



## Шкала PAGE-B для прогнозирования гепатоцеллюлярного рака у белых пациентов с хроническим гепатитом В, принимающих противовирусные средства в течение 5 лет

George Papatheodoridis<sup>1,2,\*</sup>, George Dalekos<sup>3</sup>, Vana Sypsa<sup>4</sup>, Cihan Yurdaydin<sup>5</sup>, Maria Buti<sup>6</sup>, John Goulis<sup>7</sup>, Jose Luis Calleja<sup>8</sup>, Heng Chi<sup>9</sup>, Spilios Manolakopoulos<sup>2</sup>, Giampaolo Mangia<sup>10</sup>, Nikolaos Gatselis<sup>3</sup>, Onur Keskin<sup>5</sup>, Savvoula Savvidou<sup>7</sup>, Juan de la Revilla<sup>8</sup>, Bettina E. Hansen<sup>9</sup>, Ioannis Vlachogiannakos<sup>1</sup>, Kostantinos Galanis<sup>3</sup>, Ramazan Idilman<sup>5</sup>, Massimo Colombo<sup>10</sup>, Rafael Esteban<sup>6</sup>, Harry L.A. Janssen<sup>9,11</sup>, Pietro Lampertico<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Department of Gastroenterology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, Greece; <sup>2</sup> 2nd Department of Internal Medicine, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; <sup>3</sup> Department of Internal Medicine, Thessalia University Medical School, Larissa, Greece; <sup>4</sup> Department of Hygiene, Epidemiology & Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; <sup>5</sup> Department of Gastroenterology, University of Ankara Medical School, Ankara, Turkey; <sup>6</sup> Hospital General Universitario Valle Hebrón and Ciberehd, Barcelona, Spain; <sup>7</sup> 4th Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki Medical School, Thessaloniki, Greece; <sup>8</sup> Hospital U Puerta de Hierro, IDIPHIM CIBERehd, Madrid, Spain; <sup>9</sup> Department of Gastroenterology & Hepatology, ErasmusMC, Rotterdam, Netherlands; <sup>10</sup> Division of Gastroenterology and Hepatology, Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy; <sup>11</sup> Liver Clinic, Toronto Western & General Hospital, University Health Network, Toronto, ON, Canada

**Актуальность и цели.** Шкалы риска гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), разработанные для азиатов, обладают слабой/умеренной прогностической ценностью у белых пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ). Настоящее когортное исследование, проведенное в 9 центрах, направлено на разработку и валидацию шкалы риска ГЦР у белых больных ХГВ, получающих лечение современными

противовирусными препаратами для приема внутрь энтекавиром или тенофовиром.

**Методы.** Мы включили 1815 взрослых белых пациентов с ХГВ без ГЦР в начале исследования, получавших энтекавир и/или тенофовир в течение 12 мес. и более. Используя данные 8 центров (группа сбора данных,  $n = 1325$ ), мы разработали шкалу риска ГЦР на основе многофакторных моделей Кокса. Для дискриминации использовался индекс конкордантности Харрелла, для внутренней валидации — бутстрэп, для внешней валидации — данные 9-го и самого большого центра (группа валидации,  $n = 490$ ).

**Результаты.** Кумулятивная 5-летняя заболеваемость ГЦР составила 5,7 и 8,4 % в группах сбора и валидации данных соответственно. В группе сбора данных возраст, пол, число тромбоцитов и наличие цирроза были независимо связаны с ГЦР. Шкала PAGE-B была разработана на основе возраста, пола и числа тромбоцитов (с-индекс 0,82; после бутстрэп-валидации — 0,81). Добавление цирроза существенно не улучшило дискриминацию (с-индекс 0,84). В группе валидации данных прогностическая ценность PAGE-B была такой же (с-индекс 0,82). У пациентов с оценкой по шкале PAGE-B  $\leq 9$ , 10–17 и  $\geq 18$  кумулятивная 5-летняя заболеваемость ГЦР составляла 0, 3 и 17 % в группе сбора данных и 0, 4 и 16 % в группе валидации данных соответственно.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, гепатит В, энтекавир, тенофовир.

Получено 30 июня 2015 г.; получено с поправками 25 ноября 2015 г.; принято в печать 26 ноября 2015 г.; опубликовано онлайн 8 декабря 2015 г.

\*Автор, ответственный за переписку. Адрес: School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital of Athens, 17 Agiou Thoma Street, 11527 Athens, Greece. Tel.: +30 2107456513; fax: +30 2107462601

E-mail: gepath@med.uoa.gr (G. Papatheodoridis).

**Сокращения:** ETV — энтекавир; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; TDF — тенофовира дизопроксила фумарат; АЛАТ — аланинаминотрансфераза; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; МКИ — межквартильный интервал; НА — нуклеоз(т)идные аналоги; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ХГВ — хронический гепатит В.

**Выводы.** PACE-B, основанная только на исходных характеристиках пациентов (возраст, пол и число тромбоцитов), представляет простую и надежную шкалу для прогнозирования 5-летнего риска ГЦР у белых больных ХГВ, получающих энтекавир и/или тенофовир.

© 2015 European Association for the Study of the Liver.

