\text{радиус опухоли в см}^3)$. Возможны 4 различные группы: < 50 см³, 50–250 см³, 250–500 см³, > 500 см³ – 0, 1, 2 или 3 балла соответственно.

На материале из 2030 пациентов, преимущественно с вирусными гепатитами (B – 51%, C – 27%), получено шесть четко различающихся друг от друга прогностиче-

ских групп. Предиктивная способность TIS лучше, чем у JIS, и у BCLC, но уступает CLIP [36, 37, 46]. CLIP и TIS по-разному оценивают значение сосудистой инвазии. Эта шкала имеет неплохие перспективы, но нуждается в доработке, пока в ней отсутствует алгоритм по лечению и не проведена валидизация на пациентах из западных стран.

В 2011 году консенсус азиатских экспертов предложил адаптированную общую классификацию и рекомендации по лечению, преимущественно исходя из мнения экспертов. Так, при ГЦР с ограниченной сосудистой инвазией предлагается применять ТАХЭ, невзирая на недоказанную статистически эффективность [19].

Гонконгская классификация рака печени (HKLC) опубликована в 2014 году [24]. HKLC ближе других к системе BCLC и построена на данных от 3856 пациентов, преимущественно с вирусным гепатитом В, со стадией по Child-Pugh A (73%). Шкала HKLC выделяет пять основных групп и 9 подгрупп для дальнейшего определения прогноза [25]. Связанный с HKLC алгоритм тактики лечения широко использует хирургический метод, в том числе для запущенных стадий, увеличивая выживаемость [24, 25]. Прогностическое значение HKLC сопоставимо с BCLC для европейской когорты пациентов с ГЦР. Однако подгруппы IIa/IIb, IIIb/IVa, IVb/Vb имеют мало различимую выживаемость [25]. Это обстоятельство ограничивает использование данной классификации. В настоящее время продолжают исследования с дальнейшей оценкой HKLC.

В целом классификация BCLC в западных странах стала «референтной» и практически полностью вытеснила остальные прогностические классификации и шкалы. Тем не менее в последние годы в BCLC выявлены серьезные недостатки.

Стадия B – промежуточная стадия по BCLC, включает в себя множественные узлы при отсутствии сосудистой инвазии, но исключает одиночные крупные узлы ГЦР, которые по новой редакции BCLC отнесены к стадии A [26]. Стадия B (новая редакция BCLC) продолжает оставаться очень гетерогенной [27]. Например, диффузное поражение или просто четыре узла по 1 см в диаметре в одной доле отнесены к стадии B в новой BCLC. Для стадии B предложена лишь одна лечебная опция (ТАХЭ). Запущенные случаи ГЦР представляют собой различный спектр ситуаций, но все отнесены к стадии C по классификации BCLC, которая, в частности, включает в себя:

- 1) отдаленные метастазы;
- 2) местно-распространенную опухоль с портальным тромбозом;
- 3) узловые или инфильтративные опухоли, связанные с Child-Pugh A или B и т. д.

Стадия C также связана только с одной опцией лечения (сорафениб) [26]. Расширение показаний для хирургического лечения ГЦР нуждается в активном изучении [28, 29, 30]. В некоторых неоперабельных

случаях ГЦР может быть эффективной хемозмболизацией [31, 32]. Стадия С первоначально выделена на группе лишь из 102 пациентов [33]. Сравнительные исследования показали более низкую ценность BCLC по сравнению с CLIP при оценке запущенных случаев ГЦР [34, 35, 36]. Предпринимаются попытки подразделения стадии С в BCLC на подгруппы [37, 38, 39]. В частности, предложена шкала «Advanced Liver Cancer Prognostic System» (ALCPS), выделяющая для запущенного ГЦР три прогностические группы [38]. Это сделано для улучшения отбора пациентов для клинических испытаний. Однако данная шкала слишком сложна для ежедневного практического применения в клинике – она состоит из оценки 11 переменных с различными коэффициентами. Во многом походит на нее Прогностическая индекс-шкала Китайского университета (the Chinese University Prognostic Index score) [39].

