

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.05.001



范学工 中南大学湘雅医院副院长,教授,博士,博士生导师,政府特殊津贴获得者。重点研究方向为医学教育管理和传染性疾病。正承担和已完成多项国家级和省部级科研课题,获省部级科研和教学成果奖 8 项。现为国家精品课程、国家精品资源共享课程《传染病学》课程负责人,国家级教学团队——临床医学内科学教学团队带头人,国家级教学名师,中华医学会肝病学会常务委员,中华预防医学会微生物生态专业委员会常务委员,湖南省感染病学学会主委,湖南省肝病学会副主委,国家自然科学基金评委,国内外 10 多家医学杂志副主编、编委;近五年来,在国内外知名刊物发表第一作者科研论文约 30 余篇,发表教学论文 60 余篇,承担省部级、校级教学改革立项近二十项,编写专著 10 余部。

· 专家论坛 ·

DAA 与 HCC——丙肝治疗新时代的挑战

DAA and HCC—Challenge in the new era of hepatitis C treatment

陈若蝉(CHEN Ruo-chan)¹, 刘振国(LIU Zhen-guo)^{1,2}, 范学工(FAN Xue-gong)¹

(1 中南大学湘雅医院 病毒性肝炎湖南省重点实验室,湖南 长沙 410008; 2 中南大学湘雅三医院,湖南 长沙 410013)

(1 Key Laboratory of Viral Hepatitis of Hunan Province, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2 The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China)

[关键词] 丙型肝炎; DAA; 肝癌; 复发

[中图分类号] R512.6⁺3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2018)05-0369-04

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的慢性感染已成为备受全球关注的重要公共健康问题。据世界卫生组织(WHO)估计,全世界 HCV 的感染率约为 2.8%,共 1.85 亿例,由其导致的死亡病例约 35 万/年。我国 2006 年全国血清流行病学调查统计显示,中国大陆约有 560 万慢性 HCV 感染者。然而,考虑到高危人群和高发地区的更多感染者,中国慢性 HCV 的感染人数预估可能为 1 000 万例。在慢性 HCV 感染的情况下,每年肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发病率随着肝纤维化的进程而显著升高,未经治疗的肝硬化患者 HCC 的发病率为 2%~8%^[1]。而 HCV 阳性患者 20 年内发生肝硬化风险至少为 10%~20%^[2]。因此,对于慢性丙型肝炎患者而言,抗病毒治疗十分关键,可以减少并发症,提高患者生存率。

数十年以来,以干扰素(interferon, IFN)为基础的治疗方案是慢性 HCV 感染的标准疗法,约 50%~60% 的患者可以经此获得持续病毒学应答(sus-

tained virological response, SVR)。干扰素诱导的 SVR 可以降低患者罹患 HCC 风险约四倍^[3-4]。近五年来,丙型肝炎治疗取得了重大突破,采用新的直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)治疗可以在很短的时间内(一般为 12 周)有效清除 HCV,有效率高达 95%~99%。该结果已经在大量真实世界研究(real world evidence, RWE)中得到证实。随着 DAA 在美国、欧洲以及我国的陆续上市,慢性丙型肝炎的治愈变得触手可及。因此我们会产生基于总体人群的长期预期:慢性丙型肝炎进展至肝硬化的比例以及需要肝移植的患者数量将大幅度下降,并且由于病毒感染所致的 HCC 发病率也会明显下降。

然而,近年来陆续有一些关于 DAA 治疗丙型肝炎的队列研究,在观察药物疗效和不良反应的随访过程中出乎意料地发现, DAA 治疗增加了患者 HCC 的发病率,包括原发性 HCC 以及复发性 HCC,但同时另一批研究则报道了相反的结果^[5-10]。

[收稿日期] 2018-03-08

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81502098); 湖南省自然科学基金青年基金项目(2016JJ3159)