## Введение

Монотерапия одним из современных пероральных нуклеоз(т)идных аналогов (НА) первой линии энтекавиром (ETV) и тенофовира дизопроксила фумаратом (TDF) дает длительное подавление репродукции вируса гепатита В (HBV) почти у всех больных хроническим гепатитом В (ХГВ), соблюдающих режим, улучшает гистологические показатели, часто позволяет достичь регрессии цирроза, предотвращает или уменьшает печеночную недостаточность, уменьшает потребность в трансплантации печени и повышает общую выживаемость [1]. Однако гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) все еще развивается у пациентов с ХГВ, получающих НА, независимо от вирусологического ответа [2–4], что представляет собой основное осложнение и ключевую задачу в лечении больных ХГВ.

Учитывая, что раннее выявление ГЦР повышает шансы на излечение и улучшает прогноз [5], определение больных ХГВ с высоким риском ГЦР и их тщательное наблюдение имеют большое значение. Основная часть данных о ГЦР при ХГВ поступает из когортных исследований, включающих нелеченых пациентов или пациентов, получающих ламивудин и/или адефовир и (в последнее время) ETV [2, 3, 6–9]. Недавно в Азии были разработаны и валидизированы в когортах нелеченых больных ХГВ шкалы GAG-NCC, CU-NCC и REACH-B [7–9], прогностическая ценность которых была подтверждена у азиатских больных, получающих ETV [10]. Однако мы и другие исследователи показали, что для пациентов европеоидной расы прогностическая ценность этих шкал риска ГЦР мала или умеренна, поэтому для них, по-видимому, нужны другие шкалы [11, 12].

Таким образом, цель настоящего многоцентрового когортного исследования — разработать и валидизировать шкалу риска ГЦР у белых пациентов с ХГВ, получающих рекомендованные пероральные противовирусные препараты ETV или TDF.

## Пациенты и методы

### Пациенты

Исследование было основано на двух наборах данных белых больных ХГВ, отобранных по одним и тем же критериям, в 9 центрах-участниках, как описано ранее [11, 12]. Данные, собранные у пациентов из 8 центров, использовались как экспериментальные для создания шкалы риска ГЦР, тогда как данные пациентов из самого большого, 9-го, центра (Милан, Италия) применялись для внешней валидации оценочной системы. Все пациенты с ХГВ, наблюдавшиеся в гепатологических клиниках 9 центров-участников, были включены при условии, что они были взрослыми ( $\geq 16$  лет), белыми и получали лечение ETV или TDF в течение 12 мес. и более. Центры-участники располагались в Греции

(Афины [2 центра], Лариса, Салоники), Италии (Милан), Испании (Барселона, Мадрид), Нидерландах (Роттердам) и Турции (Анкара). Включали нелеченых больных или больных, ранее получавших другие НА. Исключали пациентов с декомпенсированным циррозом, ГЦР, диагностированным до начала лечения ETV и/или TDF, пациентов с сопутствующими гепатитом D, гепатитом C, ВИЧ-инфекцией, пациентов после трансплантации печени.

### Наблюдение и определение

Диагноз ХГВ устанавливали при положительном исследовании на поверхностный антиген HBV (HBsAg) в течение 6 мес. и более, повышенной активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и сывороточном уровне ДНК HBV  $> 2000$  МЕ/мл. По тяжести поражения печени пациентов классифицировали на: а) пациентов с ХГВ без цирроза (если при биопсии до лечения у них не было признаков цирроза); б) пациентов с компенсированным циррозом (если у них были гистологические или УЗИ-признаки [узлы в паренхиме печени, селезенка  $> 12$  см, воротная вена  $> 16$  мм] и/или эндоскопические признаки цирроза [варикозное расширение вен пищевода, портальная гастропатия]). Если у больных не было данных биопсии печени до лечения и отсутствовали другие признаки цирроза, такие случаи считались неклассифицируемыми по тяжести поражения печени.

Все пациенты получали ETV и/или TDF и наблюдались согласно международным и/или национальным рекомендациям по клинической практике. Клиническое исследование и обычные лабораторные тесты проводились как минимум 1 раз в 6 мес. Уровень ДНК HBV измеряли каждые 6–12 мес. в лабораториях каждого центра с помощью различных наборов для ПЦР (чувствительность — 10–80 МЕ/мл). Вирусологической ремиссией считали достижение уровня ДНК HBV  $< 80$  МЕ/мл, который поддерживался на фоне терапии ETV и/или TDF. УЗИ и измерение уровня  $\alpha$ -фетопротейна проводили каждые 6 мес. у пациентов с циррозом и каждые 12 мес. у пациентов без цирроза. Диагноз ГЦР основывался на стандартных гистологических и/или соответствующих визуализационных признаках [5].

Началом исследования считалась дата начала приема ETV и/или TDF. Период наблюдения определялся как интервал времени между началом исследования и последней доступной клинической информацией до мая 2014 г., тогда как длительность лечения определялась интервалом времени между началом исследования и окончанием терапии или последним наблюдением во время получения терапии. Временем анализа считался период между началом исследования и диагнозом ГЦР или концом периода наблюдения в отсутствие ГЦР.

### Статистический анализ

Все данные вводились и анализировались с помощью программного обеспечения Stata 11.2 (StataCorp LP, США) и R (версия 3.2.1). Непрерывные переменные были представлены медианами значений с межквартильными интервалами (МКИ), если не указано иное. Их сравнение проводилось с помощью непараметрического  $U$ -критерия Манна—Уитни. Для сравнения дискретных переменных использовался критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера. Кумулятивные вероятности развития ГЦР оценивались по методу Каплана—Мейера и сравнивались с помощью лог-рангового критерия. Для оценки влияния различных переменных на риск развития ГЦР использовались одно- и многофакторные регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса. Представлены отношения рисков и их 95%-е доверительные интервалы с соответствующими значениями  $p$ . Статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ . Допущения пропорциональных рисков тестировались на основе остатков Шенфельда.

