



Performance de l'ADRESS-HCC score dans l'évaluation du risque de carcinome hépatocellulaire

Performance of the ADRESS-HCC score in the assessment of the risk of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis in Tunisia

Mouna Medhioub, Amal Khsiba, Moufida Mahmoudi, Asma Ben Mohamed, Manel Yakoubi, Lamine Hamzaoui

*Département de gastroentérologie - Hôpital Mohamed Taher Maamouri -Nabeul-Tunisie /Université de Tunis el Manar ,
Faculté de médecine de Tunis*

RÉSUMÉ

Introduction : L'ADRESS-HCC score est un score permettant d'estimer le risque de dégénérescence à un an de suivi de la cirrhose.

Objectif : Mesurer la performance de l'ADRESS-HCC à prédire le risque de dégénérescence sur cirrhose post virale, dans un service de gastroentérologie en Tunisie.

Méthodes : Etude rétrospective, colligeant des patients suivis pour cirrhose virale compensée au service de gastroentérologie de l'hôpital Mohamed Taher Maamouri (Nabeul-Tunisie). L'ADRESS-HCC score a été calculé au moment du diagnostic de la cirrhose. Nous avons réparti les patients en deux groupes selon la survenue de dégénérescence ou non. On a évalué la performance de l'ADRESS-HCC score à prédire le risque de dégénérescence selon une valeur seuil.

Résultats : Soixante patients âgés en moyenne de 62 ans étaient inclus. Vingt-cinq patients ont développé un carcinome hépatocellulaire au cours du suivi. La valeur moyenne de l'ADRESS-HCC score était de 5,08. Pour prédire la survenue de carcinome hépatocellulaire à 1 an de suivi, l'aire sous la courbe de l'ADRESS-HCC score était de 0,74 ($p=0,01$). Pour une valeur seuil de 5,63, sa sensibilité était de 91 % avec une valeur prédictive négative de 95,83%.

Conclusion : L'ADRESS-HCC score avait une performance moyenne pour prédire la dégénérescence au cours des cirrhoses post virales.

Mots-clés : Dégénérescence De Cirrhose - Hépatite B - Hépatite C - Modèle De Risque- Tunisie

ABSTRACT

Introduction: The ADRESS-HCC score allows predicting the risk of occurrence of Hepatocellular carcinoma in cirrhosis at one year of follow-up.

Aim: Measuring the performance of ADRESS-HCC in predicting the risk of degeneration on post-viral cirrhosis, in a gastroenterology department in Tunisia.

Methods: Retrospective study, including patients followed for compensated viral cirrhosis in the gastroenterology department of the Mohamed Taher Maamouri hospital. The ADRESS-HCC score was calculated at diagnosis of cirrhosis. We divided patients into two groups depending on whether they developed Hepatocellular carcinoma or not. We evaluated the performance of the ADRESS-HCC score in predicting the risk of Hepatocellular carcinoma according to a threshold value.

Results: We enrolled 60 patients; the mean age was 62 years. Twenty-five patients developed hepatocellular carcinoma during follow-up. The mean value of ADRESS-HCC score was 5.08. To predict the occurrence of hepatocellular carcinoma at 1 year of follow-up, the area under the curve of the ADRESS-HCC score was 0.74 ($p=0.01$). For a threshold value of 5.63 its sensitivity was 91 % with a negative predictive value of 95.83%.

Conclusion: The ADRESS-HCC score had an average performance in predicting degeneration in post-viral cirrhosis.

Key-words: Cirrhosis Degeneration - Hepatitis B - Hepatitis C - Risk Model - Tunisia

Correspondance

Mouna Medhioub

Département de gastroentérologie - Hôpital Mohamed Taher Maamouri -Nabeul-Tunisie /Université de Tunis el Manar , Faculté de médecine de Tunis

E-mail : medhioub.mouna@yahoo.fr

INTRODUCTION

La cirrhose est le stade évolutif ultime de toute maladie chronique du foie. Elle est associée à une morbi-mortalité importante secondaire au risque de survenue de décompensations, de complications et de carcinome hépatocellulaire (CHC) (1,2).