Опубликованная недавно шкала NIACE [40] разработана на основе изучения популяции с запущенным ГЦР. Далее NIACE валидизирована с применением внешней азиатской когорты пациентов различных стадий по BCLC [41]. Шкала очень проста в подсчете баллов и очень хорошо коррелирует с выживаемостью. Внутри NIACE различают две подгруппы с различным прогнозом внутри единой группы пациентов (стадия С по BCLC). Запущенные случаи ГЦР подразделяются в соответствии с их морфологией, а также – на инфильтративные и диффузные. Многие параметры определяются при помощи MPT [42]. Такие опухоли часто связаны с тромбозом воротной вены [43] или инвазией желчных протоков [44]. Уровень содержания АФП (± 200 нг/мл) – важного прогностического маркера, также учтен в NIACE. Прогностическое значение АФП доказано вне зависимости от стадии заболевания [6, 12, 45]. Важно: два последних показателя отсутствуют в BCLC.

Прогностическую ценность шкал NIACE, CLIP, BCLC и HKLC оценивали на французской мультицентровой когорте из 1102 пациентов (медиана возраста – 68 лет; ранги 60–74 лет). Среди пациентов преобладали лица с циррозом печени (81%) алкогольной (41%), вирусной С (28%) или вирусной В (6%) этиологии. У большинства пациентов была стадия А по Child-Pugh и стадия С по BCLC. Радикальное лечение проведено в 22% случаев (хирургическое лечение или РЧА), паллиативное – в 66% (ТАХЭ, сорафениб) и поддерживающая терапия – в 12% [46]. Для каждой системы определены подгруппы с числом баллов, коррелировавшим с выживаемостью. Шкала NIACE показала наилучшую гомогенность, дискриминантную способность и наивысший С-индекс [46]. NIACE выявила по две прогностические подгруппы для каждой из групп CLIP. При оценке HKLC выявлялась схожая выживаемость в соседних группах, а именно – IIa/IIb, IIIb/IVa, IVb/Vb. Аналогичные результаты получены при изучении отдельно группы 1 HKLC [47].

Классификации и прогностические шкалы ГЦР как дополнение для выбора тактики лечения

Прогностические шкалы – значение для лечения сорафенибом

Лечение сорафенибом рекомендовано при стадии С ГЦР по шкале BCLC [48, 49]. Препарат также является возможной альтернативой для некоторых пациентов со стадией В по BCLC (при прогрессировании заболевания, противопоказаниях к ТАХЭ) [50]. Шкала NIACE позволяет разделить пациентов со стадией С по BCLC на две отдельные подгруппы с различной выживаемостью [40]. В «худшей» подгруппе по шкале NIACE выживаемость не превышает 5 месяцев (при лечении > 2 мес). Данная подгруппа пациентов не имеет никакого эффекта сорафениба, а NIACE могла бы применяться для выбора лечения и/или отбора пациентов для включения в клинические исследования.

Прогностические шкалы – значение для хемозмболизации

Пациентам с ГЦР со стадией В по шкале BCLC в качестве лечения рекомендована ТАХЭ [28]. В настоящее время применение многих прогностических шкал ограничено рекомендациями отдельных экспертов. Во многих странах ТАХЭ остается главной опцией лечения для данной группы пациентов [3]. ТАХЭ изучена в двух рандомизированных исследованиях с небольшими группами пациентов, преимущественно со стадий В и С по BCLC. Оба исследования предлагают различные подходы к выбору опций лечения [51, 52]. Тем не менее, по данным мета-анализа, эффективность ТАХЭ при ГЦР противоречива [53, 54]. Кроме того, в отношении ТАХЭ остается много вопросов, например, касательно радиологического ответа (в соответствии с критериями EASL или mRECIST) [55, 56] и критериев завершения лечения [56, 57]. Дискутируется стратегия лечения («по требованию» – on-demand или «последовательное» – sequential), число курсов лечения перед оценкой состояния больного для продолжения или прекращения ТАХЭ [59]. Нет консенсуса относительно цели лечения – стабилизация или ответ [57, 58]. Разработка новой или дополнительной шкалы могло бы помочь разрешить вышеперечисленные проблемы.

