

· 指南与解读 ·

HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识*

肝细胞癌抗病毒治疗专家组¹

【关键词】 肝炎病毒/乙型; 肝炎病毒/丙型; 癌/肝细胞; 治疗

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2014)05-0452-08

Expert consensus on antiviral therapy to hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma

Expert panel of antiviral therapy for hepatocellular carcinoma

【Key Words】 Hepatitis B virus; Hepatitis C virus; Carcinoma/hepatocellular; Therapy

1 前言

乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染在肝细胞癌(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,《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。目前国内外对肝癌抗病毒治疗的具体实施和评价尚无统一认识。有鉴于此,中华医学会肝病学分会肝癌学组召开了3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推出了《HBV/HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议》^[1],供国内专家讨论、修改和补充。2013年1月在吴孟超院士和汤钊猷院士直接参与和指导下,经由中华医学会肝病学分会肝癌学组、外科学分会肝脏学组、放射学分会介入学组、超声医学分会介入学组以及中国抗癌协会肝癌专业委员会、临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO,现名中国临床肿瘤学会)、肿瘤介入专业委员会等学组/专业委员会

(其后中华医学会肿瘤学分会肝癌学组和器官移植学分会肝移植学组又相继参加)的专家共同讨论,在《专家建议》基础上进一步深入交流,经多次修改补充,形成了《HBV/HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识》(下文简述为《专家共识》),以期为临床应用抗病毒治疗提供指导性意见,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。

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

* 基金项目: 国家“十二五”科技重大专项资助项目(2012ZX10002-016)

¹ 成员单位: 中华医学会肝病学分会肝癌学组、外科学分会肝脏学组、放射学分会介入学组、超声医学分会介入学组、肿瘤学分会肝癌学组、器官移植学分会肝移植学组; 中国抗癌协会肝癌专业委员会、临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)、肿瘤介入专业委员会

HBV 和(或)HCV 持续感染是 HCC 发生、发展和复发的重要危险因素,更是 HCC 患者死亡的危险因素,因此降低 HBV/HCV 复制水平是防治 HBV/HCV 相关性 HCC 的关键手段之一^[2-4]。抑制病毒复制可减轻肝脏炎症活动、逆转肝纤维化^[5],减少终末期肝病事件的发生,降低 HCC 的发生率,有助于提高 HBV/HCV 相关性 HCC 患者的总体生存率。

推荐意见 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 HCC 的复发,减少 HBV/HCV 的再激活,控制疾病进展,改善生命质量,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 的综合治疗创造条件(1,B)。

2 HBV/HCV 相关性 HCC 的二级预防

HBV 慢性感染是 HCC 发生的主要病原之一。中国台湾的大样本自然史研究显示,慢性乙型肝炎(CHB)患者 HCC 发生率为 403~470/10 万^[6-7]。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、X 基因变异等^[2]。HBV 相关性肝硬化患者 HCC 发生率高达 820~2247/10 万^[8]。

HCV 感染与 HCC 发生密切相关。目前全球约有 1.3~2.1 亿 HCV 慢性感染者,慢性丙型肝炎(CHC)患者中 10%~40%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%^[2]。中国 HCC 患者抗-HCV 阳性率为 4%~10%,HCV 相关性肝硬化患者每年 HCC 的发生率为 1%~4%。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)。现有证据表明任何水平的血清 HCV RNA 阳性都是 HCC 发生的重要危险因素,清除 HCV 可降低 HCC 发生率^[2]。

已有充分证据表明抗病毒治疗可减少 CHB 和 CHC 患者发生 HCC 的风险^[9-10]。多个临床指南均将抗病毒治疗作为防治 HBV/HCV 相关性 HCC 发生的重要手段^[4, 11-18]。因而可将抗病毒治疗作为防治 HBV/HCV 相关性 HCC 发生的二级预防措施。

