

# EVOLUȚIA PARTICULARĂ A SINDROAMELOR LIMFOPROLIFERATIVE CRONICE ASOCIATE CU INFECȚIA CU VIRUS HEPATITIC B ȘI REACTIVAREA VIRALĂ – O PROBLEMĂ IMPORTANTĂ CU ABORDARE MULTIDISCIPLINARĂ

*Unique evolution of chronic lymphoproliferative disorders associated with hepatitis B virus infection and viral reactivation – a major concern with multidisciplinary approach*

Asist. Univ. Dr. Cristina Maria Ciufu<sup>1</sup>, Dr. Lavinia Lipan<sup>1</sup>,  
Asist. Univ. Dr. Minodora Onisâi<sup>1</sup>, Asist. Univ. Dr. Mihaela Găman<sup>1</sup>,  
Conf. Dr. Horia Bumbea<sup>1</sup>, Prof. Dr. Victoria Aramă<sup>2</sup>,  
Prof. Dr. Ana Maria Vlădăreanu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Hematologie, Spitalul Universitar de Urgență, București, România

<sup>2</sup>Institutul de Boli Infecțioase „Matei Balș”, București, România

## REZUMAT

**Introducere.** Asocierea infecției cu virus hepatitic B (VHB) cu bolile limfoproliferative cronice devine un subiect de interes, cu abordare multidisciplinară, din cauza potențialului de reactivare virală după imuno-chi-mioterapie.

**Material și metodă.** Am analizat două loturi de pacienți cu limfoproliferări cronice, unul care asociază infecție VHB (AgHBs+ și AgHBs-Ac anti HBc+ Ac anti HBs +/-) – 43 de pacienți, și un lot martor (104 pacienți) fără infecție virală. Au fost comparați parametrii clinici, paraclinici, tratamentul aplicat, supraviețuirea în ambele loturi și incidența reactivării virale. Datele au fost prelucrate statistic.

**Rezultate și discuții.** Lotul VHB cuprinde pacienți cu infecție cronică AgHBs+ (72%) și infecții oculte. Vârsta medie de debut a limfoproliferărilor cronice cu infecție VHB a fost semnificativ statistic mai tânără decât în lotul martor (55 vs. 61 de ani,  $p < 0,05$ ). Hepatomegalia și adenopatiile abdominale au fost semnificativ mai frecvente în lotul VHB ( $p = 0,003$ , respectiv  $p = 0,027$ ). Disfuncția hepatică a fost prezentă în lotul VHB atât la debut (AST  $p = 0,0213$ , GGT  $p = 0,0002$ ), cât și după prima linie de tratament (AST  $p = 0,0003$ , ALT  $p = 0,019$ , FA  $p = 0,008$ , GGT  $p = 0,000$ , bilirubina totală  $p = 0,0043$ , INR  $p = 0,0003$  și albumina  $p = 0,05$ ). VHB crește riscul disfuncției hepatice după prima linie de tratament de 6 ori ( $p = 0,0009$ , OR=6,000, 95%CI: 1,9121-18,8272), putând influența în mod negativ evoluția limfoproliferării prin ajustarea dozelor terapeutice și implicit a răspunsului la tratament. Reactivarea virală a fost prezentă atât la pacienții AgHBs+ (21,42%), cât și la cei AgHBs-Ac anti HBc+ (60%). Nici un pacient cu infecție ocultă nu a avut profilaxia reactivării virale. În grupul analizat, procentul de reactivare a infecției oculte este crescut, prin urmare se impune profilaxia reactivării. Supraviețuirea globală nu a fost diferită în cele două loturi.

**Concluzii.** Limfoproliferările cronice asociate cu infecție VHB ar putea deveni o entitate patologică nouă, cu evoluție particulară, cu posibil impact negativ asupra supraviețuirii pe termen lung. Profilaxia reactivării infecției oculte VHB poate reduce semnificativ rata de reactivare virală; astfel, se impune revizuirea ghidurilor de monitorizare și tratament.

**Cuvinte cheie:** limfoproliferări cronice, infecție ocultă VHB, reactivare virală

Autor corespondent:

Asist. Univ. Dr. Cristina Maria Ciufu, Spitalul Universitar de Urgență București, Clinica de Hematologie,

Str. Splaiul Independenței nr. 169, sector 5, București

E-mail: cciufu@yahoo.com

## ABSTRACT

**Background.** The association of hepatitis B virus (HBV) infection with chronic lymphoproliferative disorders becomes a matter of debate, with multidisciplinary approach due to possible viral reactivation after immunotherapy.

**Material and methods.** We studied two patient groups with chronic lymphoproliferative disorders, one with HBV infection (HbsAg+ and HbsAg- HbcAb+ HBs+/-) – 43 patients and one without viral infection (104 patients). Clinical and paraclinical parameters, therapy, survival of both groups were compared; the occurrence of viral reactivation was followed. Data were statistically analyzed.

