

丙型肝炎合并淋巴瘤患者免疫化疗和抗病毒治疗管理实践与研究

王倩¹ 刘晨² 段方方² 常春艳² 翟杭² 杨松²

¹解放军联勤保障部队第九六〇医院药学部, 济南 250031; ²首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心, 北京 100015

通信作者: 杨松, Email: sduyangsong@163.com

【摘要】 1例29岁男性丙型肝炎抗体阳性患者因无明显症状,且肝功能正常,未系统诊治。其后患者因被诊断为弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)IV期接受免疫化疗,药物包括利妥昔单抗、依托泊苷、环磷酰胺、表柔比星、长春新碱和甲泼尼松龙。免疫化疗有诱发丙型肝炎活动和导致肝损伤的风险,需要为该患者选择抗丙型肝炎病毒的时机和合适的丙型肝炎直接抗病毒药物(DAA)。为此,我们成立了专项课题组,通过复习相关指南和文献,查询利物浦大学药物相互作用网站并咨询相关专家,决定在患者免疫化疗的同时,使用与免疫化疗药物相互作用风险最小的索磷布韦/雷迪帕韦方案治疗。经12周DAA药物治疗,患者丙型肝炎治愈,未发生药物相互作用和严重肝毒性事件。

【关键词】 丙型肝炎,慢性; 淋巴瘤,大B细胞,弥漫性; 药物相互作用

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX10715-005); 青海省高端创新人才千人计划(2019-24); 中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金(TQGB20210050)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210429-00514

Practice and research on management of immunochemotherapy and antiviral therapy in patients with hepatitis C and lymphoma

Wang Qian¹, Liu Chen², Duan Fangfang², Chang Chunyan², Zhai Hang², Yang Song²

¹Department of Pharmacy, The 960th Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Jinan 250031, China;

²Center of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China;

Corresponding author: Yang Song, Email: sduyangsong@163.com

【Abstract】 A 29-year-old male hepatitis C antibody-positive patient did not receive systematic treatment because there was no obvious symptoms and his liver function was normal. Later, the patient was diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) stage IV and received immunochemotherapy. The drugs included rituximab, etoposide, cyclophosphamide, epirubicin, vincristine, and methylprednisolone. Immunochemotherapy had the risk of inducing hepatitis C activity and causing liver injury, so it is necessary to explore the right timing and agents of direct acting antivirals (DAAs) for hepatitis C virus (HCV). Then we built a special research team. By reviewing the relevant guidelines and literature, querying the drug interaction website of Liverpool University, and consulting relevant experts, it was decided to treat HCV while immunochemotherapy with sofosbuvir/ledipasvir regimen, which had the least risk of drug-drug interactions (DDIs) with his immunochemotherapy agents. After 12 weeks of treatment, hepatitis C was cured in the patient and there was no obvious DDIs and serious hepatotoxic events.

【Key words】 Hepatitis C, chronic; Lymphoma, large B-cell, diffuse; Drug interactions

Fund programs: National Science and Technology Major Project (2018ZX10715-005); High-Level Innovative Expert Project of Qinghai Province (2019-24); Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control--Tianqing Liver Disease Research Fund Subject (TQGB20210050)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210429-00514

全球丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的感染率约2.8%,我国约有1 000万HCV感染者^[1]。慢性丙型肝炎不仅可引起肝硬化和肝癌,还与非

霍奇金淋巴瘤,特别是弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)的发生相关^[2]。近年来,多种治疗丙型肝炎的直接抗病毒药

物(direct acting antivirals, DAA)先后上市,使丙型肝炎的治疗进入全口服、短疗程、高疗效和高安全性的新时代。但在我国,DAA类药物2017年以后才陆续上市,检索中国知网和万方医学等国内数据库,截至2020年10月,未发现合并DLBCL患者在抗肿瘤化疗同时进行DAA治疗的报道。因此,对于DLBCL患者免疫化疗同时抗HCV治疗的经验不足。2020年9月,北京地坛医院肝病中心收治1例DLBCL合并丙型肝炎的患者,为了积累治疗经验,提高患者用药安全性,我们成立了由医师和药师组成的专项课题组,对该例患者的治疗时机和DAA方案的选择进行研究,最终在肿瘤免疫化疗同时成功完成了丙型肝炎的治疗。现报道如下。

