



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.002

· 综述与讲座 ·

常见抗肿瘤药物所致乙型肝炎病毒再激活的诊疗进展

蔡庆贤 罗芳 夏章 陈志杰 龚丝

【摘要】 乙型肝炎病毒(HBV)再激活(HBVR)是导致慢性乙型肝炎患者病情恶化的重要因素之一。近年来,在肿瘤领域,由于化疗药物、靶向药物、免疫检查点抑制剂(ICPIs)等的广泛应用,抗肿瘤药物所致 HBVR 受到越来越多的关注。本文主要介绍抗肿瘤药物所致 HBVR 的现状分析、发病机制、危险因素和临床表现,并探讨抗肿瘤治疗中 HBVR 的管理策略。

【关键词】 乙型肝炎病毒再激活; 靶向药物; 免疫检查点抑制剂; B 淋巴细胞单克隆抗体

【中图分类号】 R575

【文献标识码】 A

乙型肝炎病毒(HBV)感染是全球严重公共卫生问题。据 WHO 报道,当前全球约有 2.57 亿慢性 HBV 感染者^[1]。约 25% 的慢性 HBV 感染者可发展为肝硬化或肝细胞癌(HCC),全球每年约有 88.7 万患者死于 HBV 感染导致的肝衰竭、肝硬化和 HCC^[2]。HBV 感染的自然病程由病毒复制与宿主免疫应答之间的相互作用决定,通常被划分为 4 期,即免疫耐受期(慢性 HBV 携带状态)、免疫清除期[HBV e 抗原(HBeAg)阳性慢性乙型肝炎(简称慢乙肝)]、免疫控制期[非活动 HBV 表面抗原(HBsAg)携带状态]和再活动期(HBeAg 阴性乙肝)^[3]。免疫清除期患者可出现自发性 HBeAg 血清学转换,年发生率为 2%~15%;HBeAg 血清学转换后,每年有 0.5%~1.0% 的患者发生 HBsAg 清除^[4]。宿主的遗传背景、生活习惯、免疫状态、感染年龄、病毒基因型、病毒复制状态及药物治疗等因素是慢性 HBV 感染临床转归的主要影响因素^[3]。当患者因其他疾病使用化疗药物、免疫检查点抑制剂(ICPIs)及生物制剂时,相关免疫反应被抑制,HBV 可发生再激活^[5]。早在 1975 年,Wands 等^[6]报道了部分血液肿瘤患者接受化疗后出现 HBsAg 由阴性转为阳性的现象,并率先提出 HBV 再激活(HBVR)的概念。但随着 HBV 血清标志物、HBV DNA 检测水平的特异性和敏感性提高,不断有学者提出新的观点^[7-8]。依据中华医学会感染病学分会与肝病学会《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》,HBVR 可定义

为 HBsAg 阳性/乙肝核心抗体(HBcAb)阳性或 HBsAg 阴性/HBcAb 阳性患者接受免疫抑制剂治疗或抗肿瘤药物治疗时,HBV DNA 较基线升高 >100 IU/ml,或基线 HBV DNA 阴性者转为阳性,或 HBsAg 由阴性转为阳性^[9]。本文主要对 HBVR 的发病机制、常见导致 HBVR 的抗肿瘤药物、HBVR 的管理进行阐述,探讨抗肿瘤治疗中 HBVR 的管理策略。

一、HBVR 的发病机制

HBV 感染后可在宿主肝细胞核内形成共价闭合环状 DNA(cccDNA)并长期存在。依据接受核苷类药物长期抗病毒治疗的 CHB 患者体内 HBV 动态变化估算,清除 HBsAg 所需时间为 20.0~52.2 年^[10-12];且在 HBsAg 自发清除的既往感染者及经抗病毒治疗后获得临床治愈(HBsAg 转阴,HBV DNA 阴性)的患者肝组织中仍可检测出 cccDNA^[13]。因此,CHB 及既往感染 HBV 的恢复期人群均存在 HBVR 的基础。

宿主的免疫应答在对抗 HBV 感染中发挥着重要作用。在 HBV 感染后,B 淋巴细胞(简称 B 细胞)应答不仅可产生乙肝表面抗体(HBsAb)、HBcAb 和乙肝 e 抗体(HBeAb)等针对不同抗原产物的抗体,且均可通过抗原呈递作用辅助 CD4⁺T 淋巴细胞(简称 T 细胞)发挥抗病毒效应。CD4⁺T 细胞在病毒抗原的作用下分化为辅助性 T 细胞,辅助病毒特异性 CD8⁺T 细胞和 B 细胞发挥抗病毒作用。细胞毒性 T 细胞发挥最重要的直接抗病毒效应,可通过分泌穿孔素和颗粒酶 B 直接杀死病毒感染的肝细胞,也可通过分泌干扰素(IFN)- γ 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 发挥抗病毒作

