

淋巴瘤患者 乙型肝炎病毒再激活 的临床处理

赵鸿

北京大学第一医院感染疾病科



北京大学第一医院
PEKING UNIVERSITY FIRST HOSPITAL

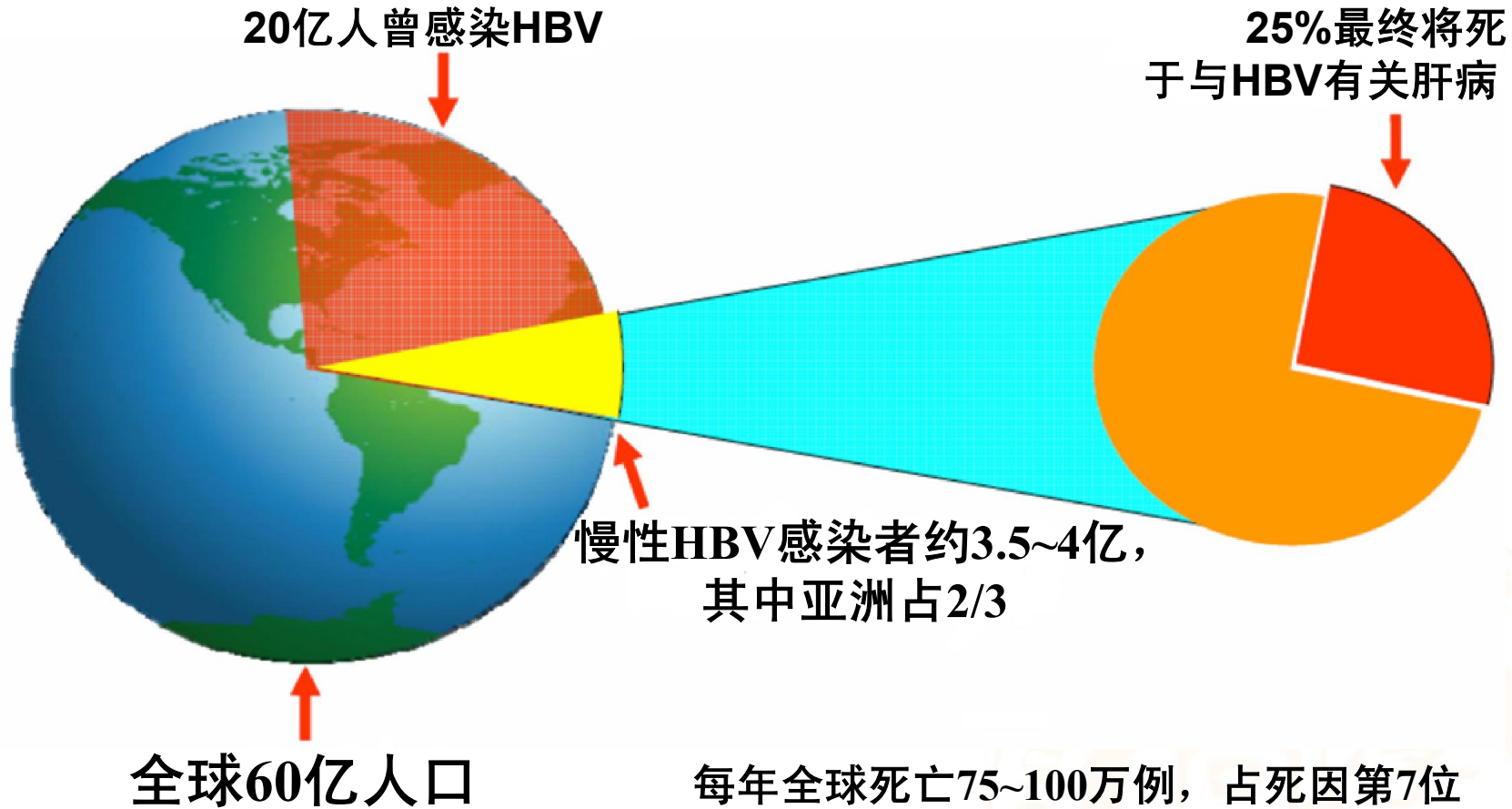
内容

- 淋巴瘤合并HBV感染的流行病学
- 淋巴瘤并HBV再激活的现状
 - 定义
 - 发生率
 - 危险因素
 - 临床表现和预后
- 淋巴瘤并HBV感染的处理
 - HBV感染的筛查
 - HBV再激活的防治
 - HBV感染的监测和随访



淋巴瘤合并HBV感染的流行病学

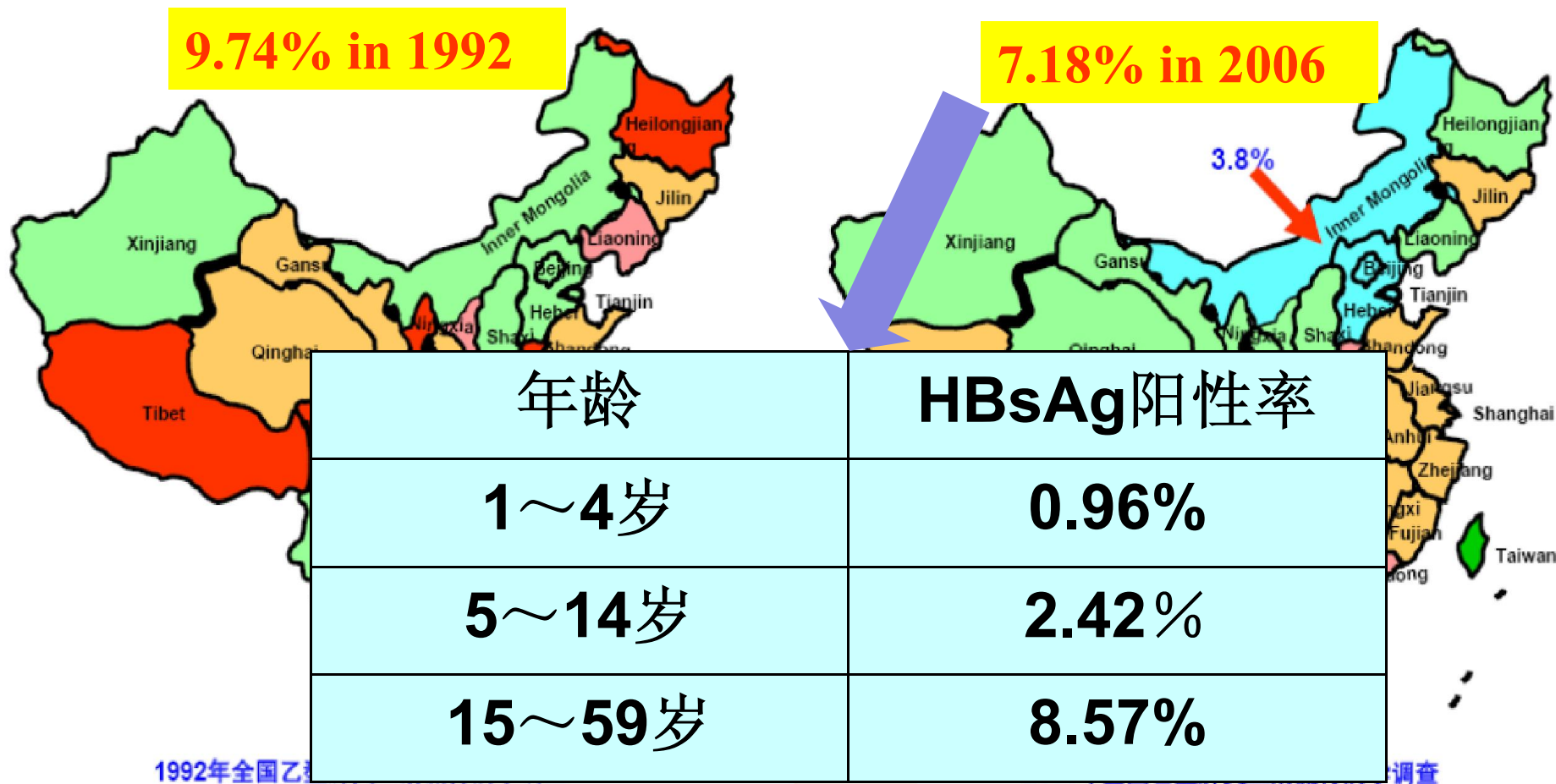
--全球HBV感染流行病学



北京大学第一医院
PEKING UNIVERSITY FIRST HOSPITAL

淋巴瘤合并HBV感染的流行病学

--中国HBsAg阳性率分布



慢性乙型肝炎防治指南(2010年版).中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24

Liang X, et al. Vaccine. 2009, 27: 6550-6557

淋巴瘤合并HBV感染的流行病学

- NHL患者的HBsAg阳性率明显高于普通人群

	普通人群	NHL患者
意大利 ¹	2.80%	8.50% (B-NHL)
日本 ²	1.20%	7.30%
韩国 ³		14%
中国	7.18%	23.50% ⁴
		11.60% ⁵