Прогностическая модель была разработана так, чтобы прогнозировать развитие ГЦР в пределах 5 лет после начала терапии

ETV и/или TDF. Разработка шкалы риска ГЦР была основана на многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса с использованием данных 8 центров (группа сбора данных). Мы взяли за основу имеющийся период наблюдения для пациентов из этих центров вплоть до 75-го перцентиля (5 лет), чтобы избежать вероятного влияния малых выборок участников на оценки модели при более длительном периоде наблюдения. При создании прогностической модели мы использовали множество условных начислений, чтобы покрыть отсутствующие данные в переменных — кандидатах на предикторы [13]. Мы ввели 10 условных значений отсутствующего предиктора для каждого пациента. Мы применили обратное исключение к каждому из 10 дополненных наборов данных отдельно, получив 10 наборов отобранных предикторов. Окончательный набор включал те предикторы, которые были отобраны у более половины 10 наборов данных. С учетом окончательно отобранных предикторов модель была собрана для каждого из 10 полных наборов данных. Мы использовали правила Рубина, чтобы объединить оценочные коэффициенты регрессии и изменения из 10 различных полных наборов данных. Для оценки прогностической эффективности модели мы исследовали показатели дискриминации и калибровки. Дискриминация оценивалась с помощью индекса конкордантности Харрелла. Калибровочная кривая использовалась для графической оценки согласованности между 5-летней вероятностью не заболеть ГЦР, как предполагает модель vs оценка Каплана—Мейера (наблюдаемая вероятность). Оценка Каплана—Мейера и стандартная ошибка были определены на квантиль прогнозируемой вероятности.

Затем мы провели оценку валидности модели, используя внутреннюю и внешнюю валидацию. Внутренняя валидация проводилась с помощью бутстрэп-метода. Для внешней валидации модель, созданная на основе данных пациентов из 8 центров, была применена к пациентам 9-го, самого большого, центра (группа валидации). Прогностическая эффективность модели была оценена с данными для валидации, как до этого с данными первых 8 центров.

Следующим шагом была разработка шкалы риска с балльной системой для упрощения вычислений [15] (см. разд. «Дополнительные материалы»). Мы оценили согласованность

между оценками риска на основе балльной системы и многофакторной модели (категории риска: < 2, 2–8,9 и ≥ 9 %), используя взвешенную kappa.

Мы оценили дискриминационные и калибровочные характеристики оценок риска в исходном наборе данных и наборе для валидации путем рассмотрения кривых Каплана—Мейера для групп риска, стратифицированных по 25-му и 75-му перцентилем распределения оценки риска [16].

Мы также оценили чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов для различных пороговых оценок риска, используя соответствующую методологию для цензурированных данных [17].

## Результаты

В исследовании участвовало 1325 пациентов из первых 8 центров (группа сбора данных) и 490 пациентов из 9-го центра (группа валидации данных). Данные больных в двух группах различались по большинству характеристик на момент начала терапии ETV и/или TDF (табл. 1). Диагноз цирроза у 172 (64 %) из 269 и 164 (70 %) из 234 пациентов с циррозом в первой и второй группах соответственно основывался на гистологических признаках до начала противовирусной терапии. Вирусологическая ремиссия была достигнута у 89 и 96 % больных в группах сбора и валидации данных через год лечения ETV и/или TDF ( $p < 0,001$ ) и у 92 и 97 % больных при лечении больше года соответственно ( $p < 0,001$ ). Медиана сывороточного уровня ДНК HBV у пациентов, не достигших вирусологической ремиссии за первый год, составила 1000 (МКИ 6062 МЕ/мл) и 292 МЕ/мл (МКИ 913 МЕ/мл) в группах сбора и валидации данных соответственно.

В течение периода наблюдения с медианой 50 мес. (диапазон 31–62 мес.) ГЦР был диагностирован у 51 (3,8 %) пациентов в группе сбора данных и у 34 (6,9 %) —

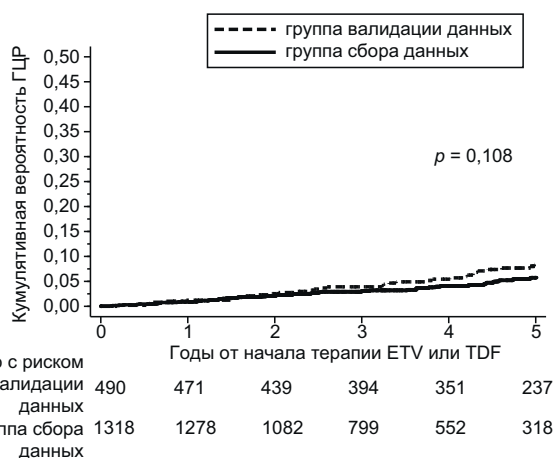
Таблица 1. Основные характеристики белых пациентов с ХГВ, получавших энтекавир или тенофовир