Оценка ГЦР – «до первого лечения»

ТАХЭ – токсичное лечение, его эффективность в отношении повышения выживаемости спорная, поэтому предложен ряд классификаций для отбора пациентов с целью последующего лечения. Наиболее признанными являются «Гепатома-Артериальная эмболизация прогноз» (Hepatoma Arterial-embolisation Prognostic) – HAP и «Отбор для трансартериальной эмболизации» (Selection for transarterial chemoembolisation treatment) – STATE.

Обе они разработаны на сериях около ста пациентов, подвергшихся ТАХЭ, со стадиями А и В по BCLC (НАР, STATE) и стадией С (только НАР) [60, 61]. Шкала NIACE на 321 пациента определила две группы с разной выживаемостью ($NIACE \leq 3$: 27 мес. (ранги 24–31) и $NIACE > 3$: 7 мес. (ранги 6–10)) [62]. Определены две прогностические подгруппы при изучении азиатской серии пациентов с ТАХЭ [41]. Интересно, что НАР не прошла валидизацию для ТАХЭ на мультицентрической европейской когорте [63]. Это был ожидаемый результат, так как исследовались случаи ГЦР > 70 мм, а эффективность лечения ТАХЭ основана на размере узла обычно < 50 мм [42, 62]. Необходимы дальнейшие исследования шкалы STATE, сфокусированной преимущественно на стадии В (BCLC). Некоторые новые шкалы оценки функции печени перед ТАХЭ включают в себя клиренс индоцианового зеленого [31]. Радиологический ответ коррелирует с выживаемостью после ТАХЭ, снижением уровня АФП, а также определяет продолжение лечения после ТАХЭ [55].

После первой ТАХЭ:

Для отбора пациентов для продолжения ТАХЭ предлагается две несложных в обращении шкалы, полученные с использованием регрессионной модели: «Оценка для повторного лечения ТАХЭ» (The Assessment for Retreatment with TACE) – ART, и шкала ABCR [64, 65]. Шкала ART имеет наибольшую оценку в баллах при повышении уровня АСАТ (4 балла), а наименьшую – при выраженном радиологическом ответе (1 балл). При сумме баллов $\geq 2,5$ рекомендуется не продолжать ТАХЭ. Согласно ABCR дается оценка радиологического ответа в баллах (3 балла), которая коррелирует с выживаемостью после ТАХЭ и со стадией заболевания (BCLC стадии А/В/С: 0/2/3 балла). При значении > 2 баллов не рекомендуется продолжать ТАХЭ. Однако попытки привязать данные шкалы для оценки после второго или третьего курса ТАХЭ не увенчались успехом [63, 65]. После повторной ТАХЭ показатели шкалы ART не коррелируют с выживаемостью. Главный же недостаток ABCR – отсутствие радиологического ответа после первой ТАХЭ (25% случаев) [66]. В связи с этим рекомендуется принимать решение о повторной ТАХЭ, исходя из показателей ухудшения функции печени [67, 68].

В целом существующие на сегодня шкалы пока не могут заменить мультидисциплинарные консилиумы в отношении применения ТАХЭ. Однако благодаря возрастающему числу пациентов, получающих ТАХЭ, в клинической практике все больше учитывают эти шкалы в процессе принятия решения.

Прогностические шкалы – значение для хирургического лечения и радиочастотной абляции (РЧА) при ГЦР

Хирургическая операция и радиочастотная абляция (РЧА) – признанные методы лечения ГЦР. Тем не менее нет шкалы, предназначенной для «исключения» пациен-

тов из группы для данного вида лечения, если ориентироваться на BCLC стадия А («барселонские критерии»). Примечательно, что стадия А по BCLC – довольно гомогенная группа (одиночный узел или 3 узла ≤ 3 см), но внутри нее не решен вопрос оценки дальнейшего прогноза (общая и безрецидивная выживаемость) для возможности дополнительного лечения [69]. Предлагается рассчитывать прогноз для пациентов со стадией А по BCLC по номограмме в соответствии с риском рецидива [69]. Также предлагают распространить показания к хирургическому лечению за пределы рекомендаций BCLC – на случаи из гетерогенной стадии В и в отдельных случаях – стадии С по BCLC [29]. Несмотря на отдельные многообещающие результаты, необходимы мультицентровые рандомизированные исследования, которые помогут выработать новые прогностические классификации для пациентов с ГЦР.

