

# aMAP评分对慢性肝病患者的预后评价及临床应用的研究进展

代吉措毛<sup>1\*</sup>, 李萍英<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院消化内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月14日; 录用日期: 2023年7月9日; 发布日期: 2023年7月14日

## 摘要

原发性肝癌是最常见的恶性肿瘤之一, 据全球癌症统计数据显示, 肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌和结肠癌是癌症相关死亡的前五大原因, 且肝癌死亡率逐年上升, 从2018年的第三高癌症死亡率上升到2020年的第二高。肝细胞肝癌(HCC)占原发性肝癌的85%~90%。目前, 尽管抗HBV和抗HCV治疗可以显著降低肝癌的发生风险, 但是仍然无法完全避免肝癌的发生。aMAP评分的提出突破了既往肝癌风险评分受种族、病因的限制, 且相关指标客观性、计算简单快捷而得到了广泛应用。本文从该项评分模型的提出过程、临床应用及其优缺点等方面对近年来的研究情况进行综述。

## 关键词

aMAP评分, 原发性肝癌, 慢性肝炎

# Research Progress on Prognosis Evaluation and Clinical Application of aMAP Score in Patients with Chronic Liver Disease

Cuomao Daiji<sup>1\*</sup>, Pingying Li<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 14<sup>th</sup>, 2023

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 代吉措毛, 李萍英. aMAP评分对慢性肝病患者的预后评价及临床应用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11137-11144. DOI: 10.12677/acm.2023.1371555

## Abstract

Primary liver cancer is one of the most common malignant tumors in the world. According to global cancer statistics, lung cancer, liver cancer, stomach cancer, breast cancer and colon cancer are the top five causes of cancer related deaths, and the mortality rate of liver cancer is increasing year by year, rising from the third highest cancer mortality rate in 2018 to the second highest in 2020. Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for 85%~90% of primary liver cancer. At present, although anti HBV and anti HCV treatment can significantly reduce the risk of liver cancer, it still cannot completely avoid the occurrence of liver cancer. The proposal of the aMAP score breaks through the limitations of race and etiology in the previous liver cancer risk score, and the related indicators are objective, simple and fast to calculate, which has been widely applied. This article reviews the research progress in recent years from the process of proposing this scoring model, its clinical application, and its advantages and disadvantages.

## Keywords

aMAP Score, Primary Liver Cancer, Chronic Hepatitis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

2020 年全球癌症统计数据显示在全球癌症死亡率中肝癌的死亡率呈逐年上升趋势, 截止 2020 年超过胃癌居全球癌症死亡率第二位[1]。肝细胞肝癌(HCC)占原发性肝癌的 85%~90% [2]。中国是拥有 14 亿人口的大国, 即使发病率或死亡率极小的增加也会对我国人民的生命和健康安全产生巨大威胁和巨大的经济负担。因此肝癌的监测及早期预防至关重要[2]。据最新统计分析显示, HBV、HCV 肝炎病毒感染和饮酒是 80%以上肝癌死亡的原因[3]。目前, 尽管针对病因进行的抗 HCV、HBV 治疗可以显著降低肝癌的发生风险, 但是仍然无法完全避免肝癌的发生[4]。因此对于肝癌发生的高危人群进行早期监测、早期诊断和早期治疗, 对于提高我国及世界慢性肝病对于肝癌的疗效及改善远期预后至关重要。为了及时、有效预测肝癌发生的风险, 先后提出了许多风险评分。由我国学者研发的适用于多种慢性肝病和各种族的肝癌风险评估模型 aMAP 评分(age-Male-AlBi-Platelets score), 可以便捷地将肝病人群分为肝癌低风险(0~50 分)、中风险(50~60 分)和高风险(60~100 分)组, 各组肝癌的年发生率分别为 0~0.2%、0.4%~1.0%和 1.6%~4.0%, 有助于确定肝癌的高风险人群[5]。因其具有良好的客观性、证据等级高、通过指标简单、快速、便捷等优点, 在不同肝病进展期的患者中得到了广泛的应用。本文将对近年来 aMAP 评分模型的相关临床应用进展进行综述。