推荐意见 2:对 HBV、HCV 慢性感染者按照《慢性乙型肝炎防治指南(2010 版)》或《丙型肝炎防治

指南(2004 版)》选择治疗方案予以抗病毒治疗是防治 HBV/HCV 相关性 HCC 发生的重要的二级预防措施(1,A)。

3 HBV 相关性 HCC 患者抗病毒治疗

应用于 HBV 相关性 HCC 的抗病毒药物有两类:干扰素 α (IFN- α) 和核苷(酸)类似物(NAs)。

目前抗 HBV 治疗的 NAs,包括拉米夫定(LAM)、阿德福韦酯(ADV)、恩替卡韦(ETV)和替比夫定(LdT)。替诺福韦酯(TDF)新近已获得中国食品药品监督管理局(CFDA)批准上市应用于抗 HBV 治疗。随机对照临床研究(RCT)表明应用 NAs 可提高 HBV 相关性 HCC 患者的生存率。Koda 等^[19]的 HBV 相关 HCC 小样本 RCT 研究提示,LAM 治疗组平均 Child-Pugh 评分较对照组显著改善($P=0.023$),累积生存率较对照组显著增高($P=0.02$),但两组累积无复发生存率的差异无统计学意义。Koda 等^[19]还发现 39.3%的患者应用 LAM 期间出现耐药变异,因而建议应优先选择强效高耐药屏障的药物。荟萃分析提示 HBV 相关性 HCC 患者应用 NAs 可降低复发率和病死率。Wong 等^[20]收集到 9 个队列研究的 551 例患者,其中 204 例应用 NAs。结果发现,NAs 组 HCC 的复发率为 55%,低于对照组的 58%($P=0.04$),OR 为 0.59(95% CI:0.35~0.97);就总体病死率而言,NAs 组为 38%,明显低于对照组的 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。Wu 等^[21]2012 年报告了 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 年至 2010 年中国台湾地区诊断为 HCC 的 100 938 例患者,其中 4569 例 HBV 相关性 HCC 进行了根治术治疗,518 例术后予以 NAs 治疗(平均治疗时间为 1.45 年),对照组 4051 例未予 NAs。经过随访观察,NAs 组 HCC 的复发率为 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%($P<0.001$)。该研究观察到 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 的

应用是降低 HCC 复发的独立影响因素 ($HR=0.67$, $95\% CI:0.55\sim0.81$, $P<0.001$)。Li 等^[22] 采用病例对照研究 HBV 相关性 HCC 根治术后予以 NAs 治疗,并观察残肝体积,术后 6 个月 NAs 组 ($n=43$) 残肝体积增量为 $(78.0\pm40.1) cm^3/m^2$, 对照组 ($n=36$) 为 $(35.8\pm56.0) cm^3/m^2$ ($P=0.009$), 提示应用 NAs 有助于残肝体积增加,提高序贯治疗的耐受性,改善总体预后。Jang 等^[23] 将经皮肝动脉化疗栓塞 (TACE) 治疗的患者随机分组,治疗组给予 LAM 治疗。结果发现对照组 ($n=37$) 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 ($n=36$) 仅有 1 例 (2.8%) 出现肝炎活动 ($P=0.002$)。该研究认为 LAM 可降低患者因 TACE 后炎症反应诱发肝衰竭的风险。Xia 等^[24] 的研究表明对小肝癌经皮射频消融 (RFA) 治疗后,HBV DNA 高载量组 ($\geq 10^5$ 拷贝/ml) 的 1、3、5 年无瘤生存率分别为 86.8%、41.2% 和 22.8%, 1、3、5 年生存率分别为 88.5%、64.3% 和 32.2%, 而低载量组 ($<10^5$ 拷贝/ml) 的 1、3、5 年无瘤生存率则为 96.4%、65.8% 和 36.7%, 1、3、5 年生存率分别为 90.9%、66.7% 和 21.7%。提示高病毒载量影响肝癌根治性治疗后的复发,但不影响总体生存率。

