

《乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒相关性肝细胞癌 抗病毒治疗专家建议》解读

董 菁, 江家骥

文章编号:1005-2194(2013)08-0608-04 中图分类号:R5 文献标志码:A

摘要:肝细胞癌(HCC)是嗜肝病毒慢性感染过程的延续,在HCC发生过程中乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)的活跃复制扮演重要角色。《HBV和HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议》提出在综合治疗的基础上予以抗病毒治疗有助于减少HCC复发,减少治疗导致的HBV再激活,保护患者的肝功能。病毒相关性HCC患者应用抗病毒治疗尚缺乏大样本随机对照研究结果的支持。

关键词:肝细胞癌;乙型肝炎病毒;丙型肝炎病毒;抗病毒治疗

Interpretation of recommendation on antiviral therapy to hepatitis B/C virus related hepatocellular carcinoma.

DONG Jing, JIANG Jia-jī. Center of Liver Disease, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Abstract: Hepatitis B and C viruses play important roles in the carcinomagenesis of hepatic cellular carcinoma. The high-level viral load will lead to not only HCC recurrence but also end-stage liver diseases. The Recommendation on antiviral therapy to hepatitis B/C virus related hepatocellular carcinoma gives a panoramic review of application of antiviral therapy for patients with hepatitis B/C virus related HCC. The schemes help to reduce HCC recurrence rate and HBV reactivation caused by treatment, protecting the hepatic function. However, large randomized control studies in this field are still needed.

Keywords: hepatocellular carcinoma; hepatitis B virus; hepatitis C virus; anti-viral therapy

江家骥,主任医师、教授、博士生导师,福建医科大学附属第一医院肝病中心主任。兼任中华医学会肝病学会常务委员、福建省医学会肝病学会主任委员、福建省微生物学和免疫学会副主任委员,福建省特色医学专业病毒学肝炎学科带头人;《中华肝脏病学杂志》、《肝脏》、《实用肝脏病学杂志》、《中西医结合肝病杂志》、《临床肝胆病杂志》等多本专业期刊编委。发表论文70余篇。

的,因而HCC的治疗方案设计要注意2个原则:(1)尽可能清除肝脏实体肿瘤;(2)积极改善肝脏微环境,防止或延缓肝硬化的发展,减少HCC的复发和终末期肝病的发生。除了应用手术、非手术手段切除或损毁HCC病灶之外,内科综合治疗具有重要意义,而逐步增加的循证医学证据提示抗病毒治疗是综合治疗的重要环节之一。目前有较充分的循证医学证据认为抗病毒治疗可改善HCC患者的预后,在现有资料的基础上中华医学会肝病学会肝病学组提出了《HBV和HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议》(下文简称《建议》),该《建议》是相关领域的第一份系统性证据总结,并按照证据等级予以抗病毒治疗方案较为明确的建议^[1]。《建议》强调了针对HBV和HCV相关性HCC患者应用抗病毒治疗的必要性,一方面可以减少HCC复发,另一方面可以减少HBV再激活,从而保护患者的肝功能,提高患者的生存率。

肝细胞癌(HCC)是嗜肝病毒慢性感染过程的延续,是在肝硬化基础上肝细胞异型增生、异常分化所致。中国大陆地区80%的HCC具有乙型肝炎病毒(HBV)感染背景,80%是基于肝硬化基础上发生

1 HBV 和 HCV 持续感染与 HCC 的发病和复发高度相关

虽然 HBV 和 HCV 具有不同的生活史、病理表现、临床特征,但 2 种病毒导致肝细胞病理生理改变的机制是一致的,其导致 HCC 发生的下游通路也惊人的一致。就 HCC 发生而言,HBV 和 HCV 可经由直接或间接两条途径导致肝细胞的异常分化。间接途径即 HBV 和 HCV 感染导致炎症介导的方式诱发肝脏微环境改变,通过炎症-坏死-纤维化等环节的重复导致肝实质细胞的异化增生,是 HCC 发生的主要途径;直接途径是因 HBV 和 HCV 蛋白结合癌基因和(或)抑癌基因产物,干预肝细胞的生活周期,是 HCC 发生的次要途径。HCC 的发生发展是多步骤多因素事件,肝硬化是 HCC 发生、发展的分水岭。80%~90% 的 HCC 患者是从肝硬化发展过来的,HBV 相关性肝硬化的患者每年 3%~8% 进展到 HCC, HCV 相关性肝硬化患者为 1%~7%^[2]。

