

Meme ve Jinekolojik Kanserli Hastalarda Kemoterapi Öncesi HBsAg, Anti-HBs ve İzole Anti -HBc Pozitiflik Oranları

The Positivity Ratios of HBsAg, Anti-HBs and Isolated Anti-HBc in Patients with Breast and Gynecologic Cancers Prior to Chemotherapy

Ayşe İnci¹, Özgür Açıköz², Mustafa Uygur Kalaycı³, Volkan Ülker⁴

¹S.B.Ü.Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye

²S.B.Ü.Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Medikal Onkoloji, İstanbul, Türkiye

³S.B.Ü.Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴S.B.Ü.Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar / Correspondent

Author: Ayşe İnci

Email: mail.ays.2004@yahoo.com.tr

Received: 28.03.2018,

Accepted: 19.05.2018

DOI: 10.5799/jcei.433817

Ö Z E T

Amaç: Kansere hastalarına uygulanan kemoterapi HBV reaktivasyonuna neden olabilmektedir. Bu çalışmada amacımız hastanemizde takip edilen ve kemoterapi alması planlanan hastalarda kemoterapi öncesi HBV enfeksiyonu açısından yapılmış olan tarama sonuçlarını değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntemler: Bu çalışmaya 01.Haziran 2015- 01.Ocak 2018 tarihleri arasında S.B.Ü.Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi medikal onkoloji polikliniğine başvuran ve kemoterapi planlanan 83 hasta alındı. Hastaların yaş, tanıları, hepatit enfeksiyonu açısından HBs Ag, Anti-HBs, Anti-HBc, ve HBV DNA sonuçları retrospektif dosya tarama yöntemi ile incelenerek kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen kemoterapi planlanmış toplam 83 hastada kanser türü dağılımına bakıldığında en sık görülen kanserlerin sırasıyla meme, over olduğu belirlenmiştir. Hastalarımızda HBsAg pozitiflik oranı %3,6, Anti-HBs(+) oranı %38,6 olarak bulundu. Çalışmamızda HBsAg negatif ,Anti-HBs negatif iken anti-HBc pozitifliği tespit edilen hasta sayısı (6/83) %7,2 olduğu ve bu hastalarının hiç birinde HBV DNA pozitifliği tespit edilmemiştir.

Sonuç: Sonuç olarak Kemoterapi planlanan hastalarda reaktivasyon, karaciğer yetmezliği, kemoterapiye ara verme gibi risk faktörleri de göz önüne alınarak bu hastalar HBV enfeksiyonu açısından taranmalı ve konuyla ilgili ülkemizden daha fazla sayıda hastanın yer aldığı çalışmaların yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: HBV, kemoterapi, kanser

A B S T R A C T

Objective: Chemotherapy may lead to HBV re-activation. The aim of this study is to evaluate screening results for HBV infection before chemotherapy, treatment status in patients who are being followed up and planned to receive chemotherapy in our hospital.

Patients and Methods: A total of 83 patients who were admitted to Medical Oncology Outpatient Clinic of S.B.Ü. Kanuni Sultan Süleyman Research and Training Hospital between June 2015 and January 2018 and planned to receive chemotherapy were included in the study. Age, diagnoses, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, and HBV-DNA results of the patients were recorded through screening files.

Results: When a total of 83 patients who were planned to receive chemotherapy were analyzed with regard to cancer type; breast and ovarian cancers were found to be the most common. HBsAg positivity ratio of our patients was 3.6%, anti-HBs positivity was found as 38.6%. Ratio of the patients whose anti-HBc was positive when HbsAg, anti-HBs negative was 7.2% (6/83) and HBV-DNA positivity was found in no of these patients.

Conclusion: In conclusion, patients should be screened for HBV infection considering risk factors like reactivation, hepatic failure, interruption of chemotherapy; we consider that conducting further studies with larger series would be important.

