

Declining but persistent hepatocellular cancer risk beyond 10 years of entecavir or tenofovir in chronic hepatitis B: Results of the PAGE-B cohort

Papatheodoridis GV et al. J Hepatol. 2026 Jul 6:S0168-8278(26)02702-9.

doi: 10.1016/j.jhep.2026.06.038.

Background and aims: Long-term outcomes data of chronic hepatitis B (CHB) patients treated with high-genetic barrier nucleos(t)ide analogues (NA) beyond year-10 are scarce. We assessed the incidence and predictors of such long-term outcomes.

Methods: The long-term PAGE-B cohort included 1644 Caucasians with CHB treated with entecavir/tenofovir. Cumulative incidence was estimated using Kaplan-Meier or cumulative incidence function accounting for competing events. Incidence rates (IR) per 100 person-years (/100 PYs) were estimated.

Results: Of 1644 patients, 903 were followed beyond year-10 (mean:14±2 years). The 10- and 15-year cumulative incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) was 10.9% and 13.2%, respectively, and the HCC IR was 1.25 before and 0.55/100 PYs after year-10 ($P<0.001$), with similar findings after inverse probability weighting. The IR of death or liver transplantation (LT) was relatively lower before than after year-10 (1.50 vs 1.95/100 PYs, $P=0.069$) and similar for liver-related death/LT in the two periods (0.74 vs 0.70/100 PYs, $P=0.840$). HCC development and baseline platelets were independently associated with LT-free liver-related or overall survival, which was also associated with older age and diabetes. The 10- and 15-year cumulative incidence of HBsAg loss on NA(s) was 8.3% and 14.3%, respectively; the IR of HBsAg loss was 0.94 before year-10 increasing to 1.42/100 PYs after year-10 ($P=0.025$). HBsAg loss was independently associated with older age and baseline HBeAg-positive. NA therapy was discontinued in 125 (7.6%) patients remaining HBsAg-positive.

Conclusions: Despite >10 years of NA therapy, CHB patients remain at risk for HCC, but the incidence rate declines significantly. HCC remains the main determinant of mortality. HBsAg loss rate increases after year-10, but it remains low being higher in older, initially HBeAg-positive patients.

Στην χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ), η αγωγή με νουκλεο(σ)τιδικά ανάλογα (Nucleos(t)ide Analogues, NAs) υψηλού γενετικού φραγμού επιτυγχάνει καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού και βελτίωση της φλεγμονής και ίνωσης σε ιστολογικό επίπεδο. Τα ανωτέρω μεταφράζονται σε ουσιαστική μεταβολή της φυσικής πορείας της νόσου, με σημαντική μείωση της σχετιζόμενης με το ήπαρ νοσηρότητας και θνητότητας. Ωστόσο, η πιθανότητα ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) είναι υπαρκτή, ακόμα και υπό αποτελεσματική αγωγή. Παρά το ότι η αγωγή με NAs είναι μακροχρόνια, συχνά ισόβια, η βιβλιογραφία για την έκβαση ασθενών υπό αγωγή με NAs για διάστημα μεγαλύτερο των 10 ετών είναι περιορισμένη. Η συγκεκριμένη μελέτη στοχεύει στο να καλύψει αυτό το κενό.

Η μελέτη περιέλαβε Καυκάσιους ασθενείς με ΧΗΒ, με ή χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση, που έλαβαν αγωγή με entecavir ή tenofovir σε οκτώ ευρωπαϊκά κέντρα. Το PAGE-B υπολογίσθηκε κατά την έναρξη της αγωγής και οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ. Ως κύρια καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν η εμφάνιση ΗΚΚ, ο σχετιζόμενος με το ήπαρ θάνατος και η μεταμόσχευση ήπατος, η ολική θνητότητα και η απώλεια του HBsAg.

Συνολικά, εντάχθηκαν 1644 ασθενείς, 72% άνδρες, με μέση ηλικία 53 ± 14 έτη. Κίρρωση παρουσίαζε το 28% και θετικό HBeAg το 17.3%. Η μέση παρακολούθηση ήταν 10 ± 3 έτη με το 55% να παρακολουθείται για περισσότερο από 10 έτη.

