



LENFOMA HASTALARINDA HEPATİT B VE C PREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of the Prevalence of Hepatitis B and C in Patients with Lymphoma

Mahmut BÜYÜKŞİMŞEK¹, Mustafa TOĞUN², Abdullah Evren YETİŞİR¹, Cem MİRİLİ³, Ali OĞUL⁴,
Mert TOHUMCUOĞLU¹, Semra PAYDAŞ¹

Bu çalışma; Çukurova Üniversitesi lokal etik kurulu tarafından 10.6.2016 tarih ve 54 sayılı etik kurul kararıyla onaylanmıştır.

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Adana, TÜRKİYE.

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, TÜRKİYE.

³Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.

⁴Adana Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Adana, TÜRKİYE.

Öz

Amaç: Kemoterapi sırasında hepatit enfeksiyonu reaktivasyonu lenfoma hastalarında önemli bir sorundur. Merkezimizde tedavi edilen lenfoma hastalarında hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) sıklığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Merkezimizde 2011-2018 yılları arasında tedavi edilen non-hodgkin lenfoma (NHL) ve hodgkin lenfoma (HL) hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc ve Anti-HCV parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: 240 NHL hastasının 21' inde (% 8.7) HBsAg antijeni pozitif. 9 hastada (% 3.7) Anti-HCV pozitifliği tespit edildi. 79 hastada (%33) HBsAg (-), Anti-HBs (+) ve Anti-HBc (+) saptandı ve geçirilmiş hepatit B enfeksiyonu olarak değerlendirildi. 110 HL hastasının 10' unda (%9.1) HBsAg, 3'ünde (%2.7) Anti-HCV pozitif saptandı. 29 hastada ise (%26.4) HBsAg(-), Anti-HBs(+), Anti-HBc (+) idi ve geçirilmiş hepatit B enfeksiyonu lehine değerlendirildi. HBsAg ve Anti-HCV pozitiflik oranları açısından NHL ve HL hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0.9 ve 0.63 idi).

Sonuç: Lenfoma hastalarında ülkemiz verilerine göre HBV ve HCV pozitifliğinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bölgemizdeki Hepatit B ve C pozitifliği önemli bir sorun teşkil etmektedir. Aşılama ve korunma yöntemleri hakkında gerekli bilgiler sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, HBV, HCV.

Abstract

Aim: Hepatitis infection reactivation during chemotherapy is a major problem in lymphoma patients. We aimed to investigate the prevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) in lymphoma patients treated in our center.

Materials and Methods: The files of non-hodgkin lymphoma (NHL) and hodgkin lymphoma (HL) patients treated in our center between 2011-2018 were retrospectively reviewed. HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc and Anti-HCV parameters of the patients were evaluated.

Results: In 21 (8.7%) of the 240 NHL patients, HBsAg antigen was positive. Anti-HCV positivity was detected in 9 patients (3.7%). In 79 (33%) patients, HBsAg (-), Anti-HBs (+) and Anti-HBc (+) were detected and evaluated as previous hepatitis B infection. In 10 (9.1%) of the 110 HL patients, HBsAg was positive and Anti-HCV positivity was detected in 3 patients (2.7%). In 29 (26.4%) patients, HBsAg (-), Anti-HBs (+) and Anti-HBc (+) were detected and evaluated as previous hepatitis B infection. When HBsAg and Anti-HCV positivity rates were compared between NHL and HL patient groups, no statistically significant difference was detected (p values were 0.9 and 0.63, respectively).

Conclusion: According to the data of our country higher positivity of HBV and HCV was determined in lymphoma patients. Hepatitis B and C positivity in our region poses an important problem. Necessary information about vaccination and prevention methods should be provided.

Keywords: Lymphoma, HBV, HCV.

GİRİŞ

Hematolojik malignitelerin en sık görüleni olan non-hodgkin lenfoma (NHL), dünya genelinde yeni kanser vakalarının %3' ünü oluşturmaktadır¹. Çoğu NHL vakasının etyolojisi

bilinmese de insan immün yetmezlik virüsü, Helicobacter pylori ve Epstein-Barr virüs gibi ajanlar bazı spesifik NHL türleri için en iyi belgelenmiş ajanlardır². NHL alt tipleri etyolojisindeki farklılıklara rağmen; NHL, hepatit

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Mahmut BÜYÜKŞİMŞEK

Adres: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji

Bilim Dalı Sarıçam/Adana /TÜRKİYE

E-posta: mahmutbuyuksimsek@gmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 14.10.2019

Date Accepted / Kabul Tarihi: 31.12.2019

C virüs (HCV) ilişkisi oldukça tutarlı bir şekilde ortaya konmuş ve NHL prevalansının yaklaşık %8' i HCV' ye atfedilmiştir³⁻⁵.Yapılan bazı çalışmalarla hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun NHL için bir risk faktörü olabileceği gösterilmişse de bu durum tüm çalışmalara yansımamıştır^{6,7}.Hodgkin lenfoma (HL), hepatit enfeksiyonları ilişkisi de araştırılmış ve genel popülasyona göre yüksek pozitiflikler saptandığı gibi farklılık saptanmayan çalışmalar da mevcuttur^{8,9}. Biz de merkezimizde takip edilen NHL hastalarında HBV ve HCV prevalanslarını değerlendirmek istedik.