1 病例报告及治疗中面临的问题

患者男,29岁,因发现HCV感染及脾门部占位10个月余,于2020年9月24日就诊于北京地坛医院肝病中心门诊。患者于2019年11月体检发现抗HCV阳性,腹部超声示脾门部占位。因无明显症状,且肝功能正常,未系统诊治。2020年6月,患者因腹部疼痛就诊于北京潞河医院,经腹腔肿块穿刺活检确诊为DLBCL IV-B期(生发中心起源,淋巴瘤国际预后评分3分,累及胰腺体尾部、脾脏下部、结肠左半、脾内转移)。根据淋巴瘤细胞免疫组化检查结果,患者于6月29日起接受R-CHOP方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、地塞米松)免疫化疗4个周期。2020年9月9日,4个周期治疗结束,疗效评价为部分缓解。拟于10月13日行R-ECHOP方案(利妥昔单抗、依托泊苷、环磷酰胺、表柔比星、长春新碱、甲泼尼龙)继续治疗。因患者抗HCV阳性,考虑其DLBCL可能与HCV感染有关,且免疫化疗可能诱发丙型肝炎活动,增加肝损伤风险,北京潞河医院医师推荐该患者来北京地坛医院诊治。患者既往有左前臂骨折手术史、扁桃体摘除术史,无输血史,当前未应用其他药物;有吸烟史,目前已戒;否认食物及药物过敏史。

门诊体检:体温36.4℃,心率80次/min,呼吸20次/min,血压130/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。皮肤巩膜无黄染,颈部、腋窝及腹股沟可触及多个肿大淋巴结,最大约2 cm×2 cm,心肺检查无异常,肝脏肋下未及,脾脏肋下可触及4 cm,腹腔移动性浊音阴性。实验室检查:HCV RNA 1.1×10^7 IU/ml, HCV基因分型1b型,乙型肝炎病毒表面抗原阴性,血常规、肝功能及血生化指标均在正常范围。诊断为慢性丙型肝炎,符合我国《丙型肝炎防治指南

(2019年版)》^[1]抗病毒治疗指征,拟行DAA治疗。但是由于患者正在进行R-ECHOP方案免疫化疗,而DAA可能与免疫化疗药物发生相互作用,增加药物毒性或降低疗效,如何把握DAA治疗时机和选择治疗方案,课题组进行了深入的研究和探讨。

2 DAA治疗时机和方案的选择

2.1 治疗时机的选择

临床医师对本例患者开始DAA治疗的时机进行了文献复习和讨论。HCV感染与DLBCL的发生有明显的相关性,但相当比例的患者是在诊断DLBCL时才发现存在HCV感染^[2]。在聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林(pegylated interferon/ribavirin, PR)方案治疗丙型肝炎的时代,由于不良反应较多、疗程较长,抗HCV与抗肿瘤治疗间的相互影响和安全性问题一直是困扰临床的难题。

HCV感染的DLBCL患者抗肿瘤治疗期间出现肝损伤和丙型肝炎活动的风险较高。Ennishi等^[3]一项含利妥昔单抗化疗方案治疗HCV感染DLBCL患者肝毒性和预后的研究结果显示,HCV阳性患者治疗后3~4级肝毒性的发生率明显高于HCV阴性患者[27%(36/131)比3%(13/422),危险比=14.72,95%置信区间:6.37~34.03, $P < 0.001$];HCV阳性患者接受免疫化疗1个月后HCV RNA水平从治疗前1 001 kIU/ml升高到3 187 kIU/ml($P = 0.006$)。Haggag等^[4]进行的一项研究结果显示,利妥昔单抗治疗的DLBCL患者中,HCV阳性者治疗期间肝炎发作比例明显高于HCV阴性者[40.0%(14/35)比9.3%(9/97), $P < 0.001$],35例HCV阳性者中11例(34.2%)被证实为HCV再激活。

