

# 化療病患的急性肝炎發生率及病毒性肝炎 檢測率：單一醫學中心之經驗

陳苓萍<sup>1,4</sup> 余憲忠<sup>2,4</sup> 許秉毅<sup>2,4</sup> 顏伶容<sup>3,4</sup>  
林儷如<sup>1,4</sup> 林世哲<sup>1,4</sup> 余明生<sup>1,4</sup>

高雄榮民總醫院 <sup>1</sup>內科部血液腫瘤科  
<sup>2</sup>內科部腸胃科 <sup>3</sup>內科部過敏免疫風濕科  
<sup>4</sup>國立陽明大學醫學院

## 摘 要

接受化療或免疫抑制治療可能造成病毒性肝炎的復發，因愈來愈多證據證實B型肝炎復發的嚴重性，針對接受化療或免疫抑制治療的慢性B肝患者，健保自2009年10月起給付預防性抗病毒用藥。此研究針對本院2009年新診斷的乳癌、大腸直腸癌及肺癌個案，及2008年至2009年間的淋巴瘤新個案，回溯性分析病患的急性肝炎發生率、病毒性肝炎檢測率及預後。收案共913位病患，包含142位淋巴瘤、289位乳癌、289位大腸直腸癌及193位肺癌病患。其中，65.5%淋巴瘤病患(n=93)、60.2%乳癌病患(n=174)、52.2%大腸直腸癌病患(n=151)及96.9%肺癌病患(n=187)曾接受化療。急性肝炎定義為符合以下任一條件：alanine aminotransferase (ALT)由化療前正常上升至超過100 U/L、或化療前不正常的ALT治療後上升至基準值3倍以上，或是total bilirubin大於或等於2.0 mg/dL。化療病患併發急性肝炎比例分別為：淋巴瘤26.9%、乳癌6.3%、大腸直腸癌13.9%及肺癌16.1% (p 值<0.001)。而在整體存活期的多變項分析中，併發急性肝炎為顯著偏差的預後因子(危險比1.852；95%信賴區間1.185-2.894；p 值為0.007)。同時，病毒性肝炎檢測比率在淋巴瘤、乳癌、大腸直腸癌及肺癌則各為91.4%、9.2%、21.2%及18.2% (p 值<0.001)，而HBsAg陽性經多變項分析確定為併發急性肝炎的獨立危險因子(p 值為0.027)。乳癌、大腸直腸癌及肺癌等固態腫瘤化療後併發急性肝炎的比例明顯較淋巴瘤低，因此過去固態腫瘤病患檢測病毒性肝炎的比率也顯著偏低，而在逐漸累積的臨床試驗證據支持及健保給付抗病毒藥物的前提下，篩檢化療病患的病毒肝炎指標已屬必備項目，用以保護病患權益及避免醫療糾紛。

關鍵詞：化學治療 (Chemotherapy)  
B型肝炎 (Hepatitis B)  
C型肝炎 (Hepatitis C)  
急性肝炎 (Acute hepatitis)  
發生率 (Incidence)  
檢測率 (Detection rate)

## 引言

接受化學治療或免疫抑制治療可能造成病毒性肝炎的復發，病毒性肝炎復發病症輕微者會延誤癌症的正規治療，嚴重者則甚至可能致死。因台灣地區屬B型肝炎的高盛行地區，化療後B型肝炎復發是近年來倍受重視的併發症，也因為愈來愈多的證據證實B型肝炎復發的嚴重性，針對接受化學治療或免疫抑制治療的慢性B肝患者，健保自2009年10月起開始給付預防性抗病毒用藥。

因化療處方相對的高劑量及較強的免疫抑制效果，大多數化療後B型肝炎復發的證據來自於非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)及造血幹細胞移植病患<sup>1,3</sup>。而病毒性肝炎對固態腫瘤(solid tumor)的影響則資料有限<sup>4,5</sup>，此外，實際開立化療處方的臨床醫師們對病毒性肝炎的認知及態度也尚未達成共識，因而本研究目的在於分析不同癌症病患接受化療後併發急性肝炎的比率，以及病毒性肝炎指標的實際檢測比率，以作為臨床醫師開立癌症病患常規檢驗的參考依據。

## 材料

收案病患為本院2009年新診斷的乳癌、大腸直腸癌及肺癌個案，因淋巴瘤發生率較低，淋巴瘤則選取2008年至2009年間新診斷病患，回溯性研究分析病患的基本資料、治療方式、肝功能指數、病毒性肝炎指標及存活情形。若是外院診斷且因非腫瘤因素入院病患，則予以排除。同時，復發時間超過三年的病患個數少且資料分散，因而排除在整體存活分析中。此外，臨床資料不足者（如外院診斷的初診斷日不明），也同樣排除在整體存活分析中。

