

规范与指南 · Criterion and Guideline

HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议

中华医学会肝病学会分会肝癌学组

[关键词] 癌, 肝细胞; 肝肿瘤; 肝炎病毒, 乙型; 肝炎病毒, 丙型; 抗病毒治疗

[中图分类号] R735.7; R512.6 [文献标志码] A [文章编号] 1000-7431 (2013) 01-0001-07

Recommendation on antiviral therapy of hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma

Liver Cancer Study Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

[KEY WORDS] Carcinoma, hepatocellular; Liver neoplasms; Hepatitis B virus; Hepatitis C virus; Antiviral therapy
[TUMOR, 2013, 33 (01): 1-7]

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的发生和发展中起着重要作用。中国近年发布的《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 版)》和《原发性肝癌诊疗规范 (2011 版)》都强调了肝癌患者抗病毒治疗的重要性, 但未对此作深入而具体的阐述。《丙型肝炎防治指南 (2004 版)》也注意到抗病毒治疗可延缓 HCC 的发生。有鉴于此, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组召开了 3 次专题讨论会, 系统收集并分析了现有的关于 HCC 综合治

疗中抗病毒治疗的临床研究文献, 回顾了 HCC 治疗中抗病毒药物临床应用的进展, 依据现有的病毒相关性 HCC 抗病毒治疗的循证医学临床资料, 综合部分专家的意见, 按照循证医学证据分级 GRADE 系统 (表 1) 进行细化和补充, 针对这些患者抗病毒治疗的应用, 最终提出《HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议》(表 2), 供国内同道参考, 以期在临床实践过程中依据新的临床医学证据进行修改和更新, 进一步完善《原发性肝癌诊疗规范》、《慢性乙型肝炎防治指南》和《丙型肝炎防治指南》。

表 1 循证医学证据分级的 GRADE 系统

GRADE 系统	具体描述
分类	
1	有证据认为特定诊断措施、治疗方法是有效的、可行的、可获益的
2	有关诊断评估、治疗方案的可行性 / 有效性的临床证据相互冲突或存在分歧
2a	目前证据倾向支持诊断评估、治疗方案的可行性 / 有效性
2b	目前证据不倾向支持诊断评估、治疗方案的可行性 / 有效性
3	有证据认为特定诊断措施、治疗方法是无效的且不可获益的, 甚至在某些情况下是有害的
证据水平	
A	数据来自多项临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 或 Meta 分析
B	数据来自单项 RCT 或非随机研究
C	专家共识、病例报告或标准处置方案

[基金项目] 国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”课题 (编号: 2012ZX10002-016)

Correspondence to: YE Sheng-long (叶胜龙)

E-mail: slye@shmu.edu.cn

Received 2013-01-06 Accepted 2013-01-09

表 2 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) / 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议