Key Words: HBV, chemotherapy, cancer

GİRİŞ

Kronik hepatit B (KHB) infeksiyonu tüm dünyada ve ülkemizde oldukça yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur ve tüm dünyada 350 milyondan fazla hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte kişi olduğu tahmin edilmektedir. Kanser hastalarına uygulanan kemoterapi HBV reaktivasyonuna neden olabilmektedir. Klinik rehberlerin çoğu kemoterapi öncesi Hepatit B infeksiyonu açısından tarama testi önermektedir [1,2]

Malign ve enflamatuvar hastalıkların tedavisindeki ilerlemeler ile birlikte kemoterapötik ve immün baskılayıcı ajanlarının kullanımı zaman içinde artmıştır. Bu ilerlemeler sonucunda duyarlı bireylerde artmış HBV reaktivasyonu riskiyle karşı karşıya kalınmıştır. Bu nedenle, immünosupresyonun başlatılmasından önce HBV reaktivasyonu ve profilaktik antiviral tedavi riski taşıyan hastaların belirlenmesi önemlidir [3].

HBV reaktivasyonları tespit edilip ve tedavi edilmezse yaşamı tehdit edebilen şiddetli alevlenmelere neden olabilir. İmmünsüpresif tedavi alan bu hastalarda, HBV DNA düzeyi artış gösterebilmekte, HBV reaktivasyonu görülebilmekte ve bu durum asemptomatik seyir gösterebildiği gibi fulminan hepatite kadar gidebilen bir klinik seyir gösterebilmektedir. HBV reaktivasyonu bu hastalarda morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır [4,5].

Kemoterapinin neden olduğu immünosüpresyon ile birlikte görülen HBV reaktivasyonu antikanser tedavisinin kesilmesine, karaciğer yetmezliği neden olabilir. Kılavuzlar HBV infeksiyonu olan yüksek riskli hastalarda HBV taramasının yapılmasını ve kemoterapi alacak kanser hastalarında antiviral ilaçların profilaksi için kullanılması önermektedir [6,7].

Bu çalışmada amacımız hastanemizdeki takip edilen, kemoterapi alması planlanan meme ve jinekolojik kanserli hastalarda kemoterapi öncesi HBV infeksiyonu açısından yapılmış olan tarama sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Haziran 2015- Ocak 2018 tarihleri arasında S.B.Ü.Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi medikal onkoloji polikliniğine başvuran ve kemoterapi planlanan

83 hasta alındı. Hastaların yaş, tanıları, hepatit B infeksiyonu açısından HBs Ag, Anti-HBs, Anti-HBc, HBeAg, anti-Hbe ve HBV DNA sonuçları retrospektif dosya tarama yöntemi ile incelenerek kaydedildi. Çalışmaya alınan hastaların hepatit serolojisi makro ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile üretici firmaların önerileri doğrultusunda araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen kemoterapi planlanmış toplam 83 hastanın kanser türü dağılımına bakıldığında meme kanseri 48 (%57,8), over 18 (%21,7), endometrium 15(18,1) ve serviks kanseri oranının 2 (% 2,4) olduğu görülmektedir. Hastaların kanser türü dağılımı ve HBs Ag, Anti-HBs ve izole Anti-HBc pozitiflik oranları tablo 1'de görülmektedir. HBsAg (+) olan olgulardan birinin HBV DNA düzeyi 545 IU/ml diğer iki olgunun HBV DNA negatif olduğu tümünün Anti HBe pozitif olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda HBsAg negatif, Anti-HBs negatif iken Anti-HBc pozitifliği tespit edilen hasta sayısının 6 olduğu ve bu hastalarının hiç birinde HBV DNA pozitifliği olmadığı tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

HBsAg pozitif olgularda reaktivasyon % 20 ve % 50 arasındadır. Kemoterapi alacak HBsAg pozitif hastalara kanser tedavisi ile eş zamanlı ya da daha önce antiviral tedavi verilmesi ve HBsAg negatif/Anti-HBc pozitif hastaların reaktivasyon takibi açısından HBV DNA ve ALT düzeylerinin izlenmesi, gerekli durumlarda antiviral tedavi başlanması önerilmektedir [8,9].