病患化療前需檢驗肝功能的基準值，至少包含alanine aminotransferase (ALT)及total bilirubin (T-bil)，化療開始後配合各癌症化療處方的常規給法，約莫每月追蹤一次肝功能（分佈範圍2至6週），若確診為慢性B型肝炎並接受抗病毒藥物患者，化療療程結束後需配合抗病毒藥物給予時間再追蹤肝功能3至12個月。而急

性肝炎則定義為符合以下任一條件：化療前後，ALT由正常上升至超過100 U/L、或化療前不正常的ALT治療後上升至超出基準值3倍以上，或是T-bil大於或等於2.0 mg/dL（icteric hepatitis黃膽性肝炎）。

## 統計方法

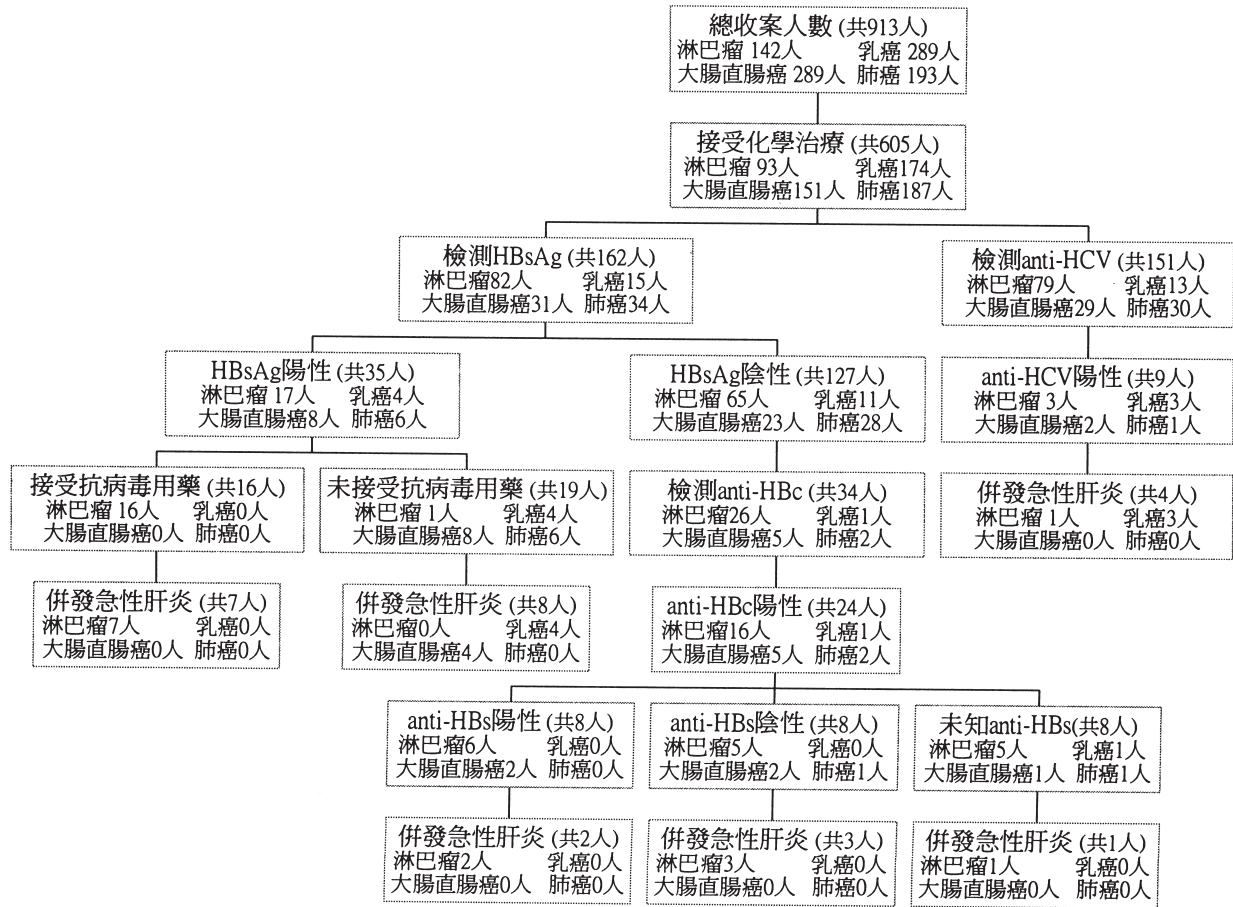
若是2x2的類別變項以Fisher's exact test分析，超出2x2的類別變項則使用chi-square分析；連續變項以independent sample t test作為分析方法；化療藥物及其他因子對急性肝炎發生率的影響使用logistic regression作單變項及多變項分析；整體存活期預後因子的單變項及多變項分析則採用Cox's proportional hazards model。所有的分析方法均定義雙尾p值小於0.05到達統計意義，而統計程式則使用SPSS中文版第12版。

