



HAL
open science

Trajectoires de santé des patients avec carcinome hépatocellulaire : apport des bases de données de santé

Charlotte Laurent-Costentin

► To cite this version:

Charlotte Laurent-Costentin. Trajectoires de santé des patients avec carcinome hépatocellulaire : apport des bases de données de santé. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2020. Français. NNT : 2020GRALS012 . tel-03166914

HAL Id: tel-03166914

<https://theses.hal.science/tel-03166914v1>

Submitted on 11 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Spécialité : **MBS – Modèles, méthodes et algorithmes en biologie, santé et environnement**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Charlotte LAURENT ép. COSTENTIN

Thèse dirigée par **Sébastien BAILLY**, chargé de recherche,
Université Grenoble Alpes

préparée au sein du **Laboratoire HP2, Université Grenoble Alpes, Inserm U1042, Grenoble France**
dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

Trajectoires de santé des patients avec carcinome hépatocellulaire : apport des bases de données de santé

Health trajectories of patients with hepatocellular carcinoma: contribution of health databases

Thèse soutenue publiquement le **04 novembre 2020**,
devant le jury composé de :

Monsieur Thomas DECAENS

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Grenoble
(Président)

Monsieur Pierre NAHON

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université Paris XIII
(Rapporteur)

Monsieur Jérôme BOURSIER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université d'Angers
(Rapporteur)

Madame Sylvie DEUFFIC BURBAN

Directeur de recherche, INSERM Délégation Paris (Examinatrice)

Madame Valérie SIROUX

Directeur de recherche, INSERM Délégation Auvergne Rhône Alpes
(Examinatrice)

Monsieur Sébastien BAILLY

Chargé de recherche, INSERM Délégation Auvergne Rhône Alpes (Directeur de thèse)



Remerciements

A Thomas, Président du jury. Merci de me faire confiance. Ton gout de la diversité fait toute la différence.

Aux membre du jury : Sylvie, Valérie, Pierre, Jérôme. Merci d'avoir accepté ma sollicitation. Merci d'avoir, avant cela, été disponibles, tous, lorsque j'en ai eu besoin.

A Sébastien. Merci d'avoir accepté d'encadrer une thésarde atypique, dans des conditions atypiques. Ton calme serein, ton extrême disponibilité, ton regard neuf et ton expertise ont été décisifs pour mener à bien ce projet, de front avec le reste. J'espère que nous aurons de multiples occasions de collaborer à l'avenir.

A toute l'équipe du service d'hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble : médecins, internes, infirmières, assistantes, équipe de recherche clinique. Merci pour votre accueil et toutes les petites et moins petites choses qui m'ont aussi permis de mener à bien ce projet, de front avec le reste.

A Jean Louis (Pépin) et Pierre (Hainaut). Merci pour vos conseils et votre soutien systématique, depuis mon tout premier passage à Grenoble en mars 2018.

A tous ceux qui ont collaboré sur les travaux de cette thèse, et tout en particulier Hélène Revil, Mélanie Minoves, Sylvain Kotski, Anne Ego, Federico Pinero, Nathalie Goutté, Philippe Sogni, Julien Calderaro et Etienne Audureau.

To Emma, Chris, Greg, Kerstin and Dan. Going back to school with such a crew was a treat.

A tous ceux qui m'ont aidé à garder le cap, à me redonner confiance dans les moments de doutes. En particulier Damien & Stéphanie, Zuzana, Elise, Florence, Isabelle, S&C, PS, JCN et NG.

Au « Club des 5 ». Votre amour inconditionnel est ma boussole.

A « Nous ». Rien de tout cela n'aurait été possible sans vous quatre.

TABLE DES MATIERES

Abbréviations	5
Résumé	6
Summary	9
Introduction	11
1. Le carcinome hépatocellulaire : un cancer fréquent et de mauvais pronostic.....	11
2. Trajectoires de santé des patients avec CHC.....	15
3. Des questions non résolues à l'origine de ce projet de thèse.....	30
Objectifs	34
Première partie:	
Disparités géographiques des issues du carcinome hépatocellulaire en France: le fardeau plus lourd de l'alcool par rapport à l'hépatite C.....	35
Publication Digestive Diseases and Sciences.....	38
Deuxième partie:	
Le carcinome hépatocellulaire uniquement lié à l'alcool est-il si fréquent en France? Une analyse en grappes à l'échelle nationale de 12 841 carcinomes hépatocellulaires associés à l'alcool.....	67
Article en préparation pour soumission.....	69
Troisième partie:	
Projet RESONNANCE : Non-recours aux soins de santé pour les maladies chroniques du foie pendant la pandémie Covid-19 : analyse d'une cohorte historique SNDS.....	100
Quatrième partie:	
Projet Social-CHIEF : Déterminants sociaux de santé : impact sur la prise en charge du carcinome hépatocellulaire dans la cohorte nationale CHIEF.....	109
Cinquième partie:	
Nouveaux scores pour prédire la récurrence du CHC après traitement curatif : introduction....	117
- Partie 5-A:	

Le score de réévaluation du risque de récurrence (R3) basé sur l'explant améliore la prédiction de la récurrence du CHC par rapport aux modèles existants.....	118
Article en préparation pour soumission.....	121

- Partie 5-B:

Early Recurrence Score (ERS): un système de stratification simple pour la prédiction de la récurrence précoce après une résection chirurgicale d'un carcinome hépatocellulaire.....	150
---	-----

Article soumis.....	152
---------------------	-----

Conclusion et perspectives	176
---	-----

Communications et publications en rapport avec la thèse	180
--	-----

Références bibliographiques	183
--	-----

ABBREVIATIONS

AFP: alpha-foeto-protéine
ALD: affection de longue durée
ANGH: l'Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux généraux
ANRS: Association nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites virales
BRS: Baromètre du renoncement aux soins
CPF: cancer primitif du foie
CHANGH: cohorte nationale de patients avec CHC coordonnée par l'Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux généraux (ANGH)
CHC: carcinome hépatocellulaire
CHIEF: cohorte prospective de patients atteints de **carcinome hépatocellulaire en France**
CIM-10: Classification internationale des maladies, dixième révision
CNAM: Caisse nationale d'assurance maladie
CONSTANCES: cohorte épidémiologique « généraliste » constituée d'un échantillon représentatif d'adultes consultants des Centres d'examen de santé (CES) de la Sécurité sociale
CPAM: Caisse primaire d'assurance maladie
EDI: European Deprivation Index
EDS: entrepôts des données de santé
FDep: index de déprivation
FINESS : immatriculation des établissements et entités juridiques porteurs d'une autorisation ou d'un agrément.
IMC: indice de masse corporelle
INCA: Institut National du Cancer
IRM: imagerie par résonance magnétique
LCA: analyse de classe latente
MAFLD: Metabolic associated fatty liver disease ou stéatopathie métabolique
ODENORE: Observatoire des non-recours aux droits et services
OMS: organisation mondiale de la santé
PFIDASS: Plateformes d'intervention départementale pour l'accès aux soins et à la santé
PMSI: programme de médicalisation des systèmes d'information
SNDS: système national des données de santé
VHB: virus des hépatites B
VHC: virus des hépatites C
MCF: maladies chroniques du foie
PRHC: programme hospitalier de recherche clinique
RNIAM: répertoire national Inter régimes de l'Assurance Maladie
SCA: Spatial aCcessibility multiscALar index
TIPS: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt
TDM: tomodensitométrie

RESUME

Le cancer primitif du foie, essentiellement représenté par le carcinome hépatocellulaire (CHC), est la quatrième cause de mortalité par cancer dans le monde avec une augmentation de l'incidence au cours des dernières décennies. Le CHC constitue la complication ultime d'une maladie chronique du foie évoluant souvent depuis des années. La mise en place d'interventions à différents moments de cette histoire naturelle est susceptible de modifier soit la trajectoire d'évolution vers le CHC soit le pronostic après le diagnostic du CHC. Identifier les différentes trajectoires et comprendre leurs déterminants est essentiel afin d'optimiser la prise en charge individuelle des patients à un stade précoce de la maladie pour améliorer le pronostic à long terme.

L'objectif de cette thèse est d'utiliser les données disponibles dans les bases de données médicales multicentriques pour étudier d'une part les trajectoires de santé des patients avec CHC en prenant en compte les déterminants sociaux de santé et les parcours de soins, avec un focus sur l'étiologie alcoolique et d'autre part d'élaborer des outils simples et robustes de stratification du risque de récurrence du CHC après traitement à visée curative.

Ainsi, ce travail de thèse a cherché à répondre à quatre questions sur l'évolution du CHC selon les trajectoires de santé des patients concernés. Tout d'abord quelle est l'influence de l'étiologie du CHC dans les disparités territoriales d'incidence, de prise en charge et de survie ? Pour cela, un premier travail, publié dans *Digestive Diseases and Sciences*, a montré que les disparités géographiques de prise en charge et de pronostic sont particulièrement marquées pour les CHC liés à l'alcool, et propose comme piste, pour lutter contre ces disparités, de promouvoir la prise en charge des patients au sein d'établissements spécialisés dans la prise en charge du CHC. La deuxième question visait à définir si le CHC lié à l'alcool est une entité homogène. Pour cela un article en cours de soumission montre, à l'aide d'une analyse en classes latentes, que cinq phénotypes homogènes de CHC associés à l'alcool peuvent être identifiés et sont associés à des

pronostics distincts. La troisième question abordée visait à approfondir l'impact des déterminants sociaux et des phénomènes de non recours aux soins sur les modalités de prise en charge et le pronostic des patients avec CHC. Face à l'absence de données médicales disponibles dans les bases existantes, il a été décidé de documenter la question et de proposer deux projets qui ont fait l'objet d'une demande de financement visant à enrichir la connaissance sur le domaine: 1) le projet « RESONANCE » propose d'analyser les conséquences indirectes de la situation sanitaire liées à la Covid-19 imposant des retards de prise en charge, sur le taux d'incidence des formes sévères de maladies chroniques du foie, dont le CHC avancé non accessible à un traitement curatif au diagnostic 2) le projet « Social-CHIEF » a pour objectif d'étudier pour la première fois l'impact des déterminants sociaux de santé sur les modalités de prise en charge des patients avec un diagnostic récent de CHC en France, dans le cadre de la cohorte nationale de patients avec CHC (cohorte CHIEF) en cours de recrutement.

Enfin, à l'autre bout de la trajectoire, après le diagnostic du CHC, des outils robustes sont nécessaires pour prédire la récurrence du CHC après traitement curatif afin de guider la surveillance et la conception d'essais cliniques testant les options de traitement adjuvant. Pour répondre à ce besoin, deux nouveaux score de prédiction de la récurrence du CHC (Recurrence Risk Reassessment (R3) score après transplantation hépatique et Early Recurrence Score (ERS) après résection) ont été construits et validés et constituent des outils simples pour évaluer des programmes de surveillance personnalisés et tester des interventions thérapeutiques faisant cruellement défaut à ce jour pour prévenir la récurrence.

En conclusion, ce travail de thèse a permis d'apporter, grâce à l'analyse de diverses bases de données de santé, des éléments nouveaux pour appréhender les trajectoires de santé des patients avec CHC. Les résultats obtenus ouvrent des perspectives pour la mise en place d'interventions cherchant à « reprogrammer » les trajectoires de santé vers des formes plus favorables de maladies chroniques du foie. De nouvelles questions émergent également qu'il conviendra

d'aborder par le biais de collaborations transdisciplinaires au carrefour de la médecine, des sciences sociales, de la santé publique et de la biologie.

Mots clefs : carcinome hépatocellulaire, trajectoires, alcool, déterminants sociaux, scores prédictifs de récurrence

SUMMARY

Primary liver cancer (PLC) is the fourth leading cause of cancer death worldwide with an increasing incidence in the past decades. Hepatocellular carcinoma (HCC) represents 90% of all PLC and usually arises on chronic liver diseases that have been progressing, often silently, for years. Implementation of interventions at different times of the liver disease natural history is likely to modify either the trajectory of progression towards HCC or the prognosis after diagnosis of HCC. Identifying specific trajectories and their determinants is critical to optimize individual management of patients at an early stage of the disease to improve the long-term prognosis. The objective of this thesis is to leverage data available in multicenter medical databases to study, on the one hand, health trajectories of patients with HCC taking into account social determinants of health and care pathways, with a focus on alcoholic etiology, and on the other hand design simple and robust tools for risk stratification of recurrence of HCC after curative treatment.

Thus, this thesis aims at answering four questions about the evolution of HCC and patients health trajectories. First, what is the part of the underlying etiology of HCC on the geographical discrepancies of incidence, management and survival? To answer this question, a first work, published in *Digestive Diseases and Sciences*, has shown that the geographical disparities in treatment and prognosis are particularly marked for alcohol-associated HCCs, and suggests, as a way to mitigate these disparities, to promote the care of HCC patients within expert centers in HCC management. The second question was to determine whether alcohol-associated HCC is a homogeneous entity. For this, an article in the final process for submission shows, using a latent class analysis, that five homogeneous phenotypes of HCC associated with alcohol can be identified and are associated with distinct prognoses. The third question addressed in this thesis search to assess the impact of social determinants and non take-up of healthcare resources on

HCC management and prognosis. Considering the lack of data to address this issue in available databases, it was decided to increase the knowledge in this field through two distinct projects for which applications for funding were submitted: 1) the “RESONANCE” project proposes to analyze the indirect consequences of the sanitary situation linked to Covid-19, imposing delays in management and treatment, on the incidence rate of severe forms of chronic liver disease, including HCC diagnosed at an advanced stage not amenable to curative treatment options 2) the “Social-CHIEF” project aims to study for the first time in France the impact of social determinants of health on the management of patients with a recent diagnosis of HCC, as part of the ongoing national cohort of patients with HCC (CHIEF cohort).

At the other end of patients health trajectories, this time after HCC diagnosis, robust tools are needed to predict the recurrence of HCC after curative treatment in order to guide surveillance and design of clinical trials testing adjuvant treatment options. To address this medical need, two new HCC recurrence prediction scores (Recurrence Risk Reassessment (R3) score after liver transplantation and Early Recurrence Score (ERS) after resection) were built and validated, providing simple tools for evaluating personalized surveillance programs and test therapeutic interventions to prevent recurrence, sorely lacking to date.

In conclusion, leveraging a wide range of health databases, this thesis provides new elements to understand health trajectories of patients with HCC. The results obtained open up perspectives for the implementation of interventions aiming at “reprogramming” of health trajectories towards more favorable outcomes for chronic liver diseases. New questions are also emerging that will need to be addressed through transdisciplinary collaborations at the crossroads of medicine, social sciences, public health and biology.

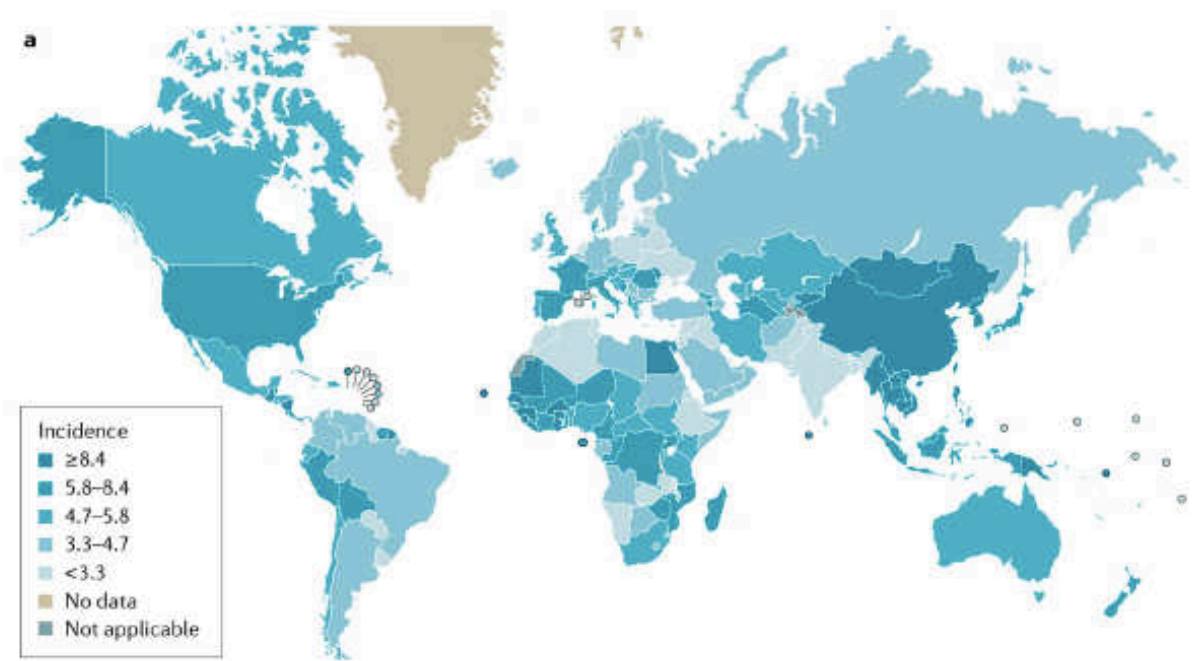
Key words : hepatocellular carcinoma, health trajectories, alcohol, social determinants, predictive score of recurrence

INTRODUCTION

1. Le carcinome hépatocellulaire: un cancer fréquent et de mauvais pronostic

Le cancer primitif du foie est le 7^{ème} cancer le plus fréquent et la quatrième cause de mortalité par cancer dans le monde (1). Alors que l'on observe une diminution de l'incidence et de l'impact de nombreux autres cancers, le fardeau global du cancer primitif du foie dans le monde a augmenté au cours des dernières décennies (2, 3). Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente plus de 90% des cancers primitifs du foie, et dans près de 90% des cas il se développe dans un contexte de maladie hépatique chronique, le plus souvent au stade de cirrhose (4, 5). L'étiologie de la maladie sous-jacente est connue dans environ 90% des cas. Dans le monde, il s'agit principalement des infections par le virus des hépatites B (VHB) ou C (VHC), et moins fréquemment d'une consommation excessive d'alcool et / ou d'une maladie stéatosique du foie non liée à l'alcool (4, 5). L'exposition à des toxines hépato-carcinogènes est également un facteur de risque important dans certaines régions du monde. Par exemple, plus de 90% de la population générale de plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest est exposée aux aflatoxines en raison d'un traitement post-récolte inapproprié, alors que l'exposition est minime dans les pays occidentaux (6). En Europe cependant, et notamment en France, la consommation excessive d'alcool est le facteur de risque principal (7). L'incidence globale du CHC varie considérablement selon la zone géographique considérée (Figure 1) reflétant ainsi la variabilité des expositions aux différents facteurs de risque. On observe notamment des taux d'incidence particulièrement élevés dans les zones endémiques pour les infections par les hépatites virales notamment l'Asie, et l'Afrique sub-saharienne, laquelle cumule une forte incidence d'infections par le VHB et l'exposition aux aflatoxines (8).

Figure 1: Variation globale d'incidence du CHC (d'après Globocan 2018) (8)

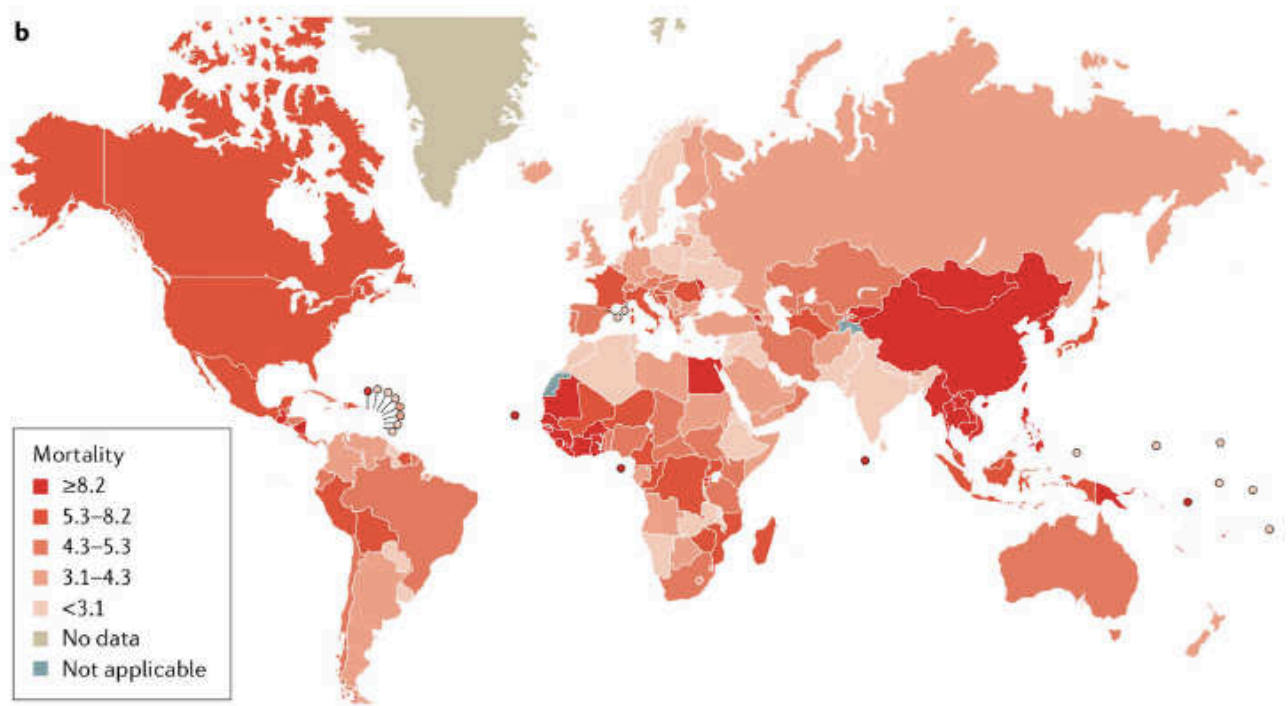


Une augmentation de l'incidence du CHC est attendue jusqu'en 2030, date à partir de laquelle une baisse pourrait être observée grâce aux efforts développés au cours des dernières décennies pour lutter contre les infections par le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C, notamment avec la généralisation de la vaccination contre l'hépatite B et le développement des traitements antiviraux (9). Cependant, la perspective d'une augmentation de la prévalence de l'obésité et de ses complications métaboliques comme le diabète ainsi que l'augmentation de la consommation d'alcool par habitant dans certaines régions du monde pourraient conduire à un risque accru de CHC qui compenserait potentiellement la baisse de la part liée aux hépatites virales (9).

Globalement, le pronostic du CHC est sombre, avec des taux de survie à 5 ans autour de 10% (1). Comme pour l'incidence, de fortes variations de mortalité globale sont observées dans le monde, reflétant les grandes disparités d'accès aux programmes de dépistage et aux traitements spécifiques du cancer, indépendamment de l'étiologie (Figure 2) (8). On estime que près de

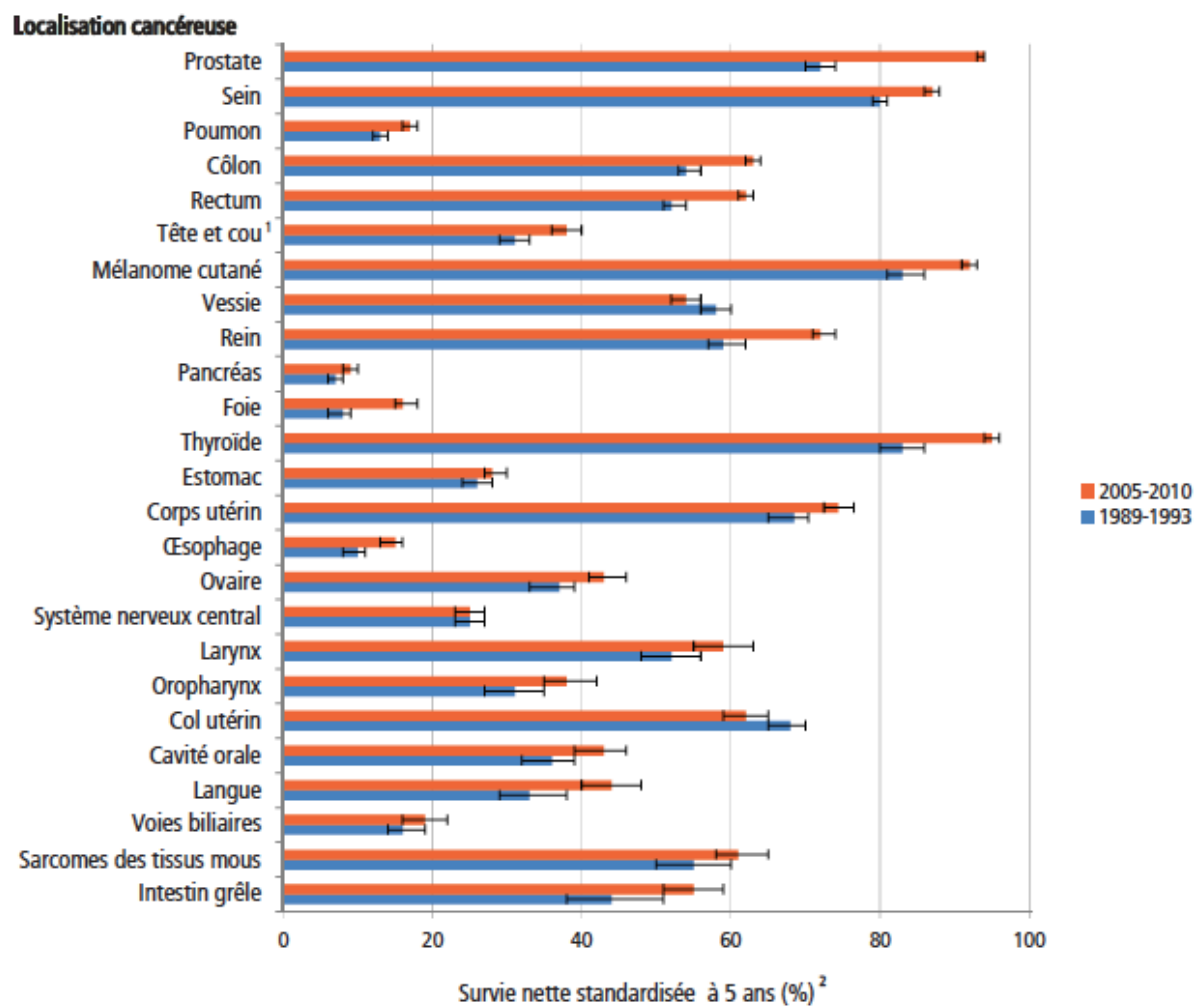
85% des cas de CHC surviennent dans les zones à faibles ressources ou à ressources moyennes, en particulier en Asie de l'Est et en Afrique subsaharienne.

Figure 2: Variation globale de mortalité du CHC (Globocan 2018) (8)



En France, l'incidence du CHC est en hausse chez les hommes et chez les femmes correspondant à plus de 9500 cas incidents en 2018 et 8000 décès (10). Avec un taux de survie à 5 ans de 13% le CHC est l'un des cancers de plus mauvais pronostic place avec le cancer du pancréas, le cancer de l'œsophage, et le cancer du poumon (11) (Figure 3).

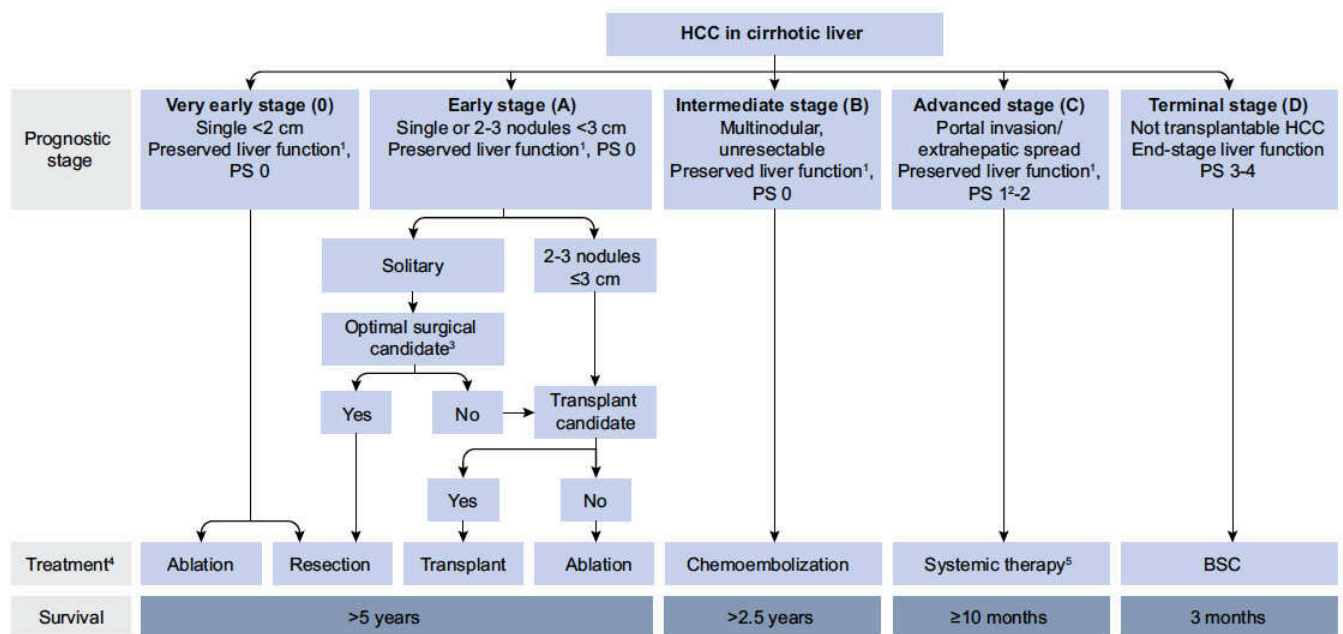
Figure 3: Survie à 5 ans des cancers en France (11)



Le pronostic du CHC est étroitement lié au stade tumoral qui conditionne les options thérapeutiques (12). En ce qui concerne le CHC, le stade tumoral repose sur trois paramètres : l'extension tumorale, la fonction hépatique et l'état général du patient. Ces paramètres permettent de classer les CHC en 4 stades : précoce, intermédiaire, avancé et terminal (Figure 4) (13). Les traitements curatifs (résection, traitements percutanés, transplantation hépatique) sont indiqués en cas de diagnostic du CHC à un stade précoce, et associés aux meilleurs taux

de survie (médiane > 5 ans). La survie médiane chute à 30 mois pour la chimio-embolisation (traitement de référence du CHC de stade intermédiaire), 10-14 mois pour les thérapies ciblées (traitement de référence du CHC avancé), et <3 mois en l'absence de traitement spécifique du cancer (stade terminal) (12). Aussi, le diagnostic à un stade précoce éligible à un traitement à visée curative doit être l'objectif prioritaire de la prise en charge du CHC.

Figure 4: stratégie thérapeutique et taux de survie selon le stade du CHC (13)



2. Trajectoires de santé des patients avec CHC

Le CHC constitue la complication ultime d'une maladie chronique du foie évoluant souvent depuis des années. La mise en place d'interventions à différents moments de cette histoire naturelle est susceptible de modifier soit la trajectoire d'évolution vers le CHC soit le pronostic après le diagnostic du CHC :

- la réduction et la prise en charge des facteurs de risque permettraient de prévenir la survenue de la maladie chronique du foie qui fait le lit du CHC ;

- quand la maladie du foie est devenue chronique, le traitement spécifique des facteurs de risque permettrait de prévenir la survenue du CHC
- le dépistage échographique semestriel permettrait d'augmenter de façon significative la proportion de patients ayant un CHC dépistés à un stade précoce et pouvant bénéficier d'un traitement curatif, associés aux meilleurs taux de survie globale.
- la prévention de la récurrence après traitement curatif pourrait améliorer encore les taux de survie globale des formes précoces de CHC.

2.1 Prévention des facteurs de risque

La mortalité liée au CHC pourrait être évitée par la réduction des facteurs de risque. Pour le virus de l'hépatite B, la diffusion de vaccination est associée à une réduction de l'incidence du CHC (14). Pour l'hépatite B et l'hépatite C, une fois l'infection devenue chronique, l'élimination de la répllication virale par un traitement antiviral limite la progression de la maladie hépatique et réduit le risque de développement d'un CHC (15).

La promotion d'habitudes de vie saines pourrait aussi réduire le risque de développer un CHC. Dans un travail réalisé aux Etats Unis dans une large cohorte nationale prospective sur des hommes et des femmes adultes indemnes de maladie hépatique à l'inclusion, les habitudes de vie saine ont été définies de la façon suivante : 1) pas de tabagisme actif, 2) régime diététique équilibré, 3) ≤ 1 unité d'alcool par jour chez la femme et ≤ 2 unités d'alcool par jour chez l'homme, 4) un indice de masse corporel ≤ 24.9 et 5) une activité physique régulière. Les auteurs de ce travail montraient une diminution « dose-dépendante » du risque de CHC et du risque de mortalité liée au foie en fonction du nombre de conduites « saines » (16). En France, une étude menée par l'Institut National du Cancer (INCA) estime que 75% des CHC sont liés au mode de vie et pourraient être évités en luttant contre les habitudes de vie à risque (17), ce qui concorde avec les chiffres dans la cohorte CHANGH, avec une étiologie alcool retrouvée

dans plus de 70% des cas (18). Ce poids de l'alcool dans l'épidémiologie du CHC en France incite à particulièrement cibler cette étiologie dans de futurs travaux de recherche.

2.2 Dépistage du CHC

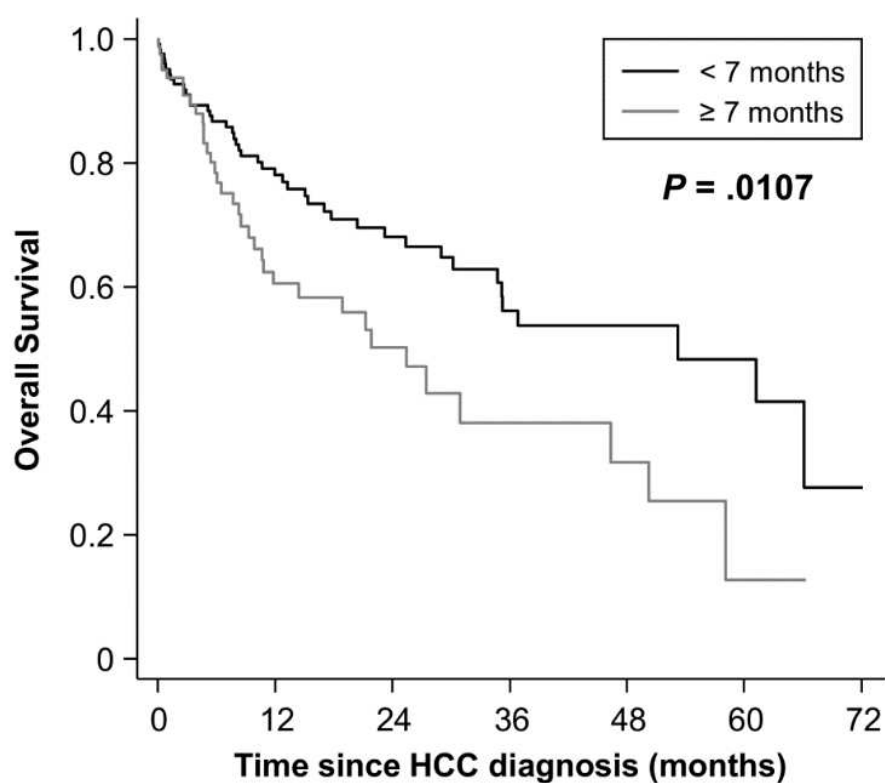
Quand l'hépatopathie est devenue chronique, les recommandations des sociétés savantes nationales et internationales en matière de dépistage sont de réaliser une échographie abdominale tous les 6 mois, chez les groupes de patients dont le risque annuel de CHC est au moins de 1.5% et pouvant recevoir un traitement spécifique du cancer. Il s'agit des patients avec cirrhose et fonction hépatique compensée ou peu altérée (score de Child A ou B), les patients avec cirrhose et fonction hépatique altérée (Child C) en attente de transplantation, les patients infectés par le VHB avec hépatite active et/ou antécédent familial de CHC et les patients infectés par le VHC avec une fibrose mutilante F3 (13). Chez les patients avec cirrhose Child C sans projet de transplantation, l'altération de la fonction hépatique contre-indique toute procédure thérapeutique, rendant le dépistage du CHC inutile.

Si une revue systématique de la littérature sur le dépistage du CHC publiée en 2014 concluait à un niveau de preuve insuffisant concernant l'amélioration de la survie (19), plusieurs études rétrospectives ont montré depuis un bénéfice en termes de survie associé au dépistage du CHC par échographie, même en prenant en compte les biais classiques associés au dépistage, notamment le biais d'avance au diagnostic (20). Ce biais correspond à un allongement artificiel de la survie du fait d'un diagnostic plus précoce et d'une durée de maladie plus longue pour les patients dont le CHC est découvert au cours d'un programme de dépistage. Un travail a comparé la survie des patients diagnostiqués avec un CHC au Japon et à Hong Kong sur des périodes similaires (Japon 2000-2013, Hong Kong 2003-2014) (21). Les auteurs montrent qu'au Japon (qui a mis en place un programme de dépistage systématique organisé), plus de 75% des cas sont actuellement détectés par la surveillance, alors qu'à Hong Kong (sans dépistage organisé),

seuls 20% des cas sont détectés au stade asymptomatique. La survie médiane était de 52 mois au Japon et de 17,8 mois à Hong Kong. Cet avantage de survie persistait après prise en compte du biais d'avance au diagnostic. Soixante-deux pour cent des patients japonais avaient un CHC diagnostiqué à un stade précoce et 63% recevaient un traitement curatif. Pour Hong Kong, les valeurs correspondantes étaient respectivement de 31,7% et 44,1%. Les patients de Hong Kong dont le CHC étaient détecté à un stade précoce avaient une survie similaire à celle observée au Japon. La conclusion de ce travail était donc que la variation de la survie s'expliquait majoritairement par un diagnostic plus précoce au Japon et l'accès à un traitement curatif, lesquels étaient principalement influencés par la politique de surveillance.

De plus, le respect de l'intervalle de 6 mois entre les échographies de dépistage est capital. Dans un travail issu de la cohorte ANRS CO12 CirVir, on a pu montrer que le respect strict des recommandations pour le dépistage du CHC (tous les 6 mois maximum) augmentait les probabilités de diagnostic à un stade précoce, de traitement curatif et de survie (22). Tous les patients de la cohorte ANRS CO12 CirVir (n=1 671) étaient inclus dans un programme de dépistage. Au cours d'un suivi médian de 5 ans, un CHC a été diagnostiqué chez 216 patients. L'examen de dépistage ayant révélé le CHC était réalisé dans un délai de moins de 7 mois après la précédente imagerie chez 129 (60%) patients, avec un intervalle médian de 5,8 mois dans ce groupe. Dans le groupe de patients pour lesquels le délai entre l'examen diagnostique et la précédente imagerie était supérieur à 7 mois, l'intervalle médian était de 10,5 mois. Cette déviation modeste par rapport aux recommandations avait un impact majeur sur la survie des patients. Les patients ayant respecté les recommandations avaient une survie médiane de 53 mois, en prenant en compte le biais d'avance au diagnostic, alors qu'elle n'était que de 25 mois dans le groupe de patients ayant un intervalle de plus de 7 mois entre les échographies de dépistage ($p = 0,017$) (Figure 5).

Figure 5: Survie globale corrigée pour le biais d’avance au diagnostic en fonction du respect ou non des recommandations de surveillance du HCC. D’après Costentin et al. 2018 (22)



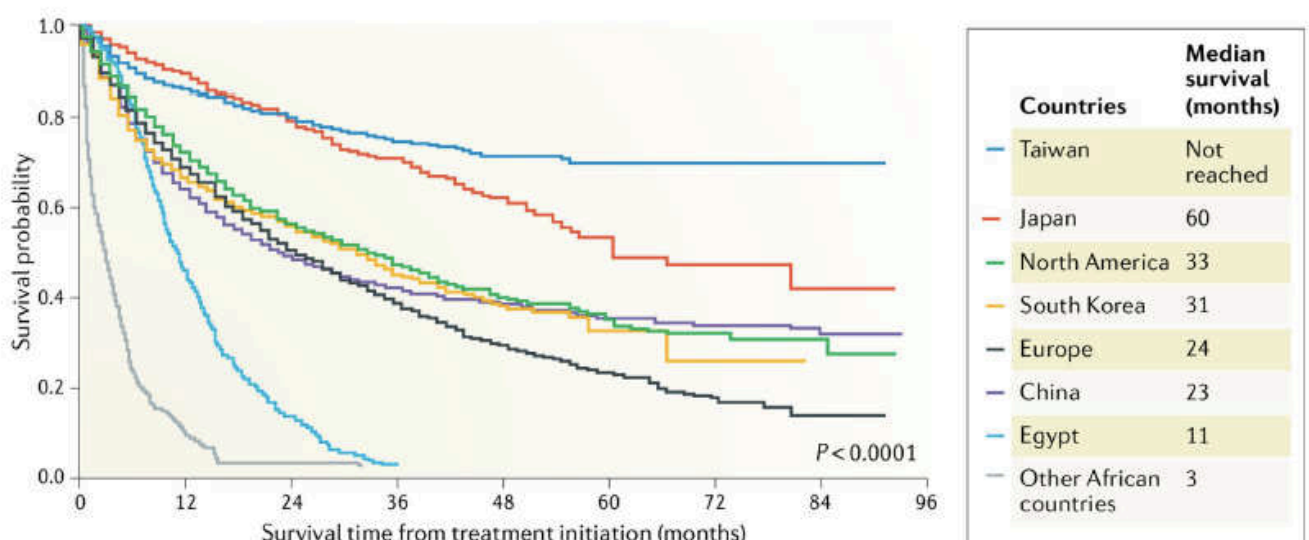
Time frame	Number at risk (events)												
< 7 months	128	(25)	75	(8)	46	(6)	24	(1)	12	(1)	7	(2)	1
≥ 7 months	86	(25)	32	(4)	17	(3)	6	(1)	5	(2)	1	(0)	0

En analyse multivariée, un délai entre les 2 derniers examens de dépistage de moins de 7 mois était associé au diagnostic de CHC à un stade plus précoce, à l’implémentation d’un traitement à visée curative et à une survie globale prolongée.

Enfin, Cadier et al. ont montré, à partir d'une modélisation utilisant les données des cohortes ANRS CirVir (hépatites virales) et CHANGH (toutes étiologies), que le dépistage échographique semestriel du CHC en vie réelle est coût-efficace (23). Dans cette étude, la survie à 10 ans était de 76% chez les patients cirrhotiques avec dépistage selon les recommandations versus 67% chez les patients sans dépistage systématique. Ce résultat était principalement expliqué par le fait que les patients bénéficiant d'un dépistage systématique avaient plus souvent accès à un traitement curatif que les autres (79% versus 43%), du fait de la plus petite taille du cancer au diagnostic. Le coût supplémentaire lié au dépistage selon les recommandations et dans la population cible n'était que de 530€ sur 10 ans.

Aussi il n'est pas surprenant de voir que les pays ayant mis en place des programmes de dépistage systématiques du CHC, comme le Japon ou Taïwan présentent des taux de survie élevés par rapports aux pays sans programmes organisés et/ou présentant des niveaux d'offre de soins très limités comme les pays d'Afrique (Figure 6).

