



Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Hepatit B ve C Virüs Seroprevalansı: Tek Merkez Deneyimi

Hepatitis B and C Virus Seroprevalance of the Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma: Single Center Experience

Ülkü YALÇINTAŞ ARSLAN¹, Fatih Oğuz ÖNDER¹, Doğan UNCU¹, Saadet TOKLUOĞLU¹,
Ayşe GÖK DURNALI¹, Gökhan ÇELENKOĞLU¹ Güngör UTKAN², Necati ALKIŞ¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, ANKARA

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Hepatit B ve C virüsleri (HBV ve HCV) lenfoid dokularda da çoğalabilen, hepatotropik virüslerdir. Her iki virüs de kronik antijenik uyarıma neden olabilir ve lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkili olabilir. Bu çalışma ile bizim merkezimizdeki non-Hodgkin lenfoma (NHL) hastalarında HCV ve HBV seroprevalansı ve bunun hasta karakteristikleri ile ilişkisini değerlendirmek amaçlandı. Bu çalışmada retrospektif olarak Ankara Onkoloji Hastanesine Kasım 2001-Mart 2008 tarihleri arasında kabul edilen 164 NHL hastasında hepatit B virüs yüzey antijeni (HbsAg) ve anti-hepatit C virüs antijeni (anti-HCV-Ab) sıklığı değerlendirildi. Bu değerlendirme tanı sırasında ve "Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)" yöntemi ile yapıldı. Kontrol grubu olarak hastanemiz ortopedi kliniğine başvuran kanser dışı 165 hasta alındı. Çalışmaya alınan histolojik olarak tanısı doğrulanmış 164 NHL hastasının 159'unu B hücreli lenfomalar, 5'ini T hücreli lenfomalar oluşturmaktaydı. Yüz elli dokuz hastanın 23 (%14)'ü düşük greydlı lenfoma hastalarıydı. Hastaların 91 (%55)'i erkek, 73 (%45)'ü kadındı. Hastaların 15 (%9.1)'inde HbsAg pozitif bulundu. Bu hastaların 3'ü ektranodal, 9'u yaygın büyük hücreli lenfoma, geri kalan 3 hastada ise düşük greydlı lenfoma saptandı. Anti-HCV-Ab, 3 (%1.8) hastada pozitif bulundu. Bu hastalarda aynı zamanda HbsAg pozitifliği de mevcuttu. Hastalardan biri splenik lenfoma, diğer 2 hasta yaygın büyük hücreli lenfoma tanısı almıştı. Kontrol grubuna göre NHL hastalarında HbsAg seroprevalansı yüksek, ama anti-HCV-Ab prevalansı benzer olarak bulundu (9.1 vs %3, p= 0.0366 ve 1.8 vs %1.2, p= 0.9945 sırası ile). HbsAg pozitif olan evre I foliküler lenfoma hastası dışında diğer tüm hastalar kemoterapi almış olup HBV veya HCV ile infekte hastaların 6'sının antiviral ajanlarla tedavi aldığı tespit edildi. On beş hastanın antiviral tedavi almayan 2 (%13) tanesinde sitotoksik tedavi esnasında HBV enfeksiyonu reaktivasyonu gözlemlendi. Bu bulgular bizim merkezimizde NHL hastalarda hepatit taşıyıcı sıklığının kanser olmayan hasta popülasyonuna göre yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ülkemizde NHL hastalarında tedaviye başlanmadan önce HCV ve HBV belirteçleri değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B ve C virüsü, non-Hodgkin lenfoma.

SUMMARY

Hepatitis B and C viruses (HBV and HCV) are hepatotropic viruses that can also proliferate in lymphoid tissues. Both of them can be cause chronic antigenic stimulation and may be related with lymphoproliferative disorders. Aim of this study is to evaluate HBV and HCV viruses seroprevalance in non-Hodgkin's lymphoma (NHL) patients in our cancer center and their relation with patient characteristics. We investigated hepatitis B virus surface antigen (HbsAg) and anti-hepatitis C virus antigen (anti-HCV-Ab) frequency in one hundred sixty four NHL patients retrospectively who admitted in our hospital between November 2001- March 2008. We overviewed in the study HBV and HCV infected patients' disease characteristics. HbsAg and anti-HCV-Ab tests had been applied by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for these patients as a part of initial evaluating process at their first visit. The control group consisted of non-cancer patients treated in orthopedi clinics of our hospital (n= 165). Histologically confirmed 164 NHL patients were enrolled in this study. Among those 159 were B-cell lymphoma

