

综述

抗病毒治疗与丙型肝炎病毒相关肝细胞癌的关系研究进展

邓亚^{1,2}, 王春艳², 纪冬^{1,2}¹南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510515; ²解放军总医院第五医学中心肝病医学部, 北京 100039

[中图分类号] R512.63 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.04.0468

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 邓亚, 王春艳, 纪冬. 抗病毒治疗与丙型肝炎病毒相关肝细胞癌的关系研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(4): 468-475.

[收稿日期] 2021-12-29 [录用日期] 2022-03-23 [上线日期] 2022-04-20

[摘要] 慢性丙型肝炎病毒(HCV)呈世界流行趋势, 是导致肝硬化和肝细胞癌(HCC)的主要原因之一。抗HCV治疗经历了聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林(PR方案)及直接抗病毒药物(DAA)两个时代。总体而言, 通过抗病毒治疗获得持续病毒学应答(SVR)可降低HCV相关HCC的发生率, 但近年来关于DAA治疗可能增高HCC发生率或复发率的报道引起了学者们的广泛关注。本文对经PR方案及DAA治疗后导致HCC发生或复发, 以及HCC发生危险因素的相关文献进行综述, 探讨DAA治疗后发生HCC的机制以及HCC对DAA疗效的影响, 旨在帮助临床医师确定启动抗病毒治疗的时机及实施个体化管理。

[关键词] 丙型肝炎病毒; PR疗法; 直接抗病毒治疗; 肝细胞癌

Research progress on the relationship of antiviral therapy with HCV-hepatocellular carcinomaDeng Ya^{1,2}, Wang Chun-Yan², Ji Dong^{1,2*}¹The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China²Senior Department of Hepatology, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author, E-mail: jidg302@126.com

This work was supported by Medical Big Data and Artificial Intelligence Development Fund of Chinese PLA General Hospital (2019MBD-024)

[Abstract] Chronic hepatitis C virus (HCV) is a worldwide epidemic and the main cause of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). The anti-HCV treatment has gone through two eras of pegylated interferon- α plus ribavirin (PR therapy) and direct-acting antiviral agent (DAA). Generally, achieving a sustained virological response (SVR) can reduce the incidence of HCC through antiviral treatment. In recent years, increasing researchers pay more attention to the issue whether DAA treatment might increase the risk of HCC occurrence or recurrence. This article aims to review the related studies on the risk of HCC after PR therapy and DAA treatment, summarize the risk factors, and explore the mechanism of HCC and its impact on the efficacy of DAA, in order to help clinicians to determine the timing of initiation of antiviral therapy and provide clinical evidence for individualized management.

[Key words] hepatitis C virus; pegylated interferon- α plus ribavirin therapy; direct-acting antiviral therapy; hepatocellular carcinoma

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)呈全球性流行趋势, 据报道, 2015年全世界慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者超过7000万例^[1-2]。CHC是导致肝硬化、肝衰竭甚至肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要原因之一^[3], 一旦进展至肝硬化, 发展至HCC的概率为

2%~4%^[4]。既往研究表明, 抗HCV治疗可降低CHC患者HCC的发生率, 尤其是获得持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)的患者^[5]。聚乙二醇干扰素(pegylated interferon- α , Peg-IFN)联合利巴韦林(ribavirin)即PR方案作为经典的抗病毒治疗方案可减轻肝脏的炎症及纤维化, 使60%~80%的患

[基金项目] 解放军总医院医疗大数据与人工智能研发项目课题(2019MBD-024)

[作者简介] 邓亚, 硕士研究生, 主要从事传染病的临床及基础研究工作

[通信作者] 纪冬, E-mail: jidg302@126.com

者获得SVR,从而降低HCC的发生率^[6-7]。但是,由于PR方案具有严格的适应证,且治疗时间长、患者依从性差,其应用受到了一定限制。与PR方案相比,泛基因型直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)的SVR率达90%以上^[8],且疗程短、效果和耐受性好,已成为当前抗HCV的首选治疗方案。然而,获得SVR并不意味着能完全避免HCC的发生。近年来,一些关于DAA治疗可能导致HCC发生率或复发率升高的报道引起了学者们的广泛关注。本文对经PR方案及DAA治疗后导致HCC发生或复发,以及HCC发生危险因素的相关文献进行综述,探讨DAA治疗后发生HCC的机制以及HCC对DAA疗效的影响,以期为抗病毒治疗启动时机的确定以及实施个体化管理提供参考。

1 PR方案与HCC

PR方案是公认的标准抗HCV治疗方案,其中Peg-IFN主要通过调节免疫系统及免疫细胞发挥重要的抗HCV作用。既往研究表明,PR治疗可降低HCV患者的HCC累积发生率,尤其是晚期肝纤维化患者,经PR治疗后,其HCC及死亡的发生风险分别降低81%(95%CI 56%~92%)及94%(95%CI 81%~98%)^[9-10]。Morgan等^[11]开展的荟萃分析共纳入10 853例经PR方案治疗获得SVR的患者,其中16.1%(1742/10 853)的患者发展为HCC,提示通过PR治疗获得SVR可降低但不能消除HCC的发生风险。Waziry等^[12]研究发现,接受PR治疗获得SVR患者的HCC发生率为1.13%,复发率为9.2%。还有研究表明,经PR治疗后获得SVR的HCV肝硬化患者HCC发生率为1.0%~1.4%^[13-14]。因此,对PR治疗后获得SVR的患者,建议定期进行HCC筛查及随访。此外,因PR方案的治疗周期长,不良反应多(例如注射Peg-IFN后常出现发热、乏力、食欲不振等不适),导致患者治疗过程中断而延误病情,该方案已逐渐被DAA治疗所代替。

