

Kemoterapi Uygulanan Onkoloji Hastalarında Hepatit B Serolojisi

Investigation of Hepatitis B Serology in Oncological Patients Receiving Chemotherapy

Emine Türkoğlu¹, Mükremin Uysal², Neşe Demirtürk¹

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, kemoterapi başlanacak olan onkoloji hastalarında, kemoterapi öncesi HBV serolojisinin araştırılıp araştırılmadığı; hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve/veya hepatit B koruyucu antikor (anti-HBc IgG) saptanan olgularda antiviral profilaksi başlanıp başlanmadığı değerlendirildi.

Yöntemler: Çalışma Mayıs 2012- Nisan 2014 tarihleri arasında, retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya onkoloji polikliniğinde tanı ve tedavi olarak takip edilen ve solid organ malignitesi nedeniyle kemoterapi başlanan hastalar dahil edildi. İstatistiksel değerlendirme için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışma sonucunda düzenli olarak takip edilen 1476 hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların %49.4'ü erkek, %50.6'sı kadın olup ortalama yaş 60.6 ±13.3 olarak hesaplandı. Hastaların 864 (%58.1)'ü HBV enfeksiyonu açısından taranmıştı. Tarama için hastaların %53.8'inde HBsAg ve anti-HBs birlikte, %4.3'ünde ise yalnızca HBsAg kullanılmıştı. Anti-HBc IgG hiçbir hastada araştırılmamıştı. Tarama yapılan hastaların %3.5'inde HBsAg pozitifliği ve %37.9'unda anti-HBs pozitifliği tespit edilmişti. HBsAg-pozitif hastalardan %74.1'ine antiviral profilaksi (2 hastada entekavir, 21 hastada lamivudin) başlanmış; sekiz hasta ise antiviral profilaksi almamıştı.

Sonuçlar: Çalışma sonucunda kemoterapi alacak hastaların çoğunda HBV serolojisi araştırılmış olmakla birlikte kullanılan serolojik parametrelerin, çoğunlukla uygun olmadığı saptanmıştır. Bu konudaki farkındalığın artırılması için daha fazla çalışma gereklidir.

Klinik Dergisi 2018; 31(2): 101-5.

Anahtar Sözcükler: Antineoplastik protokoller, hepatit B virusu, immünoşüpresyon.

Abstract

Objective: In this study, we evaluated whether HBV serology had been investigated before chemotherapy or not, and whether antiviral prophylaxis had been given or not to hepatitis B surface antigen (HBsAg)- and/or hepatitis B core antibody (anti-HBc IgG)-positive patients.

Methods: The study was planned retrospectively between May 2012 and April 2014. Patients who were followed in the oncology outpatient clinic and whose chemotherapy was initiated due to solid organ malignancy were included. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, USA) program was used for statistical evaluation.

Results: As a result of the study, the data of 1476 regular follow-up patients were reached. 49.4% of the patients were male. The mean age was calculated as 60.6±13.3. Of the patients, 864 (58.1%) were screened for HBV infection. For screening, HBsAg and anti-HBs were used together in 53.8% of the patients, and only HBsAg was used in 4.3% of them. Anti-HBc IgG was not used in any of the patients. HBsAg positivity was 3.5% and anti-HBs positivity was 37.9% of the screened patients. Of HBsAg-positive patients, 74.1% was started prophylactic antivirals (entecavir in 2 patients, lamivudine in 21 patients), whereas eight patients did not receive prophylaxis.

Conclusions: It was determined that HBV serology was investigated in most of the patients who would receive chemotherapy but the serologic parameters used for investigation were not suitable in most cases. Further studies are needed to increase awareness on this issue.

Klinik Dergisi 2018; 31(2): 101-5.

Key Words: Antineoplastic protocols, hepatitis B virus, immunosuppression.

Cite this article as: Türkoğlu E, Uysal M, Demirtürk N. [Investigation of hepatitis B serology in oncological patients receiving chemotherapy]. *Klinik Derg.* 2018; 31(2): 101-5. Turkish.

XVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2015, Antalya)'nde bildirilmiştir. Presented at the XVIIth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (25-29 March 2015, Antalya)

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Emine Türkoğlu, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
E-posta/E-mail: eminee43@hotmail.com

(Geliş / Received: 6 Haziran / June 2017; Kabul / Accepted: 19 Ağustos / August 2017)

DOI: 10.5152/kd.2018.25



Giriş

İmmünoşüpresif tedavi ve kemoterapi, hepatit B virusu (HBV) infeksiyonu geçirmiş hastalarda, HBV reaktivasyonuna yol açabilmektedir. HBV reaktivasyonu, öncesinde HBV taşıyıcılığı olan ya da iyileşmiş olgularda kemoterapi esnasında ya da kemoterapi tamamlandıktan hemen sonra HBV DNA düzeylerinin aniden yükselmesiyle karakterizedir. HBV reaktivasyonu, serum alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde üst limitin 3 katından daha fazla yükselme olması veya ALT >100 İÜ/lt olmasıyla birlikte HBV DNA düzeyinde en az 10 katlık artış olması şeklinde tanımlanmaktadır. HBV reaktivasyonu, asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden hayatı tehdit eden hepatik yetmezliğe dek uzanan geniş klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir (1).

HBV reaktivasyonu, HBsAg-pozitif, izole anti-HBc IgG-pozitif ya da HBV infeksiyonuna doğal bağışık görünen anti-HBs-pozitif hastaların tümünde görülebilir (2). Uygun antiviral profilaksiyle HBV reaktivasyon riskini en aza indirmek mümkündür. Bu nedenle kemoterapi öncesi HBV infeksiyonu açısından serolojik tarama yapılması gerekmektedir. Bu konuda uluslararası rehberler arasında bazı çelişkiler mevcuttur. Uluslararası onkoloji dernekleri, hematolojik malignite nedeniyle immünoşüpresif tedavi alacak hastalar gibi sadece yüksek riskli hastalarda veya rituksimab gibi HBV reaktivasyonuna neden olması açısından yüksek risk oluşturan ilaçların kullanımı durumunda, tedavi öncesi HBV taraması önermektedir (3-5). Viral hepatitlerle ilgili tanı ve tedavi rehberlerinde öneri, immünoşüpresif tedavi alacak tüm hastalara tedavi öncesi tarama yapılması şeklindedir (2,6-9). Tüm hastalara tarama yapılması önerisine en fazla uyum hematoloji kliniklerinde olup hematolojik malignite nedeniyle immünoşüpresif tedavi verilecek hastalarda HBV taraması sıklıkla yapılmaktadır (10,11).

Tablo 1. Hastalarda Saptanan Malignite Odaklarının Dağılımı

Malignite Odağı	Hasta Sayı (%)	Malignite Odağı	Hasta Sayı (%)
Meme	306 (20.7)	Malign melanom	22 (1.4)
Akciğer	282 (19.1)	Tiroid	21 (1.4)
Mide	137 (9.2)	İncebarsak	13 (0.8)
Kolon	137 (9.2)	Mezotelyoma	11 (0.7)
Rektum	112 (7.5)	Karaciğer	10 (0.6)
Over	55 (3.7)	Serviks	9 (0.6)
Pankreas	42 (2.8)	Multipl myelom	6 (0.4)
Endometrium	37 (2.4)	Dermatofibrosarcoma protuberans	4 (0.2)
Deri	36 (2.4)	Kaposi sarkomu	3 (0.2)
Baş-boyun	33 (2.2)	Kemik	2 (0.1)
Safra kesesi	32 (2.1)	Periton	2 (0.1)
Mesane	30 (2.0)	Paratiroid	1 (0.06)
Böbrek	30 (2.0)	Sürenal	1 (0.06)
Prostat	27 (1.8)	Mol hidatiform	1 (0.06)
Beyin	25 (1.6)	Vulva	1 (0.06)
Sarkom	23 (1.5)	Primeri belli olmayan	15 (10)

Literatürde sitotoksik kemoterapi alan hastalarda HBsAg pozitifliğinin %12 oranında saptandığı ve bu hastaların %44'ünde de tedavi sırasında ALT yükselmesi olduğu bildirilmektedir (12). Yapılan çalışmalarda lenfoma için immünoşüpresif tedavi verilen HBsAg-pozitif hastalarda, antiviral profilaksi verilmediğinde, yüksek oranlarda HBV reaktivasyonu gelişebileceği bildirilmiş olup, özellikle steroid verilen grupta riskin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (13-15). Meme, nazofarinks, karaciğer gibi solid organların malignitelerinde verilen kemoterapiler sırasında da HBV reaktivasyonu gelişebilmektedir (16-24).