- HBV感染者中，NHL发生率比普通人群高2~3倍⁶

1. Marcucci F, et al. Haematologica, 2006, 91: 554-557

2. Takai S, et al. Eur J Haematol, 2005, 74: 158-165

3. Gisbea, et al. Rev Esp Enferm Dig, 2007, 90: 398-404

4. Chen MH, et al. Ann Hematol, 2008, 87: 475-480

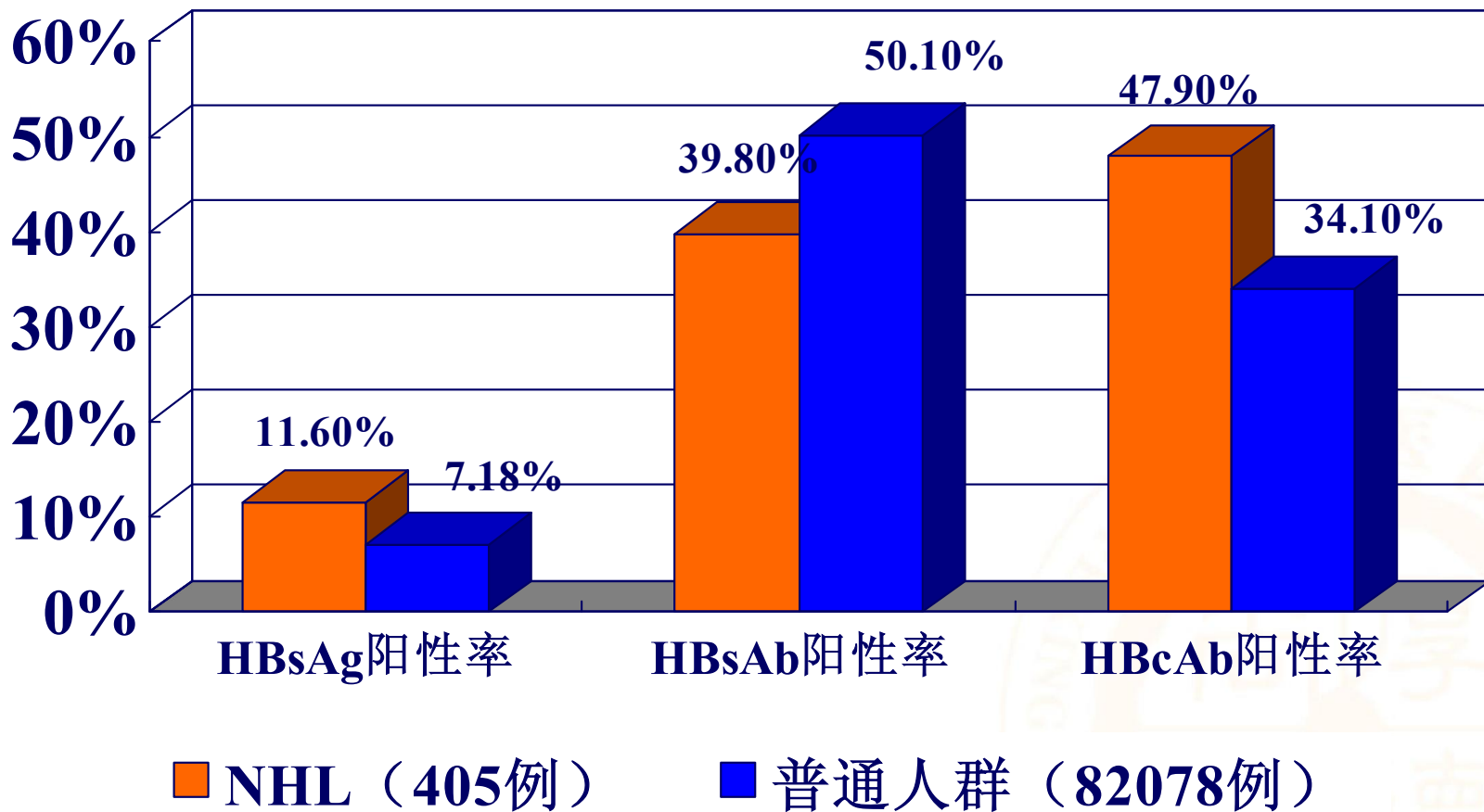
5. 刘卫平, 等. 中华血液病杂志, 2011, 32:521-524

6. Marcucci F, et al. Am J Blood Res, 2012, 2: 18-28



淋巴瘤合并HBV感染的流行病学

--NHL患者中HBcAb阳性率明显高于普通人群



北京大学第一医院
PEKING UNIVERSITY FIRST HOSPITAL

淋巴瘤合并HBV感染的流行病学

--B细胞NHL患者，HBsAg阳性率明显较高、HBsAb明显较低

Factor	B-cell NHL		T-cell NHL		P	Adjusted OR (95% CI)*
	No. of patients	%	No. of patients	%		
No. of patients	424	100	162	100		
HBsAg status						
Positive	128	30	32	20	.001	2.3 (1.4-3.6)
Negative	296	70	130	80		

B-cell NHL group (424 patients)		Control group (1237 patients)	
No. of patients	%	No. of patients	%

Coexpression	No. of patients	%	No. of patients	%	P
HBsAg-positive, HBeAg-positive, and anti-HBc-positive	43	10	75	6	.005
HBsAg-positive, anti-HBe-positive, and anti-HBc-positive	85	20	108	9	.000
Anti-HBS-positive and anti-HBc-negative	18	4	167	14	.000
Anti-HBS-negative and anti-HBc-positive	130	31	208	17	.000

1. Wang F, et al. Cancer. 2007, 109: 1360-1364

2. 刘卫平, 等. 中华血液病杂志, 2011, 32:521-524



淋巴瘤并HBV再激活的定义

1. HBsAg阳性患者，符合下列任一条件：
 - 血清HBV DNA由不可测变为可测或超过基线水平 $\geq 1 \log_{10}$;
 - HBeAg阴性患者血清HBeAg转阳。
2. HBsAg阴性/抗-HBc阳性患者，符合下列任一条件：
 - 血清HBV DNA由不可测变为可测;
 - 血清HBsAg转阳。



淋巴瘤并HBV再激活的定义

- 美国肝病学会¹
 - HBsAg阳性者：HBVDNA \geq 基线 $2\log_{10}$ 或HBVDNA \geq 100IU/ml
 - HBsAg阴性者：血清HBsAg阳转，HBVDNA(+)/(-)；或血清HBVDNA阳性
- 日本，2012年²
 - HBsAg阳性者：HBV DNA超过基线水平10倍或血清HBeAg阴性者HBeAg转阳；
 - HBsAg阴性者：血清HBsAg转阳；
 - 基线HBV DNA不可测者：血清HBV DNA可测到。

1. Hepatology, 2013

2. Keam B, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2011, 9: 465-477



淋巴瘤合并HBV再激活的发生率

- HBsAg阳性的淋巴瘤患者接受化疗时的HBV再激活率为21%~60%;
- HBsAg阴性的淋巴瘤患者，HBV再激活的发病率多为小样本临床报道，2%~25%;
- 使用CD20单克隆抗体-利妥昔单抗者，HBV再激活的发生率可高达70%，所造成的病死率为13%



淋巴瘤并HBV再激活的危险因素

- 宿主因素
 - 年轻男性
 - 免疫抑制状态（化疗、免疫抑制剂、HIV、系统疾病等）
 - 未进行HBV筛查，或没有进行疫苗接种。
- 病毒因素
 - HBsAg阳性
 - HBeAg阳性
 - HBeAg +者HBV-DNA > 2000 IU/ml或HBeAg -者HBV DNA > 20,000 IU/mL
 - PreC或BCP变异
- 化疗药物
 - 疗程及免疫抑制程度
 - 含大剂量糖皮质激素
 - 利妥昔单抗（Rituximab美罗华） Alempuzumab
 - 抗病毒药物应用的时间



淋巴瘤并HBV再激活的危险因素

表1 目前已知可能导致HBV再激活的抗肿瘤药物^[17,21]

药物类别	药物名称
类固醇	氢化泼尼松、地塞米松、甲泼尼龙
蒽环类	多柔比星、表柔比星、柔红霉素
抗代谢类	阿糖胞苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、巯嘌呤、甲氨蝶呤、硫鸟嘌呤
烷化剂	环磷酰胺、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、洛莫司汀
长春花生物碱类	长春新碱、长春碱
紫杉烷类	紫杉醇、多烯紫杉醇
铂类	顺铂、卡铂
抗肿瘤抗生素	丝裂霉素、博来霉素、放线菌素D
其他细胞毒类	依托泊苷、甲基苄肼、达卡巴嗪、氟达拉滨
单克隆抗体	阿伦单抗、利妥昔单抗
酪氨酸激酶抑制剂	伊马替尼
免疫调节剂	沙利度胺、干扰素
mTOR抑制剂	依维莫司