	Группа сбора данных ( $n = 1325$ , 8 центров)	Группа валидации ( $n = 490$ , 1 центр)	$p$
Возраст, лет	52 (21)	56 (14)	< 0,001
Мужской пол, $n$ (%)	923 (70)	370 (76)	0,017
НВеAg-позитивные пациенты, $n$ (%)	210 (16)	88 (18)	0,314
Индекс массы тела, <sup>a</sup> кг/м <sup>2</sup>	26,1 (4,4)	24,9 (4,5)	< 0,001
Пациенты с нормальной активностью АлАТ, $n/N$ (%)	518/1225 (42)	313/490 (64)	< 0,001
Активность АлАТ при отклонении от нормы, МЕ/л	82 (85)	108 (162)	0,002
Число тромбоцитов, <sup>b</sup> $\times 10^3$ /мкл	191 (76)	177 (68)	< 0,001
Пациенты с уровнем ДНК HBV < 80 МЕ/мл, $n/N$ (%)	220/1220 (18)	251/470 (53)	< 0,001
Уровень ДНК HBV при превышении 80 МЕ/мл, $\log_{10}$ МЕ/мл	5,6 (2,7)	5,9 (2,9)	0,841
Применение пэгинтерферона в анамнезе, $n$ (%)	305 (23)	141 (29)	0,014
Прием НА до начала терапии ETV или TDF, $n$ (%)	438 (33)	291 (59)	< 0,001
Тяжесть заболевания, $n$ (%)			< 0,001
ХГВ без цирроза	1037 (78)	232 (47)	
Компенсированный цирроз	269 (20)	234 (48)	
Неклассифицируемая	19 (1)	24 (5)	
Период наблюдения на фоне терапии, мес.	44 (32)	60 (15)	< 0,001
Случаи ГЦР на фоне терапии ETV или TDF, $n$ (%)	51 (3,8)	34 (6,9)	0,008

Количественные переменные представлены в виде медианы (МКИ).

<sup>a</sup>Доступен у 1055 и 480 пациентов в группах сбора данных и валидации данных соответственно.

<sup>b</sup>Доступно у 1268 и 484 пациентов в группах сбора данных и валидации данных соответственно.



**Рис. 1.** 5-летняя кумулятивная вероятность ГЦР в группах сбора и валидации данных у белых пациентов с ХГВ, получавших энтекавир (ETV) или тенофовир (TDF)

в группе валидации. Кумулятивная частота ГЦР за 1, 3 и 5 лет лечения составила 0,9, 3,1 и 5,7 % в группе сбора данных и 1,2, 3,9 и 8,4 % в группе валидации данных соответственно ( $p = 0,108$ ) (рис. 1).

#### Предикторы ГЦР в первые 5 лет после начала лечения ETV и/или TDF

В однофакторном анализе пациентов в группе сбора данных с развитием ГЦР были связаны старший возраст, мужской пол, низкое число тромбоцитов, отсутствие применения пэгинтерферона- $\alpha$  в анамнезе и цирроз на момент начала исследования (табл. 2). В частности, ГЦР развился у 0,5 (3 из 581), 4,6 (16 из 347) и 7,8 % (31 из 397) пациентов в возрасте < 50, 50–60 и > 60 лет; у 0,9 (5 из 573), 5,6 (34 из 604) и 12,1 % (11 из 91) пациентов с числом тромбоцитов  $\geq 200$ , 100–199 и < 100  $\times 10^3$ /мкл; у 1,8 (19 из 1037) и 11,2 % (30 из 269) пациентов с циррозом и без него соответственно ( $p < 0,001$  для всех сравнений). Вирусологическая ремиссия за год и больше с момента начала терапии ETV и/или TDF не влияла на заболеваемость ГЦР ( $p > 0,757$ ). В частности, ГЦР развился у 3,7 и 4,7 % больных с вирусологической ремиссией и без нее за год лечения ( $p = 0,716$ ) и у 3,8 и

4,1 % больных с вирусологической ремиссией и без нее при лечении более года ( $p = 1,00$ ). Прогностическая ценность всех переменных изменилась незначительно после учета значений после года терапии ETV и/или TDF (данные не приводятся). В многофакторном анализе старший возраст, мужской пол, низкое число тромбоцитов и цирроз оставались независимыми и значимыми предикторами развития ГЦР (см. табл. 2).

#### Сбор данных и внутренняя валидация шкалы PAGE-B

Поскольку диагностика цирроза может различаться от центра к центру и часто требует проведения биопсии печени и мнения патолога-эксперта, шкала PAGE-B изначально основывалась на трех других независимых предикторах ГЦР (число тромбоцитов, возраст, пол). Эти предикторы (число тромбоцитов включалось в модель в виде дискретной переменной: < 100 000/100 000–199 999/ $\geq 200$  000/мкл) были отобраны во всех моделях, созданных с введением условных данных. Объединенные коэффициенты регрессии, полученные при применении модели к 10 различным полным наборам данных, показаны в дополнительной табл. 1. Калибровочная кривая представлена на дополнительном рис. 1А. Индекс конкордантности модели составил 0,82. Внутренняя валидация с использованием бутстрэп-метода дала с-индекс 0,81. При включении цирроза с-индекс повышался незначительно (0,84). Индекс конкордантности оценки PAGE-B с включением числа тромбоцитов через год лечения был таким же (0,82), как и для оценки, включающей тромбоциты, до лечения ETV и/или TDF.