## 結果

本研究共收案913位病患，其中包含142位淋巴瘤、289位乳癌、289位大腸直腸癌及193位肺癌病患，追蹤期中位數為9.36月（分佈範圍自0.1至30.57月），其他病患特徵則如表一所示。統計治療方式中，65.5%的淋巴瘤病患(n=93)、60.2%的乳癌病患(n=174)、52.2%的大腸直腸癌病患(n=151)及96.9%的肺癌病患(n=187)接受過化學治療。因各種癌症特性不一，病患特徵及接受化療的目的（治癒性、輔助性、緩解性或手術前的前導性化療）也存在顯著不同(表一)。

接受化療的病患中，共有26.9%的淋巴瘤、6.3%的乳癌、13.9%的大腸直腸癌及16.1%的肺癌病患符合急性肝炎的定義(p值<0.001)(表二)。化療病患接受病毒性肝炎檢測比率（檢驗B型或C型肝炎其中任一指標），在淋巴瘤、乳癌、大腸直腸癌及肺癌的比例分別為91.4%、9.2%、21.2%及18.2% (p值<0.001)(表三)。

而在篩檢B型肝炎的病患中，確診為慢性B肝患者（HBsAg陽性）在淋巴瘤、乳癌、大腸直腸癌及肺癌等四種癌症的比例分別為20.7%、26.7%、25.8%及17.6%（p值為0.825）。慢性B肝的淋巴瘤患者共17位，15位接受預防性抗病毒藥物，1位歸類為治療性用藥（此病患在化



圖一：各癌症收案情形、病毒性肝炎檢測結果及急性肝炎發生個案數。

療開始前已表現急性肝炎），其中12位使用 lamivudine 而4位服用 entecavir，病患多數於化療前開始服藥（中位數為化療前6天；分佈範圍自化療前19天至開始後15天），除5人死亡、7人目前持續用藥外，其他4位病患持續用藥至化療結束後1.1至4.4個月。而其他慢性B肝的固態腫瘤患者均未接受抗病毒治療；所有慢性B肝且接受化療的病患中，僅一位大腸直腸癌病患經由影像證實肝硬化，但此病人並未併發急性肝炎。35位慢性B肝癌症病患中僅12位檢驗 hepatitis B e antigen (HBeAg；檢測率34.3%)，4位 HBeAg 陽性病患中2位併發急性肝炎(50%)，8位 HBeAg 陰性病患中2位符合急性肝炎定義(25%；p 值為0.547)。而康復型B型肝炎感染（resolved HBV）定義為HBsAg陰性且antibody to hepatitis

B core antigen (anti-HBc) 陽性，佔所有同時檢驗 HBsAg 與 anti-HBc 病患中的60%（24位），其中三分之一為 anti-HBs 陽性、三分之一為陰性，而另外三分之一病患缺乏 anti-HBs 檢驗結果(圖一)。檢測過 anti-HCV 的族群中，確定為C肝患者的比例分別是3.8%、23.1%、6.9%及3.3%(p 值為0.049)(表三)。

在急性肝炎發生率的相關因子多變項分析中，HBsAg 陽性為唯一顯著獨立因子(p 值為0.027)(表四)。而針對化療藥物併發急性肝炎的統計分析中，使用 irinotecan 及 fluorouracil 為多變項分析後的顯著獨立因子（p 值各自 <0.001）(表五)。整體存活預後因子的單變項分析中，併發急性肝炎（p 值 <0.001）、癌症種類（p 值 <0.001）、性別（p 值 <0.001）、化療目的（p

值 $<0.001$ )、腫瘤期別 ( $p$ 值 $<0.001$ )、開刀與否 ( $p$ 值 $<0.001$ )、是否具肝臟轉移病灶 ( $p$ 值 $<0.001$ )、是否合併感染 ( $p$ 值 $<0.001$ )及是否使用rituximab、cyclophosphamide、fluorouracil、folinic acid、etoposide、platinum、gemcitabine、tyrosine kinase inhibitor及hormone therapy均到達統計意義( $p$ 值分別為0.036、 $<0.001$ 、 $<0.001$ 、0.019、 $<0.001$ 、0.001、0.007、 $<0.001$ 及0.019)。但整體存活期的多變項分析中，有意義的獨立保護因子包含：女性、接受手術及使用platinum( $p$ 值分別為 $<0.001$ 、 $<0.001$ 及0.038)，而顯著偏差的預後因子則包含：接受緩解性化療、晚期腫瘤、合併急性肝炎、併發感染及使用etoposide( $p$ 值分別為 $<0.001$ 、0.003、0.007、0.002及0.002)(表六)。而所有肝炎指標檢測結果均未顯著影響整體存活時間，包含HBsAg、anti-HCV及康復型B型肝炎感染(單變項分析 $p$ 值分別為0.425、0.420及0.701)。

