

淋巴瘤免疫化疗 HBV 再激活预防和治疗 中国专家共识

中国临床肿瘤学会 中华医学会血液学分会 中国医师协会肿瘤医师考核委员会

【关键词】 淋巴瘤； 免疫化疗； 乙型肝炎病毒； 激活

中图分类号:R733 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2013)10-0935-08

1 引言

淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤,全球常见。在我国淋巴瘤年发病率约为 6.68/10 万人^[1],即每年大约有 10 万新发患者,且呈不断上升趋势。

近年来,对于淋巴瘤的诊治进展显著,规范化综合治疗理念已为大家熟知。随着临床研究和治疗的进步,治愈淋巴瘤业已成为可能,特别是 B 细胞非霍奇金淋巴瘤采用免疫化疗效果突出,但是在治疗过程中往往存在多种并发症。已知淋巴瘤的免疫化疗可以激活乙型肝炎病毒(HBV),严重影响患者的治疗、生活质量和长期生存,甚至引起肝衰竭而导致死亡。我国同时是 HBV 感染高发流行区和淋巴瘤高发国家,淋巴瘤患者的 HBV 表面抗原(HBsAg)携带率(23.5%)远远高于普通人群(7.18%)^[2-3]。长期以来,如何合理、安全和有效地治疗合并 HBV 感染的淋巴瘤患者已成为困扰临床医师的难题。为了引起广大临床医师的关注和重视,提高认识,加强系统防治,中国临床肿瘤学会、中华医学会血液学分会和中国医师协会肿瘤医师考核委员会精诚合作,共同组织相关的多学科专家认真研讨,制定了本共识,以供临床参考。

2 流行病学

2.1 乙型肝炎病毒感染的流行病学 HBV 感染呈世界流行性,一直是严重的社会公共卫生问题。据世界卫生组织(WHO)报道,全球约有 20 亿人曾感染过 HBV,其中 3.5 亿人为慢性 HBV 感染者^[4]。我国是 HBV 感染的高发国家,2006 年一项针对中国大陆人群流行病学调查显示,普通人群成人 HBsAg 阳性率高达 7.18%,而 15 岁以下儿童为 2%,5 岁以下儿童

为 0.96%,因此,我国现有慢性 HBV 感染患者约为 9300 万人,慢性乙型肝炎患者约为 2000 万^[5]。

2.2 淋巴瘤的流行病学 淋巴瘤是淋巴结和/或结外淋巴组织的恶性肿瘤,通常分为霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)两大类。在我国,HL 占淋巴瘤的比例接近 10%,按照病理类型又分为结节性富含淋巴细胞型和经典型,后者包括淋巴细胞为主型、结节硬化型、混合细胞型和淋巴细胞消减型;而 NHL 约占淋巴瘤的 90%,这一比例明显地高于欧美国家。NHL 根据自然病程可归纳为高度侵袭性、侵袭性和惰性淋巴瘤 3 种类型;根据不同的淋巴细胞起源,分为 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤等。淋巴瘤属于全球性疾病,在欧美国家,发病率位居全部恶性肿瘤的第 7 位;其中 2012 年美国罹患淋巴瘤达到 79 190 人^[6],据此估算淋巴瘤年发病率约 25.3/10 万。在我国,2012 年全国流行病学调查显示,淋巴瘤的发病率为 6.68/10 万,居常见恶性肿瘤的第 8 位^[2];然而,我国城市地区的淋巴瘤发病率上升趋势较为明显,可能与城市地区人口密集、不良生活习惯及环境污染等有关。淋巴瘤的治疗方法主要包括免疫治疗、化疗、放疗和造血干细胞移植等,其中,免疫化疗以其出众的治疗效果和良好的耐受性被视为最佳的一线标准治疗方案。

2.3 淋巴瘤合并 HBV 的感染情况 HBV 感染与 B 细胞性 NHL 的发生存在着一定的因果关系,可能是 B 细胞性 NHL 发生、发展的促进因素或致病因素。研究显示,HBV 感染者中发生 NHL 的概率要比普通人高 2~3 倍^[7],而 NHL 患者的 HBV 感染率也明显高于普通人群。例如:在意大利,普通人群 HBsAg 阳性率仅为 2.8%,而 B 细胞 NHL 患者为 8.5%^[8];在日本,普通人群 HBsAg 阳性率仅为 1.2%,而

NHL 患者为 7.3%^[9];在韩国,NHL 患者的 HBV 感染率为 14.0%^[10];在我国,普通人群 HBsAg 阳性率为 7.18%,而 NHL 患者高达 23.5%^[2-3]。