## 2. aMAP 评分的提出

2020 年, Fan [5]等人通过对中国、欧洲、日本等 11 个队列共 17,374 名不同地区、不同种族和不同病毒类型及非病毒性肝炎的患者进行队列研究证实, 通过简单的五个指标就可以客观、准确的预测肝癌发生的风险。在单变量 Cox 回归分析中发现患者的年龄、性别、肝硬化、HBeAg 状态、定量 HBsAg、肝脏僵硬度(LSM)、ALBI 和血小板水平与 5 年内肝癌的发生有关。考虑治疗对病毒复制活跃与抑制的影

响, 将风险评分限制在以下非病毒变量: 年龄、性别、ALBI 和血小板。ALBI 和血小板分别是反映潜在肝功能和纤维化阶段的变量。最终得出了预测 HCC 的风险评分模型, 称为年龄 - 性别 - 白蛋白 - 胆红素 - 血小板(aMAP)评分。满意地预测了来自 11 项全球前瞻性研究的 17,000 多名病毒性肝炎和非病毒性肝炎患者发生 HCC 的风险。研究结果表明[5], aMAP 评分无需考虑病因及种族因素影响, 在评估所有队列中的 5 年肝癌风险时具有良好的区分度和校准性。这是第一个评估不同病因和种族患者肝癌风险评分的研究, 也是第一个来自中国大陆的肝癌风险评分数据。根据计算结果, 分数越高, 相对原发性肝癌发生的风险性就越高。

### 3. aMAP 评分的临床应用

#### 3.1. aMAP 评分在 HBV 与 HCV 患者中的临床应用

HBV 感染是 HCC 发生的重要病原学因素和疾病进展因素, 尤其是病毒载量、病毒应答速度等均被证实与 HCC 发生、发展有关[5], 我国的 HCC 病例大多数均有慢性 HBV 感染基础。根据一项对慢乙肝患者门诊随访调查的研究结果显示, 经抗病毒治疗后患者的 aMAP 评分年均值较前降低, 而未加用抗病毒治疗的患者 aMAP 评分年均值升高, 两组比较差异有统计学意义。证明 aMAP 评分变化提示抗病毒治疗可降低患者发生 HCC 的风险, 可通过 aMAP 评分对患者进行预后评价。且 aMAP 评分简单易行, 有助于门诊对慢乙肝患者的早期筛查[5]。这一结论在李秀华等人对基层医院的研究中同样得到验证[5]。根据日本的一项前瞻性队列研究也证实了 aMAP 评分对慢性肝病患者风险分层的潜力, 不考虑性别和持续病毒学反应状况, 在所有病因中都表现良好[6]。由此可见, 不论是基层医院还是高层级医院, 均可以通过 aMAP 评分实现对早期 HCC 的筛查, 尽早干预中高风险人群的跟踪监测与预防治疗, 对我国节省医疗资源和减轻人民负担均具有显著的临床应用价值[6]。根据 2021 年专家共识指出 HBV/HCV 慢性感染是发生 HCC 的重要病因, 通过抗病毒治疗将慢性乙型肝炎(CHB)患者体内的 HBV 复制抑制至最低水平或达到功能性治愈, 将慢性丙型肝炎(CHB)患者体内的 HCV 清除以达到治愈, 均可明显减少 HCC 发生, 是 HBV/HCV 相关 HCC 二级预防最有效的手段; 抗病毒治疗可减轻肝炎病毒对肝脏的损害, 减轻甚至逆转肝纤维化或肝硬化, 延缓肿瘤病情进展, 减少 HCC 复发, 保护肝功能, 保障其他综合治疗效果, 提高总生存率, 是三级预防的重要手段之一。

