

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2016.12.015

• 综述 •

抗肿瘤治疗相关丙肝病毒再激活的诊治现状

田雨可¹, 刘红梅¹, 韩德前¹, 黄媚娟^{1,2}**Diagnosis and Treatment of Hepatitis C Virus Reactivation After Anti-cancer Therapies**TIAN Yuke¹, LIU Hongmei¹, HAN Deqian¹, HUANG Meijuan^{1,2}*1. Department of Thoracic Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. National Key Laboratory of Biotherapy, Sichuan University, Chengdu 610041, China**Corresponding Author: HUANG Meijuan, E-mail: hmj107@163.com*

Abstract: Hepatitis type C (HC) is a common infectious disease and there are more than 170 million people worldwide infected with hepatitis type C virus (HCV), which is a serious threat to human health. With the increasing prevalence of cancer, the anti-cancer therapies are renewed day by day. HCV reactivation after anti-cancer therapy is an issue not to be neglected. It may cause hepatic injury in varying degrees, and its effect on the prognosis, prophylactic strategies and optimal treatments are still being researched.

Key words: Hepatitis C Virus; Cancer; Anti-cancer therapy; Reactivation; Hepatic injury

摘要: 丙型肝炎(HC)为常见传染病,目前,全球已有超过1.7亿人群感染丙肝病毒,严重威胁人类健康。随着癌症发病率逐年增加,抗肿瘤治疗手段日益更新。接受抗肿瘤治疗后丙肝病毒的再激活成为不可忽视的问题。丙肝病毒再激活可能引起不同程度的肝功能损害,其对患者预后的影响、预防及治疗的最佳策略仍在研究中。

关键词: 丙肝病毒; 癌症; 抗肿瘤治疗; 再激活; 肝损伤

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** A

0 引言

慢性肝炎病毒感染已成为全世界的公共卫生问题,最主要为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)及丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染。既往研究证实化疗或免疫抑制治疗可致HBV再激活,引起不同程度的肝功能损害,从而影响肿瘤治疗进程,影响患者预后。因此,专家建议乙肝表面抗原阳性患者应用免疫抑制剂或细胞毒性药物时,即使HBV DNA低于检测下限且血清谷丙转氨酶正常,也应预防性抗病毒治疗^[1]。但关于抗肿瘤治疗对合并HCV感染患者的安全性及处理措施却无明确指南。我国约有2 500万~5 000万人感染HCV^[2],成人在感染HCV后常转为慢性并无明显症状^[3],在临床中易被忽视,但肿瘤患者在接受化疗或免疫抑制等一系列抗肿瘤治疗后,体内潜伏或静止的丙肝病毒出现再激活,是不得不正视的一个问题。研究发现,HCV感染患者接

受抗肿瘤治疗后肝毒性发生率远大于HCV阴性患者^[4],但目前关于抗肿瘤治疗相关HCV再激活的问题仍存在争议,本文总结了国内外相关文献,现综述如下。

1 HCV再激活的诊断

研究表明,HBV携带者接受化疗或免疫抑制治疗后约37%出现了病毒再激活,导致重症肝炎甚至死亡^[5]。与HBV再激活相比,HCV再激活的发生率较低,约10%^[6]。慢性丙肝病毒携带者常有稳定的病毒载量,约0.5 log₁₀ IU/ml^[7]。目前,关于抗肿瘤治疗相关HCV再激活的诊断尚无共识,多数学者将其定义为:抗肿瘤治疗后HCV病毒载量较基线增加1 log₁₀ IU/ml以上。此外,急性肝损伤也意味着HCV再激活,主要表现在无肝脏受累、无使用其他肝毒性药物、近期无输血史、无其他全身感染的患者中,转氨酶升高至少三倍以上^[6,8]。

2 实体肿瘤合并HCV感染

常见实体肿瘤包括乳腺癌、肠癌及肺癌等,化疗都为其主要的治疗方式之一。众所周知,化疗药物为细胞毒性药物,肝功能异常为其常见并发症。合并HCV感染者,体内携带丙肝病毒,

