抗病毒治疗在预防 HBV DNA 阴性的肝细胞癌术后复发中的影响

顾炜 张智勇 吴鸣宇

[摘要] 目的 探讨抗病毒药物治疗对乙肝病毒(HBV)DNA 阴性的肝细胞癌(HCC)患者预防术后复发的影响。方法 80例 HBV DNA 阴性的 HCC 患者随机分为两组。抗病毒组给予手术切除+术后常规预防性经肝动脉化疗栓塞术(TACE)+术前预防性抗病毒治疗,40例;对照组给予手术切除+术后常规预防性TACE治疗,40例。术后随访2年,比较两组患者术后HBV再激活率,观察两组患者术后6个月、1年、2年复发率。结果 术后随访2年,对照组出现HBV再激活29例(72.50%),抗病毒组出现HBV再激活3例(7.50%),两组HBV再激活率比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.43, P<0.05$)。抗病毒组术后6个月、1年、2年复发率均明显低于对照组,差异有统计学意义(χ^2 分别=8.35、11.61, P 均 <0.05)。多因素分析结果显示:给予抗病毒治疗是影响HCC术后复发的保护因素($OR=0.27, P<0.05$)。结论 对于HBV DNA 阴性的HCC患者进行预防性抗病毒治疗,能有效减少HBV再激活,有助于降低术后2年内的肿瘤复发率。

[关键词] 肝细胞癌; 乙肝病毒 DNA; 阴性; 抗病毒; 术后复发率

The influence of antiviral therapy in the prevention of postoperative recurrence of HBV DNA negative HCC

GU Wei, ZHANG Zhiyong, WU Mingyu. Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of antiviral therapy on the prevention of postoperative recurrence in patients with HBV DNA negative hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Totally 80 HCC patients with negative HBV DNA were randomly divided into two groups. The antiviral group was received surgical resection combined with postoperative routine prophylactic transhepatic arterial chemoembolization (TACE) combined with preoperative prophylactic antiviral treatment, 40 cases. The control group was received surgical resection combined with postoperative routine preventive TACE treatment, 40 cases. The HBV reactivation rate was compared between the two groups and the recurrence rate was observed at 6 months, 1 year and 2 years after surgery. **Results** After 2 years of following-up, HBV reactivation occurred in 29 cases (72.50%) in the control group and 3 cases (7.50%) in the antiviral group. The difference in HBV reactivation rate between the two groups was statistically significant ($\chi^2=5.43, P<0.05$). The recurrence rate of antiviral group at 6 months, 1 year and 2 years after operation was significantly lower than that of control group, with statistical significance ($\chi^2=8.35, 11.61, P<0.05$). Multivariate analysis showed that antiviral therapy was a protective factor for postoperative recurrence of liver cancer ($OR=0.27, P<0.05$). **Conclusion** Prophylactic antiviral therapy can effectively reduce HBV reactivation in HCC patients with negative HBV DNA, and help reduce the recurrence rate of tumor within 2 years after surgery.

[Key words] hepatocellular carcinoma; HBV DNA; negative; antiviral therapy; neoplasm recurrence rate

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.006.008

基金项目:无锡市卫生健康委2022年度科研面上项目(M202254)

作者单位:214023 江苏无锡,南京医科大学附属无锡市人民医院肝胆外科,南京医科大学无锡医学中心(顾炜、吴鸣宇),健康管理中心(张智勇)

通讯作者:张智勇, Email:41992366@qq.com

据不完全统计,我国约85%的肝癌为乙肝相关性肝癌^[1],因此抗病毒治疗在肝癌的综合治疗中起着举足轻重的作用。相关指南推荐,当乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA ≥ 500 IU/ml 或 HBV DNA 能检出者,应在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)治疗[包括手术、经肝动脉化疗栓塞术(trans-

catheter arterial chemoembolization, TACE)、射频消融和放疗等]的同时,给予核苷酸类抗病毒药物治疗^[2]。但对于HBV DNA阴性的HCC患者,术前是否需要立即给予核苷酸类抗病毒治疗,仍存在较大争议。为此,本次研究旨在探讨抗病毒治疗在对预防HBV DNA阴性的HCC患者术后复发中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2017年1月至2021年12月南京医科大学附属无锡人民医院收治的乙肝相关性肝癌患者80例,术后病理确诊为HCC,术后1个月常规接受预防性TACE治疗。入组标准为:①乙肝表面抗原阳性;②均接受同一手术组肝癌根治性切除手术;③术前测定HBV DNA阴性;④术前肝功能Child-Pugh评分分级A、B级;⑤门静