**Results and discussion.** The HBV infection group included HbsAg+ve patients (72%) and occult HBV infection patients. The median onset age for lymphoproliferative disorders HBV+ve was significantly younger (55 vs. 61 years,  $p < 0.05$ ). Hepatomegaly and abdominal adenopathies were more frequent in HBV patients ( $p = 0.003$ , respectively  $p = 0.027$ ). Hepatic function was altered in HBV patients both at disease onset (AST  $p = 0.0213$ , GGT  $p = 0.0002$ ) and after first line therapy (AST  $p = 0.0003$ , ALT  $p = 0.019$ , FA  $p = 0.008$ , GGT  $p = 0.000$ , total bilirubine  $p = 0.043$ , INR  $p = 0.0003$  and albumine  $p = 0.05$ ). The risk of hepatic dysfunction after first line therapy is increased 6 times by HBV infection ( $p = 0.0009$ , OR=6.000, 95%CI: 1.9121-18.8272), which could negatively impact the hematological disease evolution by lowering therapeutic dose, leading to an inferior treatment result. Viral reactivation occurred both in HbsAg+ve (21.42%) and HbsAg- HbcAb+ve patients (60%). None of the occult carriers received antiviral prophylaxis. Within our occult carrier group, the viral reactivation percentage is high, therefore we would recommend antiviral prophylaxis. The overall survival was similar in both group of patients.

**Conclusions.** HBV-positive chronic lymphoproliferative disorders could become a new pathological entity, with individual clinical features and outcome and possibly with negative impact on long term survival. Antiviral prophylaxis for occult carriers could significantly reduce the viral reactivation rate and therefore the therapeutic guidelines should be revised.

**Keywords:** chronic lymphoproliferative disorders, occult HBV infection, viral reactivation

## INTRODUCERE

Hepatita cronică cu virus hepatitic B (VHB) reprezintă o problemă de sănătate publică, prin evoluția către ciroză și carcinom hepatocelular, cât și prin asocierea cu bolile limfoproliferative cronice. România este considerată o țară cu endemicitate medie, cu o prevalență de 5-7% (1), dar dacă pe lângă populația AgHBs+ se adaugă și cei cu infecție ocultă VHB, infectarea totală ar fi de 20-60%. (2) Criteriile pentru definiția infecției oculte au fost reanalizate la Taormina (3); astfel, pacienții cu infecție ocultă sunt seronegativi pentru AgHBs, cu ADN-VHB detectabil în ficat, cu/fără viremie detectabilă, iar în funcție de prezența/absența anticorpilor anti HBs, infecția ocultă poate fi seropozitivă sau seronegativă.

Asocierea epidemiologică a limfoproliferărilor cronice cu infecția VHB a devenit cunoscută, dar pentru moment există date limitate în ceea ce privește patogeniza limfoamelor asociate VHB și a particularităților clinice. Prin introducerea noilor terapii cu anticorpi monoclonali, în special Rituximab, anticorp monoclonal anti CD20, reactivarea virală a complicat evoluția limfoproliferărilor cronice cu infecție VHB AgHBs+, cât și a celor cu infecții oculte, uneori cu consecințe fatale. (4,5)

Acest studiu analitic prospectiv își propune să urmărească aspectele particulare ale evoluției pacienților cu limfoproliferări cronice și infecție VHB, precum și incidența fenomenului de reactivare virală în lotul analizat.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Pacienții selectați pentru această analiză reprezintă o parte a lotului ce a stat la baza subiectului tezei mele de doctorat, care a urmărit evoluția clinică și paraclinică a pacienților cu limfoproliferări cronice ce asociază infecții cu virusurile hepatitice B și C, comparativ cu lotul martor (fără infecție virală). Astfel, au fost selectați pacienții cu infecție cu VHB și limfoproliferare cronică, precum și lotul martor. Toți pacienții se află în evidența Clinicii de Hematologie a Spitalului Universitar de Urgență, București, monitorizarea lor începând în 2008 și încheindu-se în decembrie 2012, ultimele cazuri fiind incluse cu cel puțin 6 luni înainte de încheierea studiului. Au fost monitorizate datele clinice și paraclinice (parametrii hematologici, biochimici, imagistică), tratament, răspunsurile la tratament, statusul de performanță ECOG, scorurile particulare pentru fiecare diagnostic (IPI, FLIPI etc.).

Datele despre infecția cu VHB au fost documentate; o parte dintre pacienți aveau infecție cu virus hepatitic documentată anterior diagnosticului de limfoproliferare cronică; majoritatea pacienților au avut screening efectuat după stabilirea diagnosticului de limfoproliferare cronică, în decurs de o lună de la diagnostic sau mai târziu. A fost urmărit și fenomenul de reactivare virală, definit prin creșterea viremiei de peste 10 ori față de cea baseline și creșterea valorilor ALT de cel puțin 3 ori, la 2 determinări consecutive, la distanță de 5 zile. (6-8) În evaluarea răspunsului au fost analizate criteriile

Cheson (9), care trebuie să persiste cel puțin 4 săptămâni.

## PRELUCRAREA STATISTICĂ A DATELOR

A fost utilizat Microsoft Office Excel pentru Windows 2007, SPSS (*Statistical Program for Social Sciences*) versiunea 16.0 pentru Windows, EpiInfo 3.5.1., teste statistice non-parametrice (populațiile studiate neavând distribuție normală). Semnificația statistică a fost interpretată utilizând mai multe teste, în funcție de tipul variabilelor studiate: testul Mann-Whitney/Wilcoxon Two-Sample sau Kruskal-Wallis, testul  $\chi^2$  (2-tailed p) sau testul Fisher. A fost considerat ca având valoare statistică  $p < 0,05$ .

## REZULTATE

Lotul cu limfoproliferări cronice și infecție cu VHB cuprinde 43 de pacienți, din care 3 cu coinfeecție VHC+/- VHD; este subîmpărțit în 31 de pacienți AgHBs +, 5 pacienți cu infecție ocultă seronegativă și 7 cu infecție ocultă seropozitivă (vindecată). Momentul diagnosticului infecției virale a fost: anterior diagnosticului hematologic pentru 5

pacienți, concomitent (sau în decurs de o lună de la diagnosticul hematologic) – 19 pacienți, ulterior – 12 pacienți, iar neprecizat pentru 7 pacienți.