## 討論

本研究主要目的在於彰顯除血液惡性疾病(如淋巴瘤)外，固態腫瘤(如乳癌、大腸直腸癌及肺癌)經化療後仍有固定比例(6.3至16.1%)的病患會併發急性肝炎，而急性肝炎的鑑別診斷重點之一為病毒性肝炎。研究結果顯示HBsAg陽性在多變項分析中確定為併發急性肝炎的獨立危險因子( $p$ 值為0.027)。此外，抗病毒藥物可有效預防及治療B型肝炎復發，因而檢測病毒性肝炎指標應列為化療前的常規項目及發生急性肝炎時的重要鑑別檢驗<sup>6,8</sup>，但目前除血液腫瘤科醫師外，其他科開立化療處方的臨床醫師普遍對肝炎復發的警覺性偏低。此外，雖然此研究並未證實病毒性肝炎直接影響病人的整體存活率，但確診慢性病毒性肝炎病患數偏少、追蹤期不夠長及抗病毒藥物有效介入可以合理解釋此項結果<sup>9</sup>。

受限於回溯性資料收集，此研究中無法確切得知病患發生急性肝炎的致病原因，除病毒性肝炎的影響外，肝臟轉移性病灶( $p$ 值 $<0.001$ )、感染( $p$ 值 $<0.001$ )或其他肝毒性的藥物(包含化療及非化療藥物)均可能引起急性

肝炎。本院因早期HBV DNA及HCV RNA的檢驗為外送自費檢查，多數病患缺乏病毒量數據得以證實急性肝炎源自病毒性肝炎復發，因而本研究無法直接證實化療後病毒性肝炎復發引起急性肝炎的比率。此外，研究中同時顯示臨床醫師對於病毒性肝炎的認知差異，如：僅依據HBsAg及anti-HCV決定是否罹患慢性B或C型肝炎，初診斷會因而無法診斷康復型B型肝炎的族群，因此目前建議在亞洲B型肝炎高盛行區，除HBsAg及anti-HCV之外，將anti-HBs及anti-HBc也列入初始病毒性肝炎篩檢的常規檢驗<sup>6</sup>。此外，HBsAg陽性病患後續以HBeAg及anti-HBe Ab確定病毒活性，目前仍未列為非腸胃科醫師的臨床常規檢驗，因而此研究中anti-HBs、anti-HBc、HBeAg及anti-HBe Ab的資料均十分有限。

B型肝炎感染復發的機轉分為兩階段，第一階段為病患接受化學治療或免疫抑制治療時，因正常免疫功能受抑制而病毒複製量增加，此時可偵測到病患血清中HBV DNA含量增加，及HBeAg可能反轉成陽性；第二階段則是停止化療或免疫抑制治療時，病患的免疫功能重建而大量破壞受病毒感染的肝細胞，臨床可能導致急性肝炎、肝衰竭、甚至死亡<sup>10</sup>。因此，化療藥物的免疫抑制為病毒性肝炎復發的重要危險因子，常見像是rituximab(anti-CD20 monoclonal antibody)、corticosteroids、anthracyclines及造血幹細胞移植前的高劑量化療等<sup>3</sup>。本研究因受限於缺乏HBV DNA資料，無法直接證實化療引起的病毒性肝炎復發，因此在化療藥物產生急性肝炎的分析中，還包含其他因素所引起的急性肝炎，而所得結論與其他文獻報告略有不同。多變項分析結果顯示併發急性肝炎比率較高的藥物為irinotecan( $p$ 值 $<0.001$ )，而irinotecan常見肝毒性為併發脂肪蓄積性肝炎(steatohepatitis)<sup>11</sup>。使用fluorouracil併發急性肝炎的比率顯著偏低( $p$ 值 $<0.001$ )，推測原因為fluorouracil常用於乳癌的輔助性化療，而輔助性化療併發急性肝炎的比例顯著偏低( $p$ 值 $<0.001$ )。此外，此回溯性研究無法呈現其他用途所使用的corticosteroids及藥物累積劑量對急