Шкала NIACE проверена на двух французских когортах – около ста пациентов каждая. Пациенты оперированы, имели стадии А, В и даже, С (одиночный узел с сегментарным тромбозом воротной вены) по шкале BCLC, что соответствовало не рекомендациям BCLC, а клинической практике институтов [70]. NIACE различает две прогностические группы с различными: медианой общей выживаемости и средним временем до прогрессирования [70]. Похожие результаты получены при использовании азиатской когорты из около ста оперированных пациентов с ГЦР со стадиями А, В и С по шкале BCLC [41].

При оценке оперированных пациентов с ГЦР со стадией А по BCLC из французской мультицентровой когорты шкала NIACE также выявила две подгруппы с различным прогнозом, что особенно выражено для пациентов с одиночным опухолевым узлом более 50 мм [46].

Кроме проведения проспективных исследований, очевидно, в системе BCLC необходимо присутствие дополнительной прогностической информации.

Заключение

Прогностические шкалы и классификации для ГЦР по сей день конкурируют друг с другом. Простота использования с четким алгоритмом лечения позволяют классификации BCLC оставаться «референсной» в западных странах. В то же самое время в азиатских странах такую роль играет система HKLC. Гетерогенность ГЦР говорит о том, что для клинической практики альтернативные прогностические шкалы (например, NIACE) могли бы предоставлять дополнительную информацию для лучшего контроля над заболеванием, оптимизации отбора пациентов для клинических испытаний, а также принятия решения по тактике лечения.

Информация об авторах

Даниил Л. Ротин, д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением, e-mail: danlerot@mail.ru

Екатерина А. Мороз, к.м.н., с.н.с. отдела патологической анатомии, e-mail: moroz-kate@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-68-75

For citation: Rotin D. L., Moroz E. A. The problem of current classifications of the hepatocellular carcinoma: literature review. *Malignant Tumours* 2017; 2: 68–75. (In Russ.)

The problem of current classifications of the hepatocellular carcinoma: literature review

D. L. Rotin¹, E. A. Moroz²

1. Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

2. N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

For correspondence: danlerot@mail.ru

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) in vast majority of cases develops in patients with chronic liver diseases, more often – viral hepatitis B and C, and is diagnosed at the advanced stages [1, 3]. Despite the advantages of the modern oncology (some patients live till appearance of brain metastases [1]), prognosis in HCC is still poor. In general, prognosis depends on not only biological characteristics of the tumor itself, but also on the background of the liver condition, often – at the stage of the cirrhosis. As distinct from the other malignant tumor of liver – cholangiocellular carcinoma, there are no universal prognostic classifications for HCC [2]. International classification TNM used for majority of solid tumors is not appropriate to be ‘reference’ for HCC [4]. There are several prognostic scales and classifications created recently in West and Asian countries. For the creation of such systems they use more often the regression model on the basis of prognostic variables of the investigated population. Currently, there is no universal prognostic classification or scale for HCC. Almost all these classifications included the features; liver function, tumor characteristics, clinical behavior, undercurrent diseases, presence of the cirrhosis [3].