Lotul cu infecție VHB a fost comparat cu lotul martor, alcătuit din 104 pacienți fără infecție cu VHB. Diagnosticile hematologice în subloturile VHB se regăsesc în Tabelul 1. Caracteristicile clinice și paraclinice ale lotului VHB și martor sunt prezentate în Tabelul 2.

**TABELUL 1.** Diagnosticile hematologice în lotul cu infecție VHB

Diagnostic	Pacienți AgHBs + (nr.)	Pacienți AgHBs-Ac anti HBc+ Ac antiHBs- (nr.)	Pacienți AgHBs- Ac anti HBc+ Ac anti HBs+ (nr.)
LMNH difuz cu celulă mare B	9	1	1
LMNH cu celulă mică B	10	1	0
LLC	6	2	4
LMNH-T	1	0	0
LMNH folicular	3	1	1
Limfom Hodgkin	2	0	0
Macroglobulinemia Waldenström	0	0	1

Abrevieri: LMNH – limfom malign non-Hodgkinian, LLC – leucemie limfatică cronică

**TABELUL 2.** Caracteristicile loturilor VHB și martor

Parametru	Lot VHB (43 de pacienți)		Lot martor (104 pacienți)	
	Debut	După linia I	Debut	După linia I
Sex F (%)	52,5		52	
Vârsta medie la diagnostic (ani)	55*		61	
Tip histologic agresiv (%)	37,2		45,2	
Stadiul Ann Arbor III-IV (%)	77,4		74,1	
IPI crescut (nr. pacienți)	10		35	
Semne B (%)	46,5		39,4	
Adenopatii superficiale (%)	69,8		76	
Hepatomegalie (%)	51,2* (OR=2,84)		26,9	
Masă tumorală „bulky“ (%)	37,2		30,8	
Adenopatii profunde (%)	83,7*		68,3	
Ascită (%)	2,3		1,9	
Determinări extranodale (%)	32,6		44,2	
Splenomegalie (%)	53,5		44,2	
Hb (mediana g/dl)	12	12	12,15	12
Leucocite (mediana elem/mmc)	8.900,00	5.600,00	10.250,00	6.550,00
Trombocite (mediana elem/mmc)	230.000,00*	199.000,00*	258.000,00	270.000,00
GOT (mediana U/l)	32,00*	32,00*	25,00	24,00
GPT (mediana U/l)	30,00	33,00*	30,00	28,00
FA (mediana U/l)	57,00	65,00*	57,00	45,00
GGT (mediana U/l)	50,00*	48,00*	33,50	25,00
BT (mediana mg/dl)	0,90	0,94*	0,70	0,80
INR	1,03	1,00*	1,01	0,90
Albumină (mediana g/dl)	4,00	4,00*	4,10	4,10

\* valoarea p semnificativă statistic < 0,05

Agenții terapeutici utilizați în ambele loturi au fost corticoterapia, antraciclinele, agenții alchilanți, analogi nucleozidici, anticorpi monoclonali Rituximab – anticorp anti CD20 (Mabthera) – utilizat la 24 de pacienți cu infecție VHB și 54 de pacienți din lotul martor.

Citoliza hepatică după prima linie de tratament a fost semnificativ mai frecventă în grupul cu infecție VHB, acesta crescând riscul de 6 ori. (Fig. 1).

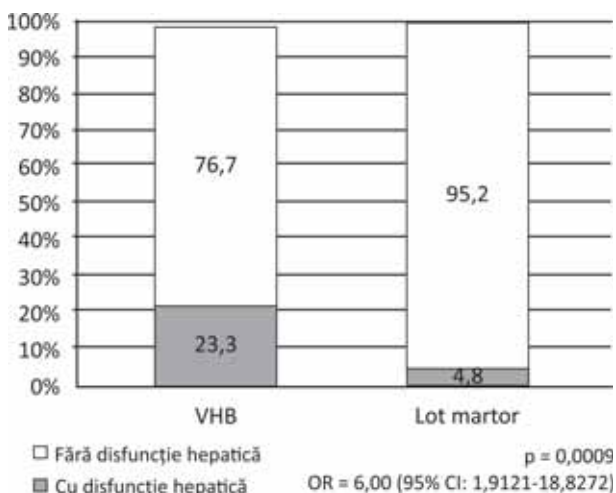


FIGURA 1. Disfuncția hepatică după prima linie de tratament

Analizând pacienții care au avut regim terapeutic cu Rituximab ca primă linie de tratament, se observă că nici un pacient din lotul martor nu a dezvoltat citoliză hepatică (Fig. 2).