#### 3.2. aMAP 评分在肝硬化患者中的临床应用

基于我国一项回顾性研究[7]验证了 aMAP 评分对长期接受 ETV 或 TDF 治疗的肝硬化患者发生 HCC 的预测性能具有明显的优越性。研究阐明 NA 治疗作为 HCC 的风险调节剂, 可能对 aMAP 评分产生有益的影响, 通过比较显示 aMAP 评分的预测性能与 CAMD 和 mPAGE-B 评分模型相当, 且优于 PAGE-B 评分。有望通过 aMAP 评分确定 HCC 发生风险低的肝硬化患者亚组。国外通过研究收集 482 名肝硬化患者随访 5 年的数据, 发现 aMAP 在内的相关肝癌风险评分在低风险人群中缺乏益处且通过假阳性增加了危害, 基于风险的监测策略有可能减少患者伤害并增加 HCC 监测的益处[8]。近期研究显示在接受 NA 治疗的慢性乙型肝炎和肝硬化患者中, DM 是 HCC 发展的危险因素。进一步分析 DM 和 aMAP 的组合发现, DM 可以进一步分层 aMAP 高危组患者。糖尿病也是发生脂肪性肝炎的一个重要危险因素, 这可能与肝癌的风险增加有关。由于 DM 在临床实践中易于评估, 并且它显著提高了 aMAP 评分的预测价值, 建议在 NA 治疗开始前对有或没有肝硬化的 CHB 患者进行 DM 的常规筛查[9]。然而, 香港一项研究表明对 Na 经治的 CHB 患者, 临床特征的变化和糖尿病(DM)影响了肝细胞癌(HCC)风险评分的表现, 结果证明 PAGE-B、改良 PAGE-B (mPAGE-B)和 aMAP 评分与以 DM 作为组成部分的 CAMD 和 REAL-B 评分关于糖尿病患者的 AUROC 均低于非糖尿病患者[10]。一项在中国肝硬化患者中进行的研究[11]比较了 AFP、

Doylestown 算法和 AMAP 评分对肝癌的预测性能, 研究证实 Doylestown 算法提供了最高的阳性预测值, aMAP 评分具有最高的敏感性和阴性预测值, AFP 模型具有最高的特异性。aMAP 评分在诊断前 6~12 个月表现最好, 总体表现不佳。可能与先前的研究提示在肝硬化患者中表现欠佳一致。与 Doylestown 算法相比, aMAP 评分可能更适合肝癌的早期筛查(提前 6~12 个月)。虽然假阳性率较高, 但该模型可用于肝癌的初步筛查(减少漏诊), 并可与其他筛查方法结合(减少误诊), 进一步确诊疑似肝癌患者[11]。未来的研究工作应当侧重于探索更多的生物标志物, 结合 aMAP 评分综合评估, 提升 aMAP 评分对于肝硬化患者 HCC 发生的预测能力, 进一步确定 HCC 发展为零风险的患者, 对于这些患者, HCC 监测可能不再需要, 或者能够以更长的间隔时间进行。

### 3.3. aMAP 评分在 HBV-ACLF 患者中的临床应用

在南方医科大学对 82 例乙肝病毒相关慢加急性肝功能衰竭(HBV-ACLF)患者进行的超过 10 年的一项随访研究调查显示, 生存 6 个月以上的 HBV-ACLF 患者中, 较高的 AMAP 评分是患者再住院、HCC 发生和死亡率的独立风险预测指标, 从而证实 AMAP 评分是 HBV-ACLF 患者长期预后的风险指标, 可用于 HBV-ACLF 患者早期危险分层和临床决策[12]。