脉未侵犯或有侵犯但主干未完全阻塞。排除标准为:①凝血功能严重异常,且药物治疗无法纠正;②合并门静脉癌栓且主干完全阻塞;③合并感染;④合并肿瘤远处转移。其中男性39例、女性41例;年龄35~71岁;合并肝硬化68例,占85.00%;甲胎蛋白(alpha-feto protein, AFP)升高 ≥ 200 ng/mL者58例,占72.50%;单发肿瘤72例、多发肿瘤8例;肿瘤位于左叶28例、右叶52例;肿瘤直径 < 5 cm 32例、 ≥ 5 cm 48例;包膜完整60例、不完整20例;合并门静脉癌栓17例。本次研究得到本院医学伦理委员会的批准。80例患者按是否给予抗病毒治疗分为两组,两组患者基线指标见表1。两组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组患者基线指标比较/例

组别	性别 (男/女)	合并肝 硬化	AFP		瘤体位置		肿瘤个数		瘤体大小		肿瘤包膜		合并门 静脉癌栓
			< 200 ng/mL	≥ 200 ng/mL	左叶	右叶	单发	多发	< 5 cm	≥ 5 cm	完整	不完整	
抗病毒组	19/21	33	10	30	15	25	37	3	17	23	31	9	9
对照组	20/20	35	12	28	16	24	35	5	15	25	29	11	8

1.2 方法 抗病毒组给予手术切除+术后常规预防性TACE+抗病毒治疗;对照组给予手术切除+术后常规预防性TACE治疗。

1.2.1 肝癌根治性切除术 所有患者均行肝癌根治性切除术:采取第一肝门阻断,对于肿瘤位于左肝的患者尽可能行规则性肝切除,对于肿瘤位于右肝的患者,一般行不规则性肝局部切除,所有患者均完整切除肉眼所见肿瘤,且切缘距瘤体边缘超过2 cm。合并门静脉癌栓者术中同时行门静脉癌栓取栓术。

1.2.2 预防性TACE治疗 术后1个月常规应用Seldinger技术将导管高选择性插入肝固有动脉,应用FOLFOX方案,灌注超液化碘油5~10 mL、氟尿嘧啶500~1 000 mg、亚叶酸钙100~200 mg、奥沙利铂100~200 mg^[3]。如果有复发,间隔2个月后重复应用,最多不超过4次。

1.2.3 抗病毒治疗 术前3天起,抗病毒组患者给予恩替卡韦分散片(由江苏正大天晴制药厂生产)0.5 mg口服,每日一次,连续服用2年。所有患者均知晓其不良反应及可能出现的副作用。

1.3 观察指标 通过电话问卷调查和社区门诊复查等方式,对两组患者进行为期2年的追踪随访,随访期间无病例丢失。患者术后1年内每3个月、1年以上每6个月复查彩超(或CT、MRI)、肝功能、血

AFP、全胸片等检查,如出现以下情况之一,则判定为肿瘤术后复发:①血AFP定量进行性升高;②彩超、CT、MRI检查显示肝脏出现新发病灶;③影像学检查发现肿瘤远处转移病灶。

在患者术前以及术后1、3、6、12、24个月分别检测血清HBV DNA。HBV再激活标准:手术后HBV DNA比术前升高10倍以上或其绝对值达到 1×10^9 copies/mL,或者一度转阴后又转为阳性,伴或不伴有谷丙转氨酶升高^[4]。同一患者HBV再激活次数不重复计算。HBV DNA检测值低于 1×10^3 copies/mL,则视为HBV DNA阴性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件进行分析。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法,多因素分析采用逐步logistic回归法。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后6个月、1年、2年复发率比较见表2

表2 两组患者复发率的比较/例(%)

组别	n	术后6个月	术后1年	术后2年
抗病毒组	40	0*	4(10.00)*	9(22.50)*
对照组	40	8(20.00)	15(37.50)	24(60.00)

注:*,与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,抗病毒组术后6个月、1年、2年复

发生率均明显低于对照组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=8.35、11.61, P 均 <0.05)。

2.2 HBV再激活率比较 所有患者术后随访2年,对照组出现HBV再激活29例,HBV再激活率72.50%;抗病毒组出现HBV再激活3例,HBV再激活率7.50%。两组患者HBV再激活率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.15, P<0.05$)。

2.3 影响HCC术后早期复发的单因素分析见表3

表3 影响HCC术后早期复发的单因素分析结果/例(%)