抗病毒治疗可改善HCV感染DLBCL患者的预后。La Mura等^[5]进行的一项回顾性研究结果显示,接受PR方案抗病毒治疗的HCV阳性非霍奇金淋巴瘤患者(25例)和未抗病毒治疗患者(44例)的5年无病生存率分别为76%和55%,差异有统计学意义($P = 0.037$);25例接受抗病毒治疗的患者中8例(32%)达到持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)者5年内无一例复发,而17例未达到SVR的患者中5例(29%)复发,说明清除HCV有助于延长患者生存时间并降低患者肿瘤复发的风险。Hosry等^[6]一项研究显示,HCV感染的DLBCL患者中早期(诊断DLBCL前)抗病毒经治者(26例)与从未经过治疗的患者(40例)相比总生存期明显延长[39(26~56)个月比16(6~41)个月, $P = 0.02$],说明抗HCV治疗可提高患者的总体生存率。

与 PR 方案相比, DAA 的疗效更佳且不良反应发生率更低。Persico 等^[7]报道 20 例 HCV 阳性 DLBCL 患者在进行免疫化疗的同时进行 DAA 治疗, 结果显示, 接受与未接受 DAA 治疗的患者免疫化疗期间的不良事件发生率相当, 但 1 年无病生存率显著优于未接受 DAA 治疗的历史对照患者 (95% 比 67.1%, $P=0.036$)。Merli 等^[8]对意大利和法国 23 个医疗中心 47 例 HCV 感染的 DLBCL 患者在抗肿瘤治疗同时 (9 例) 或序贯 (38 例) DAA 治疗的回顾性分析结果显示, 免疫化疗同时或序贯 DAA 治疗的患者抗病毒疗效相当, DAA 耐受性均良好, 但免疫化疗同时 DAA 治疗的患者治疗期间肝损伤发生风险低于免疫化疗后序贯 DAA 治疗的患者 [12.5 (1/8) 比 61.0% (23/38), $P=0.02$]。

经过文献复习, 课题组得出初步结论: HCV 感染的淋巴瘤患者抗病毒治疗可改善其肿瘤的预后, 而免疫化疗同时进行 DAA 治疗是安全有效的并可能降低抗肿瘤治疗期间肝损伤发生的风险, 因此决定对本例患者在免疫化疗的同时进行 DAA 治疗。

2.2 治疗方案的选择

临床药师查阅资料并与医师共同讨论后由医师决定选择何种 DAA 药物。对 HCV 感染的 DLBCL 患者, DAA 治疗方案的选择多参照一般 HCV 感染患者的治疗方案, 根据 HCV 基因型及肝脏疾病情况决定^[1]。本例患者感染的 HCV 为 1b 型。根据我国指南^[1], 可用于无肝硬化基因 1b 型 HCV 感染初始患者的 DAA 方案包括索磷布韦/维帕他韦 (sofosbuvir/velpatasvir, SOF/VEL)、索磷布韦/雷迪帕韦 (sofosbuvir/ledipasvir, SOF/LDV)、格拉瑞韦/艾尔巴韦 (grazoprevir/elbasvir, GZR/EBR)、格卡瑞韦/哌伦他韦 (glecaprevir/pibrentasvir, GLE/PIB)、奥比他韦/帕立瑞韦/利托那韦+达塞布韦 (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir, OBV/PTV/r+DSV)。方案选

择的难点在于如何避免药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 对患者的影响。将上述药物与患者免疫化疗 R-ECHOP 方案中的药物逐一在利物浦大学药物相互作用网站 (<http://www.hep-druginteractions.org/>) 进行查询, 除未检索到表柔比星外, 其他药物间 DDI 的结果见表 1, 其中 SOF/LDV 与 R-ECHOP 方案 DDI 的风险最小。