建议	具体描述
建议 1	HBV/HCV 相关性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者应用抗病毒治疗的总体目标: 在针对 HCC 的综合治疗基础上, 通过抗病毒治疗将 HBV/HCV 的复制抑制至最低水平, 旨在减少或延缓 HCC 的复发, 保证生命质量, 延长生存期 (GRADE 系统证据分级: 1.A); 抗病毒治疗可改善肝脏功能, 减少终末期肝病事件的发生, 为 HCC 综合治疗创造条件 (GRADE 系统证据分级: 1.B)。
建议 2	HBV 相关性 HCC 患者核苷 (酸) 类似物 (nucleoside/nucleotide analogues, NAs) 的应用建议
建议 2.1	HBV 相关性 HCC 患者检测 HBV DNA 阳性, 均应给予 NAs 抗病毒治疗 (证据分级: 1、A)。在 HCC 综合治疗方案基础上, 建议参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 版)》, 对于 HBV 相关性肝硬化的治疗, 选择 NAs 并长期服用 (GRADE 系统证据分级: 2a.A), 有条件者优先选择强效高耐药屏障药物。患者在接受抗肿瘤治疗前, 宜尽早给予 NAs 治疗, 以期将 HBV DNA 降至最低水平, 减少 HBV 的再激活 (GRADE 系统证据分级: 2a.A); NAs 治疗过程中的监测项目、不良反应和处理原则见《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 版)》。胸腺肽 $\alpha 1$ 也可用于治疗 HBV 相关性 HCC 患者, 并可联合应用 (GRADE 系统证据分级: 2a.C)。
建议 2.2	HBV 相关性 HCC 检测 HBV DNA 阴性患者接受经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、放射治疗或全身化疗时, 应高度重视 HBV 的再激活, 并密切监测 HBV DNA (GRADE 系统证据分级: 2a.A)。如监测过程中 HBV DNA 为阳性, 则可根据《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 版)》, 对于 HBV 相关性肝硬化患者给予 NAs 长期治疗。
建议 2.3	确诊的 HBV 相关性 HCC 符合肝移植标准且拟进行肝移植的患者, 如 HBV DNA 检测为阳性, 应于术前给予强效高耐药屏障 NAs, 以尽可能在术前将 HBV DNA 降至最低水平 (GRADE 系统证据分级: 1、A)。拉米夫定 (lamivudine, LAM) 和 (或) 阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV) 联合乙型肝炎免疫球蛋白 (hepatitis B immune globulin, HBIG) 可减小移植后再感染的风险。建议肝移植术前 1~3 个月开始服用 LAM, 术中无肝期给予 HBIG, 术后长期使用 LAM 和 HBIG (GRADE 系统证据分级: 2a.B)。对于 LAM 治疗发生 HBV 病毒变异者, 可加用 ADV 联合治疗 (GRADE 系统证据分级: 2a.B)。有研究提示, 单用恩替卡韦 (entecavir, ETV) 而不联合 HBIG 也可较好地预防 HBV 复发 (GRADE 系统证据分级: 2a.B)。
建议 3	HBV 相关性 HCC 患者接受根治术或非根治术后, 如无干扰素 α (interferon α , IFN α) 应用禁忌证, 可选择 IFN α (GRADE 系统证据分级: 1、A) 辅助治疗。肝功能代偿期患者建议按常规剂量应用 IFN α ; Child-Pugh B 级患者宜自小剂量开始应用, 然后逐步提高剂量, 疗程为 6~18 个月。IFN α 治疗 12 周, 如检测 HBV DNA 仍为阳性, 建议加用或改用 NAs [除替比夫定 (L-thymidine, LDT) 外] (GRADE 系统证据分级: 2a.B)。IFN α 方案可重复应用 (GRADE 系统证据分级: 2a.B)。治疗过程中的监测项目、不良反应及处理原则等均按照《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 版)》执行。
建议 4	HBV 相关性 HCC 二级预防措施是针对慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者合理应用抗 HBV 治疗, 按照《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 版)》, CHB 患者中应用 IFN α 或 NAs 可降低 HCC 的发生率 (GRADE 系统证据分级: 1、A)。
建议 5	HCV 相关性 HCC 三级预防建议
建议 5.1	HCV 相关性 HCC 患者 HCV RNA 为阳性, 建议在根治性切除手术、TACE 和射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 等综合治疗的基础上给予抗 HCV 治疗 (GRADE 系统证据分级: 2a.A)。抗病毒治疗前必须评估患者肝脏的病理-生理状态, 由专科医师安排抗病毒治疗方案。肝功能代偿期患者应接受标准治疗 (standard of care, SOC); 肝功能 Child-Pugh B 级患者宜采用低剂量启动逐步加量策略, 逐步提高 IFN α /peg-IFN α 剂量以期获得较高的持续病毒应答 (sustained viral response, SVR), 并提高其耐受性 (GRADE 系统证据分级: 2a.B); Child-Pugh C 级以上或终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分 > 25 分的患者, 不推荐应用 IFN α /peg-IFN α , 以免诱发严重不良事件。抗 HCV 阳性而 HCV RNA 阴性者不须给予 SOC 方案。
建议 5.2	肝功能 Child-Pugh 评分 ≤ 7 分或 MELD 评分 ≤ 18 分且拟行肝移植的 HCV 相关性 HCC 患者, 宜于术前进行抗病毒治疗 (GRADE 系统证据分级: 2a.B)。肝移植后必须监测 HCV RNA 水平, 如出现 HCV RNA 阳性应进行肝组织活检, 对于存在进展性肝纤维化者, 根据 Child-Pugh 评分或 MELD 评分, 参考“建议 5.1”安排抗病毒治疗 (GRADE 系统证据分级: 2a.B)。抗 HCV 治疗过程中的监测项目、不良反应及处理原则等均按照《丙型肝炎防治指南 (2004 版)》执行 (GRADE 系统证据分级: 1、A)。
建议 6	对于 HBV/HCV 重叠感染的 HCC 患者, 在综合治疗基础上应评估肝硬化程度和肝功能状态。对于 Child-Pugh A 级患者, 如 HCV RNA 和 HBV DNA 均为阳性, 宜采用 SOC 方案联合 NAs 治疗; 如 HCV RNA 阳性而 HBV DNA 阴性, 宜首先采用 SOC 方案; 如 HCV RNA 阴性而 HBV DNA 阳性, 宜按照上述 HBV 相关性 HCC 抗病毒处置建议进行处理 (GRADE 系统证据分级: 2a.C)。
建议 7	慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 患者接受抗 HCV 的 SOC 是 HCV 相关性肝硬化/HCC 的二级预防措施 (GRADE 系统证据分级: 1、A), HCV RNA 阳性的 HCV 相关性肝硬化患者应在专业医师指导下进行抗病毒治疗 (GRADE 系统证据分级: 2a.A), 以减少或延缓 HCC 的发生。