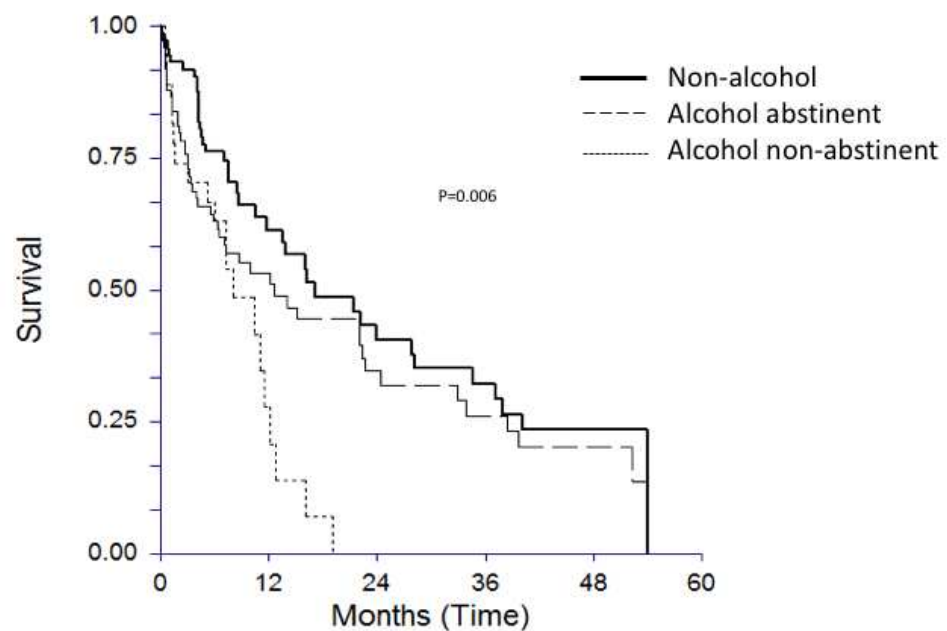
Figure 6: Variation de la survie globale des patients avec CHC. D'après Park et al. 2015 (24) et Yang et al. 2017 (25)



Malgré la démonstration du bénéfice en termes de survie, d'un rapport coût/efficacité favorable, et la réussite des programmes japonais et taiwanais, le diagnostic n'est encore porté dans le cadre d'un programme de dépistage que dans une faible proportion des cas quand il n'y a pas de stratégie de dépistage impulsée au niveau national (26, 27).

En France, les données issues de la cohorte CHANGH suggèrent un recours très insuffisant au dépistage. Dans cette cohorte prospective coordonnée par l'association nationale des hépatogastroentérologues des hôpitaux généraux (ANGH), 1 207 patients atteints d'un CHC nouvellement diagnostiqué entre mai 2008 et octobre 2009, ont été inclus de manière prospective et suivis chaque année pendant 5 ans. Le seul travail publié à ce jour a porté sur 894 patients ayant soit un CHC lié à l'alcool (n=582 ; 65%) soit un CHC lié à une autre cause (n=312 ; 35%), en excluant les patients avec une étiologie mixte (alcool + une autre étiologie) (28). Dans cette population, les patients dont le CHC était détecté dans le cadre d'un programme de suivi de la cirrhose représentaient seulement 22,3% (n=199) de l'ensemble de la cohorte. Mais ces 199 patients avaient une survie globale significativement plus longue par rapport aux patients avec CHC diagnostiqué accidentellement (11,7 contre 5,4 mois ; $p < 0,0001$). Au final, parmi les patients inclus dans un programme de dépistage de la cirrhose, les patients avec un CHC non lié à l'alcool et les patients avec un CHC lié à l'alcool abstinents au diagnostic avaient une survie comparable (médiane de de survie de 11,7 et 15,7 mois respectivement, $p = 0,19$), et significativement plus longue que la survie observée chez les patients alcool non-abstinents au diagnostic (7,6 mois, $p = 0,006$) (Figure 7).

Figure 7: Survie globale corrigée pour le biais d'avance au diagnostic chez les patients inclus dans un programme de suivi de la cirrhose : groupe alcool-abstinent, alcool non-abstinent et non-alcool, d'après Costentin et al. 2018 (28)



L'ensemble de ces résultats impose que des efforts soient rapidement déployés pour améliorer le dépistage du CHC chez les patients à risque, favorisant un diagnostic à un stade plus précoce, et au final permettant d'améliorer le pronostic des patients. C'est ce qui a conduit l'Institut National du Cancer (INCA) à se mobiliser en 2020 pour soutenir le dépistage du CHC en initiant un programme de sensibilisation des professionnels de santé.

2.3 Diagnostic de la fibrose hépatique avancée avant la survenue du CHC

Pour que le dépistage du CHC soit mis en œuvre, il faut que la maladie sous-jacente exposant au risque de CHC, en pratique la cirrhose, soit reconnue avant la survenue de la complication néoplasique. Selon les études, l'hépatopathie sous-jacente est découverte en même temps que

le CHC dans 25% à 70% des cas. La consommation excessive d'alcool et la stéatopathie métabolique (MAFLD) sont particulièrement associées à un diagnostic fortuit (29, 30). Or, les CHC découverts fortuitement ont un moins bon pronostic que ceux découverts dans le cadre d'un programme de dépistage, car ils sont diagnostiqués à un stade plus tardif, et souvent non éligibles à un traitement à visée curative (29). Dans un travail mené en Australie sur 100 patients avec un CHC lié à une stéatopathie métabolique, l'hépatopathie sous-jacente n'avait pas été identifiée au préalable dans 2/3 des cas (31). Pourtant, plus de 50% avaient des signes de cirrhose patents (thrombopénie, dysmorphie hépatique et/ou splénomégalie en imagerie) et plus de 75% d'entre eux un diabète qui aurait dû conduire à une évaluation de la santé hépatique. En dehors des situations où la maladie du foie est évidente, des outils non-invasifs performants peuvent être utilisés pour le dépistage de la fibrose hépatique (32). Cependant, ces outils de dépistage non invasifs de la fibrose sont insuffisamment connus et peu utilisés en dehors de la spécialité d'hépto-gastroentérologie. Aussi, en parallèle de campagnes pour favoriser un dépistage bien conduit du CHC chez les patients avec une cirrhose connue, il est essentiel de promouvoir le dépistage de la cirrhose, afin de pouvoir mettre en route le suivi semestriel.

2.4 Facteurs individuels et facteurs extérieurs

Les dynamiques des trajectoires de santé sont influencées par des facteurs individuels tels que les habitudes de vie et les comorbidités qui en découlent, mais aussi d'autres facteurs d'importance majeure qui échappent au contrôle individuel et sont gouvernés par le contexte social et environnemental.

Comme cela a déjà été dit, l'alcool est responsable de plus de 70% des CHC en France, soit de façon isolée soit associé à une autre cause, et le CHC lié à l'alcool présente un moins bon pronostic (28). Cette différence de pronostic par rapport aux autres étiologies a été attribuée essentiellement à un diagnostic à un stade plus tardif, du fait d'un dépistage défaillant (30). De

façon intéressante, dans la cohorte CHANGH, les patients avec un CHC lié à l'alcool abstinent au diagnostic du CHC étaient plus susceptibles d'être inclus dans un programme de suivi de la cirrhose que les patients avec un CHC lié à l'alcool non abstinent au diagnostic du CHC (28.4% vs 11.9% respectivement ; $p < 0.0001$) (28). Mais d'autres paramètres pourraient également intervenir dans la trajectoire des patients à risque de CHC lié à l'alcool. L'âge avancé et le sexe masculin sont des facteurs de risque établis de CHC en cas d'hépatopathie liée à l'alcool (33). Le diabète et l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi que des facteurs génétiques pourraient favoriser la survenue d'un CHC chez les patients avec hépatopathie liée à l'alcool (34, 35). Cependant, dans la cohorte ANRS Cirral de patients avec cirrhose liée à l'alcool, les facteurs métaboliques n'étaient pas associés à la survenue d'un CHC au cours du suivi (36). Il a également été rapporté que chez les patients ayant une consommation excessive d'alcool, l'obésité ou le diabète étaient associés à un risque plus élevé de développer une maladie hépatique sévère (37). L'impact de ces comorbidités sur l'évolution du cancer mérite donc d'être exploré plus en profondeur.

Une étude française a rapporté que, malgré une couverture de santé universelle pour tous les citoyens et des recommandations standardisées pour la surveillance et la prise en charge du CHC, le pourcentage de patients recevant un traitement curatif était très variable en fonction du code postal de résidence (38). Dans cette étude, l'accès au traitement curatif et la survie n'étaient pas corrélés avec l'incidence du CHC dans les différentes régions ou départements administratifs, et les auteurs émettaient l'hypothèse que les raisons des disparités géographiques observées pouvaient impliquer des déterminants sociaux de la santé, non mesurés. Les déterminants sociaux de santé ont été peu étudiés en ce qui concerne le CHC, ou plus largement les maladies chroniques du foie. Un lien entre le statut socio-économique et l'impact de la consommation d'alcool sur la santé a été rapporté. Il a été démontré que, pour un niveau donné de consommation d'alcool, les individus de statut socio-économique inférieur subissent des

dommages imputables à l'alcool plus importants (39). L'origine ethnique et le statut socioéconomique ont été associés à l'incidence du CHC, la survie globale, l'accès aux programmes de surveillance et l'accès aux traitements (40-46). Enfin, Bryère et al. ont rapporté une incidence plus élevée de CHC dans la plupart des populations socialement défavorisées (47).

Par ailleurs, l'importance du parcours de soins est soulignée dans le Plan Cancer 2014-2019 : « Le parcours de soins en cancérologie débute dès la forte suspicion ou confirmation du diagnostic ; l'orientation rapide des patients contribue à éviter des pertes de chance » (48). Sur ce sujet, les données spécifiques au CHC sont peu nombreuses. Deux études ont rapporté un impact péjoratif du retard diagnostic et de traitement sur la survie, en particulier en cas de maladie symptomatique initiale (49, 50). Ces retards de prise en charge peuvent être liés à des problématiques liées aux fonctionnements des systèmes de santé, mais pourraient également être favorisés par des phénomènes de non-recours aux soins de santé.

Le non-recours renvoie au fait que des personnes ne bénéficient pas, quelle qu'en soit la raison, d'offres sociales ou de santé auxquelles elles pourraient prétendre (51). Cette notion, initialement explorée dans le champ des politiques sociales, a progressivement migré dans le domaine de la santé où elle est utilisée pour traduire le fait que des personnes ne recourent pas à des soins, plus globalement à des offres de santé, dont elles pourraient bénéficier. Les enquêtes menées dans le cadre du Baromètre du renoncement aux soins (BRS), porté par l'équipe ODENORE du Laboratoire de sciences sociales PACTE (Université Grenoble Alpes) en lien avec le régime général de l'assurance maladie, indiquent que 26% des assurés sociaux interrogés ont été confrontés à au moins une situation de renoncement ou de report de soins au cours de l'année précédant l'enquête (52). L'analyse des données qualitatives du BRS montre que le non-recours intervient à différents moments du parcours de soins ; il peut retarder les diagnostics et la mise en route des traitements mais également engendrer des difficultés dans

leur déroulement. Les données issues du BRS a conduit à la création des plateformes d'intervention départementale pour l'accès aux soins et à la santé (PFIDASS). Les PFIDASS ont été mises en place à titre expérimental par la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) du Gard, puis déployées par la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) à l'ensemble du territoire métropolitain. Leur objectif est de repérer grâce à un réseau de professionnels sociaux et de la santé les personnes renonçant aux soins et leur proposent un plan d'accompagnement individualisé. L'objectif, en limitant le non-recours, est d'optimiser les parcours de soins et d'éviter les retards de prise en charge, qui peuvent avoir des conséquences sanitaires importantes. En France, les études sociologiques réalisées jusque-là sur le non-recours ou le renoncement aux soins ne portent pas spécifiquement sur une pathologie. Dans la mesure où le non-recours, dans ses différentes formes, peut compliquer le parcours des personnes vers le diagnostic de cancer, retarder le moment de ce diagnostic et la mise en place d'un traitement, il est légitime d'explorer cette notion dans le cadre de la prise en charge du CHC, dans le but d'apporter un éclairage innovant sur les problématiques de parcours de soins des patients avec CHC.

2.5 Récidive du CHC après traitement curatif

L'évolution après traitement est également un élément important du pronostic des patients. Les traitements à visée curative (résection, ablation per cutanée, transplantation) sont les traitements de choix du CHC car associés avec une médiane de survie globale supérieure à 5 ans, alors que les autres options, dites palliatives, sont associées avec une médiane de survie globale de 30 mois ou moins (13). Cependant, le taux de récurrence à 5 ans après résection et destruction percutanée est supérieur à 50% (53, 54) et varie de 8 à 15% après la transplantation hépatique (55). La précocité de la récurrence et les modes de récurrence constituent des éléments conduisant à des trajectoires cliniques différentes, justifiant potentiellement des modalités de surveillance et

de prise en charge différentes. A ce jour, aucun traitement adjuvant n'a été validé après traitement à visée curative et la prévention de la rechute tumorale est un besoin majeur non satisfait (12). De nouvelles thérapies systémiques sont actuellement disponibles pour le traitement du CHC avancé et devront être testées dans un contexte adjuvant (56, 57).

En ce qui concerne les patients traités par résection ou ablation, un essai a évalué le sorafénib en adjuvant chez les patients présentant un risque intermédiaire ou élevé de récurrence de CHC. Cette évaluation était basée sur l'existence ou non d'une invasion microvasculaire, de nodules satellites, d'une maladie multifocale et/ou d'une mauvaise différenciation tumorale. Cette étude n'a pas démontré d'amélioration de survie sans récurrence, son critère principal (58). Cependant, il n'y a aucune preuve montrant que ces critères utilisés pour l'évaluation du risque de récurrence ont le même poids. Des outils standardisés et validés pour prédire la récurrence du CHC sont donc indispensables pour mieux sélectionner les patients pour les prochains essais cliniques testant des thérapies systémiques en adjuvant en fonction du risque de rechute. Des scores prédictifs de survie ou de récurrence après résection chirurgicale du CHC ont été publiés (59-64) mais plusieurs inconvénients dont la présentation sous forme de nomogrammes compliqués ou l'utilisation de variables rarement disponibles tels que la perte de sang estimée pendant la chirurgie, de faibles performances prédictives pour certains ou le manque d'une validation externe appropriée pour d'autres, ont limité la diffusion de leur utilisation en pratique clinique laissant le champ pour des outils plus simples en pratique clinique.

En ce qui concerne la greffe, celle-ci est limitée aux patients avec une survie post-transplantation attendue comparable à l'indication non maligne (> 70% après 5 ans) (65). Cet objectif est atteint avec les critères de sélection les plus couramment utilisés prenant en compte l'extension tumorale évaluée par l'imagerie pré-greffe et pour certains critères le taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP), avec des taux de récurrence du CHC allant de 8 à 15% (55). Cependant, l'évaluation de l'extension tumorale basée sur l'imagerie pré-greffe sous-estime les

constatations observées sur l'explant dans 20 à 40% des cas (66). Cet écart entre l'imagerie et l'analyse des explants est dû à la progression de la tumeur pendant la période d'attente (les réévaluations ne sont effectuées que tous les 3 mois avant greffe) ou à des nodules supplémentaires non entièrement traités par l'évaluation radiologique.

Par conséquent, la réévaluation du risque de récurrence après greffe hépatique, basée sur les caractéristiques de l'explant, est un enjeu majeur, notamment parce que plusieurs stratégies pourraient être utiles pour minimiser le risque de récurrence du CHC, notamment des protocoles spécifiques d'immunosuppression à base d'inhibiteurs de m TOR (67).

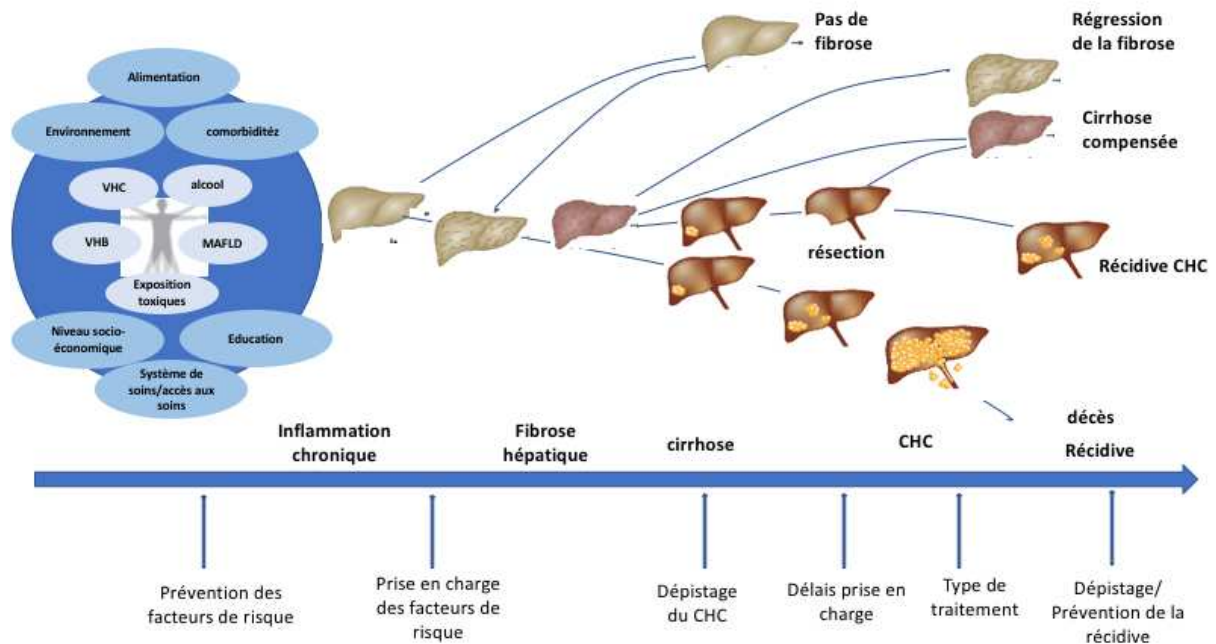
Plusieurs modèles prédictifs de récurrence de CHC basés sur l'explant ont été publiés, identifiant les risques de récurrence à 5 ans du CHC allant de 0 à 95% (68-72). Cependant, ces modèles se sont avérés non reproductibles dans des cohortes externes ou incapables de fournir plus de deux niveaux de risque, limitant leur applicabilité dans la pratique clinique (73). Plus récemment, Mehta et al ont rapporté un score identifiant 6 niveaux de risque de récurrence à 5 ans en utilisant 4 variables (74, 75). Cependant, le score RETREAT incluait les valeurs de l'AFP avant la greffe et a été conçu dans une cohorte de patients restant strictement dans les critères de Milan pendant la période d'attente, ce qui limite son utilisation lorsque d'autres critères de sélection sont utilisés, notamment en France qui utilise le modèle AFP, proposant des critères plus larges (55). Aussi, une évaluation standardisée et reproductible du risque de récurrence basée sur les caractéristiques de la tumeur serait extrêmement utile pour proposer une prise en charge thérapeutique personnalisée et concevoir des essais cliniques testant ces nouveaux médicaments dans le cadre adjuvant après résection, traitement percutané ou transplantation.

2.6 Outils pour étudier les trajectoires de santé

La mise en place ou non de ces différentes interventions au cours du temps caractérise des trajectoires temporelles au cours desquelles le cancer apparaît, est diagnostiqué et reçoit éventuellement un traitement spécifique. Identifier différentes trajectoires et comprendre leurs

déterminants est essentiel afin de proposer des interventions correctives ciblées dans le but de les influencer pour améliorer le pronostic des patients (Figure 8).

Figure 8: Représentation de trajectoires de santé du carcinome hépatocellulaire



L'étude de ces trajectoires nécessite d'avoir accès à des données longitudinales et de nombreuses ressources sont disponibles.

Les bases de données cliniques rétrospectives permettent d'aborder des questions spécifiques, comme l'étude des facteurs prédictifs de récurrence d'un cancer donné. Ces bases rétrospectives, bien que sujettes à des biais de mesure pouvant limiter la portée des données produites, sont néanmoins très utiles pour tester des hypothèses permettant de développer des cohortes prospectives ciblées. Les cohortes prospectives en population générale, comme la cohorte CONSTANCES (76), sont essentielles à la recherche épidémiologique, notamment pour mieux comprendre le rôle de divers facteurs personnels et environnementaux sur l'incidence de pathologies d'intérêt. Les cohortes prospectives de maladies bien définies, comme les cohortes françaises ANRS de patients avec cirrhose (CirVir et Cirral), la cohorte CHANGH de patients

avec CHC constituent une ressource précieuse pour l'étude de trajectoires à partir d'un stade défini de la maladie, grâce à des données cliniques, biologiques et d'imagerie très complètes (28, 36, 77). Cependant, ces cohortes sont limitées en termes d'effectif, de données précédant le diagnostic de la cirrhose/du CHC, et de durée de suivi compte tenu de coûts élevés de fonctionnement. De plus, ces cohortes n'ont pas abordé la question de l'environnement social et environnemental. Cela pourra néanmoins être fait au sein de la cohorte prospective de patients atteints de **carcinome hépatocellulaire en France (CHIEF)** dont le recrutement vient de débiter et qui sera abordé dans cette thèse (78).

Le système national des données de santé (SNDS), et plus largement le Health Data Hub, représente une opportunité immense pour la recherche en santé (79). En plus de sa quasi-exhaustivité sur les données médico-administratives de la population française, le SNDS présente un atout majeur : la possibilité de le chaîner à d'autres bases de données comme des cohortes avec des informations nominatives de façon à limiter les biais liés à l'absence de données cliniques dans le SNDS. Ces ressources peuvent donc être mises à profit pour générer et de tester des hypothèses sur les trajectoires de santé des patients, pouvant ultérieurement servir de précurseur à des projets de recherche interventionnelle ciblés.

3. Des questions non résolues à l'origine de ce projet de thèse

Etiologie du CHC: quel rôle dans les disparités territoriales observées ?

De fortes disparités de prise en charge et de survie ont été rapportées sur le territoire national, mais les raisons conduisant à ces disparités n'ont pas été complètement explorées. Compte tenu des données montrant que les CHC liés à l'alcool sont diagnostiqués à un stade plus tardif, moins souvent accessibles à un traitement curatif, on peut aussi s'interroger sur l'influence de l'étiologie sous-jacente dans les disparités observées au plan national. Aussi, dans le cadre de ce travail de thèse, la première étape a été de réévaluer les inégalités territoriales en termes

d'incidence, de prise en charge et de survie, en fonction de la cause de l'hépatopathie sous-jacente, grâce aux bases de données médico-administratives qui permettent d'obtenir une photographie à l'échelle nationale. Ce travail est présenté sous forme d'article publié dans la revue Digestive Diseases Sciences en janvier 2020.

CHC lié à l'alcool: une entité homogène ?

Si un pronostic plus sombre du CHC lié à l'alcool par rapport aux autres causes a été principalement attribué à un diagnostic à un stade avancé, moins susceptible d'être éligible à un traitement curatif, des facteurs liés à l'hôte et à l'environnement pourraient également influencer l'histoire naturelle du CHC associé à l'alcool.

La question de savoir si les patients atteints d'une maladie hépatique associée à l'alcool et développant un CHC ont des pronostics différents selon qu'il existe ou non des facteurs de risque associés de maladie chronique du foie comme les facteurs métaboliques a reçu peu d'attention. Si cette hypothèse est vérifiée, il faudrait proposer une nouvelle classification des CHC lié à l'alcool, non plus en une seule entité supposée homogène, mais en sous-groupes spécifiques pouvant servir de base au développement de programme de prévention et de prise en charge personnalisée pour mieux prévenir la progression de la maladie et les complications sévères comme le CHC. Aussi, nous avons cherché à évaluer s'il existait des groupes homogènes de patients selon les caractéristiques cliniques et si ces sous-groupes étaient liés à des pronostics différents. Pour cela, nous avons utilisé une approche de classification non supervisée probabiliste (analyse en classe latente), dans le cadre du deuxième travail présenté sous forme d'article en cours de soumission dans une revue internationale à comité de lecture.

Déterminants sociaux: quel impact sur les modalités de prise en charge et le pronostic des patients avec CHC

Compte tenu de la faible quantité de données dédiées aux déterminants sociaux de santé appliquées au CHC, l'exploration de ces déterminants apporterait un éclairage innovant sur les disparités territoriales de prise en charge et de pronostic observées dans le premier travail présenté. Aussi, j'ai proposé d'introduire le recueil de données sur les déterminants sociaux de santé à la fois individuelles et agrégés, et combinant des approches quantitatives et qualitatives dans le cahier de recueil de la cohorte observationnelle CHIEF. Ces données serviront à d'étudier l'impact de ces déterminants sociaux sur la prise en charge et le pronostic des patients avec CHC inclus dans la cohorte. Cette partie du travail de thèse sera présentée sous la forme d'un projet de recherche transdisciplinaire soumis à l'appel à projet 2019 de l'INCA pour les recherches en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique. Dans ce projet les problématiques de non-recours aux soins seront également abordées en collaboration avec l'équipe de recherche du laboratoire PACTE/Université Grenoble Alpes (Heléna Revil).

Influence du non recours aux soins de santé sur l'incidence des formes sévères de maladies du foie

D'autres hypothèses, liées à l'accès aux soins, peuvent être formulées concernant les disparités géographiques. En effet, il est possible que l'offre de soin diffère selon le lieu de résidence, voire que l'organisation des soins dans les structures de santé ait un impact sur le devenir des patients. La pandémie liée au coronavirus a conduit à une réorganisation brutale du système de santé, responsable d'une réduction massive de l'accès aux soins non liés au coronavirus. A cela s'est ajouté un renoncement aux soins des patients eux-mêmes par crainte de la contamination. Cette situation exceptionnelle pourrait affecter la prise en charge des maladies chroniques du foie et notamment les patients avec CHC. Le confinement, qui engendre des situations de non-recours aux soins de santé, est assimilable à une intervention inconcevable et non éthique dans d'autres circonstances. On peut anticiper une prolongation du non recours aux soins par

compétition entre soins reprogrammés et habituels, et un effet retardé du renoncement aux soins sur les trajectoires de santé des patients avec ou à risque de maladie chronique du foie. Les bases de données médico-administratives constituent une ressource originale pour étudier ce phénomène de non recours aux soins induit par la crise sanitaire liée au coronavirus. Nous proposons d'analyser les conséquences indirectes de la situation sanitaire imposant des retards de prise en charge, sur le taux d'incidence des formes sévères de maladies chroniques du foie, dont le CHC avancé non accessible à un traitement curatif au diagnostic. Cette partie du travail de thèse sera présentée sous la forme d'un projet de recherche soumis à l'appel à projet au PHRC-interrégional 2020, et dont la lettre d'intention a été retenue.

Des outils robustes pour prédire la récurrence du CHC après traitement curatif

Même si à ce jour il n'y a pas de traitement validé en prévention de la récurrence du CHC après traitement curatif, que ce soit après résection, traitement percutané ou greffe de foie, des outils simples et robustes permettant de stratifier les patients en fonction de leur risque individuel de récurrence après traitement curatif sont nécessaires. Ces outils permettront de personnaliser les stratégies de dépistage de la récurrence et proposer des essais cliniques testant de nouvelles molécules en traitement adjuvant après traitement curatif en fonction du risque de récurrence.

Aussi, dans le cadre de ce travail de thèse, nous proposons sous forme d'article deux nouveaux scores de prédiction de la récurrence du CHC, l'un après résection, soumis à une revue internationale à comité de lecture, l'autre après transplantation hépatique en cours de soumission.

OBJECTIFS

L'objectif de cette thèse est d'une part d'étudier, à partir des bases de données de santé, les trajectoires de santé des patients avec carcinome hépatocellulaire et plus particulièrement l'influence de l'étiologie alcool, des déterminants sociaux de santé et des parcours de soins, et d'autre part d'élaborer des outils simples et robustes de stratification du risque de récurrence du CHC après traitement à visée curative, à partir de larges bases de données multicentriques.

Cette thèse comporte:

1) des données originales publiées ou en cours de soumission :

- Disparités géographiques d'incidence, de prise en charge et de survie du carcinome hépatocellulaire en France : le fardeau plus lourd de l'alcool par rapport à l'hépatite C,

- Le carcinome hépatocellulaire uniquement lié à l'alcool est-il si fréquent en France?

Une analyse en grappes à l'échelle nationale de 12 841 carcinomes hépatocellulaires associés à l'alcool,

- Le score de réévaluation du risque de récurrence (R3) basé sur l'explant améliore la prédiction de la récurrence du CHC par rapport aux modèles existants,

- Early Recurrence Score (ERS): un système de stratification simple et convivial pour la prédiction de la récurrence précoce après une résection chirurgicale d'un carcinome hépatocellulaire.

2) des approches projets pour poursuivre l'exploration des trajectoires de santé des patients avec CHC au-delà de la thèse

- Projet RESONNANCE: Non-recours aux soins de santé pour les maladies chroniques du foie pendant la pandémie Covid-19 : analyse d'une cohorte historique SNDS,

- Projet Social-CHIEF: Déterminants sociaux de santé, impact sur la prise en charge du carcinome hépatocellulaire dans la cohorte nationale CHIEF.

PARTIE 1

Disparités géographiques d'incidence, de prise en charge et de survie du carcinome hépatocellulaire en France : le fardeau plus lourd de l'alcool par rapport à l'hépatite C

J'ai montré dans travail préalable à cette thèse que le CHC lié à l'alcool avait un pronostic plus sombre que le CHC lié à d'autres facteurs de risque, principalement en raison d'un diagnostic à un stade plus tardif (28). Cependant ces données étaient issues d'une cohorte de patients diagnostiqués presque exclusivement dans des hôpitaux non universitaires, de ce fait pas complètement représentatives du CHC en France. Le but de ce travail était de décrire, sur une base de données nationale issue du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), l'incidence, la prise en charge et le pronostic des patients avec CHC liés à l'alcool par rapport patients avec CHC liés au virus de l'hépatite C (VHC) sur le territoire français.

Méthodologies mises en œuvre

Les cas incidents de CHC ont été identifiés dans le PMSI entre 2009 et 2012 et analysés rétrospectivement. Le PMSI est une base de données médico-administratives hospitalières qui fournit des données pour plus de 65 millions de personnes ayant effectué au moins un séjour à l'hôpital. Il comprend les codes CIM-10 (Classification internationale des maladies, dixième révision) ainsi que toutes les procédures reçues. Les données démographiques, le type, l'emplacement géographique et le volume de CHC traités annuellement dans la structure identifiée comme étant celle ayant réalisé la première prise en charge ont été recueillis. Le type de traitement reçu en première intention était classé en 1) traitement à visée curative (résection, destruction percutanée, transplantation hépatique) ou 2) traitement palliatif (autres modalités thérapeutiques). La survie des cas incidents a été calculée à partir du moment du diagnostic.

Résultats

La population de l'étude comprenait 14 060 cas incidents de CHC liés à l'alcool et 2 581 CHC

liés au VHC. Les CHC liés à l'alcool étaient plus fréquents que les CHC liés au VHC (29,37 et 5,39 / 100 000 adultes / an, respectivement) avec une distribution hétérogène sur le territoire français. Le traitement optimal était moins fréquemment curatif (20,5% vs 35,9% ; $p < 0,001$) et la survie était significativement plus courte (9,5 [9,0-10,0] vs 16,8 [15,5-18,7] mois $p < 0,001$) chez les patients avec un CHC lié à l'alcool par rapport aux CHC liés au VHC, avec des variations marquées entre les régions pour une étiologie donnée, et au sein d'une même région entre les étiologies. Même dans les régions offrant des taux plus élevés de traitements curatifs et de survie pour le CHC liés à l'alcool, on atteignait à peine les taux les plus bas observés pour le CHC lié au VHC. Les régions à plus forte incidence de CHC lié à l'alcool présentaient les taux de traitement et de survie parmi les plus bas. En analyse multivariée dans l'ensemble de la population de l'étude, le traitement curatif était le principal facteur prédictif de survie (HR ajusté 0,28 [0,27-0,30] mois ; $p < 0,001$). La prise en charge dans un hôpital universitaire au moins une fois au cours du suivi était indépendamment associée à la mise en route d'un traitement à visée curative et à l'amélioration de la survie. Les patients avec un CHC lié à l'alcool étaient cependant moins susceptibles d'être pris en charge dans un hôpital universitaire au cours de leur suivi.

Contribution au projet de recherche

Ce travail apporte des données inédites sur l'épidémiologie du CHC en France et souligne à quel point le poids relatif des deux facteurs de risque (alcool et hépatite C) varie sur le territoire. Bien que des disparités géographiques en termes de prise en charge et de survie aient été signalées entre les pays au niveau européen, à notre connaissance, de telles disparités entre les étiologies n'ont pas été rapportées au niveau d'un pays [1]. De plus, ce travail est le premier à montrer comment ces disparités sont plus frappantes pour le CHC lié à l'alcool. Enfin, ce travail suggère que la prise en charge plus systématique au sein d'un établissement spécialisé dans la prise en charge du CHC favorise l'accès au traitement curatif, et au final améliore la survie.

Référence: Geographical disparities of outcomes of hepatocellular carcinoma in France: the heavier burden of alcohol compared to hepatitis. Charlotte E. Costentin, Philippe Sogni, Bruno Falissard, Jean-Claude Barbare, Noelle Bendersky, Olivier Farges, Nathalie Goutte. Dig Dis Sc 2019 doi: 10.1007/s10620-019-05724-1.

Geographical disparities of outcomes of hepatocellular carcinoma in France: the heavier burden of alcohol compared to hepatitis C

Charlotte E. Costentin^{1,2}, Philippe Sogni³, Bruno Falissard⁴, Jean-Claude Barbare⁵, Noelle Bendersky⁶, Olivier Farges⁷, Nathalie Goutte⁸

1. Hepatology and Gastroenterology Unit, DIGIDUNE, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.

2. Grenoble Alpes University, Inserm, CHU Grenoble Alpes, HP2, Grenoble, France.

3. Paris-Descartes University; INSERM U-1223, Pasteur Institute, Paris and Hepatology, Cochin Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, France.

4. Biostatistics, Paris-Sud University, INSERM, Paris, France.

5. Amiens University hospital, délégation à la recherche clinique et à l'innovation, site sud, 80054 Amiens, France.

6. Medical Informatics, Beaujon Hospital, Clichy, France.

7. Hepato-biliary surgery, Beaujon Hospital, Clichy, France.

8. Paris XI University, INSERM UMRS-1193, DHU Hépatinov and centre hépatobiliaire, Paul-Brousse Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris Villejuif, France

ABSTRACT

Background: Data on alcohol-related HCC are limited.

Aims: Our aim was to describe the incidence, management and prognosis of alcohol compared to Hepatitis C (HCV)-related HCC at a national level.

Methods: Incident cases of HCC were identified in French healthcare databases between 2009 and 2012 and analyzed retrospectively. Demographic data, type, location, and annual HCC-caseload of the hospitals where patients were first managed were retrieved. Survival of incident-

cases was computed from the time of diagnosis and adjusted for potential confounding variables.

Results: The study population included 14,060 incident-cases of alcohol and 2,581 HCV-related HCC. Alcohol-related HCC were more frequent than HCV-related HCC (29.37 and 5.39/100,000 adults/year, respectively) with an heterogeneous distribution on the French territory. The optimal treatment was less frequently curative (20.5% vs 35.9%; $p<0.001$) and survival was significantly shorter (9.5 [9.0-10.0] vs. 16.8 [15.5-18.7] months $p<0.001$) in alcohol compared to HCV-related HCC, with marked variations between regions for a given risk factor. In multivariable analysis in the whole study population, curative treatment was a strong predictor of survival (adjusted HR 0.28 [0.27-0.30] months $p<0.001$). Being managed at least once in a teaching hospital during follow-up was independently associated with receiving a curative treatment and survival.

Conclusion: In France, incidence of alcohol-related HCC is high and prognosis is poor compared to HCV-related HCC, with marked variations between regions. These results should guide future health policy initiatives pertaining to HCC care. Importantly, increasing patient' referral in expert centers could increase chances to receive curative treatment and improve outcomes.

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a leading cause of cancer-related death and most cases of HCC develop in the context of liver cirrhosis (80) Worldwide, hepatitis B and C infections are the first two main causes of HCC (81) Alcohol abuse and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are the other two major risk factors for developing HCC (80, 82), and the burden of alcohol and NASH compared to viral etiologies is likely to increase due to recent improvement of antiviral treatment.

In France, HCC account for approximately 8,000 deaths per year and the prognosis is one of the poorest compared to all cancers, with a median overall survival of 9.4 months (83, 84). Alcohol is currently the first cause of liver disease and HCC in France [4,6,7]. Retrospective studies in Western countries suggest that alcohol-related HCC has a poorer prognosis compared to HCC related to other risk factors, due to diagnosis at a later stage rather than a more aggressive natural history due to alcohol-related disease [8-12]. Similar data has been observed in a French cohort of patients with HCC diagnosed in non-teaching hospitals [12]. However, whether this remains true for all hospitals categories has not been demonstrated. In addition, inequities in survival depending on patients' postcode have been reported [6] but whether inequities in survival observed across the French territories differs according to the underlying etiology has not been fully addressed.

The aim of this study was to describe, on a large nationwide database, the incidence, management and prognosis of alcohol compared to HCV-related HCC across the French territory.

PATIENTS AND METHODS

Data source and study population

We retrospectively analyzed data for the calendar years 2007 to 2013 obtained from the French Program for the Medicalization of Information Systems (PMSI). The study was approved by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), the French national commission for data protection.

ICD-10 codes were used to identify patients with a diagnosis of HCC as previously described [6]. Patients with an initial diagnosis of HCC between 1 January 2009 and 31 December 2012 were included. The calendar years 2007 and 2008 were used to exclude history of HCC (in order to include only incident cases) and the year 2013 was used for follow-up (to ensure at

least 1 year of follow up). The cause of the underlying liver condition was determined by associated diagnosis codes pertaining to alcohol, HCV or HBV infections recorded during the time lag 2009-2012, according to the tenth revision of the International Classification of Diseases (ICD-10). No specific code was available for NAFLD. Patients without alcohol, HCV or HBV infections related diagnosis were categorized as “etiology not ascertained”. For the purpose of this study, only patient with alcohol-only or HCV-only related HCC were included. Patients characteristics (such as age, sex, chronic co-morbidities, underlying cirrhosis, decompensated cirrhosis, presence of HCC metastasis, and postcode), underlying liver condition in terms of risk factor and severity as well as type and annual caseload of HCC seen in the institution where the patients where first managed were retrieved at the index admission. Cirrhosis was defined by the presence of ICD codes specific of cirrhosis. Decompensated cirrhosis was defined by ICD codes related to cirrhosis complication. Annual caseload was defined as the number of patients with incident HCC admitted per calendar year in a given center. Transfer to another facility and type of institution were collected. Patient care pathway was categorized according to attendance in a teaching hospital as follows: “never”, “at least once” and “only in” a teaching hospital. The most effective treatment received by the patient during follow up was collected, irrespective of the institution where this was performed. The treatments were ranked from the most to the least effective as follows: curative (transplantation, resection, radiofrequency ablation); non-curative (transarterial chemoembolization [TACE], systemic chemotherapy), and best supportive care (BSC). It was not possible to identify patients receiving biotherapies such as sorafenib as oral medications are not referenced in the PMSI databases.

Outcomes

The following endpoints were analyzed according to the risk factor (alcohol vs. HCV): incidence of HCC; proportion of patients receiving curative treatment; survival from time of diagnosis.

Statistical analysis

Data are expressed as counts, incidences, percentages, or means with standard deviation (SD) unless stated otherwise. All statistical tests were two-sided, and p-values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance. Hazard ratios (HRs) are presented with their 95% confidence intervals (CI). Comparisons of means and percentages were performed using Student's t-test and χ^2 test respectively. Kaplan–Meier curves were used to illustrate the evolution of overall survival, from the date of HCC diagnosis to the end of follow-up. For this purpose, each patient was traced using their anonymous alphanumeric number to the most recent hospital stay or death documented in hospital files, whichever occurred first. The log-rank test was used to evaluate differences between overall survival curves in both groups (alcohol alone or HCV alone). Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analyses were performed to determine the effects of various variables on survival. Variables with a p-value < 0.2 in univariate analyses were included in the multivariate model (age, gender, decompensated liver disease, co-morbidity, HCC severity, annual caseload hospital, care pathway, treatment). Moreover, potential interactions between decompensated liver disease, care pathway, and the risk factor were tested and included in the multivariate model. For the Cox model, scaled Schoenfeld residuals were plotted against follow-up time; no violation of the proportional hazards assumption was found.

To identify factors associated with allocation of curative treatment, univariate analyses were performed, and variables with p-value < 0.20 (age, gender, decompensated liver disease, co-morbidity, HCC severity according to presence or absence of extra-hepatic spread, annual caseload hospital, care pathway) were included in multivariable linear regression models.

Analyses were first performed for the entire series and subsequently separately for curative treatment, for a sensibility analysis.

Incidence rates of HCC (per 10⁵ adults) were calculated by dividing the annual counts of incident HCC by the annual adult French population size as provided by the Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). The annual caseload of each hospital was stratified using two different cut-off values (less than 25, 25–75, and more than 75 patients per year), identified by spline modelling.

Statistical analysis was performed with both R software (R version 3.5.1 (2018-07-02); R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org>).

RESULTS

A total of 32,475 patients with an incident HCC diagnosed during a 4-year study period (2009–2012) were identified. After exclusion of patients without metropolitan location (n=541), patients without death validation (n=7), patients in whom etiology could not be ascertained (n = 11,631) and patients with mixed etiology (n = 3,655), we identified and included in this study 14,060 patients with alcohol etiology alone, and 2,581 patients with HCV etiology alone. (Supplementary Fig.1).

Geographic distribution according to risk factor

Alcohol-related HCC were more frequent (29.37/100,000 adults/year) than HCV-related HCC (5.39/100,000 adults/year) with a heterogeneous distribution on the French territory (Fig.1). The burden of alcohol-related HCC was particularly important in the north and west parts of France: alcohol accounted for up to 96% of all diagnosed HCC in Nord-Pas de Calais, 94.5% in Pays de Loire and 94% in Bretagne (Supplementary Fig.2 and 3).

Baseline characteristics according to risk factor

Baseline characteristics according to risk factor (alcohol vs. HCV) are summarized in Table 1. Compared to patients with HCV-related HCC, patients with alcohol-related HCC were younger (66.9 ± 9.3 vs. 68.1 ± 12.9 years), more likely to be males (88.8% vs. 62.0%), to have an underlying cirrhosis (95.7% vs. 85.2%), a decompensated cirrhosis (36.6% vs. 19.9%), an extra-hepatic spread at diagnosis (6.7% vs. 5.0%), and co-morbidities (including chronic heart disease, diabetes, obesity and systemic arterial hypertension; 61.9% vs. 55.3%) ($p \leq 0.001$). Patients with alcohol-related HCC were also less likely to be first managed in a teaching hospital (41.4% vs. 58.4%; $p < 0,001$), less likely to be managed only in a teaching hospital (41.4% vs. 58.3%; $p < 0,001$), or in a high HCC annual caseload structure (30.5% vs. 47.6%; $p < 0,001$).

Treatment allocation according to risk factor

Compared to patients with HCV-related HCC, patients with alcohol-related HCC were less likely to receive a curative treatment (20.5% vs. 35.9%; $p < 0.001$) (table 1). The difference persisted regardless of the type of curative treatment: surgery (8.1% vs. 12.7%; $p < 0.001$), percutaneous ablation (8.6% vs. 17.1%; $p < 0.001$) or liver transplantation (3.8% vs. 6.3%; $p < 0.001$). For a given risk factor (alcohol or HCV), there was a 2 to 3 fold variation in curative treatment allocation between regions. With the highest incidences nationwide of alcohol-related HCC, Bretagne and Nord-Pas de Calais had ones of the lowest rates of curative treatments (Fig.2).

Survival according to risk factor

Patients with alcohol-related HCC had a significantly shorter survival than patients with HCV-related HCC: median crude overall survival was 9.5 [9.0-10.0] months vs. 16.8 months [15.5-18.7] respectively ($p < 0.001$) (Fig.3). After adjustment of survival on confounding factors (age, gender, decompensated liver disease, co-morbidity, HCC severity, annual caseload hospital, care pathway, treatment), the difference remained significant: median adjusted overall survival

9.4 [8.9-9.9] months vs. 17.0 months [15.6-18.9] in alcohol-related and HCV-related HCC patients, respectively ($p < 0.001$). In a sensitivity analysis performed in the population of patients treated with curative options, the difference did not remain significant ($p = 0.17$). For a given risk factor (Alcohol or HCV), median survival also varied substantially across regions (Fig.4).

