

## · 指南 ·

## 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肝病学组

## 一、前言

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 (hepatic cellular cancer, HCC) 的发生发展中起重要作用。我国近年发布的《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,但未作深入具体阐述。《丙型肝炎防治指南 (2004 版)》也注意到抗病毒治疗延缓 HCC 的发生。鉴于此,中华医学会肝病学会肝病学组召开了三次专题讨论会,系统收集分析了现有 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进展,依据现有病毒相关性 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的 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达成共识,提出如下具体建议,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》的实施。

## 二、HBV/HCV 相关性 HCC 患者应用抗病毒治疗的总体目标

病毒相关性 HCC 是个多步骤发生的疾病:HBV/HCV 通过病毒-免疫系统相互作用导致肝脏组织炎症坏死-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 (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,晚期复发多因肝硬化基础上肿瘤的再发 (de novo)。在 HBV/HCV 相关性肝硬化基础上,病毒活跃复制不仅导致 HCC 的发生/复发,同时也是各种终末期肝病事件发生的危险因素。

1. HBV 相关性 HCC 的发生率和生存率:HBV 慢性感染是 HCC 发生的主要病因之一。台湾自然史研究显示慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者 HCC 发生率为  $403 \sim 470/10^5$  [1-2]。导致 HBV 相关性 HCC 发生的病毒学因素有:HBV DNA 水平、HBeAg 持续阳性时间、病毒基因型、C 区启动子变异、X 基因变异等 [3]。Ishikawa 等 [4] 总结了 HBV 相关性 HCC 特征:(1) HCC 发生与 HBV DNA 水平有关;(2) 高 HBV DNA 水平患者发展到 HCC 所需要的时间要短于低 HBV DNA 水平的患者;(3) 抗病毒治疗可减少 HCC 的发生率;(4) HBV 基因型 C 型感染者 HCC 的发生率高于 B 型;(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。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 发生率高达  $820 \sim 2247/10^5$  [5]。

Fattovich 等 [6] 分析 HBV 感染自然史资料时提到肝硬化患者 5 年内出现 HCC 的发生率: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 年的复发率高达 50% ~ 70% [7]。多种因素与 HBV 相关性 HCC 复发有关,除肿瘤大小、分期、AFP 水平、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病有关 [9]。Chen 等 [10] 总结 REVEAL-HBV 研究提出 HBV DNA 载量与 HCC 的病死率呈正相关,且具有明确的量效关系。HBV DNA 大于  $10^5$  拷贝/ml 时,HCC 患者病死率的相对危险比 (relative risk, RR) 为 11.2 (95% CI: 3.6 ~ 35)。HBV 相关性 HCC 主要死亡原因为肝功能衰竭、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 活跃复制密切相关。

表 1 循证医学证据分级的 GRADE 系统

分类	描述
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	对于诊断评估、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	描述
A	数据来自多个随机临床试验 (RCT) 或荟萃分析
B	数据来自单个随机临床试验 (RCT) 或非随机研究
C	专家共识、病例报告或标准处置方案

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.06.038

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 [No. 2012ZX10002-016]

因此,患者 HBV DNA 水平是 HCC 发生、复发和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,控制炎性活动将有助于提高 HBV 相关性 HCC 患者的总体生存率。

2. HCV 相关性 HCC 的发生率:HCV 感染与 HCC 发生密切相关。目前世界上约有 1.3 亿~2.1 亿 HCV 慢性感染者,慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者中约 10%~40% 将进展到肝硬化,1%~5% 进展为 HCC。HCV 慢性感染者发生 HCC 的风险比是普通人群的 15~20 倍,HCV 感染者在 30 年随访中 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%<sup>[3]</sup>。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%,而中国约为 10%<sup>[3]</sup>。与 HCC 发生相关的 HCV 病毒学因素为:血清病毒 HCV RNA 阳性和病毒基因型(HCV 1b)。El-Serag<sup>[3]</sup> 总结近年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关系。早年 Kubo 等<sup>[11]</sup> 研究提示 HCV 高复制水平与 HCC 术后复发有关。最近 Shindoh 等<sup>[12]</sup> 报道了一个 5 年随访研究,共 370 例 Child-Pugh 评分 A 级患者接受了根治性切除手术治疗,按照病毒载量分为高载量组(HCV RNA > 5.3 log<sub>10</sub> IU/ml)和低载量组(HCV RNA ≤ 5.3 log<sub>10</sub> IU/ml)。其 5 年无复发生存率(disease-free survival rate, DFS)高载量组为 57.7%,低载量组为 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,风险比(hazard ratio, HR)为 1.87 (95% CI: 1.41~2.48;  $P < 0.001$ ),HCV 低载量对于手术切除的 HCC 患者预示较好的长期预后。

