

NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH HOẠT HÓA VIÊM GAN B VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN HÓA TRỊ

Phùng Phương, Nguyễn Thị Thủy

Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt:

Đặt vấn đề: Ngày nay tỉ lệ mắc ung thư không ngừng gia tăng trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Có 3 mô thức điều trị chính là phẫu thuật, xạ trị và hóa trị, trong đó hóa trị ngày càng được sử dụng phổ biến. Tuy nhiên hóa trị gây ra giảm bạch cầu và làm suy yếu khả năng miễn dịch của cơ thể nên có thể làm tiến triển các nhiễm trùng tiềm tàng, trong đó có viêm gan B. Việt Nam nằm trong vùng dịch tễ viêm gan B nên tình trạng tái hoạt động (reactivation) viêm gan B ở bệnh nhân viêm gan B được điều trị hóa trị hóa trị là vấn đề đáng quan tâm nhưng chưa được chú ý. **Mục tiêu:** Xác định tỉ lệ tái hoạt động viêm gan B (VGB) ở bệnh nhân ung thư đang điều trị hóa chất và phát hiện một số yếu tố liên quan đến tình hình tái hoạt động viêm gan B tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện Trung ương Huế. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** gồm: 33 bệnh nhân ung thư có mang HBsAg dương tính không hoạt động đang điều trị hóa trị. Phương pháp nghiên cứu: tiến cứu, mô tả. Xác định tái hoạt hóa VGB khi bệnh nhân có men ALT cao hơn 3 lần so với giá trị cận trên bình thường và nồng độ HBV DNA tăng 10 lần so với chứng dương. **Kết quả:** Có 6 bệnh nhân tái hoạt động VGB trên 33 đối tượng nghiên cứu, chiếm tỉ lệ 18,18%, trong đó có 5 bệnh nhân dưới 60 tuổi chiếm 83,33%. Tỷ lệ tái hoạt động VGB ở nam là 25,00% trong khi ở nữ là 14,28%. Tỉ lệ tái hoạt động VGB theo từng nhóm bệnh u lympho, ung thư phổi, vú theo thứ tự là 33,33%, 25% và 22,22%. Lâm sàng của tái hoạt động VGB gồm vàng da (33,33%), suy gan tối cấp (6%), tử vong (5%). Tái hoạt động VGB cao hơn ở nhóm có sử dụng corticoid liều cao (28,57%) so với liều thấp (15,38%); Tỉ lệ này cũng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có điều trị Anthracycline (29,41%) so với phác đồ không có anthracyclines (6,25%). Tỉ lệ tái hoạt động viêm gan B ở những bệnh nhân có điều trị Rituximab (75%). **Kết luận:** Tái hoạt động viêm gan B ở những bệnh nhân đang hóa trị, có HBsAg dương tính là thường gặp. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 6 trường hợp tái hoạt động VGB trong tổng số 33 đối tượng nghiên cứu chiếm 18,18%. Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ hoạt hóa tái hoạt động VGB cao hơn ở các đối tượng sau: trẻ < 60 tuổi, nam giới, ở nhóm bệnh nhân u lympho, ung thư phổi, ung thư vú. Tái hoạt động viêm gan B có thể dễ gặp ở những người có điều trị corticoid liều cao, Anthracycline và Rituximab.

Từ khóa: hoạt hóa viêm gan B, hóa trị liệu, ung thư

Abstract

THE PREVALENCE OF HEPATITIS B REACTIVATION (HBV) IN CANCER PATIENTS TREATING WITH CHEMOTHERAPY

Phung Phuong, Nguyen Thi Thuy

Hue University of Medicine and Pharmacy

Background and Objectives: Nowadays, the incidence of cancer is constantly increasing in the world as well as in Vietnam. The treatment of cancer is based on multimodality principle. Among those principal modalities, chemotherapy is widely used for different purposes such as neoadjuvant, adjuvant

- Địa chỉ liên hệ: Phùng Phương, email: phungphuonghan@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2016.1.9