HBV 感染与淋巴瘤的预后也有着密切关系。合并 HBV 感染的 NHL 患者发展至Ⅲ~Ⅳ期的比例明显增多,同时 HBV 持续复制能够降低淋巴瘤患者免疫化疗的疗效^[11];而针对淋巴瘤的免疫化疗可进一步激活 HBV 复制,使得上述过程进入恶性循环^[12]。已有研究表明 NHL 患者化疗后 HBV 再激活率为 20%~70%^[13-14],特别是使用了 CD20 单克隆抗体——利妥昔单抗(Rituximab)的患者;利妥昔单抗可消耗 B 细胞,抑制 B 细胞功能,单用或者联合利妥昔单抗治疗后患者 HBV 再激活的发生率明显上升,可高达 70%,所造成的病死率为 13%^[15-17]。因此,在利妥昔单抗的药物说明书中已经特别补充了有关警示。从 2010 年版起,《NCCN 非霍奇金淋巴瘤临床实践指南》就专门增加了“利妥昔单抗应用 HBV 病毒再激活预防及治疗”章节,建议对于 HBsAg 阳性和抗-HBc 阳性的患者,接受利妥昔单抗和化疗时应预防性使用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗,以降低因 HBV 再激活所引发的死亡、延长生存期而获得临床治愈^[18]。

总之,HBV 感染与淋巴瘤尤其是 NHL 密切相关,对于合并 HBV 感染的 NHL 患者,治疗前必须充分了解 HBV 存在状态,并酌情给予积极的抗病毒预防和治疗,这对于保障 NHL 免疫化疗的顺利实施、提高疗效和改善预后有着十分重要的意义。

3 HBV 再激活的定义、机制和危险因素

3.1 HBV 再激活的定义 目前,对于 HBV 再激活的标准尚不统一,主要是针对以下 4 种人群^[19]:(1) HBsAg 携带者,即 HBeAg 阴性,HBV DNA 不可测;(2) 隐匿性乙型肝炎,即乙型肝炎血清免疫标志物阴性,血清或肝组织 HBV DNA 阳性;(3) 血清 HBsAg 阴性,但抗 HBc 阳性者;(4) 慢性 HBV 携带者,即处于免疫耐受期,HBV DNA 复制活跃,而丙氨酸氨基转移酶(ALT)一直正常、肝脏组织没有炎症反应的 HBV 感染者。

本共识专家组建议,在上述人群中,如果出现以下情况之一,即可定义为 HBV 再激活^[20]:(1) 在免疫化疗或免疫抑制剂治疗期间或之后,血清 HBV DNA 由不可测转为可测;(2) HBV DNA 载量比基线水平升高 10 倍以上,如从 10^3 拷贝/ml 升至 10^4 拷贝/ml;(3) 以 ALT 升高为主要表现的肝脏炎症损伤

加重,例如 ALT 由正常变为异常,并可排除原发病、药物性肝损伤等其他原因导致的肝功能损害。

需要特别指出的是,在某些情况下虽然患者的 HBsAg 阴性或 HBV DNA 不可测,但是由于肝细胞核中长期存在 HBV 复制模板——乙肝病毒闭合、共价和环状 DNA(HBV cccDNA),不易被清除,往往成为 HBV 再激活的主要根源。

对于免疫化疗前有 ALT 异常、肝脏组织炎症反应明显或进展期肝病的患者,当诊断为活动性慢性乙型肝炎,应积极抗乙肝病毒治疗,不纳入 HBV 再激活的范畴。

3.2 HBV 再激活的发生机制 淋巴瘤患者接受免疫化疗导致 HBV 再激活的机制尚不完全清楚。“再激活”意味着 HBV 从“潜伏感染”状态进入活跃复制状态;也可以理解为 HBV 从低水平复制变为高水平复制。显而易见,再激活的原因是使用免疫抑制剂和化疗药物之后,机体对 HBV 的免疫控制被破坏,作为 HBV 复制模板的肝细胞核内 HBV cccDNA 重新开始转录,产生病毒颗粒并释放入血。

通过研究已发现 HBV 再激活可分为两个时相^[21],第一时相是正在大量应用免疫抑制剂和化疗药物或之后不久,体内的免疫系统处于抑制状态,特别是 T 细胞功能被抑制,此时 HBV 的复制被激活及受感染的肝细胞增多,主要表现为血清中可以检测出 HBV DNA 及其拷贝量增加、HBeAg 复阳;在此阶段,患者的 ALT 水平是正常的或仅轻度异常。第二时相是在停止使用免疫抑制剂和化疗药物之后,自身免疫功能恢复,机体的免疫细胞识别并攻击 HBV 感染肝细胞,导致肝细胞坏死和炎症反应。第二时相临床上可以出现 3 种情况:(1) 类似于急性肝炎的表现,HBV 再度被抑制,肝脏组织很快得到修复;(2) 表现为慢性乙型肝炎;(3) 发展为肝衰竭。第 3 种情况属于严重肝病,是淋巴瘤免疫化疗后预后不良和死亡率增加的重要原因(图 1)。