IFN- α 对预防 HCC 根治性治疗后的复发有一定的作用。Sun 等^[25] 的 RCT 研究将 236 例 HCC 根治术后的患者随机分为 IFN- α 组和对照组,IFN- α 组治疗 18 个月的复发率为 36.4%, 而对照组为 49.2% ($P=0.0485$); 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% ($P=0.2292$)。Lo 等^[26] 的 RCT 研究将相同 TNM 分期的 HCC 患者在切除术后随机分为 IFN- α 组和对照组,治疗方案为 IFN- α -2b, $10 MIU/m^2$, 每周 3 次,疗程 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、5 年的生存率 IFN- α 组分别为 97%、79% 和 79%, 对照组分别为 85%、70% 和 61%, 两组差异无统计学意义 ($P=0.137$); 但对于 TNM 分期为 III/IV A 的患者, IFN- α 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%, 两组差异有统计学意义 ($P=0.038$)。因此,HBV 相关性 HCC 患者根治术后应用 IFN- α 可降低 HCC 的复发率,有助于提高患者的生存率。

HBV 相关性 HCC 复发的主要病毒学因素为高病毒载量和 HBeAg 阳性^[27-29]。有研究探讨了抗病

毒治疗的综合作用。Kim 等^[30] 回顾了 12 年 (1999 年 4 月至 2011 年 4 月) 1305 例 HCC 患者首选 RFA 治疗的效果,该组患者共有 1502 个病灶,病灶平均大小为 $2.2 cm (0.5\sim4.9 cm)$, 其中 206 例经肝穿刺活检证实。1077 例 (82.5%) 患者有肝硬化背景, 912 例 (69.6%) 为 HBV 感染者, 233 例 (17.8%) 为 HCV 感染者。1305 例患者中 1283 例完成 RFA 并存活 30 天以上,其中 795 例 (62.0%) 出现复发。复发者中原病灶进展者 154 例 (19.4%), 肝内远处复发者 535 例 (67.3%)。经过多种治疗方案, 245 例未再复发, 509 例 (67.5%) 出现 2 次以上复发, 344 例出现 3 次以上复发。多因素分析显示, 年龄大、Child-Pugh B 级、RFA 治疗后未进行抗病毒治疗和 RFA 治疗前即存在肝外转移是生存率低下的主要危险因素。该研究提示, 即便是在巴塞罗那临床肝癌 (BCLC) 分期为 0 或 A 期的 HCC 患者经过 RFA 局部治疗, 仍应予以抗病毒治疗, 以减少 HCC 复发, 提高生存率。

HBV 相关性 HCC 部分患者检测 HBV DNA 为阴性者应防范 HBV 再激活。其机制在于肝细胞核内共价闭合环状 DNA (ccc DNA) 的持续存在^[31]。20 世纪 90 年代的国外数据提示 HBV 相关性 HCC 患者根治术后 HBV 再激活的发生率约为 2%, 国内小样本报道 HBV 再激活比例为 14.3%。HBV 相关性 HCC 患者 TACE 后 HBV 再激活率较高, 约为 15%~30%^[32]。Jang 等^[33] 报告 TACE 后 HBV 再激活率为 33.7%。Lao 等^[34] 回顾性调查了 172 例 HBV 相关性 HCC 患者, TACE 后 14.5% 发生 HBV 再激活; 多变量分析显示, HBV DNA 术前基线水平和 HBeAg 状态是影响 HBV 再激活的主要因素。Kim 等^[35] 报道了 HBV 相关性 HCC 患者行三维适形放疗 (3D-CRT) 治疗后 HBV 的再激活率为 21.8%。Yeo 等^[36] 报道 HBV 相关性 HCC 患者系统化疗后 HBV 再激活率高达 36%。TACE 术前^[37]、术中^[23] 或术后^[38] 应用 NAs 可减少 HBV 的再激活, 放疗前或放疗期间应用 NAs 可防治 HBV 的再激活^[35]。