Keywords: Hepatocellular carcinoma, classifications, prognosis

Information about the authors

Daniil L. Rotin, MD, PhD, DSc, Head of Pathology Department, e-mail: danlerot@mail.ru

Ekatgerina A. Moroz, MD, PhD, senior researcher, e-mail: moroz-kate@yandex.ru

Литература • References

1. Ротин Д. Л., Степанян М. А., Черкаев В. А., Паклина О. В. Метастазы в головной мозг и основание черепа карцином, редко метастазирующих в ЦНС. Клинико-морфологический анализ и обзор литературы. Злокачественные опухоли. 2014. № 2. С. 24–29. [Rotin D. L., Stepanyan M. A., Cherekaev V. A., Paklina O. V. Metastases to the brain and to the skull base of carcinomas that are rarely metastasize to the central nervous system. Clinical and morphological analysis of 51 cases and literature review, *Malignant tumours*, 2014, No. 2, pp. 24–29. (In Russ.)].
2. Ротин Д. Л. Холангиоцеллюлярная карцинома сегодня. Литературный аналитический обзор. Злокачественные опухоли. 2015. № 3. С. 3–17. [Rotin D. L. Cholangiocellular carcinoma today. Literature review, *Malignant tumours*, 2015, No. 3, pp. 3–17. (In Russ.)].
3. Park J. W., Chen M., Colombo M. et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study, *Liver Int.*, 2015, Vol. 35, pp. 2155–2166.
4. Kee K. M., Wang J. H., Lee C. M. et al. Validation of clinical AJCC/UICC TNM staging system for hepatocellular carcinoma: analysis of 5,613 cases from a medical center in southern Taiwan, *Int. J. Cancer.*, 2007, Vol. 120, pp. 2650–2655.

5. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H. et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients, *Cancer*, 1985, Vol. 56, pp. 918–928.
6. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators, *Hepatology*, 1998, Vol. 28, pp. 751–755.
7. 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, *Hepatology*, 2000, Vol. 31, pp. 840–845.
8. Llovet J. M., Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma, *Hepatology*, 2000, Vol. 32, pp. 679–680.
9. Ueno S., Tanabe G., Sako K. et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program, Hepatology*, 2001, Vol. 34, pp. 529–534.
10. Liu P. H., Hsu C. Y., Hsia C. Y. et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems, *J. Hepatol.*, 2016, Vol. 64, pp. 601–608.
11. Cillo U., Vitale A., Grigoletto F. et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system, *J. Hepatol.*, 2006, Vol. 44, pp. 723–731.
12. Chevret S., Trinchet J. C., Mathieu D. et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire, *J. Hepatol.*, 1999, Vol. 31, pp. 133–141.
13. Llovet J. M., Bru C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification, *Semin. Liver Dis.*, 1999, Vol. 9, pp. 329–338.
14. Marrero J. A., Fontana R. J., Barrat A. et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort, *Hepatology*, 2005, Vol. 41, pp. 707–716.
15. Wang J. H., Changchien C. S., Hu T. H. et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma – Survival analysis of 3892 patients, *Eur. J. Cancer*, 2008, Vol. 44, pp. 1000–1006.
16. Guglielmi A., Ruzzenente A., Pachera S. et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response, *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, Vol. 103, pp. 597–604.
17. Bruix J., Sherman M., Llovet J. M. et al. J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver, *J. Hepatol.*, 2001, Vol. 35, pp. 421–430.
18. Bruix J., Sherman M., Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma, *Hepatology*, 2005, Vol. 42, pp. 1208–1236.
19. Han K. H., Kudo M., Ye S. L. et al. Asian consensus workshop report: expert consensus guideline for the management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma in Asia, *Oncology*, 2011, Vol. 81 (Supp. 1), pp. 158–164.
20. 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. Gastroenterol.*, 2003, Vol. 38, pp. 207–215.
21. Imai I., Takayasu K., Omata M. et al. A modified Japan Integrated Stage score for prognostic assessment in patients with hepatocellular carcinoma, *J. Gastroenterol.*, 2006, Vol. 41, pp. 884–892.
22. Kitai S., Kudo M., Minami Y. et al. A new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: value of the biomarker combined Japan integrated staging score, *Intervirolgy*, 2008, Vol. 51 (Supp. 1), pp. 86–94.
23. Hsu C. Y., Huang Y. H., Hsia C. Y. et al. A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume: the Taipei Integrated Scoring System, *J. Hepatol.*, 2010, Vol. 3, pp. 108–117.
24. Yau T., Tang V. Y., Yao T. J. et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma, *Gastroenterology*, 2014, Vol. 146, pp. 1691–1700.
25. Adhoute X., Penaranda G., Bronowicki J. P. et al. Usefulness of the HKLC vs. the BCLC staging system in a European HCC cohort, *J. Hepatol.*, 2015, Vol. 62, pp. 492–493.
26. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma, *J. Hepatol.*, 2012, Vol. 56, pp. 908–943.
27. Bolondi L., Burroughs A., Dufour J. F. et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions, *Semin. Liver Dis.*, 2012, Vol. 32, pp. 348–359.