3.3 HBV 再激活的危险因素

3.3.1 病毒和血清学情况 免疫化疗前 HBV DNA 水平是 HBV 再激活非常重要的因素,病毒载量越高,发生再激活的风险越大。另外,患者乙型肝炎血清免疫学指标的情况不同,接受相同免疫化疗后 HBV 再激活的危险性也不同。一项接受全身传统化疗的研究^[22]表明:HBsAg 携带者危险性最高,HBV 再激活的发生率约为 24%~53%;而 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性和(或)抗-HBs 阳性患者化疗后

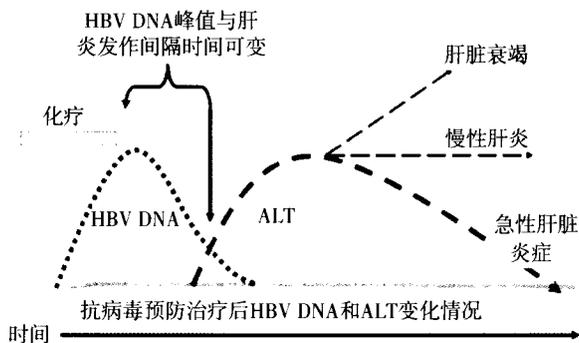


图 1 HBV 再激活的时相及机制

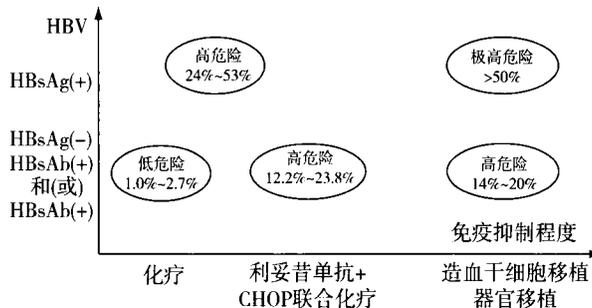


图 2 HBV 再激活的危险分级^[22]

再激活率只有 1% ~ 2.7% (图 2)。

3.3.2 免疫抑制程度 大多数免疫抑制剂和化疗药物都有促使 HBV 再激活的可能。在传统的细胞毒性化疗药物中,环磷酰胺、长春新碱和蒽环类药物联合化疗容易导致已有 HBV 感染的淋巴瘤患者体内的 HBV 再激活^[23-24]。糖皮质激素可以明显增加 HBV 再激活的风险,研究表明含糖皮质激素化疗组的 HBV 再激活率为 73%,明显高于不含糖皮质激素化疗组(38%)^[25]。另外,抗 CD20 单克隆抗体(如利妥昔单抗)已广泛用于治疗 B 细胞 NHL 和免疫系统疾病,无论是单药应用还是联合使用,均可引起强烈的免疫抑制并导致 HBV 再激活。Meta 分析显示,淋巴瘤患者使用利妥昔单抗组与未使用组相比,其 HBV 再激活发生率要高出 3.65 倍^[26]。对于 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性者,利妥昔单抗联合糖皮质激素的方案可使其 HBV 再激活发生率由 1% ~ 2.7% 显著升高至 12.2% ~ 23.8%^[22]。

3.3.3 造血干细胞移植 研究表明,HBV 再激活的危险性在进行造血干细胞移植或器官移植的淋巴瘤患者中最高^[22]。

总之,在临床上应该高度重视淋巴瘤免疫化疗后 HBV 再激活及其主要危险因素,包括化疗前高 HBV DNA 水平、HBsAg 或抗-HBc 阳性、使用糖皮质激素、单克隆抗体(如利妥昔单抗)及开展造血干细胞移植等。

4 实验室和临床监测

对于所有计划进行免疫化疗的淋巴瘤患者,必须检查乙型肝炎病毒标志物,包括乙肝血清免疫学标志物(俗称乙肝五项或“两对半”)和 HBV DNA。

4.1 乙肝血清免疫学标志物检测 乙肝血清免疫学标志物包括:HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc 五项(表 1)。

表 1 乙肝血清免疫学标志物检测内容和临床意义

检测项目	名称	临床意义
HBsAg	乙肝病毒表面抗原	阳性提示被 HBV 感染过或现正在感染者
抗-HBs	乙肝病毒表面抗体	为保护性抗体,其阳性表示对 HBV 有免疫力,见于乙型肝炎康复及接种乙型肝炎疫苗者
HBeAg	乙肝病毒 e 抗原	阳性提示有传染性,往往是乙型肝炎早期或活动期的表现
抗-HBe	乙肝病毒 e 抗体	阳性提示乙肝病毒复制停止或缓慢
抗-HBc	乙肝病毒核心抗体	感染过 HBV 者,无论病毒是否被清除,此抗体多为阳性