Predictive factors of survival

Factors associated with survival in the whole population (HCV and alcohol combined) in univariable and multivariable analysis are presented in Table 2. In multivariable analysis (including age, gender, decompensated liver disease, co-morbidity, HCC severity, annual caseload hospital, care pathway, treatment), curative treatment was the strongest predictor of survival (adjusted HR 0.28 [0.27-0.30]; $p < 0.0001$). Based on these results, we further assessed predictors of curative treatment. We conducted uni- and multivariable analysis to assess factors associated with curative treatment at the time of HCC diagnosis (Table 3). HCV risk factor was independently associated with survival (adjusted OR: 1.61 [1.45-1.80], $p < 0.001$). Interestingly, being managed “at least once in a teaching hospital” and “only in a teaching hospital” were the strongest predictive factors of curative treatment (adjusted OR: 4.30 [3.75-4.92] and 2.42 [2.04-2.87] respectively; $p < 0.001$). When limiting analysis of factors associated with survival to patients treated with curative options, patient care pathway “at least once in a teaching hospital” was independently associated with survival (adjusted HR 0.63 [0.52-0.77]; $p < 0.001$), and there was a trend for patients treated “only in a teaching hospital” (adjusted HR 0.77 [0.60-1.01]; $p = 0.06$) (Table 4).

DISCUSSION

Our study, based on a nationwide cohort of more than 16,000 patients with either HCV alone or alcohol alone related HCC and taking into account all types of treating institutions, confirms that, in France, alcohol-related HCC are by far more frequent, less likely to receive a curative

treatment and have a reduced adjusted survival compared to HCV-related HCC. Since the burden of HCV-related HCC is expected to decrease as a benefit of universal HCV treatment, getting a better understanding of epidemiology of alcohol related HCC and reasons for poorer prognosis is paramount in order to responsively allocate health resources.

Our study underlines how the relative burden of the two risk factors varies widely at the regional level across the French territory. Although geographic disparities have been reported across countries at the European level, to the best of our knowledge, such disparities between etiologies have not been reported at a country level [1]. It is worth noticing that in Nord-Pas de Calais, Pays de la Loire and Bretagne regions, incidence of alcohol-related HCC is more than 8 times higher than incidence of HCV-related HCC. Our study also confirms that curative treatment is a strong predictive factor of survival irrespective of the etiology, but that access to curative options is dramatically heterogeneous across the country. In addition, our study is the first to show how these disparities are dramatically more striking for alcohol related HCC. Even in regions providing higher rates of curative treatments and survival, figures for alcohol-related HCC were 2 to 3 folds lower than that of HCV-related HCC. At best, curative treatments was observed in 30% of alcohol-related HCC, when curative treatment was available for up to 64% of HCV-related HCC. Similarly, the longer median survivals observed for alcohol-related HCC (11.7-13.0 months) were in the same range of the lowest median survivals observed for HCV-related HCC (10.51-12.0 months). Interestingly, curative treatment allocation and survival were not correlated with incidence: some regions with higher incidence of alcohol related HCC (Nord-Pas de Calais and Bretagne) had the lowest rates of curative treatments and among the shortest overall survival of the country, suggesting that reasons for the observed disparities are not fully explained by lack of experience of the treating facilities. Yet, low access to curative treatment in the context of alcohol liver disease is not a fatality, and could be addressed by structured programs dedicated to alcohol liver diseases. Indeed, Ganne-Carrié et al. reported

54% of curative treatment of incident HCC developed during the prospective follow-up of a cohort of patients with biopsy proven alcohol-related cirrhosis [13].

Reasons why patients with alcohol-related HCC are excluded from a curative strategy are diverse and sometimes intricate, and include tumor burden at diagnosis, liver function, performance status, and ongoing alcohol abuse with respect to liver transplantation.

Tumor burden at diagnosis is strongly associated with diagnosis within a screening program. Screening has been shown to effectively diagnose early-stage HCC with high rates of curative treatment implementation (85-90) and several studies have reported improved survival when HCC was diagnosed during a screening program [19-29]. However, it has also been shown that alcohol-related HCC are detected outside surveillance program more frequently than in other etiology (85-90) and that screening for HCC was less likely in patients with alcohol abuse (85-90). Importantly, Bucci et al showed that the prognostic role of etiology disappeared when survival was assessed in each BCLC stage or in the groups of patients involved in a screening program (85-90). Interestingly, Ganne-Carrié et al. recently reported good overall compliance to surveillance suggesting that adequate screening programs can be implemented in patients with alcohol related liver disease. Unfortunately, our data did not allow for analysis according to tumor stage and the involvement into a screening program was not captured either.

Besides tumor burden, liver function is a crucial parameter to implement curative options other than liver transplantation. Importantly, we show that patients with alcohol-related HCC were more likely to have decompensated cirrhosis, a condition which might exclude curative strategies such as resection and expose to higher rates of complication after ablation. This is in accordance with previous report showing that, although incidence of HCC in alcohol-related liver disease is lower than in HCV-related liver disease, alcohol etiology is associated with a higher risk death from decompensation of cirrhosis (85-90). In patients with decompensated cirrhosis and limited tumor burden, liver transplantation is the only curative strategy. But

ongoing alcohol abuse precludes listing, limiting treatment options to best supportive care, with dramatic impact on survival (85-90). Although ICD codes relative to alcohol use disorders are available, assessing alcohol misuse and temporality of use solely using ICD codes is challenging. In a recent study, most patients who reported current drinking problem did not have an ICD code for these disorders, and ICD code had low sensitivity and specificity to predict AUDIT-C score (85-90). For this reason, we did not perform analysis based on this feature.

Importantly, our results provide interesting insights into care pathways of patients with alcohol-related liver disease. We show that alcohol-related HCC were less likely to be first managed in a teaching hospital, while our results also suggest that being managed in a teaching hospital was an independent predictive factors of curative treatment and survival. In France, only teaching hospitals provide access to all curative treatment options including liver transplantation. In addition, expert centers are more likely to provide multidisciplinary treatment decision meetings (85-90). Implementation of a multidisciplinary clinic for the evaluation and treatment of patients with HCC has been shown to be associated with improved overall survival (85-90). Conversely, non-specialized centers might have a reduced expertise and limited treatment options available (85-90). Our results are also in accordance with data from the United States suggesting that patients treated in a larger volume structure, in a university-type structure, in a transplant center, or in a structure more experienced in HCC management were more likely to receive CHC treatment or experience better outcomes (85-90). Lastly, we cannot rule out discrimination against alcoholic patients towards treatment allocation.

Our study also has limitations. Firstly, although the study population is large, we used a subset of a larger cohort in which etiology could not be ascertained based on ICD codes in 30% of the patients (85-90). Importantly, there is no specific ICD codes for NAFLD. NAFLD-related HCC,

like alcohol related HCC, have been reported to be frequently diagnosed incidentally, outside a screening program but with conflicting data regarding survival (85-90). Specific algorithms are needed to ascertain NAFLD etiology and further studies are warranted in PMSI database to assess HCC management and prognosis in these patients. Secondly, as we relied on ICD codes and could not access to patients charts, no data was available on tumor stage or on screening procedures, preventing adjustment based on these variables. Moreover, alcohol consumption status at the time of diagnosis was not available, although this variable is critical to determine treatment options. Improving liver function in alcoholic patient is paramount to improve curative treatment rates. Abstinence has been associated with better outcome in patients with alcohol-related cirrhosis and alcohol related HCC (85-90). Promising results have been reported with GABA-B agonists associated with a close medical, psychological and social care in patients with cirrhosis (85-90). Therefore, efforts should be made to improve multidisciplinary care of addiction in patients with liver diseases. Lastly, lack data on individual socio-economic status prevented adjustment on this potential confounder. Interestingly, Nord-Pas de Calais and Pays de la Loire appeared among the regions with higher rates of daily drinkers in 2005 and/or in 2010 in INSEE surveys. Therefore it is no surprise these region present among the highest incidence rates for alcohol-related HCC (80, 82)]. In addition, Nord-Pas de Calais consistently appeared at the bottom of the ranking for gross domestic product per inhabitant in 1990 and 2013 (80, 82)]. Importantly, it has been shown that, for a given level of alcohol consumption, individuals with lower socio-economic status experience greater alcohol-attributable harms, which could explain why Nord-Pas de Calais display worse prognosis (80, 82)]. Interestingly, Pays de la Loire was doing slightly better in terms of curative treatment and survival, and was also a richer area with respect to gross domestic product per inhabitant in 1990 and 2013 (80, 82)].

In conclusion, this nationwide study not only demonstrates a higher incidence and a poorer prognosis of alcohol-related compared to HCV-related HCC in accordance with previous studies (80, 82)], but also underlines the great heterogeneity across regions. Importantly, management at least once in a teaching hospital during follow-up was independently associated with receiving a curative treatment and survival. Since universal access to DAA for HCV is now available and decrease of HCV burden is expected, our results reinforce the urge for voluntarist health policies to alleviate alcohol burden. In order to improve outcomes of patients with alcohol-related HCC, accounting for the vast majority of liver cancers in France, public health policy initiatives should aim at implementing tools in the primary care setting to allow early identification of underlying cirrhosis in order to implement HCC surveillance, at promoting strong collaborations between liver and addiction specialists to implement active alcohol withdrawal programs and at facilitating systematic evaluation of HCC patients in expert centers.

References

- 1) Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol* 2017;3:1683–1691.
- 2) Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991;36:962-972.
- 3) EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
- 4) Rosa I, Denis J, Lesgourgues B, et al. A french multicentric longitudinal descriptive study of hepatocellular carcinoma management. The CHANGH cohort: preliminary results. *Hepatology* 2010:1144A (Abstract).

- 5) CépiDc-Inserm. <https://www.cepidc.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/interroger-les-donnees-de-mortalite> Données sur les causes de décès. (last accessed April 2019, 1st)
- 6) Goutté N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *J Hepatol.* 2017 Mar;66(3):537-544.
- 7) Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69:718–735.
- 8) Schutte K, Bornschein J, Kahl S, et al. Delayed Diagnosis of HCC with Chronic Alcoholic Liver Disease. *Liver Cancer* 2012;1:257-266.
- 9) Bucci L, Garuti F, Camelli V, et al. Comparison between alcohol- and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: clinical presentation, treatment and outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(3):385-99.
- 10) Ioannou GN, Green P, Lowy E, Mun EJ, Berry K. Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis. *PLoS One.* 2018 Sep 27;13(9):e0204412.
- 11) Marot A, Henrion J, Knebel JF, Moreno C, Deltenre P. Alcoholic liver disease confers a worse prognosis than HCV infection and non-alcoholic fatty liver disease among patients with cirrhosis: An observational study. *PLoS One.* 2017 Oct 27;12(10):e0186715.
- 12) Costentin C, Mourad A, Lahmek P, et al. Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: results of a prospective nationwide study. *Cancer.* 2018 May 1;124(9):1964-1972.

- 13) Ganne-Carrié N, Chaffaut C, Bourcier V, et al for CIRRAL Group. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Dec;69(6):1274-1283.
- 14) Chen JG, Parkin DM, Chen QG, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003, 10:204-209.
- 15) Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004, 130:417-422.
- 16) Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006, 43:1303-1310.
- 17) Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010, 53:291-297.
- 18) Sato T, Tateishi R, Yoshida H, et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2009, 3:544-550.
- 19) Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012, 21:793-799.
- 20) Yu EW, Chie WC, Chen TH. Does screening or surveillance for primary hepatocellular carcinoma with ultrasonography improve the prognosis of patients? *Cancer J* 2004, 10:317-325.
- 21) Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002, 97:734-744.

- 22) Tanaka H, Nouse K, Kobashi H, et al. Surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection may improve patient survival. *Liver Int* 2006, 26:543-551.
- 23) Wong GL, Wong VW, Tan GM, et al. Surveillance program for hepatocellular carcinoma improves the survival of patients with chronic viral hepatitis. *Liver Int* 2008, 28:79-87.
- 24) Tong MJ, Sun HE, Hsien C, Lu DS. Surveillance for hepatocellular carcinoma improves survival in Asian-American patients with hepatitis B: results from a community-based clinic. *Dig Dis Sci* 2010, 55:826-835.
- 25) El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, Duan Z, Richardson PA, Davila JA. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut* 2011, 60:992-997.
- 26) Wu CY, Hsu YC, Ho HJ, Chen YJ, Lee TY, Lin JT. Association between ultrasonography screening and mortality in patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide cohort study. *Gut* 2016;65(4):693-701
- 27) Mittal S, Kanwal F, Ying J et al. Effectiveness of surveillance for hepatocellular carcinoma in clinical practice: A United States cohort. *J Hepatol.* 2016 Dec;65(6):1148-1154.
- 28) Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance. *Br J Cancer.* 2017 Feb 14;116(4):441-447.
- 29) Costentin C, Layese R, Bourcier V, et al. Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis: A Multi-Center Cohort Study. *Gastroenterology.* 2018 Aug;155(2):431-442.e10.

- 30) Edenvik P, Davidsdottir L, Oksanen A, Isaksson B, Hultcrantz R, Stal P. Application of hepatocellular carcinoma surveillance in a European setting. What can we learn from clinical practice? *Liver Int* 2014; 35: 1862–71.
- 31) Eskesen AN, Bjørø K, Aandahl EM, Line PD, Melum E. Low use of surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Norway – a population-based cohort study. *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 741–7.
- 32) Singal AG, Yopp AC, Gupta S, et al. Failure rates in the hepatocellular carcinoma surveillance process. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Sep;5(9):1124-30.
- 33) Farvardin S, Patel J, Khambaty M, et al. Patient-reported barriers are associated with lower hepatocellular carcinoma surveillance rates in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2017 Mar;65(3):875-884.
- 34) Boscarino JA, Moorman AC, Rupp LB, et al; Chronic Hepatitis Cohort Study (CheCS) Investigators. Comparison of ICD-9 Codes for Depression and Alcohol Misuse to Survey Instruments Suggests These Codes Should Be Used with Caution. *Dig Dis Sci*. 2017 Oct;62(10):2704-2712.
- 35) Barbare JC, Franco D, André T, et al. Should cases of hepatocellular carcinoma be discussed by non specialize multidisciplinary team meetings? *Bull Cancer*. 2014 Jun;101(6):558-63.
- 36) Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 2013;21:1287-1295.
- 37) Davila JA, Kramer JR, Duan Z, et al. Referral and receipt of treatment for hepatocellular carcinoma in United States veterans: effect of patient and nonpatient factors. *Hepatology*. 2013 May;57(5):1858-68.

- 38) Cotton RT, Tran Cao HS, Rana AA, et al. Impact of the Treating Hospital on Care Outcomes for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2018 Aug 2. doi: 10.1002/hep.30128.
- 39) Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al; HCC-NAFLD Italian Study Group. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016 Mar;63(3):827-38.
- 40) Weinmann A, Alt Y, Koch S, et al. Treatment and survival of non-alcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2015 Apr 1;15:210.
- 41) Barrault C, Lison H, Roudot-Thoraval F, et al. One year of baclofen in 100 patients with or without cirrhosis: a French real-life experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;29(10):1155-1160.
- 42) Beck F, Guignard R, Léon C, Richard J.-B. Atlas des usages de substances psychoactives 2010. Analyses régionales du Baromètre santé de l'Inpes. Saint-Denis : Inpes, coll. Études santé territoires, 2013 : 104 p.
- 43) <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2019789> (Last visit April 2nd, 2019)
- 44) Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009 Jun 27;373(9682):2223-33.
- 45) Katikireddi SV, Whitley E, Lewsey J, Gray L, Leyland AH. Socioeconomic status as an effect modifier of alcohol consumption and harm: analysis of linked cohort data. *Lancet Public Health*. 2017 May 10;2(6):e267-e276.
- 46) Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019 Feb;70(2):284-293. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.008.
Review.

**Table 1. Characteristics of HCC adult patients with HCV vs Alcohol
(univariate and multivariate analysis)**

	Alcohol N = 14,060	HCV N = 2,581	Crude OR [95% CI]	P	Adjusted OR [95% CI]	P Wald's	P LR-Test
Age (years)	66.9±9.3 ^a	68.1±12.9 ^a	-	< 0.001	1.01 [1.01-1.02]	< 0.001	< 0.001
Sex (Male)	12,490 (88.8) ^b	1601 (62.0) ^b	0.20 [0.19-0.23]	< 0.001	0.2 [0.18-0.22]	< 0.001	< 0.001
Underlying liver disease							
Cirrhosis	13,458 (95.7) ^b	2199 (85.2) ^b	0.26 [0.22-0.29]	< 0.001	0.27[0.23-0.32]	< 0.001	< 0.001
Decompensated cirrhosis	5,147(36.6) ^b	513 (19.9) ^b	0.43 [0.39-0.47]	< 0.001	0.51 [0.45-0.57]	< 0.001	< 0.001
Comorbidity							
Yes	8,713 (61.9) ^b	1429 (55.3) ^b	0.76 [0.69-0.83]	<0.001	0.59 [0.54-0.66]	< 0.001	< 0.001
Extra-hepatic spread							
Yes	936 (6.7) ^b	130 (5.0) ^b	0.74 [0.61-0.90]	0.001	0.86 [0.69-1.06]	0.169	0.164
Hospital structure for the first hospitalization				< 0.001			
Other public sector	6,180 (43.9) ^b	644 (24.9) ^b	-	1			
Teaching hospital	5,821 (41.4) ^b	1506 (58.4) ^b	2.48 [2.24-2.74]	< 0.001			
Charitable	740 (5.3) ^b	155 (6.0) ^b	2.01 [1.66-2.43]	< 0.001			
Private	1,319 (9.4) ^b	276 (10.7) ^b	2.01 [1.72-2.34]	< 0.001			
Caseload hospital for the first hospitalization				< 0.001			< 0.001
<25 patients per year	6,625 (47.1) ^b	881 (34.1) ^b	-	1	-	1	
[25-75] patients per year	3,149 (22.4) ^b	471 (18.2) ^b	1.25 [0.99-1.27]	0.054	1.5 [1.28-1.76]	< 0.001	
> 75 patients per year	4,286 (30.5) ^b	1229 (47.6) ^b	2.15 [1.96-2.37]	< 0.001	2.24 [1.82-2.77]	< 0.001	
Care pathway				< 0.001			0.476
Never in a teaching hospital	6,227((44.3) ^b	784 (30.4) ^b	-	1	-	1	
At least once in a teaching hospital	2,012 (14.3) ^b	291 (11.3) ^b	1.15 [0.99-1.33]	0.058	1.10 [0.93-1.29]	0.242	
Only in a teaching hospital	5,821 (41.4) ^b	1506 (58.3) ^b	2.05 [1.87-2.26]	< 0.001	0.99 [0.81-1.19]	0.892	
Treatments							
Curative (LT, surgery, RF) Yes	2,876 (20.5) ^b	928 (35.9) ^b	2.18 [1.99-2.39]	< 0.001	1.62 [1.44-1.80]	< 0.001	< 0.001
Patient's geographical location (French administrative regions)				< 0.001			< 0.001

^a: mean±SD; ^b: number of patients (%)

Table 2: Univariate median survival and adjusted Hazard Ratios for survival in the study population (N=16,641)

	Crude Median survival (month)	HR	[IC 95%]	P	Adjusted HR	[IC 95%]	p
Etiology							
HCV	16.8 [15.5 18.7]	0.70	[0.66 0.74]	< 0.001	0.84	[0.75 0.94]	0.002
Demography							
Age	†	1.01	[1.01 1.02]	< 0.001	1.01	[1.01 1.01]	< 0.001
Gender (male)	10.2 [9.8 10.7]	1.08	[1.02 1.14]	0.005	1.15	[1.09 1.22]	< 0.001
Underlying liver disease							
Cirrhosis	10.5 [10.1 11.0]	0.97	[0.89 1.06]	0.572			
Decompensated liver disease	2.7 [2.5 2.9]	2.37	[2.28 2.47]	< 0.001	1.85	[1.78 1.93]	< 0.001
Co morbidity							
Co morbidity (yes)	14.6 [13.9 15.2]	0.64	[0.61 0.66]	< 0.001	0.72	[0.69 0.75]	< 0.001
HCC severity							
Extra-hepatic spread (yes)	1.8 [1.6 2.1]	2.92	[2.71 3.12]	< 0.001	2.04	[1.90 2.19]	< 0.001
Annual caseload hospital							
< 25	5.3 [4.9 5.6]	Ref			Ref		
[25-75]	10.3 [9.6 11.3]	0.75	[0.71 0.78]	< 0.001	0.86	[0.81 0.91]	< 0.001
> 75	21.1 [19.9 22.6]	0.48	[0.46 0.50]	< 0.001	0.77	[0.71 0.85]	< 0.001
Care pathway							
Never in a teaching hospital	3.4 [3.2 3.6]	Ref			Ref		
At least once in a teaching hospital	19.8 [18.2 21.8]	0.37	[0.35 0.39]	< 0.001	0.49	[0.46 0.52]	< 0.001
Only in a teaching hospital	19.2 [18.4 20.2]	0.38	[0.37 0.40]	< 0.001	0.67	[0.62 0.72]	< 0.001
Most effective treatments							
Curative treatment	44.5 [42.5 46.2]	0.21	[0.19 0.22]	< 0.001	0.28	[0.27 0.30]	< 0.001
Patient's geographical location (French administrative regions)**							
				< 0.001			
Interaction HCV : care pathway					1.31	[1.15 1.49]	< 0.001
Interaction HCV : At least once in a teaching hospital					1.37	[1.14 1.66]	< 0.001
Interaction HCV : Only in a teaching hospital					1.08	[0.94 1.22]	0.251

*The risk for the reference category in each subgroup analysis is defined as 1.00.

** see Supplementary Table 1

†variables were studied as a continuous variable. ‡ Events on follow-up period 95, median was not obtained. §.events on follow-up period 95, median was not obtained

Table 3: Factors associated with curative treatment allocation (univariate and multivariate analysis)

	Curative N = 3,804	Non curative N = 12,837	Crude OR [95% CI]	p	Adjusted OR [95% CI]	P Wald's	P LR-Test
Etiology							
HCV Yes	928 (24.4) ^b	1653 (12.9) ^b	2.18 [1.99-2.39]	< 0.001	1.61 [1.45-1.80]	< 0.001	< 0.001
Demography							
Age (years)	64.9±9.5 ^a	67.8±9.9 ^a	-	< 0.001	0.97 [0.97-0.98]	< 0.001	< 0.001
Sex (Male)	3,198 (84.1) ^b	10893 (84.9) ^b	0.94 [0.85-1.04]	0.238			
Underlying liver disease							
Cirrhosis	3,583 (94.2) ^b	12073 (94.1) ^b	1.02 [0.88-1.20]	0.784			
Decompensated cirrhosis	549 (14.4) ^b	5111 (39.8) ^b	0.26[0.23-0.28]	< 0.001	0.30 [0.27-0.34]	< 0.001	< 0.001
Extra-hepatic spread							
Yes	0	1066 (8.0) ^b	0 [0-0.01]	<0.001	0 [0 -258e ⁸⁵]	0.883	< 0.001
Comorbidity							
Yes	2758 (72.5) ^b	7384 (57.5) ^b	1.95 [1.79-2.11]	<0.001	2.02 [1.84-2.21]	< 0.001	< 0.001
Caseload hospital for the first hospitalization							
<25 patients per year	968(25.2) ^b	6538 (51.0) ^b	-	1	-	1	< 0.001
[25-75] patients per year	780 (20.3) ^b	2840 (22.2) ^b	1.86 [1.68-2.07]	<0.001	1.86 [1.61-2.14]	< 0.001	
> 75 patients per year	2,086 (54.4) ^b	3430 (26.8) ^b	4.13 [3.78-4.50]	< 0.001	2.66 [2.21-3.22]	< 0.001	
Care pathway							
Never in a teaching hospital	514 (13.5) ^b	6497 (50.6) ^b	-	1	-	1	< 0.001
At least once in a teaching hospital	734 (19.3) ^b	1569 (12.2) ^b	5.91 [5.21-6.70]	<0.001	4.30 [3.75-4.92]	< 0.001	
Only in a teaching hospital	2,556 (67.2) ^b	4771 (37.2) ^b	6.77 [6.11-7.49]	< 0.001	2.42 [2.04-2.87]	< 0.001	
Patient's geographical location (French administrative regions) *							
				< 0.001			< 0.001

^a: mean±SD; ^b: number of patients (%)

* See Supplementary Table 2

Table 4: Univariate median survival and adjusted Hazard Ratios for survival in patients receiving curative treatment (N= 3,804)

	Crude Median survival (month) [IC95%]	HR	[IC 95%]	p	Adjusted HR	[IC 95%]	p
Etiology (Risk factor)							
HCV	46.8 [44.6 NA]	0.95	[0.84 1.09]	0.53	0.89	[0.77 1.05]	0.17
Demography							
Age	†	1.02	[1.01 1.03]	<0.001	1.02	[1.01 1.03]	<0.001
Gender (male)	44.5 [42.5 46.5]	0.88	[0.75 1.02]	0.090	0.97	[0.83 1.15]	0.79
Underlying liver disease							
Cirrhosis	44.5 [42.5 46.2]	0.89	[0.69 1.16]	0.406			
Decompensated liver disease	42.1 [37.4 46.8]	1.25	[1.08 1.46]	0.003	1.39	[1.19 1.63]	<0.001
Co morbidity							
Yes	44.7 [42.8 46.6]	0.88	[0.77 1.00]	0.051	0.80	[0.70 0.92]	<0.001
Annual caseload hospital							
< 25	38.9 [35.3 44.6]	1			Ref		
[25-75]	42.5 [39.5 47.0]	0.92	[0.79 1.09]	0.378	0.87	[0.71 1.07]	0.19
> 75	46.1 [44.5 50.2]	0.79	[0.69 0.89]	<0.001	0.80	[0.61 1.05]	0.11
Care pathway							
Never in a teaching hospital	30.7 [28.6 38.2]	1			Ref		
At least once in a teaching hospital	46.6 [42.7 53.4]	0.59	[0.49 0.71]	<0.001	0.63	[0.52 0.77]	<0.001
Only in a teaching hospital	45.8 [43.6 47.7]	0.61	[0.52 0.71]	<0.001	0.77	[0.60 1.01]	0.06

*The risk for the reference category in each subgroup analysis is defined as 1.00. †variables were studied as a continuous variable.

‡ Events on follow-up period 95, median was not obtained.‡.events on follow-up period 95, median was not obtained

Fig.1: Heterogeneous distribution of alcohol vs. HCV-related HCC on the French territory

Figure 1

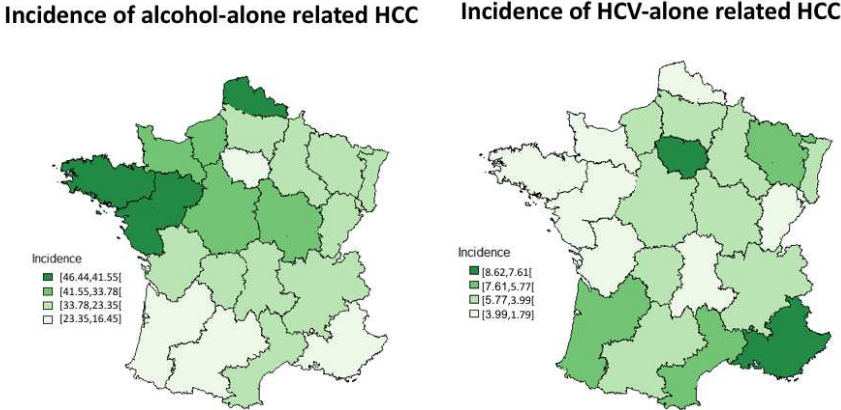


Fig.2: Heterogeneous distribution of curative treatment allocation (% curative treatment) for alcohol vs. HCV-related HCC

Figure 2

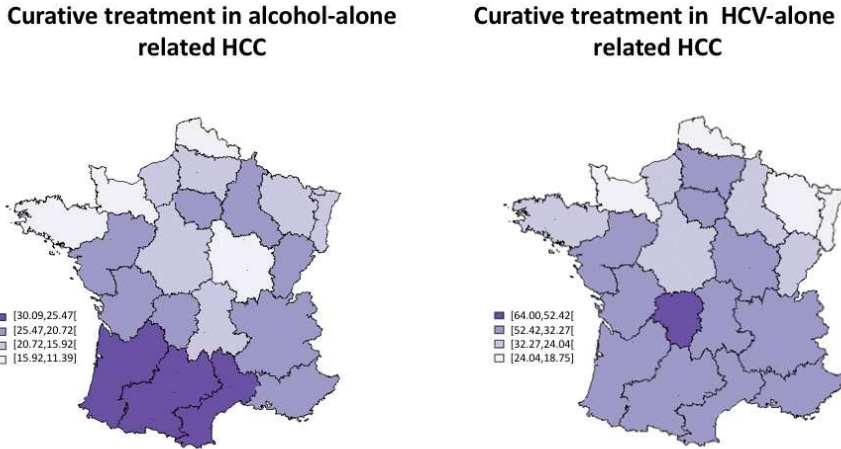


Fig.3: Crude overall survival alcohol vs. HCV-related HCC

Figure 3

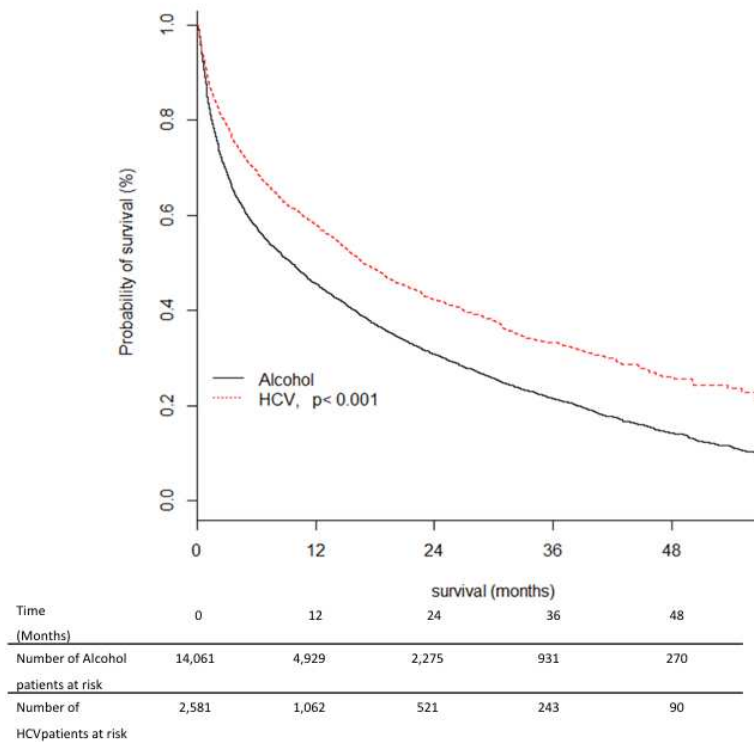
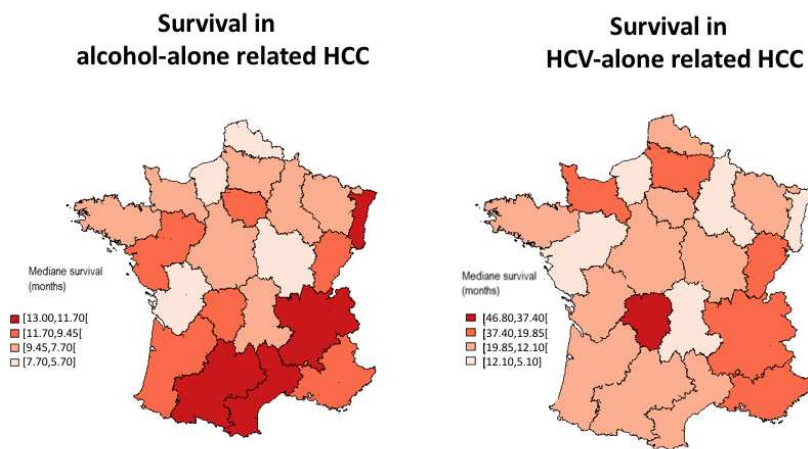


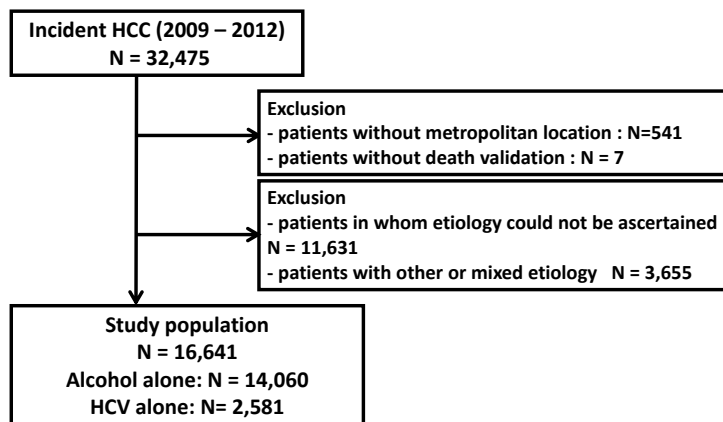
Fig.4: Heterogeneous distribution of median survival (months) for alcohol vs. HCV-related HCC

Figure 4

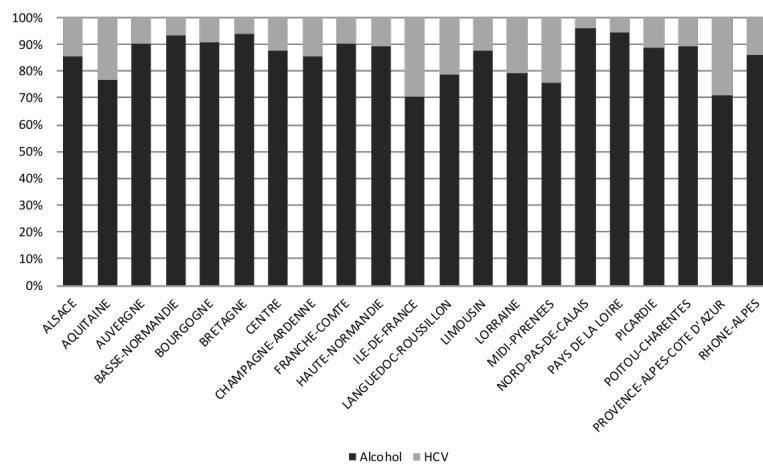


Supplementary Figures

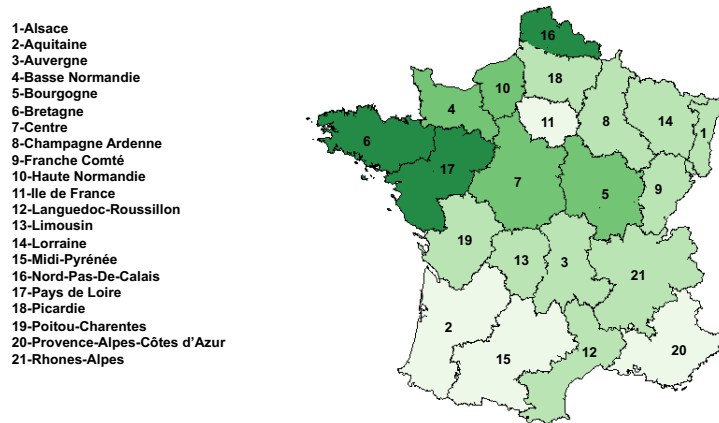
Supplementary Figure 1: Study population



Supplementary Figure 2: Heterogeneous distribution on the French territory



Supplementary Figure 3: Regions of France



Supplementary Table 1 : adjusted Hazard Ratios for survival in the study population (N=16,641) (continue): patient's geographical location (French administrative regions)

Régions	Adjusted HR	IC 95%		P
ALSACE	Ref.			
AQUITAINE	1.268237	1.0992	1.4633	0.001133 **
AUVERGNE	1.093936	0.9248	1.2940	0.294774
BASSE-NORMANDIE	0.946449	0.8093	1.1069	0.490870
BOURGOGNE	1.213221	1.0446	1.4091	0.011357 *
BRETAGNE	1.075072	0.9457	1.2221	0.268319
CENTRE	1.051732	0.9163	1.2072	0.473445
CHAMPAGNE-ARDENNE	1.338667	1.1333	1.5813	0.000599 ***
FRANCHE-COMTE	1.149958	0.9613	1.3756	0.126348
HAUTE-NORMANDIE	1.267198	1.0930	1.4692	0.001703 **
ILE-DE-FRANCE	1.165731	1.0330	1.3155	0.012877 *
LANGUEDOC-ROUSSILLON	1.029169	0.8873	1.1937	0.703992
LIMOUSIN	1.346174	1.0983	1.6500	0.004200 **
LORRAINE	1.147497	0.9905	1.3294	0.066908 .
MIDI-PYRENEES	1.148143	0.9781	1.3477	0.091078 .
NORD-PAS-DE-CALAIS	1.055352	0.9299	1.1978	0.404269
PAYS DE LA LOIRE	1.064099	0.9374	1.2079	0.336601
PICARDIE	1.057579	0.9059	1.2346	0.478428
POITOU-CHARENTES	1.303625	1.1161	1.5227	0.000821 ***
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR	1.044278	0.9144	1.1926	0.522649
RHONE-ALPES	1.029860	0.9076	1.1686	0.648198

Supplementary Table 2 : Factors associated with curative treatment allocation (univariate and multivariate analysis) (continue): patient's geographical location (French administrative regions)

Détail des régions	Curatif N = 3,804	Non curatif N = 12,837	Crude OR [95% CI]	P valu e	Adjusted OR [95% CI]	P Wal d's	P LR- Test
ALSACE	105 (2.76)	416 (3.24)	1	< 0.001	1	<	< 0.001
AQUITAINE	209 (5.49)	479 (3.73)	1.729 [1.321- 2.262]	< 0.001	1.698 [1.263-2.281]	< 0.001	
AUVERGNE	79 (2.08)	299 (2.33)	1.047 [0.754- 1.452]	0.784 4	1.389 [0.975-1.978]	0.068 6	
BASSE-NORMANDIE	63 (1.66)	409 (3.19)	0.61 [0.434- 0.858]	0.004 5	0.636 [0.441-0.919]	0.015 8	
BOURGOGNE	88 (2.68)	446 (3.47)	0.782 [0.572- 1.069]	0.123 3	0.882 [0.63-1.236]	0.466 2	
BRETAGNE	188 (4.94)	968 (7.54)	0.769 [0.59- 1.003]	0.052 6	0.804 [0.605-1.07]	0.134 5	
CENTRE	157 (4.13)	650 (5.06)	0.957 [0.726- 1.261]	0.754 7	0.918 [0.68-1.238]	0.575 4	
CHAMPAGNE- ARDENNE	87 (2.29)	276 (2.15)	1.249 [0.905- 1.724]	0.176 6	1.52 [1.071-2.156]	0.019	
FRANCHE-COMTE	66 (1.74)	229 (1.78)	1.142 [0.807- 1.616]	0.454 4	1.381 [0.95-2.009]	0.090 6	
HAUTE-NORMANDIE	102 (2.68)	444 (3.46)	0.91 [0.672- 1.233]	0.543 3	0.849 [0.611-1.18]	0.329 1	
ILE-DE-FRANCE	720 (18.93)	1791 (13.95)	1.593 [1.264- 2.006]	< 0.001	1.421 [1.105-1.828]	0.006 2	
LANGUEDOC- ROUSSILLON	216 (5.68)	464 (3.61)	1.844 [1.411- 2.411]	< 0.001	1.921 [1.432-2.578]	< 0.001	
LIMOUSIN	57 (1.5)	145 (1.13)	1.557 [1.072- 2.263]	0.020 2	1.886 [1.256-2.83]	0.002 2	
LORRAINE	105 (2.76)	491 (3.82)	0.847 [0.627- 1.144]	0.279 4	0.839 [0.608-1.158]	0.285 5	
MIDI-PYRENEES	142 (3.73)	352 (2.74)	1.598 [1.197- 2.135]	0.001 5	1.421 [1.035-1.952]	0.029 9	
NORD-PAS-DE- CALAIS	160 (4.21)	1210 (943)	0.524 [0.4- 0.686]	< 0.001	0.542 [0.405-0.725]	< 0.001	
PAYS DE LA LOIRE	315 (8.28)	1024 (7.98)	1.219 [0.951- 1.563]	0.118 7	1.23 [0.941-1.609]	0.129 9	
PICARDIE	105 (2.76)	410 (3.19)	1.015 [0.749- 1.374]	0.925 1	1.325 [0.953-1.841]	0.093 9	
POITOU-CHARENTES	114 (3)	362 (2.82)	1.248 [0.924- 1.685]	0.148 6	1.112 [0.803-1.541]	0.522 8	
PROVENCE-ALPES- COTE D'AZUR	301 (7.91)	832 (6.48)	1.433 [1.115- 1.843]	0.005	1.345 [1.022-1.769]	0.034 2	
RHONE-ALPES	425 (11.17)	1140 (8.88)	1.477 [1.16- 1.88]	0.001 5	1.579 [1.214-2.055]	< 0.001	

Supplementary Table 3 : adjusted Hazard Ratios for survival in patients receiving curative treatment (N= 3,804) (continue): patient's geographical location (French administrative regions)

Régions	Adjusted HR	[IC] 95%	p
ALSACE	Ref.		
AQUITAINE	1.11	[0.76 1.63]	0.59
AUVERGNE	0.85	[0.51 1.43]	0.55
BASSE-NORMANDIE	0.67	[0.37 1.20]	0.17
BOURGOGNE	0.89	[0.55 1.44]	0.62
BRETAGNE	0.71	[0.47 1.07]	0.09
CENTRE	0.78	[0.51 1.19]	0.25
CHAMPAGNE-ARDENNE	1.34	[0.86 2.09]	0.19
FRANCHE-COMTE	0.87	[0.51 1.48]	0.60
HAUTE-NORMANDIE	1.14	[0.73 1.77]	0.55
ILE-DE-FRANCE	0.85	[0.60 1.20]	0.36
LANGUEDOC-ROUSSILLON	0.71	[0.47 1.06]	0.09
LIMOUSIN	0.95	[0.55 1.63]	0.85
LORRAINE	0.84	[0.53 1.33]	0.46
MIDI-PYRENEES	0.82	[0.53 1.26]	0.36
NORD-PAS-DE-CALAIS	0.61	[0.39 0.94]	0.03
PAYS DE LA LOIRE	0.70	[0.48 1.01]	0.06
PICARDIE	0.67	[0.41 1.09]	0.10
POITOU-CHARENTES	1.07	[0.69 1.66]	0.74
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR	0.83	[0.57 1.21]	0.34
RHONE-ALPES	0.72	[0.49 1.03]	0.07



Geographical Disparities of Outcomes of Hepatocellular Carcinoma in France: The Heavier Burden of Alcohol Compared to Hepatitis C

Charlotte E. Costentin^{1,2} · Philippe Sogni³ · Bruno Fallissard⁴ · Jean-Claude Barbare⁵ · Noelle Bendersky⁶ · Olivier Farges⁷ · Nathalie Goutte⁸

Received: 8 April 2019 / Accepted: 3 July 2019
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

Background Data on alcohol-related HCC are limited.

Aims Our aim was to describe the incidence, management, and prognosis of alcohol compared to Hepatitis C (HCV)-related HCC at a national level.

Methods Incident cases of HCC were identified in French healthcare databases between 2009 and 2012 and analyzed retrospectively. Demographic data, type, location, and annual HCC-caseload of the hospitals where patients were first managed were retrieved. Survival of incident cases was computed from the time of diagnosis and adjusted for potential confounding variables.

Results The study population included 14,060 incident cases of alcohol and 2581 HCV-related HCC. Alcohol-related HCC was more frequent than HCV-related HCC (29.37 and 5.39/100,000 adults/year, respectively) with an heterogeneous distribution on the French territory. The optimal treatment was less frequently curative (20.5% vs 35.9%; $p < 0.001$), and survival was significantly shorter (9.5 [9.0–10.0] versus 16.8 [15.5–18.7] months $p < 0.001$) in alcohol compared to HCV-related HCC, with marked variations between regions for a given risk factor. In multivariable analysis in the whole study population, curative treatment was a strong predictor of survival (adjusted HR 0.28 [0.27–0.30] months $p < 0.001$). Being managed at least once in a teaching hospital during follow-up was independently associated with receiving a curative treatment and survival.

Conclusion In France, incidence of alcohol-related HCC is high and prognosis is poor compared to HCV-related HCC, with marked variations between regions. These results should guide future health policy initiatives pertaining to HCC care. Importantly, increasing patient referral in expert centers could increase chances to receive curative treatment and improve outcomes.