收稿日期: 2016-04-19; 修回日期: 2016-07-29

作者单位: 1. 610041 成都, 四川大学华西医院胸部肿瘤科; 2. 610041 成都, 四川大学生物治疗国家重点实验室

通信作者: 黄媚娟, E-mail: hmj107@163.com

作者简介: 田雨可(1991-), 女, 硕士在读, 主要从事肿瘤内科及肺癌靶向治疗的研究

在接受化疗或免疫抑制治疗后,可能出现HCV再激活,引起肝损伤甚至暴发性肝炎,导致患者死亡。de等^[9]报道了1例食管癌患者接受放疗后出现急性肝功能恶化,主要表现为转氨酶升高,HCV病毒滴度增高,肝活检提示肝脏重度炎性浸润。Melisko等^[10]也曾报道过1例直肠癌患者接受4周期化疗后出现了HCV再激活。

尽管如此,并无大样本研究证实化疗对实体肿瘤合并HCV感染患者有较高的风险,目前的研究均以小样本回顾性研究为主,且无一致性结论。Tomizawa等^[11]分析了24名结直肠癌合并HCV感染患者接受化疗后肝功能及HCV RNA变化情况,42%患者化疗后出现1~2度转氨酶升高,8%患者出现3度转氨酶升高,而HCV病毒载量在化疗前后并无明显变化。Miura等^[12]分析了10名乳腺癌合并HCV感染的患者,化疗后出现的3~4度不良反应主要为骨髓抑制,无肝功能受损。该研究中检测了6名患者化疗前后中位血清HCV-RNA水平,分别为6.5 log₁₀ IU/ml及6.7 log₁₀ IU/ml,提示化疗对乳腺癌合并HCV感染患者病毒载量及肝功能无明显影响,但骨髓抑制可因此而加重。Shoji等^[13]分析了52名乳腺癌合并HCV感染患者化疗后不良反应及对治疗的影响,16名患者(30.8%)化疗后转氨酶升高,其中5名(9.6%)因急性肝损伤而延误治疗;10名患者(19%)出现3度骨髓抑制,其中3名需延期治疗。该研究提示90%肿瘤患者即使合并HCV感染,也可耐受化疗并完成治疗疗程。另一项回顾性研究^[14]纳入45名患者,提示有25%的患者化疗后出现转氨酶升高,44%的患者因其他不良反应(非肝毒性)而需调整化疗药物剂量或延期治疗,但也得出类似结论,证实约92%患者可顺利完成原定治疗计划。

实体肿瘤患者化疗后可出现HCV再激活,以急性肝损伤表现为主,但发生率不高,可能导致部分患者治疗延迟。总体而言,化疗对于合并HCV感染患者有较高的安全性。但需注意,尽管肿瘤患者淋巴细胞在正常范围内,因肿瘤本身的疾病特点,患者免疫力也较正常人弱。因此,即使大多数实体肿瘤的化疗方案非强免疫抑制性,但常用化疗药物如吉西他滨、长春瑞滨、依托泊苷、长春碱、顺铂、伊立替康、氟尿嘧啶、蒽环类、紫杉醇类等,都证实可致HCV再激活^[9-10,12-13],故仍需密切监测患者肝功能、HCV-RNA等变化情况。