4.2 HBV DNA 检测 HBV DNA 定量检测可以反映 HBV 复制水平,主要用于判断病毒存在状态和评估抗病毒疗效。HBV DNA 定量检测方法,提倡使用实时荧光定量 PCR 法等先进方法,同时,不同的检测试剂其 HBV DNA 的可检测下限不尽相同(表 2),因此,检测试剂也应尽可能使用高敏感度的。建议在同一地区或相同医疗机构,采用敏感度和检测线性范围一致的检测试剂盒,且不宜对同一患者采用不同来源的试剂盒,以保证检测结果的一致性。

HBV DNA 的检测值可以用 IU/ml 或拷贝/ml 表示,1 IU/ml 相当于 5.6 拷贝/ml^[19]。

表 2 HBV DNA 不同检测试剂种类和敏感度

试剂种类	检测下限
罗氏试剂	12 IU/ml
雅培试剂	10 ~ 15 IU/ml
国产试剂	500 拷贝/ml

5 HBV 再激活的预防和治疗

5.1 预防性抗病毒治疗的选择 计划进行免疫化

疗的淋巴瘤患者,应根据乙肝血清免疫学标志物检查和 HBV DNA 检测情况,决定预防性抗病毒治疗的方式。

5.1.1 HBsAg 阳性患者 HBsAg 阳性的淋巴瘤患者进行免疫化疗后,具有 HBV 再激活高风险,建议在进行免疫化疗前、中、后均应对乙型肝炎血清免疫学标志物、HBV DNA 载量和肝脏生化项目进行常规监测,且无论其 HBV DNA 是否可以检测到,都需要进行预防性抗病毒治疗。

5.1.2 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性患者 此类淋巴瘤患者在接受含糖皮质激素和利妥昔单抗的化疗方案时,仍有较高 HBV 再激活的风险,需要进行预防性抗病毒治疗。

5.1.3 HBsAg 阴性、抗-HBc 阴性患者 此类淋巴瘤患者在进行免疫化疗后发生 HBV 再激活的风险较低,故不常规进行预防性抗病毒治疗。

5.2 预防性抗病毒治疗用药、停药时机和监测 目前,对于需要预防性抗病毒治疗的淋巴瘤免疫化疗患者,抗病毒药物开始使用的时机和疗程尚不统一。但是,已有多项研究表明,应当至少于化疗前 1 周开始使用抗病毒药物^[27-28]。抗病毒治疗的疗程与免疫抑制强度、抗病毒药物的耐药基因屏障、多种宿主因素和病毒因素等有关。化疗前高病毒载量、HBeAg 阳性以及化疗后巩固抗病毒治疗时间过短都是化疗后延迟性 HBV 再激活发生的危险因素。因此,免疫化疗结束后,应根据患者的具体情况、乙肝血清免疫学标志物检查和 HBV DNA 水平决定终止抗病毒药物治疗的时间。(1) 对于基线 HBV DNA 水平 $< 10^4$ 拷贝/ml (2000IU/ml) 的患者,如果病情平稳,应持续抗病毒治疗至免疫化疗结束后 6 个月以上;(2) 对于基线 HBV DNA $> 10^4$ 拷贝/ml (2000IU/ml) 的患者,其抗病毒药物使用的终止时间应当与肝病或传染病专科医师共同商讨制定,或参照中国《慢性乙型肝炎防治指南(2010 版)》中免疫功能正常的慢性乙型肝炎患者的治疗终点^[19]。在免疫化疗进行期间,应每个月行 HBV DNA 定量检测;免疫化疗结束后,应继续密切随访,每 3 个月行 HBV DNA 定量检测。

5.3 药物选择 目前用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物主要有两大类: α -干扰素和核苷(酸)类似物,其中,长期、大剂量使用 α -干扰素,病毒应答率低,适应证范围较窄,费用较高,不良反应多且较严重,尤其骨髓抑制比较明显,故不适用于淋巴瘤合

并 HBV 感染者 HBV 再激活的预防和治疗。核苷(酸)类似物包括拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦和替诺福韦。最新版的国内、外诊疗指南都积极推荐恩替卡韦和替诺福韦作为慢性乙型肝炎治疗的一线抗病毒药物,但是替诺福韦目前在我国所获得批准的适应证为艾滋病。

拉米夫定(Lamivudine, LAM)是首个被批准用于治疗 CHB 的核苷(酸)类似物,可以控制免疫抑制期 HBV 再激活的发生,且免疫化疗前预防抗病毒治疗要优于延迟治疗^[29]。荟萃分析证实拉米夫定预防治疗可有效降低 HBV 再激活、肝炎复发、肝病相关死亡率(相对危险度降低 80% ~ 96%)^[30];但是 2013 年版《NCCN 非霍奇金淋巴瘤诊疗临床实践指南》中已经明确提出要避免选用拉米夫定来预防淋巴瘤免疫化疗后的 HBV 再激活^[18]。主要原因是由于拉米夫定长期治疗的耐药性(1 年的累积耐药发生率为 16% ~ 24%, 5 年耐药发生率高达 70%),以及继而导致的病毒学突变、肝炎发作甚至肝病失代偿^[31],可能会导致免疫化疗终止,从而影响淋巴瘤的预后,因此,各国的慢性乙型肝炎处理指南已不再推荐拉米夫定为一线抗病毒药物^[32-34]。对于已经使用拉米夫定且出现耐药的情况,应请肝病或传染病专科医师会诊,参考《核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理》共同处理^[35]。