Keywords Liver cancer · Alcohol · Hepatitis C · Incidence · Curative treatment · Survival

Abbreviations

HCC Hepatocellular carcinoma
HCV Hepatitis C virus

HBV Hepatitis B virus
NAFLD Nonalcoholic fatty liver disease
NASH Nonalcoholic steatohepatitis

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10620-019-05724-1>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Charlotte E. Costentin
charlotte.costentin.pro@gmail.com

¹ Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Pôle Digidune, University Hospital Grenoble Alpes, La Tronche, France

² Grenoble Alpes University, Inserm U1041, Grenoble, France

³ INSERM U-1223, Pasteur Institute, Paris and Hepatology, Cochin Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, France, Paris-Descartes University, Paris, France

⁴ Biostatistics, Paris-Sud University, INSERM, Paris, France

⁵ Amiens University Hospital, délégation à la recherche clinique et à l'innovation, site sud, 80054 Amiens, France

⁶ Medical Informatics, Beaujon Hospital, Clichy, France

⁷ Hepato-biliary Surgery, Beaujon Hospital, Clichy, France

⁸ Paris XI University, INSERM UMRS-1193, DHU Hépatinov and Centre hépatobiliaire, Paul-Brousse Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Villejuif, France

Published online: 25 July 2019

Springer

PARTIE 2

Le carcinome hépatocellulaire uniquement lié à l'alcool est-il si fréquent en France?

Une analyse en grappes à l'échelle nationale de 12 841 carcinomes hépatocellulaires associés à l'alcool.

Le moins bon pronostic du CHC associé à l'alcool par rapport au CHC d'une autre origine a été principalement attribué au diagnostic à un stade tardif, par défaut de surveillance (28, 30). Cependant, des facteurs liés à l'hôte comme l'existence de comorbidités métaboliques et la survenue d'événements intercurrents requérant une prise en charge hospitalière ont été associés une la survenue de complications hépatiques et au pronostic la maladie du foie liée à l'alcool (34, 91). Nous émettons l'hypothèse que le CHC lié à l'alcool n'est pas une condition homogène mais englobe des sous-groupes spécifiques associés à des pronostics différents. L'objectif de ce travail était de proposer un phénotypage clinique du CHC associé à l'alcool, prenant en compte des facteurs liés à l'hôte, les comorbidités et l'évolution dynamique de la maladie hépatique sous-jacente et d'associer ces phénotypes à la survie.

Méthodologies mises en œuvre

Nous avons analysé rétrospectivement les données des années civiles 2007 à 2013 du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Nous avons sélectionné des patients avec un CHC lié à l'alcool et suivi au moins un an après le diagnostic de CHC, à l'exclusion des patients avec une étiologie mixte (alcool associée à une autre cause). L'identification de groupes homogène a été réalisée en utilisant une analyse de classe latente (LCA).

Résultats

L'étude a inclus 12 841 patients avec CHC lié à l'alcool, principalement de sexe masculin (89%), d'âge médian de 67 ans [IQR: 61; 74] dont 68.3% avaient au moins une comorbidité métabolique. Cinq phénotypes ont été identifiés. Quatre d'entre eux présentaient des taux élevés

de comorbidités métaboliques (diabète dans 40,3% à 53,3%) avec diverses combinaisons d'antécédents de complications hépatiques (hypertension portale et / ou insuffisance hépatique) et/ou de complications hépatiques au moment du diagnostic. Un seul phénotype semblait être uniquement lié à l'alcool et représentait une proportion réduite de la population (13%) et le groupe le plus jeune de tous (âge médian 57 ans [IQR: 52; 61]). Après analyse de régression logistique multivariée, par rapport au cluster 1 (alcool uniquement), la probabilité de décès après le diagnostic du CHC était significativement différente de celle de tous les autres groupes.

Contribution au projet de recherche

L'analyse de classe latente a identifié cinq phénotypes de CHC liés à l'alcool associés à des résultats de survie spécifiques. Un seul phénotype semblait être uniquement lié à l'alcool. Nos résultats offrent de nouvelles perspectives sur les déterminants du pronostic du CHC dans le contexte du CHC associé à l'alcool.

Is alcohol only-related hepatocellular carcinoma so frequent in France?

A nationwide cluster analysis of 12,841 alcohol-associated hepatocellular carcinoma.

Charlotte E Costentin^{1,2,3}, Mélanie Minoves^{2,3}, Sylvain Kotzki^{2,3}, Olivier Farges⁴, Nathalie Goulté⁵, Thomas Decaens^{1,3,6}, Sébastien Bailly^{2,3}.

1. Hepatology, gastro-enterology and digestive oncology, Grenoble Alpes University Hospital, La Tronche, France.

2. HP2 Laboratory, INSERM U1042, Grenoble, France.

3. Grenoble Alpes University, Grenoble, France.

4. Hepato-biliary surgery department, Beaujon Hospital, Clichy, France.

5. Paris XI University, INSERM UMRS-1193, DHU Hépatinov and centre hépatobiliaire, Paul-Brousse Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris Villejuif, France.

6. Institute for Advanced Biosciences, INSERM U1209/CNRS UMR 5309, Grenoble, France.

Conflict of interest statement: Authors have no conflict of interest to declare.

Electronic word count: Manuscript (4908); Abstract (286)

Figures (6) Supplementary Tables (6)

Corresponding author:

Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche, France.

Email: charlotte.costentin.pro@gmail.com

Phone number: +33 4 76 76 75 75 Fax number: +33 4 76 76 51 79

Email address: charlotte.costentin.pro@gmail.com

Abbreviations

HCC: Hepatocellular carcinoma

HCV: hepatitis C virus

HBV: hepatitis B virus

MAFLD: metabolic associated liver disease

ALD: alcohol associated liver disease

LCA: latent class analysis

Financial support: None

ABSTRACT

Background: Host factors and specific health trajectories have been associated with severe outcomes in alcohol-associated liver disease. However, alcohol-associated HCC (AL-HCC) poor prognosis has been mostly attributed to diagnosis at a later stage. We hypothesize that AL-HCC is not an homogeneous condition but encompasses specific subgroups yielding different outcomes.

Aims: Our aim was to provide a first attempt for a clinical phenotyping of AL-HCC including host factors, comorbidities and dynamic course of the underlying liver disease along with associated survival outcomes.

Methods: We retrospectively analyzed data for the calendar years 2007 to 2013 obtained from the French medico-economic administrative hospital database (PMSI). We selected patients with AL-HCC and a follow-up of at least one year after HCC diagnosis, excluding patients with mixed etiologies. The clustering of AL-HCC was performed by using a latent class analysis (LCA).

Results: The study included 12,841 patients with AL-HCC, mainly male (89%), median age 67 years [IQR: 61; 74] of which 68.3% had at least one metabolic comorbidity. Five phenotypes were identified. Four of them displayed high rates of metabolic comorbidities (diabetes in 40.3% to 53.3%) with various combinations of history or current complicated underlying liver disease (portal hypertension and/or liver failure). Only one phenotype seemed to be solely related to alcohol and represented the youngest group of all (median age 57 years [IQR: 52 ; 61]). In multivariable logistic regression, compared to the cluster 1 (alcohol-only) the probability of death after HCC diagnosis was significantly different compared to all other clusters.

Conclusion: LCA identified five phenotypes of alcohol-related HCC associated with specific survival outcomes. Only one phenotype seemed to be solely related to alcohol. Our results

provide new perspectives into determinants of HCC prognosis in the setting of alcohol-associated HCC.

Keywords: liver cancer, alcohol, clustering, survival

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a leading cause of cancer-related death [1]. Worldwide, hepatitis B and C infections are the first two main causes of HCC [1]. Alcohol and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) are the other two major risk factors for developing HCC [2]. Importantly, the burden of alcohol and MAFLD compared to viral etiologies is likely to increase due to the recent improvement of antiviral treatment, the ongoing diabetes and obesity epidemic, and the increase of alcohol consumption in some parts of the world [3]. In France, HCC account for approximately 10,000 deaths per year. Despite a steadily decreasing alcohol consumption per capita over 5 decades, alcohol still accounts for 70% of HCC [4] and the prognosis is one of the poorest compared to all cancers, with a median overall survival of 9.4 months [5-7].

Consistent data suggest that alcohol-associated HCC yield poorer prognosis compared to HCC related to other risk factors [5, 6, 8, 9]. This difference has been mostly attributed to a diagnosis at a later stage, less likely to be eligible to a curative treatment. Interestingly, patients with alcohol-associated HCC are more likely to have severe underlying liver disease at the time of HCC diagnosis, precluding curative therapeutic options such as resection and ablation [10]. If the patient, in addition, does not reach abstinence, listing for liver transplantation is not possible and only supportive care is available [10]. Along with tumor stage and alcohol consumption, other factors might contribute to the overall survival impairment of alcohol-associated HCC compared to other etiologies. Diabetes and body mass index (BMI) as well as genetic factors seems to confer increased susceptibility to HCC in patients with ALD [11, 12]. Obesity or diabetes were also associated with higher risk of developing severe liver disease in patients with excessive alcohol consumption [13]. Also, specific health trajectories can impact survival. In the setting of cirrhosis, Ratib et al. showed that hospital admission marks a turning point in the

clinical course of cirrhosis, and is associated with poorer survival compared to ambulatory-only health trajectories [14].

Based on these information, alcohol-associated hepatocellular carcinoma might not be a homogeneous condition, and variations of host factors or history of liver disease could lead to different outcomes. If this hypothesis is true, a new delineation of specific subgroups of alcohol-associated HCC is critical for the development of precision and personalized medicine in this field, to better prevent disease progression and severe outcomes.

In France, the medico-economic administrative hospital database (acronym PMSI for « Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information ») provides exhaustive data on hospital activities, nationwide. This database can be leveraged to conduct large scale epidemiological investigations focusing on specific diseases such as primary liver cancer [6, 7]. The aim of this study was to provide a first attempt for a clinical phenotyping of alcohol-associated HCC including host factors, comorbidities and dynamic course of the underlying liver disease along with associated survival outcomes. In order to identify homogeneous classes of alcohol-associated HCC, we conducted a cluster analysis in a nationwide series of alcohol-associated HCC from the French medico-economic administrative hospital database (PMSI).

PATIENTS AND METHODS

Study design

We retrospectively analyzed data for the calendar years 2007 to 2013 from the French medico-economic administrative hospital database (PMSI). PMSI provides data for overall 65 million persons with at least one hospital stay and includes ICD-10 codes (International Classification of Diseases, Tenth Revision). The study was approved by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), the French national commission for data protection.

Definition of HCC

International Classification of Diseases tenth revision (ICD-10) codes were used to identify patients with HCC. We first identified all patients with at least one hospital stay with a primary, related or associated diagnosis of liver cancer according to ICD-10 codes C22.0 « Liver cell carcinoma » and C22.9 « Malignant neoplasm: liver, unspecified ». Then we excluded patients with at least one ICD code for other liver carcinomas such as intrahepatic bile duct carcinoma (C22.1), hepatoblastoma (C22.2), angiosarcoma (C22.3), other sarcoma (C22.4) or other specified carcinomas (C22.7), or with history of liver transplantation prior to the first occurrence of an ICD code related to liver cancer C22.0 or C22.9.

Cases selection

We selected patients with a date of diagnosis (DD) within the period of interest (from 2007, July 1 to 2012, December 31) and a follow-up of at least one year, and with two or more hospital stays during this period and at least one hospital stay prior DD in order to address patients trajectories before the HCC diagnosis (Figure 1). Etiology was ascertained according to ICD10 codes related to liver diseases (supplementary material). For the purpose of this study, only patients with alcohol-associated HCC were included. Alcohol etiology was based on ICD-10 codes associated to alcohol use disorder (K700, K701, K703, K704, F100, F101, F102, F103 and Z502). Patients with mixed etiologies (ICD codes associated to alcohol use disorder associated with any ICD-10 codes relating to other liver disease) were excluded.

Relevant variables and definitions

Patients characteristics and follow up data were retrieved: date of diagnosis, age, sex, chronic co-morbidities (diabetes, obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, chronic obstructive pulmonary disease), and cirrhosis complications.

ICD-10 codes algorithm to define comorbidities are provided in Supplementary material. Decompensated cirrhosis was defined by ICD codes related to liver failure (K720, K721, K729, K704), ascites (R18), jaundice (R17), encephalopathy (G92, G934) and/or hepato-renal

syndrome (K767); complicated cirrhosis was defined by either decompensated cirrhosis or portal hypertension (K766, I85). For each patient and each hospital stay, all primary, related and associated diagnosis codes were extracted. ICD-10 occurring in less than 1% of the patients were discarded. For each diagnosis ICD-10 code we retrieved the list of associated medical procedures (CCAM codes) from the health assurance website (AMELI, ameli.fr).

Data aggregation

In the intent of assessing liver-disease trajectory, we defined for each patient three different periods of follow-up according to the date of HCC diagnosis. 1) “prior HCC diagnosis” is the period ending 3 months before the diagnosis date; 2) “contemporary” is the period extending from 3 months prior and 3 months after HCC diagnosis; and 3) “post HCC diagnosis” is the period the begins 3 months after HCC diagnosis. For each period we merged all the data extracted from each stay summary eliminating any duplicates which resulted into three lists of diagnosis and medical intervention for each patient (prior, contemporary, post HCC diagnosis) (Figure 2).

For chronic comorbidities as listed above, we assumed that if related ICD codes were observed during the “prior HCC diagnosis” period, they were still present during the contemporary period.

Finally, treatment was categorized into “curative therapy” and “non-curative therapy”. “Curative therapy” was either surgical resection, radiofrequency or liver transplantation and merged into a unique variable while other strategies (chemotherapy or intrahepatic injection of chemotherapeutics) were merged in a “non-curative therapy” variable. Importantly, it was not possible to identify patients receiving biotherapies such as sorafenib as oral medications are not referenced in the PMSI databases. Therefore, “no treatment recorded” accounts for best supportive care and biotherapies.

Statistical analysis

The clustering of alcohol-associated HCC was performed by using a latent class analysis (LCA) [15]. LCA is a probabilistic clustering method which allows homogeneous sub-groups of phenotypes, called latent classes, to be identified from a larger heterogeneous population. Patients are classified into clusters based on their higher probability of belonging to one cluster than to another, which is directly estimated by the model. Finally, clusters are constituted of patients who share similar characteristics. The assumption of local independence for variables introduced in the LCA was verified using spearman correlations. No missing values were observed for the variables considered for the cluster. The variables with low frequencies (<2%) were excluded from the analysis. The cluster analysis was performed by a two-step process: 1) a first clustering was performed by including all variables (Supplementary Table 1) and 2) a final clustering was performed by considering only the 10 most discriminant variables identified during the first step: age at diagnosis, two specific comorbidities (diabetes and arterial hypertension), four variables pertaining to liver-related medical history prior to HCC diagnosis (portal hypertension, anemia, ascites, liver failure) and three variables related to liver function at the time of HCC diagnosis (liver failure, ascites and portal hypertension). The optimal number of clusters was determined using both the integrated completed likelihood criterion (ICL) [16], and the clinical relevance of the clustering (sample size and clinical information). The finalized set of clusters were further described using number and percentage for qualitative variables and median with first and third quartiles for quantitative variables. Comparisons between clusters were performed by using non-parametric Kruskal-Wallis tests for quantitative variables and Chi square or Fisher exact test for qualitative variables. Correction for multiple comparisons were performed by using a Bonferroni correction. The probability for a patient of belonging to the cluster to which he/she was assigned is presented and an internal cross-validation was performed to ensure the robustness of the number of clusters. To assess the relation between clusters and 12-month survival, a Kaplan-Meyer estimate was used for

survival curves and a cluster comparison was performed by using the log-rank test. To assess the probability of 12-month death, two logistic regression models were performed: 1) a model assessing OR for 12-month death after HCC diagnosis by using values at the time of HCC diagnosis, adjusted on age and gender and 2) a model assessing the 6-month death by considering patients who were alive six months after the HCC diagnosis. This second model allows for adjustment on HCC treatment (curative, non-curative or no treatment recorded). Statistical analyses were performed with both SAS v9.4 and R v 3.6.1 software and the R package VarSelLCM was used for LCA [16].

RESULTS

Study population

A total of 67,547 patients with a diagnosis of HCC within the calendar period 2007- 2013 were identified. After exclusion of patients without any medical stay prior to HCC diagnosis (n=20,776), patients without another type of primary liver cancer (n=7,949), patients with HCC diagnosis outside the study period time frame (n=1,742), patients with less than a year follow-up and absence of death recorded (n=8,698) and patients with other etiology than alcohol (n=9,906), 12,841 patients with alcohol-associated HCC included in this study (Figure 1).

Alcohol-associated HCC patients had a median age of 67 years (interquartile range: [61; 74]), were mainly male (89%), 24.6% had history of portal hypertension; 12.8% history of cirrhosis decompensation; 25.5% a decompensated cirrhosis at the time of HCC diagnosis. Overall 68.3% of the patients had at least one metabolic comorbidity (diabetes 40.3%, dyslipidemia 16.2%, arterial hypertension 52.3%, obesity 19.3%, OSA 4.7%), 16.7% received curative treatment, 29.3% received non-curative treatment and 54% received neither in the six months after the diagnosis. Raw 1-year survival was: 41.4%.

Phenotypes of alcohol-associated HCC

By considering the statistical criteria ICL, the optimal number of classes was 7. However, a parsimonious 5-class approach was preferred as it was the first grouping for which there was no low-enrollment class (<1%). With this 5-class approach, the median probability for a patient of belonging to the cluster to which he/she was assigned ranged from 0.72 to 0.92 (Supplementary Table 2).

Alcohol-associated HCC phenotypes

Detailed descriptions of the clusters are given in Supplementary Table 3, and a summarized description is provided in Figure 3.

□ ***Phenotype 1 = scarcely symptomatic alcohol associated liver disease (ALD) (1632 patients – 12.8%):*** youngest (age: 57 years [52 ; 61]), mostly males (84% male); low rates of complicated cirrhosis either history or diagnosis; marginal metabolic comorbidities: 13.8% with at least one (diabetes 1.9%; obesity 7.4%, arterial hypertension 1.8%, dyslipidemia 3.5%; OSA 1.8%).

□ ***Phenotype 2 = scarcely symptomatic both alcohol and metabolic-associated liver disease (AMALD) (6226 patients – 48.5%):*** larger group, older (age: 71 years [66; 77]), highest rate of male gender (91%); low rates of complicated cirrhosis either history or at the time of diagnosis; frequent metabolic comorbidities: 79.6% with at least one, especially arterial hypertension and dyslipidemia (diabetes 44.8%; obesity 20.9%, arterial hypertension 65.4%, dyslipidemia 21.3%; OSA 5.9%).

□ ***Phenotype 3 = AMALD with history of liver events (1,601 patients – 12.5%):*** younger from other AMALD clusters (age: 62 years [57; 69]), mostly males (85%); complicated cirrhosis frequent both prior and at the time of HCC diagnosis, including both portal hypertension complications and liver failure; frequent metabolic comorbidities: 61% with at least one (diabetes 40.3%; obesity 18.7%, arterial hypertension 39.8%, dyslipidemia 9.9%; OSA 1.9%).

□ **Phenotype 4: compensated AMALD (1389 patients – 10.8%):** average age (age: 65 years [60 ; 71]), mostly male (88%); high rates of portal hypertension complications, but few events related to liver failure; frequent metabolic comorbidities: 76.6% with at least one, especially diabetes and obesity (diabetes 53.3%; obesity 22.2%, arterial hypertension 53.5%, dyslipidemia 15%; OSA 4.8%).

□ **Phenotype 5 = recently complicated AMALD (1993 patients – 15.5%):** average age (age: 67 years [61; 74]), higher rate of male gender (90%); complicated cirrhosis frequent at the time of HCC diagnosis (both liver failure and portal hypertension) but low rates past liver events; frequent metabolic comorbidities: 78.2% with at least one, highest rates of obesity (diabetes 48.8%; obesity 22.4%, arterial hypertension 61.9%, dyslipidemia 16.9%; OSA 5.1%).

Treatment allocation according to alcohol-associated HCC phenotypes

Clusters 3 and 4 had higher rates of curative treatment (20.9% and 25.5% respectively) compared to clusters 1, 2 (both 15.9%) and 5 (9.7%) (Figure 4). Among curative treatment performed within 6 months of diagnosis, ablation was the preferred option in all clusters (67.5% in cluster 1 to 85.1% in cluster 4). Liver transplantation ranged from 5.8% in cluster 4 to 27.8% in cluster 3.

Survival according to alcohol-associated HCC phenotypes

Figure 5 shows Kaplan-Meier survival curves stratified by cluster. Decreasing rates of survival at 12 months after diagnosis was observed when moving from one cluster to the other: cluster 4 had higher rates of survival at 12 months compared to cluster 1, then cluster 2, cluster 3 and cluster 5. All comparisons were statistically significant except cluster 4 vs cluster 1 (Supplementary Table 4).

For the multivariable logistic regression, compared to the cluster 1 (alcohol-only) taken as a reference, after adjustment, the probability of death after HCC diagnosis was significantly

increased for clusters 3 (OR 1.849 95%CI 1.568-2.179) and 5 (OR 2.510 95%CI 2.127-2.961), and decreased for clusters 2 (OR 0.628 95%CI 0.540-0.732) and 4 (OR 0.652 95%CI 0.545-0.779) (Supplementary Table 5).

In order to adjust for treatment allocation within 6 months taken as a proxy to tumor stage at diagnosis, we further assessed the 12-month survival in the group of patients alive at 6 months. To conduct this analysis, all patients who died within 6 months of diagnosis (n=3246; 31.7%) were excluded and 6994 patients alive at 6 months were considered for analysis. Cluster 1, cluster 2, and cluster 4 displayed comparable survival and higher survival compared to cluster 3 and cluster 5 (Figure 6; Supplementary Table 6). Compared to cluster 1, after adjustment for age, sex and treatment at 6 months, the probability of death at 1 year was significantly increased for cluster 3 (OR 2.113 95%CI 1.764-2.531) and 5 (OR 2.280 95%CI 1.906-2.726), and decreased for cluster 2 (OR 0.663 95%CI 0.563-0.781), (Supplementary Table 7).

DISCUSSION

By conducting a cluster analysis in a large medico-economic database, we were able to identify five phenotypes of alcohol-related HCC associated with survival outcomes. Our results provide new perspectives to further approach determinants of HCC prognosis in the setting of alcohol-associated HCC.

The first important finding is that the vast majority of patients with alcohol-associated HCC combines risk factors for metabolic-associated fatty liver disease (68% had at least one in our study), therefore most alcohol-associated HCC are in fact both alcohol and metabolic-associated HCC. Four out of five identified phenotypes were related to individuals with frequent metabolic risk factors: in those clusters >40% of the patients had diabetes, >50% arterial hypertension, >20% were obese. This is concordant with previous reports from the French CHANGH cohort (diabetes was present in 30% of alcohol-associated HCC) as well as in the Italian cohort [5, 9]. However, in these studies, alcohol-associated was nevertheless considered as a unique entity when compared to other etiologies, whereas subgroup analysis could have been more informative, especially to further scrutinize the drivers of survival discrepancies. Interestingly, metabolic risk factors were associated with improved survival in the primary analysis of alcohol-associated HCC within the PMSI database [5, 9]. One cluster only seemed to be solely related to alcohol, with very low rates of metabolic features, except for arterial hypertension which can be a consequence of heavy alcohol consumption instead of related to a metabolic syndrome [17]. This cluster accounts for only 12.8% of the total cohort of “alcohol-related HCC”. Interestingly, this phenotype is also the youngest group. Occurrence of HCC at a younger age could be related to different drinking habits associated with different levels of risk to develop HCC. Indeed, it is considered that there is a linear dose–response relationship

between alcohol consumption and the risk of cirrhosis and HCC [18]. Also, genetic background could be associated with alcohol dependence leading to heavier exposure to alcohol [19].

Second important finding, the liver disease trajectory prior to HCC diagnosis is a critical component of the clustering associated with different outcomes. It is not surprising that the two phenotypes including patients with ongoing decompensated liver disease at the time of HCC diagnosis (phenotypes 3 and 5) had the lowest 1-year survival rate, as liver failure precludes two curative treatment options (resection and ablation). However, it is interesting that phenotype 5, with low rates of history of liver decompensation had the worst survival, compared to phenotype 3 with history of complicated liver disease. This finding could be related to undiagnosed liver disease prior to HCC, preventing HCC screening implementation and risk reduction intervention leading to advanced HCC at diagnosis. Indeed, phenotype 5 also had the highest rate of “no treatment recorded”.

Third, although phenotypes 1 and 2 yield very similar liver disease trajectories (scarcely symptomatic prior to HCC diagnosis), similar rates of overall treatment allocation (15% curative and 50% no treatment recorded), yet, after adjustment for age, sex and treatment at 6 month, phenotype 1 (alcohol only) had reduced 1-year survival probabilities compared to phenotype 2, as if alcohol as the only recorded-risk factor for HCC was driving a poorer prognosis compared to alcohol and metabolic associated HCC. This could be related to competitive risk of death such as other cancers associated with alcohol abuse. To date, no data support the hypothesis of a greater cancer aggressiveness or worse treatment outcomes in patients with alcohol-related HCC [5, 9].

The strength of our study relies on a large database capturing all cases of alcohol-HCC at a national level, with a wide range of diagnostic information based on ICD-10 codes. We used a probabilistic method for clustering identifying 5 homogeneous phenotypes with high probabilities of belonging to the cluster to which he/she was assigned.

However, our study also has limitations which are inherent to the coding procedure. First, tumor burden cannot be accurately assessed. Although type of treatment within 6 months could be used as a proxy to tumor stage at diagnosis, as treatment options are closely linked to tumor stage, we cannot rule out that some patients do not receive the treatment they are entitled to, limiting the strength such proxy. Second, recording for some comorbidities may have been incomplete. It is well reported that some conditions like obesity suffer from low record rates in administrative database [20], and other such as sleep apnea are hampered by both low diagnostic rate and low recording when present [21]. However, this is unlikely to have biased the results as these two variables were not included in the final set of clustering variables. For other variables, the recording was the same throughout France and misclassification should be balanced in all clusters. Third, PMSI providing data only on hospital stay, health trajectories as reported might not be fully representative of medical history. However, severe liver events such as liver failure or significant portal hypertension which are critical components of the clustering, usually requiring in-hospital management and therefore are captured in our analysis. Importantly, these limitations can be addressed by testing our findings in database providing thorough recording on these parameters. Medical conditions and tumor characteristics are fully assessed in the ongoing national observational cohort of HCC-CHIEF, allowing for validation study of our phenotyping proposal in France. Regarding health trajectories, assessment can be improved by leveraging the merged French administrative healthcare database SNDS (Système National des Données de Santé) which now contains outpatient data linked with hospitalization data from PMSI through a unique personal identification number (NIR). Causes of death, which were previously collected by an independent national registry [22] are being integrated into the SNDS.

The most striking finding of our study is the low proportion of patients with alcohol only as the identified risk factor for the underlying liver disease, and the requalification from ALD to

AMALD of most patients. Indeed, our study raises the question of the accurate assessment of risk factors to determine the cause of the underlying liver disease. Interestingly, huge discrepancies in alcohol-associated HCC burden compared to other etiologies are observed across the globe. For instance, France and South Korea have a similar alcohol consumption per capita (16.7 vs 16 Liter of pure alcohol/capita/year respectively) [3] and yet, reported amount of alcohol-related HCC among all HCCs is utterly different: 70% vs 10% respectively [5, 9, 23]. This could be explained by a low reporting or assessment of alcohol consumption when other risk factors, such as HBV or HCV, are identified. Conversely, absence of identified risk factor is a common way to define metabolic associated liver disease in research conducted in administrative health database [24]. However, one can hypothesize that alcohol habits could be under-reported and under-evaluated based on cultural stigma associated with alcohol consumption. Our study provides a framework to guide qualification liver disease when conducting research in administrative health databases.

In conclusion, LCA identified five phenotypes of alcohol-related HCC associated with specific survival outcomes. Our results provide new perspectives into determinants of HCC prognosis in the setting of alcohol-associated HCC and should be further evaluated in cohorts and databases aggregating individual social and environmental context as well as clinical, biological information.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060-71. Epub 2015/07/03.
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-14. Epub 2018/01/09.
3. World Health Organization. Management of Substance Abuse Team. Global status report on alcohol and health. Geneva, Switzerland: World Health Organization. p. volumes.
4. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018;69(3):718-35. Epub 2018/05/20.
5. Costentin CE, Mourad A, Lahmek P, Causse X, Pariente A, Hagege H, et al. Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective, nationwide study. *Cancer*. 2018;124(9):1964-72. Epub 2018/03/29.
6. Costentin CE, Sogni P, Falissard B, Barbare JC, Bendersky N, Farges O, et al. Geographical Disparities of Outcomes of Hepatocellular Carcinoma in France: The Heavier Burden of Alcohol Compared to Hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2020;65(1):301-11. Epub 2019/07/28.
7. Goutte N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *J Hepatol*. 2017;66(3):537-44. Epub 2016/10/25.
8. Schutte K, Bornschein J, Kahl S, Seidensticker R, Arend J, Ricke J, et al. Delayed Diagnosis of HCC with Chronic Alcoholic Liver Disease. *Liver Cancer*. 2012;1(3-4):257-66. Epub 2013/10/26.
9. Bucci L, Garuti F, Camelli V, Lenzi B, Farinati F, Giannini EG, et al. Comparison between alcohol- and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: clinical presentation, treatment and outcome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(3):385-99. Epub 2015/12/15.
10. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. Epub 2018/04/10.
11. Matsushita H, Takaki A. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000260. Epub 2019/05/30.
12. Ganne-Carrie N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(2):284-93. Epub 2019/01/20.
13. Aberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Farkkila M, Jula A. Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population. *Hepatology*. 2018;67(6):2141-9. Epub 2017/11/23.
14. Ratib S, Fleming KM, Crooks CJ, Aithal GP, West J. 1 and 5 year survival estimates for people with cirrhosis of the liver in England, 1998-2009: a large population study. *J Hepatol*. 2014;60(2):282-9. Epub 2013/10/17.
15. Hagenaaars JA, McCutcheon AL. Applied latent class analysis. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
16. Marbac M, Sedki M. VarSelLCM: an R/C++ package for variable selection in model-based clustering of mixed-data with missing values. *Bioinformatics*. 2019;35(7):1255-7. Epub 2018/09/08.
17. Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. *World J Cardiol*. 2014;6(5):245-52. Epub 2014/06/04.

18. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault M-C, Espina C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer epidemiology*. 2016;45:181-8.
19. Edenberg HJ, Foroud T. Genetics and alcoholism. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(8):487-94. Epub 2013/05/29.
20. Quan H, Li B, Saunders LD, Parsons GA, Nilsson CI, Alibhai A, et al. Assessing validity of ICD-9-CM and ICD-10 administrative data in recording clinical conditions in a unique dually coded database. *Health Serv Res*. 2008;43(4):1424-41. Epub 2008/08/30.
21. McIsaac DI, Gershon A, Wijeyesundera D, Bryson GL, Badner N, van Walraven C. Identifying Obstructive Sleep Apnea in Administrative Data: A Study of Diagnostic Accuracy. *Anesthesiology*. 2015;123(2):253-63. Epub 2015/07/23.
22. Rey G. [Death certificate data in France: Production process and main types of analyses]. *Rev Med Interne*. 2016;37(10):685-93. Epub 2016/02/22. Les donnees des certificats de deces en France : processus de production et principaux types d'analyse.
23. Kim BH, Park JW. Epidemiology of liver cancer in South Korea. *Clin Mol Hepatol*. 2018;24(1):1-9. Epub 2017/12/19.
24. Allen AM, Van Houten HK, Sangaralingham LR, Talwalkar JA, McCoy RG. Healthcare Cost and Utilization in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Real-World Data From a Large U.S. Claims Database. *Hepatology*. 2018;68(6):2230-8. Epub 2018/05/19.

Figure 1: Study flow chart

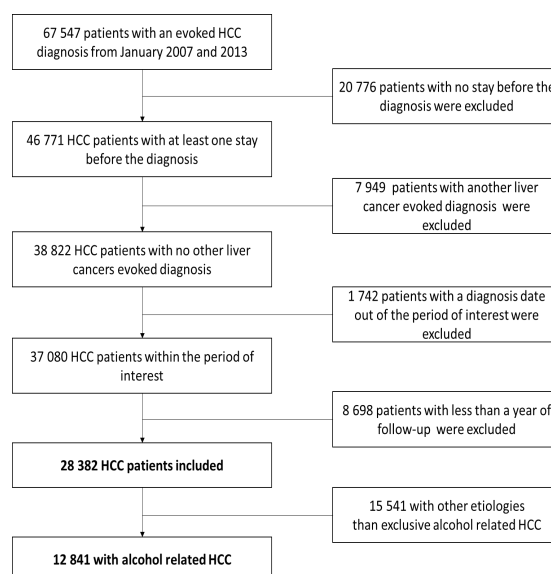


Figure 2: Data aggregation temporality with respect to date of HCC diagnosis

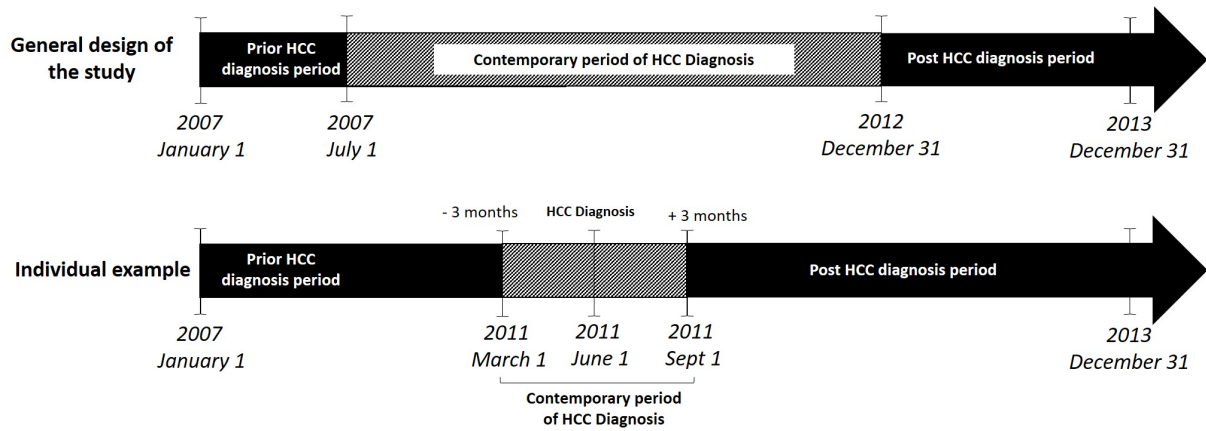


Figure 3: Clusters ID cards

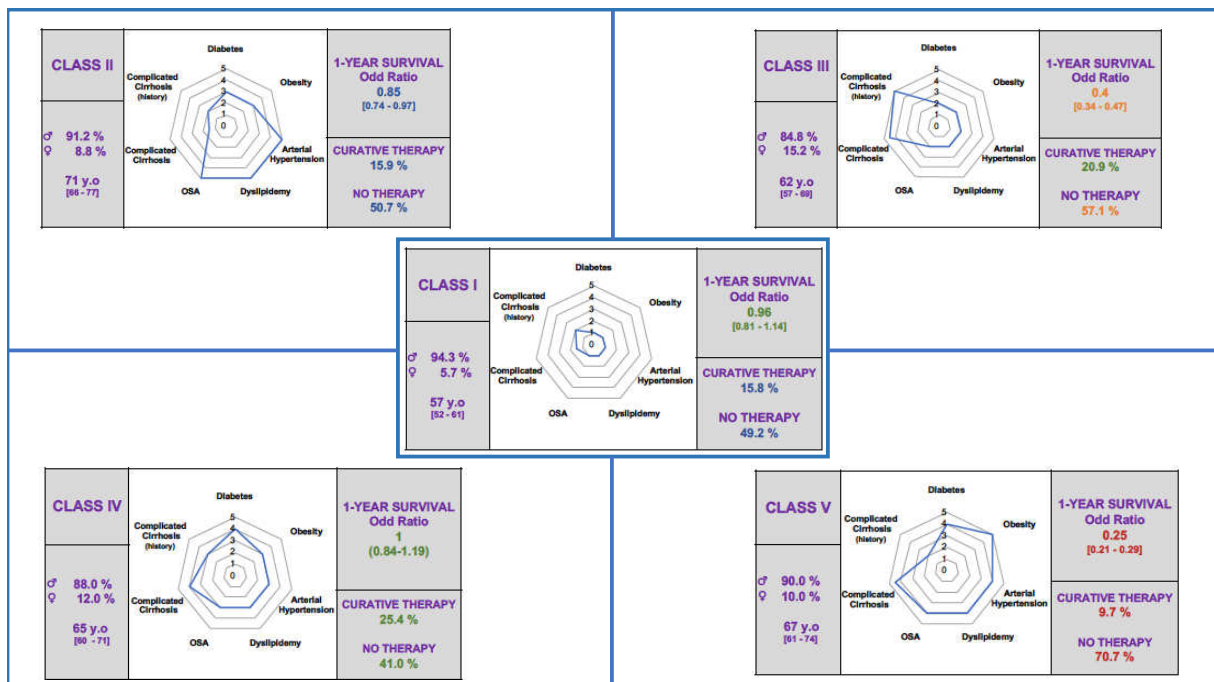


Figure 4: treatment allocation by cluster

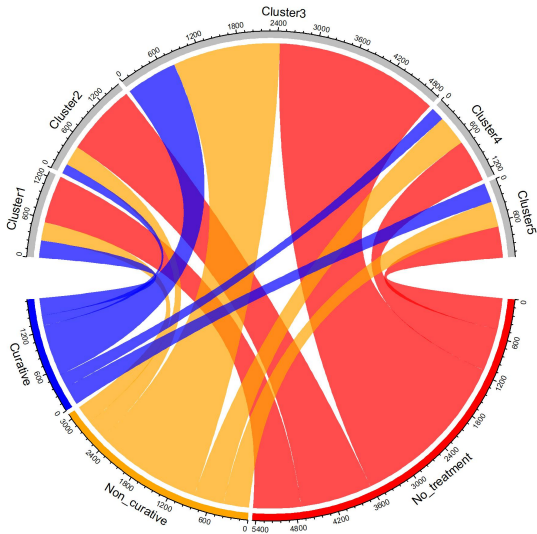


Figure 5: Overall survival at one year by cluster

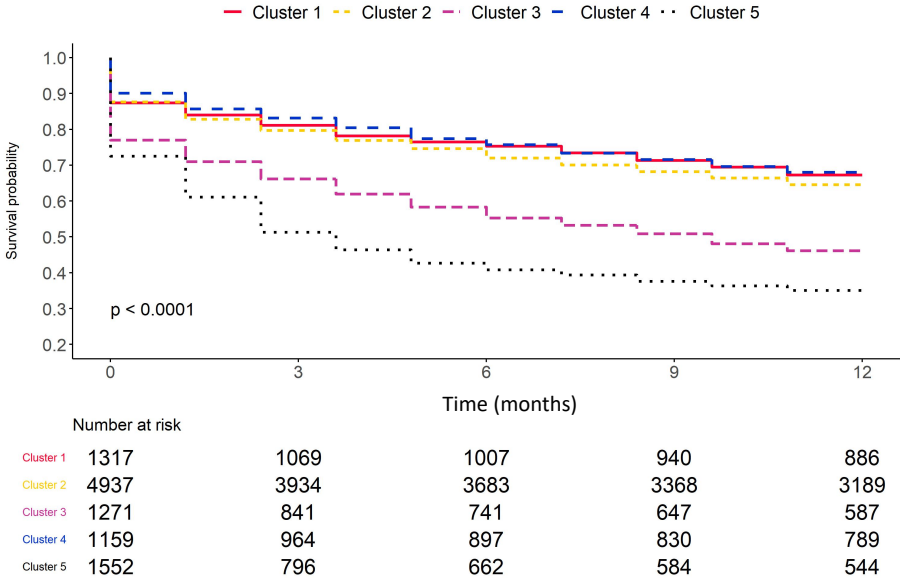
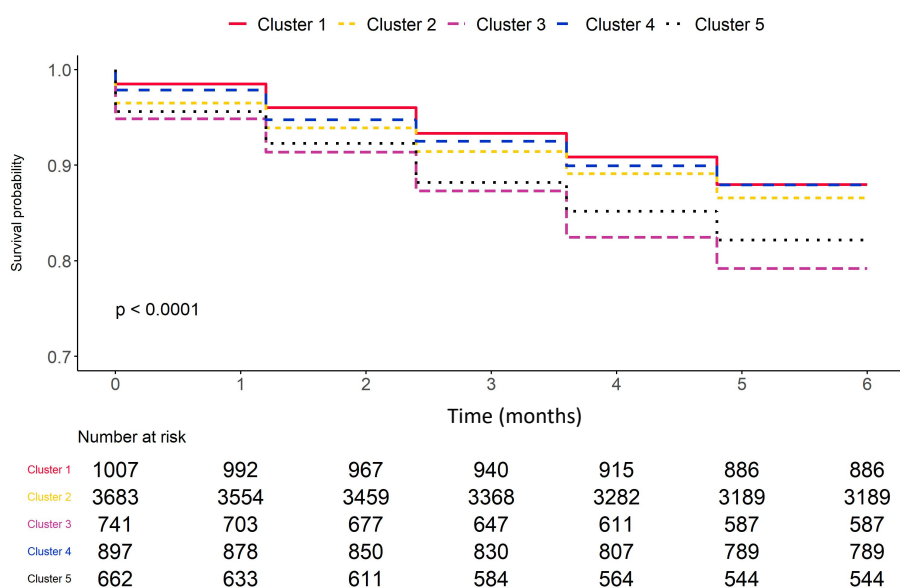


Figure 6: Overall survival by cluster in patients alive at 6 months



Supplementary material

List of ICD-10 codes for liver diseases

Label	ICD10
VIRUS	
Viral hepatitis A with hepatic coma	B15.0
Viral hepatitis A without hepatic coma	B15.9
Viral hepatitis B with hepatic coma acute or unspecified without hepatitis delta	B19.11; B16.2
Viral hepatitis B with hepatic coma acute or unspecified with hepatitis delta	B16.0
Chronic viral hepatitis B with hepatic coma without hepatitis delta	B18.1
Chronic viral hepatitis B with hepatic coma with hepatitis delta	B18.0
Viral hepatitis B without hepatic coma acute or unspecified without hepatitis delta	B16.9 ; B19.10
Viral hepatitis B with hepatic coma acute or unspecified with hepatitis delta	B16.2
Chronic viral hepatitis B without hepatic coma without hepatitis delta	B16.9
Chronic viral hepatitis B without hepatic coma with hepatitis delta	B18.0
Acute hepatitis C with hepatic coma	B17.11
Hepatitis delta without active hepatitis B with hepatic coma	B17.0
Hepatitis E with/wo hepatic coma	B17.2
Chronic hepatitis C with hepatic coma	B18.2
Other specified viral hepatitis with hepatic coma	B17.8
Acute hepatitis C without mention of hepatic coma	B17.10
Hepatitis delta without active hepatitis B disease or hepatic coma	B17.0