patients and the rest 5 were T-cell origin lymphoma patients. Twenty three patients of 159 patients (14%) were diagnosed as low grade lymphoma. Ninety one patients (55%) were male and seventy three patients (45%) were female. HBsAg was found positive in fifteen patients (9.1%). Three patients had extranodal and nine patients had nodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Rest of these patients had low grade lymphomas. Anti-HCV-Ab was positive in three (1.8%) patients, additionally HBsAg positivity was detected in the same three patients. One of them had splenic other two patients had diffuse large B-cell lymphomas. HBsAg prevalence was found higher but anti-HCV-Ab prevalence was found similar between NHL and control group (9.1 vs 3%, $p= 0.0366$ and 1.8 vs 1.2%, $p= 0.9945$ respectively). All of patients received chemotherapy except one patient at stage I follicular lymphoma who had HBsAg positive. Six patients infected HBV and/or HCV were treated antiviral agents. Two patients among 15 who did not received prophylactic antiviral therapy during their cytotoxic treatment suffered from reactivation of HBV infection (%13) These findings supported that hepatitis carrier frequency in NHL patients more than non-cancer patients population according to our cancer center data. For these reason hepatitis B and C markers should be evaluated before NHL treatment in our country.

Key Words: Hepatitis B and C virus, non-Hodgkin's lymphoma.

GİRİŞ

Hepatit C (HCV) ve B (HBV) virüsleri lenfoid dokularda da çoğalabilen hepatotropik virüslerdir (1,2). Her iki virüsün de kronik antijenik uyarıma neden olarak lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkili olabileceği literatürde bildirilmiştir (3).

Popülasyon tabanlı bir çalışmada, HBV ile infekte hastalarda non-Hodgkin lenfoma (NHL) gelişme sıklığının infekte olmayan hastalara oranla 3 kat daha olası olduğu bildirilmiştir (4).

Hepatit C virüs seropozitifliği ve NHL gelişme riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlı birçok farklı ülkede çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarından elde edilen bulgular HCV ile özellikle B-hücre kökenli NHL gelişme riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (5-7)

Bu çalışmanın amacı bizim kanser merkezimizde NHL hastalarında HBV ve HCV seroprevalansını ve onların hasta karakteristikleri ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Biz bu çalışmada retrospektif olarak Kasım 2001 ile Mart 2008 tarihleri arasında hastanemize kabul edilen 164 NHL hastasında hepatit B virüs yüzey antijeni (HbsAg) ve anti-HCV antikoru (anti-HCV-Ab) sıklığını araştırdık.

Ayrıca HBV ve HCV ile infekte hastaların karakteristiklerini gözden geçirdik. Bu hastalarda HbsAg ve anti-HCV-Ab testleri "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)" yöntemi ile hastaneye kabul edildiklerinde değerlendirme işlemlerinin bir parçası olarak değerlendirmeye alındı. Kontrol grup hastanemiz ortopedi kliniğine kanser dışı nedenle başvuran hastaları içermektedir (n= 165). İstatistiksel değerlendirme Fisher exact ve Ki-kare testi ile yapıldı.

SONUÇLAR

Bu çalışmaya histolojik olarak doğrulanmış 164 NHL hastası dahil edildi. Bu hastaların 159'unu B-hücreli lenfomalı, geri kalan 5'ini de T-hücreli lenfomalı hastalar oluşturmaktaydı. Doksan bir (%55) hasta erkek, 73 (%45) hasta kadından oluşmaktaydı. Yüz elli dokuz hastanın 23 (%14)'ü düşük greydlı lenfoma tanısı almıştı..

HBsAg, 15 (%9.1) hastada pozitif bulundu. Bu hastaların 3'ü ektranodal ve 9'u nodal difüz büyük B-hücreli lenfoma (DLBCL) olup, geri kalan hastalar düşük greydlı lenfoma olarak saptandı. Anti-HCV-Ab, 3 (%1.8) hastada pozitif olup, aynı zamanda bu 3 hastada HBs Ag pozitifliği de saptandı. Bu hastaların biri splenik diğer iki hasta ise difüz büyük B-hücreli lenfoma grubundandı. NHL hastalarda kontrol gruba göre HBs-Ag prevalansı daha yüksek, fakat anti-HCV prevalansı benzer olarak bulundu (sırası ile 9.1 karşı %3, $p= 0.0366$ ve 1.8 karşı %1.2, $p= 0.9945$). HbsAg pozitif olan evre I folliküler lenfoma hastasının dışındaki tüm hastalar kemoterapi almış olup, HBV ve/veya HCV ile infekte olan hastaların 6'sı antiviral ajanlarla tedavi edilmişlerdir. On beş hastanın içinde antiviral tedavi almamış olan iki hastada sitotoksik tedavi esnasında HBV reaktivasyonu gözlenmiştir (%13).