抗病毒治疗在 HCC 临床实践中越来越受到关注, 2013 年我国学者又积累了更多的临床数据证实抗病毒治疗可减少 HBV 相关 HCC 的复发率和病死率。Yin 等^[39] 通过包括 RCT 的两阶段纵向研究评价 NAs 抗病毒治疗对 HBV 相关性 HCC 患者手术治疗预后的影响。高载量 HBV DNA 是 HCC 患者总生存率和无复发生存率降低的预测因素, 而抗病

毒治疗可显著改善患者的预后。在非 RCT 中 NAs 组 4 年的总生存率和无复发生存率分别为 59.6% 和 37.2%, 对照组分别为 46.6% 和 16.6%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。对 RCT 的多变量 Cox 分析表明抗病毒治疗可显著降低 HCC 术后复发率 ($HR = 0.48$, 95% CI: 0.32 ~ 0.70, $P < 0.001$) 及相关病死率 ($HR = 0.26$, 95% CI: 0.14 ~ 0.50, $P < 0.001$), 并显著改善患者术后肝脏功能。研究表明, 抗病毒治疗应答时间与 HCC 术后复发密切相关, 服药 24 周后 HBV DNA 水平仍未降至不可检测的患者术后复发率明显高于已降至不可检测的患者, 出现耐药的患者术后复发率也明显高于未耐药患者^[40]。手术治疗对于低病毒载量 (HBV DNA < 2000 IU/ml) 的 HCC 患者也可能导致 HBV 的再激活, 其总生存率和无病生存率均显著低于无 HBV 再激活的患者, 因此强调应首选快速、强效、低耐药的抗病毒药物^[41]。RFA 治疗后 HBV 再激活的发生率显著低于肝切除术患者^[42]。预防性抗病毒治疗可有效降低肝切除术 HCC 患者 HBV 再激活的发生率^[41-42]。

总之, 抗病毒治疗在 HBV 相关性 HCC 患者中的应用有两方面的临床意义: (1) 防治或降低 HCC 的复发, 尤其是远期复发, 改善肝功能, 提高患者的生存率; (2) 减少因抗肿瘤治疗导致的 HBV 再激活, 降低肝病终末期事件的发生率。临床上应根据患者的具体情况决定抗病毒治疗的时机和方案 (抗病毒治疗与抗肿瘤治疗措施同时应用, 抑或抗肿瘤治疗阶段性实施后应用)。

推荐意见 3: HBV 相关性 HCC 患者应用 NAs 可选择拉米夫定 (LAM)、阿德福韦酯 (ADV)、替比夫定 (LdT) 和恩替卡韦 (ETV), 替诺福韦酯 (TDF) 上市后也可选择。建议优先选择强效高耐药屏障药物 (ETV 或 TDF)。NAs 治疗过程中监测、副作用及处理原则见《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 版)》。

(1) HBV 相关性 HCC 患者检测 HBV DNA 阳性, 在 HCC 综合治疗方案基础上, 均应给予 NAs 抗病毒治疗 (1, A)。建议参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 版)》HBV 相关性肝硬化治疗原则, 选择 NAs 长期服用 (2a, A)。患者在接受抗肿瘤治疗中, 宜尽早予以 NAs 治疗, 降低 HBV DNA 水平, 以减少 HBV 的再激活 (2a, A)。

(2) HBV 相关性 HCC 确诊后检测 HBV DNA 阴性接受 TACE、放射治疗或全身化疗者, 建议治疗前及时开始加用 NAs 治疗, 以避免 HBV 再激活。治