[作者简介] 陈若蝉(1987-),女(汉族),湖南省娄底市人,主治医师,主要从事感染及免疫学研究。

[通信作者] 范学工 E-mail: xgfan@hotmail.com

目前,学术界关于 DAA 药物治疗对于肝硬化患者 HCC 的发病率,尤其是对 HCC 的复发所产生的影响仍然存在广泛争议,对该问题的探讨具有重要的临床意义。

1 DAA 对 HCC 发病率的影响

由于 DAA 临床使用时间较短,目前仅有十余篇关于 DAA 对既往无 HCC 病史的肝硬化患者 HCC 发病率的的影响的研究报道^[5, 6, 10-11]。这些研究大部分为观察性^[11]或回顾性研究^[5],随访时间均较短(<1 年),样本量较小,因此研究结论的准确性亟待商榷。其中部分研究^[5, 11]报道,DAA 治疗成功后,HCC 的年发病率约为 3%~5%,与未经治疗的患者 HCC 发病率相近^[11-12],但高于干扰素治疗人群^[3]。然而值得注意的是,由于干扰素本身的药物副作用,能够采用干扰素治疗的人群肝纤维化程度明显低于可以使用 DAA 治疗的人群,也就是说,使用 DAA 治疗的患者可能肝纤维化程度及病情更重。同时,也陆续有一些文献报道了相反的结论。来自日本的一项回顾性研究^[13],调查了 77 例 DAA 治疗的丙型肝炎患者,平均随访年限为 4 年,发现 DAA 组与干扰素组 HCC 的 5 年发病率分别为 3.03%和 2.19%,差异无统计学意义,因此认为,DAA 并不会增加 HCC 的发病率。美国华盛顿大学 Kristin 教授课题组也报道了相似的结果,从 1999 年 1 月 1 日—2015 年 12 月 31 日调查 62 354 例患者,分别采用干扰素(58%)、DAA 联合干扰素(7.2%),以及单独 DAA(35%)进行治疗;研究发现,与单独使用干扰素相比,DAA 联合干扰素或者单独使用 DAA 进行治疗并不会增加 HCC 的发病率^[14]。但是,由于这些研究具有样本量相对较小,随访时间较短,基线不平衡,方法学欠佳等缺陷,对于这些数据和结论应当谨慎对待。为了深入研究 DAA 与 HCC 发病率之间的关系,美国麻省总医院在全国退伍军人中开展了一项庞大的队列研究。这项大型回顾性研究是基于 ERCHIVE 电子数据库做出的。整个队列共收入 17 836 例患者,干扰素组和 DAA 组患者的 SVR 分别达到 66.6%和 96.2%。在所有接受治疗的患者中,DAA 组的 HCC 风险并未高于干扰素组 [*HR* 1.07; (95% *CI*: 0.55, 2.08)]。在获得 SVR 的肝硬化患者中,HCC 发病率、生存率在 DAA 组和干扰素组无统计学差异 (21.2/1 000 人年 vs 22.8/1 000 人年, *P* = 0.78,

log rank *P* = 0.17),而未经治疗的肝硬化患者 HCC 发病率增高 (45.3/1 000 人年)。两个不同方案的治疗组 HCC 进展的可能性低于未治疗组(log rank *P* = 0.0004)^[15]。此研究同时发现,DAA 一般用于难治性丙型肝炎患者(其中包括干扰素治疗失败或不适宜采用干扰素治疗的患者),该类人群多具有 HCC 的高危因素,如年龄偏大,肝纤维化严重,高基线水平的甲胎蛋白(AFP)等等,可能导致基线偏差,因此造成部分研究得出 DAA 组 HCC 发病率更高的结论。文章最后总结,短期内 DAA 治疗与慢性 HCV 感染的肝硬化患者肝癌发生风险无关。之前报道的与 DAA 治疗相关的 HCC 发病率较高可能是由于接受 DAA 治疗的患者基线肝癌危险因素较多造成,换言之,DAA 方案被更多用于治疗肝癌风险较高的人群。该研究具有相对充足的样本量,大量基线特征的长期测量,以及对于 HCC 基线危险因素的良好控制(如肝硬化,Child-Pugh 分期、年龄、糖尿病、酒精滥用史、基线 AFP 水平),这些都是上述其它研究所不具备的优点,大大增强了结论的可靠性。但是,此研究也存在一些缺陷,作为一项回顾性研究,随访时间相对较短,随访人群受限(主要是退伍的男性军人)。因此,DAA 治疗对于 HCC 发病率的影响仍未有明确的结论,我们需要一个大型的、前瞻性、长期、多中心研究来判断使用 DAA 达到 SVR 后的肝硬化患者发生 HCC 的真实风险。DAA 药物影响原发性 HCC 发病率的相关研究汇总见表 1。