Мы также оценили с-индекс модели, включающей число тромбоцитов, возраст и пол в различных подгруппах пациентов в группе сбора данных. Так, с-индекс составил 0,86 у пациентов, ранее не получавших НА, и 0,74 — у больных, лечившихся другими НА до ETV и/или TDF, а также 0,65 и 0,88 у пациентов с циррозом и без него на момент начала терапии ETV и/или TDF соответственно.

Оценка в модели была округлена до целых чисел (табл. 3). Она могла принимать значения от 0 до 25. Балльная оценка очень хорошо соответствовала многофакторной модели со взвешенной каппой 0,88 (см. дополнительную табл. 2). 5-летний риск ГЦР по шкале PAGE-B показан на рис. 2. В клинической практике врачи могут

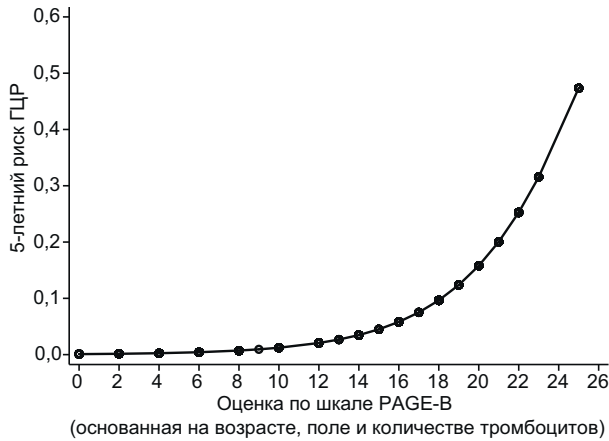
**Таблица 2.** Исходные переменные, связанные с ГЦР в группе сбора данных (1325 пациентов с ХГВ)

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	$p$	ОР (95% ДИ)	$p$
Возраст (на 1 год увеличения)	1,06 (1,04–1,09)	< 0,001	1,05 (1,02–1,08)	< 0,001
Пол (мужчины vs женщины)	5,00 (1,80–13,90)	< 0,001	4,63 (1,66–12,90)	0,003
HBeAg-статус (позитивный vs негативный)	1,28 (0,57–2,84)	0,549		
Индекс массы тела (на 1 кг/м <sup>2</sup> )	1,06 (0,99–1,13)	0,124		
Активность АлАТ (на 1 МЕ/л)	1,00 (0,99–1,00)	0,179		
Число тромбоцитов, $\times 10^3$ /мкл	0,985 (0,98–0,99)	< 0,001	0,99 (0,984–0,996)	0,001
Уровень ДНК HBV (на 1 $\log_{10}$ МЕ/мл)	0,91 (0,80–1,04)	0,165		
Применение пэгинтерферона в анамнезе (да vs нет)	0,40 (0,17–0,95)	0,037	0,52 (0,22–1,24)	0,141
Прием НА до начала терапии ETV или TDF (да vs нет)	0,74 (0,40–1,37)	0,339		
Цирроз (да vs нет)	6,64 (3,74–11,81)	< 0,001	2,68 (1,39–5,18)	0,003

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

**Таблица 3. Шкала PAGE-B для прогнозирования ГЦР у белых пациентов с ХГВ, получающих энтекавир или тенофовир. Оценка принимает значения от 0 до 25**

Возраст, лет	Пол	Число тромбоцитов, в 1 мкл
16–29: 0	Женщины: 0	≥ 200 000: 0
30–39: 2	Мужчины: 6	100 000–199 999: 6
40–49: 4		≤ 100 000: 9
50–59: 6		
60–69: 8		
≥ 70: 10		

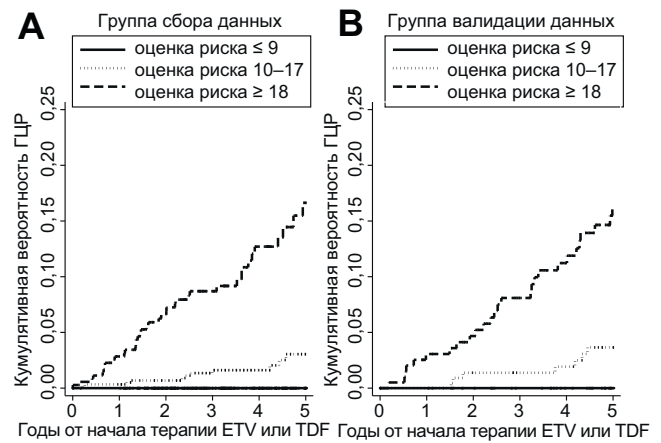


**Рис. 2. 5-летняя кумулятивная вероятность ГЦР в группе сбора данных в соответствии с оценкой по шкале PAGE-B, основанной на возрасте, поле и числе тромбоцитов**

вычислять оценку для каждого пациента в начале лечения на основе значений, представленных в табл. 3. 5-летний риск ГЦР, соответствующий оценке, можно определить на рис. 2 или в дополнительной табл. 3.