目前,靶向治疗在某些实体肿瘤如肺癌中的地位越来越高,但关于其致HCV再激活的报道极

少,它是否具有较高的安全性,需更多的临床观察及进一步研究阐明。

3 血液系统肿瘤合并HCV感染

HCV感染在血液系统肿瘤患者中的发病率高于普通人群,特别是在非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)患者中,意味着HCV与NHL的发生密切相关^[15]。仅少数个案报道关于霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)合并HCV感染患者接受化疗后出现暴发性肝炎或肝损伤^[16],而多数的研究则基于NHL合并HCV感染,因NHL常采用含抗CD20单克隆抗体、激素为主的治疗方案。2013年9月,FDA修订了利妥昔单抗及奥法木单抗的说明书,明确指出该药物可能致HBV再激活,也可出现因HCV感染而引起的其他严重病毒感染,包括新感染、再激活或感染加重。既往文献也曾报道血液系统肿瘤合并HCV感染患者治疗后出现HCV再激活^[17-20]。因此,对于该类人群的治疗安全性问题越来越引起大家重视。一项回顾性研究^[6]证实了在抗肿瘤治疗相关急性肝损伤的患者中,在HCV感染合并血液系统肿瘤中发生率远高于其他肿瘤,且在弥漫大B细胞淋巴瘤中发生率最高,近一半患者因肝损伤而需终止或延缓治疗。Ennishi等^[17]回顾性研究了131名NHL合并HCV感染患者,36名患者(27%)化疗后出现急性肝损伤,其中10%为致死性肝损伤,34名弥漫大B细胞淋巴瘤患者发生HCV再激活。Chen等^[19]分析了168名弥漫大B细胞淋巴瘤患者,其中29名合并HCV感染,在接受化疗后,HCV阳性者较HCV阴性者更易出现肝功能损伤(55.2% vs. 23%, $P=0.001$),且损伤程度更重($P=0.042$),并更易导致治疗延迟(20.1% vs. 0.7%, $P<0.001$)。Coppola等^[20]检测了8名血液系统肿瘤患者化疗前后HCV-RNA,7名患者的血浆及外周血单核细胞中HCV-RNA在化疗后分别增加至少1.5 log₁₀ IU/ml、1.1 log₁₀ IU/ml,且出现了肝损伤,证实化疗可致HCV再激活。

无论是抗CD20单抗、激素或细胞毒性药物,都有报道可致HCV再激活,当三者同时使用治疗血液系统肿瘤时,可增加潜在危险性,且大量研究发现患者可出现急性肝损伤、HCV-RNA增加,或两者同时出现,但并无明显相关性^[21]。无论HCV再激活以何种形式表现,都影响患者后续的抗肿瘤治疗,但对预后的影响仍存在争议。既往有研究提示合并HCV感染可降低患者总生存期(overall survival, OS)^[22],近两年研究则显示其对患者总生存

期及无疾病进展期 (progress free survival, PFS) 无明显影响^[8,19]。但在现有研究中, 可明确了解, 对于血液系统肿瘤合并HCV感染患者接受抗肿瘤治疗, 需引起重视并进行严密监测。

4 HCV筛查

美国癌症协会、美国国家综合癌症网络、美国胃肠病协会等机构建议对需要接受细胞毒性药物或免疫抑制剂治疗的患者进行HBV筛查, 但何时需行HCV筛查, 却无明确指示。Hwang等^[5]建议对亚洲人群、含HCV感染危险因素 (如输血史、血友病等)、接受抗CD20单抗治疗者进行常规HCV筛查, 对于黑种人及实体肿瘤患者 (除肝癌) 无需常规筛查。尽管合并HCV感染较HBV感染在接受抗肿瘤治疗时安全性高, 特别是实体肿瘤患者, 但仍有HCV再激活的可能, 且可导致重度肝损伤, 因此, 对于HCV筛查的策略, 需要更多的研究进一步指导。

5 肿瘤合并HCV感染的治疗

目前并无明确指南指导肿瘤患者合并HCV感染的治疗。丙型肝炎的治疗药物主要为干扰素联合利巴韦林, 多数研究不推荐抗肿瘤治疗的同时进行抗HCV治疗, 因抗病毒药物与抗肿瘤药物有潜在相互作用, 可加重患者骨髓抑制等。Musto等^[23]在采用R-CHOP方案治疗4名弥漫大B细胞淋巴瘤患者的同时进行抗HCV治疗, 结果都加重了骨髓抑制程度, 研究发现在化疗结束三月后进行抗丙肝病毒治疗更为有效。另外有研究建议在抗肿瘤治疗过程中密切监测肝功能及HCV RNA, 一旦病毒再激活, 可调整抗肿瘤治疗方案及对症支持治疗, 当肿瘤缓解或化疗结束半年后再进行抗病毒治疗^[24]。但对于丙肝病毒复制活跃的患者, 是否可耐受化疗, 是否需先进行抗病毒治疗, 则需多学科专家共同评估, 制定策略。有研究指出在肝功能受损严重, 阻碍抗肿瘤治疗进程时加用抗HCV治疗作为解救治疗, 可达较好效果^[25]。因HCV感染与NHL的疾病发生密切相关, 在NHL合并HCV感染中, 有研究证实单纯经抗HCV治疗, 患者可达完全缓解^[26-27], 对于该类患者, 抗病毒治疗不仅可避免化疗后出现的肝功能损伤, 又可治疗原发疾病。因此, 对于肿瘤患者合并HCV感染, 是否该采用抗病毒治疗, 何时开始抗病毒治疗, 抗病毒治疗时限等, 都是需要更深入研究的问题。