HBV 慢性感染者 HCC 发生率是非感染者的 15~20 倍。目前已知导致 HCC 发生的病毒学因素有:HBsAg 持续阳性时间、HBV DNA 水平、C 基因型、C 区启动子变异、X 基因变异、前 C 区 G1896A 变异等^[3]。慢性乙型肝炎(CHB)患者中 HCC 发生率为 403/10 万至 818/10 万,HBV 相关性肝硬化患者 HCC 发生率高达 820/10 万至 2247/10 万。系统回顾表明东亚国家中 HBV 非活动性携带者 HCC 的发生率为 0.2/100(人·年),在 CHB 患者群为 0.6/100(人·年),在 HBV 相关性肝硬化代偿期患者群为 3.7/100(人·年)。HBV 相关性 HCC 复发的病毒学因素为血清高病毒载量和乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性。Hung 等^[4]研究提示术前基线 HBV 载量 >2000 IU/mL(OR 22.3)是 HCC 复发的主要危险因素。Chen 等^[5]总结 REVEAL-HBV 研究提出 HBV DNA 载量与 HCC 的病死率呈负相关,且具有明确的量效关系。

HCV 感染者在 30 年随访中 HCC 发生率为 1%~3%。与 HCC 发生相关的 HCV 病毒学因素为血清 HCV RNA 阳性和病毒基因型(HCV 1b)。El-Serag^[6]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。慢性丙型肝炎(CHC)或 HCV 相关性肝硬化患者应用干扰素- α (IFN- α)治疗且获得持续性病毒学应答(SVR)后,发生 HCC 的可能性下降 57%~75%。

2 抗 HBV 治疗可减少 HBV 相关性 HCC 复发

IFN- α 是较强的免疫调节剂,既具有抗病毒作用,又具有抗肿瘤作用。随机对照研究(RCT)证实 IFN- α 可提高 HBV 相关性 HCC 患者的生存率^[7]。有限数据表明 IFN- α 治疗中可以使得 HCC 术后复发的比例下降,但停用后复发率可上升;晚期 HCC 患者应用 IFN- α 可以提高其生存率。但也有数据认为术后应用 IFN- α 并不带来明显额外益处,最近 Chen 等^[8]报道了 268 例 HCC 患者的随机Ⅲ期临床研究,80% 患者为乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性,根治术后随机分组 133 例予以 IFN- α -2b(53 周),135 例为对照组。观察表明治疗组 5 年平均无复发生存期 42.2 个月,对照组为 48.6 个月($P = 0.828$)。研究者认为术后予以 IFN- α 并不能减少病毒相关性 HCC 的复发,不能明显改善其预后,且副反应严重。

核苷类似物(NAs)的应用可明显延长 HBV 相关性 HCC 患者的生存期。2012 年 Wu 等^[9]的队列研究报道提示 NAs 的应用可减少 HCC 复发,降低总体病死率。Lok^[10]指出,虽然文献[9]研究存在一定的选择偏倚,但这样的大样本队列研究结果提示 NAs 可明显降低 HBV 相关性 HCC 患者的复发率和病死率,其结果是可信的。Meta 分析提示在 HBV 相关性 HCC 患者应用 NAs 可提高患者的生存率,降低 HCC 复发率。Wong 等^[11]收集到 9 个队列研究的 551 例患者,其中 204 例应用 NAs 进行了抗 HBV 治疗,347 例未予以 NAs 辅助治疗。结果发现 NAs 组 HCC 复发率(55%)低于对照组(58%)($P = 0.04$, OR 0.59);总病死率 NAs 组(38%)明显低于对照组(42%)($P < 0.001$, OR 0.27)。结果还发现 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%。服用拉米夫啶(LAM)患者出现耐药的比例为 14%~39%。

总之,抗病毒治疗在 HBV 相关性 HCC 患者群中的应用有两方面的临床意义:(1)防治或减少 HCC 的复发,尤其是远期复发,改善肝功能,提高患者的存活率;(2)防治或减少因抗肿瘤治疗导致的 HBV 再激活,减少肝病终末期事件的发生。必须指出的是在患者进行经皮肝动脉栓塞化疗(TACE)或适形放射性治疗时,HBV 再激活比例较高,预防性应用 NAs 将有助于防范治疗中肝衰竭的发生。