总之,HCV 高载量和基因型 1b 与 HCC 发生有密切关系,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。

**建议 1** HBV/HCV 相关性 HCC 患者应用抗病毒治疗的总体目标是: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(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(1,B)。

### 三、HBV 相关性 HCC 抗病毒治疗应用的循证医学证据

#### (一)HBV 相关性 HCC 的三级预防

抗 HBV 药物目前有两类,即干扰素  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) 和核苷(酸)类似物(NAs),在 HBV 相关性 HCC 患者的应用有助于改善患者生活质量,提高生存率。

1. 核苷(酸)类似物(NAs):目前国内已经批准拉米夫定(LAM)、阿德福韦酯(ADV)、恩替卡韦(ETV)和替比夫定(LDT)用于抗 HBV 治疗,替诺福韦(TDF)预计也将很快进入国内市场。

应用 NAs 可以提高 HBV 相关性 HCC 的生存率。Chan 等<sup>[13]</sup> 小样本回顾性研究提示 NAs 组和对照组的肿瘤复发率是相近的,但前者的无复发生存率(DFS)较高。最近 Wu

等<sup>[14]</sup> 报道了 HBV 相关性 HCC 根治术后 NAs 应用的大样本队列研究。研究组收集了 2003~2010 年台湾地区的 100 938 例 HCC,其中 4 569 例 HBV 相关性 HCC 进行了根治术治疗,对照组 4 051 例未予 NAs,518 例术后予以 NAs 治疗(不含 ADV)。经过随访观察,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% ( $P < 0.001$ )。该研究观察 NAs 组 6 年 HCC 复发率为 45.6%,对照组为 54.6% ( $P < 0.001$ );6 年总体病死率 NAs 组为 29.0%,对照组为 42.4% ( $P < 0.001$ )。Cox 回归分析提示 NAs 应用是降低 HCC 复发的独立重要因素(HR: 0.67; 95% CI: 0.55~0.81;  $P < 0.001$ )。

随机对照临床试验(RCT)研究也提示 NAs 改善 HBV 相关性 HCC 患者的肝功能,提高生存率。Jang 等<sup>[15]</sup> 在经皮肝动脉化疗栓塞(TACE)后将患者随机分组,治疗组给予患者 LAM 治疗。结果发现对照组(37 例)中有 11 例(29.7%)术后出现 HBV 活跃复制导致的肝脏炎症反应,而 LAM 组(36 例)仅有 1 例(2.8%) ( $P = 0.002$ )。该研究认为 LAM 可降低患者因 TACE 后炎症反应诱发慢性肝功能衰竭的风险。Koda 等<sup>[16]</sup> 报道随访期间 NAs 组平均 Child-Pugh 积分较对照组明显为低( $P = 0.023$ );两组之间累积无复发生存率(cumulative recurrent-free survival rate)无区别,但 NA 组累积生存率(cumulative survival rates)较对照组明显增高( $P = 0.02$ )。因而他们提出 NAs 药物可通过间接保护余肝功能而使得患者的生存率提高。此外,Cheng 等<sup>[17]</sup> 报告胸腺肽  $\alpha 1$  与 NAs 联合治疗组和对照组的平均复发时间分别为 7 和 5 个月( $P = 0.0052$ ),提示可作为一种辅助治疗的选择方案。

Meta 分析提示 HBV 相关性 HCC 患者应用 NAs 可降低患者病死率。Wong 等<sup>[18]</sup> 收集到 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);就总体病死率而言,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 低于检测下限的比率为 87%~100%,治疗 2 年时 HBeAg 血清学转换率为 22%~73%。服用 LAM 患者出现耐药的比例为 14%~39%,出现病毒学突破的患者可加用 ADV 或换用 ETV 予以控制。