### 3.4. aMAP 评分在 HBV 相关肝癌患者中的临床应用

肝细胞性肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 在中国的常见癌症中位列第五, 在癌症相关死亡病因中居于第二位, 截止 2020 年估计有 41 万新病例和 39 万死亡病例[1]。由乙型肝炎病毒(HBV)感染引起的肝癌占中国所有肝癌的大部分比例。除外肝移植和肝切除等传统治疗方法, 近期, 射频消融术(RFA)被认为是治疗小型肝癌的合适的一线替代治疗方法[13]。然而, 消融后的复发率很高, 限制了 HCC 患者的长期生存, 研究发现 RFA 后 HCC 患者的复发率较高, 长期生存率较差[14]; 确定 RFA 后复发的危险因素对于临床医生开发个体化 RFA 后辅助治疗至关重要。我国一项多中心研究证实, aMAP 评分可以作为 HBV 相关性肝癌患者 RFA 术后晚期复发的一个客观的预测指标。根据术前 HBV DNA 水平、aMAP 评分和肿瘤数量的列线图可以可靠地帮助临床医生对 RFA 术后 HCC 患者的复发风险进行分层[15]。既往研究已证明 ALBI 分级对肝功能损害的评价具有准确性和可重复性标准。在常规临床实践中, 应考虑将 ALBI 分级作为肝脏储备的分层生物学标志物, 不同 ALBI 分级的 HCC 患者预后存在显著差异[16]。因此结合年龄、性别、ALBI 和 PLT 的 aMAP 评分作为更全面的风险分层指标, 可以从患者特征、肝脏储备、炎症和免疫水平反映 HCC 患者的肝功能储备及 RFA 后晚期复发的预后。

### 3.5. aMAP 评分在 HCV 患者中的临床应用

HCV 相关肝硬化患者在病毒学治疗后仍有发展为肝细胞癌(HCC)的高风险[17][18][19], 这种情况似乎不会随着时间的推移而减少[20]。HCC 是所有癌症中最差的 5 年生存概率之一[21]。然而, 如果在早期发现(即可以进行治疗时), 5 年生存可超过 70%。对通过 DAAS 治疗后已治愈的 HCV 相关肝硬化患者进行适当的 HCC 筛查策略是目前临床上的一个主要问题。这项研究在 2500 多名肝硬化和治愈的 HCV 患者中测试了 6 种风险计算器的性能, 强调了在肝硬化和治愈的 HCV 患者中进行“现实世界”风险分层的机 会, 证明 AMAP 在识别和校正方面都是性能最好的模型, 因此, 应该作为竞争模型超越的基准[22]。日本一项纳入 1113 例无 HCC 病史的 HCV 患者的研究结果也证实 aMAP 评分可用于预测达到 SVR 的 HCV 患者的 HCC 发生[23]。