恩替卡韦(Entecavir, ETV)是具有强效抑制 HBV 复制和高耐药基因屏障的新一代核苷(酸)类似物,用于慢性乙型肝炎患者的 1 年病毒完全应答率为 67% ~ 90%, 6 年耐药率仅为 1.2%,已作为各国指南慢性乙型肝炎初始治疗推荐的一线用药^[19,32-34]。一项非随机、回顾性研究比较了恩替卡韦或拉米夫定预防治疗在预防 HBV 再激活的疗效,结果显示在 HBsAg 阳性淋巴瘤患者中,恩替卡韦组 HBV 再激活的发生率低于拉米夫定(11.8% vs. 20.2%)^[36],但要注意不同时期检测技术的差异对结果造成的影响。即使发生了 HBV 再激活情况,研究提示恩替卡韦的疗效也优于拉米夫定^[37]。针对接受含利妥昔单抗免疫化疗的 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性的 B 细胞 NHL 患者曾开展一项随机、对照、前瞻性研究^[38], 80 例受试者被随机分配接受恩替卡韦预防治疗或延迟治疗,结果显示恩替卡韦预防治疗组 HBV 再激活发生率显著低于延迟治疗组(2.4% vs. 17.9%, $P = 0.027$)。新近, 2013 年美国临床肿瘤学会(ASCO)大会上我国学者报告了一项前瞻性研究^[39], 121 例接受 R-CHOP 方案

治疗的 HBsAg 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 初诊患者, 均为 HBsAg 阳性、肝功能正常以及血清 HBV DNA 低水平 ($< 10^3$ 拷贝/ml), 随机给予恩替卡韦或拉米夫定预防性抗 HBV 治疗, 持续至化疗结束后的第 6 个月。结果显示, 与拉米夫定组相比, 恩替卡韦组的肝炎发生率 (8.2% vs. 23.3%, $P=0.022$)、乙肝复发率 (0 vs. 13.3%, $P=0.003$)、HBV 再激活 (6.6% vs. 30.0%, $P=0.001$)、迟发性 HBV 相关肝炎 (0 vs. 8.3%, $P=0.027$) 以及化疗中断 (1.6% vs. 18.3%, $P=0.002$) 的发生率均显著降低。研究还发现, 利妥昔单抗会引起严重的免疫功能延迟性抑制, 部分患者停止药物后仍有延迟性的肝炎复发, 少数患者 (8 例) 半年内 HBV 再次激活。8 例乙肝复发患者中, 7 例已处于淋巴瘤晚期 (III ~ IV 期)。因此, 作者认为对于接受 R-CHOP 方案的 HBsAg 阳性 DLBCL 患者, 采用恩替卡韦预防乙肝复发和 HBV 再激活的效果优于拉米夫定; 对于晚期患者, 应考虑将恩替卡韦作为首选预防治疗药物。另外, 国内、外都有研究表明, 长时间使用恩替卡韦的平均每天总花费 (包括并发症处理等) 也较拉米夫定节省^[40]。因此, 本共识推荐: 为了预防淋巴瘤免疫化疗所导致的 HBV 再激活, 应优先选择使用恩替卡韦。

替诺福韦 (Tenofovir, TDF) 也是多家国内、外临床指南推荐的具有强效、低耐药特点的核苷 (酸) 类抗病毒药物^[32-34], 但是目前在我国尚未获得批准用于乙型肝炎; 其预防和治疗淋巴瘤 HBV 再激活是否优于拉米夫定或能够达到恩替卡韦的效果, 也有待进一步研究。

阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil) 和替比夫定 (Telbivudine) 是目前已上市的核苷 (酸) 类抗病毒药物, 两者也可用于预防免疫化疗后 HBV 再激活, 但是尚缺乏预防 HBV 再激活的研究和高级别循证医学证据。同时, 阿德福韦酯的抗病毒疗效较弱, 且有潜在的肾毒性, 不适于长期预防性用药, 应该慎用^[41]。替比夫定同样因耐药发生率较高, 因此不推荐长期预防用药; 此外, 替比夫定治疗 52 周和 104 周发生 3 ~ 4 级肌酸激酶 (CK) 升高分别为 7.5% 和 12.9%^[42-43], 使用时需要密切监测 CK 的升高情况。