指标	2年复发	2年未复发
性别		
男	15(45.45)	24(51.06)
女	18(54.55)	23(48.94)
年龄		
≤ 60 岁	20(60.61)	36(76.60)
> 60 岁	13(39.39)	11(23.40)
AFP		
≥ 200 ng/mL	19(57.58)	39(82.98)
< 200 ng/mL	14(42.42)	8(17.02)
原发肿瘤大小		
≥ 5.0 cm	22(66.67)	26(55.32)
< 5.0 cm	11(33.33)	21(44.68)
瘤体个数		
单发	28(84.85)	44(93.62)
多发 ≥ 2 个	5(15.15)	3(6.38)
原发肿瘤病理分级		
高分化	3(9.09)	15(31.91)

续表3 影响HCC术后早期复发的单因素分析结果/例(%)

指标	2年复发	2年未复发
中分化	7(21.21)	18(38.30)
低分化	23(69.70)	14(29.79)
包膜是否完整		
完整	14(42.42)	46(97.87)
不完整	19(57.58)	1(2.13)
合并门静脉癌栓		
是	15(45.45)	2(4.26)
否	18(54.55)	45(95.74)
Child-Pugh评分分级		
A级	24(72.73)	33(70.21)
B级	9(27.27)	14(29.79)
合并肝硬化		
是	30(90.91)	38(80.85)
否	3(9.09)	9(19.15)
抗病毒治疗		
是	10(30.30)	30(63.83)
否	23(69.70)	17(36.17)

由表3可见,不同的原发肿瘤大小、原发肿瘤的病理分级、是否合并肝硬化、肿瘤包膜是否完整、是否合并门静脉癌栓、是否给予抗病毒治疗患者2年肿瘤复发率比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=4.22、5.16、6.72、7.29、5.74、4.23, P 均 <0.05),而不同性别、年龄、AFP值、瘤体个数、术前Child-Pugh评分分级等患者2年肿瘤复发率比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.01、0.03、0.95、0.36、0.16, P 均 >0.05)。

2.4 影响HCC术后早期复发的多因素分析见表4

表4 影响HCC术后早期复发的多因素分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
肿瘤直径 ≥ 5.0 cm	1.16	0.35	10.17	<0.05	2.65	1.28 ~ 4.49
肿瘤分化程度低	1.52	0.36	13.61	<0.05	4.52	2.15 ~ 7.29
合并肝硬化	0.99	0.37	9.91	<0.05	2.13	1.37 ~ 3.43
肿瘤包膜不完整	1.36	0.33	11.71	<0.05	3.34	1.66 ~ 5.76
合并门静脉癌栓	1.22	0.36	11.30	<0.05	3.74	2.07 ~ 6.34
给予抗病毒治疗	-1.22	0.32	12.54	<0.05	0.27	0.16 ~ 0.51

由表4可见,肿瘤直径 ≥ 5.0 cm、分化程度低、合并肝硬化、肿瘤包膜不完整、合并门静脉癌栓均是影响HCC术后早期复发的危险因素,给予抗病毒治疗为保护因素。

3 讨论

目前外科手术仍是肝癌最有效的治疗手段,但术后高复发率影响了其治疗效果。TACE治疗因其具有微创性和可重复性等优点,近年来被临床上广

泛应用于肝癌术后复发的预防,但有研究表明,无论术前HBV DNA是阴性还是阳性,手术干预(包括外科手术, TACE)均可导致乙肝病毒术后发生再活化现象^[1]。本研究结果显示,未行抗病毒治疗的HBV DNA阴性的HCC患者经过手术和TACE治疗后HBV再激活率为72.50%,明显高于抗病毒治疗组的7.50%。由于术后大量病毒再活化,机体解除免疫抑制,细胞免疫功能被激活,清除大量再活化

的乙肝病毒,在此过程中,大量肝细胞被破坏,患者可能出现肝功能衰竭、门脉高压症、肝性脑病等严重并发症,并最终导致HCC术后复发率升高。而抗病毒药物恰恰能够通过抑制乙肝病毒复制,达到减轻肝脏炎症,防止病毒再活化^[5]的目的。通过抑制“炎症-肿瘤”通路,将肝细胞损伤的发生率降低到最低限度,减少并发症的发生,降低术后复发率^[6]。本次研究结果显示,抗病毒组术后6个月、1年、2年复发率均明显低于对照组,提示对于HBV DNA阴性的HCC患者,通过抗病毒治疗,能够减少术后HBV再激活,有效抑制肿瘤在术后年内的复发转移。其作用机理可能为:①降低HBVDNA水平,防止病毒再激活,减轻肝脏炎症,抑制“炎症-肿瘤”通路^[7];②减少HBV基因和癌基因及抑癌基因整合,降低癌基因的过度表达及抑癌基因的失活,抑制肿瘤进展^[8];③有效发挥残肝组织的代偿功能,延缓肝硬化的进展,降低肝功能衰竭、门脉高压症、肝性脑病等并发症的发生率^[9]。