1 HBV/HCV 相关性 HCC 患者应用抗病毒治疗的总体目标 (表 2 的建议 1)

病毒相关性 HCC 是一种多步骤发生的疾病: HBV/HCV 通过病毒-免疫系统相互作用导致肝脏组织炎性坏死-修复反复发生, 或通过病毒编码蛋白/整合后病毒基因异常编码蛋白对细胞周期调节蛋白产生影响, 从而逐步造成 HCC 的发生。HCC 复发分为早期复发 (术后 2 年) 或晚期复发 (术后 2 年后)。早期复发多由原发灶转移所致, 晚期复发多是在肝硬化基础上的肿瘤再发。

在 HBV/HCV 相关性肝硬化基础上, 病毒的活跃复制不仅导致 HCC 的发生或复发, 同时也是各种终末期肝病事件发生的危险因素。

1.1 HBV 相关性 HCC 发生率和生存率

HBV 慢性感染是 HCC 发生的主要病因之一。台湾地区自然史研究显示, 慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者的 HCC 发生率为 (403~470)/100 000^[1,2]。导致 HBV 相关性 HCC 发生的病毒学因素包括 HBV DNA 水平、HBeAg 持续阳性时间、病毒基因型、C 区启动子变异和 X 基因变异等^[3]。Ishikawa^[4]总结了 HBV

相关性 HCC 的特征: (1) HCC 发生与 HBV DNA 水平有关; (2) 高 HBV DNA 水平患者发展至 HCC 所需要的时间短于低 HBV DNA 水平的患者; (3) 抗病毒治疗可减少 HCC 发生率; (4) HBV 基因型 C 型感染者的 HCC 发生率高于 B 型感染者; (5) 基因型 B 型 HBV 相关性 HCC 多发生在非肝硬化基础上, 且多伴有卫星灶^[5]。肝硬化是 HCC 发生的一个独立危险因素, HBV 相关性肝硬化患者 HCC 发生率为 (820 ~ 2 247) /100 000^[5]。Fattovich 等^[6]分析 HBV 感染自然史资料时提到肝硬化患者 5 年内 HCC 发生率, 其中西欧和美国为 10%, 东亚为 17%, 存在一定的人种特异性差异。

HBV 相关性 HCC 患者生存率较低, 与 HCC 高复发率有关。HCC 外科根治术后 5 年复发率为 50% ~ 70%^[7]。多种因素与 HBV 相关性 HCC 复发有关, 除肿瘤大小、分期、甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 水平和肝硬化程度外, HBeAg 是否阳性及 HBV DNA 载量与之密切相关^[8]。早期复发与肿瘤分期和生物学特性有关, 晚期复发与肝脏基础疾病有关^[9]。Chen 等^[10]总结 REVEAL-HBV 研究后提出 HBV DNA 载量与 HCC 病死率呈正相关, 且具有明确的量效关系。HBV DNA > 10⁵ copies/mL 时, HCC 患者病死率的相对危险度 (relative risk, RR) 为 11.2 [95% 可信区间 (confidence interval, CI): 3.6 ~ 35]。HBV 相关性 HCC 主要死亡原因包括肝功能衰竭、消化道出血、肝性脑病和肝肾综合征等肝病终末期事件, 这些与 HBV 的活跃复制密切相关。

患者 HBV DNA 水平是 HCC 发生和复发以及患者死亡的危险因素, 降低 HBV DNA 水平是 HBV 相关性 HCC 二级和三级预防的关键因素之一。因此, 抑制 HBV 复制, 控制炎症活动, 将有助于提高 HBV 相关性 HCC 患者的总体生存率。