Chronic hepatitis C without hepatic coma	B18.2
Other specified viral hepatitis without hepatic coma	B17.8; B18.8; B18.9
Unspecified viral hepatitis with hepatic coma	B19.0
Unspecified viral hepatitis C without hepatic coma	B19.20
Unspecified viral hepatitis C with hepatic coma	B19.21
Unspecified viral hepatitis without hepatic coma	B19.9
Hepatitis in viral diseases classified elsewhere	K77
Hepatitis in other infectious diseases classified elsewhere	K77
ALCOHOLIC LIVER DISEASE	
Alcoholic fatty liver disease	K70.0
Acute alcoholic hepatitis	K70.10
Alcoholic cirrhosis of liver	K70.30; K70.3; K70.31
Alcoholic liver damage	K70.9
Alcoholic hepatitis with ascites	K70.31; K70.11
Alcoholic fibrosis and sclerosis of the liver	K70.2
Alcoholic hepatic failure w/wo coma	K70.4; K70.40; K70.41
OTHER	
Toxic liver disease	K71; K71.0; K71.1; K71.10; K71.11; K71.2; K71.6; K71.8; K71.9
Biliary cirrhosis	K74.3; K74.4; K74.5
Other chronic nonalcoholic liver disease	K76.0 ; K76.89; K76.0
Unspecified chronic liver disease without alcohol	K74.1; K76.9
Toxic liver disease with chronic active hepatitis with ascites	K71.51
Other disorders of liver	K76
Glycogen infiltration of liver	K70.0
Amyloid or lardaceous degeneration of liver	E85
Unspecified chronic liver disease without mention of alcohol	K74.1; K76.9
Non-alcoholic steatohepatitis	K76.5
Fatty changes in the liver	K76.0
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)	K75.81
Chronic hepatitis unspecified	K73; K73.9
Other specified disorders of liver (Hepatoptosis)	K76.1; K76.89
Congenital cystic disease of liver	Q44.6
Other sequelae of chronic liver disease	K72.10; K72.90; K72.0
Chronic persistent hepatitis	K73.0
Autoimmune hepatitis	K75.4
Other inflammatory liver diseases	K75; K75.2; K75.3; K75.8; K75.9
Hepatic fibrosis	K74; K74.0
Hepatic fibrosis with hepatic sclerosis	K74.2
Chronic toxic liver disease	K71.3; K71.4; K71.5; K71.7
Acute and subacute hepatic failure	K72.0
Chronic hepatic failure	K72.1
Unspecified complication of liver transplant	T86.40
Transplant Liver replaced by transplant	Z94.4
Ascites	R18.0; R18.8
Esophageal varices with/wo bleeding	I85.01; I85; I85.00; I85.10
Bacterial peritonitis	K65.2
Hepatic encephalopathy	K72.90 ; K72.91
Portal hypertension	K76.6
Cirrhosis without alcohol	K74.0 ; K74.6; K74.60; K74.69; K71.7

List of relevant ICD-10 and CCAM codes

label	ICD-10
Abnormal serum enzyme levels	R740
Abnormal serum enzyme levels	R748
Anemia	D62
Anemia	D630
Anemia	D638

Anemia	D648
Anemia	D649
Ascites	R18
Chemotherapy	Z511
Chemotherapy	Z512
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	J440
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	J448
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	J449
Cirrhosis	K700
Cirrhosis	K703
Cirrhosis	K746
Cirrhosis	Z751
Coma	R402
Diabetes	E105
Diabetes	E106
Diabetes	E107
Diabetes	E108
Diabetes	E109
Diabetes	E115
Diabetes	E116
Diabetes	E117
Diabetes	E118
Diabetes	E119
Diabetes	E1190
Diabetes	E1198
Diabetes	E149
Dyslipidemia	E780
Dyslipidemia	E782
Dyslipidemia	E785
Encephalopathy	G92
Encephalopathy	G934
Essential hypertension	I10
Hematemesis & Melena	K920
Hematemesis & Melena	K921
Hepatic Fibrosis	K740
Hepatomegaly and splenomegaly	R160
Hepatomegaly and splenomegaly	R161
Hepato-renal syndrome	K767
History of chemotherapy	Z926
Hypovolemia	E86
Hypovolemia	R571
Inflammatory Syndrome	R700
Jaundice	R17

Liver failure	K720
Liver failure	K721
Liver failure	K729
Liver failure	K704
Liver transplant	Z944
Malaise and Fatigue	R262
Malaise and Fatigue	R2630
Malaise and Fatigue	R53+2
Malaise and Fatigue	R53+0
Malaise and Fatigue	R53+1
Metastasis	C780
Metastasis	C786
Metastasis	C793
Metastasis	C795
Metastasis	C797
Metastasis	C798
Obesity and overweight	E660
Obesity and overweight	E6600
Obesity and overweight	E6601
Obesity and overweight	E6680
Obesity and overweight	E669
Obesity and overweight	E6690
Obesity and overweight	E6699
Oedema	R600
Oedema	R601
Other shock	R578
Palliative care	Z515
Portal hypertension	K766
Portal hypertension	I850
Portal hypertension	I859
Portal hypertension	I982
Portal hypertension	I9829
Portal hypertension	I983
Purpura	D695
Purpura	D696
Sepsis	A415
Sepsis	A419
Sepsis	R572
Sleep Apnea	G473
Syncope and collapse	R55
Systemic Inflammatory Response Syndrome	R650
Systemic Inflammatory Response Syndrome	R651
Transfusion cure	Z513

Transfusion cure	Z5130
Ventilation by nasal mask	Z991+1

Algorithm for metabolic comorbidities?: Presence of at least one related ICD-10 codes

Features	ICD-10						
Obesity	E660	E6600	E6601	E6680	E669	E6690	E6699
Diabetes	E105	E106	E107	E108	E109	E115	E116
	E117	E118	E119	E1190	E1198	E149	
Essential hypertension	I10						
Dyslipidemia	E780	E782	E785				
OSA	G47.33	G47.34	G47.36	G47.37	G47.31	G47.39	G47.3
	G47.30	R06.3					

Algorithm for decompensated cirrhosis: Presence of at least one liver failure related ICD-10 codes

Features	ICD-10					
Liver Failure	K720	K721	K729	K704		
Hepato-renal syndrome	K767					
Ascite	R18					
Jaundice	R17					
Encephalopathy	G92	G934				

Algorithm for complicated cirrhosis: Presence of at least one liver failure or portal hypertension related ICD-10 codes

Features	ICD-10					
Decompensated cirrhosis as defined above						
+ Portal hypertension	K766	I850	I859	I982	I9829	I983

Supplementary Table 1: selected variables

Variable	N=15,732
ANTERIOR to HCC diagnosis (AT-)	1276 (9.9)
ANT_ANEMIA	1276 (9.9)
ANT_ASCITES	1808 (14.1)
ANT_CHEMOTHERAPY	591 (4.6)
ANT_CHEMOTHERAPY_HISTORY	65 (0.5)
ANT_COMA	130 (1)
ANT_COPD	1048 (8.2)
ANT_ENCEPHALOPATHY	166 (1.3)
ANT_FIBROSIS	116 (0.9)
ANT_GENERAL_STATE_DISORDER	701 (5.5)
ANT_GI_BLEEDING	917 (7.1)
ANT_HEPATOMEGALY_SPLENOMEGALY	218 (1.7)
ANT_HEPATO_RENAL_SD	64 (0.5)
ANT_HYPOVOLEMIA	319 (2.5)

Variable	N=15,732
ANT_INFLAMMATORY_SD	82 (0.6)
ANT_JAUNDICE	344 (2.7)
ANT_VARICES_BANDING	904 (7)
ANT_INCREASE_LIVER_ENZ	148 (1.2)
ANT_LIVE_FAILURE	1373 (10.7)
ANT_OEDEMA	443 (3.4)
ANT_OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA	458 (3.6)
ANT_PALLIATIVE_CARE	51 (0.4)
ANT_POLYGRAPHY	190 (1.5)
ANT_PORTAL_HYPERTENSION	3158 (24.6)
ANT_POLYSONOGRAPHY	103 (0.8)
ANT_PURPURA	785 (6.1)
ANT_PERCUTANEOUS ABLATION	41 (0.3)
ANT_RESECTION	20 (0.2)
ANT_SEPSIS	251 (2)
ANT_SERUM_ENZ_ABNORMALITY	81 (0.6)
ANT_SHOCK_OTHER	47 (0.4)
ANT_SIRS	55 (0.4)
ANT_SPIROMETRY	678 (5.3)
ANT_COLLAPSUS	291 (2.3)
ANT_TRANSFUSION	853 (6.6)
ANT_LOCOREGIONAL THERAPY	38 (0.3)
ANT_NON_INVASIVE_VENTILATION	111 (0.9)
ANT_NON_INVASIVE_VENTILATION_OTHER	151 (1.2)
Contemporary to HCC diagnosis (CO-)	
CO_ANEMIA	1543 (12)
CO_ASCITES	3930 (30.6)
CO_CHEMOTHERAPY	1974 (15.4)
CO_CHEMOTHERAPY_HISTORY	137 (1.1)
CO_COMA	243 (1.9)
CO_COPD	1541 (12)
CO_ENCEPHALOPATHY	308 (2.4)
CO_FIBROSIS	196 (1.5)
CO_GENERAL_STATE_DISORDER	1875 (14.6)
CO_GI_BLEEDING	749 (5.8)
CO_HEPATOMEGALY_SPLENOMEGALY	273 (2.1)
CO_HEPATO_RENAL_SD	403 (3.1)
CO_HYPOVOLEMIA	535 (4.2)
CO_INFLAMMATORY_SD	85 (0.7)
CO_JAUNDICE	854 (6.7)
CO_VARICES_BANDING	717 (5.6)
CO_LIVER_ENZ_INCREASE	289 (2.3)

Variable	N=15,732
CO_LIVE_FAILURE	2724 (21.2)
CO_OEDEMA	690 (5.4)
CO_OSA	598 (4.7)
CO_PALLIATIVE_CARE	2246 (17.5)
CO_POLYGRAPHY	33 (0.3)
CO_PORTAL_HYPERTENSION	4203 (32.7)
CO_POLYSONOGRAPHY	15 (0.1)
CO_PURPURA	668 (5.2)
CO_PERCUTANEOUS ABLATION	1251 (9.7)
CO_RESECTION	295 (2.3)
CO_SEPSIS	331 (2.6)
CO_SERUM_ENZ_ABNORMALITY	108 (0.8)
CO_SHOCK_OTHER	57 (0.4)
CO_SIRS	174 (1.4)
CO_SPIROMETRY	661 (5.1)
CO_COLLAPSUS	98 (0.8)
CO_TRANSFUSION	885 (6.9)
CO_TRANSPLANTATION	95 (0.7)
CO_LOCOREGIONAL THERAPY	2340 (18.2)
CO_LOCOREGIONAL THERAPY_INTRAHEP_ISOTOP	114 (0.9)
CO_NON_INVASIVE_VENTILATION	80 (0.6)
CO_NON_INVASIVE_VENTILATION_OTHER	223 (1.7)
DIABETES	5180 (40.3)
DYSLIPIDEMIA	2086 (16.2)
ARTERIAL HYPERTENSION	6714 (52.3)
OBESITY	2474 (19.3)
AGE AT HCC DIAGNOSIS	67 [61 ; 74]
MALE SEX	11424 (89)
FEMALE SEX	1417 (11)
OSA	598 (4.7)
COPD	1541 (12)

Supplementary Table 2: Probability for an individual of belonging to his cluster

Cluster	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent	Probability for an individual of belonging to his cluster
1	1632	12.71	1632	12.71	0.72 [0.56; 0.87]

2	6226	48.49	7858	61.19	0.92 [0.68; 0.96]
3	1601	12.47	9459	73.66	0.92 [0.76; 0.99]
4	1389	10.82	10848	84.48	0.72 [0.56; 0.87]
5	1993	15.52	12841	100.00	0.79 [0.61; 0.90]

Supplementary Tables 3: clustering variables distribution by cluster

Variables	Class 1 N=1632 (12.709 %)	Class 2 N=6226 (48.485 %)	Class 3 N=1601 (12.468 %)	Class 4 N=1389 (10.817 %)	Class 5 N=1993 (15.521 %)	Overall pvalue
Age at diagnosis	57 [52 ; 61]	71 [66 ; 77]	62 [57 ; 69]	65 [60 ; 71]	67 [61 ; 74]	<.01
Male sex	1375 (84.3)	5676 (91.2) {1}	1357 (84.8) {.,2}	1222 (88) {1,2,}	1794 (90) {1,.,3,}	<.01
ANT_ANEMIA	20 (1.2)	410 (6.6) {1}	457 (28.5) {1,2}	309 (22.2) {1,2,3}	80 (4) {1,2,3,4}	<.01
ANT_ASCITES	56 (3.4)	79 (1.3) {1}	1369 (85.5) {.,}	70 (5) {.,2,}	234 (11.7) {1,2,.,4}	<.01
ANT_CHEMOTHERAPY	112 (6.9)	282 (4.5) {1}	85 (5.3) {.,}	56 (4) {1,.,}	56 (2.8) {1,2,3,}	<.01
ANT_CIRRHOSIS	461 (28.2)	1243 (20) {1}	1513 (94.5) {.,}	1191 (85.7) {1,.,3}	715 (35.9) {1,2,3,4}	<.01
ANT_COMA	13 (0.8)	37 (0.6) {}	48 (3) {1,2}	18 (1.3) {.,.,3}	14 (0.7) {.,.,3,}	<.01
ANT_COPD	82 (5)	605 (9.7) {1}	132 (8.2) {1,}	95 (6.8) {.,2,}	134 (6.7) {.,2,.,}	<.01
ANT_ENCEPHALOPATHY	3 (0.2)	20 (0.3) {}	97 (6.1) {1,2}	27 (1.9) {1,2,3}	19 (1) {1,2,3,}	<.01
ANT_FIBROSIS	10 (0.6)	39 (0.6) {}	25 (1.6) {.,2}	33 (2.4) {1,2,}	9 (0.5) {.,.,3,4}	<.01
ANT_GENERAL_STATUS_DISORDER	56 (3.4)	207 (3.3) {}	144 (9) {1,2}	69 (5) {.,2,3}	62 (3.1) {.,.,3,}	<.01
ANT_GI_BLEEDING	41 (2.5)	149 (2.4) {}	385 (24) {1,2}	291 (21) {1,2,}	51 (2.6) {.,.,3,4}	<.01
ANT_HEPATOMEGALY_SPLENOMEGALY	10 (0.6)	58 (0.9) {}	90 (5.6) {1,2}	40 (2.9) {1,2,3}	20 (1) {.,.,3,4}	<.01
ANT_HEPATO_RENAL_SD	1 (0.1)	3 (0) {}	44 (2.7) {1,2}	7 (0.5) {.,2,3}	9 (0.5) {.,2,3,}	<.01
ANT_HYPOVOLEMIA	9 (0.6)	111 (1.8) {1}	119 (7.4) {1,2}	48 (3.5) {1,2,3}	32 (1.6) {1,.,3,4}	<.01
ANT_INFLAMMATORY_SND	4 (0.2)	36 (0.6) {}	16 (1) {.,}	14 (1) {.,.,}	12 (0.6) {.,.,.,}	0.03
ANT_JAUNDICE	26 (1.6)	46 (0.7) {1}	206 (12.9) {1,2}	40 (2.9) {.,2,3}	26 (1.3) {.,.,3,4}	<.01
ANT_VARICES_BANDING	27 (1.7)	28 (0.4) {1}	444 (27.7) {1,}	376 (27.1) {1,.,}	29 (1.5) {.,2,3,4}	<.01
ANT_LIVER_ENZ_INCREASE	11 (0.7)	48 (0.8) {}	46 (2.9) {1,2}	29 (2.1) {1,2,}	14 (0.7) {.,.,3,4}	<.01
ANT_LIVE_FAILURE	51 (3.1)	83 (1.3) {1}	861 (53.8) {1,}	237 (17.1) {1,2,3}	141 (7.1) {1,2,3,4}	<.01
ANT_OEDEMA	20 (1.2)	104 (1.7) {}	242 (15.1) {1,2}	33 (2.4) {.,.,3}	44 (2.2) {.,.,3,}	<.01
ANT_OSA	25 (1.5)	267 (4.3) {1}	26 (1.6) {.,2}	57 (4.1) {1,.,3}	83 (4.2) {1,.,3,}	<.01
ANT_PALLIATIVE_CARE	12 (0.7)	14 (0.2) {1}	16 (1) {.,2}	5 (0.4) {.,.,}	4 (0.2) {.,.,3,}	<.01
ANT_PORTAL_HYPERTENSION	138 (8.5)	153 (2.5) {1}	1349 (84.3) {.,}	1389 (100) {.,.,3}	129 (6.5) {.,2,.,}	<.01
ANT_PURPURA	63 (3.9)	197 (3.2) {}	243 (15.2) {1,2}	178 (12.8) {1,2,}	104 (5.2) {.,2,3,4}	<.01
ANT_SEPSIS	22 (1.3)	91 (1.5) {}	70 (4.4) {1,2}	36 (2.6) {.,2,}	32 (1.6) {.,.,3,}	<.01
ANT_SERUM_ENZ_ABNORMALITY	8 (0.5)	32 (0.5) {}	21 (1.3) {.,2}	10 (0.7) {.,.,}	10 (0.5) {.,.,.,}	<.01
ANT_SHOCK_OTHER	5 (0.3)	17 (0.3) {}	17 (1.1) {.,2}	3 (0.2) {.,.,3}	5 (0.3) {.,.,3,}	<.01
ANT_SIRS	3 (0.2)	28 (0.4) {}	13 (0.8) {.,}	7 (0.5) {.,.,}	4 (0.2) {.,.,}	0.03
ANT_COLLAPUS	26 (1.6)	153 (2.5) {}	43 (2.7) {.,}	28 (2) {.,.,}	41 (2.1) {.,.,.,}	0.17
CO_ANEMIA	129 (7.9)	586 (9.4) {}	290 (18.1) {1,2}	174 (12.5) {1,2,3}	364 (18.3) {1,2,.,4}	<.01
CO_ASCITES	295 (18.1)	529 (8.5) {1}	1260 (78.7) {1,}	200 (14.4) {.,2,3}	1646 (82.6) {.,.,3,}	<.01
CO_COMA	25 (1.5)	72 (1.2) {}	59 (3.7) {1,2}	28 (2) {.,.,}	59 (3) {1,2,.,}	<.01
CO_COPD	137 (8.4)	892 (14.3) {1}	162 (10.1) {.,2}	135 (9.7) {.,2,}	215 (10.8) {.,2,.,}	<.01
CO_ENCEPHALOPATHY	18 (1.1)	70 (1.1) {}	108 (6.7) {1,2}	32 (2.3) {.,2,3}	80 (4) {1,2,3,}	<.01
CO_FIBROSIS	9 (0.6)	132 (2.1) {1}	8 (0.5) {.,2}	20 (1.4) {.,.,}	27 (1.4) {.,.,.,}	<.01
CO_GENERAL_STATUS_DISORDER	158 (9.7)	665 (10.7) {}	214 (13.4) {1,2}	100 (7.2) {.,2,3}	385 (19.3) {1,2,3,4}	<.01
CO_GI_BLEEDING	61 (3.7)	206 (3.3) {}	133 (8.3) {1,2}	111 (8) {1,2,}	238 (11.9) {1,2,3,4}	<.01
CO_HEPATOMEGALY_SPLENOMEGALY	27 (1.7)	93 (1.5) {}	39 (2.4) {.,}	37 (2.7) {.,2,}	77 (3.9) {1,2,.,}	<.01
CO_HEPATO_RENAL_SD	34 (2.1)	53 (0.9) {1}	133 (8.3) {1,2}	29 (2.1) {.,2,3}	154 (7.7) {1,2,.,4}	<.01
CO_HYPOVOLEMIA	48 (2.9)	209 (3.4) {}	87 (5.4) {1,2}	48 (3.5) {.,.,}	143 (7.2) {1,2,.,4}	<.01
CO_INFLAMMATORY_SD	5 (0.3)	46 (0.7) {}	8 (0.5) {.,}	6 (0.4) {.,.,}	20 (1) {.,.,.,}	0.06
CO_JAUNDICE	97 (5.9)	218 (3.5) {1}	216 (13.5) {1,2}	67 (4.8) {.,.,3}	256 (12.8) {1,2,.,4}	<.01
CO_VARICES_BANDING	45 (2.8)	94 (1.5) {1}	183 (11.4) {1,2}	188 (13.5) {1,2,}	207 (10.4) {1,2,.,}	<.01
CO_LIVER_ENZ_INCREASE	21 (1.3)	122 (2) {}	38 (2.4) {.,}	37 (2.7) {.,.,}	71 (3.6) {1,2,.,}	<.01
CO_LIVE_FAILURE	173 (10.6)	261 (4.2) {1}	878 (54.8) {1,}	257 (18.5) {1,2,3}	1155 (58) {1,.,.,4}	<.01
CO_OEDEMA	39 (2.4)	181 (2.9) {}	168 (10.5) {1,2}	50 (3.6) {.,.,3}	252 (12.6) {1,2,.,4}	<.01
CO_OSA	30 (1.8)	369 (5.9) {1}	31 (1.9) {.,2}	67 (4.8) {1,.,3}	101 (5.1) {1,.,3,}	<.01
CO_PALLIATIVE_CARE	202 (12.4)	886 (14.2) {}	349 (21.8) {1,2}	156 (11.2) {.,2,3}	653 (32.8) {1,2,3,4}	<.01
CO_PORTAL_HYPERTENSION	301 (18.4)	662 (10.6) {1}	1007 (62.9) {1,}	1081 (77.8) {1,.,3}	1152 (57.8) {1,.,3,4}	<.01
CO_PURPURA	55 (3.4)	225 (3.6) {}	137 (8.6) {1,2}	103 (7.4) {1,2,}	148 (7.4) {1,2,.,}	<.01
CO_SEPSIS	38 (2.3)	134 (2.2) {}	65 (4.1) {.,2}	27 (1.9) {.,.,3}	67 (3.4) {.,2,.,}	<.01
CO_SERUM_ENZ_ABNORMALITY	8 (0.5)	40 (0.6) {}	22 (1.4) {.,2}	13 (0.9) {.,.,}	25 (1.3) {.,.,.,}	<.01

Variables	Class 1 N=1632 (12.709 %)	Class 2 N=6226 (48.485 %)	Class 3 N=1601 (12.468 %)	Class 4 N=1389 (10.817 %)	Class 5 N=1993 (15.521 %)	Overall pvalue
CO_SHOCK_OTHER	6 (0.4)	21 (0.3) {,}	10 (0.6) {,,}	6 (0.4) {,,,,}	14 (0.7) {,,,,,}	0.20
CO_SIRS	12 (0.7)	77 (1.2) {,}	29 (1.8) {,,}	13 (0.9) {,,,,}	43 (2.2) {1,2,,}	<.01
CO_COLLAPSUS	5 (0.3)	62 (1) {,}	6 (0.4) {,,}	9 (0.6) {,,,,}	16 (0.8) {,,,,,}	0.01
CO_TRANSFUSION	76 (4.7)	319 (5.1) {,}	176 (11) {1,2}	110 (7.9) {1,2,3}	204 (10.2) {1,2,,,,}	<.01
CO_NON_INVASIVE_VENTILATION	3 (0.2)	52 (0.8) {1}	4 (0.2) {,,}	7 (0.5) {,,,,}	14 (0.7) {,,,,,}	<.01
DIABETES	31 (1.9)	2791 (44.8) {1}	645 (40.3) {1,2}	741 (53.3) {1,2,3}	972 (48.8) {1,2,3,,}	<.01
DYSLIPIDEMIA	57 (3.5)	1326 (21.3) {1}	159 (9.9) {1,2}	208 (15) {1,2,3}	336 (16.9) {1,2,3,,}	<.01
OSA	30 (1.8)	369 (5.9) {1}	31 (1.9) {,,2}	67 (4.8) {1,,3}	101 (5.1) {1,,3,,}	<.01
COPD	137 (8.4)	892 (14.3) {1}	162 (10.1) {,,2}	135 (9.7) {,,2,,}	215 (10.8) {,,2,,,}	<.01
HTA	30 (1.8)	4071 (65.4) {,}	637 (39.8) {1,2}	743 (53.5) {1,2,3}	1233 (61.9) {,,2,3,4}	<.01
OBESITY	120 (7.4)	1299 (20.9) {1}	299 (18.7) {1,,}	309 (22.2) {1,,,}	447 (22.4) {1,,,,}	<.01

Supplementary Tables 4: log-rank test for survival comparison (1-year survival)

Adjustment for Multiple Comparisons for the Logrank Test				
Strata Comparison		Chi-Square	p-Values	
classe	classe		Raw	Bonferroni
1	2	29.8065	<.0001	<.0001
1	3	123.8	<.0001	<.0001
1	4	0.00651	0.9357	1.0000
1	5	394.1	<.0001	<.0001
2	3	191.8	<.0001	<.0001
2	4	32.1048	<.0001	<.0001
2	5	406.8	<.0001	<.0001
3	4	129.5	<.0001	<.0001
3	5	86.7711	<.0001	<.0001
4	5	414.6	<.0001	<.0001

Supplementary Tables 5: factors associated with death at 1-year

Odds Ratio Estimates and Wald Confidence Intervals				
Effect	Unit	Estimate	95% Confidence Limits	
classe 2 vs 1	1.0000	0.628	0.540	0.732
classe 3 vs 1	1.0000	1.849	1.568	2.179
classe 4 vs 1	1.0000	0.652	0.545	0.779
classe 5 vs 1	1.0000	2.510	2.127	2.961
age_diag	1.0000	1.040	1.035	1.046
sexe 1 vs 2	1.0000	0.999	0.875	1.140

Supplementary Tables 6: log-rank test for survival comparison (1-year survival among patients alive at 6 months)

Adjustment for Multiple Comparisons for the Logrank Test				
Strata Comparison		Chi-Square	p-Values	
classe	classe		Raw	Bonferroni
1	2	0.0773	0.7810	1.0000
1	3	24.5198	<.0001	<.0001
1	4	0.0571	0.8112	1.0000
1	5	11.1240	0.0009	0.0085
2	3	15.7931	<.0001	0.0007
2	4	0.2153	0.6427	1.0000
2	5	7.7155	0.0055	0.0547
3	4	23.5894	<.0001	<.0001
3	5	3.6150	0.0573	0.5726
4	5	10.1311	0.0015	0.0146

Supplementary Tables 7: Factors associate with 1-year survival among patients alive at 6 months

Odds Ratio Estimates and Wald Confidence Intervals				
Effect	Unit	Estimate	95% Confidence Limits	
classe 2 vs 1	1.0000	0.663	0.563	0.781
classe 3 vs 1	1.0000	2.113	1.764	2.531
classe 4 vs 1	1.0000	0.829	0.683	1.006
classe 5 vs 1	1.0000	2.280	1.906	2.726
age_diag	1.0000	1.035	1.029	1.041
sexe 1 vs 2	1.0000	1.053	0.911	1.216
ttt_6 0 vs 2	1.0000	13.412	11.285	15.940
ttt_6 1 vs 2	1.0000	3.692	3.073	4.436

PARTIE 3

Projet RESONNANCE

Non-recours aux soins de santé pour les maladies chroniques du foie pendant la pandémie Covid-19: analyse d'une cohorte historique SNDS.

Le non-recours aux soins de santé, défini par le fait que des personnes ne bénéficient pas de soins auxquels elles ont droit, est susceptible de conduire à des prises en charge retardées à des stades potentiellement plus avancés de problématiques de santé aiguës ou chroniques (51). Le confinement imposé au début de la pandémie mondiale liée au coronavirus Covid-19, a engendré des situations de non-recours aux soins de santé, et de ce fait est assimilable à une intervention imposant des retards d'accès aux soins qui auraient été jugés inconcevables et non éthiques dans d'autres circonstances. Cette situation exceptionnelle offre l'opportunité d'étudier l'impact des phénomènes de non-recours aux soins pour des pathologies spécifiques. Aussi, nous avons proposé d'étudier cet impact sur la prise en charge des patients avec maladies chroniques du foie (MCF), parmi lesquelles le carcinome hépatocellulaire, par la constitution d'une cohorte de MCF issue du système national des données de santé (SNDS).

Ces données sont susceptibles d'apporter une première démonstration des pertes de chances associées à certaines formes de non recours dans le parcours de soins des patients avec maladies chroniques, en particulier les formes dites « barrière » de non recours (non réception ou non proposition de soins de santé auxquels les patients pourraient prétendre). De plus, ce travail fournira des données inédites sur l'épidémiologie des formes avancées et les trajectoires de santé des patients avec ou à risque de maladies chroniques du foie en France. Concernant le cancer primitif du foie plus spécifiquement, l'impact de délais inhabituels dans le parcours de soins a reçu peu d'attention, et les données disponibles reposent sur de petites séries de cas,

hétérogènes et parfois contradictoires (50). Or ces données sont essentielles pour démontrer l'intérêt d'un dépistage des maladies chroniques du foie avant la survenue de complications et élaborer des interventions innovantes pour améliorer le parcours de soins et donc le pronostic global des patients.

Dans le cadre de ce projet de thèse, une demande de financement a été déposée à l'appel à projet du PRHC inter-régional en mai 2020. La lettre d'intention a été retenue et le projet complet en cours de rédaction sera soumis le 17 septembre.

Rationnel

La pandémie Covid-19 a conduit à une réorganisation brutale du système de santé, responsable d'une réduction massive de l'accès aux soins hors Covid (92). A cela s'ajoute un renoncement aux soins des patients eux-mêmes par crainte de la contamination, amplifiant le phénomène connu de non-recours aux soins de santé, défini par le fait que des personnes ne bénéficient pas de soins auxquels elles ont droit (51). Ce phénomène, qui concerne 25% des assurés sociaux en temps normal (52), en toucherait 35 % depuis le début de l'épidémie (93).

Cette situation exceptionnelle pourrait affecter la prise en charge des maladies chroniques du foie (MCF). Ces patients représentaient en 2017 plus de 180 000 personnes en France d'après les données des affections de longue durée de l'assurance maladie mais la prévalence pourrait atteindre 750 000 patients (7). Les complications mettant en jeu le pronostic vital surviennent quasi exclusivement chez les patients cirrhotiques, chez qui le dépistage semestriel des complications est bien défini. Pour les carcinomes hépatocellulaires (CHC), le pronostic est très dépendant du stade au diagnostic et une déviation même modeste par rapport aux recommandations de dépistage chez les patients avec cirrhose diminue de moitié l'espérance de vie (22). De plus, la nécessité d'une prise en charge hospitalière semble constituer un tournant pronostique dans le parcours des patients cirrhotiques (94).

Hypothèses

Les MCF pouvant être identifiés dans les bases de données médico-administratives à l'aide d'algorithmes existants et de l'ALD 6 (93; Assurance Maladie) , les données du Système National des Données de Santé donnent l'opportunité d'analyser l'association entre défaut de surveillance lié à la pandémie et cas incidents de formes sévères de MCF, et de comparer le devenir des patients diagnostiqués per et post-pandémie par rapport à une période de référence. Nous proposons par la constitution d'une cohorte SNDS de MCF, d'analyser les conséquences indirectes de la situation sanitaire exceptionnelle sur le taux d'incidence des formes sévères de MCF.

Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer dans une cohorte ouverte historique SNDS, l'évolution du taux d'incidence nationale et régionale des formes sévères de MCF, inaugurales ou sur cas prévalents, sur la période 2015 à 2020 incluant la période d'amplification des phénomènes de non recours aux soins de santé liée à la pandémie COVID-19.

Objectifs Secondaires

Les objectifs secondaires sont les suivants :

1. Etudier l'évolution du taux d'incidence jusque fin 2020
 - de la mortalité globale (causes de décès non disponibles après 2015 dans le SNDS)
 - des formes incidentes des MCF, sévères et non sévères
 - de la morbidité sévère en lien avec les MCF
2. Analyse des facteurs associés à l'incidence des formes sévères, dont périodes (épidémie COVID-19) et régions (AURA versus autres)
3. Evolution du diagnostic et de la prise en charge des MCF :
 - Analyse des critères de qualité de prise en charge de la cirrhose et du CHC
 - Analyse des retards diagnostiques parmi les formes sévères incidentes

4. Evaluation des performances des algorithmes CIM-10 utilisés dans le SNDS, à partir des données des entrepôts des données de santé (EDS) des CHU Grenoble Alpes, Hospices Civils de Lyon (HCL) et CHU de Clermont Ferrand.

5. Analyse du devenir des MCF par extension de la cohorte jusque 2022

Critère d'évaluation principal

Les formes sévères de MCF seront définies comme :

- les patients avec un séjour hospitalier entre le 01/01/2015 et le 31/12/2020

- comportant un diagnostic principal ou associé de

1) cirrhose +/- complication, nécessitant une hospitalisation (diagnostic principal identifié par les liste codes CIM 10 fournis en annexe)

2) ou cancer primitif du foie (CPF) (diagnostic principal identifié par les liste codes CIM 10 fournis en annexe), soit incident (défini par l'absence de diagnostic de MCF ou affection de longue durée (ALD) numéro 6 ou acte de transplantation hépatique dans les 2 ans précédant la date de ce diagnostic) soit non éligible à un traitement curatif de première intention (sans acte correspondant à un traitement percutané ou une résection chirurgicale) dans les 6 mois suivants le diagnostic de cancer primitif du foie

3) de MCF toutes formes confondues (liste codes CIM 10 en annexe) mais avec mode de sortie décès

Le taux d'incidence par unité du temps sera rapporté à la population d'étude des cas prévalents de MCF 2015-2020 chez les assurés du RNIAM (répertoire national Inter régimes de l'Assurance Maladie).

Critères d'évaluation secondaires

1. Taux d'incidence par unité de temps jusque fin 2020

- des décès identifiés dans le SNDS (causes de décès non disponibles après 2015 dans le SNDS)

- des formes incidentes, sévères et non sévères : nouvelle ALD-6 ou CPF ou cirrhose ou autre MCF, nécessitant un séjour hospitalier en l'absence de diagnostic de MCF (codes CIM10, ALD-6), et de consultation d'un spécialiste hépato-gastro-entérologue dans les 2 ans précédant le diagnostic

- de la morbidité sévère en lien avec les MCF définie par la survenue d'une décompensation de la MCF (varices oesophagiennes hémorragiques; varices classées autrement avec hémorragie active ; péritonite bactérienne spontanée ; encéphalopathie hépatique ; syndrome hépatorénal ; ascite et alcool ; ascite ; insuffisance hépatique alcoolique ; hépatite alcoolique ; voir liste codes CIM en annexe); initiations de traitement par rifaximine (témoin de la survenue d'une encéphalopathie hépatique) ou mise en place d'un stent de dérivation porto-systémique (TIPS) (témoin de forme grave d'hypertension portale)

2. Facteurs associés à l'incidence des formes sévères :

- période (épidémie COVID-19), et régions associées au FINESS de l'établissement du séjour index,

- caractéristiques des patients : âge, sexe, comorbidités, index de déprivation FDep (95),

- caractéristiques du suivi précédent (consultation en hépato-gastro-entérologie, acte ambulatoire de biologie transaminases (ASAT+ALAT) + plaquettes, imagerie, traitements, hospitalisations)

3. Evolution du diagnostic et de la prise en charge des MCF :

- analyse des critères de qualité de prise en charge de la cirrhose et du CPF

Cirrhose : délai date index et imageries de dépistage du CHC (échographie abdominale, tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale).

CHC : délai entre dépistage (échographie abdominale, TDM, IRM abdominale précédent l'imagerie diagnostique) et imagerie diagnostique, délai entre diagnostic et le

traitement de 1ère intention, délai entre imageries de surveillance (TDM ou IRM abdominale) post traitement

- Analyse des retards diagnostiques parmi les formes incidentes :

Proportion de patients à risque de MCF identifiable (codes CIM 10 de diabète, obésité, syndrome d'apnée du sommeil, addiction à l'alcool, et/ou médicaments ou actes caractéristiques de ces pathologies)

Proportion de patients avec acte ambulatoire de biologie ASAT+ALAT+plaquettes dans les 2 ans précédant la date index d'entrée dans la cohorte

4. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative, rapports de vraisemblance des algorithmes CIM-10, appliqués aux patients pour repérer les différentes formes de MCF, définies selon les données des entrepôts de santé (EDS) des CHU Grenoble Alpes, Hospices Civils de Lyon (HCL) et CHU de Clermont Ferrand.

5. Analyse du devenir par extension de la cohorte jusque 2022 (analyse ultérieure) (cf critère secondaire n°1).

Population d'étude

- Patients adultes,
- Cas prévalents de MCF
- Entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020,
- Identifiés par un séjour comportant un diagnostic principal ou associé de MCF (incluant cirrhose et CPF) (liste codes CIM 10 en annexe), ou une ALD 6, ou un acte de transplantation hépatique

Cette étude reposera sur la constitution d'une cohorte historique ouverte incluant la période pandémique / post-pandémique.

Nous estimons que les difficultés d'accès aux soins perdureront au moins 3 mois après la fin du confinement. On peut anticiper un retentissement décalé du phénomène de non-recours en raison de diagnostics retardés des cas incidents ou de progression de la maladie et/ou de patients perdus de vue. La période d'intérêt d'amplification des phénomènes de non recours aux soins de santé liée à la pandémie COVID-19 s'étendra donc de début mars 2020 à fin décembre 2020. Pour chaque patient, cas prévalent de MCF entre 2015 et 2020, seront définis :

- une date index, antérieure ou non à 2015, de 1ère identification de MCF : 1er diagnostic de MCF, 1ère ALD 6 (disponible depuis 2014)
- une date d'évènement principal, forme sévère, et des dates d'évènements secondaires (décès toutes causes, formes incidentes, morbidité sévère)
- une profondeur minimum de 2 ans avant la date index, nécessaire à l'identification des cas incidents, des comorbidités, et à la description de la prise en charge antérieure
- un suivi minimum de 2 ans au-delà.

Les données seront analysées via la plateforme de la CNAM, sauf développement d'un environnement conforme au référentiel de sécurité au CHU Grenoble Alpes d'ici l'analyse.

L'analyse du critère principal et des évènements dépendants du temps, sera réalisée à l'aide d'un modèle de taux pénalisé, permettant d'avoir accès à la dynamique du taux des formes sévères de MCF, de modéliser les effets non-linéaires et non-proportionnels des covariables, ainsi que leurs interactions (96).

Nombre de patients

A partir d'études de dépistage systématique, la prévalence de la cirrhose est estimée à 2 à 6 ‰ en France, soit 200 à 400 000 personnes en France (97, 98). Mais les modélisations européennes estiment à 750 000 le nombre de patients avec MCF tous stades confondus (7). Environ 20 000 nouveaux cas de cirrhose (projet SAMHEPAT NCT02983968, données non publiées) et 10 000 de CPF sont enregistrés annuellement (10). Nous bénéficierons donc d'un large échantillon

pour identifier les évolutions de l'incidence des formes sévères, notamment en période post-pandémique.

Niveau de financement demandé

97 k euros

ANNEXE liste codes CIM-10 pour maladies du foie

Label	ICD10
VIRUS	
Viral hepatitis A with hepatic coma	B15.0
Viral hepatitis A without hepatic coma	B15.9
Viral hepatitis B with hepatic coma acute or unspecified without hepatitis delta	B19.11; B16.2
Viral hepatitis B with hepatic coma acute or unspecified with hepatitis delta	B16.0
Chronic viral hepatitis B with hepatic coma without hepatitis delta	B18.1
Chronic viral hepatitis B with hepatic coma with hepatitis delta	B18.0
Viral hepatitis B without hepatic coma acute or unspecified without hepatitis delta	B16.9 ; B19.10
Viral hepatitis B with hepatic coma acute or unspecified with hepatitis delta	B16.2
Chronic viral hepatitis B without hepatic coma without hepatitis delta	B16.9
Chronic viral hepatitis B without hepatic coma with hepatitis delta	B18.0
Acute hepatitis C with hepatic coma	B17.11
Hepatitis delta without active hepatitis B with hepatic coma	B17.0
Hepatitis E with/wo hepatic coma	B17.2
Chronic hepatitis C with hepatic coma	B18.2
Other specified viral hepatitis with hepatic coma	B17.8
Acute hepatitis C without mention of hepatic coma	B17.10
Hepatitis delta without active hepatitis B disease or hepatic coma	B17.0
Chronic hepatitis C without hepatic coma	B18.2
Other specified viral hepatitis without hepatic coma	B17.8; B18.8; B18.9
Unspecified viral hepatitis with hepatic coma	B19.0
Unspecified viral hepatitis C without hepatic coma	B19.20
Unspecified viral hepatitis C with hepatic coma	B19.21
Unspecified viral hepatitis without hepatic coma	B19.9
Hepatitis in viral diseases classified elsewhere	K77
Hepatitis in other infectious diseases classified elsewhere	K77
ALCOHOLIC LIVER DISEASE	
Alcoholic fatty liver disease	K70.0
Acute alcoholic hepatitis	K70.10
Alcoholic cirrhosis of liver	K70.30; K70.3; K70.31
Alcoholic liver damage	K70.9
Alcoholic hepatitis with ascites	K70.31; K70.11
Alcoholic fibrosis and sclerosis of the liver	K70.2
Alcoholic hepatic failure w/wo coma	K70.4; K70.40; K70.41

OTHER	
Toxic liver disease	K71; K71.0; K71.1; K71.10; K71.11; K71.2; K71.6; K71.8; K71.9
Biliary cirrhosis	K74.3; K74.4; K74.5
Other chronic nonalcoholic liver disease	K76.0 ; K76.89; K76.0
Unspecified chronic liver disease without alcohol	K74.1; K76.9
Toxic liver disease with chronic active hepatitis with ascites	K71.51
Other disorders of liver	K76
Glycogen infiltration of liver	K70.0
Amyloid or lardaceous degeneration of liver	E85
Unspecified chronic liver disease without mention of alcohol	K74.1; K76.9
Non-alcoholic steatohepatitis	K76.5
Fatty changes in the liver	K76.0
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)	K75.81
Chronic hepatitis unspecified	K73; K73.9
Other specified disorders of liver (Hepatoptosis)	K76.1; K76.89
Congenital cystic disease of liver	Q44.6
Other sequelae of chronic liver disease	K72.10; K72.90; K72.0
Chronic persistent hepatitis	K73.0
Autoimmune hepatitis	K75.4
Other inflammatory liver diseases	K75; K75.2; K75.3; K75.8; K75.9
Hepatic fibrosis	K74; K74.0
Hepatic fibrosis with hepatic sclerosis	K74.2
Chronic toxic liver disease	K71.3; K71.4; K71.5; K71.7
Acute and subacute hepatic failure	K72.0
Chronic hepatic failure	K72.1
Unspecified complication of liver transplant	T86.40
Transplant Liver replaced by transplant	Z94.4
Ascites	R18.8
Esophageal varices with/wo bleeding	I85.01; I85; I85.00; I85.10
Hepatic encephalopathy	K72.90 ; K72.91
Portal hypertension	K76.6
Cirrhosis without alcohol	K74.0 ; K74.6; K74.60; K74.69; K71.7

PARTIE 4

Déterminants sociaux de santé : influence sur la prise en charge du carcinome hépatocellulaire dans la cohorte CHIEF

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), les déterminants sociaux de la santé sont l'une des principales causes des inégalités en santé, c'est à dire des écarts injustes et importants que l'on enregistre au sein d'un même pays ou entre les différents pays du monde (99). Les déterminants sociaux de santé sont « les circonstances dans lesquelles les individus naissent, grandissent, vivent, travaillent et vieillissent ainsi que les systèmes mis en place pour faire face à la maladie. Ces circonstances qui reflètent des choix politiques, dépendent de la répartition du pouvoir, de l'argent et des ressources à tous les niveaux, mondial, national et local».

De grandes disparités territoriales existent concernant la prise en charge et le pronostic du CHC en France comme cela a été montré dans le premier travail présenté dans cette thèse. Cependant, les causes de ces disparités n'ont pu être correctement analysées car les données concernant l'extension tumorale ou les facteurs de confusion essentiels concernant notamment l'accès aux soins tels que les déterminants sociaux de santé font défaut dans le PMSI. Il apparaissait crucial d'étudier précisément cette question afin d'apporter un éclairage nouveau sur les facteurs favorisant ces disparités géographiques.

Dans le cadre de ce projet de thèse, un projet centré sur déterminants sociaux de santé a été proposé au conseil scientifique de la cohorte prospective de patients atteints de Carcinome Hépatocellulaire en France (CHIEF) (78). Le conseil scientifique a donné son accord et une demande de financement sera redéposée à l'appel à projets libres de recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique de l'Institut national du Cancer (INCA) en novembre 2020 (non retenu en 2019).

Rationnel

Les déterminants sociaux de la santé comprennent les conditions sociales et économiques qui influencent l'état de santé (99, 100). Cela comprend un large éventail de conditions telles que la disponibilité des ressources pour répondre aux besoins quotidiens essentiels, l'accès à l'éducation, au travail, aux services de santé, la disponibilité des ressources telles que l'alimentation ou les transports, la qualité du soutien social, et les conditions socio-économiques (101). En ce qui concerne le CHC, la question a surtout été étudiée dans les pays anglo-saxons. L'origine ethnique et le statut socioéconomique ont été associés à l'incidence du CHC, à la survie globale, à la conformité aux programmes de surveillance et à l'accès aux traitements (40-46). Cependant, la question de savoir si ces observations sont généralisables à d'autres pays reste à démontrer. Les données françaises sont limitées à un travail rapportant une incidence plus élevée de CHC parmi les populations défavorisées socialement (47).