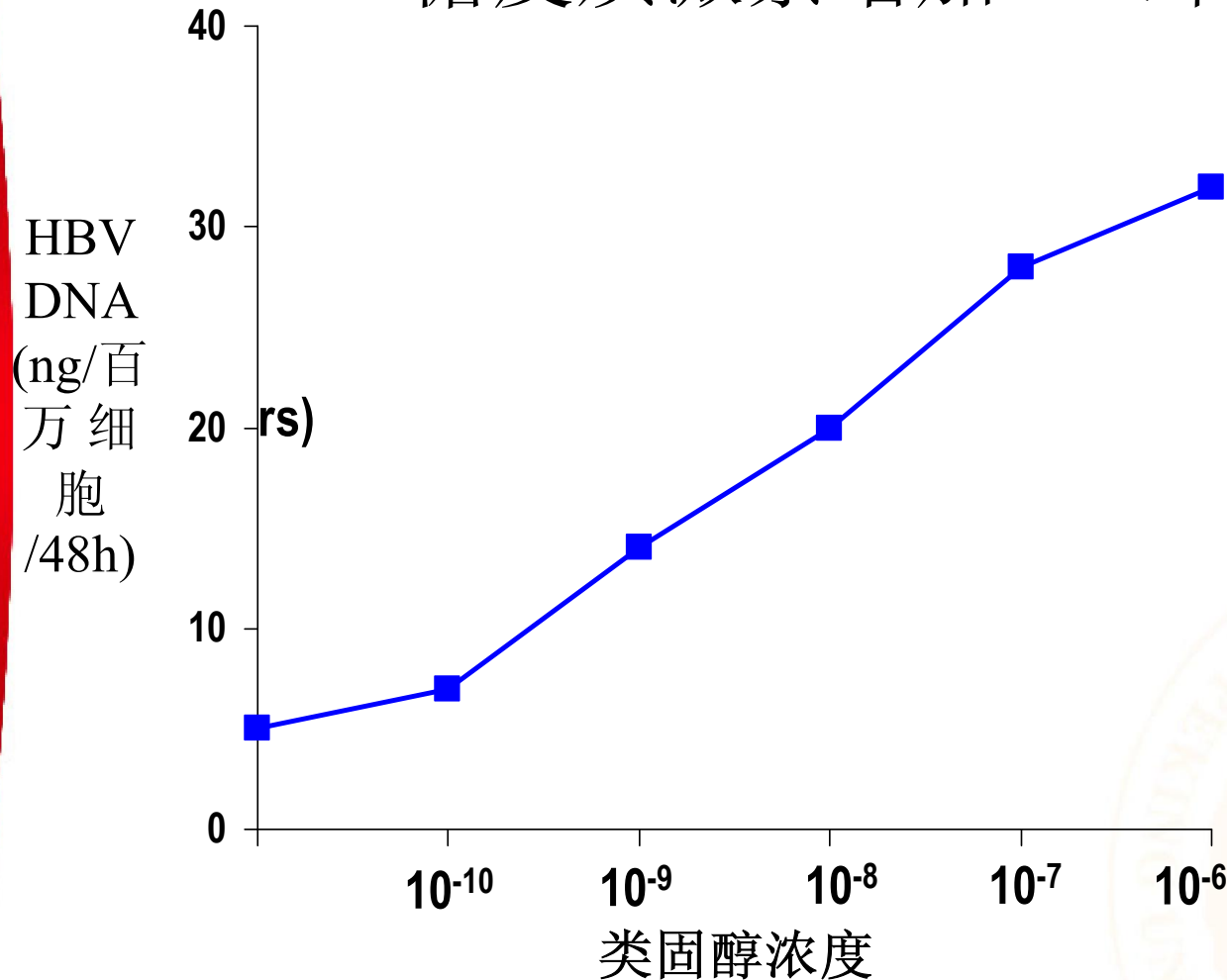
Yeo W, et al. Hepatology, 2006, 43: 209-220