1.2 HCV 相关性 HCC 发生率 HCV 感染与 HCC 发生密切相关。目前全世界有 (1.3 ~ 2.1) 亿 HCV 慢性感染者, 慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 患者中有 10% ~ 40% 将进展至肝硬化, 1% ~ 5% 进展至 HCC。HCV 慢性感染者发生 HCC 的风险比 (hazard ratio, HR) 是普通人群的 15 ~ 20 倍, HCV 感染者在 30 年随访中的 HCC 发生率为 1% ~ 3%, HCV 相关性肝硬化患者每年 HCC 发生率为 1% ~ 4%^[3]。抗 HCV 阳性率在 HCC 患者中的分布具有地区性差异: 意大利为 44% ~ 66%, 法国为 27% ~ 58%, 西班牙为 60% ~ 75%, 日本为 80% ~ 90%, 中

国约 10%^[3]。与 HCC 发生相关的 HCV 病毒学因素包括血清病毒 HCV RNA 阳性和病毒基因型 (HCV 1b)。El-Serag^[3]总结近年来的研究时指出, 现有证据表明任何水平的血清 HCV RNA 都是 HCC 发生的重要危险因素, 清除 HCV 将降低 HCC 发生率。

HCV RNA 水平与 HCC 复发具有一定的相关性。早年的研究提示, HCV 高复制水平与 HCC 术后复发有关^[11]。最近, Shindoh 等^[12]报道了一项随访时间为 5 年的研究, 共 370 例 Child-Pugh A 级患者接受了根治性切除手术, 按照病毒载量分为高载量组 (HCV RNA > 5.3 log₁₀ U/mL) 和低载量组 (HCV RNA ≤ 5.3 log₁₀ U/mL), 高载量组和低载量组的 5 年无病生存率 (disease-free survival, DFS) 分别为 57.7% 和 76.6% ($P < 0.001$)。多因素回归分析提示, HCV 高载量是 HCC 复发的危险因素 [HR 为 1.87 (95% CI: 1.41 ~ 2.48), $P < 0.001$], 说明对于手术切除的 HCC 患者来说, HCV 低载量预示着较好的远期预后^[12]。

总之, HCV 高载量和基因型 1b 与 HCC 发生密切相关, 抗病毒治疗有可能减少 HCC 复发, 提高患者的生活质量, 延长生存期。

2 HBV 相关性 HCC 抗病毒治疗应用的循证医学证据

2.1 HBV 相关性 HCC 的三级预防 抗 HBV 药物目前有 2 类, 即干扰素 α (interferon α , IFN α) 和核苷 (酸) 类似物 (nucleoside/nucleotide analogues, NAs), 有助于改善 HBV 相关性 HCC 患者的生活质量, 提高生存率。

2.1.1 NAs (表 2 的建议 2) 目前国内已经批准拉米夫定 (lamivudine, LAM)、阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV)、恩替卡韦 (entecavir, ETV) 和替比夫定 (*L*-thymidine, LDT) 用于抗 HBV 的治疗, 替诺福韦 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 预计也将很快进入中国市场。

应用 NAs 可以提高 HBV 相关性 HCC 生存率。Chan 等^[13]的小样本回顾性研究提示, NAs 组与对照组的肿瘤复发率相近, 但前者的 DFS 较高。最近, Wu 等^[14]报道了 HBV 相关性 HCC 根治术后应用 NAs 的大样本队列研究, 收集了 2003—2010 年台湾地区 100 938 例 HCC 患者, 其中 4 569 例 HBV 相关性 HCC 患者接受了根治术治疗, 对照组 4 051 例未接受 NAs 治疗, 518 例患者术后接受了 NAs 治疗 (不含 ADV)。随

访观察发现, NAs 组复发率为 20.5%, 对照组为 43.6% ($P < 0.001$); NAs 组总体病死率为 10.6%, 对照组为 28.3% ($P < 0.001$)。该研究还发现, NAs 组 6 年 HCC 复发率为 45.6%, 对照组为 54.6% ($P < 0.001$); NAs 组 6 年总体死亡率为 29.0%, 对照组为 42.4% ($P < 0.001$)。COX 回归分析提示, 应用 NAs 是降低 HCC 复发的独立因素 [HR 为 0.67 (95% CI : 0.55 ~ 0.81), $P < 0.001$]^[14]。