#### **建议 2** HBV 相关性 HCC 患者 NAs 的应用建议

(1)HBV 相关性 HCC 患者检测 HBV DNA 阳性,均应给予 NAs 抗病毒治疗(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)》HBV 相关性肝硬化治疗选择 NAs 长期服用(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,宜尽早予以 NAs 治疗,以期将 HBV DNA 降至最低水平,减少 HBV 的再激活(2a,A);NAs 治疗过程中监测、不良反应及处理原则见《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,并可与 NAs 联合应用(2a,C)。

(2)HBV 相关性 HCC 检测 HBV DNA 阴性接受 TACE、放射治疗、全身化疗者,应高度重视 HBV 的重新激活,并密切监测 HBV DNA(2a,A)。如监测过程中 HBV DNA 阳性,则可根据《慢性乙型肝炎防治指南(2010 版)》HBV 相关性肝硬



化进行 NAs 长期治疗。

(3) HBV 相关性 HCC 确诊符合肝移植标准且拟进行肝移植患者,如 HBV DNA 检测为阳性,应于术前给予强效高耐药屏障的 NAs,以尽可能将 HBV DNA 在术前降至最低水平(1,A)。LAM 和(或) ADV 联合高效价免疫球蛋白(HBIG)可减小移植再感染的风险。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(2a,B)。对于 LAM 治疗发生 HBV 病毒变异者,可加阿德福韦酯联合治疗(2a,B)。有研究提示单用 ETV,不联合 HBIG 也可较好的预防 HBV 复发(2a,B)。

2. IFN- $\alpha$ : IFN- $\alpha$  具有较强的免疫调节作用,在其临床应用中既具有抗肿瘤作用,又具有抗病毒作用,因此被认为既具有早期复发预防作用,又具有晚期复发预防作用。Sun 等<sup>[19]</sup> RCT 研究选择 HCC 根治术后的患者随机分为 IFN- $\alpha$  治疗组和非治疗组各 118 例。IFN- $\alpha$  治疗 18 个月复发率为 36.4%,对照组为 49.2% ( $P = 0.0485$ );停用 IFN- $\alpha$  后随访 18 个月,IFN- $\alpha$  组复发率为 32.9%,对照组为 23.2% ( $P = 0.2292$ )。Lo 等<sup>[20]</sup> RCT 研究,研究组在切除 HCC 病灶后,将相同 TNM 分期的患者随机分为 IFN- $\alpha$  组或对照组,治疗方案为 IFN- $\alpha$ -2b, 10 MIU/m<sup>2</sup>, Tiw, 疗程为 16 周。5 年随访结束时,治疗组 20% (8/40) 的患者死亡或肝移植,对照组为 33% (13/40); 1、3 和 5 年的生存率 IFN- $\alpha$  组为 97%、79% 和 79%,对照组分别为 85%、70% 和 61%,两组间差异无统计学意义 ( $P = 0.137$ );但对于 TNM 分期 III/IV A 患者,IFN- $\alpha$  组 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%,两组差异具有统计学意义 ( $P = 0.038$ )。

总之,HBV 相关性 HCC 患者根治术后应用 IFN- $\alpha$  将有助于提高患者的存活率,应用期间可降低 HCC 的复发率。

**建议 3** HBV 相关性 HCC 患者根治/非根治术后,如无 IFN- $\alpha$  应用禁忌,可选择 IFN- $\alpha$  (1,A) 辅助治疗。肝功能代偿期患者建议按常规剂量应用 IFN- $\alpha$ ; Child-Pugh 评分 B 级患者宜自小剂量开始应用,逐步提高,疗程 6~18 个月。IFN- $\alpha$  治疗 12 周,如检测 HBV DNA 仍阳性,建议加用或改用 NAs (除 LDT 外) (2a,B)。IFN- $\alpha$  方案可重复应用(2a,B)。治疗过程中监测项目、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。