用^[14]。在正常情况下,大多数免疫功能良好的成年人可通过先天免疫应答和适应性免疫应答的协同作用来清除病毒,并获得对 HBV 再感染的抵抗力。然而,在慢性 HBV 感染时,由于血清和肝组织中持续产生的 HBsAg 消耗了大量的特异性 T 细胞,从而导致 HBV 感染者发生免疫耐受和持续感染^[15]。

依据 HBV 复制、宿主免疫状态和肝脏炎症活动情况, Hoofnagle^[16] 将 HBVr 病程分为 3 个阶段,即 HBV 复制活跃期、肝功能损伤期和恢复期。在第一阶段,随着宿主免疫力下降,HBV 复制旺盛,并维持高水平血清 HBV DNA。然而,由于宿主免疫功能也受到抑制,炎症程度通常较低,患者很少出现症状。本阶段患者外周血可检测到 HBV DNA 较基线显著上升,或 HBV DNA 由阴性转为阳性,或 HBsAg 阴性/HBeAb 阳性患者出现 HBsAg 转阳性。在第二阶段,由于停用免疫抑制剂或处在化疗间隔期,宿主免疫力开始恢复,第一阶段复制产生的大量病毒及其蛋白质产物可诱导强烈的免疫应答,介导肝细胞损伤及炎症坏死,伴随 ALT 水平升高和临床症状出现,肝功能损伤范围从轻度肝炎到肝衰竭。在第三阶段,通过抗病毒治疗或停止免疫抑制剂治疗,肝脏炎症反应自发停止。见图 1。

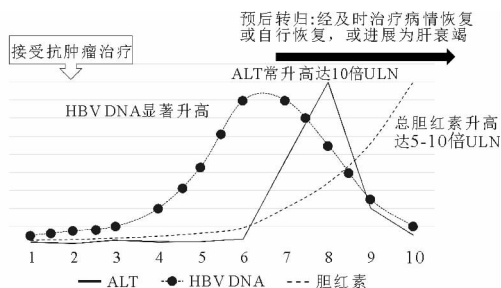


图 1 HBVr 的病程中 HBV DNA、ALT 与胆红素的变化规律

二、常见导致 HBVr 的抗肿瘤药物

早期关于 HBVr 的病例报道主要集中在淋巴瘤、骨髓增生异常综合征等非实体肿瘤患者接受化疗后^[6]。近年来,HBVr 在实体肿瘤中的报道也呈上升趋势^[17]。2015 年,一项面向 99 位美国肝病研究协会(AASLD)成员的国际调查报告了 188 例抗肿瘤治疗后的 HBVr 患者,其中 88 例(46.8%)为淋巴瘤,30 例(16.0%)为白血病,17 例(9.0%)为乳腺癌,4 例(2.1%)为肺癌,4 例(2.1%)为 HCC,2 例(1.1%)为结肠癌^[18]。HBV 感染与非霍奇金淋巴瘤(NHL)、HCC 发病机制关系密切,HBV 感染者发生 NHL 的风险与未感染者相比高出 2~3 倍^[19-20],发生 HCC 的风险更是高出 100 倍^[21]。在亚太地区,HBsAg 在 NHL 和 HCC 中的阳性率分别为 20%~25% 和 75%~80%^[22-23]。上述两类肿瘤在临床上常需多种药物联合治疗,甚至

需联用糖皮质激素,因此 HBVr 更常见。

1. 化疗药物:在传统细胞毒性化疗药物中,环磷酰胺、长春新碱和蒽环类药物等抗肿瘤药物具有抑制淋巴细胞、TNF- β 及 IFN- γ 等相关通路作用,从而使抑制病毒的细胞因子减少,导致 HBVr。一项入组 3 890 例接受各种化疗药物的肿瘤患者的前瞻性队列研究发现,在 354 例 HBsAg 阳性患者中有 24 例(6.7%)发生 HBVr,其中 5-氟尿嘧啶(5-FU)、顺铂、环磷酰胺、阿霉素、类固醇和长春新碱的使用率明显高于 HBsAg 阳性而无 HBVr 患者^[24]。CHOP 方案(含阿霉素、环磷酰胺、长春新碱和泼尼松龙等药物)是淋巴瘤常用的化疗方案。1991 年,Lok 等^[25]发现正在接受化疗的 NHL 患者中,48% 的 HBsAg 阳性患者及 4% 的 HBeAb 阳性患者发生 HBVr,上述患者 HBVr 相关肝衰竭的发生率分别为 7% 和 2%。