临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 也提示, NAs 可改善 HBV 相关性 HCC 患者的肝功能, 提高生存率。Jang 等^[15] 在经导管动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 后, 将患者进行随机分组, 治疗组给予 LAM 治疗, 结果发现 LAM 组 (36 例) 中仅有 1 例 (2.8%) 在术后出现 HBV 活跃复制所致的肝脏炎性反应, 而对照组 (37 例) 中则有 11 例 (29.7%) ($P = 0.002$)。该研究认为, LAM 可降低患者因 TACE 后炎症反应诱发慢性肝衰竭的风险^[15]。Koda 等^[16] 报道随访期间 NAs 组平均 Child-Pugh 积分明显低于对照组 ($P = 0.023$), 2 组之间累积无复发生存率 (cumulative recurrent-free survival rate) 无区别, 但 NAs 组累积生存率 (cumulative survival rate) 明显高于对照组 ($P = 0.02$)。因此, 该研究提出 NAs 药物可通过间接保护余肝功能而提高患者的生存率^[16]。此外, Cheng 等^[17] 报道胸腺肽 $\alpha 1$ 与 NAs 联合治疗组和对照组的平均复发时间分别为 7.0 和 5.0 个月 ($P = 0.005 2$), 提示胸腺肽 $\alpha 1$ 与 NAs 联合治疗可作为辅助治疗的选择方案之一。

Meta 分析提示, HBV 相关性 HCC 患者应用 NAs 可降低死亡率。Wong 等^[18] 收集了 9 个队列研究的 551 例患者, 其中 204 例应用 NAs, 结果证实 NAs 组 HCC 复发率 (55%) 低于对照组 (58%) ($P = 0.04$), 比值比 (odds ratio, OR) 为 0.59 (95% CI : 0.35 ~ 0.97); 就总体死亡率而言, NAs 组 (38%) 明显低于对照组 (42%) ($P < 0.001$), OR 为 0.27 (95% CI : 0.14 ~ 0.50); 就抗病毒效果而言, NAs 组治疗 1 年时 HBV DNA 阴转率为 87% ~ 100%, 治疗 2 年时 HBeAg 血清学转换率为 22% ~ 73%; 服用 LAM 患者的耐药率为 14% ~ 39%, 而对于出现病毒学突破的患者可加用 ADV 或换用 ETV 予以控制。

2.1.2 IFN α (表 2 的建议 3) IFN α 具有较强的免疫调节作用, 在临床应用中既有抗肿瘤作用, 又有抗病毒作用, 因此被认为既具有预防早期复

发的作用, 又具有预防晚期复发的作用。Sun 等^[19] 的 RCT 研究是在 HCC 根治术后将患者随机分为 IFN α 治疗组 (118 例) 和对照组 (118 例), 治疗 18 个月时 IFN α 治疗组复发率为 36.4%, 对照组为 49.2% ($P = 0.048 5$); 停用 IFN α 后随访 18 个月, IFN α 组复发率为 32.9%, 对照组为 23.2% ($P = 0.229 2$)。Lo 等^[20] 的 RCT 研究在患者切除 HCC 病灶后, 将相同 TNM 分期者随机分为 IFN α 治疗组 [治疗方案为 IFN α -2b 10 mU/m², 3 次/周, 疗程为 16 周] 和对照组, 5 年随访结束时, IFN α 治疗组有 20% (8/40) 的患者死亡或接受肝移植, 对照组为 33% (13/40); IFN α 治疗组 1、3 和 5 年生存率分别为 97%、79% 和 79%, 对照组分别为 85%、70% 和 61%, 2 组之间的差异无统计学意义 ($P = 0.137$); 但对于 TNM 分期为 III / IV A 的患者, IFN α 治疗组的 1、3 和 5 年生存率分别为 95%、68% 和 68%, 对照组分别为 68%、47% 和 24%, 2 组之间的差异有统计学意义 ($P = 0.038$)。

总之, HBV 相关性 HCC 患者在接受根治术后应用 IFN α 有助于提高患者的生存率, 用药期间可降低 HCC 复发率。

2.2 HBV 相关性 HCC 的二级预防 (表 2 的建议 4) 抗病毒治疗可减少 CHB 及其相关性肝硬化患者的 HCC 发生率。Liaw 等^[21] 报告的 NUCB4006 研究观察了 651 例病理诊断为肝硬化的患者, 其中 436 例接受 LAM 治疗, 215 例为对照组; 平均随访 32 个月, 随访结束时 LAM 组中有 17 例 (3.9%) 诊断为 HCC, 对照组有 16 例 (7.4%), 应用 LAM 对 HCC 的 HR 为 0.49 (95% CI : 0.25 ~ 0.99)。后续报告观察了 NUCB4006 研究中 28 例亚太地区患者 10 年随访的结果, 治疗前这些患者均为重度肝纤维化 (Ishak 评分 ≥ 4 分), 其中 5 例 (17.9%) 出现疾病进展, 1 例诊断为 HCC^[22]。因此, 目前认为抗 HBV 治疗不能完全阻止 HCC 的发生, 但可降低 HCC 发生率。