## 4. aMAP 评分的优缺点

肝癌治疗的成功在很大程度上取决于它被诊断的阶段。早期诊断的 HCC 患者的 5 年生存率为 70%~75%

[24] [25], 而晚期 HCC 患者的平均生存期小于 1 年。正是在这种背景下, 肝癌预测模型正在出现, 可以根据常规数据估计患者发生肝癌的风险。在过去的几十年里, 陆续产生了十多个 HCC 风险评分, 并对其进行了验证, 以便通过对 HCC 发展进行风险分层, 而实行个体化预防。早期评分是在未经治疗的 CHB 患者中制定的, 包括 GAG-HCC、CU-HCC、REACH-B、LSM-HCC 和 RWS-HCC; 后来相继在接受 NA 治疗的 CHB 及肝硬化患者中开发了几种评分, 包括改良 REACH-B 评分(mREACH-B)、PAGE-B、改良 PAGE-B 评分(mPAGE-B)、包含糖尿病评分(CAMD)、AASL-HCC、肝脏相关终点事件预测模型(包括 HCC)。近年来提出的 Agemale 性别 - 白蛋白 - 血小板计数评分(AMAP)、多伦多 HCC 风险指数(THRI) [26]、来自美国退伍军人健康事务(VHA)队列的模型[27]、来自法国前瞻性 ANRS-CO12 CIR VIR 队列的模型[28]。此外, 还有近期发表的 2 个 HCC 遗传预测模型[29] [30] [31], 利用了常见的遗传多态性, 如编码 patatin 样磷脂酶结构域含蛋白 3 (PNPLA3)基因的 RS738409 变体。几乎所有的模型都包含年龄和性别作为预测因子, 大多数评分都很依赖于病毒及特定病因、特定种族, 从而限制了它们在当前通过抗病毒治疗持续抑制或清除病毒的时代在全球范围内的广泛推广和应用, 难以对跨区域的慢性肝病患者开展统一监测与分层管理。且目前临床实践中肝硬化的诊断是相对主观的, 肝脏 LSM 水平在大多数基层医院中不易获得, 因此依靠不易受抗病毒治疗及主观判断影响的非病毒变量: 年龄、性别、ALBI 和血小板而进行的 amap 评分相比更加简便、客观和准确。苏格兰有项研究通过 aMAP 预后模型, 比较肝硬化患者、丙型肝炎治愈患者和普通人群(GP)的 HCC 预测概率, 研究发现相对于普通人群, 肝硬化和治愈的丙型肝炎患者表现出高度不同的肝癌风险。将患者预测的 HCC 发生概率与普通人群进行比较是可行的, 因此对于慢性肝病患者, 这项研究有助于临床医师沟通风险信息并鼓励患者接受筛查[32]。在南方医院进行的训练队列结果显示, aMAP 评分的 C 指数显著高于其他 HCC 风险评分。与其他评分相比, 其在 5 年内时间相关的 AUC 曲线动态趋势中获得了最高的 AUCs。与 mPAGE-B 评分相比, 它可以识别出明显更高的低肝癌风险患者的百分比。此外, 与其他 6 个现有风险评分相比, 在亚洲和高加索 HBV 验证队列及其亚组中也显示出显著或趋向于更好的预测 HCC 的性能。根据 Philip [6]等人的研究, aMAP 评分的辨别力不因肝病病因而异, 且证实即使是在较短的预测范围内也能表现出很好的区分能力。肯定了 AMAP 评分对 CLD (chronic liver disease)风险分层的潜力。同先前的研究一样[5] [7] [33], 均证明该模型在所有病因中都表现良好, 不考虑性别和 SVR 状态, 是目前肝癌预测模型中表现最好的[20]。为了确定在基线和开始 NA 治疗后 1 年发展为 HCC 的危险因素, 并验证经抗病毒治疗后的 HCC 风险评分的效用, 一项对接受 NA 治疗的 905 名 CHB 的研究结果显示 NA 治疗显著改善了白蛋白 - 胆红素(ALBI)评分, 且得出 HCC 发展的一个独立预测因素是年龄较大、肝硬化、基线时血小板计数和 ALBI 评分较低, 以及 NA 治疗后 1 年的甲胎蛋白(AFP)。使用包含这些因素的 PAGE-B、mPAGE-B、aMAP、APA-B 和 REAL-B 评分进行评估后得出 aMAP 和 REAL-B 对 NA 治疗后第 1、3、5 年 HCC 预测具有高区分度, 得到了高精度验证。另一方面, 这项研究发现, 包括 ALBI 的 aMAP 在 NA 治疗期间的准确性更高。这项日本全国性的多中心队列研究还验证了 REAL-B 和 aMAP 评分在 HBV 患者中预测肝癌发展的实用性, 并与其他国家以前报道的一样, 具有很高的准确性[7] [34] [35] [36]。综上, aMAP 评分预测模型是可适用于各种肝病病因(乙型肝炎、丙型肝炎和脂肪肝等)、各种族(亚洲人群、西方人群等)的肝癌发生风险预测模型。关于国外一项研究证实, 可以通过结合肝硬化患者的遗传信息提高 aMAP 评分的预测能力[37]。关于一项对于失代偿期肝硬化患者进行的研究表明, aMAP 评分对于失代偿期肝硬化患者肝癌发生的预测性能较低, 与 ALBI、CAMD、PAGE-B 和 MPAGE-B 的 AUROC 评分均低于 0.7。对于 HBV 相关性 DC 患者肝癌发生率的预测中, CAMD、aMAP、PAGE-B 和 MPAGE-B 的 AUROC 无显著性差异[38]。最近, 美国和亚太地区对接受抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者进行了一项研究, 验证了 REAL-B 评分预测肝癌的性能, 并与 mPAGE-B 评分、aMAP 评分和 PAGE-B 评分进行比较[5] [39] [40]。结果证明在 3 年 HCC 预测性能上, REAL-B 评分均高于其他 3 个