6 结语

越来越多的研究报道抗肿瘤治疗相关HCV再激活的发生, 关于其发病机制并未阐明, 多数研究认定的假说为, 在免疫抑制时, 病毒复制增加, 当抗肿瘤治疗结束后, 免疫功能恢复, 迅速清除感染HCV的肝细胞, 致肝功能损伤, 严重时出现重症肝炎^[28]。但部分研究发现在治疗前后, HCV病毒载量并无变化, 因此, 关于HCV再激活的机制需要进行更多的探索。HCV再激活的发生率低于HBV, 有报道称慢性髓系白血病患者服用TKI伊马替尼药物时发生HBV再激活^[29], 而HCV再激活的现象仍难以解释, 也许与HCV感染引起较弱的免疫反应有关。但免疫反应降低, 丙肝病毒清除率相应降低, 慢性病毒感染对患者长期的影响更需引起重视。多数研究只基于分析抗肿瘤治疗后所致急性肝损伤等并发症, 这些并发症对于患者近期的影响主要为延误治疗、调整治疗方案等, 但对患者长期的影响, 如PFS、OS等, 在血液系统肿瘤中仍存在争议, 而在实体肿瘤中, 更是缺乏足够的研究。目前多数研究为回顾性小样本研究, 不同研究得出的结论存在差异, 可能因研究中所采用的治疗方案、患者体内HCV活动状态、研究观测终点等方面的不同所致。不同的药物、不同的治疗周期是否对HCV再激活发生率有影响, 抗肿瘤治疗的长期累积性效应是否对HCV感染患者有更严重的影响等, 都是需要解答的问题。另外, 多数研究对于HCV感染患者的基因型并不明确, 不同基因型是否对HCV再激活的易感性不同, 也需要进一步的大样本前瞻性研究阐明。但总的来说, 抗肿瘤治疗相关HCV再激活可发生且可能导致严重后果。因此, 在临床工作中, 我们需要对肿瘤患者进行HCV筛查, 同时在抗肿瘤治疗过程中, 严密监测患者肝功能、HCV-RNA等指标, 以便及时制定合理的治疗策略。

参考文献:

- [1] 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识: 2015年更新[J]. 临床肝胆杂志, 2015, 31(8): 1185-91. [Expert Committee for Antiviral Therapy for Special Patients with Chronic Hepatitis B. Expert consensus on antiviral therapy for special patients with chronic hepatitis B: an update in 2015[J]. Lin Chuang Gan Dan Za Zhi, 2015, 31(8): 1185-91.]
- [2] Rao H, Wei L, Lopez-Talavera JC, et al. Distribution and clinical correlates of viral and host geno types in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. J Gastroenterol Hepatol,