TARTIŞMA

Bu sonuçlar kontrol grubuna oranla NHL hastalarda HBV seropozitifliğinin anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Biz HBsAg prevalansını NHL grubunda %9.1, kontrol grubunda %3 olarak bulduk. Bu çalışmada hepatit C virüs seropozitifliği açısından NHL hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemedi. Ülkemizde daha önce yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda HBV seropozitiflik oranı %2.46 ile %6.6 arasında değişmek-

tedir (8). Ülkemizde sağlıklı kişilerde anti-HCV-Ab seropozitifliği için bildirilen oranlar ise %0.3 ile %1.8 arasında değişmektedir (9).

HBV endemik olduğu bölgelerde yapılan bir çalışmada NHL grubunda HBV %15.5 iken, kontrol grupta bu oran %8.1 olarak bildirilmiştir (10). İtalya'da B-hücreli lenfomalarda yapılan başka bir çalışmada ise kontrol grupta HBV %2.8 olmasına rağmen bu oran NHL hastalarında %8.5'tir (11). Ülkemizde NHL hastalarda yapılan retrospektif bir değerlendirmede HBV seropozitiflik oranı %11, HCV seropozitiflik oranı ise %1.7 olarak bildirilmiştir (12). Bu veriler NHL hastalarda bulduğumuz yüksek HBsAg pozitiflik oranını desteklemektedir. Anti-HCV-Ab açısından ise bizim çalışmamız ile benzer oranlar saptanmıştır. HBsAg seropozitifliği açısından, bulduğumuz değerler hem bu çalışmanın kontrol grubuna hem de ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışma verilerine göre daha yüksek orandadır. HCV seropozitifliğinin yüksek olduğu ve düşük olduğu ülkelerde yapılan çalışmalarla HCV enfeksiyonu ile NHL arasındaki ilişki araştırılmış ve bir ölçüde açıklığa kavuşmuş olmasına rağmen HBV enfeksiyonu ile NHL arasındaki ilişki henüz tartışmalıdır. Çok merkezli bir çalışma ile kronik HBV enfeksiyonu ve HBV taşıyıcısı olan hasta gruplarında NHL görülme sıklığının saptanmasıyla bizim toplumu için NHL ve HBV ilişkisi açısından daha sağlıklı veriler elde edileceği düşünülmektedir.

Bizim serimizde hastaların büyük bir çoğunluğu B-hücreli lenfoma olmasına rağmen HCV, NHL hastalarında görülme sıklığında kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık gösterilemedi. HCV seropozitif olan hastaların hepsi de, HBV seropozitif hastalardı. Her üç hasta da B hücreli lenfomaydı. Bu bulgular hepatit virüsleri ile B hücre kökenli NHL arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Marcucci ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi HBV ile infekte hastaların 4'ünde HCV enfeksiyonu bulunmuş ve kontrol grubunda her iki enfeksiyonun bir arada olduğu hiçbir olgu tespit edilememiştir (11).

Ülkemizdeki HCV prevalansının düşük ve çalışma grubunun sınırlı sayıda olması, çalışmadaki NHL hastalarında HCV seropozitifliğinin kontrol grubuna göre farklılık göstermediği açısından bir açıklama olabilir.

Sonuç olarak; bu bulgular ile, bizim merkezimizde kanserli olmayan hasta popülasyonuna göre NHL hastalarında hepatit taşıyıcılığı oranı daha yüksek olduğu düşüncemiz desteklenmiştir. Ülkemizde NHL hastalarında hepatit taşıyıcılığının tedaviye başlamadan önce değerlendirilmesinin, seropozitif olan olgularda antiviral profilaksinin başlanabilmesi açısından faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferri C, Monti M, La Civita L, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993;82:3701-4.
2. Yoffe B, Noonan CA, Melnick JL, et al. Hepatitis B virus DNA in mononuclear cells and analysis of cell subsets for the presence of replicative intermediates of viral DNA. *J Infect Dis* 1986;153:471-7.
3. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM, et al. A role of hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Eng J Med* 1992;327:1490-5.
4. Ulcickas Yood M, Quesenberry CP Jr, Guo D et al. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2007; 46:107-12.
5. Spinelli JJ, Lai AS, Krajden M, et al. Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma in British Columbia, Canada. *Int J Cancer* 2008;122:630-3.
6. Schöllkopf C, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Hepatitis C virus infection and risk of malignant lymphoma. *Int J Cancer* 2008;122:1885-90.
7. de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:451-8.
8. Baykan M, Ertuğrul Ö. Türkiye'de HBV ve HCV enfeksiyonlarının durumu. *Genel Tıp Dergisi* 2001;11:89-92.
9. Balık İ. Çeşitli gruplarda Hepatit C virus antikorlarının prevalansı. *Turk J Gastroenteheptol* 1990;1:55-8.
10. Park SC, Jeong SH, Kim J, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Korea. *J Med Vir* 2008;80:960-6.
11. Marcucci F, Mele A, Spada E, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006;91:554-7.
12. Özgüroğlu M, Bilici A, Turna H, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection with cytotoxic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 2004;21:67-72.