



## 《淋巴瘤合并HBV感染患者管理中国专家共识》解读

李军民

### Interpretation of the expert consensus on the management of lymphoma with HBV infection Li Junmin

Corresponding author: Li Junmin, Rui Jin Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China. Email: lijunmin@medmail.com.cn

淋巴瘤是原发于淋巴结及其他淋巴组织的血液系统恶性肿瘤,传统分类方法将其分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL),其中以NHL较为常见而且危害更大。每年全球范围约有360 000例新诊断的淋巴瘤患者,而有(1.9~3.6)/10万人死于NHL。B细胞淋巴瘤是最常见的NHL,约占每年初发NHL患者的一半以上。对于中国人群而言,淋巴瘤已经成为严重威胁人民健康的重要疾病之一。

近几年,淋巴瘤的诊治也取得了显著的进展,尤其是B细胞淋巴瘤,随着利妥昔单抗的出现,患者的长期存活率得到明显改善。在联合应用以蒽环类为基础的化疗方案后,侵袭性B细胞淋巴瘤患者的5年总生存率由原先的40%~50%提高到60%~70%。

淋巴瘤是与免疫异常相关的疾病,病毒感染可以引起免疫异常;淋巴瘤的治疗会引起免疫抑制,而免疫抑制可能引起病毒再激活。因此与治疗相关的特殊并发症也日益增多,影响临床医师的治疗抉择。乙型肝炎病毒(HBV)再激活就是其中比较棘手和突出的问题。HBV再激活是指非活动性或既往有HBV感染史但目前已缓解的HBV感染患者,外周血中HBV DNA在短期内突然出现或明显上升。淋巴瘤患者发生HBV再激活一方面增加患者肝炎发病率及相关死亡率,另一方面会导致患者中断有效的淋巴瘤治疗措施,间接地影响患者生存及预后。对此,美国国立综合癌症网络(NCCN)NHL治疗指南中指出,HBV表面抗原(HBsAg)或HBV核心抗体(抗-HBc)阳性的淋巴瘤患者,在化疗和利妥昔单抗治疗期间易发生HBV再激活、肝功能异常甚至肝衰竭死亡,因此应该监测病毒负电荷量并预防性给予抗病毒治疗。我国是HBV感染的高发地区,约有慢性HBV感染者9 300万例,其中慢性乙型肝炎患者约3 000万例。我国一般人群HBsAg阳性率约为7.2%,NHL患者HBsAg阳性率为12%~30%,75%~80%为B细胞淋巴瘤。淋巴瘤患者化疗后

再激活率高于其他肿瘤,HBsAg阳性者化疗后病毒再激活率为24%~53%。

为了规范我国临床医师对淋巴瘤患者的诊疗行为,提高淋巴瘤的整体治疗水平,2013年中华医学会血液学分会、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,联合中华医学会肝病学会共同研讨制订了《淋巴瘤合并HBV感染患者管理中国专家共识》。本文拟对新修订的专家共识进行解读。

淋巴瘤患者发生HBV再激活取决于多种因素。目前已知的可引起淋巴瘤患者病毒再激活的抗淋巴瘤治疗包括皮质类固醇、细胞毒类药物(如蒽环类、烷化剂等)、免疫抑制剂(沙利度胺等)、利妥昔单抗、阿伦单抗以及造血干细胞移植。HBV再激活的病死率各报道差异较大,范围是4%~89%。因此对于淋巴瘤合并HBV感染的患者,如何监测HBV的复制,如何预防性抗病毒治疗,如何调整抗病毒和抗淋巴瘤治疗方案以及如何进行停药后的监测将决定着患者的预后及生存状况。

首先,专家共识对于HBV再激活给出明确定义,结合美国肝病学会(AASLD)和日本专家于2012年提出的建议,对于HBsAg阳性患者,血清HBV DNA由不可测变为可测或超过基线水平 $\geq 1$ 个对数级,或乙型肝炎e抗原(HBeAg)阴性患者血清HBeAg转阳则认为HBV再激活;而对于HBsAg阴性/抗-HBc阳性患者,血清HBsAg转阳,或血清HBV DNA由不可测变为可测则认为HBV再激活。这一定义较全面地考虑到了不同基线HBsAg水平患者的乙型肝炎血清标志物变化情况,能准确地反映患者治疗中HBV再激活的过程,为临床医师判断HBV再激活提供充分依据。

其次,鉴于各主要国际指南对于筛查和监测的推荐意见不统一,专家共识明确了淋巴瘤患者治疗前全面筛查、治疗期间及结束后严密监测的策略。淋巴瘤患者在接受化疗或者免疫化疗之前,应检测乙型肝炎血清标志物(HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc)和肝功能以充分了解患者的HBV感染状态。对于HBsAg和(或)抗-HBc阳性的患者要给予充分重视,进一步检测病毒载量(HBV DNA)。在化疗和(或)抗病毒治疗过程中,应密切监测患者的乙型肝炎血清标志物、HBV DNA、肝功能;同时观察患者是否存在黄疸、腹水、凝血异常及脑病等肝衰竭征象并给予有效治疗。此外,对于HBsAg阴性/抗-HBc阳性淋巴瘤患者,HBV再激活通常发生在停止化疗以后,甚至发生在停止抗病毒治疗以后,因而治疗结束后也应密切监测和随访。