Les modalités d'évaluation des déterminants sociaux de santé sont multiples : quantitatives ou qualitatives, individuelles ou agrégées, explorant le niveau socio-économique ou des notions plus complexes. Les données quantitatives individuelles comprennent classiquement la catégorie socio-professionnelle, le niveau de revenu, le niveau d'éducation (76). Le score EPICES permet une évaluation qualitative individuelle de précarité, recouvrant des aspects à la fois économiques et en rapport avec le réseau social (102). Pour les données agrégées, l'EDI (European Deprivation Index), mesuré à partir de l'adresse postale, aborde la notion de privation sociale qui recouvre différentes conditions, indépendantes du revenu, mais étroitement liées à la pauvreté. Cet indice, particulièrement bien étudié en France, est reproductible dans d'autres pays européens (95, 103). L'accès aux soins est une autre dimension importante de lutte contre la maladie. Mais cet accès est souvent asservi à plusieurs contraintes dont par exemple, l'accessibilité géographique. Par exemple, il a été constaté que les patients diagnostiqués avec un cancer et vivant loin d'un centre de soins de référence sont moins

susceptibles de recevoir certains types de traitement et ont donc moins de chances de survie (104). Récemment, un indice combinant accessibilité et disponibilité des soins de santé a été proposé (105). Enfin, le non-recours aux droits et aux soins de santé, constitue un autre aspect de l'accès aux soins (52). Le non-recours aux droits et aux soins de santé est défini comme le fait que des personnes ne bénéficient pas, ou pas entièrement, des avantages sociaux et des soins de santé auxquels elles ont droit. Cette définition générale englobe des phénomènes et comportements complexes pour lesquels une typologie a été établie (non-connaissance, non-réception, non-proposition, non-demande, non-orientation) et recoupe d'autres problèmes, tels que l'accès aux ressources, le renoncement aux soins, le report et le retard des soins (51). L'ODENORE (Observatoire du non-recours aux droits et services) est un programme du laboratoire PACTE de l'université Grenoble Alpes qui développe des outils pour détecter et étudier le non-recours. Les enquêtes menées dans le cadre du Baromètre du renoncement aux soins (BRS) auprès de plus de 160 000 personnes et couvrant l'ensemble de la France métropolitaine, indiquent que 26% des assurés sociaux interrogés ont été confrontés à au moins une situation de renoncement ou de report de soins au cours de l'année précédant l'enquête(52). Mais les données disponibles à ce jour sur le non-recours aux soins ne portent pas sur une pathologie spécifique.

Hypothèses

D'importantes disparités en termes d'incidence, d'accès aux traitements à visée curative et de survie ont été rapportées à l'échelle nationale, à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) (38, 106). Aussi, il apparaît crucial d'étudier précisément cette question afin d'apporter un éclairage nouveau sur les facteurs favorisant ces disparités géographiques.

Notre hypothèse est qu'il existe une association entre les déterminants sociaux de santé et les modalités de prise en charge du CHC.

Nous proposons une étude ancillaire à la cohorte prospective de patients atteints de Carcinome Hépatocellulaire en France (CHIEF)(78). CHIEF est une cohorte nationale de grande envergure, impliquant les hôpitaux universitaires, les hôpitaux généraux et les médecins libéraux. Le recrutement a commencé en 2019, et il est prévu que cette cohorte inclue 5000 patients atteints de CHC sur une période de deux ans et suivis pendant 5 ans.

Cette cohorte prospective nationale de carcinome hépatocellulaire offre une occasion unique d'étudier les déterminants sociaux de santé et les modalités de prise en charge du CHC.

Objectif Principal

L'objectif principal de cette étude est de décrire les modalités de prise en charge initiale du CHC en fonction des déterminants sociaux de santé parmi les patients inclus dans la cohorte nationale prospective CHIEF.

Objectifs Secondaires

- 1) décrire la répartition des déterminants sociaux de santé dans la population de l'étude
- 2) Décrire le stade tumoral au diagnostic en fonction des déterminants sociaux de santé ;
- 3) Décrire la survie à partir du diagnostic du CHC en fonction des déterminants sociaux de santé;
- 4) Décrire les résultats rapportés par le patient (questionnaires de qualité de vie) au moment du diagnostic du CHC en fonction des déterminants sociaux de santé ;
- 5) Décrire le parcours de soins du patient après diagnostic du CHC jusqu'au traitement de première intention en fonction des déterminants sociaux de santé ;
- 6) Evaluer les déterminants d'une prise en charge optimale du CHC ;
- 7) Décrire la prévalence et de la typologie du non-recours aux soins dans les douze mois précédant le diagnostic de carcinome hépatocellulaire ;

Méthodologie

- 1) Population à l'étude:

Il s'agit d'une étude ancillaire à la cohorte nationale CHIEF de patients avec carcinome hépatocellulaire. Les patients consentant à participer rempliront des auto-questionnaires à l'inclusion. Les données démographiques, cliniques et tumorales, les questionnaires de qualité de vie (EORTC QLQ-C30 et QLQ-HCC18), les données concernant la prise en charge du CHC (modalité de découverte dans le cadre ou non d'un programme de dépistage de la maladie chronique du foie sous-jacente, délais entre l'imagerie diagnostique et le traitement, type de traitement reçu) et les données de survie seront recueillies dans le cahier d'observation électronique de la cohorte.

Critères d'inclusion :

- Patient adulte inclus dans la cohorte CHIEF
- CHC naïf de traitement
- Patient acceptant de participer à l'étude ancillaire sur les déterminants sociaux de santé

2) Mesures des déterminants sociaux de santé :

- Le statut socio-économique individuel évalué par les déterminants classiques obtenu par auto-questionnaire (catégories socio-professionnelles, niveau d'éducation, niveau de revenus) ;
- Les données qualitatives individuelles de précarité sociale recueillies par le questionnaire EPICES : 2 catégories selon le seuil de 30 considéré comme le seuil de précarité ;
- Les données agrégées de privation sociales (European Deprivation Index EDI) : gradient de privation sociale déterminé à partir de l'adresse postale des patients ;
- Les données agrégées d'enclavement sanitaire (Spatial aCcessibility multiscALAR index SCA): gradient d'accès aux soins déterminé à partir de l'adresse postale des patients ;
- L'existence ou non de situations de non recours aux soins dans l'année précédant le diagnostic du CHC identifiées à partir du questionnaire simplifié de non recours (BRS) auto-administré par le patient (2 catégories : oui si au moins une situation de non recours ou non)

3) Nombre de patients

Le recrutement attendu dans la cohorte est de 5000 patient inclus sur une période de 2 ans. Les inclusions ont débuté dans 17 centres en décembre 2019. A ce jour 614 patients ont été inclus. Tablant sur un taux d'inclusion croissant, et un taux d'acceptation de 50%, on prévoit d'inclure 1000 patients sur une période de 1 an dans cette étude ancillaire centré sur les déterminants sociaux de santé.

Critère d'évaluation principal

Analyse descriptive du type de traitement de première intention (curatif vs non curatif) en fonction des catégories prédéfinies pour chaque déterminant social de santé étudié.

Les traitements curatifs sont : la résection chirurgicale, la destruction percutanée, la transplantation hépatique. Les autres modalités sont considérées comme non curatives (sauf en situation d'attente de transplantation, auquel cas la transplantation sera considérée comme le traitement de première intention).

Critères d'évaluation secondaires

1) Analyse descriptive des déterminants sociaux de santé :

- Statut socio-économique individuel : proportions de patients dans chaque catégorie ;
- Score EPICES : proportion de patients sous le seuil de 30 considéré comme le seuil de précarité ;
- Gradient de privation sociale selon EDI;
- Gradient d'accès aux soins selon SCA ;
- proportion de participants à l'étude déclarant au moins une situation de non-recours au cours des 12 derniers mois

2) Analyse descriptive du stade tumoral au diagnostic (proportion de patients selon la classification BCLC) en fonction des déterminants sociaux de santé (selon les catégories définies pour l'objectif principal);

- 3) Analyse de la survie globale en fonction des déterminants sociaux de santé ;
- 4) Analyse descriptive des résultats rapportés par le patient (questionnaires de qualité de vie EORTC QLQ-C30 et QLQ-HCC18) en fonction des déterminants sociaux de santé ;
- 5) Analyse descriptive du parcours de soins du patient après diagnostic du CHC jusqu'au traitement de première intention (modalité de diagnostic - dépistage vs fortuit; délais de prise en charge -durée entre imagerie diagnostique et traitement de première intention; traitement en accord ou non avec les recommandations pour le stade tumoral) en fonction des déterminants sociaux de santé;
- 6) Analyse descriptive de la typologie du non recours aux soins de santé à partir du questionnaire de non recours
 - proportion de participants à l'étude déclarant au moins une situation de non-recours au cours des 12 derniers mois
 - proportion de chaque type de non-utilisation selon la typologie développée par l'ODENORE (non-proposition, non-réception, non-connaissance, non- acceptation, non-orientation et non-préoccupation)
 - Proportion de chacun des principaux facteurs de non-recours (manque de ressources; connaissances et navigation; temporalité; difficultés dans les relations entre le patient et les soignants; peur et anxiété envers la médecine, la maladie et le diagnostic; attitude personnelle et comportements liés aux soins de santé) sur la base du questionnaire BRS simplifié
- 7) Caractérisation des déterminants du diagnostic dans le cadre d'un programme de dépistage, d'un stade précoce au diagnostic (BCLC 0 ou A), d'un traitement curatif de première intention, et de survie à l'aide d'un modèle de régression logistique incluant les variables démographiques, cliniques et socio-économiques

PARTIE 5

Nouveaux scores pour prédire la récurrence du CHC après traitement curatif

J'ai montré dans un travail préalable à cette thèse que les modèles existants les plus robustes pour réévaluer le risque de récurrence du CHC après transplantation étaient limités par le fait qu'ils n'identifiaient que deux niveaux de risque (risque faible $\approx 15\%$ et risque élevé $\approx 50\%$) (73). Un des enjeux qui ressort de cette étude était d'identifier un nouveau score plus robuste pour réévaluer le risque de récurrence du CHC après une greffe hépatique et identifiant plusieurs niveaux de risque.

Pour investiguer le risque de récurrence, j'ai mis en place des collaborations nationales et internationales qui ont permis d'aboutir à deux travaux distincts:

- Tout d'abord l'élaboration à partir de la cohorte IHLTDB (International HCC Liver Transplant Data Base) d'un score de réévaluation du risque de récurrence du CHC après greffe hépatique (R3 score) qui sera présenté en partie 5A,
- Et ensuite l'élaboration d'un score de réévaluation du risque de récurrence du CHC cette fois-ci après résection (ERS) qui sera présenté en partie 5B.

PARTIE 5-A

Le score de réévaluation du risque de récurrence (R3) basé sur l'explant améliore la prédiction de la récurrence du CHC par rapport aux modèles existants

S'il n'existe pas à ce jour de consensus sur le rythme de surveillance post greffe pour le dépistage de la récurrence du CHC, ni de protocole d'immunosuppression validé ou de traitement adjuvant pouvant limiter ou retarder la survenue de la récurrence du CHC, c'est probablement en partie parce qu'il n'existe pas d'outil standardisé permettant une stratification du niveau de risque sur laquelle reposerait des recommandations ou des essais thérapeutiques (65). Les critères dits de MILAN (un nodule unique de moins de 5 cm ou maximum 3 nodules de moins de 3 cm) sont largement utilisés dans le monde pour la sélection des patients pouvant bénéficier d'une greffe, et peuvent être évalués sur l'explant (107). Le score « Up to Seven » qui prend en compte la somme du nombre de nodules et de la taille en centimètre du plus gros nodule ainsi que la présence ou non d'une micro-invasion vasculaire, a été identifié dans un travail précédent comme supérieurs à d'autres scores de réévaluation du risque de récurrence basés sur l'explant (72). Enfin, le score RETREAT a été proposé par une équipe américaine spécifiquement pour la réévaluation du risque de récurrence après greffe. Cependant, ce score a été créé et validé dans une population sélectionnée de patients répondant aux critères de MILAN, plus restrictif que d'autres critères de sélection à la greffe (74). Aussi, l'objectif principal de ce travail était de concevoir un score de réévaluation du risque de récurrence (R3) basé sur les constatations histologiques susceptibles de servir de cadre pour une prise en charge post greffe personnalisée des patients transplantés pour CHC. L'objectif secondaire était de comparer ses performances pour l'évaluation du risque de récurrence aux critères de MILAN, Up to Seven et RETREAT mesurés sur l'explant.

Méthodologies mises en œuvre

Une cohorte multinationale multicentrique de patients adultes transplantés pour CHC entre 2000 et 2018 dans 47 centres a été constituée. Un score basé sur les paramètres tumoraux observés sur la pièce opératoire a été conçu à partir d'une cohorte européenne test (n = 1359), et validé dans une cohorte externe latino-américaine (n = 1085). Un modèle de Cox et une analyse en risques compétitifs ont été effectuées. La capacité de discrimination pour la survenue d'une récurrence du CHC a été évaluée et comparée, pour le score R3 et les scores alternatifs, par les index de Harrell-C et Somers-D.

Résultats

Dans la cohorte de test, le score R3 a été conçu à partir des variables indépendamment associées à la récurrence (cotées de 0 à 5 points): nombre de nodules [1-3 nodules vs ≥ 4 nodules SHR 1,77 (IC 1,30-2,40)], diamètre du nodule le plus large [3 cm vs 3-6 cm SHR 2,03 (IC 1,50-2,77) vs > 6 cm SHR 5,99 (CI 3,87-9,28)] et présence d'une invasion micro-vasculaire [SHR 2,81 (IC 2,09-3,79)]. Le score R3 était associé à un risque de récurrence multiplié par deux pour chaque point supplémentaire et a identifié 4 catégories de risque de récurrence du CHC (faible pour R3 = 0 ; intermédiaire pour R3 = 1; élevé pour R3 = 2 ou 3; très élevé pour R3 = 4 ou 5 points). L'index de Harrell-C était plus élevé pour le score R3 [0,75 (IC 0,71-0,78)] par rapport aux critères de Milan, aux critères « Up-to 7 » et au score RETREAT évalués sur l'explant. Le score R3 était reproductible dans la cohorte de validation, identifiant également 4 niveaux de risque de récurrence.

Contribution au sujet de recherche

Le score R3 est basé sur 3 paramètres simples documentés dans les rapports d'analyse histologique de la pièce opératoire après transplantation et améliore la discrimination entre les patients à risque de récurrence du CHC par rapport aux autres modèles basés sur l'explant. Le score R3 fournit un outil robuste facile à incorporer dans les rapports d'analyse histologique

sur lequel appuyer des programmes d'évaluation du rythme de surveillance après greffe ou des protocoles d'immunosuppression selon le niveau de risque de récurrence et peut être utilisé pour la conception d'essais cliniques pour les thérapies adjuvantes.

Recurrence Risk Reassessment (R3) score based on explant features improves prediction of HCC recurrence compared with existing models

Header: Recurrence Risk Reassessment model after liver transplantation for HCC

Charlotte Costentin^{1*}, Federico Piñero^{2*}, Helena Degroote³, Andrea Notarpaolo⁴, Ilka F Boin⁵, Karim Boudjema⁶, Cinzia Baccaro⁷, Luis G Podestá^{1,2}, Philippe Bachellier⁸, Giuseppe Maria Ettorre⁹, Jaime Poniachik¹⁰, Fabrice Muscari¹¹, Fabrizio Dibenedetto¹², Sergio Hoyos Duque¹³, Ephrem Salame¹⁴, Umberto Cillo¹⁵, Adrián Gadano¹⁶, Claire Vanlemmens¹⁷, Stefano Fagioli¹⁸, Fernando Rubinstein¹⁹, Patrizia Burra²⁰, Hans Van Vlierberghe⁴, Daniel Cherqui²¹, Marcelo Silva², Christophe Duvoux²² and the French-Italian-Belgium and Latin American collaborative group for HCC and liver transplantation.

*These authors equally contributed to this work.

1- Gastroenterology, Hepatology and Transplant Unit, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France;

2-Hospital Universitario Austral, School of Medicine, Argentina and Latin American Liver Research Educational and Awareness Network (LALREAN).

3-Department of Hepatology and Gastroenterology, Ghent University Hospital, Belgium.

4- Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy.

5-Hospital das Clinicas UNICAMP Campiñas, Brazil;

6-Department of Hepatobiliary and Digestive Surgery, Pontchaillou Hospital Rennes 1 University, Rennes, France;

7- Lanciano's Hospital, Chieti, Rome, Italy;

8- Digestive Surgery Unit, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France; 9-Ospedale San Camillo di Roma, Rome, Italy;

10-Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile;

11- Digestive Surgery and Transplant Unit, Hôpital Rangueil, Toulouse, France;

12- Hepato-Pancreato-Biliary Surgery and Liver Transplantation Unit, Department of General Surgery, University of Modena and Reggio Emilia;

13-Hospital Pablo Tobón Uribe y Grupo de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquía, Medellín, Colombia;

14-Digestive Surgery Unit, CHU de Tours, Tours, France;

15- Hepatobiliary Surgery and Liver Transplant Unit, Padova University Hospital;

16-Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina;

17-Hepatology Unit, Hôpital Jean Minjoz, Besançon, France;

18- Gastroenterology, Hepatology and Transplantation, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy;

19-Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Buenos Aires, Argentina.

20- Multivisceral Transplant Unit, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, Padova University Hospital;

21- Hospital Paul Brousse, University of Paris, France;

22-Hospital Henri Mondor, University of Paris-Est, Creteil, France.

Corresponding author:

Charlotte E. Costentin,

Gastroenterology, Hepatology and Transplant unit, CHU Grenoble-Alpes,

Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche, France.

Email: ccostentin@chu-grenoble.fr

Phone number: +33 4 76 76 75 75 Fax number: +33 4 76 76 51 79

Author contributions:

Costentin, Piñero, Duvoux had full access to all data in the study and take responsibility for the integrity of data and the accuracy of data analysis.

Study concept and design: Costentin, Piñero, Duvoux

Acquisition of data: Piñero, Degroote, Notarpaolo, Boin, Boudjema, Baccaro, Podestá, Bachellier, Ettorre, Poniachik, Muscari, Dibenedetto, Hoyos Duque, Salame, Cillo, Gadano, Vanlemmens, Faggioli, Rubinstein, Burra, Van Vlierberghe, Cherqui, Duvoux.

Analysis and interpretation of data: Costentin, Piñero, Silva, Duvoux

Drafting of the manuscript: Costentin, Piñero, Duvoux

Statistical analysis: Piñero, Silva,

Study supervision: Costentin, Piñero, Duvoux

Critical revision and final approval of the manuscript: Costentin, Piñero, Degroote, Notarpaolo, Boin, Boudjema, Baccaro, Podestá, Bachellier, Ettorre, Poniachik, Muscari, Dibenedetto, Hoyos Duque, Salame, Cillo, Gadano, Vanlemmens, Faggioli, Rubinstein, Burra, Van Vlierberghe, Cherqui, Silva, Duvoux.

Keywords: Liver transplantation, liver cancer, recurrence, explants pathology

Abbreviations:

- HCC: hepatocellular carcinoma
- LT: liver transplantation
- CNI: calcineurin inhibitors
- AUC: area under the curves

Disclosure: none

Financial support: none

Trial registration number: NA

Structured Abstract

Background & Aim: Patients with hepatocellular carcinoma (HCC) are selected for liver transplantation (LT) based on pre-LT imaging \pm AFP level but discrepancies between imaging and explant liver findings are frequent. Our aim was to design an explant-based Recurrence Risk Reassessment (R3) score in patients transplanted for HCC to reassess the risk of recurrence after LT.

Methods: A multicenter multinational cohort study of HCC LT adult patients in 47 centers was included (2000-2018). From a training European cohort (n=1359), an explant-based score was designed and externally validated in a Latin American cohort (n=1085). Cox regression and competing risk regression analysis were conducted. Harrell's C and Somers' D predictive power for HCC recurrence between the new model and other explant based models were compared.

Results: In the training cohort, R3 score was designed based on the following variables independently associated with recurrence (range 0-5 points): number of nodules [1-3 nodules vs ≥ 4 nodules SHR 1.77 (CI 1.30-2.40)], largest nodule diameter [3 cm vs 3-6 cm SHR 2.03 (CI 1.50-2.77) vs >6 cm SHR 5.99 (CI 3.87-9.28)] and presence of microvascular invasion [SHR 2.81 (CI 2.09-3.79)]. The R3 score was associated with an incremental hazard of recurrence for every additional point and identified 4 HCC recurrence risk categories (low=0; intermediate=1; high=2 or 3; very high=4 or 5 points). Harrell's c-statistic was higher for the R3 score [0.75 (CI 0.71-0.78)] when compared to Milan, RETREAT and the Up-to 7 models assessed at explant analysis. R3 score performed well in the validation cohort, also identifying 4 levels of risk.

Conclusion: The R3 score improves prediction of HCC recurrence compared with other explant-based models. R3 score provides a robust and simple tool to adjust post-LT surveillance strategies and a framework for clinical trials design for adjuvant therapies.

Lay summary

- Discrepancies between pre-LT imaging and explanted liver findings are frequent and limit pre-operative prediction of post LT recurrence in HCC patients.
- The explant-based Recurrence Risk Reassessment (R3) score improves prediction of recurrence compared with other explant-based models.
- R3 score provides a framework for risk stratification in the design of surveillance strategies or adjuvant therapy trials.

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a major public health issue worldwide [1]. Among curative options available at early stages, liver transplantation (LT) is considered the optimal treatment for HCC because of the removal of the tumor and the underlying cirrhotic liver [2]. Because of organ shortage, guidelines have restricted LT to patients with an expected post-LT survival comparable to non-malignant indication (>70% after 5 years). This goal is achieved with the most commonly used selection criteria, with HCC recurrence rates ranging from 8 to 15% [3-8]. However, tumor burden based on the pre-LT evaluation is underestimated in 20 to 40 % of the cases [9,10]. This discrepancy between imaging and explant pathology analysis is due to tumor progression during the waiting list or additional nodules not completely addressed by radiology assessment.

Consequently, reassessment of the risk of recurrence after LT, based on explant features is a major issue. Firstly, because several strategies might minimize the risk of HCC recurrence [11-19] and secondly, because identification of patients with high or low risk of recurrence could impact post-LT screening policies for recurrence [20].

Several predictive models of HCC recurrence based on pathological findings have been published, identifying risks for 5-year recurrence of HCC ranging from rates 0 to 95% [5,21-24]. However, these models have been shown either non-reproducible in external cohorts or unable to provide more than two levels of risk, limiting their applicability in clinical practice [10]. More recently, Mehta et al reported a score identifying 6 levels of risk of recurrence at 5 years using 4 variables [20,25]. However, the RETREAT score was designed in a cohort of patients strictly remaining within the Milan criteria during the waiting period, which limits its use when other selection criteria are used [6-8,26,27]. Indeed, a growing body of evidence suggests that Milan criteria are too restrictive and some countries, like France, have already

adopted alternate criteria [28]. In addition, up to 10% of patients transplanted for HCC in the United States have pre-LT tumor features exceeding Milan Criteria [25].

Our primary aim was therefore to design and externally validate a new explant-based model to reassess the risk of recurrence after LT, in order to refine and standardize prediction of recurrence after LT for HCC in a population including patients with HCC selected for LT according to Milan criteria or alternate criteria. A secondary aim is to compare this new model to existing models based on explants.

Patients and Methods

This is a retrospective, multicenter, multinational cohort study of adult patients with HCC who underwent LT in 47 different centers from Europe and Latin America. Four data base of patients transplanted for HCC in France, Italy and Belgium between 2000 and 2018 and from Argentina, Uruguay, Chile, Brazil, Ecuador, Colombia and Mexico between 2005 and 2018 were harmonized and merged (FP and FR) and hosted on a central server, after agreement of all participating centers. These four regional data base had served previously as a basis to design and test prognostic models [6,26,27]. The merged data base was named the “International HCC LT Data base (IHLTDB)”.

All procedures were followed in accordance with STROBE guidelines (10). The study, complied with ethical standards and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. Each investigator was subject to a confidentiality agreement. This study was registered as part of an open public registry (NCT03775863; www.clinicaltrials.gov).

We included adult patients (>17 years of age) who underwent a first LT for HCC and were followed after transplantation. We excluded patients if: 1) incidental HCC was found at explant pathology and 2) there were tumors other than HCC found in the explant. The European cohort served as training cohort to design the predictive model, which was subsequently validated in the Latin American cohort.

Exposure variables during the waiting list period and after transplantation.

The following variables were collected at each transplant site: recipient characteristics, tumor burden and α -fetoprotein (AFP) serum levels at listing and last evaluation prior to LT if available. Milan criteria or the AFP score were the common standardized patient selection criteria in all centers according to local practices and allocation policies.

In patients receiving bridging therapies during the waiting list period, last available radiologic tumor staging and AFP values following these procedures were also registered. Tumor treatment and type of bridging therapies before transplantation were decided at each transplant center according to local practice on a case-by-case basis.

Pathological tumor features at explant analysis included the presence of microvascular invasion (MVI), tumor differentiation, number and size of each nodule as assessed by experienced pathologists specialized in liver pathology. Tumors were characterized as well (grade 1), moderately (grade 2), or poorly (grade 3) differentiated according to Edmondson and Steiner criteria [30]. In explants with heterogeneous grades of differentiation, the poorest grade was recorded. Necrotic nodules were measured including necrotic and viable tumor diameter.

Grading according to Milan criteria [4], the Metroticket Up-to 7 criteria [5] and the RETREAT score [20] were applied on the explant pathology analysis in all included patients. The Up-to 7 criteria included the sum of total tumor nodules and the size of the largest lesion with the presence or absence of MVI. The RETREAT score, which was developed to stratify risk of recurrence after transplantation, included pre-LT AFP values, the presence of MVI and the sum of tumor number and the largest nodule diameter. Low and high risk categories for each explant based model were defined as within/beyond Milan, within Up-to 7 and without MVI and a RETREAT score equal or less than 2 points, as previously reported [4,5,20].

Statistical Analysis

The primary end-point was post-LT HCC recurrence because it is the most important event specifically affecting post-LT survival in these patients. Post-transplant HCC recurrence monitoring consisted of CT or MRI and serum AFP assay with a minimum interval of once every 6 months. Recurrence was determined based on imaging criteria plus serum AFP or by biopsy [31]. Secondary end-point was overall post-LT survival. All patients were followed until death or last outpatient visit.

First, we performed a multivariable Cox model with hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI) in the TC, to evaluate independently associated explant pathology risk factors for HCC recurrence. Variables with a P value <0.05 after univariate analysis (Wald test) were included in the multivariable analysis by stepwise forward elimination considering confounding effect ($>20\%$ of change in crude HR) and the “1 variable per 10 events” rule to avoid overfitting. Proportional hazard assumption was evaluated through graphic and Schoenfeld residual test, whereas calibration and models’ goodness of fit through comparison of observed and predictive curves and by Harrell’s c-statistic index, respectively. We further tested the cumulative incidence of HCC recurrence through competing risk analysis with sub-HR estimation [32]. For the construction of the final predictive score, points were assigned dividing each SHR with the lowest SHR observed from the final multivariable competing risk model. Finally, a stratification risk assessment was performed according to the observed incidence of 5-year HCC recurrence based on the cumulative scoring model in different stratum. Then we estimated Harrell’s C and Somers’ D predictive power for HCC recurrence of the R3 model compared to other explant based scores graded on explants and categorized into low and high risk of HCC recurrence after LT (Milan; Metroticket U to Seven and RETREAT). The rank parameters Harrell’s C and Somers’ D are measures of predictive power of a survival model. When one of two subjects is observed to survive or to develop the event of interest, the Harrell’s C is the probability that the survivor/failure has the lower or higher (for failure events)

hazard ratio plus half the (possibly negligible) probability that the two subjects have equal hazard ratios. The Somers' D implies that when one of two subjects is observed to survive the other, the model predicts that the survivor is more likely to have a lower hazard ratio than the non-survivor/failure [33].

Finally all variables included in the final model in the TC were evaluated in the VC. The original model in the TC was tested in the VC. SHR estimates and its 95% CI, as well as β -coefficients, were compared between original model from the TC and those in the VC to see if there were significant differences. Additionally, the same stratification risk assessment in the TC was conducted in the VC.

All statistical procedures were repeated in the VC. Collected data were analyzed with STATA 13.0 (StataCorp, Texas, USA).

Results

Study cohort characteristics

A total of 2,444 patients were included, 55.6% in the TC (n=1,359) and 44.4% in the VC (n=1,085). In the training cohort, 30 LT centers participated including 20 centers from France (n=352), 4 from Italy (n=481) and 6 centers from Belgium (n=526). Seventeen LT centers participated in the Latin American VC, including 5 centers from Argentina (n=325), 3 centers from Brazil (n=376), 3 from Chile (n=90), 2 from Colombia (n=157), 2 from Mexico (n=63) and 1 center from Ecuador (n=13), Peru (n=26) and Uruguay (n=35).

Table 1 summarizes the main features of the test and validation cohorts. The majority of the European patients were transplanted between 2000 and 2011 whereas most patients from the VC were transplanted between 2012 and 2018 (Supplementary Table 1). Whereas chronic hepatitis C and alcoholic liver disease were most frequently observed in the TC, chronic hepatitis B was more frequently observed in the VC. Serum AFP values were higher and more

patients were within Milan criteria at listing in the VC compared to the TC. Median waiting times were 6.1 (3.0-11.0) months in the TC and 4.9 (1.7-10.0) in the VC. Median time frame between last tumor evaluation (grading imaging and AFP measurement) and transplantation were 2.2 (1.0-4.0) and 2.3 (0.9-5.3) months in the TC and the VC months respectively.

At explant pathology analysis, 62.3% and 66.4% of the test and validation cohort were within Milan criteria (P=0.034); 61.2% and 67.9% within the Up-to 7 criteria and without MVI (P=0.001) and 56.7% and 54.5% (P=0.28) presented a RETREAT score ≤ 2 points, respectively. Staging based on last pre-LT imaging underestimated tumor burden as evaluated at explant pathology in 31.6% (CI 25.7-38.0) and 28.1% (CI 25.3-31.1) patients in the TC and VC respectively.

Overall 5-year recurrence and survival rates in the TC and VC were 19.6% (CI 17.1-22.4) and 16.9% (CI 13.7-20.9) (P=0.026); and 67.0% (CI 63.9-69.9) and 62.1% (CI 58.1-65.8) (P<.0001), respectively.

Recurrence Risk Reassessment (R3) model and scoring system in the training cohort

Using Cox regression analysis, all collected pathological variables including number of nodules (1-3 nodules vs ≥ 4 nodules), complete necrosis, size of largest nodule (≤ 3 cm, 3-6 cm and >6 cm), presence of MVI, tumor differentiation were associated with 5-year HCC recurrence in univariate analysis. In multivariable analysis, ≥ 4 nodules HR 1.77 (CI 1.28-2.43), size of largest nodule 3-6 cm HR 2.0 (CI 1.42-2.82), >6 cm HR 6.89 (CI 4.33-10.9) and presence of MVI HR 2.69 (CI 1.94-3.71) were independently associated with 5-year recurrence (Table 2).

The recurrence Risk Reassessment (R3) score, which was designed based on independent variables associated with 5-year HCC recurrence in multivariate Cox regression analysis, was further evaluated through a multivariable competing risk regression analysis (Table 3). Points ranging from 0 to 5 points were allocated as follows: 0-3 nodules 0 points, ≥ 4 nodules 1 point,

size of largest nodule ≤ 3 cm 0 points, 3-6 cm 1 point, >6 cm 3 points and absence/presence of MVI 0 and 1 points, respectively (Table 3). The median R3 score in the TC was 1 point (range 0-1 point), 76.1% presented a total R3 score ≤ 1 point.

The R3 score as a continuous variable was associated with a 2-fold incremental hazard of recurrence for every additional R3 point [SHR 2.0 (CI 1.84-2.19); $P < 0.0001$] (Figure 1). Given the distribution of the observed rates of recurrence at 5 years, we subsequently tested a stratification into 4 groups of risk: R3 score equal to 0 points corresponding to a low risk of recurrence at 5 years (6.6%; 95% CI: 4.5-9.6), 1 point corresponding to an intermediate risk (17.7%; 95% CI: 13.5-23.0), 2 to 3 points corresponding to a high risk (43.3%; 95% CI: 35.6-51.9) and 4 to 5 points corresponding to a very high risk (80.6%; 95% CI: 64.1-92.8) (Figure 2A). Compared to patients within the low risk category, corresponding SHR for 5-year HCC cumulative recurrence estimates increased from 3.0 (95% CI 2.0-4.7) for the intermediate risk group, 7.9 (95% CI 5.2-11.8) for the high risk group and 24.6 (95% CI 15.2-45.9) for the very high risk group ($P < 0.0001$).

Survival according to risk stratification in the training cohort

Survival according to R3 integer value is shown in Supplementary Figure 1: 5-year survival rates were 76.1% (95% 71.8-79.8) if R3 was equal to 0 (n=609), 67.7% (95% 61.9-72.8) if R3 was equal to 1 (n=425), 54.9% (95% 46.4-62.5) if R3 was equal to 2 (n=215), 54.7% (95% 39.8-67.4) if R3 was equal to 3 (n=68), 20.9% (95% 6.7-40.5) if R3 was equal to 4 (n=23) and 8.9% (95% 0.6-32.7) if R3 was equal to 5 (n=19). Using the same grading categories (R3 equal to 0, 1, 2-3 or 4- 5), R3 score identified 4 groups of survival: five-year survival rates decreased from 76.1% (95% CI 71.8-79.8), 67.7% (95% CI 61.9-72.8), 56.0% (95% CI 48.9-62.5) and 13.1% (95% CI 4.1-27.5), respectively (Figure 2B).

Comparison of R3 score and other explant-based models

Based on the cumulative recurrence risk groups stratification of the R3 score, a clinical threshold cut-off at 1 point (≤ 1 or > 1 points) was selected. The R3 score based on this threshold identified 2 levels of risk of recurrence with a SHR 0.18 (CI 0.13-0.24; $P < 0.0001$): 5-year recurrence risk and 5-year overall survival were 11.1% (95% CI 9.0-13.9) and 72.7% (95% CI 69.2-75.8) respectively in the group of patients with $R3 \leq 1$ ($n=1034$), and 48.2% (95% CI 40.9-56.0) and 48.3% (95% CI 41.4-54.8) respectively in the group of patients with $R3 > 1$ ($n=325$). The Harrell's C and Somer's D indexes were higher for the R3 score [0.75 (CI 0.71-0.78)] and [0.54 (CI 0.45-0.64)] when compared to other explant-based models including Milan [0.64 (CI 0.61-0.68)] and [0.30 (CI 0.23-0.37); $P=0.008$], RETREAT [0.69 (CI 0.67-0.78)] and [0.41 (CI 0.35-0.48); $P < 0.0001$] and the Metroticket Up-to 7 with MVI [0.70 (CI 0.66-0.72)] and [0.41 (CI 0.34-0.48); $P < 0.0001$] (Table 4).

External validation of R3 score

Despite differences in patients and HCC characteristics in the VC compared to the TC (Table 1), R3 score performed well in the VC, also identifying 4 levels of risk for recurrence at 5 years (Figure 3A) and 4 strata of survival at 5 years (Figure 3A and 3B). With a cut-off at 1 (≤ 1 or > 1 points), R3 score also identified 2 levels of risk of recurrence in the VC: 5-year recurrence risk and 5-year overall survival were 11.3% (95% CI 8.2-15.3) and 66.6% (95% CI 62.2-70.6) respectively in the group of patients with $R3 \leq 1$ ($n=1034$), and 40.3% (95% CI 30.0-52.8) and 45.2% (95% CI 36.8-53.2) respectively in the group of patients with $R3 > 1$ ($n=325$). (SHR 0.20; 95%CI 0.14-0.30; $p < 0.0001$).

Discussion

We generated and validated a new predictive model of HCC recurrence after LT based on pathological analysis of explants in populations including patients beyond Milan criteria. This model allowed, with three usual pathological variables, to reassess the risk of recurrence after

transplantation and significantly improved the discrimination of HCC recurrence compared to other reassessment score based on explants.

Indeed, other predictive models of recurrence are available but none so far has been introduced in standardized surveillance guidelines [5,21-24]. We choose 3 models to compare to the R3 score: Milan criteria which is universally known within the transplant field for pre-LT recurrence prediction, and therefore would have been easy to position also in the post-transplant setting ; the Metroticket criteria, as we reported it provided the best accuracy for prediction of 5-year recurrence, compared to three other models [10], and the RETREAT score which was specifically design to be used in this setting. Indeed, Mehta et al proposed a model combining explant pathological variables associated AFP level at the time of transplantation, in a selected population of patients fulfilling Milan criteria at listing and remaining within Milan criteria during the waiting-time period [24,25]. The RETREAT score using 3 variables (AFP at LT, microvascular invasion, and the sum of the largest diameter of viable tumor (cm) plus the number of viable tumors on explant) identifies 6 levels of risk of recurrence at 5 years (from 1% to 40%). However, a significant amount of HCC candidates are transplanted outside Milan criteria worldwide, and up to 10% in the United States [6,7,26-28,31,32], which limits the scope of this model. The R3 score was shown to significantly improve discrimination of HCC recurrence compared to other explant-based models recurrence risk compared to post-LT Milan criteria, Metroticket and RETREAT, indicating that R3 score may be more suitable in clinical practice to reassess the risk of recurrence after LT criteria [28].

Given the frequent discrepancies between pre-LT imaging and explant findings, clinicians cannot rely on pre-transplant estimated risk of recurrence. We recommend to implement in routine practice a systematic and standardized reassessment of the risk of recurrence based on explant features. This will be a major step to guide and equally important, assess the relevance of post-transplant management of patients after LT for HCC. Recent data indicate that prognosis

of HCC recurrence may have changed over the last decade, with time from LT to recurrence tending to increase, and with an increase in time from recurrence to death [11,14,19,32]. This phenomenon may be related to better post-LT screening strategies for recurrence, aggressive surgical management in case of unique extra-hepatic metastases, changes in immunosuppressive policies in high risk patients or in case of recurrence, as well as the use of targeted therapies such as sorafenib [33] or m TOR inhibitors [19] after recurrence. However, to date, there is still no consensus regarding surveillance after LT for HCC, nor regarding the use of specific immunosuppressive regimen, or adjuvant chemotherapy [3]. Although, one can understand that lacking standardized tool to identify high versus low risk patients, proposing standardized procedures is a scientific challenge.

For surveillance post-LT, Mehta et al. volunteered a surveillance algorithm. As most recurrence in this study occurred within the first 2 years after LT for a RETREAT score of 1 to 3 and every 6 months for 5 years for a RETREAT score of 4. Shorter intervals (every 3 to 4 months for 2 years and every 6 months thereafter through year 5) were warranted for patients with a RETREAT score of 5 or higher; and no surveillance if RETREAT score was equal to 0 given their 5-year predicted recurrence risk of less than 3%. However, no data supporting the relevance of this algorithm in clinical practice is available so far. In addition, the RETREAT score was designed in a selected population of patients remaining within Milan criteria all the way from listing to liver transplantation, limiting its use in other yet frequent settings. Therefore, there is an urgent need for research programs assessing optimal surveillance timeframe according to level of risk, and R3 score provide an ideal framework for such research given it's easy to compute with variable readily available in a pathological report and it's been tested and validated in a real-life population of transplant recipients.

Similar recommendations can be made for immunosuppressive regimen and adjuvant therapies: there is an unmet need regarding optimal management according to levels of risk of recurrence after LT [19,38]. For many years now, strategies to minimize the risk of HCC recurrence, such as changes in immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors (CNI) reduction or withdrawal and introduction of mTor inhibitors) have been debated, without strong data supporting any specific regimen. In a large prospective study, Sirolimus use in LT recipients with HCC did not improve long-term recurrence-free-survival beyond 5 years but a recurrence-free-survival and overall-survival benefit was observed in the first 3-5 posttransplant years, especially in low-risk patients [16]. In this study, low risk patients were defined as patients with HCC meeting Milan criteria and with underlying liver cirrhosis. High risk patients were defined as patients either with tumors outside Milan Criteria on explants or patients without liver cirrhosis (regardless of tumor size) or patients undergoing salvage liver transplantation. This algorithm is not validated and might have led to misclassification of patients regarding risk of recurrence and hampered the strength of the findings. R3 provides a simple framework to design future studies for adjuvant therapies or immunosuppressive regimen to prevent HCC recurrence after LT, and also for pragmatic trials assessing surveillance algorithms in database with well define immunosuppressive regimen.

Our study has limitations. Missing data regarding tumor differentiation reduced the population available to test and validate the model including this variable. However, we designed and tested a model including tumor differentiation which did not improve discrimination of HCC recurrence compared to a more parsimonious R3 not including tumor differentiation (data not shown). Regarding the absence of pre-LT variables into the model, we built our decision on a previous version of the R3 model including pathological variables and AFP pre-LT which did not improve the model. We also believe that retrieving the last AFP value might be an issue in clinical practice whereas R3 score can be readily available in the pathological report.

In conclusion, we developed and validated a new explant-based HCC Recurrence Risk Re-assessment model based on usual explants features in patients transplanted for HCC within or exceeding Milan criteria. The R3 score provides an improved discrimination of HCC recurrence compared to Milan criteria, Metroticket and RETREAT graded on explants. We advocate for a systematic, routine re-assessment of the risk of recurrence based on R3 model to test post-LT HCC surveillance strategies, immunosuppression regimen and identify patients who are the more likely to benefit from future adjuvant therapies which are the best candidates for coming clinical trials in this setting.

Acknowledgements

This work is dedicated to the memory of Professor Federico Manenti.

We thank all hepatologists, surgeons, pathologists and radiologists from all participating centers who made this work possible.

Table 1. Test and validation cohort characteristics.

VARIABLE	<i>Training cohort</i>	<i>Validation cohort</i>	<i>P</i>
Age, years (\pm SD)	58 \pm 8	58 \pm 8	0.99
Male gender, n (%)	1124 (82.7)	844 (77.8)	0.002
Median waiting list, (IQR), months	6.1 (3.0-11.0)	4.9 (1.7-10.0)	<.0001
Etiology of liver disease, n (%)			
<i>Viral</i>	786 (57.8)	610 (56.2)	<.0001
<i>Alcohol</i>	426 (31.3)	183 (16.9)	
<i>Other</i>	147 (10.8)	292 (26.9)	
HBV, n (%)	94 (6.9)	149 (13.7)	<.0001
HCV, n (%)	696 (51.2)	466 (42.9)	<.0001
<u>Data at listing</u>			
AFP (ng/ml)			
\leq 100 ng/ml, n (%)	1212 (89.2)	877 (81.1)	<.0001
101-1000 ng/ml, n (%)	129 (9.5)	165 (15.3)	
>1000 ng/ml, n (%)	18 (1.3)	39 (3.6)	

Within Milan criteria, n (%)	1039 (76.4)	939 (86.5)	<.0001
Beyond Milan, within UCSF, n (%)	127 (9.3)	71 (6.5)	
Beyond UCSF, n (%)	193 (14.2)	75 (6.9)	
AFP score			
≤2 points, n (%)	1221 (89.9)	942 (87.1)	0.032
>2 points, n (%)	137 (10.1)	139 (12.9)	
Bridging therapy before LT, n (%)	931 (68.5)	782 (72.1)	0.055
<u>Data at last tumor reassessment</u>			
AFP (ng/ml)			
≤100 ng/ml, n (%)	1191 (88.0)	893 (82.8)	0.001
101-1000 ng/ml, n (%)	136 (10.0)	147 (13.6)	
>1000 ng/ml, n (%)	27 (2.0)	39 (3.6)	
Within Milan criteria, n (%)	234 (80.1)	931 (85.8)	0.020
Beyond Milan, within UCSF, n (%)	21 (7.2)	77 (7.1)	
Beyond UCSF, n (%)	37 (12.7)	77 (7.1)	0.013
AFP score			
≤2 points, n (%)	250 (87.1)	953 (88.1)	0.66
>2 points, n (%)	37 (12.9)	129 (11.9)	

Abbreviations: LT: liver transplantation. MELD: Model for End Stage Liver Disease; *Laboratory MELD score before liver transplant. Training cohort (European cohort). Validation cohort (LATAM cohort).