表 1 DAA 药物影响原发性 HCC 发病率的相关研究汇总

| 第一作者 | 纳入患者例数 | 中位随访时间 (DAA 治疗后,月) | HCC 发病率 (%) |
|---------------------------|--------------|--------------------|-----------------|
| Conti ^[5] | 285 | 6.0 | 3.16 |
| Kozbial ^[6] | 193 | 12 | 6.6 5.2(SVR) |
| Kobayashi ^[13] | 77 | 48 | 3.03 |
| Cardoso ^[16] | 54 | 12 | 7.4 |
| Cheung ^[11] | 317 | 6 | 5.4 |
| | 89(未达到 SVR) | | 11.2 |
| | 216(未治疗组) | | 4.2 |
| Li ^[15] | 3 534(IFN 组) | 12 | 21.2(IFN 组)* |
| | 5 834(DAA 组) | | 22.8(DAA 组)* |
| | 8 468(未治疗组) | | 45.3(未治疗组)* |

* :单位为%

2 DAA 对 HCC 复发率的影响

除了上述关于 DAA 对 HCC 发病率的影响外,

目前学术界还存在一个更有争议的话题,是基于 DAA 对已治愈 HCC 复发率的影响。我们将相关文献进行了总结和归纳,见表 2。迄今为止,没有任何的辅助治疗手段(包括干扰素治疗方案)被证实可以防止肝癌复发,因此,临床指南中并不推荐某一特定的治疗方法用于预防肝癌复发^[12]。目前至少已有三项研究发现(共包括约 140 例患者),HCC 患者采用 DAA 治疗后 6 个月复发率高达 25%~30%,这些患者之前通过手术切除、局部消融、化学栓塞或肝移植的治疗手段均已达到肝癌的完全治愈^[5, 7, 9]。研究观察发现,DAA 治疗后 6 个月肝癌复发率高于预期的手术切除复发率($\leq 20\%$)或化学消融复发率(1 年约 32%)以及肝移植复发率($\leq 5\%$)^[12, 17]。这

些意料之外的结果为学术界对于 DAA 可能导致肝癌复发的潜在风险的增加敲响了警钟,同时也促进了大型的前瞻性研究的开展来进一步验证结论的真实性。部分研究统计发现,DAA 并不增加 HCC 复发的比例。例如,来自一个法国的前瞻性队列研究^[8]报道,189 例既往罹患肝癌患者接受 DAA 治疗后,平均随访 20 个月后复发率约为 12%。日本的一项研究^[18]共纳入 1 191 例 HCC 患者(其中大部分为肝硬化患者),经过放射治疗 HCC 后,其中 27 例患者接受 DAA 治疗,38 例患者接受干扰素治疗,861 例患者未治疗。其 HCC 的 2 年发病率分别为 29.8%(DAA 组)vs 52.9%(干扰素组)vs 61.0%(未治疗组), $P=0.101$,中位随访时间为 15.6 个月。

表 2 DAA 药物影响 HCC 复发的相关研究汇总

| 第一作者 | 纳入病例数 | 中位 HCC 治疗距离 DAA 时间(月) | 中位随访时间 (DAA 治疗后,月) | 复发率(%) | 中位复发时间 (DAA 治疗开始,月) |
|-----------------------------------|-------------|-----------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|
| Reig ^[7] | 58 | 11.2 | 5.7 | 27.6 | 3.5 |
| Conti ^[5] | 59 | 12.5 | 6.0 | 28.8 | 3.3 |
| Yang ^[9] | 28 | N/A | N/A | 27.8 | <6* |
| | 84(未治疗组) | | | 9.5(未治疗组) | <6# |
| Torres ^[19] | 8 | 7.5 | 12 | 0 | N/A |
| Zeng ^[20] | 10 | N/A | 15 | 0 | N/A |
| Minami ^[18] | 27 | 5.8 | 15.6 | 21.1(1 年) | N/A |
| | 38(IFN 治疗组) | 5.4 | | 29.8(2 年) | |
| | 861(未治疗组) | N/A | | 26.3(1 年); 52.9(2 年) | |
| | | | | 30.5(1 年); 61.0(2 年) | |
| ANRS ^[8] (CUIPILT 研究) | 314 | 67.0 | N/A | 2.2 | 7.0 |
| ANRS ^[8] (CirVir 研究) | 13 | 3.0 | N/A | 7.7 | N/A |
| | 66(未治疗组) | | | 47 | |
| ANRS ^[8] (Hepather 研究) | 189 | 22.8 | 20.2 | 12.7 | N/A |
| | 78(未治疗组) | 19.2 | 26.1 | 20.5 | |