2 DAA治疗与HCC

我国的《丙型肝炎防治指南(2019年版)》指出,慢性HCV感染者的抗病毒治疗已进入DAA的泛基因型时代,并优先推荐无干扰素的泛基因型方案^[15]。DAA治疗使得在2030年消除丙型肝炎作为公共卫生威胁的目标成为可能。DAA治疗时代亦需要敏感性、特异性更高的HCV RNA定量检测,以辅助制定精准化的治疗方案^[16]。与PR方案不同,采用DAA治疗的患者肝纤维化程度及病情可能更重^[17-19],对此类患者采用DAA治疗是否会增加HCV相关HCC的发生或复发风险,受到了人们的

广泛关注。

2.1 DAA治疗与HCC新发 Carrat等^[20]开展的前瞻性队列研究证实,与未治疗患者相比,DAA治疗能降低患者的病死率及HCC发生率,所有CHC患者均应考虑DAA治疗。Cheung等^[21]研究发现,随访6个月内,接受DAA治疗的406例失代偿期肝硬化患者的HCC发生率为4.2%。来自葡萄牙的一项小样本研究显示,DAA治疗12个月后,HCC的发生率为7.4%(4/54)^[14]。一项纳入63例肝纤维化晚期及122例肝硬化患者的前瞻性研究发现,HCC总发生率为1.46%,其中肝硬化患者的HCC发生率为2.24%^[22]。此外,一项多中心回顾性研究纳入18 076例接受DAA治疗后获得SVR的患者,在平均随访2.9年期间,HCC发生率为3.0%,虽然早期实现HCV治愈降低了HCC的风险,但经过3.6年的随访发现,这种风险并未完全消除^[23]。对于DAA与PR治疗后HCC的发生率是否有差异,日本的一项回顾性研究发现,DAA治疗组的HCC发生率(1.4%)及复发率(45.1%)均低于PR治疗组(分别为3.3%、54.2%),但倾向性匹配评分分析显示两组无明显差异^[9]。Nagaoki等^[17]研究发现,PR治疗组经抗病毒治疗1、3及5年后的HCC累积发生率分别为0.4%、3%及5%,DAA治疗组分别为0.6%、9%及9%,差异无统计学意义($P>0.05$),该研究结果与两项对美国退伍军人进行的回顾性研究结果一致^[18-19]。此外,一项纳入26项研究[9项采用DAA治疗($n=91\ 249$),17项采用PR方案治疗($n=71\ 443$)]的荟萃分析表明,与接受PR方案治疗的肝硬化人群相比,DAA治疗组患者的年龄较大、肝硬化更严重,HCC发生风险更高^[13],提示DAA治疗相关的HCC新发率较高可能是由于其基线肝癌危险因素较多造成的,这一结果与来自苏格兰HCV临床数据库的数据分析结果一致^[24]。法国ANRS CirVir前瞻性队列研究显示,DAA治疗组获得SVR后HCC的3年累积发生率显著高于干扰素(IFN)治疗组(5.9% vs. 3.1%),此差异可能是由于患者的基线特征如年龄、糖尿病及肝功能下降程度等不同导致的^[25]。最近的一项系统性评价表明,与PR方案相比,DAA治疗增加了50~65岁患者的HCC发生风险[HCC发生率:1.190%(95%CI 0.893%~1.530%) vs. 0.499%(95%CI 0.394%~0.617%), $P<0.001$],而肝硬化是DAA治疗后发生HCC的主要原因^[26]。因此,对于肝硬化患者,需要定期进行HCC筛查,以早期发现可切除的HCC。