## (二) HBV 相关性 HCC 的二级预防

抗病毒治疗可减少 CHB 及其相关性肝硬化患者 HCC 的发生率。Liaw 等<sup>[21]</sup> 报告 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,对照组为 16 例 (7.4%), LAM 应用对 HCC 的 HR 为 0.49 (95% CI: 0.25~0.99)。后续报告观察了 NUCB4006 研究的 28 例亚太患者 10 年随访结果,治疗前均为重度肝纤维化 (Ishak 评分  $\geq 4$  分),其中 5 例 (17.9%) 出现疾病进展,1 例诊断为 HCC<sup>[22]</sup>。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 的发生率。

Meta 分析研究证实 IFN- $\alpha$  和 NAs 的抗病毒治疗可以显著减少 CHB 患者 HCC 发生率。Sung 等<sup>[23]</sup> 收集了 12 项研究的 2 742 例 CHB 患者,分为 IFN- $\alpha$  治疗组和对照组,Meta 分析证实 IFN- $\alpha$  治疗导致 HCC 的发生率下降 34%,RR 为 0.66

(95% CI: 0.48~0.89); 另有 5 项研究的 2289 例 CHB 患者,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<sup>[24]</sup> 系统性回顾了 21 项研究,包括了 3 881 例服用 NAs 治疗组和 534 例未服用 NAs 对照组的 CHB 患者,平均随访的 46 个月中 NAs 组 HCC 发生率为 2.8%,对照组为 6.4%,两者差异显著 ( $P = 0.003$ )。

**建议 4** HBV 相关性 HCC 二级预防措施是针对 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 或 NAs 可降低 HCC 的发生率(1,A)。

## 四、HCV 相关性 HCC 抗病毒治疗应用的循证医学证据

1. HCV 相关性 HCC 的三级预防: 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<sup>[25]</sup> 回顾了 38 对 HCV 相关性 HCC 患者,经过手术切除后治疗组应用标准治疗方案 (SOC), 即 Peg IFN- $\alpha$ -2b (1.5  $\mu$ g/kg) 联合利巴韦林 (RBV), 治疗组与对照组按照性别、年龄、肿瘤直径等因素进行了 1:1 配对。结果发现 SOC 组 3 年和 5 年生存率分别为 100% 和 76.6%, 对照组为 91.7% 和 50.6%, 两组之间差异显著; 但两组之间的无复发生存率并无显著区别 ( $P = 0.886$ )。

Meta 分析结果证实,抗 HCV 治疗可降低 HCC 的复发率,提高患者的生存率。Singal 等<sup>[26]</sup> 收集 10 个临床研究进行 Meta 分析,共 645 例 HCV 相关性 HCC 患者,其中 301 例给予 IFN- $\alpha$  单用/联合 RBV 治疗,这些患者均为 HCV 相关性肝硬化。分析结果提示术后应用 IFN- $\alpha$  使得 HCC 复发率下降,OR 为 0.26 (95% CI: 0.15~0.45,  $P < 0.00001$ ); 就 5 年生存率而言,6 个研究的 505 例患者结果显示 IFN- $\alpha$  治疗是影响预后的正性因素,OR 为 0.31 (95% CI: 0.21~0.46,  $P < 0.00001$ )。研究还发现,经 IFN- $\alpha$  治疗获得 SVR 的患者较未获得 SVR 者 HCC 复发率明显降低 ( $P = 0.005$ ),生存率显著提高 ( $P = 0.03$ )。Miyake 等<sup>[27]</sup> Meta 分析选择原发肿瘤符合米兰标准的患者,共 5 项临床研究 (2 项 RCT 研究,3 项非 RCT 研究) 355 例,其中 167 例根治术后予以 IFN- $\alpha$  治疗显著降低了 HCC 复发率 (RR: 0.33; 95% CI: 0.19~0.58,  $P < 0.0001$ )。

HCV RNA 阳性的 HCC 患者肝移植术后约 50% 患者会出现类似急性肝炎症状,其中 30% 患者转为 CHC,这部分患者病情进展迅速,可在 5 年内发展到肝硬化<sup>[28]</sup>。移植术后 HCV 复发的标准除了 ALT 和 HCV RNA 升高外,肝组织活检提示进展性纤维化变化是重要的抗病毒治疗的指征。移植术后 12 月内行肝组织活检,可以对病情进展有所预判并作为是否开始抗 HCV 治疗的重要依据;其后在病情需要时再次活检,以比较肝脏纤维化进展程度作为治疗依据<sup>[29-30]</sup>。