中国淋巴瘤合并HBV感染患者管理专家共识. 中华血液学杂志. 2013,34: 988-993



淋巴瘤并HBV再激活的危险因素

--糖皮质激素增加HBV再激活发生率



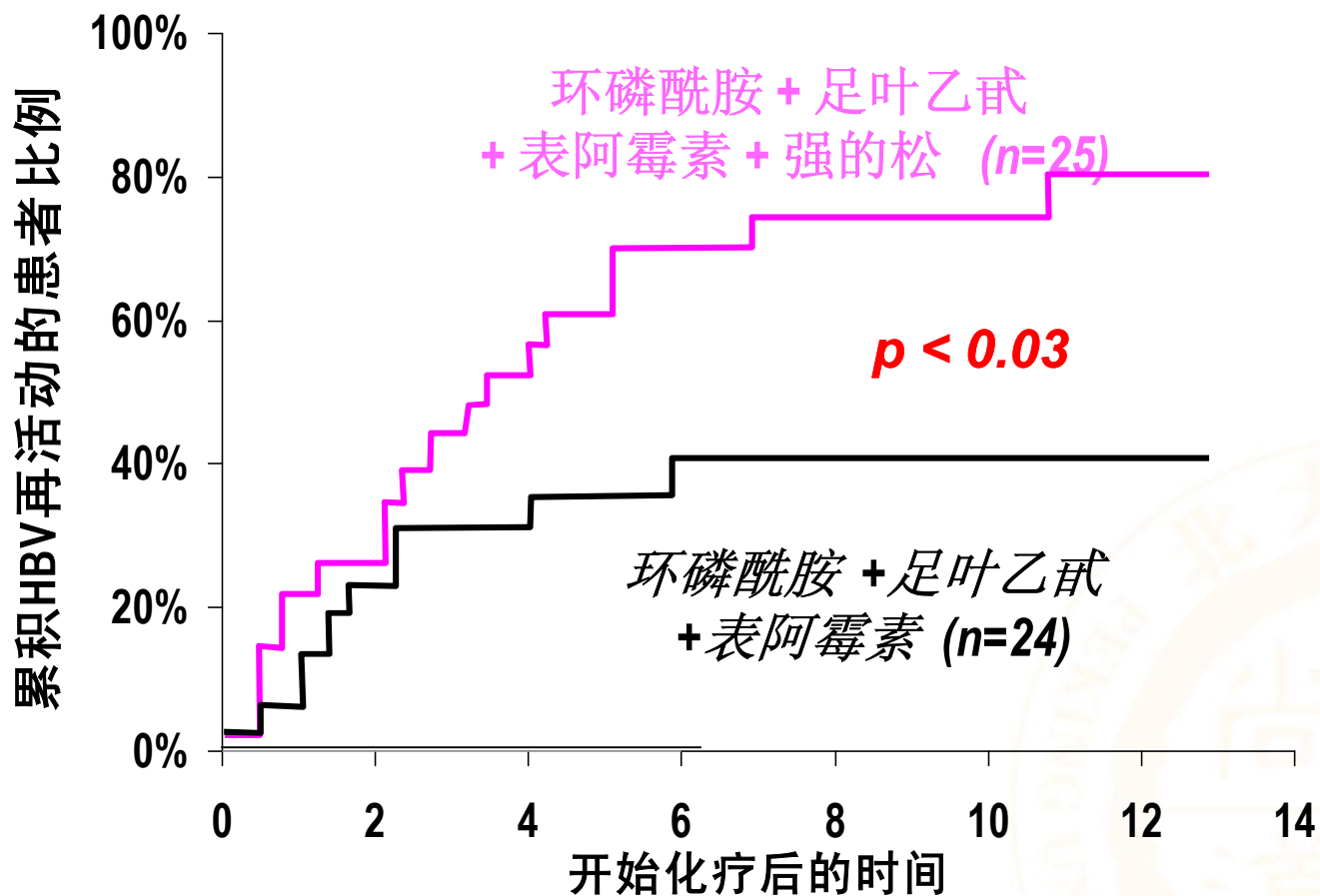
Chou, 1992



北京大学第一医院
PEKING UNIVERSITY FIRST HOSPITAL

淋巴瘤并HBV再激活的危险因素

--糖皮质激素增加HBV再激活发生率



Cheng, 2003

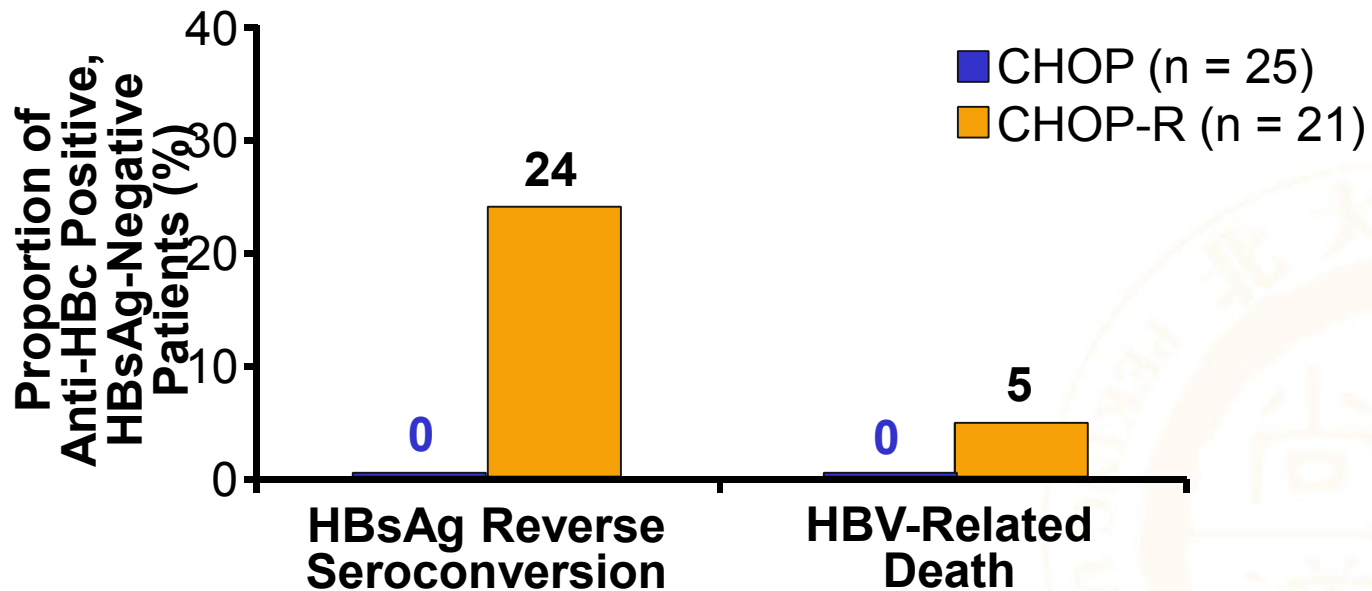


北京大学第一医院
PEKING UNIVERSITY FIRST HOSPITAL

淋巴瘤并HBV再激活的危险因素

--Rituximab显著增加HBV再激活发生率

- 弥漫大B淋巴瘤、HBsAg-/HBcAb+患者采用CHOP或者CHOP-R治疗



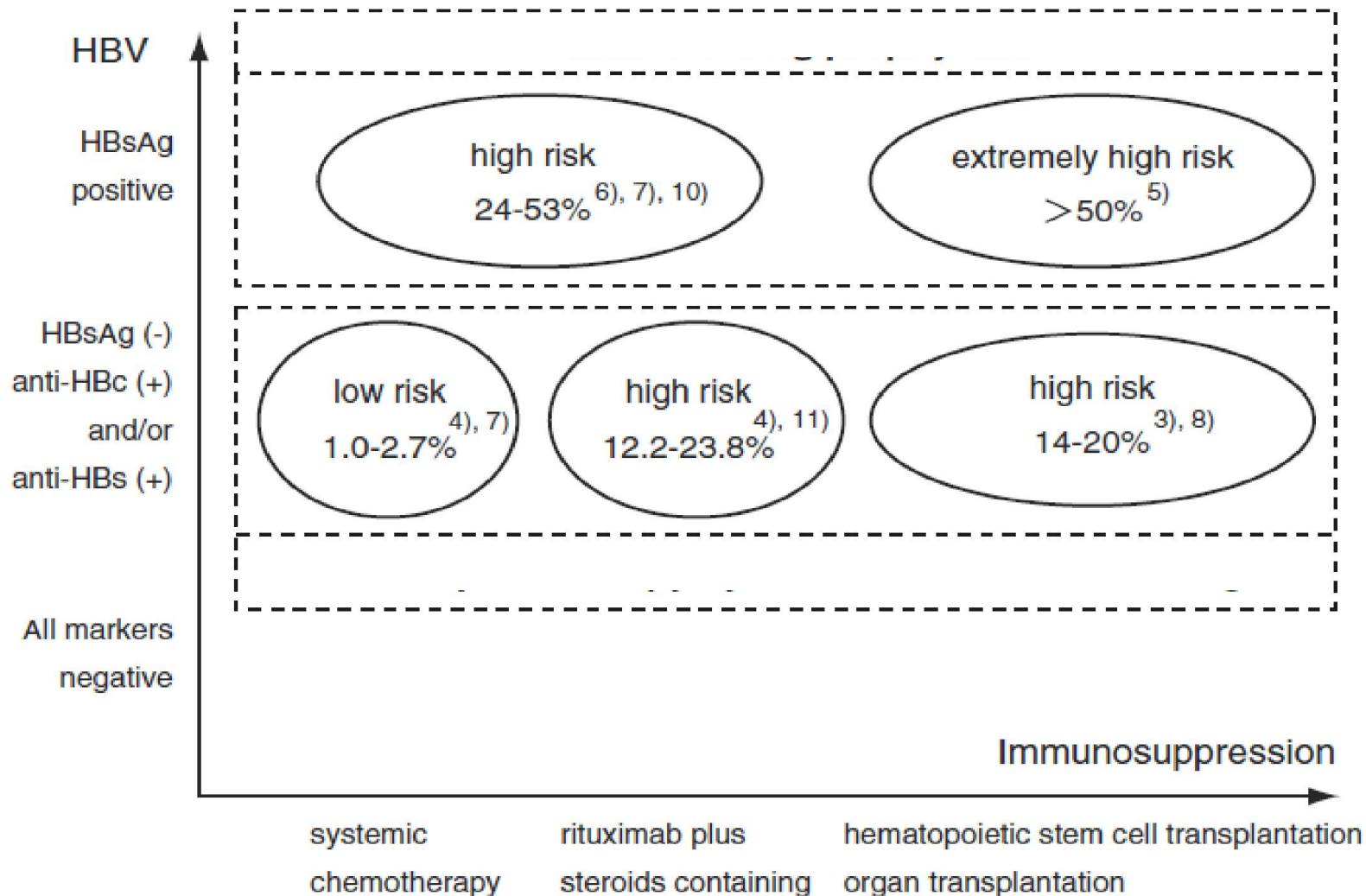
Rituximab致HBV再激活

--发生得晚但严重

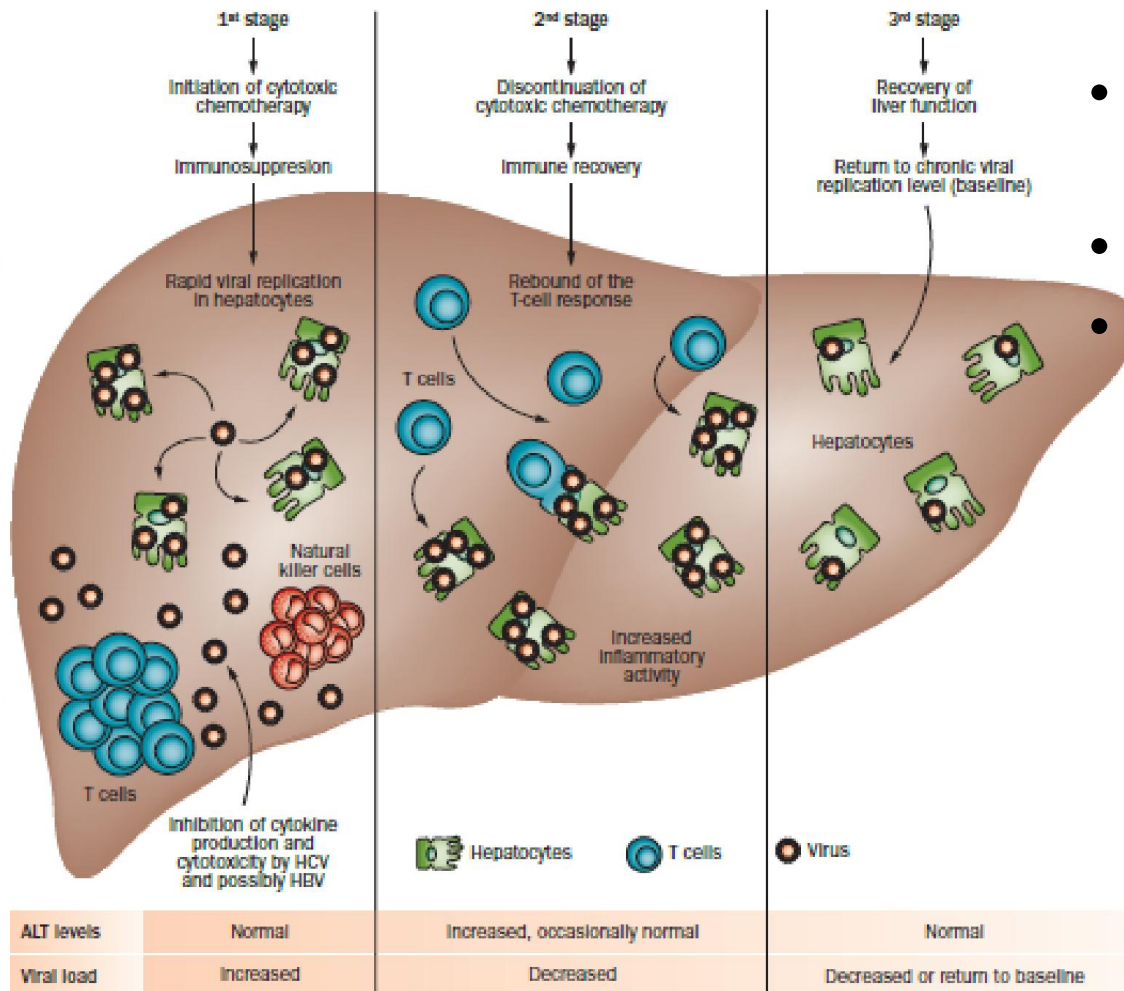
- 发生再激活的5例患者
 - 1例在化疗的第五次疗程
 - 3例发生时间的中位值：停止rituximab后98天
 - ALT峰值的中位值：809 U/L (362-3499)
 - 胆红素峰值的中位值：65 $\mu\text{mol/L}$ (19-249)
- rituximab发生HBV再激活的危险因素
 - 男性
 - HBsAb-或者滴度低
 - 老年患者