另外,针对HBV感染的患者所进行的预防性抗病毒治

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.029

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院

通信作者:李军民,Email: lijunmin@medmail.com.cn



疗策略目前仍存在一定争议。一般而言,HBsAg 阴性或抗-HBc 阳性、HBV DNA 不可测的患者,若能保障患者对监测的依从性,可以严密监测,一旦 HBV DNA 由不可测变为可测,则立即给予抗病毒治疗;若不能进行严密监测,患者应在接受化疗前开始抗病毒治疗。而 HBsAg 阳性患者无论病毒载量如何,在应用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗前均应给予核苷(酸)类似物预防治疗,以抑制病毒复制,保证免疫化疗顺利进行。拉米夫定(Lamivudine, LAM)、恩替卡韦(Entecavir)、替比夫定(LdT)均被认为是可选择的预防性抗病毒药物。临床实践中,拉米夫定适用于 HBV DNA 水平低或耐药风险低的患者,而对于 HBV DNA 高水平患者,有条件者应给予强效和耐药屏障高的药物,如恩替卡韦。在 2013 年的美国临床肿瘤学年会(ASCO)上,来自中山大学附属肿瘤医院的一项前瞻性研究表明,HBsAg 阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者经利妥昔单抗联合标准 CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)方案化疗后,与拉米夫定相比恩替卡韦预防 HBV 激活的效果更好。对于进展期患者,建议恩替卡韦作为首选预防治疗方案。

共识中还提到要根据患者基线病毒载量和治疗监测期间病毒复制水平及时调整治疗方案。目前认为,对于化疗前已经出现明显活动性肝炎的淋巴瘤患者,应暂时避免应用易导致 HBV 再激活的药物(如糖皮质激素和利妥昔单抗),同时积极抗病毒治疗。活动性乙型肝炎需同时满足以下 3 个条件:①基线 HBV DNA  $\geq 1 \times 10^7$  拷贝数/L ( $\geq 2 \times 10^6$  IU/L);②丙氨酸氨基转移酶(ALT)  $\geq 2$  倍正常上限值;③排除由于淋巴瘤本身、药物等其他原因所致肝炎。在活动性乙型肝炎得到有效控制情况下,即 HBV 病毒载量降低至  $1 \times 10^7$  拷贝数/L ( $2 \times 10^6$  IU/L) 以下且 ALT  $< 2$  倍正常上限值时,即可以在继续抗病毒治疗的情况下,同时接受标准的利妥昔单抗联合 CHOP 类方案治疗。此外,对于不符合活动性乙型肝炎标准的患者,包括 HBsAg 阳性患者(无论病毒载量如何)及 HBsAg 阴性或抗-HBc 阳性患者,在给予标准免疫化疗和预防性抗病毒治疗的同时应进行严密监测。当患者在治疗过程中出现 HBV DNA 病毒载量上升时,除了密切监测患者的生命体征、病毒复制情况及肝功能以外,调整治疗方案尤为重要。监测期间若出现病毒学突破(即 HBV DNA 水平比治疗中最低点上升 1 个对数级,或一度转阴后又转为阳性,可伴或不伴 ALT 升高),应立即请肝病科或感染科医师会诊,根

据抗病毒疗效及耐药情况及时调整和优化抗病毒治疗方案。综合评估患者病情调整化疗方案组合,对于激素一般给予调整剂量和用药方法,同时降低化疗剂量强度。化疗期间若出现肝衰竭倾向(如血清胆红素快速上升、血清白蛋白或凝血原活动度动态下降),应避免给予免疫化疗。

最后,考虑到 HBV 再激活可能发生在免疫化疗结束后免疫恢复重建期间,结合现有研究数据,对于停药时机,专家共识中也首次作出明确要求,针对基线 HBV DNA  $\geq 1 \times 10^7$  拷贝数/L ( $\geq 2 \times 10^6$  IU/L) 的患者,建议肝病科或感染科医师根据最新慢性乙型肝炎相关指南决定停药时间;对于基线 HBV DNA  $< 1 \times 10^7$  拷贝数/L ( $< 2 \times 10^6$  IU/L) 的患者,在完成化疗或免疫抑制治疗后,抗病毒治疗应至少持续 6~12 个月;对于高危人群,如接受免疫化疗、造血干细胞移植或伴有肝硬化的患者,抗病毒治疗应至少持续 12 个月;对于接受利妥昔单抗维持治疗的患者,则应维持抗病毒治疗。在结束抗病毒治疗后,应继续监测至少 12 个月;对于未接受抗病毒治疗的 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者,化疗结束后继续监测至少 12 个月。由于在临床工作中也发现有 HBV 全阴性患者在接受化疗后出现 HBsAg 阳性或 HBV DNA 可测的情况(考虑为化疗后 HBV 感染),因此建议对于高危患者,即使基线乙型肝炎血清标志物测定为全阴性,也需密切监测患者肝功能及 HBV 指标的变化,及时发现新发 HBV 感染并积极抗病毒治疗。

综上所述,HBV 感染患者接受化疗或免疫抑制疗法时,HBV 再激活的风险性很高。因此肿瘤患者特别是淋巴瘤患者在接受免疫化疗前应检测乙型肝炎血清标志物,HBsAg 阳性和(或)抗-HBc 阳性患者应进一步检测 HBV DNA。临床医师应根据检测结果判断患者是否存在 HBV 再激活高风险并采取相应抗病毒治疗措施。HBsAg 阳性患者化疗前即应启动预防性抗病毒治疗;HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者应严密监测病毒复制情况并在 HBV DNA 可测时给予抗病毒治疗,否则化疗前即应启动预防性抗病毒治疗。化疗结束后应持续抗病毒治疗至少 6~12 个月,尽可能降低停止抗病毒治疗后延迟性 HBV 再激活的发生。而对于 HBV 血清学阴性的患者,接种乙型肝炎疫苗将为患者带来额外的治疗保障。

(收稿日期:2014-01-10)

(本文编辑:刘志红)