2.2 DAA治疗与HCC复发 与PR方案相比,DAA治疗是否会增高HCC的复发率亦是一个存在争议的话题。一项小型($n=58$)、回顾性、非随机研究显示获得完全缓解的HCC患者使用DAA治疗并随访5.7

个月后, HCC复发率高达27.6%^[27], 这引起了人们对DAA治疗会增加HCC复发风险的担忧。意大利的一项研究报告显示, DAA治疗24周内, HCC的新发率为3.2%(9/285), 复发率为28.8%(17/59)^[5]。来自美国的单中心观察性研究($n=12$)表明, 与未接受治疗的患者相比, 肝移植前接受DAA治疗的HCC患者复发风险更高(27.8% vs. 9.5%, $P=0.006$), 但该结果未根据随访时间及HCC复发的风险因素进行调整^[28]。Cabibbo等^[29]的研究纳入143例接受HCC根治性治疗后完全缓解的患者, 经DAA治疗后6、12及18个月的HCC复发率分别为12%、26.6%及29.1%, 肿瘤体积大及既往HCC复发史是HCC复发的独立危险因素。此外, Ogawa等^[30]对326例HCC患者开展的多中心回顾性队列研究表明, 根治性治疗组的5年HCC累积复发率为45.4%, 低于姑息性治疗组的65.7%($P<0.001$), 肝硬化、HCC结节 ≥ 2 个、HCC姑息性治疗是肿瘤晚期复发的独立影响因素。最近, 一项荟萃分析纳入的HCC患者均经治疗获得完全放射学缓解, 其HCC复发率为20%^[31]。相反, 日本的一项回顾性研究显示, DAA治疗组1、2年HCC复发率分别39%及60%, PR治疗组分别为39%及61%, 两组差异无统计学意义($P=0.43$)^[32]。一项包括314例接受肝移植及202例未接受肝移植的HCC患者的回顾性队列研究并未发现DAA治疗后HCC复发的风险增加^[33]。一篇纳入17项有关HCC复发研究(7项采用IFN治疗, 10项采用DAA治疗)的荟萃回归分析显示, 尚无证据表明PR及DAA治疗获得SVR后接受根治性手术切除或微创治疗的HCC患者复发率有差异, 接受潜在根治性治疗的HCC患者不会从延迟的DAA治疗中受益^[13]。美国胃肠病协会(AGA)建议, 接受根治性治疗的HCC患者仍需持续监测HCC, 如每3~6个月进行CT或MRI随访^[34]。

从目前发表的数据可以得出以下结论: (1)与未治疗的HCV肝硬化患者相比, 经DAA治疗后发生HCC的风险降低; (2)与PR方案相比, DAA治疗获得SVR后HCC的新发率增高, 可能与DAA治疗患者基线HCC危险因素较多有关, 但由于大多数研究缺乏足够的对照组, 此结论仍有待进一步证实; (3)尚无准确的科学证据支持DAA治疗后HCC的复发风险增加, 但成功切除或完全缓解的HCV肝硬化患者需接受DAA治疗, 以防止疾病进一步进展。

3 抗病毒治疗获得SVR后发生HCC的危险因素

抗HCV治疗获得SVR后, HCC的发生风险降低70%以上, 然而, 包括SVR在内的CHC及肝硬化患者HCC发生风险仍有1.1%^[24]。最近的研究表明, 在获得SVR后1、2及3年, HCC发生的风险持续存

在, 累积发生率分别为1.1%、1.9%及2.8%^[35]。男性、高龄、糖尿病、高甲胎蛋白(AFP)水平及高肝脏硬度值已被证实是获得SVR后HCV患者发生HCC的危险因素^[20,36-39]。Ji等^[40]的前瞻性研究还发现, 合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)与HCC发生率增高相关, 特别是接受DAA治疗的患者。Desgasperi等^[41]研究发现, 由PNPLA3、MBOAT7、TM6SF2、GCKR突变基因组成的遗传风险评分增高是HCC发生的危险因素。亦有研究发现IL28B及DEPDC5基因型分别与CHC患者的IFN治疗反应及HCC发展密切相关^[42]。还有研究发现, 肝硬化及非肝硬化患者中肝纤维化4因子指数(fibrosis-4, FIB-4)、谷草转氨酶-血小板指数(APRI)持续升高者发生HCC的风险最高, 饮酒、感染基因3型HCV患者的HCC风险也较高^[24,43-44]。Tamaki等^[45]对3823例获得SVR的患者进行研究发现, FIB-4持续 >3.25 的患者发生HCC的风险较高。日本的一项多中心研究发现, 通过基线体重指数、基线FIB-4、SVR时的白蛋白及甲胎蛋白水平构建的HCC风险预测模型可对获得SVR的患者进行风险分层^[46]。总之, 对于具有发生HCC高风险的患者, 即使HCV得到有效清除, 也需要严密监测HCC的发生。

4 DAA治疗后HCC的发生机制

DAA治疗后早期HCC的发生风险增高这一现象引发了学者对DAA促进HCC发生发展作用的讨论, 其可能的机制包括以下几个方面。(1)慢性HCV感染期间免疫细胞功能障碍: HCV通常会逃避先天性及适应性免疫反应, 表现为自然杀伤(natural killer, NK)细胞分泌IFN- γ 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)减少, 树突状细胞功能受损, HCV特异性CD8⁺ T细胞被抑制, CD4⁺调节性T细胞(Treg细胞)比例增高, 致使肿瘤监视机制受损。(2)DAA调节免疫细胞反应: DAA治疗清除HCV后, NK细胞功能部分恢复, HCC患者中自然杀伤细胞表面凝集素样活化受体(NKG2D)及配体表达降低与HCC复发及早期发生相关。另外, HCV清除后HCV特异性CD8⁺ T细胞迅速增殖, 但是其表面细胞程序性死亡蛋白1(PD-1)显著减少, 表明CD8⁺ T细胞耗竭状态仅部分恢复, 而Treg细胞未受到DAA治疗的影响, 从而导致肿瘤监视机制受损^[47]。(3)细胞因子网络失衡: 有研究发现某些细胞因子[尤其是TNF- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-10、IL-13及肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)等]循环水平改变可能有助于促进肿瘤的发生及发展^[47-48]。(4)DAA在调节血管生成信号中的潜在作用: 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth

factor, VEGF)是一种主要由肿瘤细胞、巨噬细胞及血小板产生的生长因子,在炎症及肿瘤新生血管形成过程中起关键作用。多项研究发现DAA治疗后HCC患者的VEGF及血管紧张素-2水平升高,证实了VEGF在HCC发生中的潜在作用^[49-50]。(5)宿主因素: DAA治疗后机体的干扰素基因表达可能被下