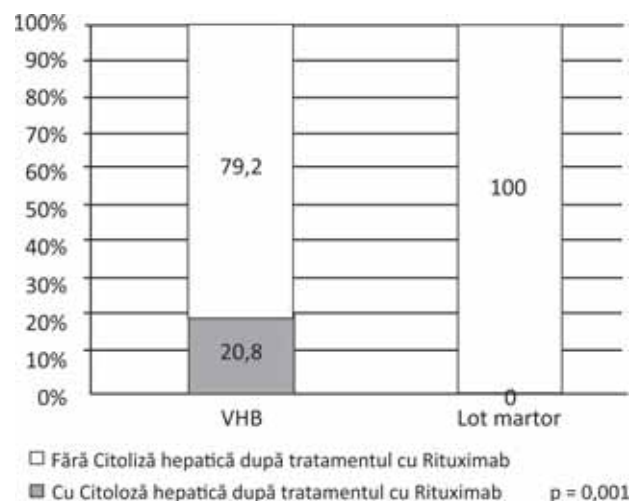


FIGURA 2. Disfuncția hepatică după tratamentul cu Rituximab prima linie

A fost comparată supraviețuirea globală între cele 2 grupuri – cu și fără infecție VHB, mediana timpului de supraviețuire în lotul VHB fiind cu 3 luni mai mică decât în lotul martor, dar fără semnificație statistică ( $p=0,786$ ).

În grupul cu infecție VHB a fost analizată supraviețuirea în funcție de diferiți parametri prezentați în Tabelul 3.

TABELUL 3. Corelația parametrilor clinici, paraclinici și terapeutici cu supraviețuirea în grupul cu infecție VHB

Parametru (nr. pacienți)	Mediana supraviețuirii (luni)	
Sex	Feminin (24)	30,91
	Masculin (19)	31,43
Vârsta (ani)	< 60 (29)	34,53
	≥ 60 (14)	26,36
Tip de agresivitate histologică	Indolent (27)	28,40
	Agresiv (16)	33,96
Momentul diagnosticului infecției VHB*	Anterior/concomitent (24)	23,86
	Ulterior (12)	75,05
ECOG*	< 2 (32)	43,63
	≥ 2 (11)	18,30
Stadiul Ann Arbor	I-II	43,63
	III-IV	25,90
Determinarea medulară la debut	Prezentă (26)	26,88
	Absentă (17)	43,63
Semne B*	Prezente (20)	21,35
	Absente (23)	43,63
Masa tumorală „bulky“	Prezentă (16)	40,06
	Absentă (27)	24,33
Boala extranodală	Prezentă (14)	33,96
	Absentă (29)	28,40
Valoarea LDH*	> N	24,33
	N	64,95
Valoarea albuminei*	< N (6)	13,70
	N (37)	34,53
Răspunsul complet*	Prezent (28)	43,63
	Absent (15)	15,20
Numărul RC*	1 (24)	40,06
	2 (3)	89,33
Citoliza după linia I de tratament	Prezentă (10)	63,41
	Absentă (30)	28,40
Rituximab	Prezent (24)	30,91
	Absent (19)	31,43

\* valoarea p semnificativă statistic <0,05

## REACTIVAREA VIRALĂ

Profilaxia reactivării virale a fost aplicată pacienților cu infecție ocultă și vindecată astfel: 4/5 (80%) pacienți cu infecție ocultă nu au primit profilaxie, iar 3/7 (42,9%) pacienți cu infecție vindecată, de asemenea, nu au avut profilaxia reactivării virale.

În lotul cu infecție VHB a fost prezent fenomenul de reactivare virală, întâlnit la 9/40 pacienți (22,5%), fiind excluși pacienții cu coinfectie VHC+/- VHD. Reactivarea virală a fost prezentă la 3/5 (60%) pacienți cu infecție ocultă și 6/28

TABELUL 4. Caracteristicile pacienților cu reactivare virală

	Pt. 1	Pt. 2	Pt. 3	Pt. 4	Pt. 5	Pt. 6	Pt. 7	Pt. 8	Pt. 9
Sex	F	F	F	M	M	F	F	M	F
Vârstă (ani)	55	48	56	69	49	63	80	55	57
Dg. hematol.	LMNH	LMNH	LMNH	LMNH	LMNH	LMNH	LMNH	LLC	LLC
Markeri serologici	AgHBs+	AgHBs+	AgHBs+	AgHBs- Ac anti HBc+ Ac anti HBs-	AgHBs+	AgHBs- Ac anti HBc+ Ac anti HBs-	AgHBs+	AgHBs+	AgHBs- Ac anti HBc+ Ac anti HBs-
GPT debut (U/L)	70	31	38	20	30	77	38	11	27
Peak GPT (U/L)	443	188	900	2274	115	1601	350	311	880
Tratament AV	-	-	Lam	na	Lam	na	-	Lam	na
Profilaxie AV	na	na	na	-	na	-	na	na	-
Moment RV	2	1	1	1	1	1	1	2	2
Număr luni de la terminarea chimioterapie-RV	16	na	na	na	na	na	na	1	5
Număr cure până la RV	34	6	19	5	18	5	12	13	6
Rituximab/nr. administrări	Da/31	-	Da/15	Da/5	Da/12	Da/5	Da/6	Da/5	-
Tratament RV	Lam	Lam	Ent	Lam	Lam	Ent	Ent	Ent	Lam
Evoluție	bună	bună	bună	bună	deces	deces	bună	bună	deces

Pt. – pacient; na – nu se aplică; RV – reactivare virală; AV – antiviral; 1-RV în timpul chimioterapie; 2-RV după chimioterapie, Lam – Lamivudină, Ent – Entecavir

(21,42%) pacienți AgHBs+. Nici un pacient cu infecție vindecată nu a prezentat reactivare. Descrierea lotului cu reactivare virală se regăsește în Tabelul 4.

Se observă că toți pacienții cu infecție ocultă și reactivare virală nu aveau profilaxie, iar dintre cei 6 pacienți AgHBs+ care au suferit reactivare virală, 3 aveau tratament antiviral cu Lamivudină, cu o durată mediană de administrare de 25 de luni (min. 12, max. 85).