评分(P值均 $<0.05$ );在5年HCC预测性能上,REAL-B评分与mPAGE-B评分和aMAP评分表现相似(P值均 $>0.05$ ),但高于PAGE-B评分( $P < 0.05$ )。此外,研究发现在REAL-B评分、mPAGE-B评分、aMAP评分和PAGE-B评分低危组中阴性预测值均高于95% [4]。与现有的HCC风险评分一样,aMAP评分在60点的PPV并不是最佳的,未来我们需计划将其他变量(如LSM、循环无细胞DNA签名、蛋白质或代谢物)与aMAP评分相结合,实现进一步改善高危组患者的PPV。其次,aMAP评分在肝硬化患者中的区分能力不佳,这是现有HCC风险评分的常见情况。

## 5. 展望

aMAP评分模型的提出时间较短,在HBV相关患者的病情评估及治疗方面得到广泛应用,与其他HCC风险评分相比,其具有指标可靠易得,不受主观因素影响等特点,临床价值显著。然而,多项研究结果也证实aMAP评分与现有的肝癌评分一样在肝硬化患者中的预测能力欠佳,可能也跟临床中对于肝硬化的诊断不准确有关,尤其是在常规临床实践中,未来仍需借助其他诊断肝硬化因素融合应用,提高预测值。同时,为了提高评分的预测性能,可以考虑结合其他非侵入性肝纤维化测定方式,如增加瞬时弹性成像、肝纤维化测试等,从而能够对早期肝硬化患者进行更精细的评估,弥补缺少肝硬化影响因素的不足。未来有望依赖于aMAP评分通过对不同特征人群的个体化、更精准的预测,从而评估病情,指导临床治疗方案的选择及预后的评估。此外,随着基因组学、代谢组学的进步以及新的生物标志物的出现,这些指标在预测模型中的价值值得不断探索、研究。且目前关于aMAP评分应用于干扰素治疗后的慢乙肝患者的预后评价尚无研究。

## 参考文献

- [1] Cao, W., Chen, H.D., Yu, Y.W., *et al.* (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal (England)*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [2] Qiu, G., Jin, Z., Chen, X., *et al.* (2020) Interpretation of Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer (2019 Edition) in China. *Global Health & Medicine*, **2**, 306-311. <https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01051>
- [3] Akinyemiju, T., Abera, S., Ahmed, M., *et al.* (2017) The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies from 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncology*, **3**, 1683-1691. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>
- [4] Hou, J.L., Zhao, W., Lee, C., *et al.* (2020) Outcomes of Long-Term Treatment of Chronic HBV Infection with Entecavir or Other Agents from a Randomized Trial in 24 Countries. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 457-467.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.010>
- [5] Fan, R., Papatheodoridis, G., Sun, J., *et al.* (2020) aMAP Risk Score Predicts Hepatocellular Carcinoma Development in Patients with Chronic Hepatitis. *Journal of Hepatology*, **73**, 1368-1378. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.025>
- [6] Johnson, P.J., Innes, H., Hughes, D.M., *et al.* (2022) Evaluation of the aMAP Score for Hepatocellular Carcinoma Surveillance: A Realistic Opportunity to Risk Stratify. *British Journal of Cancer*, **127**, 1263-1269. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01851-1>
- [7] Gui, H., Huang, Y., Zhao, G., *et al.* (2021) External Validation of aMAP Hepatocellular Carcinoma Risk Score in Patients with Chronic Hepatitis B-Related Cirrhosis Receiving ETV or TDF Therapy. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **8**, Article ID: 677920. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.677920>
- [8] Curran, C., Priest, M., Datta, S., *et al.* (2023) Hepatocellular Carcinoma Risk Scores Predict Patients under Surveillance at Low Risk of Benefit and High Risk of Harm. *Digestive Diseases and Sciences*, **68**, 770-777. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07731-1>
- [9] Hsu, Y.C., Wu, C.Y., Lane, H.Y., *et al.* (2014) Determinants of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients Treated with Nucleos(t)ide Analogues for Chronic Hepatitis B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **69**, 1920-1927. <https://doi.org/10.1093/jac/dku041>
- [10] Yip, T.C., Wong, V.W., Lai, M.S., *et al.* (2023) Diabetes Mellitus Impacts on the Performance of Hepatocellular Carcinoma Risk Scores in Chronic Hepatitis B Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.02.004>