淋巴瘤并HBV再激活危险因素



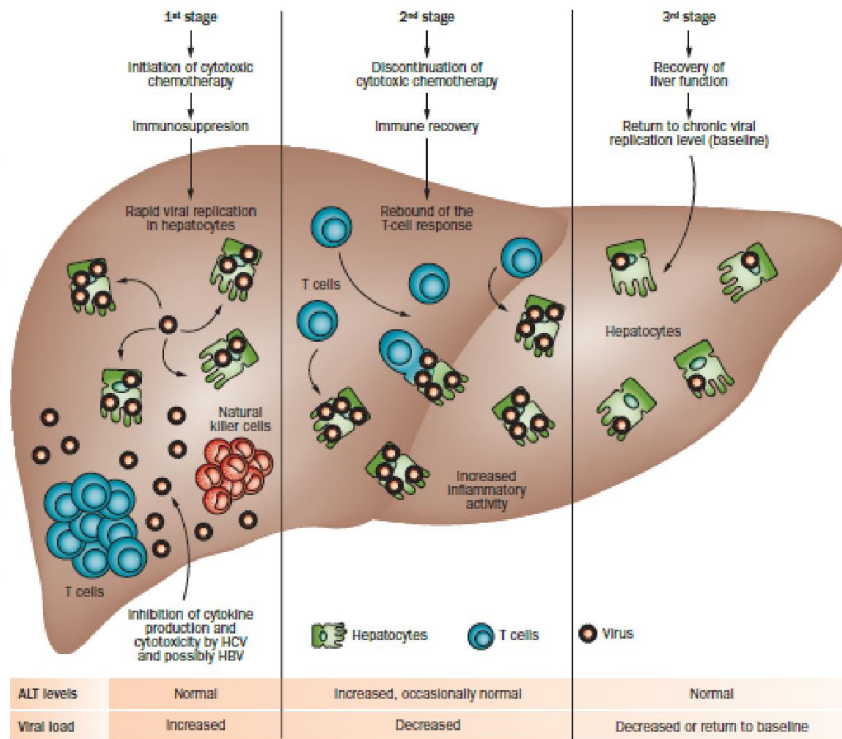
淋巴瘤并HBV再激活 临床表现和预后



- 血清HBV DNA水平升高
- ALT水平升高
- 不同程度的肝细胞损伤，严重者出现肝衰竭



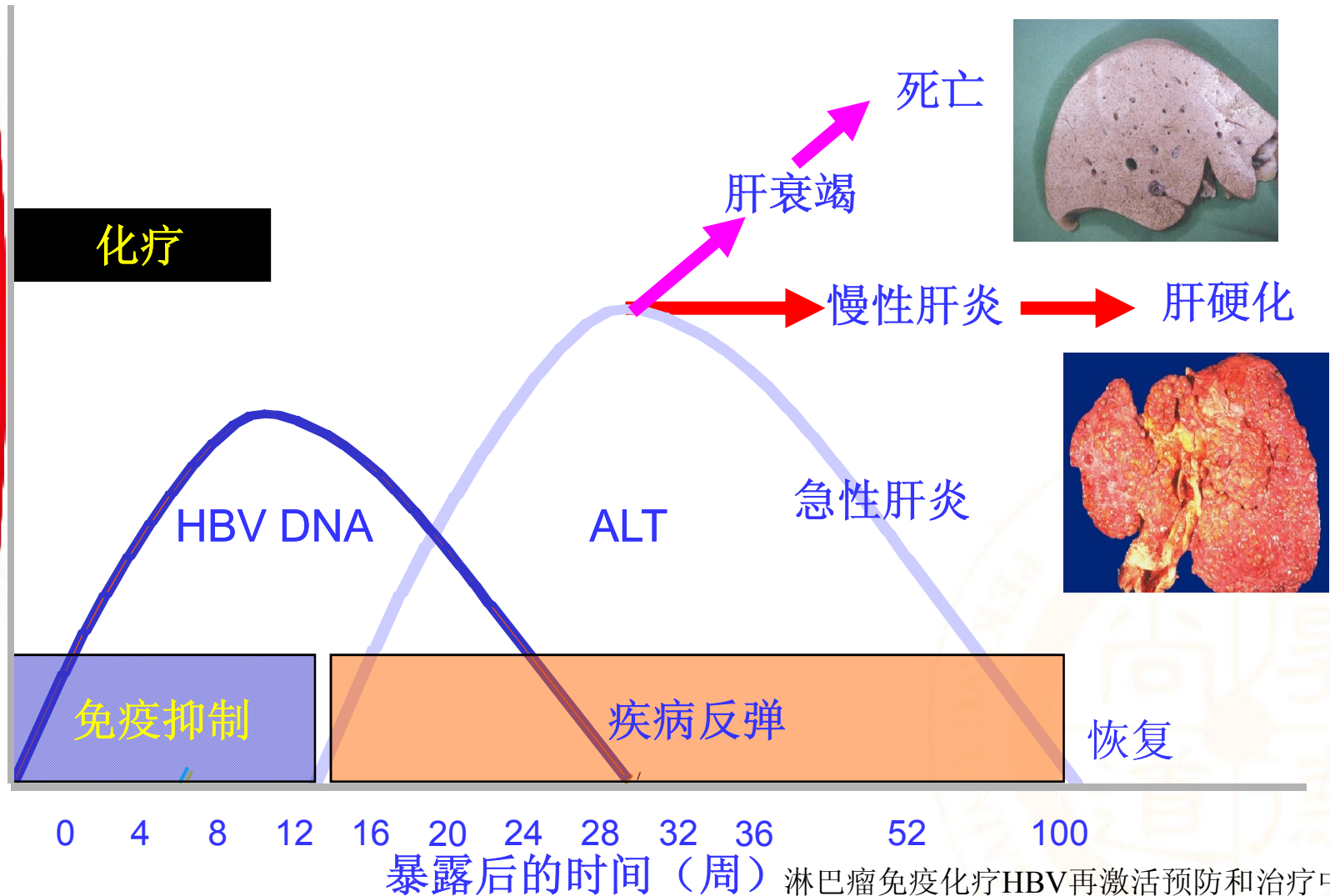
淋巴瘤并HBV再激活 临床表现和预后



- HBsAg阳性淋巴瘤患者，HBV再激活常发生在化疗期间；
- HBsAg阴性/抗-HBc阳性淋巴瘤患者，HBV再激活常发生在停止化疗之后(自末次化疗给药至肝炎发作的中位时间为9.6周；发作最晚者为8.5个月)



淋巴瘤并HBV再激活 临床表现和预后



淋巴瘤免疫化疗HBV再激活预防和治疗中国专家共识. 临床肿瘤学杂志. 2013, 18: 935-942



北京大学第一医院
PEKING UNIVERSITY FIRST HOSPITAL

淋巴瘤并HBV再激活 临床表现和预后

- HBV再激活并继发肝炎
 - 30 %痊愈，22 %缓解，1 %发生肝硬化，7 %未痊愈；其中31 %发生重症肝炎
 - HBV再激活相关病死率：4 % ~ 89 %
- 影响淋巴瘤的治疗及患者预后
 - 化疗延迟、中断或提前终止：68%~71% (vs 19%~33%)
 - 总体生存率降低