**Momentul** reactivării virale variază, acesta putând surveni fie în timpul, fie după finalizarea chimioterapie. Dintre cei 3 pacienți AgHBs+ cu tratament antiviral și reactivare virală, 2 au avut reactivarea în timpul chimioterapie, iar tratamentul antiviral avea o durată de 25, respectiv 85 de luni, iar al 3-lea pacient a suferit reactivarea după chimioterapie și tratamentul antiviral fusese instituit de 12 luni. Mediana timpului de la inițierea tratamentului citostatic până la reactivare a fost de 12 luni (min. 4, max. 88), iar după terminarea tratamentului citostatic 5 luni (min. 1, max. 16).

**Agenții terapeutici** utilizați pentru limfoproliferarea cronică în lotul VHB cu reactivare virală au fost Rituximab pentru 8/9 pacienți, antracicline 5/9 pacienți, corticoterapia și agenții alchilanți – pentru toți pacienții și analogi nucleozidici în cazul unui singur pacient.

Pentru a putea calcula riscul de reactivare virală dat de tratamentul cu Rituximab, a fost analizată prezența/absența reactivării virale în lotul cu/fără

tratament cu Rituximab din tot grupul de pacienți cu infecție VHB. Astfel, din 24 de pacienți cu tratament cu Rituximab, 8 au avut reactivare virală (33,3%), comparativ cu 1/19 pacienți cu reactivare virală, dar fără tratament cu Rituximab (5,3%) (Fig. 3)

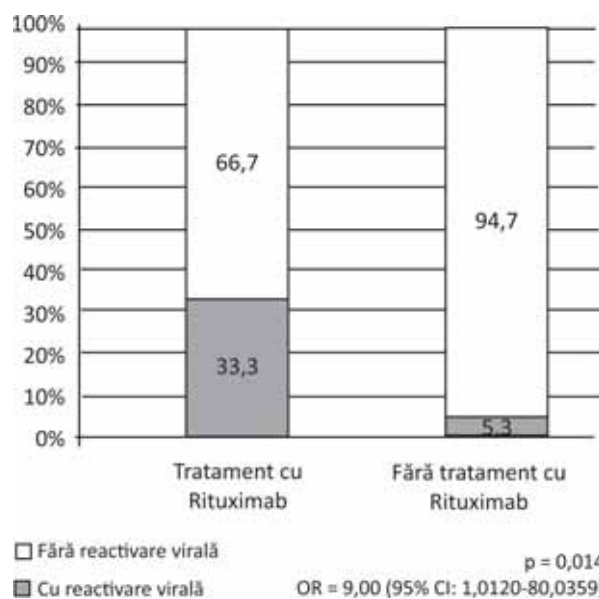


FIGURA 3. Rituximab crește riscul reactivării VHB de 9 ori

### ASOCIEREA RITUXIMAB/TRATAMENT ANTIVIRAL/REACTIVARE VIRALĂ

Reactivarea virală a fost prezentă la 6 pacienți AgHBs+, dintre care 5 au primit tratament cu Rituximab și 3 asociau și tratament antiviral, iar



pacientul care nu a primit tratament cu Rituximab nu asocia tratament antiviral.

În lotul cu infecție ocultă, 4 pacienți au avut tratament cu Rituximab, dintre care 3 au suferit reactivare virală și nici unul nu avea profilaxie, iar pacientul care nu a efectuat tratament cu Rituximab nu a avut nici reactivare virală.

Au fost comparate valorile baseline AST, ALT, BT și GGT ale celor cu reactivare vs. pacienți cu infecție VHB fără reactivare, dar diferențele nu au avut semnificație statistică ( $p=0,0753$ ,  $p=0,5904$ ,  $p=0,6530$ , respectiv  $p=0,2491$ ), valorile baseline nefiind predictive pentru reactivare.

Tratamentul reactivării virale a constat în administrarea de Lamivudină (5 pacienți) sau Entecavir (4 pacienți, dintre care 2 au dezvoltat reactivarea virală în timpul tratamentului cu Lamivudină). Decesul prin reactivarea VHB s-a înregistrat în cazul unui pacient.

## DISCUȚII

În studiul de față am încercat să identific evoluția particulară a limfoproliferărilor cronice ce asociază infecție cu VHB, precum și incidența fenomenului de reactivare virală.

În lotul cu infecție VHB analizat se observă faptul că cea mai frecventă este infecția cronică AgHBs+ (72%), restul fiind infecții oculte (11,62%) și vindecate (16,27%). Acest lucru poate fi explicat prin faptul că screeningul complet al infecției VHB (AgHBs, Ac anti HBc și Ac anti HBs) nu este o rutină în practica medicală (10,11), cel mai frecvent determinându-se doar prezența AgHBs, astfel infecțiile oculte par a fi mai puțin frecvente.

În lotul nostru, toate infecțiile oculte/vindecate au fost diagnosticate fie în momentul diagnosticului hematologic (1 pacient), fie ulterior, la distanță de diagnosticul hematologic; 2 pacienți au fost diagnosticați în momentul reactivării virale. Datele relevă faptul că screening-ul VHB a fost efectuat sub-optimal.

Vârsta medie de debut a limfoproliferărilor în lotul VHB a fost semnificativ mai tânără decât în lotul fără virus, în concordanță cu datele mai multor studii (12-15), unele relevând o diferență de 10 ani. (15,16)

A fost analizat și impactul infecției VHB asupra evoluției clinice și prognosticul limfoproliferărilor cronice. Deși numeroase studii arată debutul limfoproliferărilor cronice și VHB în stadii avansate III-IV Ann Arbor (14,16,17), acest lucru nu s-a confirmat și în studiul personal, probabil pentru că lotul a fost neomogen.