MATERYAL VE METOT

2011-2018 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji bilim dalına başvuran NHL ve HL tanılı olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların alt tipleri belirlendi, tanı anında yaş ve cinsiyetleri kaydedildi, alınan serum örneklerinde enzim bağımlı immünosorbent yöntemiyle markerlar test edildi (HBV yüzey antijeni: HBsAg; HBV yüzey antikoru: Anti-HBs; HBV kor antikoru: Anti-HBc, HCV antikoru: Anti-HCV). Çalışmamız Çukurova Üniversitesi lokal etik kurulu tarafından 10.6.2016 tarih ve 54 sayılı etik kurul kararıyla onaylanmıştır ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki Deklarasyonu'na ve daha sonraki değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır. Tüm analizler SPSS istatistik yazılım paketi (SPSS istatistik 21.0) kullanılarak yapıldı ve sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1' de gösterildi. 240 NHL, 110 HL hastası çalışmaya dahil edildi. NHL hastalarının 21' inde (%8.7) HBsAg pozitif [10' u diffüz büyük b hücreli lenfoma(DBBHL), 5' i Folliküler Lenfoma, 3' ü mantle hücreli lenfoma, 2' si ektranodal marjinal zon lenfoma, 1'i burkitt lenfoma] saptandı. 9 hastada (%3.7) Anti-HCV pozitifliği (7' si DBBHL, 1' i ekstra nodal marjinal zon lenfoma, 1' i mantle hücreli lenfoma) saptandı. 79 (%33) hastada ise HBsAg (-), Anti-HBs (+), Anti-HBc (+) olarak saptandı ve geçirilmiş hepatit B enfeksiyonu olarak değerlendirildi.

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	NHP	HL
Cinsiyet		
Erkek	147	64
Kadın	93	46
Yaş, yıllar		
Median	54	36
Aralık	20-77	18-72
DBBHL	142	
Folliküler lenfoma	38	
Mantle hücreli lenfoma	27	
KLL	13	
ENMJL	7	
PMBL	5	
Burkitt lenfoma	8	
Noduler sklerozan		79
Mikst sellüler		22
Lenfositten zengin		3
Lenfositten fakir		2
Nodüler lenfosit predominant		4

Kısaltmalar: NHL: non-hodgkin lenfoma; HL: Hodgkin lenfoma; DBBHL: diffüz büyük b hücreli lenfoma; KLL: küçük lenfositik lenfoma; ENMJL: ektranodal marjinal zon lenfoma; PMBL: primer mediastinal B hücreli lenfoma

HL hastalarının 10' unda (%9.1) HBsAg, 3'ünde (%2.7) Anti-HCV pozitif saptandı. 29 hastada ise(%26.4) HBsAg (-), Anti-HBs (+), Anti-HBc (+) idi ve geçirilmiş hepatit B enfeksiyonu lehine değerlendirildi. HBsAg pozitiflik oranları açısından NHL ve HL hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p: 0.9). Anti-HCV pozitiflik oranları açısından karşılaştırıldıklarında da iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p: 0.63).