Özellikle son yıllarda kemoterapi öncesi HBV infeksiyonu açısından serolojik testlerin yapılması önerilmektedir. Kortikosteroidler, monoklonal antikolarlar (örneğin, rituksimab ve alemtuzumab gibi) ve birçok kemoterapötik ajanlar HBV reaktivasyonunda rol oynamaktadırlar. Yapılan çalışmalarda lenfoma veya meme kanseri olan hastalarda kemoterapi sonrası HBV reaktivasyonu geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu belirlenmiştir. İnaktif HBV infeksiyonlu olgularda kemoterapi sırasında HBV reaktivasyonu ile karaciğer hasarı görülebilir ve bu durum antikanser tedavi sürecini de bozmaktadır [2,10].

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Seroloji Sonuçları (%)

	Sayı	Yaş	HBsAg (+)	Anti-HBs (+) Anti-HBc (+)	Anti-HBs (+) Anti-HBc (-)	HBsAg(-) Anti-HBs(-) Anti-HBc (+)	HBsAg (-) Anti-HBs (-) Anti-HBc (-)
Meme	48	47,8	2,1	27,1	8,3	6,3	56,3
Over	18	53,2	0	44,4	0	5,6	50
Endometrium	15	59,2	13,3	26,7	6,7	13,3	40
Serviks	2	51,5	0	100	0	0	0
Toplam	83		3,6	32,6	6,0	7,2	50,6

Çalışmamızda kemoterapi alacak hastalarımızın dağılımına bakıldığında en sık görülen kanserlerin sırasıyla meme, over, endometrium ve serviks olduğu ve HBsAg pozitiflik oranımızın tüm hastalarda %3,6 (3/83) ve *Anti-HBs pozitiflik oranının toplamda* %38,6 olduğu belirlenmiştir.

Meidani ve arkadaşlarının toplam 213 hasta ile yapmış olduğu çalışmada yaş ortalamasının 47,7 yıl ve %54 ünün erkek olduğu 2 olguda (%0,9) HBsAg pozitifliği tespit edildiği 6 (%2,8) olguda ise HBsAg *negatif*, *Anti-HBc* pozitif olduğu belirlenmiştir [8].

Ülkemizden Eren ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış olduğu onkoloji ünitesinde kemoterapi alan hastalarla yapılan çalışmada HBsAg pozitifliği %5 olarak belirlenmiş ve 9 Hastada reaktivasyon olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada HbsAg pozitif hastaların %88 'inin solid tümör olduğu bildirilmiştir [11].

Konuyla ilgili yapılan bir diğer çalışmada ise kemoterapi alacak olan 208 hastanın sadece %14 'üne kemoterapi öncesi HBsAg testi yapıldığı bildirilmişken, ülkemizden Köse ve arkadaşlarının onkoloji hastaları ile yapmış olduğu çalışmada ise HBsAg pozitifliği %4,8 Anti-HBs pozitiflik oranı % 34.6 olarak bulunmuştur [12,13].

Ülkemizden 2016 yılında Engin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada immünsüpresif tedavi alan toplam 445 hastanın HBV tarama oranlarının incelenmesi amaçlandığı çalışmada 103 (%23,3) hastanın HbsAg, AntiHBs ve AntiHBc değerlerinin tam olarak tarandığı hastalarda ideal tarama oranları çok düşük olduğu saptanmıştır [14].

Yine ülkemizden Oğuz ve arkadaşlarının solid tümörlü hastalarla yapmış olduğu çalışmada ise Hbs Ag ve Anti Hbs pozitiflik oranları sırasıyla %4,4 ve %36,8 olduğu belirlenmiştir [15].

Konuyla ilgili yapılan bir metaanalizde ise HBsAg seropozitif meme kanserli hastalarda lamivudine profilaksinin HBV reaktivasyonu ve HBV ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılmasında etkili olduğu belirtilmiştir [16].

Meme kanseri olan hastalarda kemoterapi sırasında veya sonrasında HBV reaktivasyonu belirgin bir klinik problem haline geldiği için kemoterapi öncesi HBsAg pozitif olan meme kanserli hastalarda profilaktik tedavi önerilmektedir [17].

Ülkemiz HBsAg pozitifliği açısından orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Ülkemizden HBsAg prevalansı ile ilgili bir metaanaliz sonucu toplumda HBsAg pozitifliği %4.57 olduğu bildirilmiştir [18,19].