Bu nedenle, güncel rehberlerde önerildiği gibi kemoterapi ve immünoşüpresif tedavi alacak tüm hastalar, tedavi öncesinde HBV infeksiyonu açısından taranmalıdır (6).

Bu çalışmada da bir üniversite hastanesinde onkoloji kliniğinde kemoterapi planlanan hastalarda tedavi öncesi, HBV tarama sıklığının ve seropozitiflik saptanan hastalarda antiviral profilaksi verilme sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışmaya Mayıs 2012- Nisan 2014 tarihleri arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Polikliniğine başvurup takibe alınan, patolojik olarak malignite tanısı almış ve kemoterapi planlanan tüm hastalar dahil edildi. Hasta verileri otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. Bu hastalarda HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs serolojik parametrelerine bakılıp bakılmadığı araştırıldı. HBV serolojisi araştırılıp pozitiflik saptanan hastaların nasıl değerlendirildiği ve kronik HBV infeksiyonu olduğu belirlenen hastalara antiviral profilaksi başlanıp başlanmadığı araştırıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi IBM SPSS Statistics for Windows. Version 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak hesaplandı.

Bulgular

Çalışmaya 1609 hasta dahil edildi. Düzenli takibe gelmeyip verilerine ulaşılamayan veya hematolojik malignitesi olan 133 hasta dışlanarak 1476 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 730 (%49.4)'ü erkek,746 (%50.6)'sı kadındı. Hastaların yaşları 14-89 arasında değişmekte olup ortalama yaş 60.6 ±13.3 olarak hesaplandı. Hastaların malignite odaklarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 1476 hastanın 864 (%58.1)'ü HBV infeksiyonu açısından taranmıştı. Tarama için 799 (%53.8) hastada HBsAg ve anti-HBs birlikte; 65 (%4.3) hastada ise yalnızca HBsAg araştırılmıştı. Anti-HBc IgG hiçbir hastada araştırılmamıştı. Hastaların 31 (%3.5)'inde HBsAg pozitifliği ve 303 (%37)'ünde anti-HBs pozitifliği tespit edilmişti. Anti-HBs-pozitif hastalara antiviral profilaksi verilmemişti. HBsAg-pozitif tüm hastalar ise Gastroenteroloji Bölümüne yönlendirilmişti. Ancak dosyalar incelendiğinde bu hastaların 23 (%74.1)'ünün bu bölüme başvurduğu görüldü. Gastroenteroloji Bölümüne başvuran tüm hastalara nükleozid/nükleotid analogları (NA) ile antiviral profilaksi başlanmıştı. Verilen ilaçlar 2 (%8.7) hastada entekavir, 21 (%91.3) hastada lamivudin idi. Seronegatif (HBsAg ve anti-HBs negatif) olan hiçbir hastaya kemoterapi öncesi aşılama önerilmemişti.

HBsAg pozitifliği saptanan hastaların dosya incelemelerinde, hiçbirinde reaktivasyonla ilişkili bir veriye ulaşılmadı.

İrdeleme

Etkin aşılama programları sayesinde birçok bölgede HBV enfeksiyonunun prevalansı azalmakla birlikte her yıl 500 000-700 000 insanın HBV enfeksiyonu ve komplikasyonları nedeniyle yaşamını kaybettiği tahmin edilmektedir (6-25). Dünya nüfusunun üçte biri, yani yaklaşık iki milyar insan HBV ile enfekte olmuştur ve yaklaşık 240 milyon kişi kronik HBV enfeksiyonuyla yaşamaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu, virüsün replikasyonu ile konağın immün sistemi arasındaki dinamik ilişkilere bağlı olarak, benign seyirli kronik enfeksiyondan siroz ve hepatoselüler karsinoma yol açabilen kronik hepatite kadar değişen, farklı klinik tablolarda karşımıza gelmektedir (6). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda hastalık prevalansı %0.8-7 olarak bildirilmektedir (25). Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan çalışmalarda HBV prevalansı çok daha yüksek olup %12-26 arasında değişen oranlar bildirilmektedir (12-15). Buna karşılık solid organ tümörü olan hastalarda HBV pozitifliği daha az sıklıkta gözlenmektedir (21). Bizim çalışmamızda, solid organ tümürlü hastalarda HBV prevalansı %3.5 olarak saptanmıştır. Bu veri ülkemizdeki normal popülasyonla uyumlu olup bizim sonucumuza göre solid organ tümürlü hastalarda HBV prevalansı normal toplumdan daha yüksek görünmemektedir.