2008 年一项包括 14 项拉米夫定预防 HBsAg 携带者接受化疗后 HBVr 临床研究的系统评价结果显示,对照组中 HBV 的平均再激活率为 33%,其中 7% 患者死亡^[26]。多因素分析结果显示,男性、年龄较低、基线时 HBV 复制率高(HBV DNA > 20 000 IU/ml 或 HBeAg 阳性)、皮质类固醇或利妥昔单抗在内的 CMT 方案及骨髓移植(BMT)等是 HBVr 的高危因素。在患有相同血液病并接受相同化疗方案的患者中,加用糖皮质激素使 HBVr 的发生率从 38% 上升至 72%,并增加了肝炎和重型肝炎的发病率^[27]。

经肝动脉灌注化疗栓塞(TACE)是中晚期 HCC 的常规治疗手段,该方案常在术中使用表柔比星和顺铂经肝动脉对肿瘤组织进行局部灌注。近期一项 Meta 分析汇总了 TACE 治疗 HCC 后 HBVr 的 5 项研究,结果显示,在 656 例未接受抗病毒治疗而接受 TACE 治疗的 HCC 患者中,216 例(32.9%)出现 HBVr^[28]。

2. B 细胞单克隆抗体:利妥昔单抗和奥法木单抗是针对 CD20 的人源化抗 CD20 单克隆抗体,目前广泛用于 NHL 和慢性淋巴细胞白血病治疗。CD20 是 B 细胞上的一种细胞表面标记,抗 CD20 抗体可导致 B 细胞耗竭,随后 B 细胞抗原呈递功能受损,进而导致特异性抗 HBV CD4⁺T 细胞活化和增殖减少。由于 B 细胞在抗 HBV 的多重免疫反应中的关键作用,抗 CD20 单克隆抗体治疗带来的 HBVr 风险也更加显著。

自 1999 年以来,已有许多 HBsAg 阳性淋巴瘤患者接受含利妥昔单抗治疗后出现 HBVr 的报道^[28-31]。对于未经任何抗病毒治疗预防的 HBsAg 阳性患者接受利妥昔单抗联合化疗后的 HBVr 率,仅有很少的回顾性数据可用,总体 HBVr 率为 18.2%~80.0%,该类患者 HBVr 一般发生在输注利妥昔单抗后数周至 55 个

月,相当一部分患者发生在停止治疗后数月,尽管在发现 HBVr 后进行了抗病毒治疗,但急性肝衰竭的致死率仍高达 40%^[32-34]。

利妥昔单抗对既往感染 HBV 恢复期患者(HBsAg 阴性/HBcAb 阳性)仍有较高的 HBVr 风险。在一项对 104 例淋巴瘤患者的前瞻性研究中,46 例 HBsAg 阴性/HBcAb 阳性患者分别接受包含利妥昔单抗的化疗(21 例)和不含利妥昔单抗的化疗(25 例),结果显示,利妥昔单抗治疗组 HBVr 率为 23.8%,而对照组则无 HBVr 发生^[35]。多因素分析结果显示,男性、HBcAb 阴性及利妥昔单抗是 HBVr 的高危因素。在另一项随机对照试验中,HBsAg 阴性的淋巴瘤患者接受利妥昔单抗治疗 6 个月、12 个月和 18 个月累计 HBVr 率分别为 8.0%、11.2% 和 25.9%^[36],HBsAb 阳性是 HBVr 的保护因素。鉴于大量 HBVr 的病例报道,美国食品药品监督管理局要求生产企业自 2013 年 9 月起在产品标签上添加“盒装警告”(最强警告),以提醒利妥昔单抗和奥法木单抗与 HBVr 的高风险相关性^[37]。奥法木单抗与利妥昔单抗通过类似机制发挥作用,由于其上市较晚,引起 HBVr 的报道相对较少^[38]。