- Ngày nhận bài: 5/1/2016 *Ngày đồng ý đăng: 15/2/2016 * Ngày xuất bản: 7/3/2016

and palliation. However, chemotherapy can induce activation of latent infections, including hepatitis B. Vietnam is in the endemic region of hepatitis B so the reactivation of hepatitis B on cancer patients with chemotherapy has emerged a concerned problem. However, few interests were gained on this problem in the aspect of clinical setting or researching. **Aims:** to determine the prevalence of hepatitis B reactivation (HBV) in cancer patients treating with chemotherapy and to detect some risks factors of this situation. **Subjects and methods:** descriptive prospective. The study included 33 cancer patients with inactive HBV infection who are treating with chemotherapy. We defined HBV reactivation by ALT > 3 ULN and HBV DNA copies > 10 positive control limit. **Results:** We found 6 patients with reactivated HBV, accounting for 18.18%. Among reactivated HBV patients, age less than 60 accounts 83.33%. Rate of reactivated HBV in males was 25.00% while this rate in females was 14.28%. Rate of reactivated HBV in lymphoma, lung cancer and breast cancer was 33.33%, 25% và 22.22% respectively. Clinical manifestation of reactivated HBV includes jaundice (33.33%), fulminant hepatic failure (6%) and death (5%). The reactivated rate was higher in patients with high dose of corticoid (28.57%) vs low dose (15.38%). This rate was 29.41% in patients treated with anthracyclines which was higher than in group without anthracyclines. The reactivated rate of HBV was dramatically higher in patients treated with rituximab (75%). **Conclusion:** the reactivation of hepatitis B on cancer patients with chemotherapy is common. We found 6 patients with reactivated HBV of 33 subjects of the study which accounts 18.18%. We recognized that reactivated HBV rate was higher subgroups of age < 60 years old, males, patients with lymphoma, lung cancer, breast cancer. Reactivated HBV may be more prevalent in patients with high-dose corticotherapy, anthracyclines and Rituximab..

Key words: *HBV reactivation, chemotherapy, cancer, hepatitis B*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê đưa ra mới nhất (GLOBOCAN 2012) của cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (International Agency for Research on Cancer, IARC) [1], tại Việt Nam đã có 125.000 trường hợp mắc ung thư mới, 94.700 ca tử vong và 211.800 người sống với bệnh ung thư (trong vòng 5 năm kể từ khi được chẩn đoán). Điều trị ung thư hiện nay có ba mô thức chính là phẫu thuật, hóa trị và xạ trị. Trong đó hóa trị đóng vai trò đáng kể trong điều trị ung thư và kéo dài sự sống cho người bệnh. Bên cạnh mặt có lợi hóa trị cũng có nhiều tác dụng phụ trong đó có thể gây giảm bạch cầu, suy giảm miễn dịch của cơ thể, khiến bệnh nhân dễ mắc các bệnh nhiễm trùng hay làm tiến triển các nhiễm trùng tiềm tàng, trong đó có thể có viêm gan B. Nguy cơ tái hoạt động viêm gan B trong thời gian hóa trị ở những bệnh nhân có HBsAg dương tính là thường gặp và chưa được chú ý đúng mức, nên chúng tôi tiến hành đề tài này với 2 mục tiêu:

1. *Xác định tỉ lệ tái hoạt động VGB ở bệnh nhân ung thư đang điều trị hóa chất tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện Trung ương Huế.*

2. *Tìm hiểu các yếu tố liên quan đến tình hình tái hoạt động VGB ở bệnh nhân ung thư hóa trị.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 33 bệnh nhân ung thư có HBsAg dương tính không hoạt động, được điều trị hóa chất từ tháng 5/2015 – 12/2015 tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện TW Huế.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân ung thư có chỉ định điều trị hóa chất
- HBsAg (+)
- HBV-DNA < 10⁵ copies/ml
- HBeAg (-)
- SGOT, SGPT trong giới hạn bình thường.

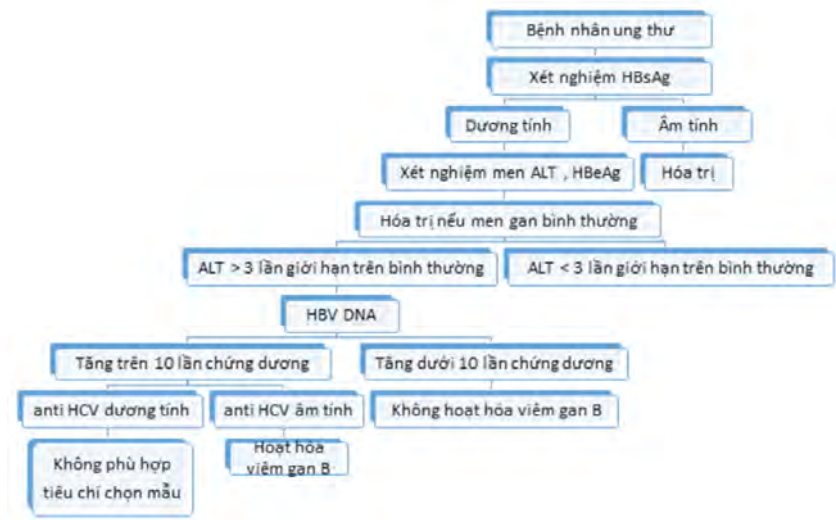
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Ung thư gan do viêm gan B
- Điều trị corticoid < 3 ngày
- Tái hoạt động viêm gan B kết hợp hội chứng đại thực bào
- Hồ sơ thiếu thông tin cần thiết