表一：收案病患特徵及治療方式(n=913)

	總和(%)	淋巴瘤(%)	乳癌(%)	大腸直腸癌(%)	肺癌(%)	p值
收案總數	913 (100)	142 (15.6)	289 (31.7)	289 (31.7)	193 (21.1)	-
性別						< 0.001
男性	438 (48)	91 (64.1)	1 (0.3)	200 (69.2)	146 (75.6)	
女性	475 (52)	51 (35.9)	288 (99.7)	89 (30.8)	47 (24.4)	
年齡 (歲, mean ± SD)	61.2 ± 14.8	61.3 ± 15.6	51.4 ± 11.5	66.3 ± 18.9	67.9 ± 12.2	< 0.001
臨床分期						< 0.001
0	46 (5.2)	0 (0)	44 (15.3)	2 (0.7)	0 (0)	
I	121 (13.6)	26 (18.7)	58 (20.1)	33 (12.1)	4 (2.1)	
II	224 (25.1)	32 (23)	121 (42)	67 (24.5)	4 (2.1)	
III	242 (27.1)	35 (25.2)	55 (19.1)	94 (34.4)	58 (30.2)	
IV	259 (29)	46 (33.1)	10 (3.5)	77 (28.2)	126 (65.6)	
治療方式						
手術	573 (62.8)	26 (18.3)	289 (100)	244 (84.4)	14 (7.3)	< 0.001
放射線治療	213 (23.2)	12 (8.5)	87 (30.1)	47 (16.3)	66 (34.2)	< 0.001
化學治療	605 (66.3)	93 (65.5)	174 (60.2)	151 (52.2)	187 (96.9)	< 0.001
治癒性	95 (15.7)	93 (100)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)	< 0.001
輔助性	232 (38.3)	0 (0)	147 (84.5)	80 (53)	5 (2.7)	
緩解性	251 (41.5)	0 (0)	9 (5.2)	60 (39.7)	182 (97.3)	
前導性	27 (4.5)	0 (0)	18 (10.3)	9 (6)	0 (0)	

縮寫：SD = standard deviation (標準差)。

表二：癌症病患化療後併發急性肝炎的比率

	急性肝炎 (%)				p值
	總和*	ALT >100	ALT >3x	T-bil ≥ 2	
淋巴瘤	25/93 (26.9)	9/93 (9.7)	4/93 (4.3)	12/93 (12.9)	0.001
乳癌	11/174 (6.3)	7/174 (4.0)	2/174 (1.1)	2/174 (1.1)	< 0.001
大腸直腸癌	21/151 (13.9)	6/151 (4.0)	1/151 (0.7)	14/151 (9.3)	0.894
肺癌	30/187 (16.1)	19/187 (10.2)	0/187 (0)	11/187 (5.9)	0.453
總和	87/605 (14.4)	41/605 (6.8)	7/605 (1.2)	39/605 (6.4)	0.020

縮寫：ALT = alanine aminotransferase; T-bil = total bilirubin。

\* 急性肝炎總發生率在四種癌症的p值為&lt;0.001。

表三：化療病患檢測及確診病毒性肝炎的比率

	總和	淋巴瘤	乳癌	大腸直腸癌	肺癌	p值
檢測比率	167/605 (27.6)	85/93 (91.4)	16/174 (9.2)	32/151 (21.2)	34/187 (18.2)	< 0.001
HBsAg陽性	35/162 (21.6)	17/82 (20.7)	4/15 (26.7)	8/31 (25.8)	6/34 (17.6)	0.825
Anti-HCV陽性	9/151 (6.0)	3/79 (3.8)	3/13 (23.1)	2/29 (6.9)	1/30 (3.3)	0.049
康復型B型肝炎*	24/40 (60)	16/31 (51.6)	1/1 (100)	5/5 (100)	2/3 (66.7)	0.174
Anti-HBs (+)	8/24 (33.3)	6/16 (37.5)	0/1 (0)	2/5 (40)	0/2 (0)	
Anti-HBs (-)	8/24 (33.3)	5/16 (47.6)	0/1 (0)	2/5 (40)	1/2 (50)	
未知anti-HBs	8/24 (33.3)	5/16 (31.3)	1/1 (100)	1/5 (20)	1/2 (50)	