Le CHC représente le cinquième cancer dans le monde et la troisième cause de mortalité par cancer (2,3). Le risque relatif de survenue de CHC sur cirrhose n'est pas homogène chez tous les patients. Il dépend en partie de l'étiologie de la cirrhose, l'âge, le sexe, la race, le tabagisme et le diabète (4). La mise en place d'une stratégie de dépistage adaptée au niveau de risque individuel de dégénérescence, permettrait un diagnostic plus précoce du CHC et une augmentation de l'accès aux traitements curatifs (5). Parmi les scores disponibles pour l'estimation du risque individuel de dégénérescence de la cirrhose, l'« *age, diabetes, race, etiology of cirrhosis, sex, and severity -hepaocellular carcinoma* » (ADRESS-HCC) score est un modèle simple qui a été validé pour la population américaine (6). Il permettait d'estimer le risque de survenue de CHC à 1 an de suivi de la cirrhose (6). En Tunisie, on ne dispose pas de score d'évaluation du risque de survenue de CHC sur cirrhose, validé pour la population tunisienne. Le dépistage du CHC se fait, selon les recommandations internationales, par échographie semestriel quel que soit le niveau de risque individuel (7). L'objectif de notre étude était d'évaluer la performance de l'ADRESS-HCC score dans l'estimation du risque de survenue de CHC chez les cirrhotiques post virales tunisiens.

MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective, colligeant les patients suivis au service de gastroentérologie de l'hôpital Mohamed Taher Maamouri (Nabeul, Tunisie) pour cirrhose post virale initialement compensée. L'étude était étendue sur 8 ans (Janvier 2010- Décembre 2017).

Population d'étude

On a inclus dans notre étude les patients ayant une cirrhose post virale B et/ou C compensée. Le diagnostic de cirrhose était porté sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques et morphologiques associant des signes d'insuffisance hépato cellulaire et d'hypertension portale. Concernant l'étiologie de la

cirrhose, l'origine post virale B a été retenue devant la positivité de l'antigène HBs et/ou une charge virale du virus de l'hépatite B (VHB) positive et l'origine post virale C a été retenue devant une charge virale du virus de l'hépatite C (VHC) détectable.

Les critères d'exclusion étaient :1) Cirrhose d'origine non virale associée (biliaire, auto-immune, métabolique, alcoolique, vasculaire, cryptogénétique ...), 2) Diagnostic concomitant de la cirrhose et du CHC, 3) Cirrhose diagnostiquée au stade de décompensation (œdémato-ascitique, ictérique) ou de complications (hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, encéphalopathie hépatique).

Recueil des données

On a relevé pour toute la population d'étude les caractéristiques épidémio-cliniques, biologiques et virologiques au moment du diagnostic de la cirrhose. La fonction hépatique a été évaluée par le score Child-Pugh (8) et le score de « *Model For End-Stage Liver Disease* » (MELD) (9). Le diagnostic positif du CHC a été retenu sur les données radiologiques de l'angio-scanner ou de l'angio-IRM : nodule hépatique hyper vascularisé au temps artériel (Wash-in) avec lavage au temps tardif (Wash-out) (5). Le CHC a été classé selon la classification du « *Barcelona Clinic Liver Cancer Group* » (BCLC) (10).