3. ICPIs:如针对细胞程序性死亡蛋白 1(PD-1)/细胞程序性死亡配体 1(PD-L1)的抗体(抗 PD-1:帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗等;抗 PD-L1:阿替利珠单抗、杜瓦鲁单抗和阿维鲁单抗等)和细胞毒性 T 细胞相关蛋白 4(CTLA4)的抗体(抗 CTLA4:伊普利单抗和特雷利单抗等)均已被用于各种恶性肿瘤的免疫治疗。鉴于 ICPIs 的作用机制涉及激活免疫系统,因此其诱导 HBVr 的风险常被忽视^[39]。然而 ICPIs 给药后 HBVr 的病例报告也日渐增多。较早发现 PD-1 单抗治疗后发生 HBVr 的情况是在 Keynote 240 研究中,145 例接受帕博利珠单抗治疗的患者中 6 例发生 HBVr^[40]。一项来自中山大学肿瘤防治中心的回顾性研究显示,114 例因各种恶性肿瘤接受抗 PD-1/PD-L1 治疗的 HBsAg 阳性患者中,6 例(5.3%)在开始治疗后的 18 周内出现 HBVr^[41]。Lee 等^[42]的回顾性分析纳入 60 例接受 PD-1 抗体治疗的晚期不可切除 HCC,其中 54 例同时接受核苷类药物(Nas)抗病毒治疗的患者未出现 HBVr,6 例未接受抗病毒治疗患者中有 1 例出现 HBVr(定义为较基线上升 10 倍),认为即使 HBV DNA 高于 100 IU/ml,在使用 Nas 的前提下,也可安全使用 ICPIs 治疗^[42]。新加坡国家癌症中心一项回顾性研究纳入 114 例接受过抗 PD-1/PD-L1 治疗的 HCC 患者,其中 62 例为 HBV 携带者或既往感染者,随访中观察到 6 例(9.7%)出现 HBVr,其中 2 例(3.2%)出现肝炎活动^[43]。可见,

虽然 ICPIs 治疗有增强免疫的作用,治疗过程中仍可能出现 HBVr。需要指出的是,考虑到对于 ICPIs 治疗过程中 HBVr 的担忧,大部分 ICPIs 临床试验均要求患者入组时 HBV DNA 低于 100 或 500 IU/ml,并要求慢乙肝患者全程接受 NAs 抗病毒治疗^[44-45]。

4. 酪氨酸激酶抑制剂(TKIs):TKIs 是以受体酪氨酸激酶为靶点的小分子药物,可渗透细胞膜,并靶向肿瘤细胞和周围内皮、血管激酶受体的特定部位,阻断细胞增殖信号传导途径,目前已有许多针对各种酪氨酸激酶的 TKIs 批准用于治疗各种实体和血液肿瘤^[46]。

2012 年 Shiba 等^[47]首先报道了 1 例晚期不可切除 HCC 患者在接受多靶点 TKIs(TSU-68)治疗过程中出现 HBVr 的诊疗经过。该例患者基线 HBsAg 阴性,HBcAb 及 HBsAb 均阳性,在口服 TSU-68 18 周后出现转氨酶升高,检查发现 HBsAg 和 HBeAg 均转为阳性,HBV DNA 上升至 6.9 log copies/ml,经恩替卡韦治疗 2 个月后肝功能明显改善^[47]。随着 TKIs 的广泛应用,其相关 HBVr 的病例报道也逐渐增多。Yao 等^[48]回顾性分析了 2011 年~2017 年在台湾大学医学院附设医院接受 TKIs 治疗的 171 例 HBsAg 阳性的非小细胞肺癌患者,在 10.5 个月的中位随访时间中,共有 16 例(9.36%)患者出现 HBVr(定义为 HBV DNA 较基线上升 10 倍,或 HBV DNA > 10⁵ IU/ml 且肝功能异常),其中接受埃罗替尼、吉非替尼、奥西替尼和阿法替尼的患者分别为 6 例、5 例、3 例和 2 例。

使用 TKIs 后出现 HBVr 的机制尚未明确,可能与部分 TKIs 具有抑制免疫细胞功能有关,另外 TKIs 的脱靶效应也可能导致免疫抑制^[49-50]。相关研究结果表明,治疗慢性粒细胞白血病的伊马替尼、尼罗替尼、达沙替尼等可抑制 T 细胞的活化和增殖,阻止祖干细胞分化为抗原呈递细胞,抑制巨噬细胞功能^[49,51-53]。尼罗替尼可抑制 Src 家族激酶 Lck 和 T 细胞功能,并可抑制 CD8⁺ T 细胞增殖和功能^[54]。需要注意的是,临床实验室发现大部分 TKIs 存在肝毒性,对于 HBV 携带者接受 TKIs 治疗过程中出现的肝炎活动,有时需依赖肝脏组织病理检查结果辅助诊断。