\* 康復型B型肝炎(resolved HBV)指HBsAg陰性且anti-HBc陽性，再依據有無anti-HBs區分為不同次分類。

表四：不同因子對急性肝炎發生率的影響

項目	急性肝炎人數 (%)	單變項分析		多變項分析	
		危險比 (95%信賴區間)	p值	危險比 (95%信賴區間)	p值
性別	男性	57/305 (18.7)	2.069 (1.287-3.325)	0.003	
	女性	30/300 (10)			
年齡	≤60歲	47/312 (15.1)	1.122 (0.711-1.769)	0.621	
	>60歲	40/293 (13.7)			
肝臟轉移	具病灶	25/85 (29.4)	3.078 (1.800-5.264)	<0.001	
	不具病灶	62/520 (11.9)			
感染	具感染證據	16/45 (35.6)	3.800 (1.966-7.346)	<0.001	
	無感染證據	71/560 (12.7)			
HBsAg	陽性	15/35 (42.9)	2.425 (1.106-5.315)	0.027	2.425 (1.106-5.315) 0.027
	陰性	30/127 (23.6)			
Anti-HCV	陽性	4/9 (44.4)	2.113 (0.539-8.277)	0.283	
	陰性	39/142 (27.5)			
康復型B肝	是	6/24 (25.0)	0.733 (0.180-2.986)	0.665	
	否	5/16 (31.3)			
HBeAg	陽性	2/4 (50)	1.375 (0.158-11.937)	0.773	
	陰性	8/19 (42.1)			
治癒性化療	是	25/97 (26.3)	2.498 (1.475-4.230)	0.001	
	否	62/508 (12.2)			
輔助性化療	是	13/230 (5.7)	0.244 (0.132-0.451)	<0.001	
	否	74/375 (19.7)			
緩解性化療	是	44/251 (17.5)	1.537 (0.975-2.425)	0.064	
	否	43/354 (12.1)			
前導性化療	是	5/27 (18.5)	1.375 (0.506-3.732)	0.532	
	否	82/578 (14.2)			

縮寫：SD = standard deviation (標準差)。

性肝炎發生率的影響。

根據過去文獻報告，癌症病患接受化療後引起B型肝炎復發的危險因子還包含男性、年紀輕、HBeAg陽性及淋巴瘤病患<sup>12</sup>。其中年紀輕及HBeAg陽性的急性肝炎比例在此研究中並未顯著增加，推測主要因為收案的乳癌病患多為年輕病患，而乳癌接受輔助性化療後併發急性肝炎的比例顯著偏低 (p值<0.001)，因而降低年齡因素的影響力；同時，檢驗HBeAg多半是確定HBsAg陽性病患為了進一步確定病毒活性，因此檢驗HBeAg的病患個數有限 (n=23)，因而無法達到統計意義。在韓國的研究報告中，20.7%慢性B肝的乳癌患者接受含anthracycline的輔助性化療後肝炎復發<sup>4</sup>，因而輔助性化療是否產生急性肝炎的風險相對較低還須進一步研究

證實。

相對於HBsAg陽性淋巴瘤病患病毒性肝炎的高復發率19-54.5%<sup>13,14</sup>，康復型B型肝炎感染化療後的復發比率較低，約為1-3.3%<sup>15</sup>，而合併使用corticosteroids及rituximab的病患復發機會則上升至12.2-23.8%<sup>16</sup>，而死亡率更高達4.2-50%(HBsAg陽性病患的死亡率約為13.3-27.7%)。目前對於康復型B型肝炎是否使用預防性用藥還未達到共識<sup>6,17,18</sup>，但在所收案的淋巴瘤病患中，目前已有2人為康復型B型肝炎感染併發急性肝炎，檢驗確定HBsAg由陰性逆轉為陽性，經抗病毒藥物治療後1人死亡及1人肝功能回穩。因而如何篩選康復型B型肝炎感染中的高危險族群使用抗病毒藥物，未來則需要更大型臨床試驗的解答。