L'ADRESS-HCC score

L'ADRESS-HCC score (6) a été calculé pour chaque patient au moment du diagnostic de la cirrhose, selon la formule suivante : ADRESS-HCC score = ([âge] + [diabète] + [race] + [étiologie] + [sexe] + [sévérité]). Chaque paramètre de la formule a été calculé comme suit : [Age]= âge en années \times 0,0532, [Diabète]= 0,2135 si présent et 0 si absent, [Race]= 0,2058 si blanche ou hispanique et 0 si non hispanique, [Etiologie] est notée à 0 si auto-immune, 0,3509 si alcoolique ou métabolique, et 1,246 si virale), [Sexe] = 0,5114 si masculin et 0 si féminin et pour la [Sévérité] = score de Child-Pugh \times 0,1170. Dans notre étude, tous les patients étaient considérés non hispaniques. Ainsi, le paramètre [race] était fixé à 0.

Etude statistique

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS 18. Pour les variables qualitatives, on a calculé les fréquences simples et les fréquences relatives (pourcentages) et pour les variables quantitatives,

on a calculé les moyennes et les écarts types. La performance de l'ADRESS-HCC score à prédire le risque de dégénérescence à un an a été évaluée par le calcul de l'aire sous la courbe ROC (ASC). Elle était considérée excellente si $ASC \geq 0,9$, bonne si $ASC \in] 0,8- 0,9 [$, moyenne si $ASC \in] 0,7 -0,8]$ et faible si $ASC \in] 0,6 -0,7]$. On a choisi, comme valeur seuil de l'ADRESS-HCC score, celle qui correspondait au meilleur couple « sensibilité / spécificité ». On a calculé la sensibilité (Se), la spécificité (Sp) et les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) de l'ADRESS-HCC score. L'indice de Youden (j) a été calculé selon la formule : $J = [(Se + Sp) - 1]$. Une valeur de l'indice de Youden proche de 1 indique une excellente performance du score et une valeur proche de 0 indique une performance médiocre. Pour tous les tests statistiques utilisés, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

On a inclus 60 patients âgés en moyenne de $62 \pm 12,6$ ans. Le *sex ratio* était de 1,2. Les données épidémiocliniques sont détaillées dans le tableau n°1.

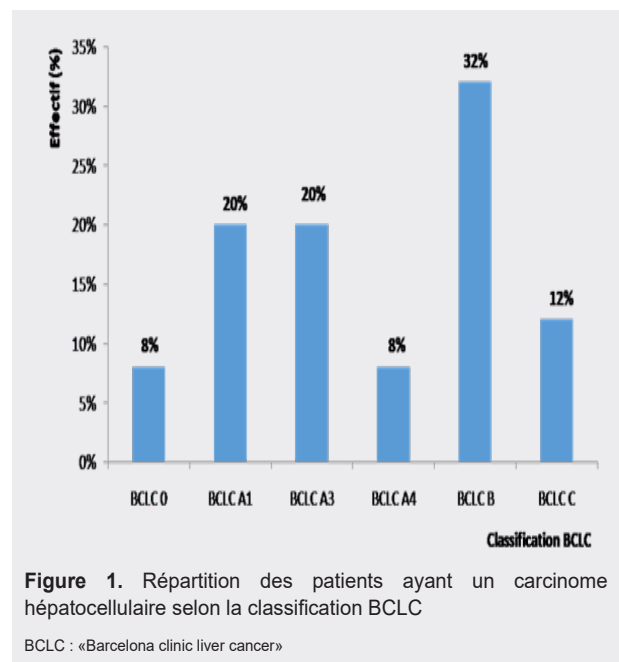
Tableau 1. Paramètres épidémiocliniques de la population d'étude au moment du diagnostic de la cirrhose

Paramètres	Patients (%)
Age (années)	62 ± 12,6
H/F	33/27
Diabète type 1/2	26,7
Hypertension artérielle	43,3
Dyslipidémie	11,7
Tabagisme	30
Alcool occasionnel	18,3
Etiologie de la cirrhose	28,3
- Post VHB	70
- Post VHC	1,7
- Coïnfection VHB/VHC	
Score Child Pugh de la cirrhose	11,6
- Stade A	88,4
- Stade B	
Score de MELD	10,74 ± 3,74

F : Femme, H: Homme , MELD: Model for End stage Liver Disease , Stade A : score Child Pugh entre 5 et 6 , Stade B : score Child Pugh entre 7 et 9 , VHB : virus de l'hépatite B , VHC : virus de l'hépatite C.