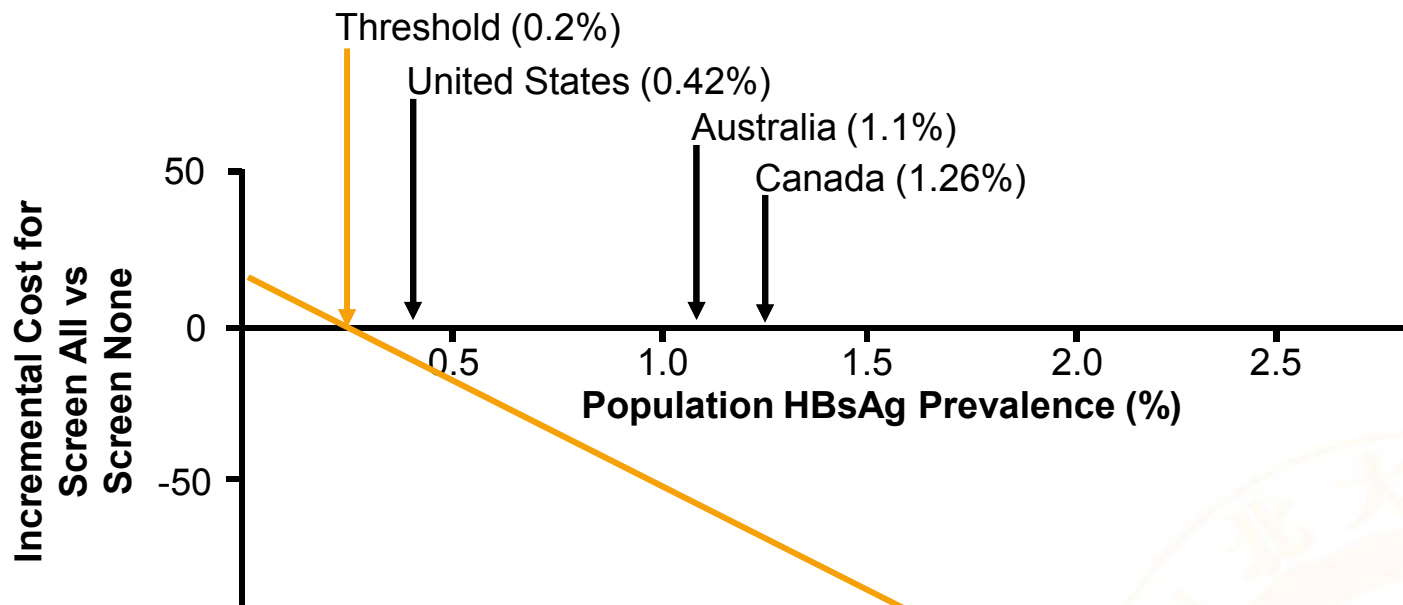
筛查所有将要接受化疗/免疫抑制剂治疗的患者

Scientific society	Recommendation	
	Oncologic	Hematologic
AASLD [61]	HBsAg, anti-HBc	HBsAg, anti-HBc
EASL [64]	HBsAg, anti-HBc	HBsAg, anti-HBc
CDC [85]	HBsAg, anti-HBc, HBsAb	HBsAg, anti-HBc, HBsAb
Scottish Liver Society [63]	None	HBsAg, HBcAb
NIH Consensus [86]	HBsAg	HBsAg
Italian Guidelines [7]	HBsAg	HBsAg, anti-HBc, HBsAb
ASCO [62]	Only patients who undergo certain “highly” cytotoxic or immunosuppressive therapies (i.e., stem cell transplants or treatment with rituximab) and patients “at risk” for HBV (HBV infection or prior exposure to HBV): HBsAg, anti-HBc	
APASL [87]	HBsAg	HBsAg
Canadian Guidelines [88]	HBsAg, anti-HBc, HBsAb	HBsAg, anti-HBc, HBsAb

M. Mandalà et al. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2013,87: 12–27

- 乙型肝炎血清标志物(HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc)和肝功能试验。
- 若患者血清HBsAg阳性和(或)抗-HBc阳性，应进一步检测血清HBV DNA。

筛查所有将要接受化疗/免疫抑制剂治疗的患者

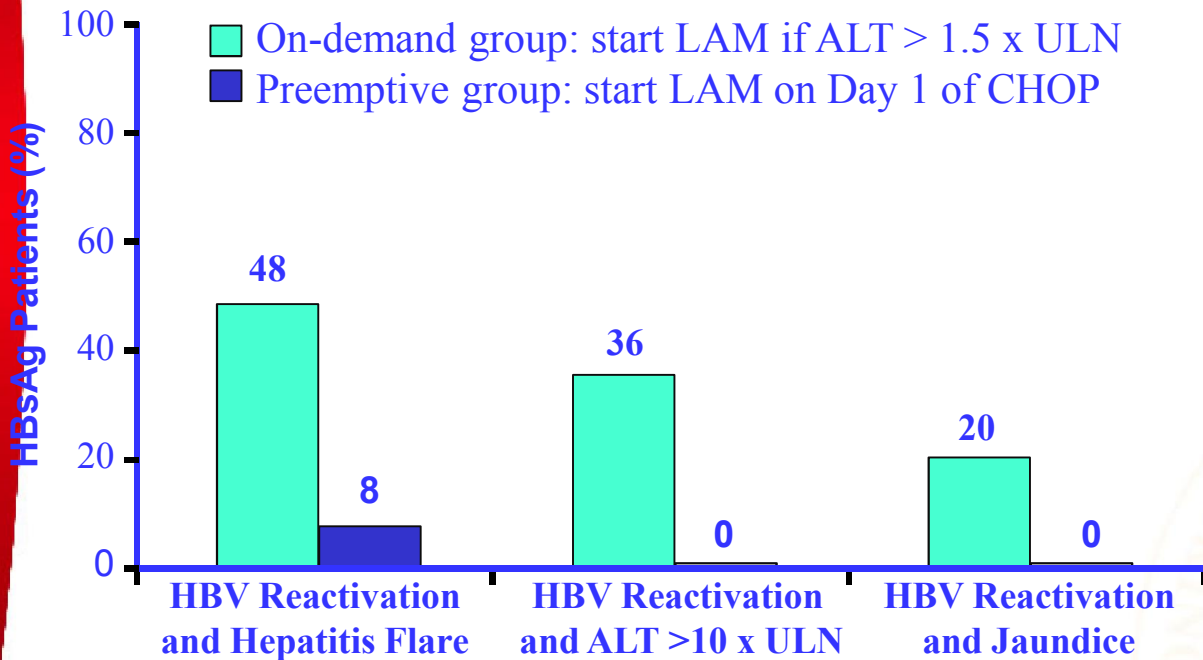


Strategy	Cost, \$	1-Yr Survival, %
Screen all	31,646	85.00
Screen high risk	31,653	84.96
Screen none	31,704	84.86

“Screen all” dominates other strategies—less costly, more effective



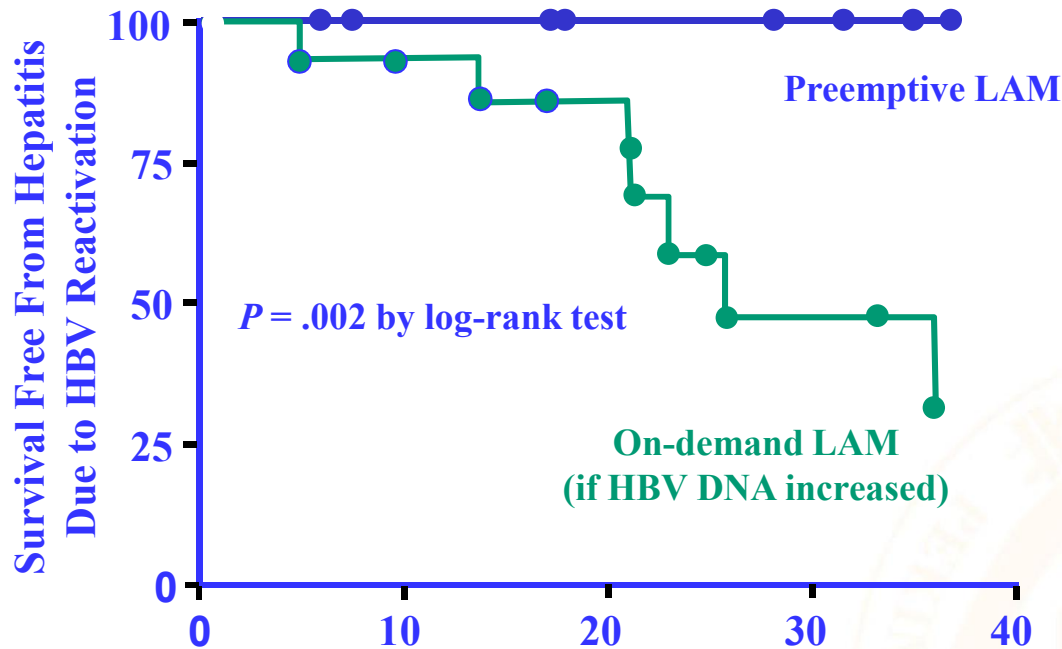
抗病毒治疗明显降低 HBV再激活发生率



北京大学第一医院
PEKING UNIVERSITY FIRST HOSPITAL

抗病毒治疗明显降低 HBV再激活发生率

- HBsAg-positive patients with lymphoma treated with high-dose chemotherapy randomized to “preemptive” vs “on-demand” lamivudine