三、HBVr 的管理

由于抗肿瘤药物治疗过程中 HBVr 不仅增加肝衰竭风险,更可能因肝脏不良事件影响肿瘤治疗的延续性而导致病情恶化,抗肿瘤治疗过程中的 HBVr 与肝毒性也常常给临床医师带来困扰。因此,对于肿瘤患者接受化疗、靶向药物、ICPIs 及生物制剂治疗过程中 HBVr 的提前预防已达成一致共识。

1. 抗病毒药物的选择:拉米夫定是最早用于抗肿

瘤药物治疗相关 HBVr 的药物^[55-56]。一项 Meta 分析结果显示,化疗期间预防性使用拉米夫定可有效降低 87% 的 HBVr 率和 70% 的再激活相关死亡率^[57]。随着核苷类抗病毒药物的改进,更强效、更低耐药的恩替卡韦、替诺福韦和丙酚替诺福韦成为了慢乙肝治疗的一线推荐,这些药物的使用进一步降低了抗肿瘤药物相关 HBVr 的发生率。

中山大学肿瘤防治中心林桐榆教授团队首先通过随机对照试验,证实在接受含利妥昔单抗 CHOP 方案化疗的淋巴瘤患者中,恩替卡韦与拉米夫定相比可进一步降低 HBV 相关肝炎、HBVr 和化疗中断的发生率^[58]。一项纳入 8 项随机对照试验共 593 例患者的 Meta 分析结果显示,与拉米夫定相比,恩替卡韦可进一步降低 71% 的 HBVr 风险与 89% 的 HBV 相关肝炎风险^[58]。因此,各大指南均推荐使用恩替卡韦、替诺福韦和丙酚替诺福韦等一线核苷类乙肝抗病毒药物来预防抗肿瘤药物相关 HBVr^[9,59-61]。

2. 适应证与疗程:由于 cccDNA 的长期存在,任何 HBV 的慢性感染者和既往感染者均存在 HBVr 基础。临床上通常通过检测 HBsAg、HBcAb 和 HBV DNA 来区分现症感染与既往感染^[9]。由于不同的抗肿瘤药物对免疫抑制的程度不同,因此对不同患者采用不同抗肿瘤药物后 HBVr 的风险进行分层,并因此给予不同疗程的推荐^[62]。

HBsAg 阳性患者应尽可能早在开始使用抗肿瘤药物前(通常为 1 周)或最迟与之同时应用 NAs 抗病毒治疗^[58,61,63];HBsAg 阴性、HBcAb 阳性,若 HBV DNA 阳性患者,也需进行预防性抗病毒治疗^[59];HBsAg 阴性、HBcAb 阳性,若 HBV DNA 阴性患者,可每 1~3 个月监测 ALT 水平、HBV DNA 和 HBsAg,一旦 HBV DNA 或

HBsAg 转为阳性,应立即启动抗病毒治疗^[59,64];HBsAg 阴性、HBcAb 阳性患者,若使用 B 细胞单克隆抗体进行治疗,HBVr 风险高,建议预防性使用抗病毒药物治疗^[9,38,59]。见图 2。

对于抗肿瘤治疗患者,NAs 的使用时间却存在争议。一般建议在治疗结束后,应继续恩替卡韦(ETV)、替诺福韦(TDF)或丙酚替诺福韦(TAF)治疗 6~12 个月^[9,60-61]。对于应用 B 细胞单克隆抗体患者,在免疫抑制治疗结束至少 18 个月后方可考虑停用 Nas。表 1 为不同指南关于接受抗肿瘤治疗的慢乙肝患者的抗病毒治疗疗程推荐。

表 1 不同指南关于接受抗肿瘤治疗的慢乙肝患者的
抗病毒治疗疗程推荐

指南名称	筛查人群	筛查项目	预防用药疗程
2018 版 AASLD 指南	所有准备接受化疗及免疫抑制剂的 患者	HBsAg、 HBcAb;必 要时检测 HBV DNA	治疗开始至治疗完成后 至少 6 个月(抗-CD20 抗 体治疗至少 12 个月)
2017 版欧洲 肝脏研究协 会(EASL) 指南	所有准备接受化疗及免疫抑制剂的 患者	HBsAg、 HBcAb;必 要时检测 HBV DNA	至少维持至停用免疫抑 制剂后 18 个月,并检测 至预防性治疗停药后至 少 12 个月
2015 版亚太 肝脏研究协 会(APASL) 指南	所有准备接受化疗及免疫抑制剂的 患者	HBsAg、 HBcAb;必 要时检测 HBV DNA	停止治疗后 12 个月
2015 版美国 胃肠病学会 (AGA)指南	中高危人群	HBsAg、 HBcAb;必 要时检测 HBV DNA	停止治疗后 6 个月,使用 B 细胞单克隆抗体至少 12 个月
2019 版中国 慢性乙型肝炎 防治指南	所有准备接受化疗及免疫抑制剂的 患者	HBsAg、 HBcAb、 HBV DNA	治疗前 1 周至治疗结束 后 6 个月