Meta 分析研究证实, IFN α 和 NAs 抗病毒治疗可以显著降低 CHB 患者的 HCC 发生率。Sung 等^[23] 收集了 12 项研究的 2 742 例 CHB 患者, 分为 IFN α 治疗组和对照组, Meta 分析证实 IFN α 治疗导致 HCC 发生率下降 34%, RR 为 0.66 (95% CI : 0.48 ~ 0.89); 另有 5 项研究的 2 289 例 CHB 患者被分为 NAs 治疗组和对照组, NAs 治疗组 HCC 发生率下降 78%, RR 为 0.22 (95% CI : 0.10 ~ 0.50)。Papatheodoridis 等^[24] 系统性回顾了 21 项研究, 包括 3 881 例 NAs 治疗组和 534 例对照组 CHB 患者, 平均随访 46 个

月, NAs 组 HCC 发生率为 2.8%, 对照组为 6.4%, 差异有统计学意义 ($P = 0.003$)。

3 HCV 相关性 HCC 抗病毒治疗应用的循证医学证据

3.1 HCV 相关性 HCC 的三级预防 (表 2 的建议 5 和建议 6) 回顾性研究提示, 抗 HCV 治疗将改善 HCV 相关性 HCC 患者的预后。Tanimoto 等^[25]回顾了 38 对 (治疗组与对照组患者按照性别、年龄和肿瘤直径等因素进行了 1:1 配对) HCV 相关性 HCC 患者, 在接受手术切除后, 治疗组采用标准治疗 (standard of care, SOC) 即 peg-IFN α -2b (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 联合利巴韦林 (ribavirin, RBV) 治疗, 结果发现治疗组 3 年和 5 年生存率分别为 100% 和 76.6%, 对照组分别为 91.7% 和 50.6% ($P < 0.05$), 但 2 组之间的无复发生存率差异无统计学意义 ($P = 0.886$)。

Meta 分析结果证实, 抗 HCV 治疗可降低 HCC 复发率, 提高生存率。Singal 等^[26]收集了 10 项临床研究进行 Meta 分析, 共包括 645 例 HCV 相关性 HCC 患者, 其中 301 例给予 IFN α 单用或联合 RBV 治疗, 这些患者均为 HCV 相关性肝硬化患者, 结果提示术后应用 IFN α 可降低 HCC 复发率, OR 为 0.26 (95% CI : 0.15 ~ 0.45, $P < 0.000 01$); 就 5 年生存率而言, 6 项研究的结果显示, IFN α 治疗是影响预后的正相关因素 [OR 为 0.31 (95% CI : 0.21 ~ 0.46), $P < 0.000 01$]。研究还发现, 经 IFN α 治疗获得持续病毒应答 (sustained viral response, SVR) 的患者较未获得 SVR 患者的 HCC 复发率明显降低 ($P = 0.005$), 生存率显著提高 ($P = 0.03$)。Miyake 等^[27]的 Meta 分析选择了原发肿瘤符合米兰标准的患者, 共纳入 5 项临床研究 (2 项为 RCT 研究, 3 项为非 RCT 研究) 的 355 例患者, 其中 167 例在根治术后接受 IFN α 治疗, HCC 复发率明显下降 [RR 为 0.33 (95% CI : 0.19 ~ 0.58), $P < 0.000 1$]。

HCV RNA 阳性 HCC 患者在接受肝移植术后, 约 50% 的患者会出现类似急性肝炎的症状, 其中 30% 的患者转为 CHC, 这部分患者的病情进展迅速, 可在 5 年内发展至肝硬化^[28]。移植术后 HCV 复发的标准除了丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和 HCV RNA 升高以外, 肝组织活检提示进展性纤维化是重要的抗病毒治疗的指征。移植术后 12 个月内进行肝组织活检, 可以对病情进展进行预判, 并作为是否开