Quarante-deux patients avaient une cirrhose post virale C et un seul patient présentait une coïnfection virale B/C. Trente-trois patients (55%) ont reçu un traitement antiviral après un

délat moyen de $16,4 \pm 20,6$ mois du diagnostic de la cirrhose. Au cours du suivi, 41,7% des patients ont développé un CHC après un délat moyen de $40,6 \pm 43,5$ mois. Neuf patients avaient une cirrhose post virale B (36%). Chez 56% des patients, le CHC a été découvert dans le cadre du dépistage échographique systématique. Les autres circonstances de découverte étaient : la survenue de complication / décompensation de la cirrhose dans 24% des cas et de douleur de l'hypochondre droit dans 20% des cas. Trente-six patients avaient un seul nodule de CHC (60%) et 12 patients avaient un nombre de nodules ≥ 3 (20%). Dans environ la moitié des cas, le CHC était classé à un stade précoce ou très précoce de BCLC (Figure n°1). Un traitement curatif n'a pu être proposé que dans 28% des cas (résection chirurgicale, radiofréquence). Au cours d'un suivi moyen de 47,05 mois [6-185 mois], dix patients étaient décédés (16,7%). Six avaient une cirrhose dégénérée. Le délat moyen entre le décès et le diagnostic de CHC était de 11,2 mois.



La valeur moyenne de l'ADRESS-HCC score était de $5,08 \pm 0,67$ [3,09-6,35] (figure n° 2). L'ADRESS-HCC score était significativement plus élevé chez les patients ayant développé un CHC ($5,4 \pm 0,45$ VS $4,85 \pm 0,71$, $p=0,001$) avec un intervalle de confiance (IC) à 95% de [0,122-0,478]. La performance de l'ADRESS-HCC score à prédire la survenue de CHC à 1 an de suivi était statistiquement significative ($p=0,01$). L'ASC était de 0,74 avec un IC à 95% de [0,575 - 0,9] (Figure n° 3).

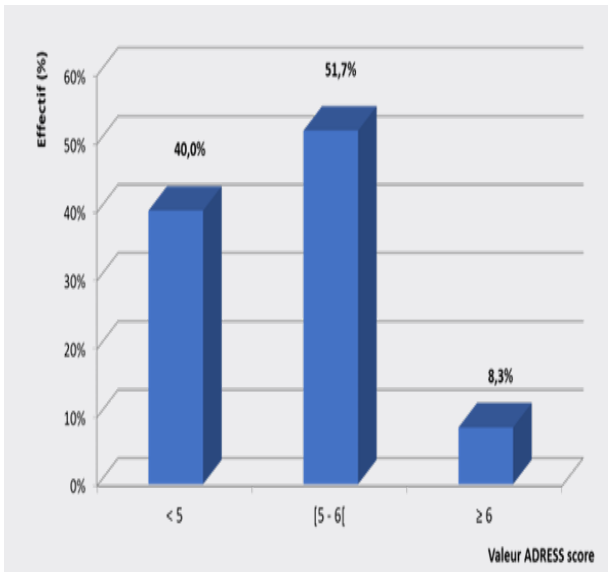


Figure 2. Répartition des patients selon la valeur de l'ADRESS-HCC score.