Table 2. Explant liver variables associated with HCC recurrence after liver transplantation in the training cohort. Cox regression analysis.

VARIABLE	5-year recurrence rate (95% CI)	Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)	P	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P
Number of nodules		1.03 (1.01-1.04)	<.0001		
1-3 nodules (n=1005)	14.2 (11.7-17.1)				
≥4 nodules (n=354)	35.7 (29.4-42.9)	2.79 (2.12-3.69)	<.0001	1.77 (1.28-2.43)	<.0001
Complete necrosis					
Yes (n=94)	2.96 (0.7-11.7)	0.16 (0.05-0.50)	0.002	-	-
No (n=1265)	21.0 (18.2-24.0)				
Major nodule diameter		1.37 (1.31-1.44)	<.0001		
≤3 cm (n=849)	13.8 (11.1-17.1)	-	-	-	-
3-6 cm (n=361)	30.4 (24.5-37.7)	2.38 (1.76-3.22)	<.0001	2.00 (1.42-2.82)	<.0001
>6 cm (n=54)	74.5 (58.7-87.9)	11.01 (7.33-16.55)	<.0001	6.89 (4.33-10.9)	<.0001
Total tumor diameter		1.12 (1.09-1.15)	<.0001		
Microvascular invasion					
Presence (n=990)	39.6 (32.9-46.3)	4.07 (3.09-5.38)	<.0001	2.69 (1.94-3.71)	<.0001

Absence (n=369)	11.4 (9.2-14.0)				
Nuclear grade >II					
Presence (n=173)	28.2 (21.2-36.9)	1.45 (1.23-1.73)	<.0001	1.18 (0.99-1.41)	0.061
Absence (n=1003)	15.9 (13.3-19.0)				

Abbreviations: HCC: Hepatocellular carcinoma. Proportional hazard assumption through graphic and statistical evaluation (Schoenfeld residual test P=0.82) was kept in the model, calibration between observed/predictive was adequate and c-statistic (Harrell's index) was 0.75 (CI 0.72-0.77).

Table 3. Multivariable competing risk regression analysis in the training cohort.

VARIABLE	<i>Adjusted SHR (95% CI)</i>	<i>P</i>	<i>Points</i>
Number of nodules			
1-3 nodules (n=1916)			0
≥4 nodules (n=528)	1.77 (1.30-2.40)	<.0001	1
Major nodule diameter			
≤3 cm (n=1482)	-	-	0
3-6 cm (n=759)	2.03 (1.50-2.77)	<.0001	1
>6 cm (n=92)	5.99 (3.87-9.28)	<.0001	3
Microvascular invasion			
Presence (n=618)	2.81 (2.09-3.79)	<.0001	1
Absence (n=1826)			0

Note: Scoring model was done dividing each SHR with the lowest SHR observed (total of 5 points).

Table 4. A-Comparison of each model against Milan criteria. Harrell's C and Somers' D indexes. Dichotomous models

	Harrell's C (95% CI)	Somers' D (95% CI)	P
R3 score	0.75 (0.71-0.78)	0.54 (0.45-0.64)	-
Milan criteria	0.64 (0.61-0.68)	0.30 (0.23-0.37)	<.0001
Metroticket	0.70 (0.66-0.72)	0.41 (0.34-0.48)	0.005
RETREAT score	0.69 (0.67-0.72)	0.41 (0.35-0.48)	0.008

Abbreviations: HCC: Hepatocellular carcinoma. MVI: microvascular invasion.

References

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380, 2095–2128.
2. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30:1434–40.
3. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):e11-22. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70175-9.
4. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–9.
5. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35–43.
6. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including alpha-Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986–994.
7. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death Following Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2017 Oct 5. pii: S0016-5085(17)36184-X. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.025.
8. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33(6):1394-403.

9. Shah SA, Tan JC, McGilvray ID, et al. Accuracy of staging as a predictor for recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2006;81(12):1633-9.
10. Costentin CE, Amaddeo G, Decaens T, et al.; Liver Transplantation French Study Group. Prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Comparison of four explant-based prognostic models. *Liver Int*. 2017;37(5):717-726.
11. Toso C, Merani S, Bigam DL, et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51(4):1237-43.
12. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2008;14(5):633-8.
13. Vivarelli M, Dazzi A, Zanella M, et al. Effect of different immunosuppressive schedules on recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2010;89(2):227-31.
14. Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, et al. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(12):1834-42.
15. Zhou J, Wang Z, Wu ZQ, et al. Sirolimus-based immunosuppression therapy in liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria. *Transplant Proc*. 2008;40(10):3548-53.
16. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):411-9.

17. Toso C, Meeberg GA, Bigam DL, et al. De novo sirolimus-based immunosuppression after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term outcomes and side effects. *Transplantation*. 2007;83(9):1162-8.
18. Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2014;27(10):1039-49.
19. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016;100(1):116-25.
20. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):493-500.
21. Chan EY, Larson AM, Fix OK, et al. Identifying risk for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: implications for surveillance studies and new adjuvant therapies. *Liver Transpl*. 2008;14(7):956-65.
22. Iwatsuki S, Dvorchik I, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*. 2000;191(4):389-94.
23. Parfitt JR, Marotta P, Alghamdi M, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver Transpl*. 2007;13(4):543-51.
24. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Badran H, et al. Impact of tumor differentiation to select patients before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2011;31(6):792-801.

25. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, et al. Validation of the prognostic power of the RETREAT score for hepatocellular carcinoma recurrence using the UNOS database. *Am J Transplant.* 2017 Oct 25. doi: 10.1111/ajt.14549.
26. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol.* 2017;66(3):552-559.
27. Piñero F, Tisi Baña M, de Ataide EC, et al. Latin American Liver Research, Education and Awareness Network (LALREAN). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int.* 2016;36(11):1657-1667.
28. Costentin CE, Bababekov YJ, Zhu AX, et al. Is it time to reconsider the Milan Criteria for selecting patients with hepatocellular carcinoma for deceased-donor liver transplantation? *Hepatology.* 2018 Sep 19. doi: 10.1002/hep.30278.
29. Elm von E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370:1453–1457.
30. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954;7:462–503.
31. Kneteman N, Livraghi T, Madoff D, de Santibañez E, Kew M. Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17:S117–S127.
32. Dignam JJ, Zhang Q, Kocherginsky M. The Use and Interpretation of Competing Risks Regression Models. *Clinical Cancer Research.* 2012;18:2301–2308.)
33. Newson RB. Comparing the predictive powers of survival models using Harrell's C or Somers' D. *The Stata Journal.* 2010;10:339–358.

34. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27:157-72.
35. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* 2006;12:1761–1769.
36. Duvoux C, Toso C. mTOR inhibitor therapy: Does it prevent HCC recurrence after liver transplantation? *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Jul;29(3):168-74.
37. De Angelis N, Landi F, Nencioni M, et al. Role of Sorafenib in Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation. *Prog Transplant*. 2016;26(4):348-355.
38. De Simone P, Nevens F, De Carlis L et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2012 Nov;12(11):3008-20.
39. Saliba F, Duvoux C, Gugenheim J et al. Efficacy and Safety of Everolimus and Mycophenolic Acid With Early Tacrolimus Withdrawal After Liver Transplantation: A Multicenter Randomized Trial. *Am J Transplant*. 2017 Jul;17(7):1843-1852
40. Cholongitas E. Everolimus-Based Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2017 Sep;17(9):2488. doi: 10.1111/ajt.14375.
41. Shetty K, Dash C, Laurin J. Use of adjuvant sorafenib in liver transplant recipients with high-risk hepatocellular carcinoma. *J Transplant*. 2014;2014:913634.
42. Satapathy SK, Das K, Kocak M, et al. No apparent benefit of preemptive sorafenib therapy in liver transplant recipients with advanced hepatocellular carcinoma on explant. *Clin Transplant*. 2018 May;32(5):e13246. doi: 10.1111/ctr.13246. Epub 2018 Apr 19.

43. Cheng A, Finn RS, Qin S, et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 35:15:suppl 4001, 2017.
44. Bruix J, Qin S, Merle P, et al: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389:56-66, 2017.
45. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A, et al: Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *Journal of Clinical Oncology* 36:suppl 4S; abstr 207, 2018.
46. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, et al. Use of the piggyback hepatectomy technique in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2008 May 27;85(10):1496-9.
47. Grąt M, Kornasiewicz O, Lewandowski Z, et al. The impact of surgical technique on the results of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Transplant*. 2013 Sep 6;18:448-59.

Figure legends

Figure 1: Cumulative recurrence rates according to R3 integer value

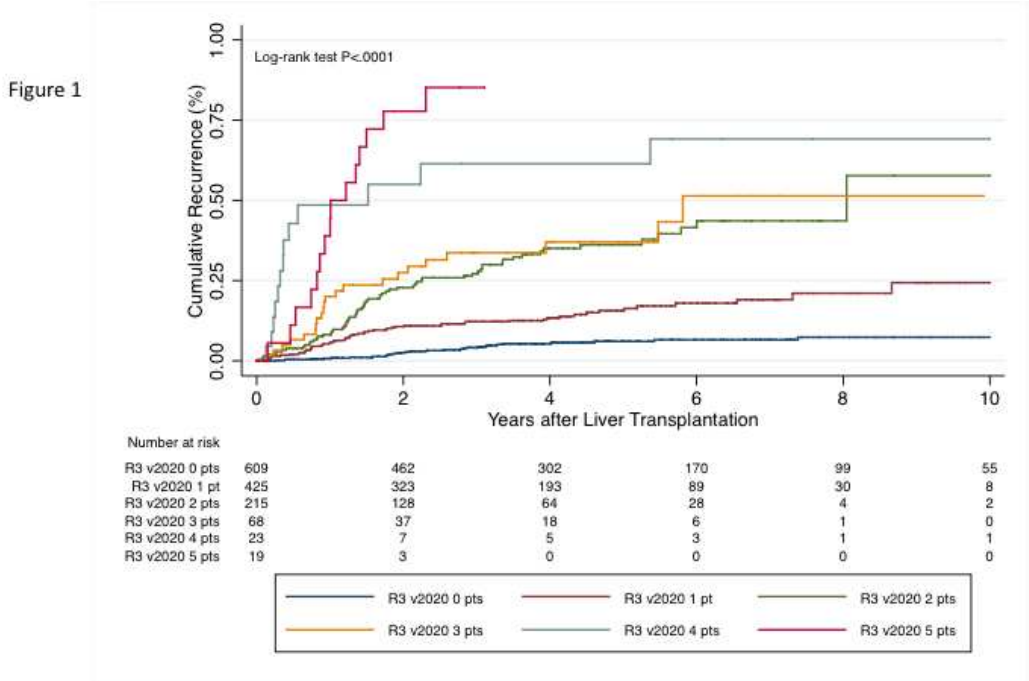


Figure 2 : **A.** 5-year HCC cumulative recurrence **B.** 5-year cumulative survival according to R3 level of risk in the training cohort

Figure 2B

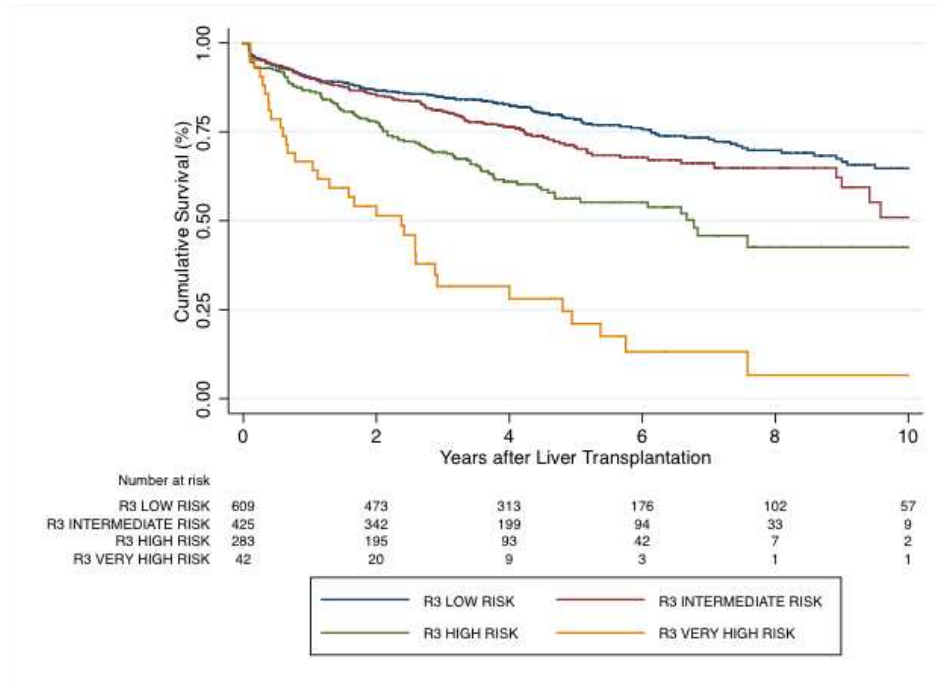


Figure 2A

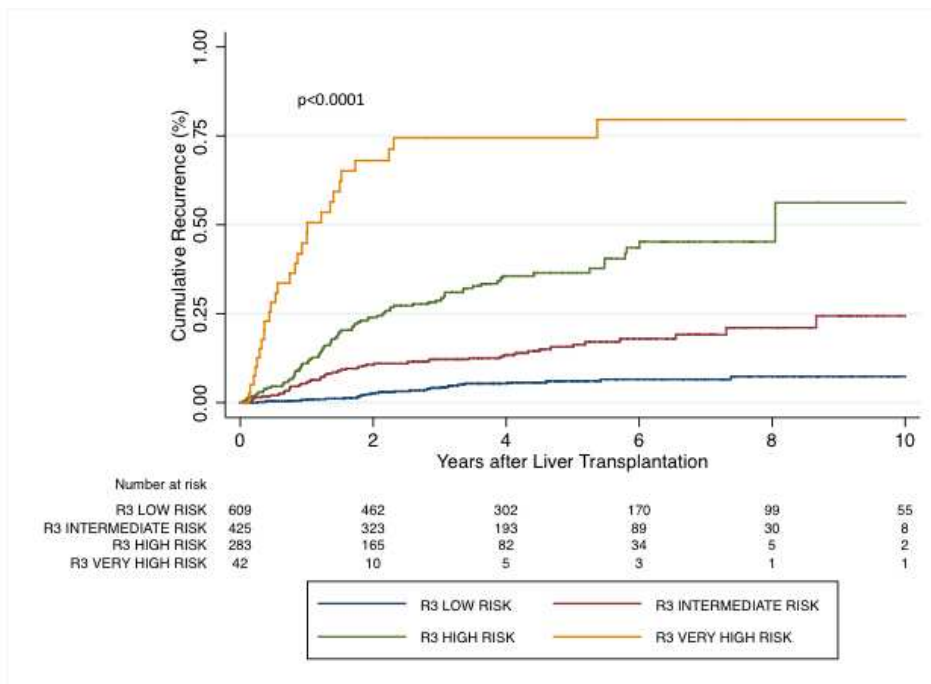


Figure 3: A. 5-year HCC cumulative recurrence **B.** 5-year cumulative survival according to R3 level of risk in the validation cohort

Figure 3B

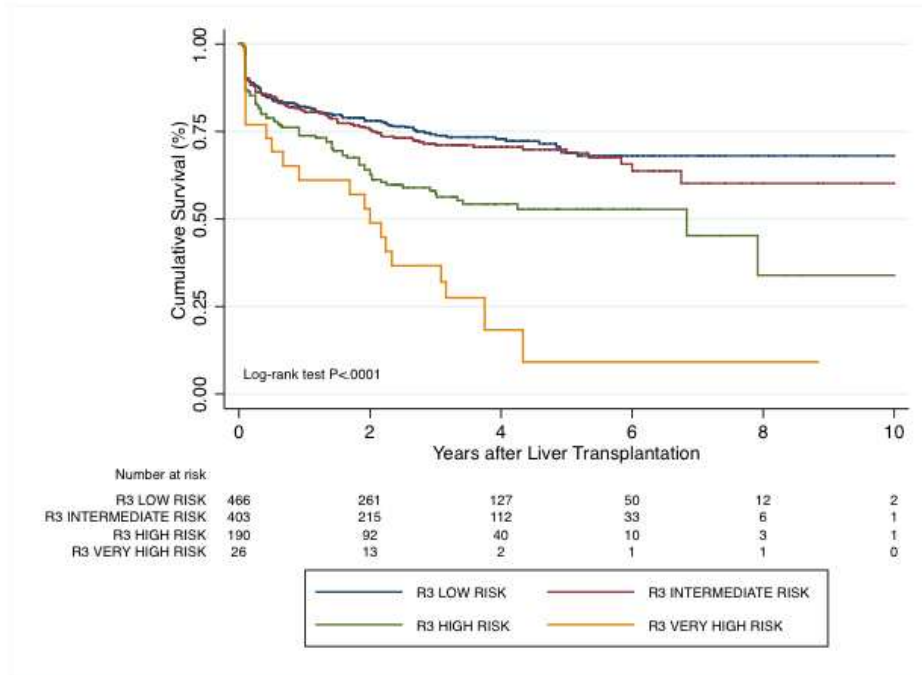
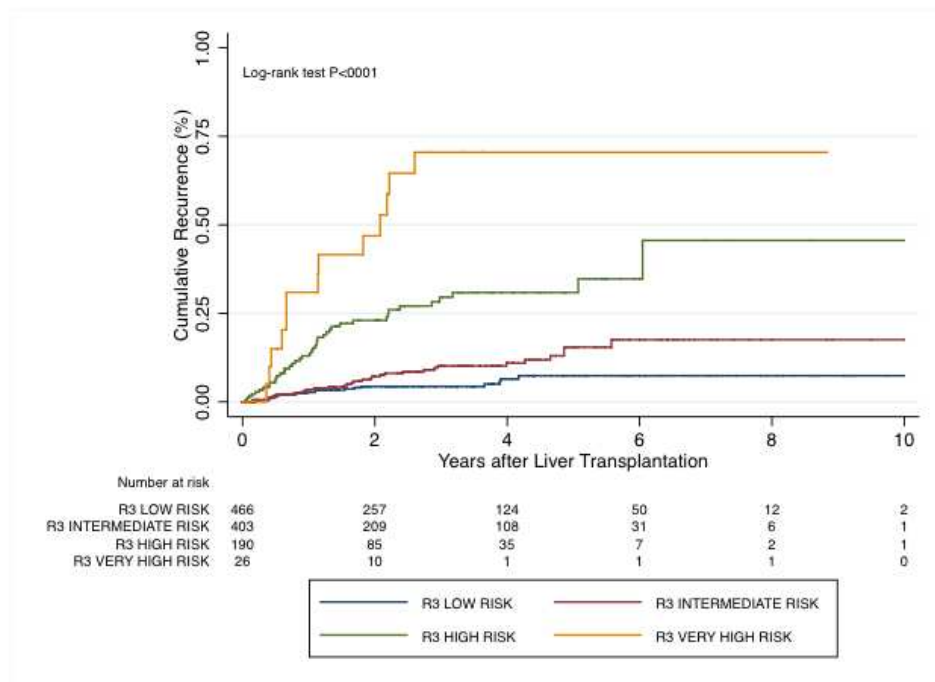
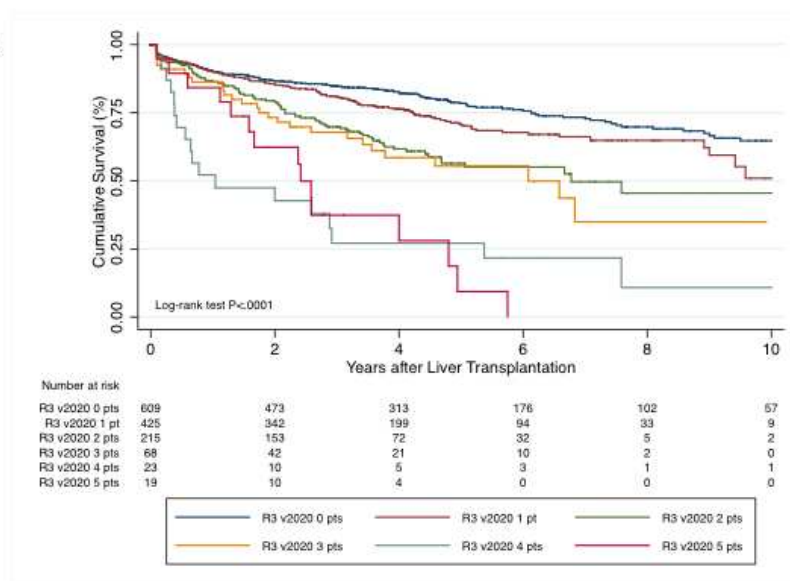


Figure 3A



Supplementary Figure 1: Overall survival rates according to R3 integer value

Supplementary Figure 1



Supplementary table 1: main features of the training and validation cohorts

Variable Name	Training cohort	Validation cohort	p
Number of patients n	1359	1085	
Number of LT centers n	30	17	
Year, Period of LT n (%)			
2000-2005	572 (42.1)	22 (2.0)	<0.0001
2006-2011	610 (44.9)	368 (33.9)	
2011-2018	177 (13.0)	695 (64.1)	

PARTIE 5-B

Early Recurrence Score (ERS): un système de stratification simple pour la prédiction de la récurrence précoce après une résection chirurgicale d'un carcinome hépatocellulaire

Dans ce travail, notre objectif était de développer et de valider un nouveau modèle de prédiction de la récurrence précoce (à 2 ans) après résection d'un CHC.

Méthodologies mises en œuvre

Nous avons analysé rétrospectivement les données de tous les patients consécutifs ayant subi une résection chirurgicale pour CHC dans trois établissements français: CHU Henri Mondor (Créteil, France, n = 277) et CHU Grenoble Alpes (Grenoble, France, n = 102) entre 1993 et 2016; CHU Sud Haut-Lévêque (Bordeaux, France) entre 2002 et 2017 (n = 316).

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients et histologiques des tumeurs ont été recueillies. Un score prédictif de récurrence à deux ans (Early Recurrence Score ERS) a été généré après une analyse multivariée de variables associées à la récurrence à 2 ans dans la cohorte test (Créteil et Grenoble, n = 379 patients). La discrimination des modèles pour la récurrence du CHC était évaluée par l'indice de concordance de Wolber (C-index) (23) à 6, 12, 18 et 24 mois de suivi. Le score a ensuite été validé dans une cohorte externe de 316 patients opérés d'un CHC à l'hôpital universitaire de Bordeaux.

Résultats

Les variables associées à une récurrence précoce dans la cohorte test et incluses dans le score étaient les suivantes : le taux d'AFP (<50ng / ml: 0 point, ≥50ng / ml: 1 point), l'invasion vasculaire (aucune: 0 point, microvasculaire: 1 macrovasculaire: 2 points) et les nodules satellites (absence: 0 point, présence: 1 point). Le score numérique basé sur la somme des points

de toutes les variables identifiait 3 niveaux de risque de récurrence précoce dans les cohortes test et de validation (C-index 67,8% et 66,4%, respectivement). Les taux de récurrence précoce étaient de 19,8% et 15,2% chez les patients présentant un ERS faible (somme = 0), de 44,9% et de 28,0% chez les patients présentant une ERS intermédiaire (somme 1-2) et de 63,8% et 52,5% chez des patients présentant une ERS élevée (somme 3- 4), respectivement dans les cohortes test et de validation. La performance du score ERS pour la prédiction de la récurrence précoce, évaluée par le l'indice de Wolbers, variait entre 76,8% (à 6 mois) à 67,8% (à 24 mois).

Contribution au projet de recherche

Le score ERS prédictif de récurrence précoce est basé sur seulement trois variables usuelles, simple d'utilisation et permet d'identifier trois niveaux de risque de récurrence du CHC à deux ans après la chirurgie. Comme pour le score R3 en contexte de transplantation hépatique, ce score est simple à insérer dans les comptes rendus d'anatomo-pathologie et pourrait servir de cadre pour adapter les recommandations de surveillance après résection en allégeant par exemple le rythme des imageries dans les deux premières années pour les patients à risque faible. Ce score constituerait également un outil simple pour la stratification du risque dans la conception d'essais de traitement adjuvant après résection hépatique pour un CHC.

Cependant, ce travail présente deux limitations majeures : 1) une performance pour la prédiction de la récurrence précoce inférieure à 70% et 2) l'absence de comparaison aux scores préalablement publiés. Afin de renforcer la solidité des données, nous avons sollicités d'autres collègues au niveau national et au niveau international. A ce jour, cette base multicentrique est aujourd'hui également multinationale et rassemble les données de 2300 patients ayant été traité chirurgicalement en première intention pour un CHC, en France, Espagne, Italie, Belgique, Corée et Japon. Les analyses pour affiner et valider le nouveau modèle de prédiction de la récurrence précoce sont en cours.

**ERS: a simple, user-friendly model to predict early recurrence after surgical resection
for hepatocellular carcinoma**

Running Head: Prediction of recurrence after resection for hepatocellular carcinoma

Charlotte Costentin^{1*}, Etienne Audureau^{2*}, Brigitte le Bail³, Nathalie Sturm⁴, Giuliana Amaddeo^{5,6}, Alexis Laurent⁷, Christophe Laurent⁸, Mircea Chirica⁹, Hervé Trillaud¹⁰, Ivan Bricault¹¹, Alain Luciani¹², Thomas Decaens^{1,13,14}, Jean-Frédéric Blanc¹⁵, Julien Calderaro^{5,16}.

* These authors contributed equally to this work

1. Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Pôle Digidune, CHU Grenoble-Alpes, France
2. Service de Santé Publique, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Henri Mondor, , and Université Paris-Est, A-TVB DHU, CEpiA (Clinical Epidemiology and Ageing) Unit EA7376, UPEC, F-94000, Créteil
3. Département de Pathologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU , Pessac , France ;
4. Département de Pathologie, CHU Grenoble, Grenoble, France
5. Unité d'hépatologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Henri Mondor, Créteil, France
6. INSERM U955, team 18, Institut Mondor de Recherche Biomédicale; Université Paris Est Créteil, F-94000, Créteil, France
7. Service de Chirurgie Digestive, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Henri Mondor, Créteil, France
8. Service de Chirurgie Digestive, Hôpital Haut-Lévêque, CHU, Pessac , France
9. Service de Chirurgie Digestive, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France
10. Service d'Imagerie Médicale, Hôpital Haut-Lévêque, CHU, Pessac , France
11. Service d'Imagerie Médicale, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France

12. Service d'Imagerie Médicale, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Henri Mondor, Créteil, France
13. Institute for advanced biosciences - Inserm U1209 / CNRS UMR 5309 / Université de Grenoble-Alpes, Grenoble, France
14. Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
15. Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive, Hôpital Haut-Lévêque, CHU, Pessac, France
16. Département de Pathologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Henri Mondor, Créteil, France

Corresponding author:

Charlotte E. Costentin, Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Pôle Digidune, Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche France. Email: charlotte.costentin.pro@gmail.com
Phone number: +33 4 76 76 75 75 Fax number: +33 4 76 76 51 79.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, resection, early recurrence, prediction.

Electronic word count: Manuscript (2666); Abstract (248)

Tables (4) Figures (1)

Supplementary Table (1) Supplementary Figures (3)

ABREVIATIONS

BCLC: Barcelona Clinic Liver Classification

HCC: Hepatocellular carcinoma

Conflict of interest statement: Authors have no conflict of interest to declare.

Financial support: None

Author contributions:

Drs Costentin, Audureau and Calderaro had full access to all data in the study and take responsibility for the integrity of data and the accuracy of data analysis.

Study concept and design: Costentin, Audureau and Calderaro

Acquisition of data: Costentin, Le Bail, Sturm, Amaddeo, Laurent A, Laurent C, Chirica, Trillaud, Bricault, Luciani, Decaens, Blanc, Calderaro.

Analysis and interpretation of data: Costentin, Audureau and Calderaro

Drafting of the manuscript: Costentin, Audureau and Calderaro

Statistical analysis: Audureau

Study supervision: Costentin, Audureau and Calderaro

Critical revision and approval of the manuscript: Costentin, Audureau, Le Bail, Sturm, Amaddeo, Laurent A, Laurent C, Chirica, Trillaud, Bricault, Luciani, Decaens, Blanc, Calderaro

Clinical trial number: NA

Abstract

Background and aims: Surgical resection (SR) is a potential curative treatment of hepatocellular carcinoma (HCC), but is hampered by high rates of recurrence. Our aim was to develop and validate a simple scoring system to predict 2-year recurrence after SR for HCC.

Methods: The training set consisted in 379 consecutive treatment-naïve patients who underwent SR for HCC in two French University Hospitals (Créteil, Grenoble). The Early Recurrence Score (ERS) was generated by multivariate analysis of baseline variables associated with 2-year recurrence. The score was validated in an external cohort of 316 resected patients from Bordeaux University Hospital.

Results: Variables associated with 2-year recurrence in the training set and included in the scoring system were: alphafoetoprotein (<50ng/ml: 0 point, ≥50ng/ml: 1 point), vascular invasion (none: 0, microvascular: 1, macrovascular: 2), and satellite nodules (absence: 0, presence: 1). The numerical score based on the sum of points identified 3 levels of risk of 2-year recurrence in both the training and validation sets (C-Harell indexes 67.8% and 66.4%, respectively). Recurrence rates were 19.8% and 15.2% in patients with low ERS (sum = 0), 44.9% and 28.0% in patients with intermediate ERS (sum 1-2) and 63.8% and 52.5% in patients with high ERS (sum 3-4), in the training and validation sets, respectively.

Conclusions: ERS is a user-friendly staging system identifying three levels of risk of 2-year HCC recurrence after SR. It may be useful to standardize post-resection surveillance, and provides a framework for risk stratification in the design of adjuvant therapy trials.

Abstract electronic word count: 248

Study highlights:

- Surgical resection for HCC is hampered by high rates of recurrence

- Existing scores predicting recurrence are complex limiting application in clinical practice
- ERS is a user-friendly staging system identifying 3 levels of risk of 2-year recurrence after resection

Introduction

Liver cancer is the second most frequent cause of cancer-related death worldwide and represent a major public health issue (1,2). Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for over 90% of all primary liver cancers, and only 30% of patients are eligible for potentially curative therapeutic approaches (3). Liver transplantation is widely considered an optimal treatment as it allows removal of both the tumor the underlying diseased liver parenchyma. Access to LT is however limited by organ shortage, and both surgical resection and percutaneous ablation are considered effective as first line options. These strategies are however hampered by high rates of recurrence (4-6). To date, no adjuvant therapy has been validated and prevention of tumor relapse is a major unmet need. The STORM trial, assessing sorafenib as an adjuvant therapy following curative treatment of patients with an intermediate or high risk of HCC recurrence failed at improving recurrence-free survival, its primary end-point (7). However, promising new drugs, such as checkpoint inhibitors (8,9), are currently being evaluated in advanced HCC and will need to be tested in the adjuvant setting.

Although lack of benefit of sorafenib as an adjuvant therapy in the STORM trial could be related to unexpectedly high rates of treatment discontinuation, the risk stratification system used for the prediction of tumor relapse after surgical resection can also be challenged. Microvascular invasion, satellite tumors, multifocal disease, or poor tumor differentiation have been reported to be associated with an increased risk of recurrence, but there is no evidence showing that these criteria have the same weight. Standardized and validated scoring systems to predict HCC recurrence are therefore mandatory to better select patients for upcoming clinical trials testing adjuvant systemic therapies according to the risk of relapse.

Several scores predicting survival or recurrence after surgical resection of HCC have been published (10-15) but several drawbacks so far limited their extended application in clinical practice, including a limited usability due to the need for complicated nomograms or variables

seldom available such as estimated blood loss during surgery, low predictive performance or lack of a proper external validation. Robust molecular subclasses of HCC have also been reported by gene sequencing and/or gene expression profiling over the last decade. However, although molecular biology remains a promising field for the development of personalized treatments in patients with HCC, the implementation of these tumor subgroups in clinical practice remains challenging, as it requires molecular experiments and bioinformatics expertise that are not widely available (16, 17).

In the present study, our aim was to develop and validate a novel and user-friendly scoring system to quantify the risk of early tumor relapse after surgical resection for HCC.

Material and methods

Patients

Two study populations were considered for the present analysis, i.e. a training set for deriving the prognostic model and an independent validation set to externally validate the scoring system. To that end, we retrospectively analyzed data from all consecutive patients who underwent surgical resection for HCC in three French institutions: Henri Mondor University Hospital (Créteil, France, N=277) and Grenoble Alpes University Hospital (Grenoble, France, N=102) between 1993 and 2016 (training set; N=379); CHU Sud Haut-Lévêque (Bordeaux, France) between 2002 and 2017 (validation set; N=316).

Exclusion criteria common to the two study populations were: pre-operative anti-tumoral treatment, R2 resection according to the Residual tumor classification (18), extrahepatic metastasis at the time of surgery, and equivocal histological features suggestive of hepatocholangiocarcinoma.

The following features were collected from medical charts: age, gender, risk factors of liver disease as reported by the investigators (alcohol intake, HCV infection, HBV infection,

metabolic syndrome, hemochromatosis, undetermined), and pre-operative alpha-foeto protein (AFP) serum level.

The main pathological features were retrieved from pathological reports: tumor size (size of the largest nodule in case of multifocal disease), number of nodules, macrovascular invasion (vascular invasion identified during gross examination of the surgical specimen), microvascular invasion, satellite nodules (tumor nodules located less than 2 cm from the main tumor), surgical margin and degree of differentiation according to the World Health Organisation (19).

Clinical endpoint was early tumor recurrence (<2 years), which is considered to reflect metastasis from the primary tumor rather than a result of de novo carcinogenesis (20). Patients' follow-up was performed using magnetic resonance imaging and/or computed tomography scan, every 3 months for two years and no greater than 6 months afterwards.

This study was conducted according to French laws and was approved by a research expertise and evaluation committee.

Statistical analysis

Descriptive results are given as means (\pm standard deviation) or medians (interquartile range [IQR]) for continuous variables and as numbers (%) for categorical variables. Recurrence risk analysis was performed using the Fine & Gray approach to survival analysis to account for the competing risk of death on HCC recurrence. BCLC stage was not included in the analysis as it is collinear with several pathological variables (tumor size, tumor number and macrovascular invasion). Precisely defining liver disease risk factors may in some cases be challenging. The multiple phases in HBV natural history, inherent challenges in quantifying alcohol intake, or consistency in clinical definitions of the metabolic syndrome may reduce the accuracy of risk estimation. Therefore, for simplicity, risk factors were omitted from the staging system.

A two-step strategy was followed for multivariate analysis, first entering all predictors associated with recurrence at the $p < 0.2$ level in univariate analysis (Model 1), then applying a stepwise backwards approach by removing not significant factors at the $p < 0.05$ level until the final model was reached (Model 2). Consistent with our objective of providing an easy-to-use scoring system, all continuous predictors were systematically categorized into binary variables, using recursive partitioning analysis (RPA) to identify the optimal threshold for each variable. Sub-hazard ratios (SHR) were reported along with their 95% confidence intervals, while regression coefficients ($\log(\text{SHR})$) were considered for use as weights to compute the final score (21). We rescaled (multiplied) and rounded them to the closest integer, using a recursive algorithm to determine the optimal solution that both improved simplicity of use in the clinical setting and preserved initial model performance (22). A total score was then computed by adding the corresponding rounded weights for each patient. For illustrative purpose, a simplified version in three risk classes was computed by merging adjacent categories.

Model discrimination was assessed by computing the Wolber's concordance index (C-index) for prognostic models with competing risks (23) at 6-, 12-, 18- and 24-months follow-up. Calibration of the model was assessed graphically by comparing the predicted probability of HCC recurrence within 24 months to the observed probability across all possible values yielded by the scoring system. Model validation was first conducted internally by means of bootstrap cross-validation using 1000 replications on the training set, and secondly using the independent validation set for external validation. Cumulative incidence curves were plotted to illustrate differentiated incidences across selected subgroups (namely, size of largest nodule ≥ 5 or < 5 cm and cirrhosis status) and according to the score obtained from the final regression model.

All analyses were performed at the two-tailed $P < 0.05$ level, using Stata v15.1 (StataCorp, USA) for descriptive analyses and an implementation of RPA for Stata by Wim van Putten (24) and R (R Foundation, Vienna, Austria) using the packages pec and cmprsk for competing risks

analyses and validation. This observational study is reported according to the STARD checklist for diagnostic accuracy studies.

Results

Study population

A total of 379 patients were included in the training set (311 men, 68 women; mean age at surgery 62.8 ± 12 years), and 316 patients in the validation set (254 men, 62 women; mean age at surgery 66.9 ± 11 years).

Patients' and tumors' main characteristics at the time of surgery are shown in **Table 1**. In the training set, the most frequent risk factors for the underlying chronic liver disease were HCV and HBV infection (27.4% and 23.5% respectively), and alcohol intake (32.4%). A minority of patients (44.1%, 160/379) had established cirrhosis. Upon pathologic analysis, median tumor size was 50 mm (IQR 3.1-10), and satellite nodules and macroscopic vascular invasion were identified in 36.7% and 16.1% of the cases, respectively. Complete resection (R0 status) was achieved in most patients (93.7%).

Clinically relevant differences between the validation and the training sets included a lower prevalence of HBV infection (6.0% vs 23.5%) and a higher proportion of patients with alcohol intake (39.9% vs 32.4%) or non-alcoholic steatohepatitis (42.1% vs 16.8%), with multifocal tumor (16.5% vs 5.0%), and macrovascular invasion (39.9% vs 16.1%). Patients from the validation cohort were less likely to have underlying cirrhosis (27.8% vs 44.1%).

Median duration of follow-up until recurrence was 14 months (IQR 6-32) and 14 months (IQR 5-38) in the training and validation sets, respectively. Early relapse rates at 24 months were 47.2% (n=179) in the training set and 41.1% (n=130) in the validation set, with a median time to recurrence from surgery of 12 months (IQR 5-28) in the training set and 12 months (IQR 5-31) in the validation set, and a cumulative incidence rate at 24-months of follow-up of 39.7%

and 31.6%, respectively. Regarding overall survival, median duration of follow-up until death was 24 months (IQR 8-53) and 28 months (IQR 9-56) in the training and validation sets, respectively, with overall survival rates at 24-months of follow-up of 81.6% and 75.9%, respectively.

Prognostic model for early recurrence

Prognostic factors for HCC early recurrence identified in Fine-Gray competing risks analysis from the training set are summarized in **Table 2**. RPA analysis identified the following thresholds as optimal for categorizing continuous predictors: $\geq 50\text{ng/mL}$ (AFP), $<5\text{cm}$ / $5\text{-}10\text{cm}$ / $\geq 10\text{cm}$ (largest nodule diameter), and ≥ 50 years (age). In unadjusted analysis, increasing age ($p=0.032$ [continuous]), largest nodule diameter ($p=0.002$ [categorical], $p<0.0001$ [continuous]), AFP serum level ($p<0.0001$ [categorical]), satellite nodules ($p<0.0001$), positive surgical margin ($p=0.007$), microvascular and macrovascular invasion ($p<0.0001$) and poor differentiation ($p=0.019$) were associated with a higher risk of recurrence. After multivariate analysis entering all predictors at the $p<0.2$ level in univariate analysis (Model 1) and stepwise backwards procedure (Model 2), three independent predictors were significantly associated with a higher risk of HCC recurrence, namely AFP serum level ($\geq 50\text{ng/mL}$, $p=0.023$), satellite nodules ($p=0.001$), microvascular and macrovascular invasion ($p=0.005$).

The ERS score

Based on the (final) Model 2, regression coefficients were then rescaled and rounded to integers to provide weights suitable for use in clinical practice (**Table 3**): alpha-foetoprotein level $<50\text{ng/ml}$: 0 point, $\geq 50\text{ng/ml}$: 1 point; vascular invasion none: 0 point; microvascular: 1 point and macrovascular: 2 points; and satellite nodules absence: 0 point, presence: 1 points. The resulting 3-item scoring system (thereafter named *Early Recurrence Score [ERS]*) thus ranged from 0 to 4. The numerical score based on the sum of points of all variables allowed the

identification of 3 classes of increasing risk of early relapse: ERS low (sum = 0 , risk or early recurrence: 19.8%), ERS intermediate (sum 1 or 2, risk or early recurrence: 44.9%) and ERS high (sum 3 or 4, 63.8% risk) ($p < 0.0001$) (**Figure 1A; Supplementary Table 1**). The ability of the ERS score to discriminate between three levels of risk was also consistent when considering subgroups of patients with tumor size \geq or < 5 cm (**Supplementary Figure 1**) or with or without cirrhosis (**Supplementary Figure 2**).

Discriminative performance and validation of the ERS score

Discrimination indices of the final model in its varying forms (raw coefficients, rounded weights [ERS score] and risk classes [Low/Intermediate/High risk]) and according to training and validation sets are shown in **Table 4**. Wolbers' C-indexes ranged from 76.8% (at 6 months) to 67.8% (at 24 months) for the 3-class simplified ERS in the training set, demonstrating only slightly lower results in external validation with C-indexes ranging from 73.0% to 66.4%. Two-year recurrence rates were 15.2%, 28.0% and 52.5 % ($p < 0.0001$) among patients at low, intermediate and high risk, respectively (**Figure 1B; Supplementary Table 1**). Calibration plots displayed good calibration in the training set, while some evidence of over-prediction was found in the higher values of the ERS score in the validation set (**Supplementary Figure 3**).

Discussion

By investigating two large series of Western patients with HCC treated by surgical resection, we developed and validated a simple and user-friendly score for the prediction of early HCC recurrence. The Early Recurrence Score relies on three easily available variables and allows for the identification of three levels of risk of early relapse. Our findings are in accordance with previous studies showing that preoperative AFP serum level, satellite nodules and vascular invasion are strong and independent predictors of shorter disease-free survival (10-15).

No adjuvant therapy is currently recommended for patients with HCC following curative treatments. However, transarterial chemoembolization was recently shown to improve the clinical outcome of patients with HBV-related HCC and an intermediate or high risk of recurrence after curative resection assessed by the presence of vascular invasion and the size and number of tumors (25). In addition, new drugs will soon be tested in the adjuvant setting, and the development of robust and reproducible scoring systems to predict the risk of recurrence is of critical importance. After more than ten years of negative trials, recent trials testing anti-angiogenic compounds in advanced HCC recently met their primary endpoint. Lenvatinib was shown to be non-inferior to sorafenib in advanced HCC in the first line setting (26) and regorafenib and cabozantinib demonstrated superiority over placebo in second line after progression with sorafenib (27,28). New therapeutic approaches targeting immune checkpoints are emerging as potentially effective treatments for the management of HCC (29-31). Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells is also a promising field as it has been shown to increase both recurrence-free and overall survival after surgery or percutaneous ablation in a randomized phase 3 trial (32).

The strength of ERS is that it discriminates between more than two levels of risk, and therefore allows a more granulated risk stratification for future trials than criteria used in previous studies identifying only two levels of risk (high and low) (10-15). Importantly, the three levels of risk

were found consistent in the validation set, despite significant differences in risk factors distribution, cirrhosis status and tumor features. The simplified version of the score will also allow rapid assessment of the risk of relapse in clinical practice. In addition, the identification of subgroups of patients with a low risk of recurrence may also impact patients' surveillance protocols, as lighter protocols may be considered to prevent unnecessary exposure to radiation and contrast media. Further studies addressing the cost-effectiveness and the survival benefit of surveillance for HCC recurrence will also be necessary within the context of the Early Recurrence Score.

Limitations to our study include its retrospective nature, and the fact that both the training and the validation series were representative of western patients with HCC. The two cohorts bear significant differences with respect to underlying disease etiology and severity as well as tumor burden, reflecting previously reported heterogeneity in risk factors distribution and treatment practice in France (33). The fact that comparable accuracies for predicting 2-year recurrence after SR for HCC are observed despite the difference observed between the training and the validation cohort adds to the robustness of our score. Although it is expected that a significant proportion of patients undergoing resection would be free of cirrhosis, the rate of underlying cirrhosis in our series was lower than reported in other published series (7). However, ERS maintained its predictive value in the validation set as well as in the subgroup of patients with cirrhosis. Nevertheless, validation in different clinical settings will be needed to confirm its robustness.