在欧美一些国家的研究中, DLBCL 化疗方案多使用多柔比星^[8-10], 而表柔比星与 SOF/LDV 及其他 DAA 间的 DDI 尚不明确。为此, 课题组的临床药师联系了利物浦大学药物相互作用网站的相关专家, 共同分析了表柔比星在体内的代谢途径及与 DAA 可能的相互作用。表柔比星主要通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 2B7 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7, UGT2B7) 经葡萄糖醛酸化代谢, 还可能经细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450) 羟化代谢, 部分可能经 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 途径转运^[11]。OBV/PTV/r+DSV 中的利托那韦可能上调 UGT2B7 从而降低表柔比星血药浓度, 不建议同时使用; 其他 DAA 可能有抑制 P-gp 的作用, 从而有导致表柔比星血药浓度轻微上调的风险 (潜在相互作用), 建议在治疗中注意表柔比星不良反应的监测。

此外, 患者免疫化疗期间还可能合并应用多种辅助治疗药物, 需要考虑 DAA 与化疗常用辅助治疗药物间的 DDI。经在利物浦大学药物相互作用网站中查询, 苯海拉明和奥美拉唑均经 CYP450 代谢, 地塞米松是 CYP3A4 的底物, 在上述 5 种 DAA 中只有 SOF/LDV 既不是 CYP450 的底物, 也不会抑制/诱导 CYP450 酶系, 可以最大程度地避免 DDI。由于患者化疗过程中需预防使用奥美拉唑缓解胃肠道反应, 而 SOF/LDV 制剂口服吸收需要胃液酸性 pH 值环境, 临床药师建议将 SOF/LDV 的服用时

表 1 直接抗病毒药物与本例患者淋巴瘤治疗药物相互作用的查询和咨询结果

Tab 1 The results of query and consultation for drug-drug interaction between direct acting antivirals and drugs for lymphoma in the patient

	SOF/VEL	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV	GLE/PIB
利妥昔单抗	无相互作用	无相互作用	无相互作用	无相互作用	无相互作用
依托泊苷	无相互作用	无相互作用	无相互作用	潜在相互作用	无相互作用
环磷酰胺	无相互作用	无相互作用	无相互作用	潜在相互作用	无相互作用
表柔比星 ^a	潜在相互作用	潜在相互作用	潜在相互作用	不建议共用	潜在相互作用
长春新碱	潜在相互作用	无相互作用	潜在相互作用	潜在相互作用	不建议共用
甲泼尼龙	无相互作用	无相互作用	无相互作用	潜在相互作用	无相互作用

注: SOF: 索磷布韦; VEL: 维帕他韦; LDV: 来地帕韦; GZR: 格拉瑞韦; EBR: 艾尔巴韦; OBV: 奥比他韦; PTV: 帕立瑞韦; r: 利托那韦; DSV: 达塞布韦; GLE: 格卡瑞韦; PIB: 哌伦他韦; ^a: 与利物浦大学药物相互作用网站的相关专家咨询的结果

间固定为晚饭后服用,并与该患者的化疗主管医师和护士提前沟通,使 SOF/LDV 服用时间与奥美拉唑输注时间间隔至少 4 h,以保证 SOF/LDV 的疗效。

课题组对本例患者的免疫化疗和 DAA 间 DDI 风险进行评估,最终决定在免疫化疗的同时选择 SOF/LDV 方案治疗 HCV 感染。嘱患者在当地医院继续进行免疫化疗,同时服用 SOF/LDV 每日 1 片治疗 12 周;期间按化疗要求监测血常规和肝、肾功能,并与课题组医师保持联系,完成 12 周 SOF/LDV 治疗后进行 HCV 相关检测。