- [11] Qian, Y., Li, L., Ma, L., *et al.* (2022) Validation of the Hepatocellular Carcinoma Early Detection Screening Algorithm Doylestown and aMAP in a Cohort of Chinese with Cirrhosis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24296. <https://doi.org/10.1002/jcla.24296>
- [12] Sun, Y., Li, Z., Liao, G., *et al.* (2022) aMAP Score as a Predictor for Long-Term Outcomes in Patients with HBV-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *International Journal of General Medicine*, **15**, 407-415. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S343457>
- [13] Forner, A., Reig, M. and Bruix, J. (2018) Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*, **391**, 1301-1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
- [14] Chu, H.H., Kim, J.H., Kim, P.N., *et al.* (2019) Surgical Resection versus Radiofrequency Ablation Very Early-Stage HCC ( $\leq 2$  cm Single HCC): A Propensity Score Analysis. *Liver International*, **39**, 2397-2407. <https://doi.org/10.1111/liv.14258>
- [15] Xin, Y., Zhang, X., Yang, Y., *et al.* (2021) Prediction of Late Recurrence after Radiofrequency Ablation of HBV-Related Hepatocellular Carcinoma with the Age-Male-Albumin-Bilirubin-Platelets (aMAP) Risk Score: A Multicenter Study. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 2930-2942. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-506>
- [16] Pinato, D.J., Sharma, R., Allara, E., *et al.* (2017) The ALBI Grade Provides Objective Hepatic Reserve Estimation across Each BCLC Stage of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **66**, 338-346. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.008>
- [17] El-Serag, H.B., Kanwal, F., Richardson, P., *et al.* (2016) Risk of Hepatocellular Carcinoma after Sustained Virological Response in Veterans with Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*, **64**, 130-137. <https://doi.org/10.1002/hep.28535>
- [18] Innes, H., Barclay, S.T., Hayes, P.C., *et al.* (2018) The Risk of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients with Hepatitis C and Sustained Viral Response: Role of the Treatment Regimen. *Journal of Hepatology*, **68**, 646-654. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.033>
- [19] Van der Meer, A.J., Feld, J.J., Hofer, H., *et al.* (2017) Risk of Cirrhosis-Related Complications in Patients with Advanced Fibrosis Following Hepatitis C Virus Eradication. *Journal of Hepatology*, **66**, 485-493. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.017>
- [20] Ioannou, G.N., Beste, L.A., Green, P.K., *et al.* (2019) Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists up to 10 Years after HCV Eradication in Patients with Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology*, **157**, 1264-1278.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.033>
- [21] Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., *et al.* (2018) Global Surveillance of Trends in Cancer Survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of Individual Records for 37513025 Patients Diagnosed with One of 18 Cancers from 322 Population-Based Registries in 71 Countries. *The Lancet*, **391**, 1023-1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
- [22] Innes, H., Jepsen, P., McDonald, S., *et al.* (2021) Performance of Models to Predict Hepatocellular Carcinoma Risk among UK Patients with Cirrhosis and Cured HCV Infection. *JHEP Reports*, **3**, Article ID: 100384. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100384>
- [23] Yamashita, Y., Joshita, S., Sugiura, A., *et al.* (2021) aMAP Score Prediction of Hepatocellular Carcinoma Occurrence and Incidence-Free Rate after a Sustained Virologic Response in Chronic Hepatitis C. *Hepatology Research*, **51**, 933-942. <https://doi.org/10.1111/hepr.13689>
- [24] Ioannou, G.N., Perkins, J.D. and Carithers, R.L. (2008) Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Impact of the MELD Allocation System and Predictors of Survival. *Gastroenterology*, **134**, 1342-1351. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.013>
- [25] Llovet, J.M. and Bruix, J. (2000) Early Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*, **14**, 991-1008. <https://doi.org/10.1053/bega.2000.0143>
- [26] Sharma, S.A., Kowgier, M., Hansen, B.E., *et al.* (2017) Toronto HCC Risk Index: A Validated Scoring System to Predict 10-Year Risk of HCC in Patients with Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **68**, 92-99. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.033>
- [27] Ioannou, G.N., Green, P.K., Beste, L.A., *et al.* (2018) Development of Models Estimating the Risk of Hepatocellular Carcinoma after Antiviral Treatment for Hepatitis C. *Journal of Hepatology*, **69**, 1088-1098. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.07.024>
- [28] Ganne-Carrié, N., Layese, R., Bourcier, V., *et al.* (2016) Nomogram for Individualized Prediction of Hepatocellular Carcinoma Occurrence in Hepatitis C Virus Cirrhosis (ANRS CO12 CirVir). *Hepatology*, **64**, 1136-1147. <https://doi.org/10.1002/hep.28702>
- [29] Dongiovanni, P., Stender, S., Pietrelli, A., *et al.* (2018) Causal Relationship of Hepatic Fat with Liver Damage and Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver. *Journal of Internal Medicine*, **283**, 356-370. <https://doi.org/10.1111/joim.12719>