ADRESS-HCC: « age, diabetes, race, etiology of cirrhosis, sex, and severity -hepaocellular carcinoma»

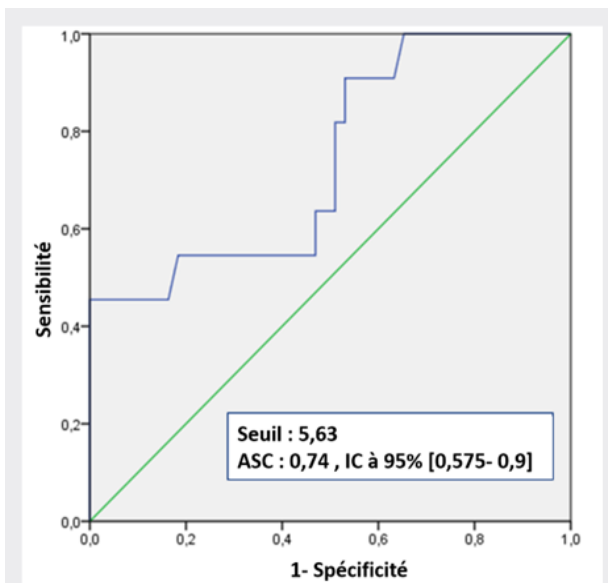


Figure 3. Courbe ROC de l'ADRESS-HCC score.

ADRESS-HCC: « age, diabetes, race, etiology of cirrhosis, sex, and severity -hepaocellular carcinoma».

ASC : aire sous la courbe, IC : intervalle de confiance, ROC : «Receiver Operating Characteristic»

Pour une valeur seuil de 5,63, l'ADRESS-HCC score avait une Se de 91% et une Sp de 53%. Sa VPN était de 95,83% et sa VPP de 27,7%. L'indice de Youden était de 0,44. La probabilité de survenue de CHC à 1 an de suivi était de 10%

pour une valeur de l'ADRESS-HCC score <5 et atteignait les 20% pour une valeur ≥ 6 chez (p < 0,001) (figure n°4).

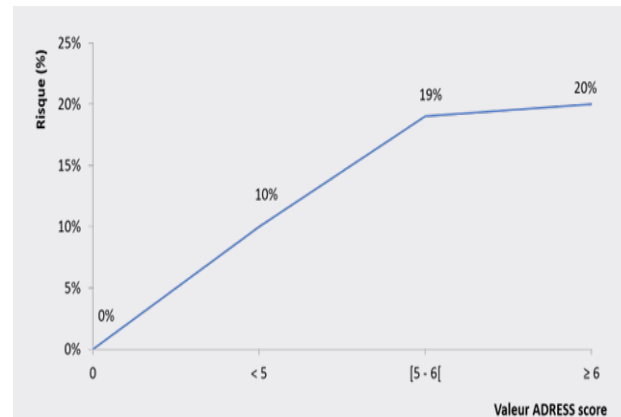


Figure 4. Probabilité de survenue de CHC à 1 an selon l'ADRESS-HCC score.

ADRESS-HCC : «age, diabetes, race, etiology of cirrhosis, sex, and severity -hepaocellular carcinoma»

DISCUSSION

Le risque de survenue de CHC sur foie de cirrhose était influencé par plusieurs facteurs dans la littérature. Certains étaient relatifs aux caractéristiques des patients et d'autres relatifs à la cirrhose ou aux virus. Le risque de survenue de CHC était associé à un âge plus avancé des patients et au sexe masculin (4, 11,12). L'incidence du CHC était aussi variable selon la race. En effet, dans une étude portant sur la population américaine, les auteurs ont démontré que l'incidence du CHC était plus élevée chez les patients d'origine asiatique que chez les hispaniques et les noirs. Le taux le plus bas de CHC était noté chez les patients de race blanche (12). L'alcoolisme et le tabagisme étaient identifiés comme des facteurs carcinogènes avec des Odds ratios respectifs de 2,4 (14) et de 4,39 (15). Dans la littérature, les anomalies métaboliques étaient aussi associées à un sur risque de CHC sur cirrhose. Dans une étude de cohorte suédoise, le diabète était identifié comme un facteur de risque indépendant de dégénérescence de la cirrhose, toutes étiologies confondues (OR 3,1, IC 95% = 2,1- 4,4) (12). De même, Yu et al ont démontré que le syndrome métabolique était un facteur de risque indépendant de survenue de CHC chez les patients taïwanais porteurs d'hépatite chronique B(16). Pour les cirrhoses post virale B, la positivité de l'antigène HBe (17), la charge virale élevée (18) et le génotype C du VHB (19) étaient prédictifs de