Затем мы оценили дискриминацию оценок PAGE-B путем рассмотрения кривых Каплана—Мейера для групп риска, стратифицированных по 25-му и 75-му перцентилем распределения оценки риска в группе сбора данных (10 и 18 баллов соответственно). Из 1264 пациентов в группе сбора данных с вычисленной оценкой PAGE-B у 312 (24,7 %) она была низкой ( $\leq 9$ ), у 597 (47,2 %) — промежуточной (10–17) и у 355 (28,1 %) — высокой ( $\geq 18$ ). Доля больных с циррозом составила 3,9 (12 из 309), 18 (105 из 584) и 40,9 % (144 из 352) в случаях с оценкой PAGE-B  $\leq 9$ , 10–17 и  $\geq 18$  ( $p < 0,001$ ), тогда как медиана (МКИ) оценки была 18 (14–20) и 12 (8–16) у пациентов с циррозом и без него соответственно ( $p < 0,001$ ). 5-летняя кумулятивная вероятность ГЦР у лиц с низкой ( $\leq 9$ ), промежуточной (10–17) и высокой ( $\geq 18$ ) оценками PAGE-B составила 0, 3 и 17 % соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис. 3, А).

Распределение оценки PAGE-B по значениям исхода в группе сбора данных показано на дополнительном рис. 2. Оценочная ROC-кривая для оценки PAGE-B в группе сбора данных через 5 лет представлена на дополнительном рис. 3. Порог, делающий максимальными чувствительность и специфичность оценки риска PAGE-B для прогнозирования исхода у пациента, составляет 17 (чувствительность 76 %, специфичность 77,3 %). Наибольший порог оценки PAGE-B, связанный со 100%-й чувствительностью и, как результат, 100%-й прогностической ценностью от-



**Рис. 3. Кумулятивная вероятность ГЦР в группах сбора (А) и валидации (В) данных пациентов, получавших энтекавир (ETV) или тенофовир (TDF), в соответствии с их оценками по шкале PAGE-B**

**Таблица 4. Точность прогнозирования развития ГЦР в течение первых 5 лет терапии энтекавиром или тенофовиром в группах сбора и валидации данных с помощью шкалы PAGE-B с пороговой оценкой > 10 баллов**

	Оценка по шкале PAGE-B > 10	
	Группа сбора данных (n = 1264)	Группа валидации данных (n = 484)
Чувствительность	100 %	100 %
Специфичность	41,2 %	19,6 %
Прогностическая ценность положительного результата	9,8 %	10,3 %
Прогностическая ценность отрицательного результата	100 %	100 %

рицательного результата, составляет 10 (табл. 4). Таким образом, 100 % пациентов с оценкой риска не более 10 не имели ГЦР через 5 лет.

#### Внешняя валидация шкалы PAGE-B

В группе валидации данных шкала PAGE-B продемонстрировала такую же хорошую прогностическую ценность в отношении ГЦР (с-индекс 0,82). Оценочная ROC-кривая для шкалы PAGE-B в группе валидации данных через 5 лет представлена на дополнительном рис. 3. Калибровочная кривая модели представлена на дополнительном рис. 1В.

Из 484 пациентов с вычисленной оценкой PAGE-B в группе валидации данных 55 (11,4 %), 232 (47,9 %) и 197 (40,7 %) человек имели оценку  $\leq 9$ , 10–17 и  $\geq 18$  соответственно. 5-летняя кумулятивная вероятность ГЦР у пациентов с низкой ( $\leq 9$ ), промежуточной (10–17) и высокой ( $\geq 18$ ) оценками PAGE-B составила 0, 4 и 16 % соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис. 3, В).

Прогностическая точность 10-балльной пороговой оценки по шкале PAGE-B для прогнозирования ГЦР в первые 5 лет терапии ETV и/или TDF в группе валидации представлена в табл. 4.

## Обсуждение

Насколько нам известно, это исследование — первая попытка разработать шкалу риска ГЦР у белых больных ХГВ. Более того, это первая шкала, созданная для пациентов, получающих современные противовирусные препараты первой линии для приема внутрь, ETV и TDF — лучшие препараты для лечения гепатита В, дающие вирусологическую ремиссию почти у всех пациентов, соблюдающих режим, и минимизирующие риск развития устойчивости вируса и его потенциальный эффект на гепатоканцерогенез [1–4]. Наши данные показывают, что шкала PAGE-B может быть достаточно эффективной при определении 5-летнего риска ГЦР у белых больных ХГВ с компенсированным поражением печени, получающих ETV и TDF. Основное преимущество шкалы PAGE-B состоит в ее простоте и легкости использования в повседневной клинической практике, поскольку она основана только на возрасте и поле пациента, а также числе тромбоцитов и не требует сложных математических вычислений. Шкала PAGE-B разработана на большом наборе данных и валидирована на другом наборе данных белых пациентов с ХГВ, получающих ETV или TDF. В характеристиках пациентов в группах сбора и валидации данных было несколько отличий, но это только усиливает надежность нашей оценки, которая, как показано, дает сходный прогноз в различных популяциях больных.

Цирроз печени — хорошо известный фактор риска ГЦР при ХГВ [1, 5], что подтвердилось и в нашем исследовании. Однако диагноз цирроза установить не всегда легко, т. к. он требует биопсии печени или хотя бы надежной неинвазивной оценки степени фиброза. Но даже если данные биопсии или неинвазивной оценки фиброза доступны, их чувствительность и специфичность не достигают 100 % и они могут иметь значительные расхождения при оценке разными специалистами или одним и тем же специалистом в разное время, особенно в повседневной клинической практике [18–22]. Согласно нашим результатам, добавление цирроза не дает существенного повышения прогностической ценности шкалы PAGE-B, в то же время упрощая ее применение в клинической практике. Число тромбоцитов, которое регулярно и достаточно точно определяют у больных ХГВ, с высокой вероятностью представляет собой маркер тяжести поражения печени. Цирроз включали в некоторые [7, 8], но не все предыдущие шкалы риска ГЦР [9]; в других когортных исследованиях его могли диагностировать субоптимальными методами, такими как УЗИ, в то время как число тромбоцитов никогда раньше не оценивалось как компонент шкал риска ГЦР и не включалось в них.