TARTIŞMA

HBV ve HCV, kemoterapi alan kanser hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli birer sebebidir. HBV taşıyıcısı olup kemoterapi uygulanan hastalarda %70' e varan reaktivasyon oranları gözlenirken mortalite oranları %5 ile %50 arasında bildirilmiştir¹⁰. HCV reaktivasyonu ise HBV' ye göre daha az morbidite ve mortaliteye neden olur. Reaktivasyon sonrası kemoterapinin ertelenmesi veya uzunca süreler ara verilmesi de ayrıca sağkalım süresini olumsuz yönde etkilemektedir¹¹. Ülkemizde 18 yaş üstü kişilerde yapılan bir çalışmada, HBsAg pozitifliği %4 olarak saptanırken çalışmaya katılanlarda Anti-HCV pozitifliğinin ise %0,5 ile 1 arasında olduğu bildirilmiştir¹². Bizim çalışmamızda ise NHL hastalarında HBsAg pozitifliği %8.7 ve Anti-HCV pozitifliği %3.7 olarak saptanmıştır. HL hastalarında ise %9.1 HBsAg pozitifliği, %2.7 Anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Ülkemiz verilerine göre daha yüksek HBV ve HCV pozitiflikleri saptanması, bu virüslerin lenfoma etyopatogenezinde suçlanmaları nedeniyle olabileceği gibi aşılama programlarının yetersizliği ve bu enfeksiyonlar hakkında yeterli farkındalığın olmaması da gözardı edilmemelidir. Ayrıca HL hasta grubundaki yüksek HBsAg ve Anti-HCV pozitiflikleri etyolojide suçlanabilmeleri için ileri çalışmalarla desteklenmelidir. Kemoterapi, HBV' nin replikasyonunda artışa ve aktif bir konak immün yanıtı yokluğunda daha fazla hepatosit enfeksiyonuna yol açabilir¹³. Kemoterapi, konağın immün cevabını azaltır, bu nedenle, bağışıklık sisteminin, büyük bir HBV replikasyonu meydana gelen hepatositlere saldırmaya başlaması için bir süre gereklidir¹⁴. Bu nedenle HBV reaktivasyonu, sıklıkla konakçı bağışıklık sisteminin iyileşmesinden sonra kemoterapi döngüleri arasında veya tedavinin sonunda ortaya çıkar¹⁵. HBsAg-negatif/Anti-HBc pozitif hematolojik malignansı olan hastaların

profilaksisi son dönemlerde tartışma konusu olmuştur ve yapılan bir metaanalizle özellikle rituksimab bazlı kemoterapi alacak hastalarda okkült HBV reaktivasyonu riski nedeniyle mutlaka profilaksi yapılması önerilmektedir¹⁶. Bizim hasta popülasyonumuzda NHL hastalarının %33' ünde, HL hastalarının %26.4' ünde Anti-HBc pozitifliği saptanmıştır. Bu yüzden lenfoma tanısı konar konmaz tüm hastaların HBV ve HCV yönünden taranması ve geçirilmiş HBV enfeksiyonu da dahil olmak üzere aktif enfeksiyonu olan hastaların kemoterapi öncesi tedavi başlanması için değerlendirilmesi hayati önem taşımaktadır. Hastaların hepatit virüsleri ile enfeksiyonları sonrası ne kadar sürede lenfoma geliştiğinin belirlenememesi ve hastalık alt tiplerinde homojen dağılım olmaması çalışmamızın kısıtlayıcı noktasıydı. Sonuç olarak lenfoma hastalarında oldukça yüksek oranda HBV ve HCV pozitiflikleri saptanırken; NHL ve HL hasta grupları arasında HBsAg ve Anti-HCV pozitiflik oranları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Lenfoma tedavisi öncesi tüm hastaların bu enfeksiyonlar yönünden taranması oldukça önemlidir. Ayrıca bu enfeksiyonların önlenmesi ve gerektiğinde uygun şekilde tedavi edilmesi lenfoma insidansını azaltmada etkili olabilir.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86
2. Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, Chang ET, Cole P, Mandel JS, et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:1-39
3. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13:607-15.
4. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(48):130-44.
5. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-

- analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2078–85.
6. Dalia S, Chavez J, Castillo JJ, Sokol L. Hepatitis B infection increases the risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Leuk Res.* 2013;37:1107–15.
 7. Kim JH, Bang Y-J, Park BJ, Yoo T, Kim CW, Kim TY, et al. Hepatitis B virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a hepatitis B endemic area: a case-control study. *Jpn J Cancer Res.* 2002;93:471–7.
 8. Bianco E, Marcucci F, Mele A, Musto P, Cotichini R, Sanpaolo MG, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian Multi-Center case-control study. *Haematologica.* 2004;89(1):70-6.
 9. Altıntaş A, Kaplan MA, Çil T, Yılmaz Ş, Bayan K, Daniş R, et al. Hepatitis B virus infection in patient with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma and clinical significance. *Int J Hematol.* 2007;17(1):1-6.
 10. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:156-66.
 11. Bayrak S, Güneş ME, Tekeşin K, Akar E, Tural D. Viral Hepatitis Prevalance and Reactivation Rates in Gastrointestinal Cancers. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2018;14:394-7
 12. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:1020-1026.
 13. Leaw SJ, Yen CJ, Huang WT, Chen TY, Su WC, Tsao CJ. Preemptive use of interferon or lamivudine for hepatitis B reactivation in patients with aggressive lymphoma receiving chemotherapy. *Ann Hematol.* 2004;83(5):270–5.
 14. 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.
 15. Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns MP. Managing HBV in patients with impaired immunity. *Gut.* 2010;59:1430–45.
 16. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta- analysis. *J Clin Virol.* 2013;57:209–14.
-
- Bu çalışma; Çukurova Üniversitesi lokal etik kurulu tarafından 10.6.2016 tarih ve 54 sayılı etik kurul kararıyla onaylanmıştır.
-