Hastanemizden 2015 yılında yapmış olduğumuz çalışmada ise toplam 22351 hastada HBsAg, 21054 hastada anti-HBs sonucu değerlendirilmiş ve HbsAg pozitifliği %4,05, anti-HBs pozitifliğinin ise %38,4 olduğu saptanmıştır [20].

Sonuç olarak, ülkemizde HBsAg seropozitiflik oranları gözönüne alındığında kemoterapi planlanan hastalarda tedavi

ve takiplerin yapılabilmesi, reaktivasyon, karaciğer yetmezliği, kemoterapiye ara verme gibi risk faktörleri de düşünüldüğünde bu hastaların HBV enfeksiyonu açısından taranmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır

Conflict of Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

- İnci A, Fincancı M, Kalafat UM. Relation of HBeAg status with ALT, DNA level and liver histology in Chronic Hepatitis B patients. *Viral Hepat J.* 2015;21: 52-5.
- Wang Y, Luo XM, Yang D, et al. Testing for hepatitis B infection in prospective chemotherapy patients: a retrospective study. *World J Gastroenterol.* 2013;19:923-30.
- Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22:219-37.
- Engin B, Günay S, Binicier ÖM, Derviş Hakim G, Yıldız C, Paköz ZB. İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2016;2:256-9.
- Law MF, Ho R, Cheung CK, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. *World J Gastroenterol.* 2016;22:6484-500.
- Bozza C, Cinausero M, Iacono D, Puglisi F. Hepatitis B and cancer: A practical guide for the oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;98:137-46.
- Wu YT, Li X, Liu ZL, et al. Hepatitis B virus reactivation and antiviral prophylaxis during lung cancer chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoSOne.* 2017;22;12:e0179680.
- Meidani M, Rostami M, Hemmati S, et al. Screening and evaluation of chronic and occult Hepatitis B in chemo - radiotherapy patients with cancer. *Adv Biomed Res.* 2016;5:85.
- Hwang JP, Artz AS, Somefield MR. Hepatitis b virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. *J Oncol Pract.* 2015;11:e487-9.
- Yeo W, Hui EP, Chan AT, et al. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients with nasopharyngeal carcinoma with lamivudine. *Am J Clin Oncol.* 2005;28:379-84.
- Eren OO, Artac M, Boruban MC, Yavas O, Arslan U, Basaranoglu M. Chemotherapy-induced Hepatitis B virus reactivation in HbsAg positive cancer patients: a single center experience. *Med Oncol.* 2009;26:386-92.
- Lee R, Vu K, Bell CM, Hicks LK. Screening for hepatitis B surface antigen before chemotherapy: current practice and opportunities for improvement. *Curr Oncol.* 2010;17:32-8.
- Kose Ş, Olmezoglu A, Gozaydin A, Ece G. Seroprevalence of Hepatitis B and C among Oncology Patients in Turkey. *J Health Popul Nutr.* 2011 Dec; 29(6): 652-655
- Engin B, Günay S, Binicier ÖB, Derviş Hakim G, Yıldız C, Paköz ZB. İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2016;2(4):256-259
- Oguz A, Aykas F, Unal D, et al. Hepatitis B and C seroprevalence in solid tumors - necessity for screening during chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:1411-4.

16. Liu JY, Sheng YJ, Ding XC, Tang H, Tong SW, Zhang DZ, Zhou Z, Hu P, Liao Y, Ren H, Hu HD. The efficacy of lamivudine prophylaxis against hepatitis B reactivation in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2015;114:164-73.
17. Liu Z, Jiang L, Liang G, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing chemotherapy: A review and meta-analysis of prophylaxis management. *J Viral Hepat.* 2017;24:561-72.
18. Kaya S, Tabak F. İnaktif HbsAg Taşıyıcılığı. *Viral Hepatit 2018 1. baskı Kitabı*, sayfa: 177-83.
19. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2011;12:337-49.
20. İnci A, Çavuş E, Altay G, et al. İstanbul'da Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda, Anti-HBs, Anti-HCV Seroprevalansı. *İKSST Derg* 2015;7:22-25.