调,在没有适当检查靶点的情况下可促进细胞增殖,进而导致肿瘤发展。Santangelo等^[51]发现外泌体miR-122的缺失或下降也与HCC的发展有关。此外,还有研究指出肥胖、糖尿病、肝硬化及饮酒等宿主因素与HCV治愈后肝酶持续升高有关,也可能促进肿瘤的发生^[52](图1)。

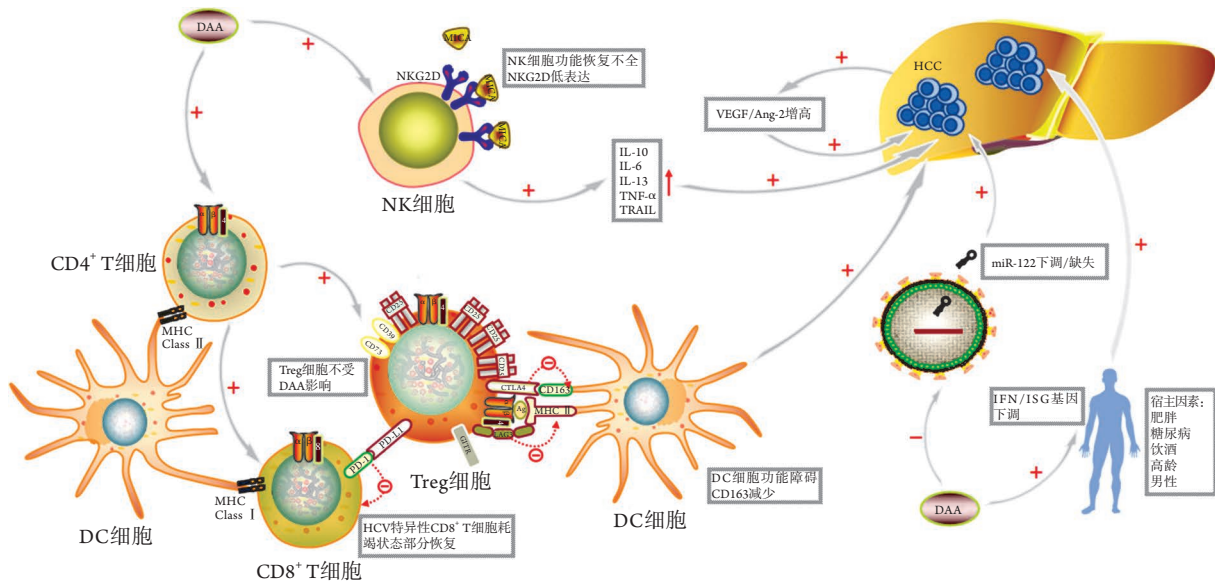


图1 DAA治疗后HCC的发生机制

Fig.1 Mechanism of HCC after DAA treatment

DAA. 直接抗病毒药物; HCC. 肝细胞癌; HCV. 丙型肝炎病毒; NK细胞. 自然杀伤细胞; NKG2D. 自然杀伤细胞表面凝集素样活化受体; TRAIL. 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体; IL-6. 白细胞介素-6; IL-10. 白细胞介素-10; IL-12. 白细胞介素-12; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; VEGF. 血管内皮生长因子; Ang-2. 血管紧张素-2; DC细胞. 树突状细胞; Treg细胞. CD4⁺调节性T细胞

5 HCC对DAA疗效的影响

HCV相关HCC患者的年龄较大,多处于晚期肝纤维化或肝硬化阶段,存在多种肝脏或非肝脏并发症,由于IFN的不良反应大且耐受性差,在广泛使用DAA治疗之前,此类患者往往被排除在抗HCV治疗之外^[53]。自DAA用于HCC患者的抗病毒治疗以来,部分研究报告了显著的SVR率,但仍低于非HCC患者^[53]。因此,HCC对于DAA疗效的影响亦是一个值得探讨的问题。

意大利的一项多中心研究纳入153例HCC患者,其SVR率(95.0%)与非HCC患者(95.1%)相比无明显差异^[54]。一项以美国退伍军人为对象的研究(包括624例HCC患者,其中142例在抗病毒治疗前接受肝移植)表明,SVR率因HCC患者的基因型而异,基因1型HCC患者的SVR率为79.1%,HCC且行肝移植患者的SVR率为96.4%,均高于基因2型及3型的HCC患者^[55]。上述研究样本量小,患者的人口统计学及临床特征有差异,因而结论具有一定局限性。而最近发表的一篇荟萃分析纳入了15个国家的49项研究,包括3341例HCC患者及35 701例非HCC