## 建议 5 HCV 相关性 HCC 三级预防建议

(1) HCV 相关性 HCC 的患者 HCV RNA 阳性,建议根治性切除手术、TACE、RFA 等综合治疗基础上予抗 HCV 治疗 (2a,A)。抗病毒治疗前须评估患者肝脏病理-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给予 SOC 治疗;肝功能 Child-Pugh 评分 B 级患者宜采用低剂量启动逐步加量 (LOAD) 策略,逐步提高 IFN- $\alpha$ /PegIFN- $\alpha$  用量以

其获得较高 SVR,并提高其耐受性(2a,B);Child-Pugh 评分 C 级以上或 MELD > 25 分者,不推荐应用 IFN- $\alpha$ /Peg-IFN- $\alpha$ ,以免诱发严重不良事件发生。抗-HCV 阳性而 HCV RNA 阴性者不需 SOC 方案处置。

(2)肝功能 Child-Pugh 评分 $\leq 7$  或 MELD 评分 $\leq 18$  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(2a,B)。肝移植后须监测 HCV RNA 水平,如出现 HCV RNA 阳性应进行肝组织活检,存在进展性肝纤维化者,根据 Child-Pugh 评分或 MELD 评分参考第 5(1) 建议安排抗病毒治疗(2a,B)。抗 HCV 治疗过程中监测项目、不良反应及处理原则等均按《丙型肝炎防治指南(2004 版)》执行(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 级的患者,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 抗病毒处置建议处理(2a,C)。

2. HCV 相关性 HCC 的二级预防:对 CHC 患者进行 SOC 干预可以减少 HCV 相关性 HCC 的发生。Yoshida 等<sup>[31]</sup> 收集了 2890 例 CHC 患者,均进行了肝组织活检,其中 2400 例进行了 IFN- $\alpha$  治疗。多因素分析提示 IFN- $\alpha$  治疗是 HCC 发生的主要影响因子,其调整危险比为 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 研究中观察了 1865 例 CHC 患者接受了 SOC(PegIFN- $\alpha$ -2b 联合 RBV)治疗,其中 999(53.5%)例获得 SVR,随访发现 5 年 HCC 累积发生率在 SVR 组(1.1%)和未获得 SVR 组之间(7.1%)存在明显差异<sup>[32]</sup>。HALT-C 研究是一项针对 HCV 相关性肝硬化或者高度纤维化(Ishak 评分 $\geq 3$ )患者的半量 PegIFN- $\alpha$ -2a(90  $\mu$ g)长期研究,研究者观察到经 48 周治疗获得 SVR 的患者 HCC 发生率明显低于未获得 SVR 者,HR 为 0.19(95% CI:0.04 ~ 0.80)<sup>[33]</sup>。其后 8.7 年的随访(平均 6.1 年),427 例肝硬化患者中共有 48 例诊断为 HCC,其中治疗组 14 例(6.8%),对照组 34 例(15.5%),应用 PegIFN- $\alpha$ -2a 对于罹患 HCC 的 HR 为 0.45(95% CI:0.24 ~ 0.83)。治疗组和对对照组 3、5、7 年 HCC 累积发生率分别为 2.6% vs 4.0%,5.1% vs 11.1% 和 7.8% vs 24.2%( $P = 0.009$ )。因此研究者指出,即便是 HCV 相关性肝硬化患者仍应积极予以抗病毒治疗,有助于减少 HCC 的发生<sup>[34]</sup>。

Singal 等<sup>[26]</sup> Meta 分析结果发现,相对于对照组而言应用 IFN- $\alpha$  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(EASL)和欧洲癌症研究治疗组织(EORTC)联合颁布《HCC 临床实践指南(2012 年版)》指出:Meta 分析表明使用 IFN- $\alpha$  联合 RBV 后获得 SVR 的 CHC 患者 HCC 发生的危险性明显降低;但如患者病情进展到肝硬化,PegIFN- $\alpha$  联合 RBV 和(或)联合新的蛋白酶抑制剂(如博赛泼维 Boceprevir,特拉泼维 Telaprevir)是否能够阻止或延缓 HCC 的发生尚无结论性证据,需要更多研究证实<sup>[35]</sup>。