综上所述, 根据多种核苷 (酸) 类抗病毒药物的特点和研究现状, 本共识建议: 应该优先选用强效、低耐药和循证医学证据充分的恩替卡韦用于预防淋巴瘤免疫化疗导致的 HBV 再激活; 如替诺福韦在我国获得批准治疗乙型肝炎的适应证后, 也可作为

预防用药的优选。

5.4 发生 HBV 再激活后的处理 在淋巴瘤免疫化疗过程中, 一旦发生了 HBV 再激活, 应当高度重视, 及时请肝病和/或感染专科医师会诊共同处理, 特别要积极防治发生严重的肝损伤甚至肝衰竭。

HBV 再激活所导致的肝脏炎症坏死是疾病进展的主要病理学基础, 因此, 对于 ALT 明显升高者或肝组织学明显炎症坏死, 在使用核苷类药物预防和治疗的基础上应该适当选用抗炎保肝药物, 如甘草酸制剂、水飞蓟制剂及还原性谷胱甘肽等, 有助于改善肝脏生化指标。需要指出的是, 抗炎保肝治疗只是 HBV 再激活综合治疗中的一项, 不能代替抗病毒治疗。

6 目前面临的问题

近年来, HBV 再激活的问题已越来越多地受到血液科、肿瘤科、肝病和感染科医师的关注, 但是仍然存在着一些问题没有解决: (1) 化疗或免疫抑制治疗后 HBV 再激活的机制尚不完全清楚; (2) 目前尚缺乏能够有效预测延迟性 HBV 再激活的指标; (3) 符合指征的患者开始预防性抗病毒治疗的最佳时机有待进一步研究; (4) 对于符合指征的患者进行预防性抗病毒治疗的疗程尚不明确, 过早停药可能导致延迟的 HBV 再激活, 再次使用抗病毒药物治疗可能有效, 但是干预延迟可能导致严重的肝损伤甚至肝衰竭而威胁生命; (5) 患者停止预防性抗病毒治疗后的自然病史和转归尚不清楚, 需要长期随访观察。

7 结 语

对于淋巴瘤进行免疫化疗, 由于其改变了机体的免疫功能状态, 可以诱使处于静止状态或低水平复制状态的 HBV 病毒重新活跃复制, 引起肝细胞不同程度受损, 轻者导致急性肝炎, 严重者甚至发生暴发性肝衰竭, 除了相应的抗病毒、保肝、防治并发症和支持对症治疗外, 严重肝病者尚应采用人工肝支持治疗, 有时需要紧急肝移植才能挽救患者的生命。因此, 对于乙型肝炎病毒标志物阳性的淋巴瘤患者, 临床上必须给予高度关注, 即使抗-HBs 阳性, 在使用免疫化疗时, 一定要定期监测、密切注意肝功能和 HBV 病毒标志物的变化, 以便及时发现 HBV 病毒再激活和由此引起的肝损伤, 避免引起严重的临床后果。早期、积极地应用强效、低耐药的

核苷(酸)类似物进行预防性抗病毒治疗,能够减少 HBV 的再激活,确保免疫化疗安全顺利地进行,改善临床预后。为了更好地预防淋巴瘤免疫化疗 HBV 再激活的问题,提倡血液病科、肿瘤内科、肝病科和感染病专科等多学科医师积极协作,共同探讨,不断进步。

归纳起来,本共识专家组一致建议(图 3):

(1)所有即将进行免疫抑制治疗和/或免疫化疗的淋巴瘤患者,都必须进行肝功能检测和 HBV 标记物筛查,包括乙肝血清免疫学标志物(“两对半”)和 HBV DNA 检查。

(2)对于 HBsAg 阳性的患者,无论其 HBV DNA 是否可测,都应该接受预防性抗病毒治疗,且最迟应在免疫化疗前 1 周开始。

(3)对于抗-HBc 阳性/HBsAg 阴性/抗-HBs 阴性/HBV DNA 不可测患者,治疗方案中使用 HBV 再激活高风险的药物时,如糖皮质激素和/或利妥昔单抗以及蒽环类化疗药等,需要预防性抗病毒治疗;并持续监测乙型肝炎血清免疫学标志物、HBV DNA 和肝脏生化学指标。

(4)早期的预防性抗病毒治疗的效果明显优于

HBV 再激活出现后的干预治疗。免疫化疗期间,需每月检测 HBV DNA 定量,如果病情平稳,此后应每 3 个月检测 HBV DNA 定量。

(5)预防性抗病毒治疗时,应优先选用抑制 HBV 作用强、作用迅速且耐药率低的核苷(酸)类似物,目前推荐使用恩替卡韦及替诺福韦,尤其是对于免疫化疗前病毒载量高且预计抗病毒时间较长患者。