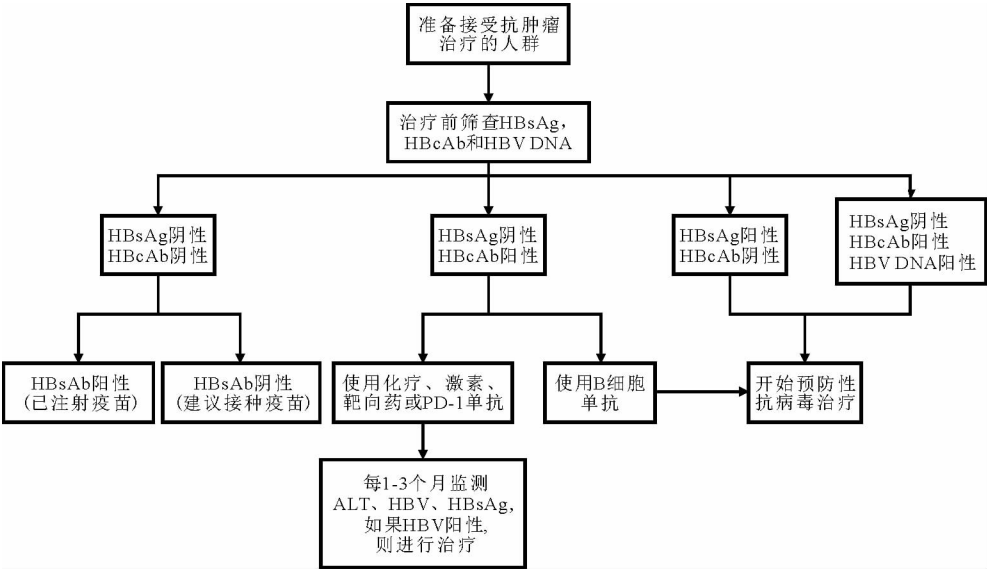


图 2 依据 HBV 感染状态与接受抗肿瘤药物种类进行 HBVr 风险分层管理

需要指出的是, NAs 停用后可能会出现 HBV 复发, 甚至病情恶化, 不管抗病毒治疗多长时间, 停药后均应定期随访, 期间每 1~3 个月监测 HBV DNA, 已发现 HBV DNA 转为阳性, 应考虑再次给予抗病毒治疗。

四、展望

随着新型抗肿瘤药物的上市, 临床上将面临越来越多的抗肿瘤药物相关 HBVr 的问题。由于抗病毒治疗的进步, 越来越多的慢乙肝患者可能获得临床治愈。对于 HBsAg 阴性的既往感染者, 当合并肿瘤性疾病需接受抗病毒治疗时, 如何预防 HBVr 将是未来需要重点面对的问题。