Pts at Risk, n	0	10	20	30	40
Preemptive LAM	15	12	10	9	6
On-demand LAM	15	13	10	4	2

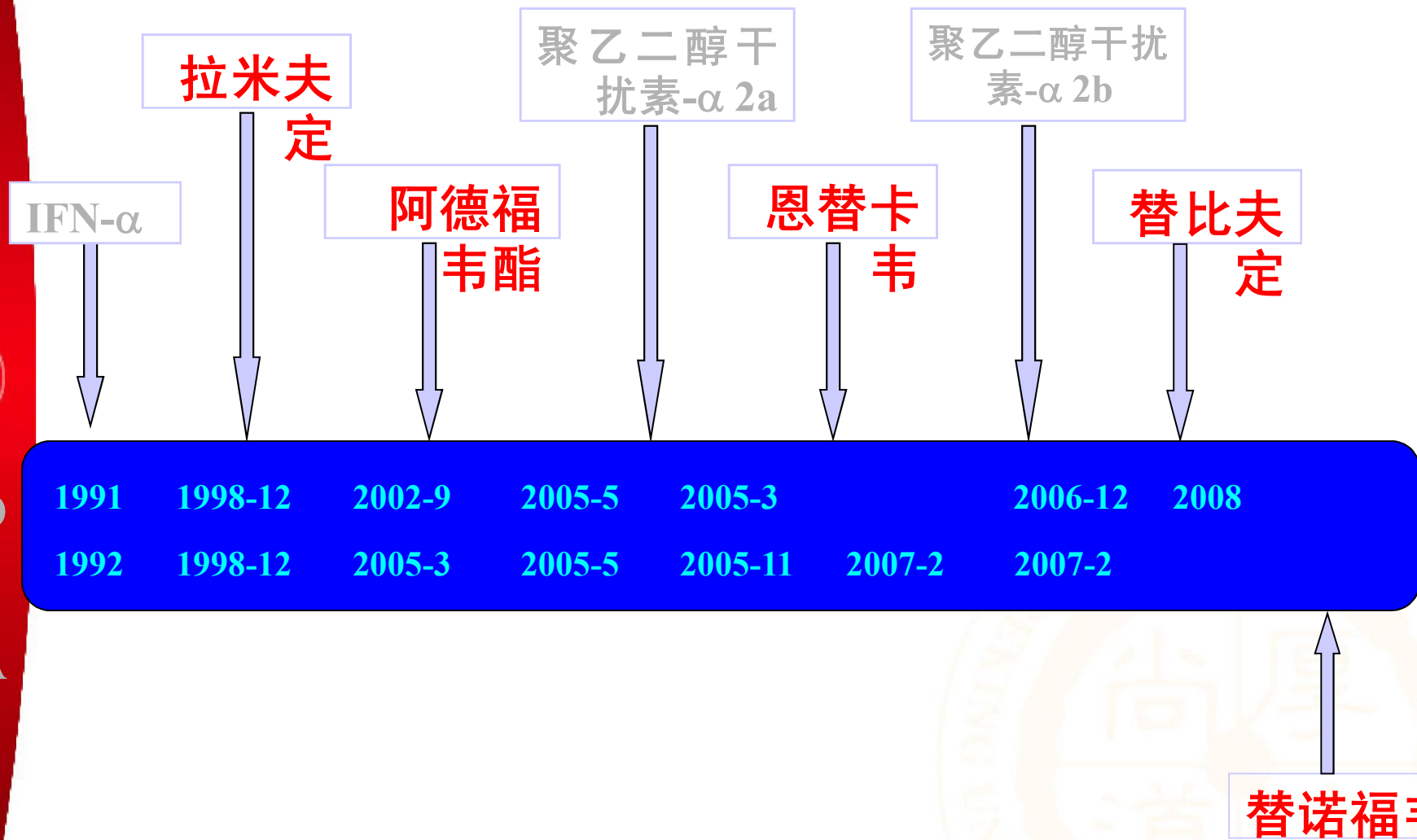


接受化疗和免疫抑制剂治疗者的处理

- 对于因其他疾病而接受化疗、免疫抑制剂治疗者，应常规筛查HBsAg；若HBsAg阳性，即使HBV DNA阴性和ALT正常，也应在治疗前1周开始服用拉米夫定或其他核苷(酸)类似物。
- 核苷(酸)类似物停用后可能出现复发，甚至病情恶化，应予以高度重视。
- 干扰素有骨髓抑制作用，应当避免选用。