Αναφορικά με τα αποτελέσματα, ΗΚΚ αναπτύχθηκε σε 175 από τους 1.644 ασθενείς (10,6%), εκ των οποίων οι 157 περιπτώσεις εμφανίστηκαν κατά τα πρώτα 10 έτη παρακολούθησης και οι 18 μετά τη συμπλήρωση της δεκαετίας. Η αθροιστική επίπτωση του ΗΚΚ στα 5, 10 και 15 έτη ανήλθε σε 6,8% (95% CI: 5,6–8,1), 10,9% (95% CI: 9,4–12,6) και 13,2% (95% CI: 11,3–15,2), αντίστοιχα. Η επίπτωση του ΗΚΚ, εκφρασμένη ως περιστατικά ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης, ήταν 1,25 (95% CI: 1,07–1,46) κατά τα πρώτα 10 έτη και μειώθηκε σημαντικά σε 0,55 (95% CI: 0,35–0,88) μετά τη δεκαετία ($p < 0,001$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ως παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ αναδείχθηκαν το ανδρικό φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία, τα χαμηλά αιμοπετάλια, η παρουσία κίρρωσης και το μη ανιχνεύσιμο HBV-DNA. Σημειώνεται ότι η επίπτωση ΗΚΚ μετά τα 10 έτη μειώθηκε στους ασθενείς με και χωρίς κίρρωση, χωρίς ωστόσο να μηδενιστεί σε καμία από τις 2 ομάδες.

Επίσης σημαντικό εύρημα είναι το ότι το PAGE-B παρέμεινε αξιόπιστος δείκτης εκτίμησης του μακροχρόνιου κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ. Ενδεικτικά, η αθροιστική επίπτωση ΗΚΚ στα 15 έτη ήταν 26,7% και 9,3% στους ασθενείς υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου σύμφωνα με το PAGE-B score, αντίστοιχα, ενώ παρέμεινε μηδενική στους 356 ασθενείς χαμηλού κινδύνου (PAGE-B < 10) κατά την έναρξη της αγωγής ($p < 0,001$).

Σχετικά με τα υπόλοιπα καταληκτικά σημεία, η επίπτωση του σχετιζόμενου με το ήπαρ θανάτου ή της μεταμόσχευσης ανά 100 ανθρωποέτη ήταν 0,74 κατά τα πρώτα 10 έτη, παραμένοντας ουσιαστικά αμετάβλητη μετά τη δεκαετία (0,70/100 ανθρωποέτη, $p = 0,840$). Αντίθετα, η ολική θνητότητα μετά τα 10 έτη εμφάνισε μη στατιστικά σημαντική τάση αύξησης. Τέλος, για τους ασθενείς που παρέμειναν σε αγωγή με NAs, η επίπτωση απώλειας του HBsAg ήταν 0,94 περιστατικά ανά 100 ανθρωποέτη κατά τα πρώτα 10 έτη θεραπείας παρουσιάζοντας στατιστικά σημαντική αύξηση σε 1,42 περιστατικά ανά 100 ανθρωποέτη μετά τη δεκαετία ($P = 0,025$).

Πλεονεκτήματα της μελέτης είναι ο πολυκεντρικός σχεδιασμός, ο σημαντικός αριθμός ασθενών και η μακρά διάρκεια παρακολούθησης. Ωστόσο, η μη ένταξη μη Καυκάσιων πληθυσμών, η μη συστηματική καταγραφή της παρουσίας παραγόντων μεταβολικού συνδρόμου εκτός του σακχαρώδους διαβήτη, των προτύπων κατανάλωσης αλκοόλ και της συμμόρφωσης στη θεραπεία δεν επιτρέπουν τη γενίκευση των αποτελεσμάτων σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Περιορισμό αποτελεί και η μη καταγραφή και ανάλυση της πιθανής σημασίας νεότερων βιοδεικτών όπως ο ποσοτικός προσδιορισμός του HBsAg.

Συμπερασματικά, η δεκαετής αποτελεσματική αντιική θεραπεία μειώνει σημαντικά, αλλά δεν εξαλείφει, τον κίνδυνο ΗΚΚ. Επομένως, η επιτήρηση για ΗΚΚ πρέπει να συνεχίζεται στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, ενώ το PAGE-B score φαίνεται ότι διατηρεί την προγνωστική του αξία ακόμη και μετά από περισσότερο από μία δεκαετία θεραπείας.