28. Chang W. T., Kao W. Y., Chau G. Y. et al. Hepatic resection can provide long-term survival of patients with non-early-stage hepatocellular carcinoma: extending the indication for resection? *Surgery*, 2012, Vol. 152, pp. 809–820.
29. Torzilli G., Belghiti J., Kokudo N. et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group, *Ann, Surg.*, 2013, Vol. 257, pp. 929–937.
30. Vitale A., Burra P., Frigo A. C. et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study, *J. Hepatol.*, 2015, Vol. 62, pp. 617–624.
31. Xu L., Peng Z. W., Chen M. S. et al. Prognostic nomogram for patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization, *J. Hepatol.*, 2015, Vol. 63, pp. 122–130.
32. Xue T. C., Xie X. Y., Zhang L. et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis, *BMC Gastroenterol.*, 2013, Vol. 13, p. 60.
33. Llovet J. M., Bustamante J., Castells A. et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials, *Hepatology*, 1999, Vol. 29, pp. 62–67.
34. Huitzil-Melendez F. D., Capanu M., O'Reilly E. M. et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J. Clin. Oncol.*, 2010, Vol. 28, pp. 2889–2895.
35. Collette S., Bonnetain F., Paoletti X. et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials, *Ann. Oncol.*, 2008, Vol. 19, pp. 1117–1126.
36. Zhang J. F., Shu Z. J., Xie C. Y. et al. Prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of seven staging systems (TNM, Okuda, BCLC, CLIP, CUPI, JIS, CIS) in a Chinese cohort, *PLoS One*, 2014, Vol. 9, pp. 881–882.
37. Zhao Y., Wang W. J., Guan S. et al. Sorafenib combined with transarterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a large-scale multicenter study of 222 patients, *Ann. Oncol.*, 2013, Vol. 24, pp. 1786–1792.
38. Yau T., Yao T. J., Chan P. et al. A new prognostic score system in patients with advanced hepatocellular carcinoma not amendable to locoregional therapy: implication for patient selection in systemic therapy trials, *Cancer*, 2008, Vol. 113, pp. 2742–2751.
39. Leung T. W., Tang A. M., 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, *Cancer*, 2002, Vol. 94, pp. 1760–1769.
40. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J. L. et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: a new stratification of Barcelona Clinic Liver Cancer stage C: results from a French multicenter study, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, Vol. 28, pp. 433–440.
41. Su T. H., Liu C. J., Yang H. C. et al. The NIACE score helps predict the survival of Asian hepatocellular carcinoma patients, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, Vol. 30, p. 23.
42. Rosenkrantz A. B., Lee L., Matza B. W., Kim S. Infiltrative hepatocellular carcinoma: comparison of MRI sequences for lesion conspicuity, *Clin. Radiol.*, 2012, Vol. 6, pp. 105–111.
43. Benvegnu L., Noventa F., Bernardinello E. et al. Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development, *Gut*, 2001, Vol. 48, pp. 110–115.
44. Bruix J., Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update, *Hepatology*, 2011, Vol. 53, pp. 1020–1022.
45. Ochiai T., Sonoyama T., Ichikawa D. et al. Poor prognostic factors of hepatectomy in patients with resectable small hepatocellular carcinoma and cirrhosis, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2004, Vol. 130, pp. 197–202.
46. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J. L., Bourliere M. Hepatocellular carcinoma scoring and staging systems. Do we need new tools? *J. Hepatol.*, 2016, Vol. 64, pp. 1449–1450.
47. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J. L., Bourliere M. Staging of Hepatocellular Carcinoma: BCLC system, what else! *Liver Int.*, 2016, Epub ahead of print, PubMed.
48. Llovet J. M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma, *N. Engl. J. Med.*, 2008, Vol. 59, pp. 378–390.
49. Cheng A. L., Kang Y. K., Chen Z. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trials, *Cancer*, 2008, Vol. 113, pp. 2742–2751.
50. Bruix J., Raoul J. L., Sherman M. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial, *J. Hepatol.*, 2012, Vol. 57, pp. 821–829.
51. Lo C. M., Ngan H., Tso W. K. et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma, *Hepatology*, 2002, Vol. 35, pp. 1164–1171.