参 考 文 献

- [1] WHO. Global hepatitis report, 2017. Geneva, Switzerland; World Health Organization [EB/OL]. (2020-03-11) [2022-06-19] <https://www.who.int/multi-media/details/viral-hepatitis-in-the-world-map>
- [2] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection; a systematic review of data published between 1965 and 2013 [J]. *Lancet*, 386 (10003): 1546-1555.
- [3] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment [J]. *Liver Int*, 2009, 29 Suppl 1: 100-107.
- [4] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection [J]. *Antivir Ther*, 2010, 15 (2): 133-143.
- [5] Wu YL, Ke J, Zhang BY, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10 (1): 12-22.
- [6] Wands JR, Chura CM, Roll FJ, et al. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders [J]. *Gastroenterology*, 1975, 68 (1): 105-112.
- [7] Ludwig E. HBV reactivation in immunosuppressed patients: prevention or containment? [J]. *Hepatology*, 2014, 59 (6): 2062-2064.
- [8] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2012, 57 (1): 167-185.
- [9] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版) [J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37 (12): 711-736.
- [10] Boyd A, Lacombe K, Lavocat F, et al. Decay of ccc-DNA marks persistence of intrahepatic viral DNA synthesis under tenofovir in HIV-HBV co-infected patients [J]. *J Hepatol*, 2016, 65 (4): 683-691.
- [11] Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126 (7): 1750-1758.
- [12] Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, et al. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: finite treatment duration unlikely [J]. *J Hepatol*, 2013, 58 (4): 676-683.
- [13] Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, et al. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B-Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference [J]. *Hepatology*, 2019. [Epub ahead of print]
- [14] Isogawa M, Tanaka Y. Immunobiology of hepatitis B virus infection [J]. *Hepatol Res*, 2015, 45 (2): 179-189.
- [15] Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, et al. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited [J]. *J Hepatol*, 2017, 66 (2): 398-411.
- [16] Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2009, 49 (5 Suppl): S156-S165.
- [17] Shi Y, Zheng M. Hepatitis B virus persistence and reactivation [J]. *BMJ*, 2020, 370: m2200.
- [18] Hwang JP, Barbo AG, Perrillo RP. Hepatitis B reactivation during cancer chemotherapy: an international survey of the membership of the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22 (3): 346-352.
- [19] Zhou X, Pan H, Yang P, et al. Both chronic HBV infection and naturally acquired HBV immunity confer increased risks of B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *BMC Cancer*. 2019, 19 (1): 477.
- [20] Zhou X, Wuchter P, Egerer G, et al. Role of virological serum markers in patients with both hepatitis B virus infection and diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Eur J Haematol*. 2019, 103 (4): 410-416.
- [21] Tian T, Song C, Jiang L, et al. Hepatitis B virus infection and the risk of cancer among the Chinese population [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147 (11): 3075-3084.
- [22] Cao X, Wang Y, Li P, et al. HBV Reactivation During the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma and Management Strategies [J]. *Front Oncol*. 2021, 11: 685706.
- [23] Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death; the BRIDGE Study [J]. *Liver Int*, 2015, 35 (9): 2155-2166.
- [24] Karaca M, Tural D, Akar E, et al. Hepatitis B Reactivation Rate Is Higher Undergoing Some Cytotoxic Chemotherapy in Patients with Solid Tumors: A Large Retrospective Study [J]. *Chemotherapy*, 2018, 63 (5): 247-252.
- [25] Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study [J]. *Gastroenterology*, 1991, 100 (1): 182-188.
- [26] 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*, 148 (7): 519-528.
- [27] Cheng AL, Hsiung CA, Su JJ, 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.
- [28] Zhang SS, Liu JX, Zhu J, et al. Effects of TACE and preventive antiviral therapy on HBV reactivation and subsequent hepatitis in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49 (7): 646-655.
- [29] Oh MJ, Lee HJ. A study of hepatitis B virus reactivation associated with rituximab therapy in real-world clinical practice: a single-center experience [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2013, 19 (1): 51-59.
- [30] Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (1): 268-276.
- [31] Hernández JA, Dily R, Salat D, et al. Fulminant hepatitis subsequent to reactivation of precore mutant hepatitis B virus in a patient with lymphoma treated with chemotherapy and rituximab [J]. *Haematologica*, 2003, 88 (6): ECR22.
- [32] Chen XQ, Peng JW, Lin GN, et al. The effect of prophylactic lamivudine on hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing prolonged rituximab therapy [J]. *Med Oncol*, 2012, 9 (2): 1237-1241.
- [33] Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (16): 3486-3496.
- [34] Notsumata K, Nomura Y, Tanaka A, et al. Efficient Prophylactic Management of HBV Reactivation by an Information Technology Encoding System; Results of a 6-year Prospective Cohort Study [J]. *Intern Med*. 2020, 59 (20): 2457-2464.
- [35] Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (4): 605-611.
- [36] 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.
- [37] Mitka M. FDA: Increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab [J]. *JAMA*. 2013, 310 (16): 1664.
- [38] Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, et al. Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy [J]. *Blood*, 33 (2): 137-146.
- [39] Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (6): 1297-1309.
- [40] Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (3): 193-202.
- [41] Zhang X, Zhou Y, Chen C, et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive Hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7 (1): 322.
- [42] Lee PC, Chao Y, Chen MH, et al. Risk of HBV reactivation in patients with immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (2): e001072.
- [43] Ng KYY, Wong LWJ, Ang AJS, et al. Real-world efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma: Experience of a tertiary Asian Center [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2021, 17 (5): e249-e261.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.003