HBsAg pozitifliği olan kemoterapi hastalarında HBV reaktivasyon insidansı %26-53 arasındadır (26,27). Bu reaktivasyon riski tedavi altındayken olduğu gibi tedavi bittikten 6 ay sonrasına kadar devam edebilmektedir. HBV reaktivasyonu riski, virolojik durum, altta yatan hastalık, verilen kemoterapötik ajanın türü ve kemoterapinin süresine göre değişmektedir (6). İmmünoşüpresif ilaçlar tanımlanmış en az iki farklı mekanizmayla HBV replikasyonunu artırabilir; virusa karşı konağın immün yanıtı HBV enfeksiyonunun kontrol edilmesinde çok önemli bir rol oynadığından, bu yanıtın bastırılması viral replikasyonu artırabilir (28). İkinci olarak immünoşüpresif ilaçlar viral replikasyon üzerinde doğrudan uyarıcı bir etkiye sahip olabilir (29).

HBV reaktivasyonu immünoşüpresif tedavi altındayken olabileceği gibi tedavi kesildikten sonra da gelişebilir. Bunun nedeni immünoşüpresyon kalktıktan sonra bağışıklık sisteminin işlevselliğinin geri kazanılmasıdır. Yüzeyleindeki viral antijenler sayesinde T lenfositleri tarafından tanınan enfekte hepatositlerin hızla yıkıma uğraması hepatik hasar ve nekrozla sonuçlanır (30,31). Bu nedenle profilaksinin immünoşüpresif tedavi süresince ve tedavi kesildikten sonra da 12 ay süreyle sürdürülmesi önerilmektedir (6).

İyileşmiş HBV enfeksiyonu olan ve anti-HBs antikor pozitif olan hastalarda da immünoşüpresif tedaviyle reaktivasyon olabilir. Özellikle derin ve uzun süreli bağışıklık baskılanmasına neden olan anti-CD20 monoklonal antikor (rituksimab) ve anti-CD52 antikor (alemtuzumab) gibi biyolojik ajanların kullanımında daha sık görülür. Bununla birlikte, kemoterapi alan hastalarla tümör nekroz faktörü- α inhibitörleri gibi diğer immün düzenleyicileri kullanan hastalarda da, anti-HBs antikor düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir. Bu nedenle anti-HBs pozitifliği saptanan hastalar da, özellikle yüksek risk

oluşturacak bir ilaç alacakları zaman, kemoterapi sırasındaki reaktivasyon açısından izlenmelidir (32).