survenue de CHC. Concernant le VHC, deux méta-analyses ont suggéré que les génotypes 1 et 3 étaient associés à un risque plus élevé de dégénérescence (20,21). Le traitement antiviral de l'hépatite B par les analogues et l'hépatite C par l'interféron permettait de réduire significativement le risque de survenue de CHC (22 ,23).

En se basant sur ces données, plusieurs scores ont été établis dans la littérature afin de prédire le risque de survenue de CHC chez les patients cirrhotiques et/ou non cirrhotiques. La plupart de ces scores intéressait les patients infectés par le VHB et non au stade de cirrhose, tels que le score REVEAL-HBV (24), le GAG-HCC (25), le score REACH-B (26) et le score PAGE-B, (27). Chez les cirrhotiques, deux modèles de prédiction de survenue de CHC ont été développés : l'ADRESS-HCC score qui a fait l'objet de notre étude et l'« AFP-Based Algorithm ». L'« AFP-Based Algorithm » (28) est un score incluant : l'âge, le taux d'alpha foeto-protéine, de transaminases et de plaquettes. Il a été validé par une équipe américaine chez 11721 patients porteurs de cirrhose post virale C et il permettait de prédire le risque de survenue de CHC dans les 6 mois suivants le diagnostic de la cirrhose. De plus, il présentait une bonne valeur prédictive de récurrence de CHC chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

L'ADRESS-HCC score (6) a été conçu et validé en 2014 dans une population incluant 34932 patients cirrhotiques listés pour transplantation hépatique dans 127 centres américains. Selon Flemming et al (6), un ADRESS-HCC score $\geq 4,67$ permettait d'identifier les patients ayant un risque de survenue de CHC $\geq 1,5\%$ par an . Cette valeur seuil avait un bon rapport coût-efficacité pour le dépistage de CHC. Aucun patient ayant un score < 2.15 (n=80) n'a développé de CHC durant la période de suivi.

L'ADRESS-HCC score a été ensuite testé dans un sous-groupe de la cohorte HALT-C (11), incluant seulement les cirrhotiques classés Child A. L'ADRESS-HCC score estimait le risque médian de survenue de CHC, à un an, à 2%. Selon la valeur de l'ADRESS-HCC score, les patients ont été classés en trois groupes : faible, moyen et haut risque de dégénérescence. Le risque relatif de développer un CHC était respectivement de 3,1 et 6,9 chez les patients à risque moyen et élevé. En comparant ces patients à ceux du groupe risque faible, la sensibilité de l'ADRESS-HCC score à prédire la survenue de CHC était de 93,1% avec une spécificité de 26,2%. Dans une étude récente, les

auteurs ont développé un nouveau modèle de prédiction de CHC chez les cirrhotiques post virale B. Ils ont comparé ce modèle aux 6 scores validés de prédiction de CHC dont l'ADRESS-HCC score (29). Le c-index de l'ADRESS-HCC score était de 0,577 [IC95% 0,520–0,632, $p < 0,001$], témoignant d'une performance moyenne à prédire la survenue de CHC(29). Ce résultat était comparable à notre étude avec un ASC de l'ADRESS - HCC score de 0,74. Dans l'étude de Man et al, la valeur seuil de l'ADRESS-HCC score était fixée à 4,71. L'incidence du CHC à 3 et à 5 ans de suivi était significativement plus élevée pour des valeurs supérieures à 4,71. Dans notre étude, la valeur seuil était de 5,63 avec une sensibilité à prédire la survenue de CHC à 1 an de 91%.