În studiul prezent, hepatomegalia și adenopatiile profunde au fost semnificativ mai frecvente în lotul cu VHB; adenopatiile profunde au fost descrise cu o frecvență semnificativ statistic mai mare și în studiul lui Deng. (16)

Disfuncția hepatică a fost prezentă la debut în lotul VHB (AST și GGT baseline modificate semnificativ statistic comparativ cu lotul martor), rezultat similar cu datele din literatură (14), dar și după prima linie de tratament (lot VHB vs. lot martor  $p=0,0009$ ), lucru, de asemenea, confirmat și de studiile efectuate de Wang și colaboratorii (grup AgHBs+ vs. AgHBs-  $p=0,006$ ) (14) și Chen J. (pentru ALT  $p=0,0017$ , AST  $p=0,0002$ , GGT  $p=0,0002$ , LDH  $p=0,0274$ ) (17).

În privința tratamentului cu Rituximab aplicat ca primă linie terapeutică, acesta a determinat în mod semnificativ statistic disfuncție hepatică în lotul VHB ( $p=0,001$ ), rezultat concordant cu majoritatea datelor din literatură. (18-23) Disfuncția hepatică prezentă atât la debut, cât și pe parcursul terapiei, poate influența în mod negativ evoluția limfoproliferărilor cronice, prin necesitatea fie a ajustării dozelor, fie chiar a temporizării chimioterapiei, afectând răspunsul la tratament (tipul de răspuns sau chiar absența acestuia); uneori, gradul citolizei hepatice poate fi sever, cu tablou de hepatită acută fulminantă, ducând la decesul pacientului.

A fost analizată și supraviețuirea globală în cele două loturi, mediana timpului de supraviețuire în lotul VHB fiind cu 3 luni mai mică decât în lotul martor, dar fără semnificație statistică. În literatură, datele sunt discordante; în studiul lui Deng (16) supraviețuirea la 2 ani a pacienților cu LMNH AgHBs+ a fost de 47%, comparativ cu 70% pentru pacienții cu LMNH AgHBs-,  $p<0,001$ ; și în studiul efectuat de Wei și colaboratorii (24), pentru pacienții cu LMNH difuz cu celulă mare B AgHBs+ tratați cu R-CHOP supraviețuirea a fost inferioară, prezența AgHBs fiind un factor independent nefavorabil. Explicația poate fi dată de faptul că Rituximab induce un grad mai mare de imunosupresie, care duce la recădere precoce și incidență mai mare a reactivării virale și disfuncție hepatică. În analiza prezentă, Rituximab nu a influențat supraviețuirea în mod semnificativ în lotul cu infecție VHB ( $p=0,912$ ), dar comparând impactul acestuia asupra celor 2 loturi, cei cu infecție VHB au avut o mediană a timpului de supraviețuire mai mică cu 12 luni comparativ cu lotul martor, dar diferența nu a avut semnificație statistică ( $p=0,416$ ).

Supraviețuirea în lotul VHB a fost influențată negativ de ECOG peste 2, prezența semnelor B, valoarea LDH peste normal, hipoalbuminemie și

absența obținerii răspunsului complet la tratament, rezultate similare cu cele demonstrate pentru pacienții fără infecție cu VHB.

Profilaxia reactivării virale a fost aplicată în cazul infecțiilor oculte și vindecate; doar 1/5 (20%) pacienți cu infecție ocultă și 4/7 (57,14%) cu infecție vindecată au avut profilaxia reactivării virale. Majoritatea ghidurilor internaționale nu recomandă profilaxie pentru pacienții cu infecție ocultă (25,26) decât dacă au viremie detectabilă (27); unii experți recomandă profilaxie pentru toți pacienții cu infecție ocultă care primesc tratament cu Rituximab (28-32) sau chimioterapie cu Fludarabină (28). Kusumoto (7) recomandă, pentru infecția ocultă, indiferent de grupa de risc, doar monitorizarea viremiei lunar, timp de 1 an de la finalizarea chimioterapiei și instituirea tratamentului antiviral la pozitivarea viremiei. Având în vedere că această metodă este costisitoare, în anumite cazuri a fost preferată administrarea preemptivă a tratamentului profilactic pentru reactivarea virală.

Reactivarea virală a survenit la 21,42% dintre pacienți AgHBS+ și 60% dintre pacienți cu infecție ocultă; în literatură, reactivările virale sunt mai frecvente la pacienții AgHBs+ comparativ cu cei cu infecții oculte, cu o rată de reactivare de 20-57% (33-35) și până la 80% în cazul tratamentului cu Rituximab. (11,31) În lotul analizat, proporția pacienților cu infecție ocultă reactivată este mult mai mare față de proporția pacienților AgHBs+ cu reactivare și comparativ cu datele din literatură, în care rata de reactivare variază între 3% (18) și 45%, în cazul tratamentului cu Rituximab. (31) Am observat faptul că, în grupul cu infecție vindecată (AcHBs+), nu a existat fenomenul de reactivare virală; în alte studii au fost descrise cazuri de reactivare la pacienți AcHBs+ cu titru scăzut. (36,37) Absența AcHBs, precum și scăderea titrului acestora în timpul sau după chimioterapie au fost identificate drept factori de risc pentru reactivare. (36,38) Pacienții cu infecție ocultă reactivată nu aveau profilaxie, iar tratament antiviral (Lamivudină) aveau 3/6 dintre pacienți AgHBs+, cu durata mediană de administrare de 25 de luni (min. 12, max. 85). Fenomenul de reactivare virală la cei cu tratament cu Lamivudină a apărut probabil prin dezvoltarea rezistenței datorată mutațiilor punctiforme YMDD (39), știut fiind faptul că în fiecare an de tratament cu Lamivudină riscul de a dezvolta rezistență crește, ajungând la 67% după 4 ani de tratament. (39)

