

林桐榆课题组研究发表于JAMA 杂志

化疗引发的乙肝病毒再激活将可预防

▲ 本报见习记者 杜远

研究摘要

利用妥昔单抗化疗治疗淋巴瘤时, 尽管使用拉米夫定进行预防, 但乙型肝炎病毒再激活仍是严重并发症, 最佳的预防性抗病毒方案尚不确定。

近日, 中山大学肿瘤防治中心的林桐榆课题组进行的一项研究表明, 相较于拉米夫定, 使用恩替卡韦能够更好地抑制乙型肝炎病毒表面抗原 HBsAg 阳性且未经治疗的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者在接受 R-CHOP 方案化疗 (含利妥昔单抗) 时引发的乙型肝炎病毒再激活。(JAMA. 2014, 23:2521)

研究为 2008 年 2 月至 2012 年 12 月, 我国 10 个医学中心共同参与、随机、开放标签的 III 期临床研究, 比较 R-CHOP 3 周与 2 周对未治疗的 DLBCL 患者疗效研究的亚组研究。纳入患者为 HBsAg 阳性、肝功能正常、血清 HBV/DNA 含量低于

1000 拷贝/ml 且未经任何前期抗病毒治疗的 DLBCL 患者, 随机分为恩替卡韦组 (61 例) 和拉米夫定组 (60 例)。R-CHOP 化疗开始 1 周至化疗结束 6 个月间, 进行抗病毒治疗, 给予恩替卡韦 (0.5 mg/d) 或拉米夫定 (100 mg/d)。以 HBV 肝炎发生为主要研究终点, HBV 再激活, 肝炎所致化疗中止和治疗相关不良事件为次要研究终点。

恩替卡韦组 HBV 肝炎发生率明显低于拉米夫定组 (0 与 13.3%, $P=0.003$), HBV 再激活率低 (6.6% 与 30%, $P=0.001$), 化疗中止率低 (1.6% 与 18.3%, $P=0.002$), 治疗相关不良事件发生率 (5.4% 与 21.3%, $P=0.5$)。结果表明, HBsAg 阳性的 DLBCL 患者在接受 R-CHOP 方案化疗时, 联用恩替卡韦较拉米夫定能显著降低 HBV 肝炎发生率, 更好地抑制 HBV 再激活。

研究引起多方关注

研究近期发表于 JAMA 杂志上, 一经发表在国内引起了巨大关注。英国路透社第一时间对研究进行报道并对林桐榆教授进行了专访。JAMA 同期刊登了美国马萨诸塞州综合医院淋巴瘤中心 Jeremy.S.Abramson 教授的述评。与此同时, NCCN 指南还根据该研究结果修订了相关指南。

Abramson 教授认为该研究结果充分表明, 恩替卡韦能够降低乙肝病毒再活化率, 推迟肝炎、化疗等临床终点。因此, 建议对于 HBsAg 阳性的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病患者在使用利妥昔单抗进行化疗时, 考虑恩替卡韦作为标准预防。

然而, 使用恩替卡韦进行预防的时间并未确定。本研究及早期的研究报道均有在化疗完成 6 个月

后出现乙肝病毒再活化的个例, 提示 6 个月的预防时间或不足。由已有研究数据, 建议化疗后 1 年内使用恩替卡韦进行预防可能更为合理。与此同时, 鉴于药物经济学的考量, 这一时间还需综合考虑乙肝病毒的亚型和突变 (与拉米夫定耐药相关) 进行选择, 使患者更多获益。

目前, 淋巴瘤发生率均呈逐年上升趋势。我国亦有特殊性, 因我国同时还是“乙肝大国”, 淋巴瘤合并乙肝者占淋巴瘤发病人群的 15%~30%。林教授说, 早期的研究发现, 一些亚型如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 合并乙肝甚至高达 30%~40%。两种可能致死性疾病同时存在, 对患者的病程演变、治疗策略、疗效预后等产生复杂影响。化疗除



林桐榆教授 (前排正中) 团队

直接导致肝功能损害外, 还因免疫抑制使乙肝病毒激活, 加重肝细胞损害; 而病毒复制、肝功能损害亦会影响抗肿瘤治疗的继续。这一点在 DLBCL 治疗中尤为突出, DLBCL 标准治疗方案中含有 CD-20 单抗 (利妥昔单抗), 直接抑制体液免疫使乙肝病毒复制机会明显增加。

研究结果为 HBsAg 阳性的 DLBCL 患者接受 R-CHOP 方案化疗时预防 HBV 肝炎发生、抑制 HBV 再激活提供了有效方案。林教授介绍, 不同于中国, 国外丙肝的发病

率高于乙肝, 该研究或可为预防淋巴瘤化疗导致丙型肝炎或丙型肝炎病毒的激活提供了较好的研究方向。同时, 提示任何可能产生肿瘤伴有乙肝的情况下或都可采用此方案进行预防。