3 治疗结局

11 月 16 日,患者结束第 2 个周期的 R-EPOCH 免疫化疗,开始接受 SOF/LDV 治疗。11 月 20 日血常规检查示白细胞计数 $1.55 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $0.20 \times 10^9/L$;血小板计数 $88 \times 10^9/L$,提示 3 级骨髓抑制,判断与免疫化疗有关,给予粒细胞刺激因子等对症处理后恢复。11 月 26 日, ^{18}F -脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描检查示 DLBCL 部分缓解,仅脾内尚存在多发病灶,但病灶大小及葡萄糖代谢水平均较前减低。12 月 2 日至 27 日继续 R-EPOCH 方案治疗 2 个周期,治疗期间除一直服用 SOF/LDV 外,其他辅助用药包括苯海拉明、地塞米松、碳酸氢钠、奥美拉唑、还原型谷胱甘肽、托烷司琼和粒细胞刺激因子。治疗期间仅出现 1~2 级恶心,未见其他不良反应,肝功能指标未见异常。4 个周期 R-EPOCH 免疫化疗结束后,暂未进行抗肿瘤治疗。2021 年 2 月 7 日,患者完成 12 周 SOF/LDV 治疗来院复诊,血液中未检测到 HCV RNA;停药 12 周再次复查 HCV RNA 仍阴性,达到丙型肝炎 SVR 疗效。

4 体会

本例患者在免疫化疗的同时成功完成了 DAA 治疗,是临床医师和药师良好合作的结果,为我国 HCV 感染 DLBCL 患者的抗 HCV 治疗积累了经验。对于 HCV 感染的淋巴瘤患者,建议成立由肝病科、血液科与临床药学多学科组成的团队对其治疗进行管理;考虑到及早清除病毒可降低免疫化疗中肝损伤风险并改善患者的整体生存情况,建议尽早给予 DAA 治疗;建议根据免疫化疗药物和 DAA 间 DDI 的风险选择适当的治疗方案;对于现有 DDI 数据库中无相互作用数据且必须使用的药物,可通过对药物代谢途径的分析来评估 DDI 的风险,并在密

切监测下进行治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 962-979. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.008. Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of hepatitis C(2019 version)[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(12): 962-979. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.008.
- [2] Visco C, Finotto S. Hepatitis C virus and diffuse large B-cell lymphoma: Pathogenesis, behavior and treatment[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(32): 11054-11061. DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11054.
- [3] 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): 5119-5125. DOI: 10.1182/blood-2010-06-289231.
- [4] Haggag R, Abu-Taleb F, Khaled HM. Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation in HCV-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(suppl 15): abstr e19039. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e19039.
- [5] La Mura V, De Renzo A, Perna F, et al. Antiviral therapy after complete response to chemotherapy could be efficacious in HCV-positive non-Hodgkin's lymphoma[J]. J Hepatol, 2008, 49(4): 557-563. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.06.025.
- [6] Hosry J, Mahale P, Turturro F, et al. Antiviral therapy improves overall survival in hepatitis C virus-infected patients who develop diffuse large B-cell lymphoma[J]. Int J Cancer, 2016, 139(11): 2519-2528. DOI: 10.1002/ijc.30372.
- [7] Persico M, Aglitti A, Caruso R, et al. Efficacy and safety of new direct antiviral agents in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 48-55. DOI: 10.1002/hep.29364.
- [8] Merli M, Frigeni M, Alric L, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus-associated diffuse large B-cell lymphomas[J]. Oncologist, 2019, 24(8): e720-e729. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0331.
- [9] Merli M, Frigeni M, Gotti M, et al. Direct-acting antivirals during or after immunochemotherapy in hepatitis C virus-positive diffuse large B-cell lymphomas[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1341-1343. DOI: 10.1002/hep.29198.
- [10] Torres HA, Economides MP, Angelidakis G, et al. Sofosbuvir-based therapy in hepatitis C virus-infected cancer patients: a prospective observational study[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(2): 250-257. DOI: 10.1038/s41395-018-0383-2.
- [11] Ramanathan-Girish S, Boroujerdi M. Contradistinction between doxorubicin and epirubicin: in-vivo metabolism, pharmacokinetics and toxicodynamics after single- and multiple-dosing in rats[J]. J Pharm Pharmacol, 2001, 53(7): 987-997. DOI: 10.1211/0022357011776234.

(收稿日期:2021-04-29)

(本文编辑:蔡皓东)