始抗 HCV 治疗的重要依据; 此后, 在病情需要时再次进行活检, 比较肝纤维化进展程度, 并作为治疗依据^[29,30]。

3.2 HCV 相关性 HCC 的二级预防 (表 2 的建议 7) 对 CHC 患者进行 SOC 干预可以减少 HCV 相关性 HCC 的发生。Yoshida 等^[31]收集了 2 890 例 CHC 患者, 均进行了肝组织活检, 其中 2 400 例接受了 IFN α 治疗。多因素分析结果提示, IFN α 治疗是 HCC 发生的主要影响因素, 其调整 RR 为 0.516 (95% CI : 0.358 ~ 0.742), 获得 SVR 患者的 RR 更是低至 0.197 (95% CI : 0.099 ~ 0.392)。PERFECT 研究^[32]观察了 1 865 例接受了 SOC (peg-IFN α -2b 联合 RBV) 治疗的 CHC 患者, 其中 999 例 (53.5%) 获得 SVR, 随访发现 5 年 HCC 累积发生率在 SVR 组 (1.1%) 与未获得 SVR 组 (7.1%) 之间存在明显差异。HALT-C 研究^[33]是一项针对 HCV 相关性肝硬化或高度纤维化 (Ishak 评分 ≥ 3 分) 患者接受半量 peg-IFN α -2a (90 μg) 治疗的长期研究, 研究者观察到经 48 周治疗获得 SVR 的患者的 HCC 发生率明显低于未获得 SVR 的患者, HR 为 0.19 (95% CI : 0.04 ~ 0.80); 在之后的 8.7 年随访期间 (平均为 6.1 年), 427 例肝硬化患者中有 48 例被诊断为 HCC, 其中治疗组 14 例 (6.8%), 对照组 34 例 (15.5%), 应用 peg-IFN α -2a 对 HCC 患者的 HR 为 0.45 (95% CI : 0.24 ~ 0.83); 在 3、5 和 7 年 HCC 累积发生率方面, 治疗组 (分别为 2.6%、5.1% 和 7.8%) 与对照组 (分别为 4.0%、11.1% 和 24.2%) 的差异有统计学意义 ($P = 0.009$)。因此, 研究者认为即便是 HCV 相关性肝硬化患者, 仍应积极给予抗病毒治疗, 从而有助于减少 HCC 的发生^[34]。

Singal 等^[26]的 Meta 分析发现, 相对于对照组而言, 应用 IFN α 治疗的 CHC 患者罹患 HCC 的 RR 为 0.43 (95% CI : 0.33 ~ 0.56), SVR 组罹患 HCC 的 RR 为 0.35 (95% CI : 0.26 ~ 0.46)。欧洲肝脏研究学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 和欧洲癌症研究与治疗组织 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 联合颁布的《HCC 临床实践指南 (2012 年版)》指出: Meta 分析表明使用 IFN α 联合 RBV 后获得 SVR 的 CHC 患者的 HCC 发生风险明显降低; 但如果患者病情进展至肝硬化, peg-IFN α 联合 RBV 以及 (或) 联合新的蛋白酶抑制剂 [如博赛泼维 (boceprevir) 和特拉泼维 (telaprevir)] 是否能够阻止或延缓 HCC 的发生, 目前尚无结论性证据, 需要更多

的研究予以证实^[35]。

4 HBV/HCV 相关性 HCC 患者抗病毒治疗中尚存在的问题

专家认为, HBV/HCV 相关性 HCC 患者抗病毒治疗的意义是在综合治疗的基础上, 抗病毒治疗可减少 HBV/HCV 相关性 HCC 复发率, 降低终末期肝病事件发生率, 为多种治疗手段的应用创造条件。本领域中尚存在很多问题有待阐明, 如病毒复制与 HCC 复发是否存在因果关系, IFN α 对 HBV/HCV 相关性 HCC 的长期无复发生存率是否有影响尚存有争议, 如何提高肝硬化背景患者应用 IFN α 的耐受性和安全性, HBV 相关性 HCC 患者应用 peg-IFN α 的可行性, HBV 相关性 HCC 联合应用 IFN α 和 NAs 的有效性, 无 IFN (IFN-free) 治疗方案治疗 HCV 相关性 HCC 患者的有效性等, 这些问题均有待进一步研究, 并期待获得具备更高循证医学证据的研究结果。

5 小结

总之, 专家建议在 HCC 的诊断和治疗过程中, 由多学科医师共同商议治疗方案, 多方面调整和维护患者的肝功能, 通过综合治疗手段, 最大限度地改善 HCC 患者的预后。

执笔: 江家骥、董菁、叶胜龙

[参考文献]