52. Llovet J. M., Real M. I., Montana X. et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma, *Lancet*, 2002, Vol. 359, pp. 1734–1739.
53. Oliveri R. S., Wetterslev J., Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, Vol. 3, CD004787.
54. Llovet J. M., Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival, *Hepatology*, 2003, Vol. 37, pp. 429–442.
55. Gillmore R., Stuart S., Kirkwood A. et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization, *J. Hepatol.*, 2011, Vol. 55, pp. 1309–1316.
56. Kim B. K., Kim K. A., Park J. Y. et al. Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours with European Association for the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation, *Eur. J. Cancer*, 2013, Vol. 49, pp. 826–834.
57. Raoul J. L., Sangro B., Forner A. et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization, *Cancer Treat. Rev.*, 2011, Vol. 37, pp. 212–220.
58. Bruix J., Reig M., Rimola J. et al. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques, *Hepatology*, 2011, Vol. 54, pp. 2238–2244.
59. Wang W., Zhao Y., Bai W., Han G. Response assessment for HCC patients treated with repeated TACE: The optimal time-point is still an open issue, *J. Hepatol.*, 2015, Vol. 63, pp. 1530–1531.
60. Kadalayil L., Benini R., Pallan L. et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer, *Ann. Oncol.*, 2013, Vol. 24, pp. 2565–2570.
61. Hucke F., Pinter M., Graziadei I. et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma, *J. Hepatol.*, 2014, Vol. 61, pp. 1287–1296.
62. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J. L., Perrier H., Castellani P., Conroy G. Hepatocellular carcinoma, NIACE score: an aid to the decision-making process before the first transarterial chemoembolization, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, Vol. 30, pp. 339–340.
63. Adhoute X., Penaranda G., Castellani P., Perrier H., Bourliere M. Recommendations for the use of chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Usefulness of scoring system? *World J. Hepatol.*, 2015, Vol. 7, pp. 521–531.
64. Sieghart W., Hucke F., Pinter M. et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma, *Hepatology*, 2013, Vol. 57, pp. 2261–2273.
65. Adhoute X., Penaranda G., Naude S. et al. Retreatment with TACE: the ABCR SCORE, an aid to the decision-making process, *J. Hepatol.*, 2015, Vol. 62, pp. 855–862.
66. Georgiades C., Geschwind J. F., Harrison N. et al. Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does it predict failure of subsequent treatment? *Radiology*, 2012, Vol. 265, pp. 115–123.
67. Adhoute X., Penaranda G., Castellani P. et al. Unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by chemoembolization. What prognostic score use: ART, HAP, ABCR? A comparative French multicenter study, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, Vol. 29, pp. 178–179.
68. Yang H., Bae S. H., Lee S. et al. Korean validation and comparison of prognostic scores for transarterial chemoembolization: ART, ABCR, HAP, *Hepatology*, 2015, Vol. 62, p. 437A.
69. Liu P. H., Hsu C. Y., Lee Y. H. et al. When to Perform Surgical Resection or Radiofrequency Ablation for Early Hepatocellular Carcinoma?: A Nomogram-guided Treatment Strategy, *Medicine (Baltimore)*, 2015, Vol. 94, p. 1808.
70. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J. L. et al. Hepatocellular carcinoma, NIACE score: A simple tool to better distinguish patients at risk of relapse after surgery, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, Vol. 30, p. 341.