患者,研究结果如下:(1)HCC患者较非HCC患者的整体SVR率降低4.8%。(2)在接受DAA治疗前行根治性治疗(肝移植、手术切除、局部消融)的HCC患者较接受姑息性治疗(肝动脉栓塞、索拉非尼等)者更易获得高SVR率($P < 0.001$)。(3)接受DAA治疗后,有活性病灶的HCC患者SVR率显著低于无活性病灶者(73.1% vs. 92.6%, $P = 0.002$)。其可能的机制是HCC作为HCV复制的储存库,可导致肝脏结构扭曲,加重肝脏炎症损伤,从而减少DAA药物的递送,或导致HCC耐药菌株的发展,进而影响DAA的疗效(图2)。(4)针对治疗持续时间,与12周相比,接受来迪派韦及索磷布韦治疗24周的基因1型HCC患者有更高的SVR率^[53]。

总体而言,HCC患者的SVR率低于非HCC患者,接受HCC根治性治疗的患者SVR率升高,而活性病灶的存在与DAA治疗后SVR率的降低有关。因此,临床医师需慎重选择抗病毒治疗的时机,以使更多的患者从治疗中获益(表1)。

6 总结与展望

基于对上述研究数据的总结,无论是接受PR

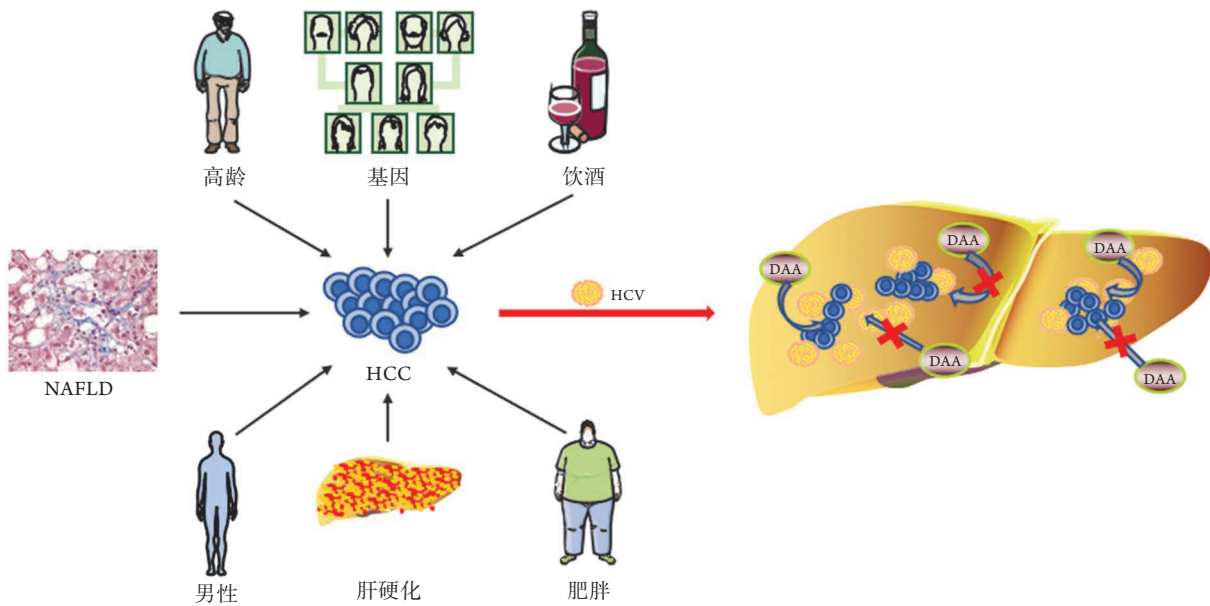


图2 HCC的危险因素及HCC影响DAA疗效的机制

Fig.2 Risk factors of HCC and the mechanism of HCC influencing the efficacy of DAA
DAA. 直接抗病毒药物; HCC. 肝细胞癌; HCV. 丙型肝炎病毒; NAFLD. 非酒精性脂肪性肝病

表1 PR、DAA治疗与HCV患者HCC发生率及复发率的相关文献总结

Tab.1 Literature summary of the relationship between PR or DAA and the incidence or recurrence rate of HCC in HCV patients