最后, 林教授强调, 癌症进行化疗时, 不仅是乙肝、丙肝病毒, 其他传染性病毒 (如结合病毒) 都有可能被再激活, 引起感染。因此, 患者作为整体, 在治疗肿瘤的同时, 更要根据患者的心血管、肾功能、传染性疾病等情况, 制定个体化治疗方案。

中国前列腺癌数据库正式启用

本报讯 (记者 许奉彦) 12 月 21 日, 吴阶平医学基金会泌尿外科学部宣布, 中国首个前列腺癌数据库 (C-CAP) 将于 2015 年 1 月 1 日正式启用。

“目前, 我国尚未建立有关前列腺癌患者的数据库, 无确凿流行病学数据, 特别是缺少临床诊疗状况的权威数据。”中国抗癌协会泌尿男性生殖系肿瘤专业委员会主任委员那彦群教授表示, “首批纳入 32 家三甲医院前列腺癌数据库的建立将打破这一尴尬局面。”

“20 年间我国前列腺癌发病率增长 10 余倍。全球数据显示, 美国前列腺癌 5 年生存率已达 97.2%, 而我国仅为 63.8%, 差距巨大。”全国肿瘤防治研究办公室陈万青主任补充道。

“该数据库将通过收集和管理我国前列腺癌患者的诊断、治疗和随访数据, 充分了解前列腺癌发生、发展规律, 将助力提升前列腺癌治疗效果, 提升临床诊疗规范化, 同时也为国家制定疾病诊疗经济宏观调控提供依据。”那彦群强调。



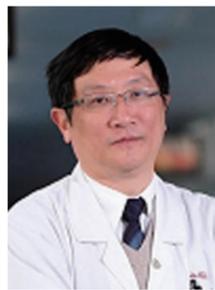
中国前列腺癌数据库启用仪式

结直肠癌肝转移患者生存率大幅提升

▲ 本报见习记者 杜远

复旦大学附属中山医院许剑民教授团队的一项研究表明, 对于 KRAS 野生型并伴有不可切除肝转移的结直肠癌患者, 在原发灶切除后, 与单纯化疗方案 (氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 + 伊立替康或氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙) 相比, 接受西妥昔单抗联合化疗可明显提高患者转化性肝转移灶切除可能 (7.4% 与 25.7%, $P<0.01$); 三年生存率提高 (18% 与 41%, $P<0.013$), 中位生存时间延长 (21.0 m 与 30.9 m, $P<0.013$)。(J Clin Oncol.2013,31:1931)

在 2014 年欧洲肿瘤外科会议上, 许教授作为中国唯一特邀代表担任会议主席并做主题发言, 对后续结果进行



许剑民 教授

汇报: 经过进一步 5 年随访, 结果发现西妥昔单抗联合化疗组, 不可切除的结直肠癌肝转移转化切除率达 30%, 3 年生存率达 40%, 5 年达 30% 以上, 而单纯化疗对照组转化切除率仅为 10%, 3 年生存率为 20%, 5 年仅为 6%。该研究为 NCCN 结直肠癌指南 (2015 版) 肝转移章节的修订提供证据。

研究者说

许教授介绍, 肝脏是结直肠癌最常见的远处转移靶器官, 结直肠癌病情发生、发展过程中, 近半数患者出现肝转移, 约 2/3 结直肠癌患者因此死亡。未积极治疗的结直肠癌肝转移患者 (CLM) 中位生存期仅 6.9 个月, 5 年生存率几乎为 0。手术切除是患者可能获得治愈的有效途径, 5 年生存率达 50% 以上, 然而, 仅有 10%~25% 结直肠癌患者初诊时可手术切除, 多数患者因肝转移灶数目过多、病灶太大无法手术治疗。

早期临床偶然发现多例患者使用西妥昔单抗联合传统化疗时肝转移灶显著缩小。许教授介绍, 借此进行了相关研究, 对初始不可切除肝转移的结直肠癌患者 (KRAS 野生型) 在原发

灶切除后予西妥昔单抗联合标准化疗治疗, 与单纯化疗对照比较, 评估两者疗效、生存情况, 并重点分析肝转移灶获得转化性切除的差异。

该研究为起初无法切除的肝转移患者提供了新的治疗方法。在转化性治疗中, 肿瘤早期退缩和深度退缩是预测患者长期生存的重要因素。“研究发现, 并非所有 KRAS 野生型结直肠癌患者均能从西妥昔单抗治疗中获益。”许教授提示。KRAS 野生型人群中, NRAS、BRAF 基因突变也使得西妥昔单抗联合化疗的疗效受影响。基于以上临床问题, 许教授团队利用所收集的临床样本、采用全外显子测序技术, 寻找潜在的能预测靶向治疗效果的生物标记物, 该研究结果有望于近期发布。