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

- Phương pháp tiếp cận để đánh giá tái hoạt hóa VGB



Tái hoạt động VGB được định nghĩa bởi sự tăng đột ngột HBV DNA trên 10 lần so với chứng dương và men ALT trên 3 lần giới hạn bình thường trong huyết thanh ở những người mắc viêm gan B đã hồi phục hoặc trong tình trạng nhiễm VGB không hoạt động [7]. Trong đó người mang HBsAg không hoạt động [7]:HBsAg (+) > 6 tháng, HBeAg (-) và anti-HBe (+), HBV DNA < 105 copies/ml, ALT/ AST bình thường ổn định,

không có dấu hiệu viêm gan hoặc viêm gan nhẹ, xơ hóa nhẹ, sinh thiết gan có thể cho kết quả bình thường.

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu:

- Phương pháp: Thu thập số liệu theo phiếu điều tra.

- Công cụ: Dùng phiếu điều tra về các nội dung cần khảo sát để thu thập số liệu, vào sổ liệu bằng phần mềm Excel.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm		Không Hoạt hóa		Hoạt hóa	
		N	%	N	%
Tuổi	< 60	19	79,17	5	20,83
	> 60	8	88,89	1	11,11
Giới	Nam	9	75,00	3	25,00
	Nữ	18	85,72	3	14,28
Loại ung thư	Phổi	3	75,00	1	25,00
	Vú	7	77,78	2	22,22
	U Lympho	6	66,67	3	33,33
	Khác	11	100	0	0
Tổng		27	81,82	6	18,18

Nhận xét:

- Tỷ lệ tái hoạt động VGB ở người trẻ chiếm tỷ lệ cao, gấp 2 lần ở người lớn tuổi
- Tỷ lệ tái hoạt động VGB ở nam giới nhiều hơn ở nữ giới gần 2 lần
- Trong số các trường hợp có tái hoạt động VGB, u lympho chiếm tỷ lệ cao nhất, kế đến là ung thư phổi – màng phổi và ung thư vú

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân tái hoạt động HBV sau hóa trị

Triệu chứng lâm sàng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ%
Mệt mỏi, chán ăn	6	100,00
Sốt	1	16,66
Vàng da	4	66,66
Nôn và buồn nôn	2	33,33
Gan lớn	1	16,66
Tử vong	1	16,66

Nhận xét:

- Triệu chứng mệt mỏi, chán ăn xuất hiện ở tất cả các bệnh nhân.
- Đa số bệnh nhân tái hoạt động viêm gan B đều có triệu chứng vàng da, nước tiểu vàng.
- 1/3 bệnh nhân có buồn nôn, nôn.
- 1 trường hợp tử vong với các triệu chứng rầm rộ của suy gan cấp.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3. Đánh giá HBeAg ở bệnh nhân tái hoạt động HBV

HBeAg	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Dương tính	3	50,00
Âm tính	3	50,00
Tổng	6	100,00

Nhận xét: Khoảng 1/2 các trường hợp tái hoạt động có HBeAg dương tính.

Bảng 4. Đánh giá men gan sau tái hoạt động HBV

ALT (U/L)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
<10 lần	3	50,00
>10 lần	3	50,00
Tổng cộng	6	100,00

Nhận xét: 50% số bệnh nhân tái hoạt động HBV có men gan tăng lớn hơn 10 lần giá trị bình thường.

Bảng 5. Đánh giá tỉ lệ nồng độ HBV DNA

ALT	HBV DNA	N	Tỉ lệ (%)
< 3 lần giới hạn bình thường	Không làm	27	81,82
> 3 lần giới hạn bình thường	Dưới 10 lần chứng dương	0	0
	Trên 10 lần chứng dương	6	18,18
Tổng cộng		33	100

Nhận xét: Tất cả các bệnh nhân có men gan tăng lớn hơn 3 lần giá trị bình thường sau khi làm HBV DNA đều cho kết quả trên 10 lần chứng dương.