Оценка PAGE-B  $\leq 9$  означает отсутствие или, может быть, минимальный риск развития ГЦР в течение 5 лет, в то время как оценка 10 и выше, особенно 18 и выше, указывает на повышенный риск ГЦР, требующий постоянного и тщательного наблюдения. В частности, пороговый балл 10 по шкале PAGE-B обеспечивал 100%-ю чувствительность и прогностическую ценность отрицательного результата для прогнозирования ГЦР как в группе сбора данных, так и в группе валидации. Таким образом, если эти данные подтвердятся в других когортах, больные ХГВ, получающие ETV и/или TDF и принадлежащие к группе

низкого риска по шкале PAGE-B, могут избежать наблюдения на предмет ГЦР. Доля пациентов, которых можно классифицировать на группы низкого и высокого риска по шкале PAGE-B, могут различаться в разных когортах в зависимости от характеристик пациентов. В нашем исследовании доля больных, которые относились к группе низкого риска и могли быть избавлены от наблюдения на предмет ГЦР, составляла 25 % в группе сбора данных и 11 % в группе валидации, тогда как доля больных, отнесенных в группу высокого риска и требующих интенсивного наблюдения на предмет ГЦР, была 28 % в группе сбора данных и 41 % в группе валидации.

Цирроз имел место у небольшой доли пациентов с низким риском по PAGE-B (4 %), в группе высокого риска по PAGE-B лиц без цирроза было больше половины (59 %). Учитывая, что количество пациентов с циррозом в группе низкого риска по шкале PAGE-B было ограниченным и прогностическая ценность PAGE-B у больных с циррозом субоптимальна в нашей группе сбора данных, всем пациентам с циррозом, получающим ETV и/или TDF, лучше находиться под наблюдением на предмет ГЦР.

Шкала PAGE-B, основанная по большей части на параметрах, на которые обычно не влияет противовирусная терапия, позволяет прогнозировать риск ГЦР в первые 5 лет терапии. Таким образом, в отличие от предыдущих шкал, включающих переменные, которые полностью менялись на фоне лечения (например, уровень ДНК HBV) [10], прогностическая ценность PAGE-B не улучшается во время терапии. Хотя 1-летняя заболеваемость ГЦР у пациентов с ХГВ, получающих НА, может быть ниже, чем у нелеченых контрольных участников [2, 23, 24], кумулятивная заболеваемость ГЦР у леченых больных ХГВ прогрессивно увеличивается в первые 5 лет терапии, что, по крайней мере отчасти, объясняется стабилизацией и даже улучшением у пациентов с циррозом, которые живут дольше, имея относительно высокий риск развития ГЦР [3, 23]. В то же время показано, что эффективная длительная терапия НА улучшает гистологические показатели печени и может даже вызывать регрессию цирроза [25], т. е. несколько снизить риск ГЦР. Учитывая, что гепатоканцерогенез может начинаться задолго до клинического диагноза ГЦР [5], потребуются несколько лет, чтобы стало клинически очевидным потенциальное благотворное влияние противовирусной терапии на снижение риска ГЦР.

Наше исследование имело ряд ограничений. Уровень ДНК HBV оценивался в каждом центре с помощью различных наборов для ПЦР, хотя все они были стандартизованы и имели сходную чувствительность 10–80 МЕ/мл. Кроме того, диагноз ГЦР основывался на данных УЗИ, проводившегося различными исследователями. Возможно, приверженность пациентов к наблюдению на предмет ГЦР отличалась от центра к центру и даже у пациентов одного и того же центра. Наблюдение на предмет ГЦР могло быть оптимальным не у всех больных, в частности, наш 12-месячный перерыв в наблюдении за ГЦР у пациентов без цирроза мог стать причиной поздней диагностики некоторых случаев ГЦР. Такие проблемы, однако, отражают повседневную клиническую практику и имеют место почти в любом крупном когортном исследовании и даже в более тщательно спланированных крупных проспективных

исследованиях. Диагноз цирроза основывался на гистологических, ультразвуковых и/или эндоскопических признаках, которые интерпретировались разными патоморфологами, специалистами по лучевой диагностике и/или эндоскопистами. Таким образом, нельзя исключить более сильную прогностическую ценность при включении цирроза при условии более точной и универсальной диагностики. С другой стороны, такой подход к диагностике цирроза ближе к повседневной клинической практике. Недавно полученные данные позволяют предположить, что сывороточный уровень HBsAg может быть дополнительным фактором, связанным с риском развития ГЦР у больных ХГВ [26, 27]. К сожалению, показатели HBsAg были недоступны у большинства наших пациентов, поэтому возможная роль этого маркера не могла быть оценена в нашем исследовании. Учитывая характеристики нашей популяции пациентов, неясно, будет ли шкала PAGE-B показательной у всех нелеченых больных ХГВ любой природы и у леченных больных ХГВ в Азии. Наконец, поскольку шкала PAGE-B была разработана и валидизирована у пациентов, получавших ETV и/или TDF, также неизвестно, будет ли она показательна у пациентов, получающих другие НА, например ламивудин или телбивудин.