**建议 7** CHC 患者予以抗 HCV 的 SOC 是 HCV 相关性肝硬化/HCC 的二级预防措施(1,A),HCV RNA 阳性的 HCV 相关性肝硬化患者应该在专业医师指导下进行抗病毒治疗(2a,A)以减少或延缓 HCC 的发生。

五、HBV/HCV 相关性 HCC 患者抗病毒治疗尚存的问题

专家认为 HBV/HCV 相关性 HCC 患者抗病毒治疗的意义在于:在综合治疗的基础上,抗病毒治疗可减少 HBV/HCV 相关性 HCC 的复发率,降低终末期肝病事件的发生率,为多种治疗手段的应用创造条件。本领域尚有很多问题有待阐明,如病毒复制与 HCC 复发是否具有因果关系,IFN- $\alpha$  对 HBV/HCV 相关性 HCC 的长期无复发生存率尚有争议,如何提高肝硬化背景患者应用 IFN- $\alpha$  的耐受性和安全性,HBV 相关性 HCC 患者应用 PegIFN- $\alpha$  的可行性,HBV 相关性 HCC 联合应用 IFN- $\alpha$  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,这些问题仍需要进一步研究,并期待具有更高循证医学证据的研究结果。

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

(执笔:江家骥、董菁、叶胜龙)

## 参 考 文 献

- 1 Sun CA, Wu DM, Lin CC, et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol*, 2003, 157(8): 674-682.
- 2 Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 2006, 295(1): 65-73.
- 3 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2012, 142(6): 1264-1273.
- 4 Ishikawa T. Clinical features of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(20): 2463-2467.
- 5 Xu B, Hu DC, Rosenberg DM, et al. Chronic hepatitis B: a long-term retrospective cohort study of disease progression in Shanghai, China. *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 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. *Hepatology*, 2011, 53(3): 1020-1022.
- 8 Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2009, 51(5): 890-897.
- 9 Lok AS. Does antiviral therapy prevent recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative liver resection? *JAMA*, 2012, 308(18): 1922-1924.
- 10 Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH, et al. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl): S72-S84.

- 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. *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 Clin Oncol*, 2012. [Epub ahead of print]
- 13 Chan AC, Chok KS, Yuen WK, et al. Impact of antiviral therapy on the survival of patients after major hepatectomy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*, 2011, 146(6):675-681.
- 14 Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection. *JAMA*, 2012, 308(18):1906-1913.
- 15 Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo lipiodolization. *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. *Inter Med*, 2009, 48(1):11-17.
- 17 Cheng SQ, Wu MC, Cao H, et al. Antiviral therapy using lamivudine and thymosin alpha 1 for hepatocellular carcinoma coexisting with chronic hepatitis B infection. *Hepato-Gastroenterology*, 2006, 53(68):249-252.
- 18 Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(10):1104-1112.
- 19 Sun HC, Tang ZY, 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 Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132(7):458-465.
- 20 Lo CM, Liu CL, Chan SC, et al. A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2007, 245(6):831-842.
- 21 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *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. *中华传染病杂志*, 2010, 28(11):656-661.
- 23 Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(9):1067-1077.
- 24 Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *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. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(2):418-425.
- 26 Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *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 Viral Hepat*, 2010, 17(4):287-292.
- 28 Gonzalez SA. Management of recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol*, 2010, 6(10):637-645.
- 29 Akamatsu N and Sugawara Y. Liver transplantation and hepatitis C. *Int J Hepatol*, 2012(2012). [Epub ahead of print].
- 30 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *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. *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. *Hepatol Res*, 2011, 41(10):955-964.
- 33 Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*, 2009, 136(1):138-148.
- 34 Lok AS, Evehart JE, Wright EC, et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *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 Hepatol*, 2012, 56(4):908-943.

(收稿日期:2012-11-22)

(本文编辑:孙荣华)

中华医学会肝病学会肝癌学组. HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2012, 6(6):651-655.