至於C型肝炎雖比不上B型肝炎受矚目，但

表五：不同化療藥物對於急性肝炎的影響

化療藥物	急性肝炎人數 (%)		單變項分析		多變項分析	
	使用者	未使用者	危險比 (95%信賴區間)	p值	危險比 (95%信賴區間)	p值
Ifosfamide	2 (50)	85 (14.1)	6.071 (0.844-43.676)	0.073		
Topotecan	3 (42.9)	84 (14.0)	4.589 (1.009-20.871)	0.049		
Cytarabine	7 (33.3)	80 (13.7)	3.150 (1.234-8.043)	0.016		
Irinotecan	13 (28.9)	74 (13.2)	2.668 (1.339-5.317)	0.005	5.547 (2.496-12.329)	<0.001
Bleomycin	3 (30)	84 (14.1)	2.607 (0.661-10.281)	0.171		
Etoposide	16 (27.6)	71 (13.0)	2.554 (1.364-4.783)	0.003		
Dacarbazine	2 (28.6)	85 (14.2)	2.414 (0.461-12.643)	0.297		
Corticosteroids <sup>1</sup>	21 (25.3)	66 (12.6)	2.340 (1.339-4.089)	0.003		
Vinca alkaloid	26 (23.2)	61 (12.4)	2.141 (1.280-3.580)	0.004		
Rituximab	15 (24.6)	72 (13.2)	2.138 (1.135-4.027)	0.019		
Others <sup>2</sup>	3 (23.1)	84 (14.2)	1.814 (0.489-6.729)	0.373		
Methotrexate	2 (22.2)	85 (14.3)	1.718 (0.351-8.407)	0.504		
Platinum	39 (18.8)	48 (12.1)	1.693 (1.068-2.684)	0.025		
TKI	13 (15.1)	74 (14.3)	1.071 (0.565-2.029)	0.834		
Folinic acid	18 (14)	69 (14.5)	0.957 (0.547-1.674)	0.876		
Other mAb <sup>3</sup>	3 (13.0)	84 (14.4)	0.889 (0.259-3.059)	0.852		
Anthracycline	31 (12.9)	56 (15.4)	0.812 (0.506-1.302)	0.387		
Cyclophosphamide	29 (12)	58 (15.9)	0.722 (0.447-1.165)	0.182		
Gemcitabine	7 (9.6)	80 (15.0)	0.599 (0.265-1.353)	0.218		
Pemetrexed	1 (8.3)	86 (14.5)	0.536 (0.068-4.204)	0.553		
Taxane	10 (8.3)	77 (15.9)	0.476 (0.239-0.951)	0.035		
Fluorouracil	30 (9.7)	57 (19.3)	0.451 (0.280-0.725)	0.001	0.300 (0.172-0.525)	<0.001
Hormone therapy	3 (4.4)	84 (15.6)	0.249 (0.076-0.810)	0.021		

縮寫：TKI = Tyrosine kinase inhibitor；mAb = monoclonal antibodies。

<sup>1</sup> 僅計算化療處方中所包含的較高劑量類固醇，至於類固醇用在預防噁心嘔吐、避免過敏反應或其他因素則不列入計算。

<sup>2</sup> 包含較少使用的藥物，如bendamustine(7人)、melphalan(7人)、chlorambucil(3人)、fludarabine (1人)、temozolomide(1人)及mitomycin-C(1人)。

<sup>3</sup> 其他單株抗體，如cetuximab及bevacizumab。

過去報告淋巴瘤約7%至30%的C肝病患會在化療後出現肝臟毒性<sup>19</sup>，而C型肝炎本身就與某些非何杰金氏淋巴瘤相關<sup>20</sup>，因而C型肝炎的盛行率在淋巴瘤族群較一般人高。而文獻中提及發生肝臟毒性的高危險族群則包含：慢性活化型肝炎、高病毒量、合併B型肝炎感染、使用rituximab及corticosteroids，因而目前建議常規追蹤肝功能指數及病毒量，以提早發現病毒活化情形。本研究中罹患C型肝炎的乳癌病患比例稍高，但p為臨界值0.049，推測為病患數過少因選

表六：所有化療病患整體存活率的預後因子：多變項分析的顯著獨立因子

預後因子	危險比	95%信賴區間	p值
性別	0.259	0.141-0.475	< 0.001
化療目的	1.727	1.296-2.302	< 0.001
期別	1.655	1.182-2.319	0.003
開刀	0.378	0.221-0.647	< 0.001
急性肝炎	1.852	1.185-2.894	0.007
感染	2.304	1.374-3.864	0.002
使用etoposide	2.414	1.368-4.260	0.002
使用platinum	0.598	0.368-0.971	0.038

取誤差 (selection bias) 所導致，但C型肝炎並未顯著影響急性肝炎的比例或病人預後。

總結，固態腫瘤化療後併發急性肝炎的比例明顯較血液惡性病來的低，因此臨床醫師們過去對於固態腫瘤病患檢測病毒性肝炎的比率也顯著偏低，而在臨床試驗強力的證明及健保給付抗病毒用藥的兩大前提下，同時，爲了保護病患權益及避免可能發生的醫療糾紛，針對化療病患篩檢病毒性肝炎已屬必備常規項目，此外，使用抗病毒藥物在預備化療或接受免疫抑制治療的慢性B肝患者更是無庸置疑的處置。