疗期间和治疗后需密切监测 HBV DNA, 如治疗期间和治疗后两次检查 (相隔 1 个月) HBV DNA 均为阴性者可以根据病情停止 NAs 治疗或持续治疗 6 个月; 如监测过程中 HBV DNA 出现阳转, 则患者需要长期治疗 (2a, B)。HBV 相关性 HCC 检测 HBV DNA 阴性接受手术或消融治疗者, 应高度重视 HBV 再激活, 并密切监测 HBV DNA; 如监测过程中 HBV DNA 阳性且间隔 2 周复查仍为阳性, 则可选择 NAs 长期治疗 (2a, B)。

(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 检测结果为阳性, 应于术前给予 NAs 尽可能降低患者 HBV DNA 水平 (1, A)。肝移植术前尽早服用 LAM, 如术前 DNA 高载量或已耐药, 则应及时选择其他 NAs; 术中无肝期给予 HBV 高效价免疫球蛋白 (HBIG); 术后长期使用 LAM 和 HBIG 预防 HBV 再激活 (2a, B)。对于发生 LAM 耐药者, 可加用 ADV 联合治疗 (2a, B)。单用 ETV 或 TDF, 联合或不联合低剂量 HBIG 也可较好地预防肝移植后 HBV 复发 (2a, B)。

推荐意见 4: HBV 相关性 HCC 患者综合治疗方案中, 如无应用禁忌, 可选择 IFN- α (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 评分 B 级患者宜自小剂量开始应用, 逐步提高至 5 MU, 每周 3 次, 疗程 6 ~ 18 个月。IFN- α 治疗至 12 周, 如检测患者 HBV DNA 仍阳性, 建议加用 NAs (除 LdT 外), 或改用 NAs 治疗 (2a, B)。治疗过程中监测项目、副作用及处理原则等均参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 版)》执行。如患者证实无肝硬化背景, 可选择聚乙二醇 (Peg) IFN- α 治疗。

4 HCV 相关性 HCC 患者抗病毒治疗

回顾性研究提示抗病毒治疗将提高 HCV 相关性 HCC 患者的生存率。Tanimoto 等^[43] 2012 年回顾了 175 例 HCV 相关性 HCC 患者手术切除后的预后, 为了避免选择偏倚, 将标准治疗方案 (SOC) 组 [Peg-IFN α -2b (1.5 μ g/kg) 联合利巴韦林 (RBV)] 与对照组按照性别、年龄、肿瘤直径等因素 1:1 配对分析。共有 38 对患者纳入分析, 比较发现治疗组 3、5 年生存率分别为 100.0% 和 76.6%, 未治疗组为 91.7% 和 50.6%, 两组差异显著 ($P < 0.05$); 但两组无复发生存率的差异无统计学意义 ($P = 0.886$)。Ha ihara 等^[44] 回顾性分析 Peg-IFN- α 对 HCV 相关

性 HCC 患者的作用。治疗组($n=37$)术后予以 Peg-IFN- α 治疗,对照组($n=145$)未予治疗,随访结果显示治疗组和对照组的 5 年生存率分别为 91% 和 56% ($P<0.01$);经 Peg-IFN- α 治疗获得持久病毒学应答(SVR)的患者的第 2 次复发率明显低于对照组 ($P=0.03$)。

荟萃分析结果证实抗病毒治疗可降低 HCV 相关性 HCC 的复发率,提高患者的生存率。Singal 等^[45]收集了 10 个临床研究进行荟萃分析,有效分析病例为 645 例 HCV 相关性 HCC 患者,其中 301 例单用 IFN- α 或联合 RBV 治疗。分析结果表明术后应用 IFN- α 可使 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(505 例患者)的结果显示,IFN- α 治疗是影响预后的重要因素。经 IFN- α 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^[46]选择原发 HCC 病灶符合米兰标准的患者进行荟萃分析,共有 5 个临床研究 355 例患者,其中 167 例在根治术后予以 IFN- α 治疗,结果表明 IFN- α 治疗显著降低了 HCC 复发率 (RR = 0.33, 95% CI:0.19~0.58, $P<0.0001$)。