Momentul reactivării variază, aceasta putând surveni atât pe parcursul chimioterapiei, cât și după finalizarea acesteia. În studiul lui Evens (31), reac-

tivarea virală s-a produs după o medie de 3 luni (min. 0, max. 12) de la ultima administrare de Rituximab, iar 29% dintre cazurile de reactivare s-au produs după 6 luni de la terminarea tratamentului. Rezultatele prezente arată că mediana timpului de la inițierea tratamentului citostatic până la reactivare a fost de 12 luni (min. 4, max. 88), iar după terminarea tratamentului de 5 luni (min. 1, max. 16).

În ceea ce privește agenții terapeutici utilizați, Rituximabul, corticoterapia și antraciclinele sunt considerați factori de risc pentru reactivare (40-42), dar orice agent imunosupresor poate induce reactivare, iar riscul crește atunci când aceștia sunt asociați. (43) În analiza efectuată a fost demonstrat faptul că Rituximabul crește riscul de reactivare VHB de 9 ori, iar pentru infecția AgHBs+ de 6 ori; pentru infecția ocultă nu a fost demonstrat un risc semnificativ (deși 75% dintre pacienții cu Rituximab au avut reactivare), dar lotul analizat a fost foarte mic. Există studii care demonstrează o rată crescută de reactivare a infecției oculte după tratamentul cu Rituximab (22,40,44).

Pentru tratamentul reactivării virale s-au folosit Lamivudină și Entecavir. În prezent, agenții de elecție sunt cei cu efect antiviral potent și rată de rezistență mică – Entecavir (27), care de altfel și-a dovedit eficiența și în cazurile de rezistență la Lamivudină (45,46). Mai nou, există argumente care recomandă Entecavir first-line, mai eficient ca terapie de salvare în cazurile rezistente la Lamivudină (47), precum și în profilaxia reactivării infecțiilor oculte VHB (48).

Fenomenul de reactivare virală nu trebuie neglijat, consecințele putând fi severe, cu tablou de hepatită acută fulminantă și deces, cu mortalitate de până la 50% legată de VHB (4), dar și prin afectarea prognosticului malignității hematologice. În lotul nostru a existat un singur deces prin reactivarea VHB (11,1%). Printre factorii de risc pentru reactivare identificați sunt: sexul masculin (33,40), valori crescute ale ALT baseline (40), utilizarea Rituximabului și absența Ac antiHBs (36,40,49), neconfirmați însă în studiul de față, probabil pentru că loturile au fost mici și neomogene.

Este necesară analiza unui număr mult mai mare de pacienți cu limfoproliferări cronice și infecție cu VHB și alcătuirea de loturi omogene, pentru a putea obține rezultate relevante, cu semnificație statistică.

## CONCLUZII

1. Este necesară efectuarea unui screening complet pentru identificarea infecției VHB

(AgHBs, Ac anti HBc, Ac anti HBs), pentru a putea stabili incidența reală a infecțiilor oculte.

2. Limfoproliferările cronice asociate cu infecție VHB ar putea deveni o entitate patologică nouă, cu evoluție particulară, complicată de hepatotoxicitatea prezentă atât la

debut, cât și post-chimioterapie, cu impact negativ asupra tratamentului și posibil asupra supraviețuirii pe termen lung.

3. Profilaxia reactivării infecției oculte VHB poate reduce semnificativ rata de reactivare virală; astfel, se impune revizuirea ghidurilor de monitorizare și tratament.