- 
- [30] Degasperi, E., Galmozzi, E., Pelusi, S., *et al.* (2020) Hepatic Fat-Genetic Risk Score Predicts Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhotic HCV Treated with DAAs. *Hepatology*, **72**, 1912-1923. <https://doi.org/10.1002/hep.31500>
- [31] Gellert-Kristensen, H., Richardson, T.G., Davey, S.G., *et al.* (2020) Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population. *Hepatology*, **72**, 845-856. <https://doi.org/10.1002/hep.31238>
- [32] Innes, H., Hamill, V., McDonald, S.A., *et al.* (2022) Comparing Predicted Probability of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis with the General Population: An Opportunity to Improve Risk Communication? *American Journal of Gastroenterology*, **117**, 1454-1461. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001879>
- [33] Shiha, G., Mikhail, N. and Soliman, R. (2021) External Validation of aMAP Risk Score in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 4 and Cirrhosis Who Achieved SVR Following DAAs. *Journal of Hepatology*, **74**, 994-996. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10.008>
- [34] Kim, H.S., Yu, X., Kramer, J., *et al.* (2022) Comparative Performance of Risk Prediction Models for Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Journal of Hepatology*, **76**, 294-301. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.009>
- [35] Wu, S., Zeng, N., Sun, F., *et al.* (2021) Hepatocellular Carcinoma Prediction Models in Chronic Hepatitis B: A Systematic Review of 14 Models and External Validation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 2499-2513. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.040>
- [36] Sinharay, R., Grant, A.J., Rivett, L., *et al.* (2021) Assessing Efficacy of Hepatocellular Carcinoma Prediction Scores to Prioritise Hepatitis B Surveillance in the COVID-19 Era. *GastroHep*, **3**, 80-87. <https://doi.org/10.1002/ygh2.443>
- [37] Nahon, P., Bamba-Funck, J., Layese, R., *et al.* (2023) Integrating Genetic Variants into Clinical Models for Hepatocellular Carcinoma Risk Stratification in Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **78**, 584-595. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.003>
- [38] Mao, H.D., Zheng, S.Q., Yang, S.H., *et al.* (2023) A New Model Predicts Hepatocellular Carcinoma in Patients with HBV-Related Decompensated Liver Cirrhosis and Long-Term Antiviral Therapy: A Prospective Study. *PeerJ*, **11**, e15014. <https://doi.org/10.7717/peerj.15014>
- [39] Papatheodoridis, G., Dalekos, G., Sypsa, V., *et al.* (2016) PAGE-B Predicts the Risk of Developing Hepatocellular Carcinoma in Caucasians with Chronic Hepatitis B on 5-Year Antiviral Therapy. *Journal of Hepatology*, **64**, 800-806. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.035>
- [40] Kim, J.H., Kim, Y.D., Lee, M., *et al.* (2018) Modified PAGE-B Score Predicts the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Asians with Chronic Hepatitis B on Antiviral Therapy. *Journal of Hepatology*, **69**, 1066-1073. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.07.018>