Güncel rehberlerde, immünoşüpresif tedavi öncesi tüm hastaların HBV enfeksiyonu açısından taranması önerilmektedir (6,27). Taramanın hangi serolojik parametrelerle yapılacağı hâlâ tartışmalıdır. Bu amaçla bazı yayınlarda sadece HBsAg ve anti-HBc IgG araştırılması önerilirken bazı rehberlerde bu parametrelere ek olarak anti-HBs antikor da bakılması önerilmektedir (6,27). Bizim çalışmamızda, kemoterapi alacak hastalarda HBV enfeksiyonu için tarama hastaların %58.1'inde yapılmıştı. Tarama için sadece HBsAg ve anti-HBs antikor araştırılmış olup hastaların hiçbirinde anti-HBc IgG bakılmamıştı. Bu sonuç hastanemizde HBV reaktivasyonunun önemi konusundaki farkındalığın yeterli olmadığını düşündürdü. Çalışma grubumuzda hastaların %3.5'inde HBsAg pozitifliği, %37'sinde anti-HBs antikor pozitifliği olup hastaların %59.5'inde her iki serolojik parametre de negatifti. Bu seronegatif hastaların hiçbirine hepatit B aşısı da önerilmemişti. Amerika'da 2004-2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada, bir onkoloji kliniğinde kemoterapi alacak olan hastalarda, sadece %16.2 oranında tedavi öncesi HBV araştırıldığı saptanmış olup bu oran bizim saptadığımız oranın da çok altındadır. Bu çalışmada HBV reaktivasyonu açısından yüksek risk oluşturan rituksimab tedavisi öncesinde ise hastaların %69'unda HBV taraması yapıldığı bildirilmiştir (10). Kemoterapi alacak hastalarda HBV reaktivasyonu riski konusunda, hekimler arasında farkındalığın araştırıldığı bir çalışmada, kemoterapi veren hekimlerin sadece %59'unun tedavi öncesinde HBV taraması yaptığı bildirilmektedir (33). Bu nedenle kemoterapi öncesi HBV taramasının öneminin vurgulanması ve seronegatif olan hastaların da aşılabilmesi için, hastanelerde disiplinler arası bilgilendirme toplantıları ve tarama protokollerinin oluşturulması önemli görünmektedir.

HBsAg pozitifliği saptanan tüm hastalar HBV DNA düzeyinden bağımsız olarak antiviral ilaçlarla profilaksiye alınmalıdır (6,8,27). HBsAg-negatif olup anti-HBc IgG-pozitif olan bireylerde ise HBV DNA serum düzeyleri araştırılmalı, saptanabilir düzeyde olan hastalarda HBsAg-pozitif bireyler gibi antiviral profilaksi başlanmalıdır. Serum HBV DNA değeri saptanamaz düzeyde olan hastalarda, kemoterapi süresince serum ALT ve HBV DNA düzeyleri açısından dikkatlice takip edilmelidir (6,27). Bizim çalışmamızda HBsAg pozitifliği saptanan hastaların sadece %74'üne antiviral profilaksi başlanmıştır. Profilaktik tedavi başlanmayan hastaların HBV açısından izlemi yapılmamıştı. Anti-HBc IgG serolojik belirleyicisine hiçbir hastada bakılmamıştı.

Günümüzde, HBV reaktivasyonunu önlemek için antiviral profilakside öncelikli olarak önerilen ilaçlar, yüksek genetik bariyerli ve potent olmaları nedeniyle entekavir ve tenofovir (6,27). Bizim çalışmamızda, antiviral profilakside öncelikli olarak lamivudin tercih edildiği saptanmıştır. Lamivudin profilaksisiyle HBV reaktivasyonu %80-100 oranında engellenilebilirlikle birlikte, direnç gelişimi olasılığı yüksek olduğundan lamivudin günümüzde ilk seçenek olarak önerilmemektedir (27).

Sonuç olarak, çalışmamızda kemoterapi başlanacak hastalarda HBV tarama sıklığının literatüre göre nispeten yüksek olduğu, ancak HBV taraması için kullanılan serolojik pa-