3 抗 HCV 治疗可减少 HCV 相关性 HCC 复发

HCV 相关性 HCC 在国内比例较小,但日本经验指出也许在未来 HCV 感染将成为 HCC 发生的主要病因,这主要是因为缺乏 HCV 主动免疫所致。小样本 RCT 结果指出术后应用抗 HCV 标准治疗方案(SOC)可提高患者的 5 年生存率,获得 SVR 的患者的再次复发率明显低于未治疗组^[12]。Kawaoka 等^[13]将 HCV 相关性 HCC 患者术后予以 PEG-IFN- α -2b 联合巴韦林(RBV)治疗,基因型 1 型 HCV 感染者 SVR 获得率为 25.8%,2 型为 55.0%,获得 SVR 的患者的生存率明显高于未获得 SVR 的患者($P = 0.034$)。多因素分析提示 IL-28B 基因型(rs8099917)TT(OR 7.93, $P = 0.007$)是获得部分早期病毒学应答(pEVR)的重要预测因子。因而提出 SOC 应当作为 HCV 相关性 HCC 的系统性治疗的一部分,有能力的临床中心可检测 IL-28B 基因型以预测治疗效果。Meta 分析提示术后应用 IFN- α 使得 HCC 复发率下降(OR 0.26, $P < 0.00001$),可提高患者的 5 年生存率(OR 0.31, $P < 0.00001$);经 IFN 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($P = 0.03$)^[14]。Miyake 等^[15]选择原发 HCC 病灶符合米兰标准的患者进行 Meta 分析,共 5 个临床研究 355 例,其中 167 例在根治术后予以 IFN- α 治疗,研究发现 IFN- α 治疗显著降低了 HCC 复发率(RR 0.33, 95% CI 0.19 ~ 0.58, $P < 0.0001$)。

4 HCC 患者应用抗病毒治疗的现状与问题

目前资料认为病毒复制水平与 HCC 的发生率、复发率、病死率均高度相关。因此,控制病毒复制在 HCC 综合治疗方案应占据一定位置。IFN- α 对防治 HCC 的早期和晚期复发均有一定作用,在患者可耐受前提下可重复应用;NAs 可降低 HBV 相关性 HCC 综合治疗过程中肝炎和慢性肝衰竭的发生率,长期应用 NAs 可改善肝硬化患者的肝脏微环境,防止 HCC 的晚期复发。IFN- α 为核心的抗 HCV 治疗可以减少 HCV 相关性 HCC 的复发,获得 SVR 者获益更为明显。Everson 等^[18]总结 6 篇 RCT 研究,分析了 600 例 HBV 和 HCV 相关性 HCC 患者,Meta 分析结果证实根治术后应用 IFN- α 可阻止早期复发(OR 0.62, $P = 0.02$),并提高 1 年生存率(OR 3.14, $P < 0.0001$)。Bzowej 等^[17]对 7 个临床研究的 620 例 HBV 和 HCV 相关性 HCC 患者 Meta 分析显示,术后

应用 IFN- α 可提高 2 年的生存率(RR 0.65, $P < 0.001$),降低 2 年 HCC 复发率(RR 0.86, $P = 0.013$)。分析同时指出 8% ~ 20% 的患者因 IFN- α 副反应过大无法耐受治疗。需要指出的是 IFN- α 的应用前提是患者的肝功能能够代偿(Child-Turcotte-Pugh 评分 A 级),或肝硬化导致的脾功能亢进并不严重。由于中国大陆 HCC 患者多在进展期肝硬化基础上发生,Child-Turcotte-Pugh 评分较高,伴随脾功能亢进者较多,因而限制了 IFN- α 的实际应用。此外,资料表明停用 IFN- α 后复发率又有所回升,因此 IFN- α 耐受较好者可延长疗程,以降低 HCC 复发率。由于目前针对 HCV 的 SOC 方案是以常规 IFN- α 或 PEG-IFN- α 为核心的,抗病毒治疗应用需根据患者 Child-Turcotte-Pugh 评分的具体状况安排。CTP 评分为 A 级的患者可应用 SOC,但宜密切随访监测;CTP 评分为 B 级的患者宜自小剂量(IFN- α , 1 MU,每周 3 次,利巴韦林 400 mg/d)开始,逐步升高至标准剂量,或达到标准剂量的 80%;CTP 评分为 C 级的患者不宜应用 IFN- α 治疗。但本领域尚有很多问题并未阐述清楚:如病毒复制被抑制是否与 HCC 复发具有因果关系,如何提高肝硬化背景患者应用 IFN- α 的耐受性和安全性,聚乙二醇 IFN- α 在 HBV 相关性 HCC 患者群的应用可行性,无 IFN- α 治疗方案在 HCV 相关性 HCC 患者群的治疗有效性等。这些问题仍需要进一步研究,目前尚缺乏多中心、大样本的、设计完备的临床实验结果的支持,并期待提出具有更高循证医学证据的研究结果。通过运用综合治疗手段,合理选择抗病毒药物,最大限度的延长患者的生存期,提高生活质量。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会肝癌学组. HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(1): 5-9.
- [2] Caldwell S, Park SH. The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology[J]. J Gastroenterol, 2009, 44(Suppl XIX): 96-101.
- [3] Chan HL, Tse CH, Mo F, et al. High viral load and hepatitis B virus subgenotype Cc are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(1): 177-182.
- [4] Hung IFN, Poon RTP, Lai CL, et al. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103: 1663-1673.
- [5] Chen CJ, Yang HI, Ilcoje UH for The REVEAL-HBV Study Group. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 49(5 Suppl.): S72-84.
- [6] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2012, 142(6): 1264-1273.