(6)预防性抗病毒治疗的疗程,建议不少于 12 个月,至少也达到免疫化疗结束后 6 个月以上。应该根据免疫化疗前、后 HBV DNA 水平、免疫化疗方案以及患者的具体情况等,确定个体化的预防性抗病毒治疗疗程。若化疗前 HBV DNA 水平 $> 10^4$ 拷贝/ml(2000IU/ml),为了避免病毒延迟再激活发生,应根据肝病和感染病专科医师的建议进行预处理,或参考中华医学会肝病学分会及感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2010 版)》中慢性乙型肝炎患者的治疗终点。

(7)如果患者已经发生 HBV 再激活,应及时与肝病和/或感染病专科医师取得联系,积极合作,共同处理。

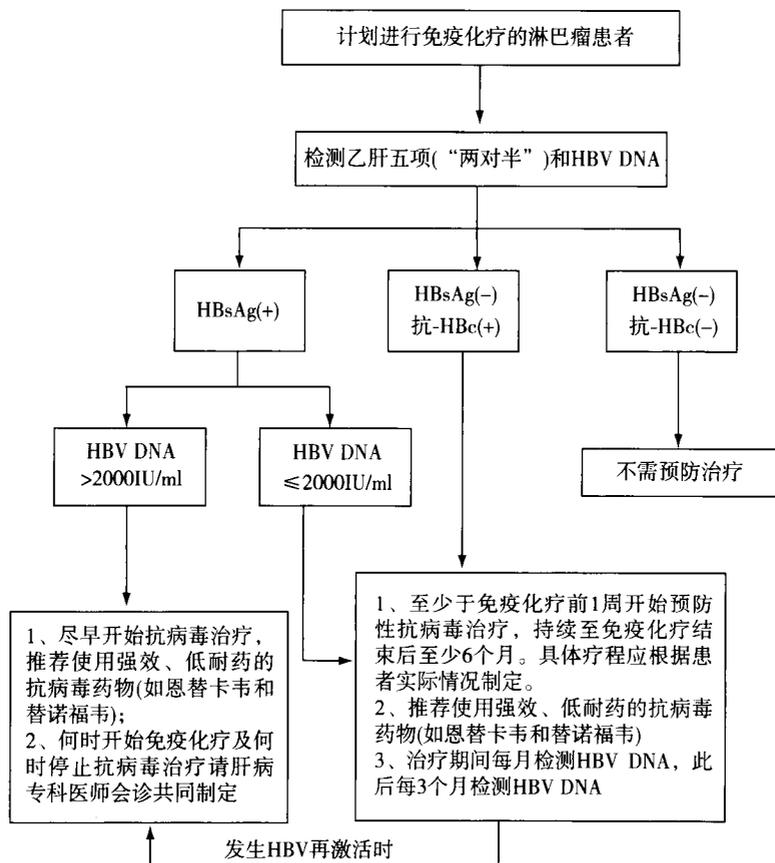


图 3 淋巴瘤患者免疫化疗前的 HBV 筛查流程和预防治疗策略

附录 1 国内上市的核苷(酸)类抗病毒药物的用法用量

名称	用法用量
恩替卡韦	每天 1 次,每次 0.5mg,应空腹服用(餐前或餐后至少 2 小时)
拉米夫定	每日 1 次,每次 100mg,饭前饭后服用均可
替比夫定	每日 1 次,每次 600mg,饭前或饭后口服均可
阿德福韦酯	每日 1 次,每次 10mg,饭前或饭后口服均可

附录 2 国内上市的核苷(酸)类抗病毒药物耐药的挽救治疗方法

耐药药物	挽救治疗药物选择
拉米夫定 或 替比夫定	加用阿德福韦酯
阿德福韦酯	加用或换用恩替卡韦
恩替卡韦	加用阿德福韦酯

共识执笔者:

马 军 秦叔逵 缪晓辉 沈志祥 朱 军
曹军宁 张明智 苏丽萍 克晓燕 林桐榆
汪茂荣 华海清

参考文献

[1] 陈万青,张思维,郑荣寿,等. 中国 2009 年恶性肿瘤发病和死亡资料分析[M]//赵平. 2012 中国肿瘤临床年鉴. 北京:中国协和医科大学出版社,2012:351-364.

[2] Chen MH, Hsiao LT, Chiou TJ, et al. High prevalence of occult hepatitis B virus infection in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. Ann Hematol, 2008, 87(6):475-480.

[3] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(47):6550-6557.

[4] World Health Organization. Hepatitis B [EB/OL]. [2013-09-20]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en>.

[5] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1):3-4.

[6] SEER. SEER Cancer statistics[J/OL]. [2013-09-20]. <http://seer.cancer.gov/statistics/>.

[7] Marcucci F, Spada E, Mele A, et al. The association of hepatitis B virus infection with B-cell non-Hodgkin lymphoma a review [J]. Am J Blood Res, 2012, 2(1):18-28.

[8] Marcucci F, Mele A, Spada E, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. Haematologica, 2006, 91(4):554-557.

[9] Takai S, Tsurumi H, Ando K, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy[J]. Eur J Haematol, 2005, 74(2):

158-165.