- [1] SUN C A, WU D M, LIN C C, *et al.* Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12 008 men in Taiwan[J]. *Am J Epidemiol*, 2003, 157(8):674-682.
- [2] CHEN C J, YANG H I, SU J, *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. *JAMA*, 2006, 295(1):65-73.
- [3] EL-SERAG H B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(6):1264-1273.
- [4] ISHIKAWA T. Clinical features of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(20):2463-2467.
- [5] XU B, HU D C, ROSENBERG D M, *et al.* Chronic hepatitis B: a long-term retrospective cohort study of disease progression in Shanghai, China[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(12):1345-1352.
- [6] FATTOVICH G, BORTOLOTTI F, DONATO F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(2):335-352.
- [7] BRUIX J, SHERMAN M, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3):1020-1022.
- [8] WU J C, HUANG Y H, CHAU G Y, *et al.* Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(5):890-897.
- [9] LOK A S. Does antiviral therapy prevent recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative liver resection[J]. *JAMA*, 2012, 308(18):1922-1924.
- [10] CHEN C J, YANG H I, ILOEJE U H, *et al.* Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl): S72-84.
- [11] KUBO S, NISHIGUCHI S, SHUTO T, *et al.* Effects of continuous hepatitis with persistent hepatitis C viremia on outcome after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1999, 90(2):162-170.
- [12] SHINDOH J, HASEGAWA K, MATSUYAMA Y, *et al.* Low hepatitis C viral load predicts better long-term outcomes in patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma irrespective of serologic eradication of hepatitis C virus[J]. *J Clin Oncol*, 2012 Nov 5. [Epub ahead of print].
- [13] CHAN A C, CHOK K S, YUEN W K, *et al.* Impact of antiviral therapy on the survival of patients after major hepatectomy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Arch Surg*, 2011, 146(6):675-681.
- [14] WU C Y, CHEN Y J, HO H J, *et al.* Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection[J]. *JAMA*, 2012, 308(18):1906-1913.
- [15] JANG J W, CHOI J Y, BAE S H, *et al.* A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo lipiodolization[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2):233-240.

- [16] KODA M, NAGAHARA T, MATONO T, *et al.* Nucleotide analogs for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma increase the survival rate through improved liver function[J]. *Inter Med*, 2009, 48(1):11-17.
- [17] CHENG S Q, WU M C, CAO H, *et al.* Antiviral therapy using lamivudine and thymosin alpha 1 for hepatocellular carcinoma coexisting with chronic hepatitis B infection[J]. *Hepatogastroenterology*, 2006, 53(68):249-252.
- [18] WONG J S, WONG G L, TSOI K K, *et al.* Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(10):1104-1112.
- [19] SUN H C, TANG Z Y, WANG L, *et al.* Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132(7):458-465.
- [20] LO C M, LIU C L, CHAN S C, *et al.* A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(6):831-842.
- [21] LIAW Y F, SUNG J J, CHOW W C, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15):1521-1531.
- [22] 许 蓓, 徐国光, 郭 清, 等. 拉米夫定对慢性乙型肝炎伴重度肝纤维化患者的长期应用疗效——NUCB4006 十年随访研究 [J]. 中华传染病杂志, 2010, 28(11):656-661.
- [23] SUNG J J, TSOI K K, WONG V W, *et al.* Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(9):1067-1077.
- [24] PAPTAEODORIDIS G V, LAMPERTICO P, MANOLAKOPOULOS S, *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(2):348-356.
- [25] TANIMOTO Y, TASHIRO H, AIKATA H, *et al.* Impact of pegylated interferon therapy on outcomes of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(2):418-425.
- [26] SINGAL A K, SINGH A, JAGANMOHAN S, *et al.* Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(2):192-199.
- [27] MIYAKE Y, TAKAKI A, IWASAKI Y, *et al.* Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Viral Hepat*, 2010, 17(4):287-292.
- [28] GONZALEZ S A. Management of recurrent hepatitis C following liver transplantation[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2010, 6(10):637-645.
- [29] AKAMATSU N, SUGAWARA Y. Liver transplantation and hepatitis C[J]. *Int J Hepatol*, 2012, 2012:686135.
- [30] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(2):245-264.
- [31] YOSHIDA H, SHIRATORI Y, MORIYAMA M, *et al.* Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan[J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(3):174-181.
- [32] WATANABE S, ENOMOTO N, KOIKE K, *et al.* Cancer preventive effect of pegylated interferon a-2b plus ribavirin in a real-life clinical setting in Japan: PERFECT interim analysis[J]. *Hepatol Res*, 2011, 41(10):955-964.
- [33] LOK A S, SEEFF L B, MORGAN T R, *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(1):138-148.
- [34] LOK A S, EVEHART J E, WRIGHT E C, *et al.* Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3):840-849.
- [35] 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]. *J Hepatol*, 2012, 56(4):908-943.