rametrelerin literatürde önerilen şekilde olmadığı saptandı. HBV enfeksiyonu yönünden seronegatif olan hastaların hiçbir kemoterapi öncesi aşılınmamıştı. HBsAg pozitifliği olan ve antiviral profilaksiye alınan hastaların çoğunda da, önerilen ilk seçenek antiviral ilaçlar kullanılmamıştı. Çalışmamız hastanemizin Onkoloji Kliniğinde izlenen kemoterapi hastalarında HBV enfeksiyonu saptanması ve yönetimi konusundaki eksiklikleri ortaya çıkarmış ve konuyla ilgili farkındalığı artırmıştır. Literatürde de bizim çalışma sonuçlarımızı destekleyen verilerin olması konuya dikkat çekilmesi gerekliliğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bu konuda yapılacak prospektif çalışmalar doğru uygulamaların sıklığını artıracaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Yeo W, Zee B, Zhong S, *et al.* Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2004; 90(7): 1306-11. [CrossRef]
2. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, *et al.* Guidelines: Asian pasific clinical practice guidelines on the manangement of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016; 10(1): 1-98. [CrossRef]
3. 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(19): 3199-202. [CrossRef]
4. Baden LR, Bensingher W, Angarone M, *et al.* Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012; 10(11): 1412-45. [CrossRef]
5. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011; 22(6): 59-63. [CrossRef]
6. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67(2): 370-98. [CrossRef]
7. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; 50(3): 661-2. [CrossRef]
8. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, *et al.* Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57(RR-8):1-20.
9. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med.* 2009; 150(2):104-10. [CrossRef]
10. Hwang JP, Fisch MJ, Lok AS, Zhang H, Vierling JM, Suarez-Almazor ME. Trends in hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy in a large US cancer center. *BMC Cancer.* 2013; 13:534. [CrossRef]
11. Lee RS, Bell CM, Singh JM, Hicks LK. Hepatitis B screening before chemotherapy: a survey of practitioners' knowledge, beliefs, and screening practices. *J Oncol Pract.* 2012; 8(6): 325-8. [CrossRef]
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(3): 299-307. [CrossRef]
13. Lok AS, Liang RHS, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology.* 1991; 100(1): 182-8. [CrossRef]
14. Liao CA, Lee CM, Wu HC, Wang MC, Lu SN, Eng HL. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2002; 116(1): 166-9. [CrossRef]
15. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, *et al.* Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology.* 2003; 37(6): 1320-8. [CrossRef]
16. Dai MS, Wu PF, Shyu RY, Lu JJ, Chao TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver Int.* 2004; 24(6): 540-6. [CrossRef]
17. Dai MS, Wu PF, Lu JJ, Shyu RY, Chao TY. Preemptive use of lamivudine in breast cancer patients carrying hepatitis B virus undergoing cytotoxic chemotherapy: a longitudinal study. *Support Care Cancer.* 2004; 12(3): 191-6. [CrossRef]
18. Zhong S, Yeo W, Schroder C, *et al.* High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Viral Hepat.* 2004; 11(1): 55-9. [CrossRef]
19. Teplinsky E, Cheung D, Weisberg I, *et al.* Fatal hepatitis B reactivation due to everolimus in metastatic breast cancer: case report and review of literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 141(2): 167-72. [CrossRef]
20. Zheng Y, Zhang S, Tan Grahn HM, Ye C, Gong Z, Zhang Q. Prophylactic lamivudine to improve the outcome of breast cancer patients with HBsAg positive during chemotherapy: a meta-analysis. *Hepat Mon.* 2013; 13(4): 6496. [CrossRef]
21. 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(4): 379-84. [CrossRef]
22. Yeo W, Lam KC, Zee B, *et al.* Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol.* 2004; 15(11): 1661-6. [CrossRef]
23. Lao XM, Zheng XR, Lin X. Hepatitis B virus reactivation and liver function after chemoembolization for hepatocellular carcinoma: How is it different from systemic chemotherapy? *Asia Pac J Clin Oncol.* 2013; 9(4): 381-2. [CrossRef]
24. Jang JW. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(24): 7675-85. [CrossRef]
25. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, *et al.* Kronik hepatit B virusu enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşım Raporu. *Klimik Derg.* 2014; 27(1): 2-18. [CrossRef]
26. Huang H, Li X, Zhu J, *et al.* Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312(23): 2521-30. [CrossRef]
27. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US food and drug administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of iceberg? *Hepatology.* 2015; 61(2): 703-11. [CrossRef]
28. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 1995; 13: 29-60. [CrossRef]

29. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83(6): 1627–31. [\[CrossRef\]](#)
30. Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathol Biol (Paris)*. 2010; 58(4): 258-66. [\[CrossRef\]](#)
31. Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, Matzke B, Schreiber R, Chisari FV. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity*. 1996; 4(1): 25-36. [\[CrossRef\]](#)
32. Ludwig E, Cohen N, Papanicolaou GA, Seo SK. Screening and prevention of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy. *Oncology (Williston Park)*. 2015; 29(12): 937-40.
33. Turker K, Oksuzoglu B, Balci E, Uyeturk U, Hascuhadar M. Awareness of hepatitis B virus reactivation among physicians authorized to prescribe chemotherapy. *Eur J Intern Med*. 2013; 24(8): e90-2. [\[CrossRef\]](#)