N/A:文中无相关数据;* :使用 DAA 治疗的患者中,5 例患者中有 4 例 HCC 复发时间 ≤ 6 个月;#:未使用 DAA 治疗的患者中,5 例患者中仅有 2 例 HCC 复发时间 ≤ 6 个月

3 可能的机制

关于 DAA 影响 HCC 发生和复发的机制目前仍缺乏充分的实验研究结果证实。有少量研究认为 DAA 可以影响机体的免疫系统功能,从而减弱对肿瘤的免疫监视和控制。由于机体有效免疫系统的存在,微小的肿瘤原发灶或不易察觉的复发灶一直都处于免疫系统的有力监控之中,而 HCV 的快速根除可能导致机体免疫监视突然减弱或退出,反而有利于孤立肿瘤细胞增殖生长。Serti 等^[21]报道 DAA 治疗可以影响固有免疫系统的构成,同时,Meissner 等^[22]也证实利用索非布韦+利巴韦林达到 HCV 清

除后,肝内 II 型及 III 型干扰素及其受体表达均明显下调,这些都对机体的免疫监控产生了负面影响。

4 小结

综上所述,这些研究结果引发了学术界对于 DAA 所诱导的 SVR 对肝癌发生或复发存在潜在影响的密切关注及讨论。我们将相关研究进行归纳总结,如前所述,迄今为止报道的这些研究或多或少均存在一些影响结论可靠性的缺陷,包括样本量较小(使结果受随机误差的影响),对患者的随访时间较短以及纳入研究的患者基线特征明显偏差等,并且大量已知的报道均非前瞻性研究并缺乏合适的对照

组。为了解决这些重要问题,我们需要进一步的研究来证实 DAA 对 HCC 的发病率或复发率的影响。首先,我们需要从大型临床试验注册机构获取大量最新的随访数据,并进行长期追踪及彻底分析,以监测 DAA 对肝硬化患者肝癌发病率的影响。另外,研究 DAA 对肝癌复发的影响更为复杂,因为大部分的 DAA 药物试验已排除了肝癌患者的纳入。因此,我们应当设计合适的大型前瞻性研究针对特定的目标人群进行监测。目前,在得出更为确切的结论之前,我们认为 SVR 仍然应被视为 HCV 感染的肝硬化患者的首要治疗目标。

[参 考 文 献]

- [1] Xu F, Moorman AC, Tong X, et al. All-cause mortality and progression risks to hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(3): 289-297.
- [2] Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups [J]. *Lancet*, 1997, 349(9055): 825-832.
- [3] Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(5 Pt 1): 329-337.
- [4] Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(1): 142-156. e2.
- [5] Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 727-733.
- [6] Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 856-858.
- [7] Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 719-726.
- [8] ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 734-740.
- [9] Yang JD, Aqel BA, Pungpapong S, et al. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 859-860.
- [10] Ravi S, Axley P, Jones D, et al. Unusually high rates of hepatocellular carcinoma after treatment with direct-acting antiviral therapy for hepatitis related cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 911-912.
- [11] Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 741-747.
- [12] 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.
- [13] Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection[J]. *J Med Virol*, 2017, 89(3): 476-483.
- [14] Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, pii: S0168-8278(17)32273-0. [Epub ahead of print].
- [15] Li DK, Ren Y, Fierer DS, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study [J]. *Hepatology*, 2017, doi: 10.1002/hep.29707. [Epub ahead of print].
- [16] Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(5): 1070-1071.
- [17] Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1344-1354.
- [18] Minami T, Tateishi R, Nakagomi R, et al. The impact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(6): 1272-1273.
- [19] Torres HA, Vauthey JN, Economides MP, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after treatment with direct-acting antivirals: First, do no harm by withdrawing treatment[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 862-864.
- [20] Zeng QL, Li ZQ, Liang HX, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in the era of DAAs: Too alarming? [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(5): 1068-1069.
- [21] Serti E, Chepa-Lotrea X, Kim YJ, et al. Successful interferon-free therapy of chronic hepatitis virus infection normalizes natural killer cell function[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 190-200. e2.
- [22] Meissner EG, Wu D, Osinusi A, et al. Endogenous intrahepatic IFNs and association with IFN-free HCV treatment outcome[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8): 3352-3363.