## 參考文獻

1. 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 Clin Oncol* 1999; 17: 394-8.
2. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 3147-53.
3. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699-712.
4. Kim MK, Ahn JH, Kim SB, et al. Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer: a single institution's experience. *Korean J Intern Med* 2007; 22: 237-43.
5. Yeo W, Chan PK, Hui P, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003; 70: 553-61.
6. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3199-202.
7. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol* 2002; 3: 333-40.
8. Lubel JS, Testro AG, Angus PW. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: guidelines for prevention and management. *Intern Med J* 2007; 37: 705-12.
9. Su WP, Wen CC, Hsiung CA, et al. Long-term hepatic consequences of chemotherapy-related HBV reactivation in lymphoma patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5283-8.
10. Xunrong L, Yan AW, Liang R, Lau GK. Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy--pathogenesis and management. *Rev Med Virol* 2001; 11: 287-99.
11. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol* 2009; 62: 481-92.
12. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307.
13. Liao CA, Lee CM, Wu HC, et al. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2002; 116: 166-9.
14. Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol Int* 2008; 2: 152-62.
15. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59-68.
16. 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 Clin Oncol* 2009; 27: 605-11.
17. Koo YX, Tan DS, Tan IB, et al. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoinmunotherapy. *Cancer* 2010; 116: 115-21.
18. Pei SN, Chen CH, Lee CM, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol* 2010; 89: 255-62.
19. Dizdar O, Tapan U, Aksoy S, et al. Liver dysfunction after chemotherapy in lymphoma patients infected with hepatitis C. *Eur J Haematol* 2008; 80: 381-5.
20. Chuang SS, Liao YL, Chang ST, et al. Hepatitis C virus infection is significantly associated with malignant lymphoma in Taiwan, particularly with nodal and splenic marginal zone lymphomas. *J Clin Pathol* 2010; 63: 595-8.



# Prevalence of Acute Hepatitis and Detection Rate of Viral Hepatitis in Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Single Institution Experience

Ling-Ping Chen<sup>1,4</sup>, Hsien-Chung Yu<sup>2,4</sup>, Ping-I Hsu<sup>2,4</sup>, Ling-Jung Yen<sup>3,4</sup>,  
Li-Ru Lin<sup>1,4</sup>, Shyh-Jer Lin<sup>1,4</sup>, and Ming-Sun Yu<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>*Division of Hematology and Oncology,*

<sup>2</sup>*Division of Gastroenterology,*

<sup>3</sup>*Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology,*

*Department of Internal Medicine,*

*Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan;*

<sup>4</sup>*National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan*

Hepatitis B reactivation is a serious and well-documented complication in hepatitis B carriers receiving chemotherapy. Because of high prevalence of hepatitis B in Taiwan region, our National Health Insurance has commenced subsidizing prophylactic anti-viral drugs in these chronic hepatitis B patients since October 2009. In order to clarify the impact of acute hepatitis flare on our patients, we retrospectively reviewed medical records of patients newly diagnosed with breast, colorectal and lung cancer in 2009 and fresh lymphoma patients diagnosed between 2008 and 2009 in our hospital. The incidence of acute hepatitis, screening rate of viral hepatitis marker and outcomes of these patients were analyzed. This study enrolled 913 patients, who included 142 lymphoma patients, 289 breast cancer patients, 289 colorectal cancer patients, and 193 lung cancer patients. There were 65.5% of lymphoma patients (n=93), 60.2% of breast cancer patients (n=174), 52.2% of colorectal cancer patients (n=151), and 96.9% of lung cancer patients (n=187), who received chemotherapy. Acute hepatitis was defined as elevation of alanine aminotransferase (ALT) from a normal baseline till more than 100 mg/dL, a 3-fold elevation from an abnormal baseline, or an elevated total bilirubin level to 2.0mg/dL or more. Acute hepatitis was detected in 26.9%, 6.3%, 13.9%, and 16.1% of lymphoma, breast cancer, colorectal cancer and lung cancer patients (p<0.001); in addition, the screening rates of viral hepatitis markers for hepatitis B or hepatitis C were 91.4%, 9.2%, 21.2% and 18.2% respectively (p<0.001). HBsAg-positive significantly increased the risk of acute hepatitis (p=0.027). Furthermore, acute hepatitis proved to be an independent poor prognostic factors in the multivariate analysis of overall survival (Hazard ratio 1.852; 95% of CI 1.185-2.894; p=0.007). Percentage of acute hepatitis was significantly lower in solid tumor and the screening rate of viral hepatitis markers was also lower, hence the possibility of viral hepatitis reactivation had probably been underestimated in the past. Based on the strong evidence from clinical trials and with the sponsor of the National Health Insurance system, routine screening of viral hepatitis markers in patients undergoing chemotherapy is strongly recommended for prevention of hepatitis reactivation and to avoid possible legal problems. ( J Intern Med Taiwan 2010; 21: 350-358 )