治疗乙型肝炎药物

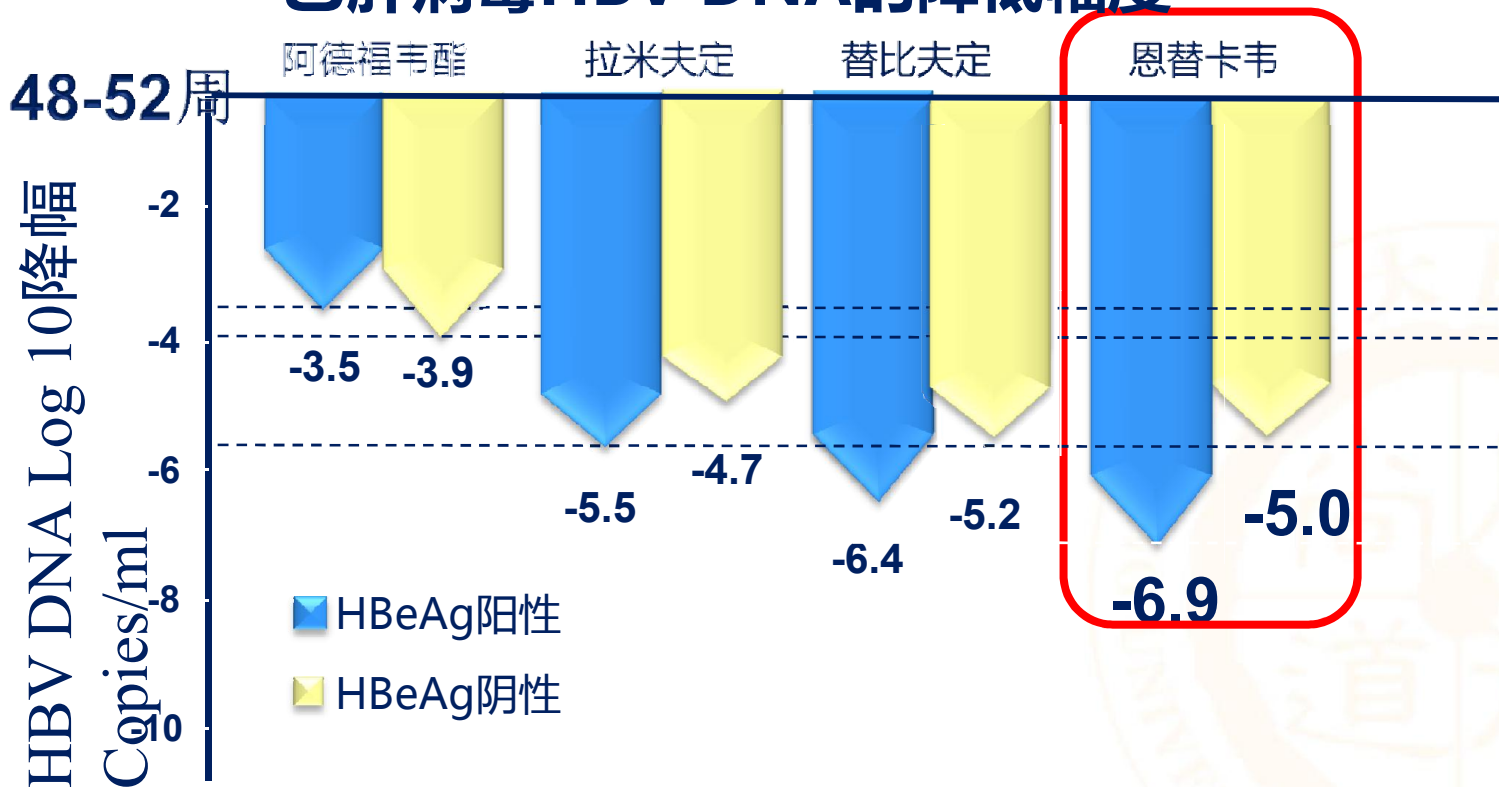


北京大学第一医院
 PEKING UNIVERSITY FIRST HOSPITAL
 USFD
 A
 STDA

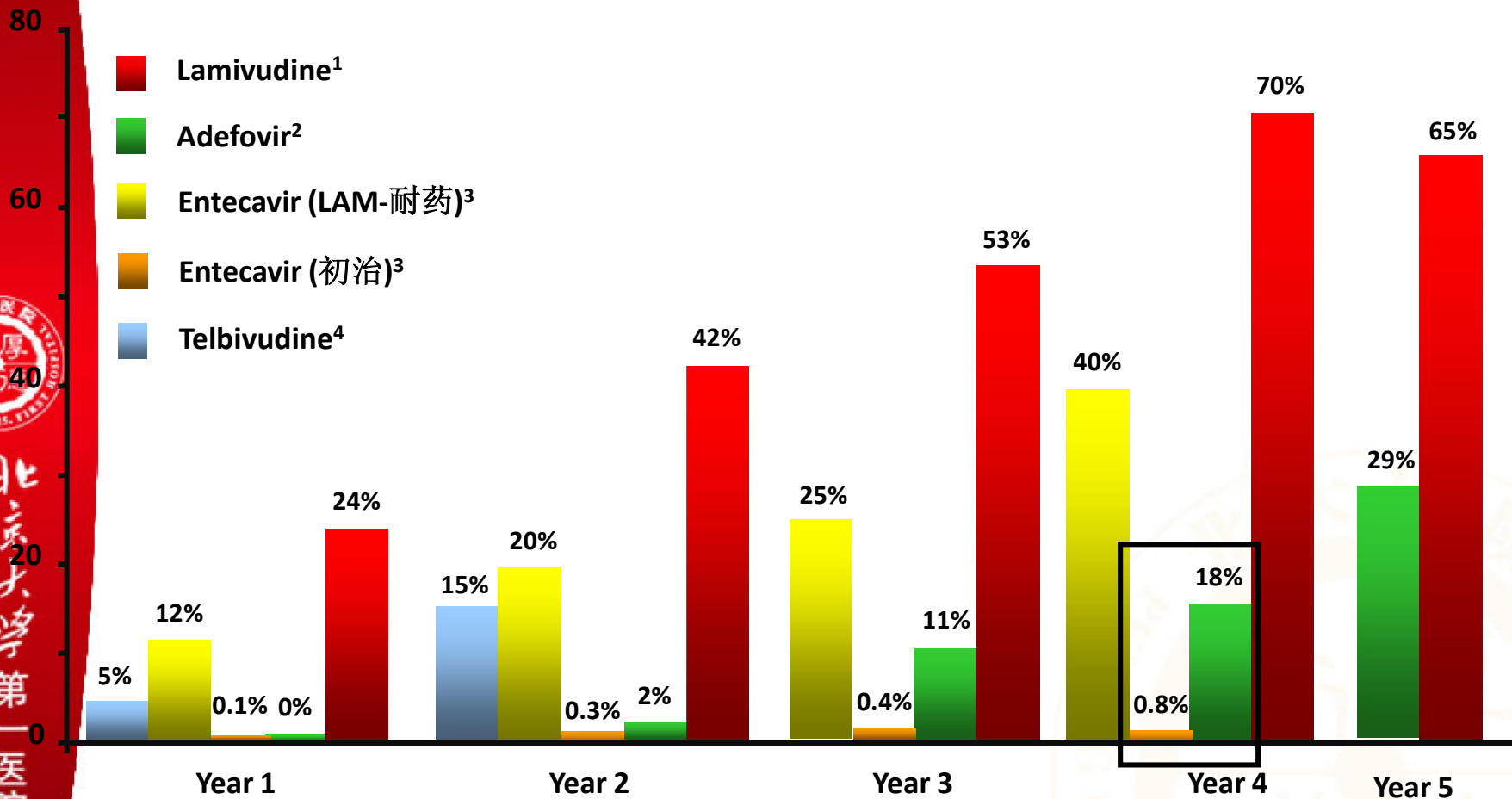
抗病毒治疗推荐意见

- 拉米夫定 100 mg，每日1次口服。
- 阿德福韦酯 10 mg，每日1次口服。
- 恩替卡韦 0.5 mg/1.0 mg，每晚临睡前1次口服。
- 替比夫定 600 mg，每日1次口服。

乙肝病毒HBV DNA的降低幅度



核苷（酸）类似物初治和经治患者5年的耐药率



¹ Lai et al. Clin Infect Dis. 2003; ² Westland et al. Hepatology .2003;

³ Colonna R et al.EASL .2007; ⁴ Gane et al.EASL .2006


 北京大学第一医院
 PEKING UNIVERSITY FIRST HOSPITAL
 耐药发生率 (%)

淋巴瘤合并HBV感染者的抗病毒治疗

- 药物选择：
 - 基线HBV DNA >2000 IU/ml和/或疗程 >12 个月选用高效、低耐药的抗病毒药物，如恩替卡韦。
 - 对于基线HBVDNA <2000 IU / ml且疗程 ≤ 12 个月的患者，可选用拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦、替诺福韦酯等核苷(酸)类抗病毒药物。
- 抗病毒治疗开始时机
 - 对于HBsAg阳性患者，原则上应尽早给予抗病毒治疗，至少在启动化疗同时给予抗病毒治疗；
 - 对于HBsAg阴性 / 抗-HBc阳性患者，若能保障患者对监测的依从性，可以严密监测，一旦HBV DNA水平可测则立即给予抗病毒治疗；若不能严密监测，原则上应尽早给予抗病毒治疗，至少在启动化疗同时给予抗病毒治疗

中华医学会血液学分会,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中华医学会肝病学分会.中国淋巴瘤合并HBV感染患者管理专家共识.中华血液学杂志,2013,34(11),988-993



淋巴瘤合并HBV感染者的抗病毒治疗

- 排除由于淋巴瘤本身、药物等其他原因所致的肝炎。在活动性乙型肝炎得到有效控制情况下，即HBV DNA <2000 IU / ml且ALT $<2 \times$ ULN，才可启动可引起HBV再激活的高风险治疗方案。
- 疗程
 - 对于基线HBV DNA ≥ 2000 IU/ml的患者，建议肝病科或传染病科医生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 <2000 IU/ml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。



淋巴瘤合并HBV感染患者的监测

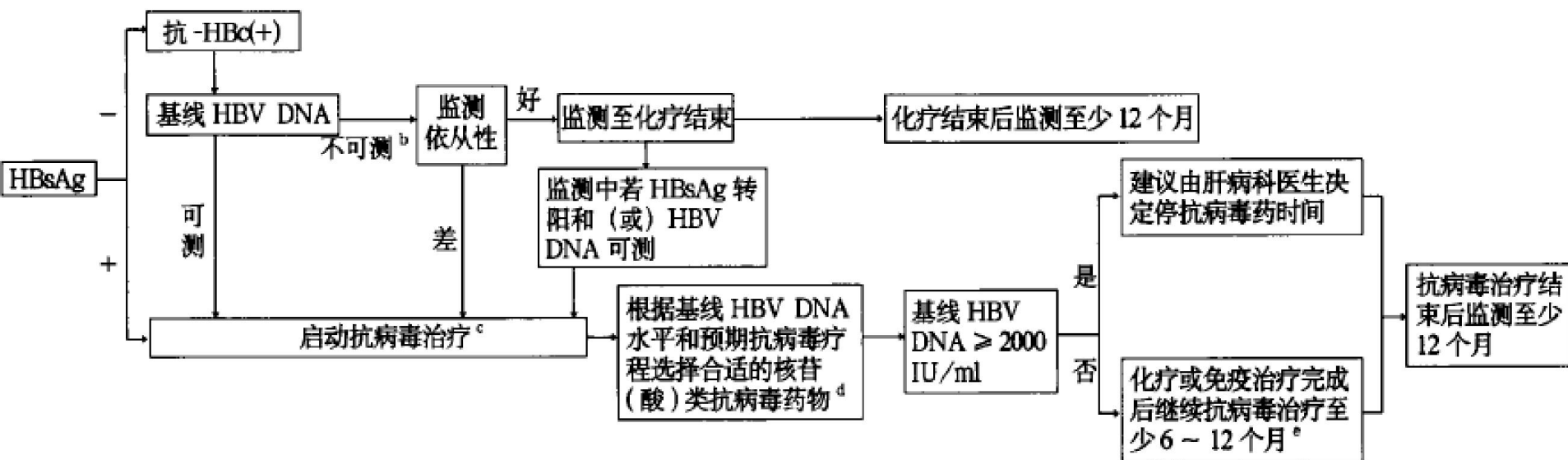
- 化疗期间，所有患者应至少每个化疗周期检测1次乙型肝炎血清标志物、HBV DNA和肝功能。
- 化疗结束后，所有患者应至少每3个月检测1次乙型肝炎血清标志物、HBVDNA和肝功能。



淋巴瘤合并HBV感染的处理

化疗期间所有患者至少每个化疗周期检测1次乙肝血清标志物、HBV DNA和肝功能^a

化疗结束后所有患者至少每3个月检测1次乙肝血清标志物、HBV DNA和肝功能^a



Thanks for your attention!



13810765943



minmin2001@126.com



北京大学第一医院
PEKING UNIVERSITY FIRST HOSPITAL