| 研究设计 | 作者, 年份 | 治疗方案 | 具体用药 | 样本量 (例) | 平均随访时间 | 肝纤维化及肝硬化患者比例(%) | 应答率(%) | HCC发生率(%) | HCC复发率(%) |
|------|-------------------------------------|--------|------------------|---------|--------|-------------------|--------|-----------|-----------|
| 回顾性 | Nagata等 ^[9] , 2017 | PR | IFN+RBV | 1145 | 6.8年 | 22.6(180/797) | 65.0 | 3.3 | 54.2 |
| | | DAA | ASV+DCV/SOF+LDV等 | 752 | 1.8年 | 32.9(108/328) | 96.1 | 1.4 | 45.1 |
| 回顾性 | Tada等 ^[10] , 2017 | PR | IFN+RBV | 571 | 9年 | 6.5(35/541) | 100.0 | 4.2 | - |
| 回顾性 | Nagaoki等 ^[17] , 2017 | PR | IFN+RBV | 244 | 96个月 | 28.3(69/244) | - | 5.3 | - |
| | | DAA | DCV/ASV | 154 | 23个月 | 54.5(84/154) | - | 4.5 | - |
| 回顾性 | Ioannou等 ^[18] , 2017 | PR | IFN ± RBV | 35 871 | | 21.3 | 33.4 | 7.4 | - |
| | | PR+DAA | IFN+DAA | 4535 | 6.1年 | 48.3 | 60.9 | 3.9 | - |
| | | DAA | DAA | 21 948 | | 58.6 | 90.7 | 2.0 | - |
| 回顾性 | Li等 ^[19] , 2018 | DAA | SOF+SMV ± RBV等 | 5834 | 1.1年 | 19.9 | 96.2 | 0.86 | - |
| | | PR | IFN+RBV | 3534 | 7.5年 | 13.1 | 66.6 | 5.55 | - |
| | | 未治疗 | - | 8468 | | 14.6 | | 5.04 | - |
| 回顾性 | Kanwal等 ^[23] , 2020 | DAA | SOF/SMV/LDV+SOF等 | 18 076 | 2.9年 | 38.4(6938/18 076) | 100.0 | 3.0 | - |
| 回顾性 | Innes等 ^[24] , 2018 | DAA | - | 272 | 2.4年 | 100 | 100.0 | 4.4 | - |
| | | PR | IFN ± RBV | 585 | - | | 100.0 | 5.8 | - |
| 回顾性 | Nahon等 ^[25] , 2018 | DAA | DAA | 336 | 67.5个月 | 100 | 81.5 | 5.9 | - |
| | | PR | IFN-SVR | 495 | - | | 100.0 | 3.1 | - |
| | | PR | IFN-no SVR | 439 | - | | 0 | 12.7 | - |
| 回顾性 | Yang等 ^[28] , 2016 | DAA | DAA | 18 | - | 100 | - | - | 27.8 |
| | | 未治疗 | - | 63 | - | 100 | - | - | 9.5 |
| 回顾性 | Ogawa等 ^[30] , 2021 | DAA | - | 326 | 2.7年 | 77(251/326) | 100.0 | - | 52.5 |
| 回顾性 | Nishibatake等 ^[32] , 2019 | DAA | DCV+ASV/SOF+LDV等 | 147 | 1.8年 | 74 | 92.1 | - | 54.4 |
| | | PR | IFN+RBV | 156 | 7.2年 | 76 | 37.0 | - | 87.2 |
| 前瞻性 | Cardoso等 ^[14] , 2016 | DAA | SOF+LDV | 54 | 12个月 | 100 | 100.0 | 7.4 | - |
| 前瞻性 | Carrat等 ^[20] , 2019 | DAA | - | 7344 | 33.5个月 | 42(2823/6800) | 94.2 | 2.5 | - |
| | | 未治疗 | - | 2551 | 32.3个月 | 10(222/2223) | | 2.9 | - |
| 前瞻性 | Cheung等 ^[21] , 2016 | DAA | - | 406 | 15个月 | 100 | 81.1 | 6.7 | - |

(续 表)

| 研究设计 | 作者, 年份 | 治疗方案 | 具体用药 | 样本量 (例) | 平均随访时间 | 肝纤维化及肝硬化患者比例(%) | 应答率(%) | HCC发生率(%) | HCC复发率(%) |
|------|---|------|--------------|---------|--------|-----------------|--------|-----------|-----------|
| 前瞻性 | Sanduzzi-Zamparelli等 ^[22] , 2021 | DAA | - | 185 | 52.4个月 | 100 | 100.0 | 5.4 | - |
| 前瞻性 | Reig等 ^[27] , 2016 | DAA | - | 58 | 5.7个月 | 94.8(55/58) | 72.4 | - | 27.6 |
| 前瞻性 | Cabibbo等 ^[29] , 2017 | DAA | - | 143 | 9.1个月 | 10.5(15/143) | 96.0 | - | 20.3 |
| 前瞻性 | ANRS group ^[33] , 2016 | DAA | ANRS CO22队列 | 189 | - | 80.4(152/189) | 91.9 | - | 12.7 |
| | | | ANRS CO12队列 | 13 | 58.6个月 | 100 | 100.0 | - | 7.7 |
| | | | ANRS CO23 队列 | 314 | 70.3个月 | 15.6(49/314) | 96.8 | - | 2.2 |

PR. 聚乙二醇干扰素 ± 利巴韦林; DAA. 直接抗病毒药物; HCC. 原发性肝细胞癌; HCV. 丙型肝炎病毒; IFN. 干扰素; RBV. 利巴韦林; ASV. 阿舒瑞韦; SOF.索磷布韦; LDV. 来迪派韦; SMV. 西米普韦; DCV. 达卡他韦; ANRS group. ANRS肝细胞癌合作研究小组; “-” 示无数据