[10] Gisbert, Lma JP. Prevalence of Helicobacter pylori infection in gastric MALT lymphoma, a systematic review[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2007, 90(7):398-404.

[11] Qiu MZ, Ruan DY, Wang ZQ, et al. The expression of hepatitis B virus surface antigen in 120 Hodgkin's lymphoma patients[J]. Chin J Cancer, 2010, 29(8):735-740.

[12] Chen J, Wang J, Yang J, et al. Concurrent infection of hepatitis B virus negatively affects the clinical outcome and prognosis of patients with non-hodgkin's lymphoma after chemotherapy [J/OL]. PLoS One, 2013[2013-09-20]. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0069400>.

[13] Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma [J]. Hepatology, 2003, 37(6):1320-1328.

[14] Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors[J]. J Med Virol, 2000, 62(3):299-307.

[15] Pei SN, Chen CH, Lee CM, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens; a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients[J]. Ann Hematol, 2010, 89(3):255-262.

[16] Tsutsumi Y, Ogasawara R, Miyashita N, et al. HBV reactivation in malignant lymphoma patients treated with rituximab and bendamustine[J]. Int J Hematol, 2012, 95(5):588-591.

[17] Zhang B, Wang J, Xu W, et al. Fatal reactivation of occult hepatitis B virus infection after rituximab and chemotherapy in lymphoma: necessity of antiviral prophylaxis[J]. Onkologie, 2010, 33(10):537-539.

[18] Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma, Version 1. 2013 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(3):257-273.

[19] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(2):168-179.

[20] Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(3):156-166.

[21] Xunrong L, Yan AW, Liang R, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy pathogenesis and management[J]. Rev Med Virol, 2001, 11(5):287-299.

[22] Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma[J]. Int J Hematol, 2009, 90(1):13-23.

[23] HSU CH, HSU HC, Chen HL, et al. Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV-harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy [J]. Anticancer

- Res, 2004, (24): 3035 - 3040.
- [24] 杨松. 非霍奇金淋巴瘤化疗相关 HBV 感染再激活研究进展[J]. 中国医学前沿杂志, 2010, 2(2): 52 - 55.
- [25] Cheng A, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma [J]. *Hepatology*, 2003, 37 (6): 1320 - 1328.
- [26] Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(5): 1170 - 1180.
- [27] Kohrt H, Ouyang D, Keeffe E. Systematic review. lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24 (7): 1003 - 1016.
- [28] Lau GK, He ML, Fong DY, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Hepatology*, 2002, 36(3): 702 - 709.
- [29] Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy [J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(7): 519 - 528.
- [30] Katz L, Fraser A, Gafer-Gvili A, et al. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis [J]. *J Viral Hepat*, 2008, 15(2): 89 - 102.
- [31] Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(6): 1714 - 1722.
- [32] EASL. EASL clinical practice guidelines; Management of chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167 - 185.
- [33] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update [J]. *Hepatol Int*, 2012, 6(3): 531 - 561.
- [34] Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009 [J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661 - 662.
- [35] 乙型肝炎耐药讨论会专家. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2012, 6(6): 643 - 650.
- [36] Li HR, Huang JJ, Guo HQ, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy [J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(12): 877 - 883.
- [37] 黄晶, 陈小苹, 陈学福, 等. 拉米夫定及恩替卡韦预防和治疗非霍奇金淋巴瘤相关性 HBV 再激活的疗效对比 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(12): 2225 - 2227.
- [38] Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(22): 2765 - 2772.
- [39] Huang H, Li XY, Li HR, et al. Preventing hepatitis B reactivation in HBsAg-positive patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma with R-CHOP chemotherapy: A prospective study to compare entecavir and lamivudine [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (Suppl): a8503.
- [40] 黄河. 防 DLBCL 乙肝再激活, 恩替卡韦疗效似更优 [J/OL]. *中国医学论坛报*, 2013 [2013-08-20]. <http://www.cmt.com.cn/detail/237673.html>.
- [41] 王文, 付金龙, 刘沛. 化疗或免疫抑制治疗期间乙型肝炎病毒再激活的诊断及治疗 [J]. *中国全科医学杂志*, 2009, 12(128): 2235 - 2237.
- [42] 贾继东, 侯金林, 尹有宽, 等. 替比夫定或拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效预测探讨 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15(5): 342 - 345.
- [43] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23): 2442 - 2455.

收稿日期: 2013 - 09 - 15

淋巴瘤免疫化疗HBV再激活预防和治疗中国专家共识

作者: [中国临床肿瘤学会](#), [中华医学会血液学分会](#), [中国医师协会肿瘤医师考核委员会](#),
作者单位:
刊名: [临床肿瘤学杂志](#) **ISTIC**
英文刊名: [Chinese Clinical Oncology](#)
年, 卷(期): 2013, 18(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_lczlxzz201310015.aspx