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.003

· 综述与讲座 ·

抗肿瘤药物所致肝损伤的临床病理诊断

魏丽红 黑梦莹 薛天晨 钟雅婷 廖冰

【摘要】 药物性肝损伤(DILI)由各类化学药物、生物制剂、传统中药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物等引起。其中抗肿瘤药物所致肝损伤约占15%,是肿瘤治疗中不可忽视的问题。抗肿瘤药物包括细胞毒类和非细胞毒类药物,导致肝损伤的病理形态多样,可表现为坏死性炎症(或小叶性肝炎)、胆汁淤积、肝细胞脂肪变性、血管损伤等,增加了诊断的难度。因此,在临床病理诊断过程中,需了解并熟悉各种常见抗肿瘤药物所致肝损伤的病理形态,同时密切结合临床病史进行诊断和鉴别诊断。

【关键词】 抗肿瘤药物; 药物性肝损伤; 病理诊断

【中图分类号】 R575 **【文献标识码】** A

药物性肝损伤(DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、保健品、膳食补充剂

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院病理科 病理教研室、中山大学中山医学院病理教研室(魏丽红、黑梦莹、薛天晨、廖冰);常德市第一人民医院病理科(钟雅婷)

通讯作者:廖冰, E-mail: liaob@mail.sysu.edu.cn

及其代谢产物等引起的肝损伤^[1]。据报道,抗肿瘤药物引起的 DILI 约占 15%^[2]。抗肿瘤药物种类较多,所导致的 DILI 是最常见且最严重的药物不良反应之一,是肿瘤治疗中不可忽视的问题。在临床诊断过程中,必要时应进行肝脏组织病理检查,通过细胞损伤类型和病理形态模式的分析为 DILI 提供诊断线索和依据。

- [44] Kudo M, Finn RS, Edeline J, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib[J]. Eur J Cancer, 2022, 167: 1-12.
- [45] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502.
- [46] Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020) [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 143.
- [47] Shiba S, Kondo S, Ueno H, et al. Hepatitis B Virus Reactivation during Treatment with Multi-Tyrosine Kinase Inhibitor for Hepatocellular Carcinoma[J]. Case Rep Oncol, 2012, 5(3): 515-519.
- [48] Yao ZH, Liao WY, Ho CC, et al. Incidence of hepatitis B reactivation during epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment in non-small-cell lung cancer patients [J]. Eur J Cancer, 2019, 117: 107-115.
- [49] Ando T, Kojima K, Isoda H, et al. Reactivation of resolved infection with the hepatitis B virus immune escape mutant G145R during dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia [J]. Int J Hematol, 2015, 102(3): 379-382.
- [50] Chang CS, Tsai CY, Yan SL. Hepatitis B reactivation in patients receiving targeted therapies [J]. Hematology, 2017, 22(10): 592-598.
- [51] Cwynarski K, Laylor R, Macchiarulo E, et al. Imatinib inhibits the activation and proliferation of normal T lymphocytes in vitro [J]. Leukemia, 2004, 18(8): 1332-1339.
- [52] Seggewiss R, Loré K, Greiner E, et al. Imatinib inhibits T-cell receptor-mediated T-cell proliferation and activation in a dose-dependent manner [J]. Blood, 2005, 105(6): 2473-2479.
- [53] Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, et al. Imatinib-induced fatal acute liver failure [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(48): 6608-6111.
- [54] Liang R, Lau GK, Kwong YL. Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(1): 394-398.
- [55] Dai MS, Wu PF, Shyu RY, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast

- cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration [J]. Liver Int, 2004, 24(6): 540-546.
- [56] Yeo W, Ho WM, Hui P, et al. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 88(3): 209-215.
- [57] Martyak LA, Taqavi E, Saab S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis [J]. Liver Int, 2008, 28(1): 28-38.
- [58] Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2014, 312(23): 2521-2530.
- [59] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.
- [60] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update [J]. Hepatol Int, 2017, 11(4): 317-370.
- [61] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guideline [J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [62] Myint A, Tong MJ, Beaven SW. Reactivation of Hepatitis B Virus: A Review of Clinical Guidelines [J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2020, 15(4): 162-167.
- [63] Zhang MY, Zhu GQ, Shi KQ, et al. Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation [J]. Oncotarget, 2016, 7(21): 30642-30658.
- [64] Liu WP, Xiao XB, Xue M, et al. Prophylactic Use of Entecavir for Lymphoma Patients With Past Hepatitis B Virus Infection: A Randomized Controlled Trial [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019, 19(2): 103-108.

(收稿日期:2022-06-19)

(本文编辑:余晓曼)