## BIBLIOGRAFIE

1. Grigorescu M. Tratat de hepatologie, 2004; p. 375
2. Tănăsescu C. Boli ale ficatului și pancreasului. Editura Mondocart Pres 1999; p. 24-48.
3. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49:652-657.
4. Katz L.H., Fraser A., Gafter-Gvili A., Leibovici L., Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008; 15: 89-102.
5. Umemura T., Tanaka E., Kiyosawa K., Kumada H. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e52-e56.
6. Yeo W., Johnson P.J. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209-220.
7. Kusumoto S., Tanaka Y., Mizokami M., Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009; 90: 13-23.
8. Hoofnagle J.H. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49(5 Suppl): S156-65.
9. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
10. Wang Y., Luo X.M., Yang D., Zhang J., Zhuo H.Y., Zhang J., Jiang Y. Testing for hepatitis B infection in prospective chemotherapy patients: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2013; 19(6): 923-930.
11. Méndez-Navarro J., Corey K.E., Zheng H., et al. Hepatitis B screening, prophylaxis and reactivation in the era of rituximab – based chemotherapy. *Liver Int.* 2011; 31:330-339.
12. Kim J.H., Bang Y.J., Park B.J., 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 May; 93(5):471-7.
13. Wang F., Xu R.H., Han B., et al. High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers. *Cancer* 2007; 109: 1360-1364.
14. Wang F., Xu R.H., Luo H.Y., et al. Clinical and prognostic analysis of hepatitis B virus infection in diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer* 2008; 8:115.
15. Xie W., Zhou D., Hu K., et al. Clinical analysis and prognostic significance of hepatitis B virus infections for diffuse large B-cell lymphoma with or without rituximab therapy. *Exp Ther Med* 2013; 6:109-114.
16. Deng L., Song Y., Young K.H. et al. Hepatitis B virus – associated diffuse large B-cell lymphoma: unique clinical features, poor outcome, and hepatitis B surface antigen-driven origin. *Oncotarget.* 2015 Sep 22; 6(28):25061-75.
17. Chen J., Wang J., Yang J., Zhang W., Song X., Chen L. Concurrent infection of hepatitis B virus negatively affects the clinical outcome and prognosis of patients with non-Hodgkin's lymphoma after chemotherapy. *PLoS One.* 2013 Jul 8; 8(7):e69400.
18. Hui C.K., Cheung W.W., Zhang H.Y., et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131:59-68.
19. Tsutsumi Y., Shigematsu A., Hashino S., et al. Analysis of reactivation of hepatitis B virus in the treatment of B cell non-Hodgkin's lymphoma in Hokkaido. *Ann Hematol* 2009; 88:375-377.
20. Pei S.N., Chen C.H., Lee C.M., 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: 255-262.
21. Hanbali A., Khaled Y. Incidence of hepatitis B reactivation following Rituximab therapy. *Am J Hematol* 2009; 84:195.
22. Dong H.J., Ni L.N., Sheng G.F., et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Virol* 2013; 57: 209-214.
23. Ennishi D., Maeda Y., Niitsu N. et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab – containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood* 2010; 9 (116): 5119-5125.
24. Wei Z., Zou S., Li F., Cheng Z., Li J., Wang J., Wang C., Chen F., Cao J., Cheng Y. HBsAg is an independent prognostic factor in diffuse large B cell lymphoma patients in rituximab era: result from a multicenter retrospective analysis in China. *Med Oncol* 2014; 31(3):845.
25. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2): 507-539.
26. APASL Guidelines for HBV Management. *Hepatology International* 2008; 2:263-83.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185.
28. Mandalà M., Fagioli S., Francisci D. et al. Hepatitis B in immunosuppressed cancer patients: pathogenesis, incidence and prophylaxis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013; 87: 12-27.
29. Marzano A., Angelucci E., Andreone P., et al. Italian Association for the Study of the Liver. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39: 397-408.
30. Lalazar G., Rund D., Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Hematol* 2007; 136: 699-712.
31. Evens A.M., Jovanovic B.D., Su Y.C., Raisch D.W., Ganger D., Belknap S.M., et al. Rituximab – associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011; 22:1170-1180.
32. Cornberg M., Protzer U., Petersen J., Wedemeyer H., Berg T., Jilg W., et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z Gastroenterol* 2011; 49:871-930.
33. Yeo W., Chan P.K., Zhong S., Ho W.M., Steinberg J.L., Tam J.S., Hui P., Leung N.W., Zee B., Johnson P.J. 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.
34. Kim M.K., Ahn J.H., Kim S.B., Im Y.S., Lee S.I., Ahn S.H., 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: 237-243.
35. Yeo W., Zhong S., Chan P.K., Ho W.M., Wong H.T., Chan A.S., et al. Sequence variations of precore/core and precore promoter regions of hepatitis B virus in patients with or without viral reactivation during cytotoxic chemotherapy. *J Viral Hepat* 2000; 7: 448-458.



36. **Matsue K., Kimura S., Takanashi Y. et al.** Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer* 2010; 116: 4769-4776.
37. **Niitsu N., Hagiwara Y., Tanae K., Kohri M., Takahashi N.** Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5097-5100.
38. **Wands J.R., Chura C.M., Roll F.J.** Serial studies of hepatitis associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterol* 1975; 68: 105-112.
39. **Hui C.K., Lau G.K.** The present and future therapy for chronic hepatitis B infection. *Semin Liver Dis* 2006; 26(2): 192-7.
40. **Yeo W., Chan T.C., Leung N.W.Y. 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: 605-611.
41. **Yeo W., Zee B., Zhong S., Chan P.K., Wong W.L., Ho W.M., Lam K.C., Johnson P.J.** Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 90: 1306-1311.
42. **Cheng A.L., Hsiung C.A., Su I.J., Chen P.J., Chang M.C., Tsao C.J., et al.** Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37:1320-1328.
43. **Lau G.K.** Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol Int* 2008; 2: 152-162.
44. **Watanabe M., Shibuya A., Tsunoda Y., et al.** Re-appearance of hepatitis B virus following therapy with rituximab for lymphoma is not rare in Japanese patients with past hepatitis B virus infection. *Liver Int* 2011; 31: 340-347.
45. **Lok A.S., McMahon B.J.** AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: update. *Hepatology* 2009; 50: 661-662.
46. **Ono S.K., Kato N., Shiratori Y., et al.** The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest* 2001; 107:449-455.
47. **Kawsar H.I., Shahnewaz J., Gopalakrishna K.V., Spiro T.P., Daw H.A.** Hepatitis B reactivation in cancer patients: role of prechemotherapy screening and antiviral prophylaxis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10: 370-378.
48. **Huang Y.H., Hsiao L.T., Hong Y.C., et al.** Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013; 31:2765-2772.
49. **Yeo W., Lam K.C., Zee B., Chan P.S., Mo F.K., Ho W.M., et al.** Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15:1661-1666.