方案还是DAA治疗, 总体上HCV相关HCC的发生率均有所下降, 与传统的PR方案相比, DAA治疗后HCC的发生风险仍偏高, 原因可能与患者的病情重(肝纤维化、肝硬化晚期)、合并基础疾病多有关, 尚有待更多大型、多中心、前瞻性研究进一步证实。另外, 对于具有HCC高危因素的HCV患者, 无论是否获得SVR, 仍需定期进行HCC筛查并接受长期随访, 且HCC活性病灶的存在可能影响DAA的疗效, 从而降低SVR率。

【参考文献】

[1] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(3): 161-176.

[2] Chen GF, Ji D. Difficulties and countermeasures in the treatment of chronic hepatitis C[J]. *J Med Res*, 2020, 49(11): 9-12. [陈国凤, 纪冬. 慢性丙肝治疗的难点和对策[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(11): 9-12.]

[3] Chen J, Hao JC. Research progress on long-chain non-coding RNA in hepatocellular carcinoma[J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(7): 786-790. [陈蛟, 郝景程. 长链非编码RNA在肝癌中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(7): 786-790.]

[4] Ji D, You SL, Xin SJ. Interpretation of the Chinese guideline of prevention and treatment for hepatitis C (2015 updated version) [J]. *Infect Dis Info*, 2016, 29(1): 20-23. [纪冬, 游绍丽, 辛绍杰. 《丙型肝炎防治指南(2015年更新版)》要点解读[J]. *传染病信息*, 2016, 29(1): 20-23.]

[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] Ji D, Chen GF. Approach to cure chronic hepatitis C[J]. *Infect Dis Info*, 2018, 31(3): 199-202, 208. [纪冬, 陈国凤. 慢性丙型肝炎的治愈之路[J]. *传染病信息*, 2018, 31(3): 199-202, 208.]

[7] Ji D, Yang YD, Shao Q, et al. Direct acting antiviral agent for Chinese patients with chronic hepatitis C genotype 1b infection—a real world experience[J]. *Chin J Infect*, 2018, 36(10): 605-610. [纪冬, 杨艳东, 邵清, 等. 直接抗病毒药物治疗中国基因1b型慢性丙型肝炎患者的真实世界经验[J]. *中华传染病杂志*, 2018, 36(10): 605-610.]

[8] Chen GF, Ji D. Research and treatment strategy of HBV and

HCV co-infection[J]. *J Med Res*, 2018, 47(11): 1-3. [陈国凤, 纪冬. HBV和HCV共同感染的研究现状及治疗策略[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(11): 1-3.]

[9] Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, et al. Effect of interferon-based and-free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 933-939.

[10] Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Post-treatment levels of α -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(10): 1021-1031.

[11] 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.

[12] Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(6): 1204-1212.

[13] van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(3): 485-493.

[14] 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.

[15] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of hepatitis C (2019 version)[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(12): 2670-2686. [中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2670-2686.]

[16] Ji D, Li BA, Chen GF. The new demands for HCV related clinical examination for DAA treatment[J]. *Chin J Lab Med*, 2019, 42(3): 155-159. [纪冬, 李伯安, 陈国凤. 直接抗病毒药物治疗对HCV相关分子检测的新需求[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(3): 155-159.]

[17] Nagaoki Y, Imamura M, Aikata H, et al. The risks of hepatocellular carcinoma development after HCV eradication are similar between patients treated with peg-interferon plus ribavirin and direct-acting antiviral therapy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182710.