- 2014, 29(3): 545-53.
- [3] 王晓静, 黄敏捷, 陈颖. 丙型肝炎的预防与健康宣教[J]. 临床合理用药, 2014, 7(4): 119. [Wang XJ, Huang MJ, Chen Y. Prophylaxis and Health Education of Hepatitis Type C[J]. Lin Chuang He Li Yong Yao, 2014, 7(4): 119.]
- [4] Nosotti L, D'Andrea M, Pitidis A, *et al.* Hepatitis C virus infection prevalence and liver dysfunction in a cohort of B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients treated with immunochemotherapy[J]. Scand J Infect Dis, 2012, 44(1): 70-3.
- [5] Hwang JP, Suarez-Almazor ME, Torres HA, *et al.* Hepatitis C Virus Screening in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy[J]. J Oncol Pract, 2014, 10(3): e167-74.
- [6] Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, *et al.* Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients[J]. J Hepatol, 2012, 57(6): 1177-85.
- [7] McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, *et al.* Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(7): 1051-60.
- [8] Zaky AH, Bakry R, El-sayed MI, *et al.* Impact of treatment-related toxicity on outcome of HCV-positive diffuse large B-cell lymphoma in rituximabera[J]. Hematology, 2014, 19(7): 412-6.
- [9] de Pree C, Giostra E, Galetto A, *et al.* Hepatitis C virus acute exacerbation during chemotherapy and radiotherapy for oesophageal carcinoma[J]. Ann Oncol, 1994, 5(9): 861-2.
- [10] Melisko ME, Fox R, Venook A. Reactivation of hepatitis C virus after chemotherapy for colon cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2004, 16(3): 204-5.
- [11] Tomizawa K, Suyama K, Matoba S, *et al.* The safety of chemotherapy for colorectal cancer patients with hepatitis C virus infection[J]. Med Oncol, 2014, 31(10): 212.
- [12] Miura Y, Theriault RL, Naito Y, *et al.* The safety of chemotherapy for breast cancer patients with hepatitis C virus infection[J]. J Cancer, 2013, 4(6): 519-23.
- [13] Shoji H, Hashimoto K, Kodaira M, *et al.* Hematologic safety of breast cancer chemotherapies in patients with hepatitis B or C virus infection[J]. Oncology, 2012, 82(4): 228-33.
- [14] Morrow PK, Tarrand JJ, Taylor SH, *et al.* Effects of chronic hepatitis C infection on the treatment of breast cancer patients[J]. Ann Oncol, 2010, 21(6): 1233-6.
- [15] Paydas S. Hepatitis C virus and lymphoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 93(3): 246-56.
- [16] Serpil E, Ayten K, Zulas O, *et al.* Hepatitis C Virus Related Liver Dysfunction During Chemotherapy for Hodgkin's Lymphoma[J]. Int J Hematol oncol, 2012, 22 (1): 58-61.
- [17] Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, *et al.* Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis c virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis[J]. Blood, 2010, 116(24): 5119-25.
- [18] Nooka A, Shenoy PJ, Sinha R, *et al.* Hepatitis C reactivation in patients who have diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab: a case report and review of literature[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11(5): 379-84.
- [19] Chen TT, Chiu CF, Yang TY, *et al.* Hepatitis C infection is associated with hepatic toxicity but does not compromise the survival of patients with diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab-based chemotherapy[J]. Leuk Res, 2015, 39: 151-6.
- [20] Coppola N, Pisaturo M, Guastafierro S, *et al.* Increased hepatitis C viral load and reactivation of liver disease in HCV RNA-positive patients with onco-haematological disease undergoing chemotherapy[J]. Dig Liver Dis, 2012, 44(1): 49-54.
- [21] Marignani M, Mangone M, Cox MC, *et al.* HCV-positive status and hepatitis flares in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens[J]. Dig Liver Dis, 2011, 43(2): 139-42.
- [22] Besson C, Canioni D, Lepage E, *et al.* Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte programs[J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (6): 953-60.
- [23] Musto P, Dell'Olio M, La Sata A, *et al.* Diffuse B-large cell lymphomas (DLCL) with hepatitis-C virus (HCV) infection: clinical outcome and preliminary results of a pilot study combining R-CHOP with antiviral therapy[J]. Blood, 2005, 106: 2447.
- [24] Borchardt RA, Torres HA. Challenges in managing hepatitis C virus infection in cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(11): 2771-6.
- [25] Papaevangelou V, Varsami M, Papadakis V, *et al.* Hepatitis C treatment concomitant to chemotherapy as "salvage" therapy in children with hematologic malignancies[J]. Pediatric Infect Dis J, 2010, 29(3): 277-80.
- [26] Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, *et al.* Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi[J]. Ann Oncol, 2014, 25(7): 1404-10.
- [27] Michot JM, Canioni D, Driss H, *et al.* Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non- Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study[J]. Am J Hematol, 2015, 90(3): 197-203.
- [28] Watanabe T, Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulating systemic chemotherapy[J]. Hepatol Res, 2013, 43(2): 113-21.
- [29] 赵攀, 谭竞, 魏锦. 酪氨酸激酶抑制剂致慢性髓系白血病患者乙肝再激活1例并文献复习[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(1): 90-2. [Zhao P, Tan J, Wei J. Hepatitis Breactivation induced by tyrosine kinase inhibitors in patient with chronic myelogenous leukemia: a review of 1 case[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2015, 42(1): 90-2.]

[编辑: 黄园玲; 校对: 邱颖慧]