Notre étude présentait plusieurs limites, principalement le caractère rétrospectif et mono- centrique. En effet, le recueil rétrospectif des données pourrait induire quelques biais de sélection des patients. De même, le caractère mono centrique réduisait considérablement le nombre de patients et par conséquent la puissance des tests statistiques utilisés pour évaluer la performance de ce score.

CONCLUSION

En conclusion, nous avons démontré dans notre étude que l'ADRESS-HCC avait une performance moyenne à prédire le risque de survenue de CHC à un an de suivi des cirroses post virales. L'intérêt majeur de ce score résidait dans sa capacité à exclure la survenue de CHC à un an de suivi avec une excellente VPN. Ce qui permettrait au clinicien, dans les pays à ressources limitées, d'espacer le dépistage de CHC chez les patients à faible risque.

D'autres études multicentriques à plus large effectif seront nécessaires pour déterminer la place de ce score dans la stratégie de dépistage de CHC chez les cirrhotiques et pour fixer les valeurs seuils.

RÉFÉRENCES

1. European Association for the Study of the Liver .EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis J Hepatol. 2018;69(2):406-60.
2. Raoul JL, Raimbourg J, Huret S, Adhoute X, Senellart H. Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire : simple augmentation d'incidence ou futur drame ? Bull Cancer. 2018;105(5):502-7.
3. Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, Davakis S, Garmpis

- N, Spartalis E, et al. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: an epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol.* 2017;23(29):5282.
4. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004;127Suppl 1:S35-S50.
 5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53(3):1020-2.
 6. Flemming JA, Yang JD, Vittinghoff E, Kim WR, Terrault NA. Risk prediction of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: the ADRESS-HCC risk model. *Cancer.* 2014;120(22):3485-93.
 7. European Association for the Study of the Liver.EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236
 8. Pugh RN, Murray IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
 9. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797-805.
 10. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38.
 11. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Dibisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2009;136(1):138-48.
 12. Bengtsson B, Widman L, Wahlin S, Stål P, Björkström NK, Hagström H. United European Gastroenterol J. 2022 ;10 (5):465-76.
 13. Yang B, Liu JB, So SK, Han SS, Wang SS, Hertz A, et al. Disparities in hepatocellular carcinoma incidence by race/ethnicity and geographic area in california: implications for prevention. *Cancer.* 2018;124(17):3551-9.
 14. Burra P, Zanetto A, Germani G. Liver transplantation for alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Cancers.* 2018;10(2):46.
 15. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a european cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(22):1686-95.
 16. Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Yang SH, Tseng YL, Wu CF. Influence of metabolic risk factors on risk of hepatocellular carcinoma and liver-related death in men with chronic hepatitis B: a large cohort study. *Gastroenterology.* 2017;153(4):1006-17.
 17. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347(3):168-74.
 18. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama.* 2006;295(1):65-73.
 19. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(4):265-72.
 20. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2009;50(6):1142-54.
 21. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. veterans with HCV. *Hepatology.* 2014;60(1):98-105.
 22. Su TH, Hu TH, Chen CY, Huang YH, Chuang WL, Lin CC, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int.* 2016;36(12):1755-64.
 23. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 2013;158(5):329-37.
 24. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):568-74.
 25. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50(1):80-8.
 26. Wong GL, Chan HL, Chan HY, Tse PC, Tse YK, Mak CW, et al. Accuracy of risk scores for patients with chronic hepatitis B receiving entecavir treatment. *Gastroenterology.* 2013;144(5):933-44.
 27. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol.* 2016;64(4):800-6.
 28. Elserag HB, Kanwal F, Davila JA, Kramer J, Richardson P. A new laboratory-based algorithm to predict development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C and cirrhosis. *Gastroenterology.* 2014;146(5):1249-55.
 29. Nam JY, Sinn DH, Bae J, Jang ES, Kim JW, Jeong SH. Deep learning model for prediction of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related cirrhosis on antiviral therapy. *JHEP Rep.* 2020 ;2(6):100175