- [18] Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.030.
- [19] Li DK, Ren YJ, 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*, 2018, 67(6): 2244-2253.
- [20] Carrat F, Fontaine H, Dorival C, *et al*. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2019, 393(10179): 1453-1464.
- [21] 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.
- [22] Sanduzzi-Zamparelli M, Mariño Z, Lens S, *et al*. Liver cancer risk after HCV cure in patients with advanced liver disease without non-characterized nodules[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 874-882.
- [23] Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, *et al*. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents[J]. *Hepatology*, 2020, 71(1): 44-55.
- [24] Innes H, Barclay ST, Hayes PC, *et al*. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: role of the treatment regimen[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 646-654.
- [25] Nahon P, Layese R, Bourcier V, *et al*. Incidence of hepatocellular carcinoma after direct antiviral therapy for HCV in patients with cirrhosis included in surveillance programs[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1436-1450.e6.
- [26] Ma LT, Liu JL, Wang W, *et al*. Direct-acting antivirals and interferon-based therapy on hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis-C patients[J]. *Future Oncol*, 2020, 16(11): 675-686.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Cabibbo G, Petta S, Calvaruso V, *et al*. Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(7): 688-695.
- [30] Ogawa E, Nakamuta M, Furusyo N, *et al*. Long-term assessment of recurrence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C after viral cure by direct-acting antivirals[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(1): 190-199.
- [31] Sapena V, Enea M, Torres F, *et al*. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis[J]. *Gut*, 2022, 71(3): 593-604.
- [32] Nishibatake Kinoshita M, Minami T, Tateishi R, *et al*. Impact of direct-acting antivirals on early recurrence of HCV-related HCC: comparison with interferon-based therapy[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 78-86.
- [33] ANRS Collaborative Study Group on Hepatocellular Carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). 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.
- [34] Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA clinical practice update on interaction between oral direct-acting antivirals for chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma: expert review[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2149-2157.
- [35] Terrault NA, Hassanein TI. Management of the patient with SVR[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1 Suppl): S120-S129.
- [36] Chen SH, Ji D, Hu ZJ, *et al*. Transient elastography combined with alpha fetoprotein as an early-warning model for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin Hepatol*, 2019, 24(1): 20-24. [陈松海, 纪冬, 胡志军, 等. 瞬时弹性成像联合甲胎蛋白对肝细胞癌的早期预警价值[J]. *肝脏*, 2019, 24(1): 20-23.]
- [37] Ji D, Xiong YR, Li B, *et al*. Investigation on risk factors of hepatocellular carcinoma after the eradication of HCV with direct-acting antiviral agents therapy[J]. *Infect Dis Info*, 2019, 32(4): 317-321. [纪冬, 熊艺茹, 李冰, 等. 直接抗病毒药物清除HCV后肝细胞肝癌发生风险因素的调查研究[J]. *传染病信息*, 2019, 32(4): 317-321.]
- [38] Prenner SB, VanWagner LB, Flamm SL, *et al*. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(6): 1173-1181.
- [39] Vánca S, Németh D, Hegyi P, *et al*. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral therapy: systematic review and meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 744512.
- [40] Ji D, Chen GF, Niu XX, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for occurrence of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in chronic hepatitis C patients: a prospective four-years follow-up study[J]. *Metabol Open*, 2021, 10: 100090.
- [41] Degasperis E, Galmozzi E, Pelusi S, *et al*. Hepatic fat-genetic risk score predicts hepatocellular carcinoma in patients with cirrhotic HCV treated with DAAs[J]. *Hepatology*, 2020, 72(6): 1912-1923.
- [42] Ochi H, Miki D, Hayes CN, *et al*. IFNL4/IL-28B haplotype structure and its impact on susceptibility to hepatitis C virus and treatment response in the Japanese population[J]. *J Gen Virol*, 2014, 95(Pt 6): 1297-1306.
- [43] Minami T, Tateishi R, Fujiwara N, *et al*. Impact of obesity and heavy alcohol consumption on hepatocellular carcinoma development after HCV eradication with antivirals[J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(4): 309-319.
- [44] Guardigni V, Toschi A, Badia L, *et al*. Patients with HIV and cirrhosis: the risk for hepatocellular carcinoma after direct-acting antivirals for hepatitis C virus[J]. *AIDS*, 2021, 35(12): 1967-1972.
- [45] Tamaki N, Kurosaki M, Yasui Y, *et al*. Change in fibrosis 4 index as predictor of high risk of incident hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(9): e3349-e3354.
- [46] Tahata Y, Sakamori R, Yamada R, *et al*. Prediction model for hepatocellular carcinoma occurrence in patients with hepatitis C in the era of direct-acting anti-virals[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(10): 1340-1349.
- [47] Dash S, Aydin Y, Widmer KE, *et al*. Hepatocellular carcinoma mechanisms associated with chronic HCV infection and the

- impact of direct-acting antiviral treatment[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2020, 7: 45-76.
- [48] Macek Jílková Z, Seigneurin A, Coppard C, *et al.* Circulating IL-13 is associated with de novo development of HCC in HCV-infected patients responding to direct-acting antivirals[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): E3820.
- [49] Villani R, Facciorusso A, Bellanti F, *et al.* DAAs rapidly reduce inflammation but increase serum VEGF level: a rationale for tumor risk during anti-HCV treatment[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167934.
- [50] Faillaci F, Marzi L, Critelli R, *et al.* Liver angiopoietin-2 is a key predictor of de novo or recurrent hepatocellular cancer after hepatitis C virus direct-acting antivirals[J]. *Hepatology*, 2018, 68(3): 1010-1024.
- [51] Santangelo L, Bordoni V, Montaldo C, *et al.* Hepatitis C virus direct-acting antivirals therapy impacts on extracellular vesicles microRNAs content and on their immunomodulating properties[J]. *Liver Int*, 2018, 38(10): 1741-1750.
- [52] Tacke F, Boeker KHW, Klinker H, *et al.* Baseline risk factors determine lack of biochemical response after SVR in chronic hepatitis C patients treated with DAAs[J]. *Liver Int*, 2020, 40(3): 539-548.
- [53] Ji F, Yeo YH, Wei MT, *et al.* Sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(3): 473-485.
- [54] Persico M, Aglitti A, Aghemo A, *et al.* High efficacy of direct-acting anti-viral agents in hepatitis C virus-infected cirrhotic patients with successfully treated hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(12): 1705-1712.
- [55] Beste LA, Green PK, Berry K, *et al.* Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 32-39.

(责任编辑: 熊晓然)