本研究中多因素分析结果表明,更大的原发肿瘤、更低的原发肿瘤病理分级、合并肝硬化、肿瘤包膜不完整、合并门静脉癌栓等因素是HCC术后早期复发的危险因素,给予抗病毒治疗为保护因素。根据肝癌术后早期复发的发病机制是否给予预防性抗病毒治疗,无疑对早期复发的预防有着举足轻重的作用。

目前,核苷酸类药物是国内最常用的抗病毒药物,常见的有替比夫定、拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦。其中替比夫定和拉米夫定的耐药率较高,后者5年耐药率达65%^[10],阿德福韦抗病毒效果较差,乙肝病毒转阴率较低,而且有肾脏毒性,临床上应用较少^[11]。而恩替卡韦属于速效低耐药药物,其疗效显著,可以快速清除乙肝病毒,促进乙肝e抗原转阴,减轻肝脏炎症,目前被欧美肝病协会推荐为一线抗病毒用药。因HCC患者要经受手术(包括外科手术,TACE等)一系列创伤打击,易使大量病毒发生再活化,并造成肝功能损伤,因此宜选用速效低耐药,以便达到更快更高效的抑制病毒复制的目的,同时不易产生病毒变异。有研究数据表明病毒变异可导致肝功能损害,直接导致HCC术后复发率明显升高,另外对治疗应答效果差的患者术后复发率亦明显高于完全应答者^[12]。因此对于HBV相关的HCC患者,推荐选用恩替卡韦,以达到速效、低耐药性的目的。

总之,对于HBV DNA阴性的HCC患者给予预防性核苷酸类抗病毒药物治疗有助于降低术后2年内的肿瘤复发率。但是需要指出的是,术后2年内的早期复发常为原发灶在肝内播散潜伏的病灶,而2年以上的晚期复发多为多中心的新发病灶。本研究样本量较小,随访周期较短,长期疗效有待于进一步大样本长期随访加以验证。

参考文献

- 1 孙晨,王希海,孙巍,等.乙肝治疗对肝癌预后的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(6):1526-1529.
- 2 国际肝胆胰协会中国分会,中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会,等.乙肝病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023版)[S].中华消化外科杂志,2023,22(1):29-41.
- 3 Lei T, Tan F, Hou Z, et al.Hepatitis B virus reactivation in gastrointestinal stromal tumor patients treated with imatinib[J].Front Oncol, 2021,10:596500.
- 4 王骁,周锡建,顾培.精确放疗治疗原发性肝癌后HBV再激活的影响因素研究[J].肝脏,2020,25(7):702-704,713.
- 5 张世同,金建军,白艳丽,等.TACE术后接受恩替卡韦治疗血清HBV DNA阴性的中晚期原发性肝癌患者生存率研究[J].实用肝脏病杂志,2018,21(1):100-103.
- 6 陈维,魏涛,杨岚,等.沉默lncRNA PROX1-AS1通过NLRP3/Caspase-1炎症通路抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭及诱导细胞凋亡的实验研究[J].中国现代普通外科进展,2022,25(1):12-17.
- 7 王艳巧,陈传杰,张光文.乙型肝炎相关性肝癌患者肝切除术后肿瘤复发的相关因素调查[J].肝脏,2020,25(8):885-888.
- 8 骆乐,薛华,罗兰云,等.抗病毒治疗对乙型肝炎相关性肝癌术后肝内复发患者生存状况的影响[J].中国现代医学杂志,2018,28(10):89-93.
- 9 赵素贤,常楚笛,南月敏.精准免疫分期指导慢性HBV感染者尽早启动抗病毒治疗[J].中华肝脏病杂志,2023,31(3):228-232.
- 10 高万芹,张勤,朱琳,等.慢性乙型肝炎患者HBV基因型分析及对6种核苷类药物的耐药性[J].检验医学,2019,34(11):994-997.
- 11 冯剑春,王华雨,谢群,等.阿德福韦酯致范可尼综合征并发低血磷性骨软化症的肾毒性研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(4):432-435.
- 12 Lin WL, Hung JH, Huang W.Association of the hepatitis B virus large surface protein with viral infectivity and endoplasmic reticulum stress-mediated liver carcinogenesis[J].Cells,2020,9(9):2052.

(收稿日期 2024-01-24)

(本文编辑 葛芳君)