更多的文献证实 IFN- α 抗病毒治疗可提高 HBV/HCV 相关性 HCC 患者的生存率。Zhang 等^[47]总结了 6 篇 RCT 研究,600 例 HBV/HCV 相关性 HCC 患者荟萃分析结果表明根治术后应用 IFN- α 可阻止早期复发 (OR = 0.62, 95% CI:0.42~0.93, $P=0.02$),并提高 1 年生存率 (OR = 3.14, 95% CI:1.79~5.52, $P<0.0001$)。Breitenstein 等^[48]对 HBV/HCV 相关性 HCC 术后应用 IFN- α 的 RCT 研究进行荟萃分析,包括 7 个临床研究的 620 例患者的分析显示,术后应用 IFN- α 可提高 2 年的生存率,其相对风险比 (RR) 为 0.65 (95% CI:0.52~0.80, $P<0.001$);IFN- α 可降低 HCC 患者的 2 年复发率,RR 为 0.86 (95% CI:0.76~0.97, $P=0.013$)。分析同时指出约 8%~20% 的患者因 IFN 副作用过大无法完成治疗。因此应当重视抗病毒治疗在病毒相关性 HCC 整体治疗中的作用。

HCV 相关性 HCC 患者行肝移植术前可根据病情安排抗病毒治疗,移植术后必须确认 HCV 复发后方可给予抗 HCV 治疗。Watt 等^[49]在 HCV 相关性肝病肝移植抗病毒治疗指南中指出,移植术后 HCV

RNA 检测阳性且伴有肝纤维化 (METAVIR 评分系统 ≥ 3)。只有满足上述标准方建议予以 IFN- α 为核心药物的治疗方案,优先选择 SOC。

推荐意见 5: HCV 相关性 HCC 应用抗 HCV 治疗方案有: SOC (Peg-IFN- α -2a/2b 联合 RBV) 或 IFN- α 联合 RBV,不能耐受 RBV 者可单用 Peg-IFN- α /IFN- α ,上述方案可根据患者具体情况选择。抗 HCV 治疗过程中监测项目、副作用及处理原则等均按《丙型肝炎防治指南(2004 版)》执行(1,A)。

(1) HCV RNA 阳性的 HCC 患者,在手术切除、局部消融、TACE 等综合治疗基础上应予抗 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标准剂量抗 HCV 治疗方案;肝功能 Child-Pugh 评分 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 SVR,并提高患者对抗 HCV 治疗的耐受性(2a,B);Child-Pugh 评分 C 级者,不推荐应用 IFN- α /Peg-IFN- α ,以免诱发严重不良事件。血清抗-HCV 阳性而 HCV RNA 阴性者不需抗病毒治疗。

(2) 肝功能 Child-Pugh 评分 ≤ 7 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)。肝移植后须监测血清 HCV RNA 水平,如出现 HCV RNA 阳性应进行肝组织活检,存在活动性肝纤维化者,根据 Child-Pugh 评分参考推荐意见 5(1) 进行抗病毒治疗(2a,B)。

推荐意见 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,如血清 HBV DNA 和 HCV RNA 均为阳性,应先确定是何种病毒占优势再决定治疗方案。对 HBV DNA 水平高且可检测到 HCV RNA 者,宜先用 Peg-IFN- α 和 RBV 治疗 3 个月,如 HBV DNA 无应答或升高,则加用 NAs 治疗。如 HCV RNA 阳性而 HBV DNA 阴性,宜首先采用抗 HCV 方案治疗;如 HCV RNA 阴性而 HBV DNA 阳性,建议参照上述 HBV 相关性 HCC 抗病毒方案处置(2a,C)。

5 HBV/HCV 相关性 HCC 患者抗病毒应用前景

综上所述,基于近年 HBV/HCV 相关性 HCC 中应用抗病毒治疗的临床研究结果,专家组一致认为这类患者诊治期间应重视抗病毒治疗,并纳入 HCC

HBV/HCV HCC