В заключение отметим, что шкала PAGE-B, основанная только на исходном возрасте и поле пациентов, а также числе тромбоцитов, представляет простой и надежный метод прогнозирования ГЦР в течение первых 5 лет терапии ETV или TDF у белых больных ХГВ. Если эти данные подтвердятся в других исследованиях, пациентам без цирроза, находящимся по PAGE-B в группе низкого риска и имеющим нулевую или минимальную 5-летнюю вероятность ГЦР, может не потребоваться наблюдение на предмет ГЦР, тогда как пациентам в группах умеренного и высокого риска развития ГЦР в течение 5 лет такое наблюдение будет необходимо.

## Конфликты интересов

GV Papatheodoridis — консультант и/или лектор для компаний Abbott/Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis и Roche; получал исследовательские гранты от Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen Roche; выступал консультантом для Roche; участвовал в комиссии по управлению безопасностью данных для Gilead. GN Dalekos — консультант и/или лектор для Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Novartis, Bayer и Roche; поддержка в виде грантов от Bristol-Myers Squibb, Gilead и Roche. V Sypsa — консультант и/или лектор для Gilead. C Yurdaydin — участник бюро докладчиков и/или консультант для Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck и Roche; получал исследовательские гранты от Bristol-Myers Squibb. M Buti — консультант и/или лектор для Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck и Novartis. J Goulis — консультант и/или лектор для Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme и Roche; получал исследовательские гранты от Bristol-Myers Squibb. JL Calleja — консультант и/или лектор для Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen и Merck. S Manolakopoulos —

консультант и/или лектор для Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Novartis и Roche; получал гранты от Bristol-Myers Squibb. I Vlachogiannakos — консультант и/или лектор для Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck Sharp & Dohme, Novartis и Roche. M Colombo — консультант для Abbott/Abbvie, Achillion, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GenSpera, GlaxoSmithKline, Janssen, Lundbeck, Merck, Novartis, Roche, Tibotec и Vertex; докладчик и преподаватель — для Bayer, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Novartis, Roche, Tibotec и Vertex; получал гранты и поддержку исследований от Bristol-Myers Squibb, Gilead Merck и Roche. R Esteban — консультант и/или лектор для Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck и Novartis. HLA Janssen выступал консультантом и получал гранты от Bristol-Myers Squibb, Gilead, Novartis, Roche, Merck, Santaris и Medtronic, а также гранты от Anadys, Innogenetics и Kirin; консультант для Abbott и Debio. P Lampertico — участник бюро докладчиков и/или консультант для Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Merck и Roche. Остальные авторы сообщили, что у них нет конфликтов интересов в отношении этой статьи.

## Вклад авторов

GV Papatheodoridis — идея и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; GN Dalekos — дизайн исследования, интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; V Sypsa — статистический анализ и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; C Yurdaydin — дизайн исследования, интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; M Buti — идея и дизайн исследования, сбор и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; J Goulis — дизайн исследования, интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; JL Calleja — сбор и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; H Chi — сбор и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; S Manolakopoulos — дизайн исследования, сбор и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; G Mangia — сбор и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; N Gatselis — сбор и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; O Keskin — сбор и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; S Savvidou — сбор и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; J de la Revilla — сбор и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; BE Hansen — дизайн исследования, сбор и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; I Vlachogiannakos — сбор и

## Исследовательская статья

интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; K. Galanis — сбор и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; R Idilman — сбор и интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; M Colombo — интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; R Esteban — интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; HLA Janssen — дизайн исследования, интерпретация данных, пересмотр рукописи, одобрение окончательной версии рукописи; P Lampertico — идея и дизайн исследования, интерпретация данных, написание черновика рукописи, одобрение окончательной версии рукописи.

### Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.035>.

### Литература

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- [2] Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t) ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53:348–356.
- [3] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, Vourli G, Raptopoulou-Gigi M, Vafiadis-Zoumbouli I, et al. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut* 2011;60:1109–1116.
- [4] 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;62:956–967.
- [5] European Association for the Study of the Liver. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–943.
- [6] Vlachogiannakos J, Papatheodoridis G. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2013;19:8822–8830.
- [7] 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;50:80–88.
- [8] Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010;28:1660–1665.
- [9] 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;12:568–574.
- [10] 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;144:933–944.
- [11] Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015;62:363–370.
- [12] Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Carey I, Brown A, Fasano M, et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 2015;64:1289–1295.
- [13] Rubin DB. Multiple imputation for non response in surveys. New York, 1987.
- [14] Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD. Validity of prognostic models: when is a model clinically useful? *Semin Urol Oncol* 2002;20:96–107.
- [15] Sullivan LM, D'Agostino RBSr. Robustness and power of analysis of covariance applied to ordinal scaled data as arising in randomized controlled trials. *Stat Med* 2003;22:1317–1334.
- [16] Royston P, Altman DG. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol* 2013;13:33.
- [17] Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics* 2000;56:337–344.
- [18] Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38:1356–1358.
- [19] Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495–500.
- [20] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut* 2011;60:759–764.
- [21] Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet* 2010;375:1419–1420.
- [22] Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–659.
- [23] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–1531.
- [24] Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013;58:98–107.
- [25] Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468–475.
- [26] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140–1149.
- [27] Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, et al. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013;58:546–554.