A novel histological subtype of HCC, designated as macrotrabecular-massive, has also been shown to be a strong and an independent predictor of both early and overall tumor recurrence (34). Unfortunately, we could not implement this feature into our scoring system as information on this novel variant is not currently systematically reported.

In conclusion, we have developed and validated a simple scoring system to assess the risk of early tumor relapse for patients with HCC treated by surgical resection. The ERS scoring system provides a framework for risk stratification which could be useful to design post-resection adjuvant therapy trials in the future.

Table 1. Clinical, biological, and pathological features of the training and validation sets.

		<i>Training set</i>		<i>Validation set</i>	
		N=379		N=316	
		Available		Available	
		data (N)	N(%)	data (N)	N(%)
Age, years	Mean (\pm SD)	377	62.8 (\pm 12.0)	316	66.9 (\pm 10.9)
	\geq 50		322 (85.4%)		294 (93.0%)
Gender, males		379	311 (82.1%)	316	254 (80.4%)
Liver disease etiology	Alcohol intake	358	116 (32.4%)	316	126 (39.9%)
	HCV infection	358	98 (27.4%)	316	43 (13.6%)
	HBV infection	358	84 (23.5%)	316	19 (6.0%)
	NASH	358	60 (16.8%)	316	133 (42.1%)
	Hemochromatosis	358	15 (4.2%)	316	20 (6.3%)
	Others	358	5 (1.4%)	316	2 (0.6%)
Cirrhosis		363	160 (44.1%)	316	88 (27.8%)
BCLC	A	379	348 (91%)	316	251 (79%)
	B		17 (5%)		49 (16%)
	C*		14 (4%)		16 (5%)
Alphafetoprotein, ng/mL	Median (IQR)	365	10.0 (4.0;125.0)	316	5.4 (3.6;32.0)
	\geq 50	365	115 (31.5%)	316	69 (21.8%)
Largest nodule diameter, cm	Median (IQR)	379	5.0 (3.1;10.0)	316	5.7 (3.5;9.0)
	<5cm	379	173 (45.6%)	316	128 (40.5%)
	5-10 cm		109 (28.8%)		118 (37.3%)
	\geq 10 cm		97 (25.6%)		70 (22.2%)
Multifocal tumor		379	19 (5.0%)	316	52 (16.5%)
Satellite nodules		379	139 (36.7%)	316	111 (35.1%)
Vascular invasion**	None	379	193 (50.9%)	316	118 (37.3%)
	Microscopic		125 (33.0%)		72 (22.8%)
	Macroscopic		61 (16.1%)		126 (39.9%)
Poor differentiation		379	53 (14.0%)	316	34 (10.8%)
Positive surgical margin (R1)		379	24 (6.3%)	313	18 (5.8%)

Table 2. Predictors of early tumor recurrence in the training set: univariate and multivariate analyses by Fine-Gray competing risks modeling

	<i>Univariate analysis</i>			<i>Multivariate analysis</i>				
		SHR (CI95%)	p-value	Model 1*		Model 2**		p-value
				SHR (CI95%)	p-value	SHR (CI95%)		
Gender, males		1.46 (0.88;2.44)	0,146	-		-		
Age, years	Continuous	0.98 (0.97;1.00)	0,032	-		-		
	≥ 50 years	0.65 (0.42;1.01)	0,057	0.79 (0.48;1.28)	0,332	-		
Largest nodule diameter, cm	Continuous	1.06 (1.03;1.10)	0,000	-		-		
	<5cm	1(ref)	0,002	1(ref)	0,928	-		
	5-10 cm	1.44 (0.95;2.17)		0.98 (0.62;1.55)		-		
	≥10 cm	2.15 (1.41;3.28)		0.90 (0.51;1.58)		-		
Alphafetoprotein, ng/mL	Continuous	1.00 (1.00;1.00)	0,293	-		-		
	≥ 50	2.40 (1.68;3.43)	0,000	1.58 (1.04;2.41)	0,033	1.59 (1.07;2.37)	0,023	
Multifocal tumor		1.70 (0.88;3.26)	0,111	1.52 (0.77;3.02)	0,231	-		
Satellite nodules		2.81 (1.99;3.96)	0,000	1.87 (1.23;2.86)	0,004	1.95 (1.32;2.88)	0,001	
Positive surgical margin (R1)		2.34 (1.26;4.33)	0,007	1.41 (0.62;3.24)	0,414	-		
Vascular invasion***	None	1(ref)	0,000	1(ref)	0,012	1(ref)	0,005	
	Microscopic	2.34 (1.57;3.50)		1.70 (1.10;2.63)		1.68 (1.09;2.59)		
	Macroscopic	4.45 (2.78;7.13)		2.28 (1.27;4.10)		2.43 (1.39;4.24)		
Poor differentiation		1.72 (1.09;2.71)	0,019	1.21 (0.69;2.10)	0,505	-		
Cirrhosis		1.08 (0.76;1.53)	0,682	-		-		

SHR: sub-hazard ratio; CI 95%: 95% confidence interval,

* entering all factors associated with HCC recurrence at the $p < 0.2$ level in univariate analysis,

** applying a stepwise backward procedure retaining factors associated with HCC recurrence at the $p < 0.05$ level

*** based on pathologic reports

Table 3. Predictors of early tumor recurrence in the training set: final multivariate model and weights for score calculation

		Regression coefficient (CI95%)	Weights (points)
Alphafetoprotein, ng/mL	≥50	0.46 (0.06;0.86)	1
Satellite nodules	Yes	0.67 (0.28;1.06)	1
Vascular invasion	None		0
	Microscopic	0.52 (0.09;0.95)	1
	Macroscopic	0.89 (0.33;1.44)	2
			Total /4

Table 4. Discrimination indices of the final score in training and validation sets.

	Training set*				Validation set			
	6- months	12- months	18- months	24- months	6- months	12- months	18- months	24- months
Final multivariate model: raw coefficients	79,7%	73,8%	71,8%	69,7%	76,3%	70,4%	68,9%	68,1%
Final multivariate model: rounded coefficients (ERS score)	79,8%	74,4%	72,1%	69,7%	76,5%	70,4%	68,5%	67,6%
3-class simplified score	76,8%	71,9%	69,9%	67,8%	73,0%	68,6%	66,9%	66,4%

* From bootstrap cross-validation using 1000 replications

References

- 1) Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380, 2095–2128.
- 2) Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. J Clin Gastroenterol. 2013 Jul;47 Suppl:S2-6.

- 3) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Apr 5. pii: S0168-8278(18)30215-0.
- 4) Poon RT, Fan ST, Ng IO et al. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2000 Aug 1;89(3):500-7.
- 5) Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg.* 2002 Nov;236(5):602-11.
- 6) Colecchia A, Schiumerini R, Cucchetti A et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol.* 2014 May 28;20(20):5935-50.
- 7) Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1344-54.
- 8) El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al: Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 389:2492-2502, 2017
- 9) Zhu AX, Finn RS, Cattan S, et al: KEYNOTE-224: Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib.. *J Clin Oncol* 36:suppl 4S; abstr 209, 2018
- 10) Cho CS, Gonen M, Shia J et al. A novel prognostic nomogram is more accurate than conventional staging systems for predicting survival after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2008 Feb;206(2):281-91
- 11) Huang S, Huang GQ, Zhu GQ et al. Establishment and Validation of SSCLIP Scoring System to Estimate Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients Who Received

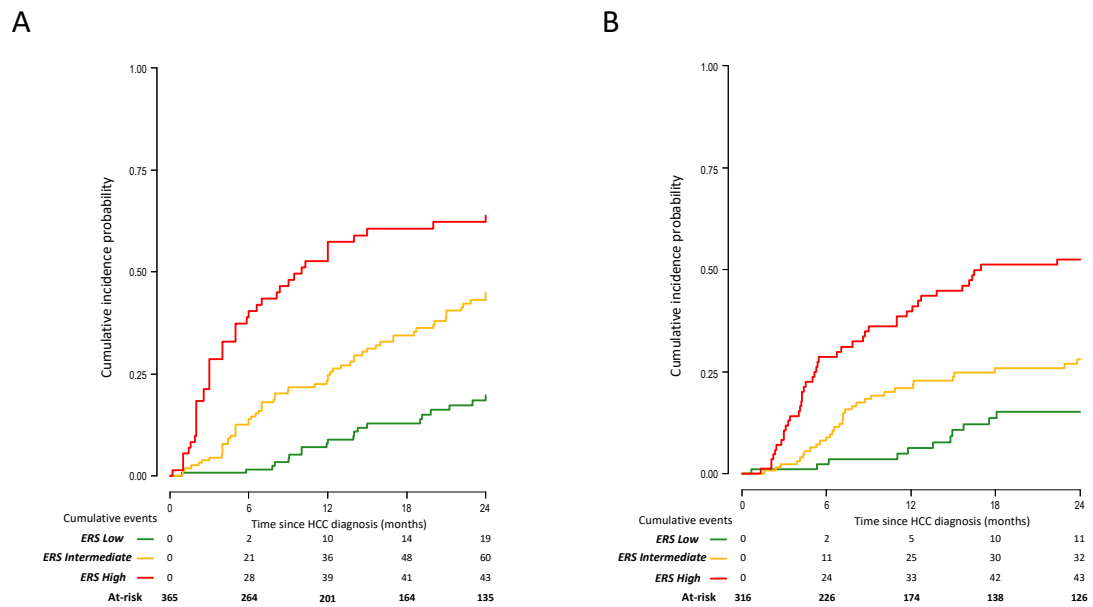
- Curative Liver Resection. PLoS One. 2015 Jun 9;10(6):e0129000. doi: 10.1371/journal.pone.0129000. eCollection 2015.
- 12) Ang SF, Ng ES, Li H et al. The Singapore Liver Cancer Recurrence (SLICER) Score for relapse prediction in patients with surgically resected hepatocellular carcinoma. PLoS One. 2015 Apr 1;10(4):e0118658. doi: 10.1371/journal.pone.0118658. eCollection 2015. *Li et al. Eur J Cancer 2016*;
- 13) Shim JH, Jun MJ, Han S et al. Prognostic nomograms for prediction of recurrence and survival after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 2015 May;261(5):939-46.
- 14) Yang P, Qiu J, Li J et al. Nomograms for Pre- and Postoperative Prediction of Long-term Survival for Patients Who Underwent Hepatectomy for Multiple Hepatocellular Carcinomas. Ann Surg. 2016 Apr;263(4):778-86.
- 15) Ruan DY, Lin ZX, Wang TT et al. Nomogram for preoperative estimation of long-term survival of patients who underwent curative resection with hepatocellular carcinoma beyond Barcelona clinic liver cancer stage A1. Oncotarget. 2016 Sep 20;7(38):61378-61389.
- 16) Nault JC, De Reyniès A, Villanueva A et al. A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. Gastroenterology. 2013 Jul;145(1):176-87.
- 17) Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. J Hepatol. 2017 Oct;67(4):727-738.
- 18) Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. Semin Surg Oncol. 1994 Jan-Feb;10(1):12-20.

- 19) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumors, Volume 3.
- 20) Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003 Feb;38(2):200-7.
- 21) Austin PC, Lee DS, D'Agostino RB et al. Developing points-based risk-scoring systems in the presence of competing risks. *Stat Med.* 2016 Sep 30;35(22):4056-72.
- 22) Cole TJ. Scaling and rounding regression coefficients to integers. *Appl Stat* 1993;42:261-268.
- 23) Wolbers M, Blanche P, Koller MT et al. Concordance for prognostic models with competing risks. *Biostatistics* 2014; 15(3):526 – 539.
- 24) Van Putten W. CART: Stata module to perform classification and regression tree analysis. In: *Statistical Software Components S456776*. Boston College Department of Economics; 2006
- 25) Zhou J, Wang Z, Ren Z et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for HBV-related hepatocellular carcinoma after resection: a randomized controlled study. *Clin Cancer Res* 2018.
- 26) Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.
- 27) Bruix J, Qin S, Merle P, et al: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389:56-66, 2017
- 28) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A, et al: Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior

- sorafenib: Results from the randomized phase III CELESTIAL trial.. *Journal of Clinical Oncology* 36:suppl 4S; abstr 207, 2018
- 29) El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al: Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 389:2492-2502, 2017
- 30) Zhu AX, Finn RS, Cattan S, et al: KEYNOTE-224: Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib.. *J Clin Oncol* 36:suppl 4S; abstr 209, 2018
- 31) Calderaro J, Rousseau B, Amaddeo G et al. Programmed death ligand 1 expression in hepatocellular carcinoma: Relationship With clinical and pathological features. *Hepatology*. 2016 Dec;64(6):2038-2046
- 32) Lee JH, Lim YS, Yeon JE et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1383-91.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.055.
- 33) Costentin C, Goutte N, Sogni P, Bendersky N, Falissard B, Farges O. Patients with Alcohol Compared to Hcv-Related Hepatocellular Carcinoma (HCC) Have a Reduced Survival, Results of a Nationwide Study. *Hepatology* 2015 Nov; 62(Suppl):399A (abstract)
- 34) Ziol M, Poté N, Amaddeo G et al. Macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma: A distinctive histological subtype with clinical relevance. *Hepatology*. 2017 Dec 27. doi: 10.1002/hep.29762.

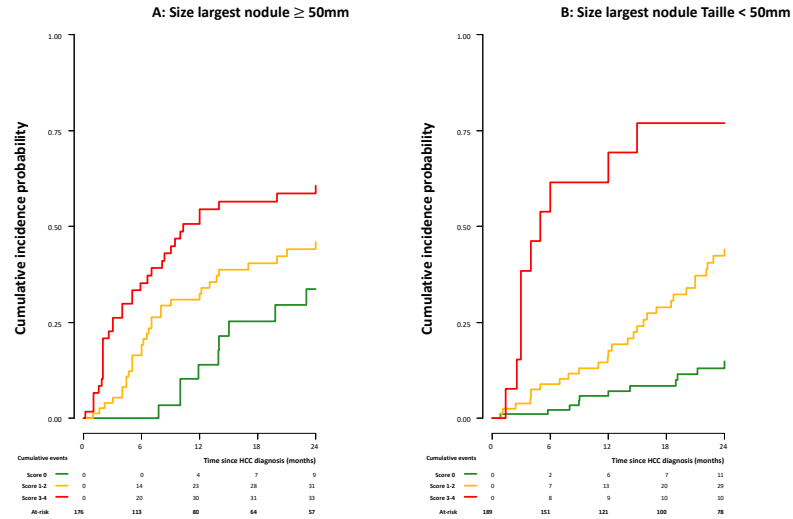
Figure legends:

Figure 1. 2-year recurrence risk according to the Early Recurrence Score (A: Training set; B: validation set)

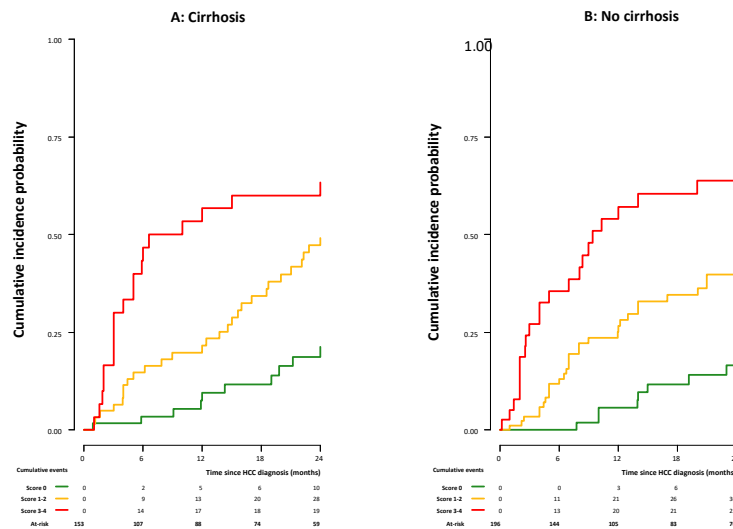


Supplementary materials

Supplementary Figure 1: 2-year recurrence risk according to the Early Recurrence Score (A: Size largest nodule $\geq 50\text{mm}$; B: Size largest nodule Taille $< 50\text{mm}$)



Supplementary Figure 2: 2-year recurrence risk according to the Early Recurrence Score (A: cirrhosis; B: No cirrhosis)



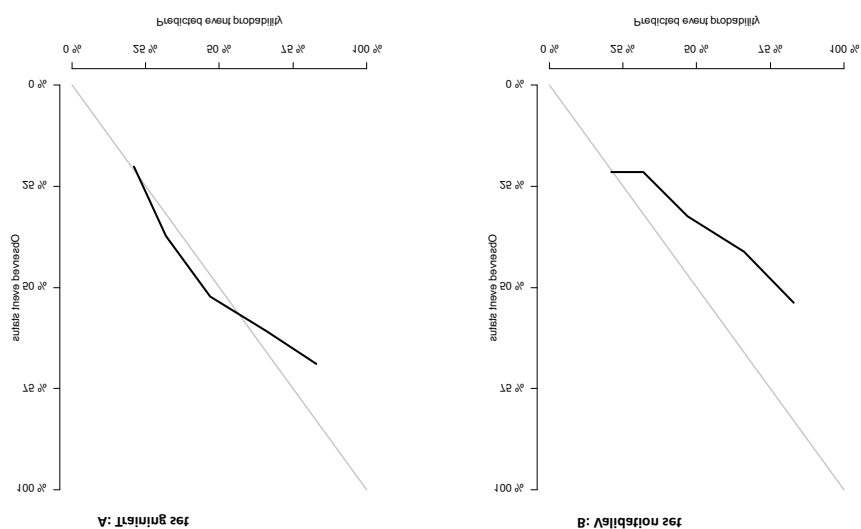


Figure 3: Calibration plots of the risk prediction model (A: Training set; B: Validation set)

Supplementary Table 1 : recurrence rates according to ERS

Score Risk Classes	Training set			Validation set		
	Recurrence rate	[95% Conf. Int.]		Recurrence rate	[95% Conf. Int.]	
<i>Minimal risk (0)</i>						
at 12 months	8,9%	4,9%	15,9%	6,3%	2,7%	14,5%
at 24 months	19,8%	13,2%	29,1%	15,2%	8,7%	25,8%
<i>Moderate risk (1-2)</i>						
at 12 months	24,8%	18,5%	32,7%	21,0%	14,7%	29,4%
at 24 months	44,9%	36,8%	54,0%	28,0%	20,6%	37,3%
<i>High risk (3-4)</i>						
at 12 months	57,3%	45,9%	69,3%	39,8%	30,2%	51,2%
at 24 months	63,8%	52,3%	75,2%	52,5%	42,2%	63,7%

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse a permis d'apporter des réponses aux questions posées et de conforter les hypothèses initiales.

Les deux premiers travaux menés dans les bases PMSI apportent, malgré les limites inhérentes à ces bases médico-administratives, des données inédites sur l'épidémiologie du CHC en France. Le premier travail montre que les disparités géographiques de prise en charge et de pronostic sont particulièrement marquées pour les CHC liées à l'alcool, et propose une piste pour lutter contre ces disparités : favoriser une prise en charge plus systématique au sein d'établissements spécialisés dans la prise en charge du CHC, car la prise en charge dans un centre expert est associée à l'accès à un traitement curatif, lequel est le principal facteur associé à la survie. Le second travail montre, à l'aide d'une approche en cluster innovante, que des patients regroupés sous un même diagnostic présentent en fait des trajectoires cliniques et des pronostics très différents. En particulier, les patients étiquetés « alcool » ont également dans la grande majorité des cas des facteurs de risque métaboliques, avec une présentation clinique très différente du groupe de patients pour lesquels l'alcool semble être l'unique facteur de risque: ce dernier groupe, représentant une proportion limitée de la population globale de patients avec CHC étiqueté lié à l'alcool (12%) est le groupe le plus jeune mais a un pronostic moins bon que celui d'autres groupes pourtant plus âgés et comorbides, après ajustement sur le traitement reçu dans les 6 premier mois. Ce constat souligne l'impérieuse nécessité du repérage et de la prise en charge précoce de la consommation excessive d'alcool. De plus, ce travail suggère que l'absence de repérage de l'hépatopathie sous-jacente avant le diagnostic du CHC est associée à un moins bon pronostic, un signal fort pour mettre en place des stratégies de dépistage de la fibrose hépatique en amont de la trajectoire de santé, avant la survenue des complications hépatiques et notamment du cancer.

En aval du diagnostic de CHC, pour les patients traités par résection ou transplantation, les deux nouveaux scores de prédiction de la récurrence du CHC constituent des outils simples pour évaluer des programmes de surveillance personnalisés et tester des interventions thérapeutiques pour prévenir la récurrence, faisant cruellement défaut à ce jour.

L'ensemble de ces données originales ouvrent des perspectives pour la mise en place d'interventions ayant pour objectif de «reprogrammer» les trajectoires de santé vers des formes plus favorables de maladies chroniques du foie: prise en charge précoce des facteurs de risque et repérage de la fibrose avancée avant la survenue de complications pour mettre en place des programmes de réduction des risques, des programmes de dépistage pour favoriser le diagnostic du CHC à un stade précoce éligible à un traitement curatif; amélioration des filières de soins favorisant une prise en charge en milieu spécialisé pour favoriser l'accès aux traitements curatifs, surveillance et traitement à la carte après traitement curatif selon le risque de récurrence pour améliorer encore le pronostic des formes précoces.

Mais nos résultats interrogent aussi sur l'origine des disparités observées notamment au sein du groupe de CHC étiquetés lié à l'alcool. S'agit-il de modalités de consommation d'alcool très différentes entre le groupe « alcool uniquement » et le groupe mixte ? Une hypothèse pourrait être que le premier ait éventuellement une consommation plus importante dans un contexte de dépendance plus sévère là où les autres groupes auraient plutôt un profil de mésusage, avec potentialisation des facteurs de risques métaboliques et alcool aboutissant à la survenue du CHC à un âge plus tardif ? Ou les phénotypes observés correspondent-ils à des profils génétiques différents ? A des caractéristiques tumorales différentes ? Autant de questions qui méritent d'être explorées plus avant. De plus, les bases PMSI ne contenant que des données hospitalières donnent une vision tronquée des trajectoires de santé avant le diagnostic du CHC.

Ces premiers travaux ont favorisé et structuré le développement de collaborations transversales et transdisciplinaires, au plan national et international, pour poursuivre la caractérisation des trajectoires de santé des patients avec ou à risque de carcinome hépatocellulaire.

Les échanges avec les chercheurs en sociologie du laboratoires PACTE à Grenoble et avec le Pr Guy Launoy de l'unité de recherches et d'évaluations en épidémiologie du CHU de Caen ont été déterminants pour l'élaboration des deux projets présentés dans cette thèse, et dont l'objectif est d'apporter un éclairage nouveau sur les trajectoires de santé des patients à risque ou avec CHC en abordant des aspects en lien avec l'environnement social et les freins à l'accès aux soins, en diversifiant les sources de travail (système national des données de santé, entrepôts de données de santé des institutions, cohortes prospectives). La diversité de ces sources permet de mettre à profit leurs complémentarités, aucune source n'apportant l'intégralité des informations utiles. Par exemple, le projet RESONANCE permettra d'affiner la caractérisation des trajectoires de santé en amont du diagnostic de CHC en incluant les éléments de prise en charge ambulatoire. Le projet SOCIAL-CHIEF permettra de combiner des données inédites rapportées par le patient à des données tumorales exhaustives qui ne sont pas disponibles dans les bases médico-administratives.

Les échanges transdisciplinaires, au carrefour de la médecine, des sciences sociales et de la santé publique ont été essentiels pour imaginer les trajectoires de santé dans toutes leurs dimensions. Au sein même de la dimension médicale, la transdisciplinarité sera aussi déterminante, dans la mesure où les facteurs de risque de maladies chroniques du foie sont partagés par de nombreuses spécialités comme l'endocrinologie/nutrition, la cardiologie, la pneumologie/troubles du sommeil, la néphrologie et bien entendu l'addictologie et la médecine générale. L'identification de déterminants individuels, environnementaux et/ou sociaux pourra donner lieu à la génération d'hypothèses permettant d'identifier des points d'action pour des recherches interventionnelles, tant au niveau individuel qu'au niveau sociétal. La première

étape de ce programme consistera à évaluer l'impact de la mise en place d'un parcours de soin pilote sur le dépistage de la fibrose hépatique avancée dans le bassin grenoblois, à l'interface ville-hôpital et faisant intervenir les médecins biologistes et les acteurs de soins primaires.

Il sera également crucial de dialoguer avec des équipes de recherche en biologie afin de caractériser les processus biologiques et moléculaires qui sous-tendent les évolutions de trajectoires liées aux disparités sociales et environnementales grâce à la constitution et/ou à l'exploitation de cohortes et bases de données rassemblant des informations cliniques, biologiques, des données du contexte individuel, social et environnemental.

C'est dans cet esprit et dans cette dynamique que j'entends poursuivre mon projet de recherche sur les trajectoires de santé des patients avec ou à risque de maladies chroniques du foie.

COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS EN RAPPORT AVEC LA THESE

Articles publiés

1. Geographical disparities of outcomes of hepatocellular carcinoma in France: the heavier burden of alcohol compared to hepatitis.

Charlotte E. Costentin, Philippe Sogni, Bruno Falissard, Jean-Claude Barbare, Noelle Bendersky, Olivier Farges, Nathalie Goutte. Dig Dis Sc 2019 doi: 10.1007/s10620-019-05724-1.

Article soumis

1. The Early Recurrence Score (ERS): a simple, user-friendly staging system for the prediction of early recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma

Charlotte E. Costentin*, Etienne Audureau*, Brigitte le Bail, Nathalie Sturm, Giuliana Amaddeo, Alexis Laurent, Christophe Laurent, Mircea Chirica, Hervé Trillaud, Ivan Bricault, Alain Luciani, Thomas Decaens, Jean-Frédéric Blanc, Julien Calderaro
JHEPAT-D-18-00963

Articles en cours de soumission

1. Reassessment of the risk of recurrence (R3) after liver transplantation for HCC: validation of the R3 v.2 score and comparison with existing models. Results of a multinational analysis in 2,444 patients.

Charlotte Costentin*, Federico Piñero*, Helena Degroote, Andrea Notarpaolo, Ilka F Boin, Karim Boudjema, Cinzia Baccaro, Luis G Podestá¹, Philippe Bachellier, Giuseppe Maria Ettorre, Jaime Poniachik, Fabrice Muscari, Fabrizio Dibenedetto¹ Sergio Hoyos Duque, Ephrem Salame, Umberto Cillo, Adrián Gadano, Claire Vanlemmens, Stefano

Faggioli, Fernando Rubinstein, Patrizia Burra, Hans Van Vlierberghe, Daniel Cherqui, Marcelo Silva, Christophe Duvoux for the French-Italian-Belgium and Latin American collaborative group for HCC and liver transplantation.

2. Is alcohol only-related hepatocellular carcinoma so frequent in France? A nationwide cluster analysis of 12,841 alcohol-associated hepatocellular carcinoma.

Charlotte E Costentin, Mélanie Minoves, Sylvain Kotzki, Olivier Farges, Nathalie Goutté, Thomas Decaens, Sébastien Bailly.

Communications orales

1. Reassessment of the risk of recurrence (R3) after liver transplantation for HCC: validation of the R3 v.2 score and comparison with existing models. Results of a multinational analysis in 2,444 patients.

Charlotte Costentin*, Federico Piñero*, Helena Degroote, Andrea Notarpaolo, Ilka F Boin, Karim Boudjema, Cinzia Baccaro, Luis G Podestá¹, Philippe Bachellier, Giuseppe Maria Ettorre, Jaime Poniachik, Fabrice Muscari, Fabrizio Dibenedetto¹ Sergio Hoyos Duque, Ephrem Salame, Umberto Cillo, Adrián Gadano, Claire Vanlemmens, Stefano Faggioli, Fernando Rubinstein, Patrizia Burra, Hans Van Vlierberghe, Daniel Cherqui, Marcelo Silva, Christophe Duvoux for the French-Italian-Belgium and Latin American collaborative group for HCC and liver transplantation.

EASL meeting 2020

Communications affichées

1. Reassessment of the risk of recurrence (R3) after liver transplantation for HCC: validation of the R3 v.2 score and comparison with existing models. Results of a multinational analysis in 2,444 patients.

Charlotte Costentin*, Federico Piñero*, Helena Degroote, Andrea Notarpaolo, Ilka F Boin, Karim Boudjema, Cinzia Baccaro, Luis G Podestá¹, Philippe Bachellier, Giuseppe Maria Ettorre, Jaime Poniachik, Fabrice Muscari, Fabrizio Dibenedetto¹ Sergio Hoyos Duque, Ephrem Salame, Umberto Cillo, Adrián Gadano, Claire Vanlemmens, Stefano Faggioli, Fernando Rubinstein, Patrizia Burra, Hans Van Vlierberghe, Daniel Cherqui, Marcelo Silva, Christophe Duvoux for the French-Italian-Belgium and Latin American collaborative group for HCC and liver transplantation.

ILCA meeting 2020

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060-71.
2. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73 e1.
3. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A, Sirlin CB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(1):13-25.
4. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-14.
5. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*. 2020;72(2):250-61.
6. Gouas D, Shi H, Hainaut P. The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): biomarker of exposure, early detection and target for therapy. *Cancer Lett*. 2009;286(1):29-37.
7. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018;69(3):718-35.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
9. Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, Petrick JL, McGlynn KA, Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology*. 2018;67(2):600-11.
10. Gautier Defossez SLGP, Zoé Uhry Pascale Grosclaude, Marc Colonna, Emmanuelle Dantony, Patricia Delafosse, Florence Molinié, Anne-Sophie Woronoff, Anne-Marie Bouvier, Laurent Remontet, Nadine Bossard, Alain Monnereau. National estimates of cancer incidence and mortality in metropolitan France between 1990 and 2018. Overview. Saint-Maurice: Santé publique France, 2019. 20 p.; 2019. Contract No.: Available at: www.santepubliquefrance.fr; Last visited September 08th 2020.
11. Anne Cowppli-Bony ZU, Laurent Remontet, Anne-Valérie Guizard, Nicolas Voirin, Alain Monnereau, Anne-Marie Bouvier, Marc Colonna, Nadine Bossard, Anne-Sophie Woronoff, Pascale Grosclaude. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013*. Santé Publique France. Available at <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2013.-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim.-partie-1>. Last visit September 8th 2020; 2016.
12. Blanc JF BJ, Baumann AS, Boige V, Boudjema K, Bouattour M, Crehange G, Dauvois B, Decaens T, Dewaele F, Farges O, Guiu B, Hollebecque A, Merle P, Roth G, Ruiz I, Selves J. « Carcinome hépatocellulaire ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Mars 2019. Available at [<http://www.tncd.org>] Last Septembre 8th 2020; 2019.
13. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
14. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lai MW, Wu TC, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology*. 2016;151(3):472-80 e1.

15. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol.* 2015;62(4):956-67.
16. Tracey G, Simon MNK, Dawn Chong, Charles Fuchs, Jeffrey Meyerhardt, Edward Giovannucci, Meir Stampfer, Xuehong Zhang, Andrew Chan. The impact of healthy lifestyle on the incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis-related mortality among u.s. adults *Hepatology.* 2019;Volume 70(Issue S1).
17. Centre international de Recherche sur le Cancer Lyon. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. 2018.
18. Costentin CE, Mourad A, Lahmek P, Causse X, Pariente A, Hagege H, et al. Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective, nationwide study. *Cancer.* 2018;124(9):1964-72.
19. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O'Neil M, Freeman M, Relevo R, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):261-9.
20. van Meer S, de Man RA, Coenraad MJ, Sprengers D, van Nieuwkerk KM, Klumpen HJ, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: Results from a large cohort in the Netherlands. *J Hepatol.* 2015;63(5):1156-63.
21. Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Fox R, et al. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance. *Br J Cancer.* 2017;116(4):441-7.
22. Costentin C, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2018.
23. Cadier B, Bulsei J, Nahon P, Seror O, Laurent A, Rosa I, et al. Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States. *Hepatology.* 2017;65(4):1237-48.
24. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int.* 2015;35(9):2155-66.
25. Yang JD, Mohamed EA, Aziz AO, Shousha HI, Hashem MB, Nabeel MM, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(2):103-11.
26. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, Du XL, McGlynn KA, El-Serag HB. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology.* 2010;52(1):132-41.
27. Edenvik P, Davidsdottir L, Oksanen A, Isaksson B, Hultcrantz R, Stal P. Application of hepatocellular carcinoma surveillance in a European setting. What can we learn from clinical practice? *Liver Int.* 2015;35(7):1862-71.
28. Costentin CE, Mourad A, Lahmek P, Causse X, Pariente A, Hagege H, et al. Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective, nationwide study. *Cancer.* 2018;124(9):1964-72.
29. Walker M, El-Serag HB, Sada Y, Mittal S, Ying J, Duan Z, et al. Cirrhosis is under-recognised in patients subsequently diagnosed with hepatocellular cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(5):621-30.
30. Bucci L, Garuti F, Camelli V, Lenzi B, Farinati F, Giannini EG, et al. Comparison between alcohol- and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: clinical presentation, treatment and outcome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(3):385-99.

31. Bertot LC, Jeffrey GP, Wallace M, MacQuillan G, Garas G, Ching HL, et al. Nonalcoholic fatty liver disease-related cirrhosis is commonly unrecognized and associated with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun.* 2017;1(1):53-60.
32. FOIE AFPLÉD. RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI NON-INVASIF DES MALADIES CHRONIQUES DU FOIE. Available online at <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>. Last visit September 8th 2020; 2020.
33. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(12):841-7, W295.
34. Ganne-Carrie N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(2):284-93.
35. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer.* 2004;101(5):1009-17.
36. Ganne-Carrie N, Chaffaut C, Bourcier V, Archambeaud I, Perarnau JM, Oberti F, et al. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(6):1274-83.
37. Aberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Farkkila M, Jula A. Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population. *Hepatology.* 2018;67(6):2141-9.
38. Goutte N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *J Hepatol.* 2017;66(3):537-44.
39. Katikireddi SV, Whitley E, Lewsey J, Gray L, Leyland AH. Socioeconomic status as an effect modifier of alcohol consumption and harm: analysis of linked cohort data. *Lancet Public Health.* 2017;2(6):e267-e76.
40. Artinyan A, Mailey B, Sanchez-Luege N, Khalili J, Sun CL, Bhatia S, et al. Race, ethnicity, and socioeconomic status influence the survival of patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer.* 2010;116(5):1367-77.
41. Jembere N, Campitelli MA, Sherman M, Feld JJ, Lou W, Peacock S, et al. Influence of socioeconomic status on survival of hepatocellular carcinoma in the Ontario population; a population-based study, 1990-2009. *PLoS One.* 2012;7(7):e40917.
42. Singal AG, Li X, Tiro J, Kandunoori P, Adams-Huet B, Nehra MS, et al. Racial, social, and clinical determinants of hepatocellular carcinoma surveillance. *Am J Med.* 2015;128(1):90 e1-7.
43. Hoehn RS, Hanseman DJ, Jernigan PL, Wima K, Ertel AE, Abbott DE, et al. Disparities in care for patients with curable hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2015;17(9):747-52.
44. Hoehn RS, Hanseman DJ, Wima K, Ertel AE, Paquette IM, Abbott DE, et al. Does race affect management and survival in hepatocellular carcinoma in the United States? *Surgery.* 2015;158(5):1244-51.
45. Clark PJ, Stuart KA, Leggett BA, Crawford DH, Boyd P, Fawcett J, et al. Remoteness, race and social disadvantage: disparities in hepatocellular carcinoma incidence and survival in Queensland, Australia. *Liver Int.* 2015;35(12):2584-94.
46. Sarpel U, Suprun M, Sofianou A, Berger Y, Tedjasukmana A, Sekendiz Z, et al. Disentangling the effects of race and socioeconomic factors on liver transplantation rates for hepatocellular carcinoma. *Clin Transplant.* 2016;30(6):714-21.
47. Bryere J, Dejardin O, Bouvier V, Colonna M, Guizard AV, Troussard X, et al. Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy. *BMC Cancer.* 2014;14:87.

48. Plan Cancer 2014-2019. Available online at <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>. Last visit September 8th 2020; 2015.
49. Huo TI, Huang YH, Chiang JH, Wu JC, Lee PC, Chi CW, et al. Survival impact of delayed treatment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy: is there a lead-time bias? *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(4):485-92.
50. Singal AG, Waljee AK, Patel N, Chen EY, Tiro JA, Marrero JA, et al. Therapeutic delays lead to worse survival among patients with hepatocellular carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(9):1101-8.
51. Warin P. Le non-recours : définition et typologies 2010.
52. Revil H. DIAGNOSTIC DESCRIPTIF DU RENONCEMENT AUX SOINS DES ASSURES DES CPAM DE LA SECONDE VAGUE DE GENERALISATION DES PFIDASS. Available online at https://odenore.msh-alpes.fr/documents/diagnostic_descriptif_du_renoncement_aux_soins_-_vague_2_-_vd.pdf last visit September 8th 2020: ODENORE; 2018.
53. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2000;89(3):500-7.
54. Colechia A, Schiumerini R, Cucchetti A, Cescon M, Taddia M, Marasco G, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):5935-50.
55. Costentin CE, Bababekov YJ, Zhu AX, Yeh H. Is It Time to Reconsider the Milan Criteria for Selecting Patients With Hepatocellular Carcinoma for Deceased-Donor Liver Transplantation? *Hepatology.* 2019;69(3):1324-36.
56. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389(10088):2492-502.
57. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):940-52.
58. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1344-54.
59. Cho CS, Gonen M, Shia J, Kattan MW, Klimstra DS, Jarnagin WR, et al. A novel prognostic nomogram is more accurate than conventional staging systems for predicting survival after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2008;206(2):281-91.
60. Huang S, Huang GQ, Zhu GQ, Liu WY, You J, Shi KQ, et al. Establishment and Validation of SSCLIP Scoring System to Estimate Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients Who Received Curative Liver Resection. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129000.
61. Ang SF, Ng ES, Li H, Ong YH, Choo SP, Ngeow J, et al. The Singapore Liver Cancer Recurrence (SLICER) Score for relapse prediction in patients with surgically resected hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2015;10(4):e0118658.
62. Shim JH, Jun MJ, Han S, Lee YJ, Lee SG, Kim KM, et al. Prognostic nomograms for prediction of recurrence and survival after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2015;261(5):939-46.
63. Yang P, Qiu J, Li J, Wu D, Wan X, Lau WY, et al. Nomograms for Pre- and Postoperative Prediction of Long-term Survival for Patients Who Underwent Hepatectomy for Multiple Hepatocellular Carcinomas. *Ann Surg.* 2016;263(4):778-86.

64. Ruan DY, Lin ZX, Wang TT, Zhao H, Wu DH, Chen J, et al. Nomogram for preoperative estimation of long-term survival of patients who underwent curative resection with hepatocellular carcinoma beyond Barcelona clinic liver cancer stage A1. *Oncotarget*. 2016;7(38):61378-89.
65. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):e11-22.
66. Shah SA, Tan JC, McGilvray ID, Cattral MS, Cleary SP, Levy GA, et al. Accuracy of staging as a predictor for recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2006;81(12):1633-9.
67. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation*. 2016;100(1):116-25.
68. Chan EY, Larson AM, Fix OK, Yeh MM, Levy AE, Bakthavatsalam R, et al. Identifying risk for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: implications for surveillance studies and new adjuvant therapies. *Liver Transpl*. 2008;14(7):956-65.
69. Iwatsuki S, Dvorchik I, Marsh JW, Madariaga JR, Carr B, Fung JJ, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*. 2000;191(4):389-94.
70. Parfitt JR, Marotta P, Alghamdi M, Wall W, Khakhar A, Suskin NG, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver Transpl*. 2007;13(4):543-51.
71. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Badran H, Wolf P, Durand F, Adam R, et al. Impact of tumour differentiation to select patients before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2011;31(6):792-801.
72. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):35-43.
73. Costentin CE, Amaddeo G, Decaens T, Boudjema K, Bachellier P, Muscari F, et al. Prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Comparison of four explant-based prognostic models. *Liver Int*. 2017;37(5):717-26.
74. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):493-500.
75. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Yao FY. Validation of the prognostic power of the RETREAT score for hepatocellular carcinoma recurrence using the UNOS database. *Am J Transplant*. 2018;18(5):1206-13.
76. Zins M, Bonenfant S, Carton M, Coeuret-Pellicer M, Gueguen A, Gourmelen J, et al. The CONSTANCES cohort: an open epidemiological laboratory. *BMC Public Health*. 2010;10:479.
77. Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, Ait Ahmed M, Allam S, Marcellin P, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology*. 2015;62(3):737-50.
78. Available online at http://www.chu-amiens.fr/wp-content/uploads/2018/12/CHU-Amiens-Picardie_CHIEF-PLAQUETTE-24.11.2018-1.pdf Last visit September 8th 2020 [
79. Système national des données de santé Available online at <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil>. Last visit September 8th 2020 [

80. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Digestive diseases and sciences*. 1991;36(7):962-72.
81. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012;56(4):908-43.
82. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S87-96.
83. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *Journal of hepatology*. 2008;48(2):200-7.
84. CépiDc-Inserm. <http://www.cepidc.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>. Données sur les causes de décès, . 2013.
85. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *Journal of medical screening*. 2003;10(4):204-9.
86. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2004;130(7):417-22.
87. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43(6):1303-10.
88. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *Journal of hepatology*. 2010;53(2):291-7.
89. Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatology international*. 2009;3(4):544-50.
90. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, Fu S, Fontana RJ, Askari F, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2012;21(5):793-9.
91. Grewal P, Viswanathen VA. Liver cancer and alcohol. *Clin Liver Dis*. 2012;16(4):839-50.
92. Tapper EB, Asrani SK. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol*. 2020;73(2):441-5.
93. Godeluck S. Hors coronavirus, le renoncement aux soins prend des proportions très inquiétantes. *Les échos* [Internet]. 2020.
94. Ratib S, Fleming KM, Crooks CJ, Aithal GP, West J. 1 and 5 year survival estimates for people with cirrhosis of the liver in England, 1998-2009: a large population study. *J Hepatol*. 2014;60(2):282-9.
95. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(11):982-9.
96. Simon N, Wood NP, Benjamin Säfken. Smoothing Parameter and Model Selection for General Smooth Models. *Journal of the American Statistical Association*. 2016.
97. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut*. 2011;60(7):977-84.

98. Poynard T, Lebray P, Ingiliz P, Varaut A, Varsat B, Ngo Y, et al. Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). *BMC Gastroenterol.* 2010;10:40.
99. In: Baciu A, Negussie Y, Geller A, Weinstein JN, editors. *Communities in Action: Pathways to Health Equity.* Washington (DC)2017.
100. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet.* 2005;365(9464):1099-104.
101. 2020 SsACoNHPaDPOf. *Healthy People 2020: An Opportunity to Address Societal Determinants of Health in the U.S.* Available online at <https://www.healthypeople.gov/sites/default/files/SocietalDeterminantsHealth.pdf>. Last visit September 8th 20202010 [
102. Labbe E, Blanquet M, Gerbaud L, Poirier G, Sass C, Vendittelli F, et al. A new reliable index to measure individual deprivation: the EPICES score. *Eur J Public Health.* 2015;25(4):604-9.
103. Guillaume E, Pornet C, Dejardin O, Launay L, Lillini R, Vercelli M, et al. Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70(5):493-9.
104. Dejardin O, Jones AP, Rachet B, Morris E, Bouvier V, Jooste V, et al. The influence of geographical access to health care and material deprivation on colorectal cancer survival: evidence from France and England. *Health Place.* 2014;30:36-44.
105. Launay L, Guillot F, Gaillard D, Medjkane M, Saint-Gerand T, Launoy G, et al. Methodology for building a geographical accessibility health index throughout metropolitan France. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221417.
106. Costentin CE, Sogni P, Falissard B, Barbare JC, Bendersky N, Farges O, et al. Geographical Disparities of Outcomes of Hepatocellular Carcinoma in France: The Heavier Burden of Alcohol Compared to Hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2020;65(1):301-11.
107. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693-9.