3.4. Điều trị

Bảng 6. Phân bố tỉ lệ hoạt hóa HBV theo các phác đồ điều trị

Phác đồ Điều trị	Hoạt hóa		Không hoạt hóa	
	N	Tỉ lệ (%)	N	Tỉ lệ (%)
Có corticoid liều thấp và trung bình. (<30mg/ ngày)	4	15,38	22	84,62
Có corticoid liều cao (> 30mg/ ngày)	2	28,57	5	71,43
Không sử dụng anthracyclines	1	6,25	15	93,75
Có sử dụng anthracyclines	5	29,41	12	70,59
Không sử dụng rituximab	3	10,34	26	89,66
Có sử dụng rituximab	3	75,00	1	25,00
Không điều trị kháng virus trước hóa trị	5	83,33	1	16,67
Điều trị kháng virus trước hóa trị	1	3,70	26	96,30

Nhận xét:

- Khoảng 1/3 số bệnh nhân có sử dụng corticoid liều cao bị tái hoạt động sau hóa trị.
- Trong số bệnh nhân có sử dụng Anthracycline, gần 30% bị tái hoạt động.
- Có 3/4 số bệnh nhân sử dụng Rituximab bị tái hoạt động
- Phần lớn bệnh nhân tái hoạt động VGB đều không được điều trị kháng virus viêm gan B trước hóa trị.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ tái hoạt động HBV trên 33 bệnh nhân có HBsAg (+) đang điều trị hóa chất là 18,18%. Số liệu này thấp hơn so với các nghiên cứu trên thế giới [2],[8] là 20% đến 57%, có thể là do thời gian nghiên cứu của chúng tôi ngắn, số lượng mẫu còn hạn chế, đặc biệt đa số bệnh nhân được điều trị dự phòng kháng virus trước đó nên tỉ lệ hoạt hóa thấp hơn so với các nghiên cứu tương tự.

Tình trạng tái hoạt động VGB trong nghiên cứu của chúng tôi xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân trẻ tuổi, nam giới, mắc bệnh lympho, ung thư phổi – màng phổi, ung thư vú. Theo nghiên cứu của Lok và cộng sự (1991) [9] đối với bệnh nhân lympho được điều trị hóa chất có HBsAg (+) thì giới nam là một yếu tố duy nhất làm tăng nguy cơ tái hoạt động VGB. Một nghiên cứu khác của Lok và cộng sự (2009) [6], tỉ lệ nam giới tái hoạt động VGB là 28,6%. Tỉ lệ này cũng khá phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi là 25%. Cũng theo nghiên cứu trên tỉ lệ tái hoạt động xảy ra theo thứ tự là U lympho (58,3%), Vú (41,0%), Phổi (23,1%) tương đương với nghiên cứu của chúng tôi là U lympho (33,33%), Phổi (25%), Vú (22%) trong đó Lympho chiếm tỉ lệ cao nhất.

Trong các trường hợp chúng tôi ghi nhận được, triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là mệt mỏi, chán ăn chiếm 100%. Đây có thể là do một tình trạng viêm gan virus B và/ hoặc kết hợp bệnh cảnh ung thư đang điều trị hóa chất. Kể đến là tỉ lệ vàng da (33,3%) trong tổng số các trường hợp có tái hoạt động, theo nghiên cứu của Liang và cộng sự (1990) [4], tỉ lệ này chỉ là 10%. So với nghiên cứu này [4], tỉ lệ ca bệnh có viêm gan tối cấp và tử vong lần lượt là 6% và 5%, nghiên cứu của chúng tôi hai kết quả cùng là 16,66%. Theo chúng tôi, sự khác biệt này có thể do sự chênh lệch số lượng ca bệnh của 2 nghiên cứu và thời gian tiến hành nghiên cứu của chúng tôi mới diễn ra trong thời gian ngắn nên số lượng còn hạn chế. Triệu chứng lâm sàng trên các bệnh nhân hoạt hóa không đặc hiệu, vì vậy chúng tôi đề nghị nên kiểm tra sinh hóa thường xuyên nhằm phát hiện sớm hoạt hóa viêm gan B.

Theo tiêu chuẩn chọn mẫu, nghiên cứu của chúng tôi chỉ lấy các trường hợp có HBeAg âm tính trước hóa trị nên tỉ lệ HBeAg trước hoạt hóa là 100%. Các trường hợp hoạt hóa được cho làm HBeAg thì có 50% có kết quả dương tính. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của W.Yeo và cộng sự (2004)

[6] là 12,5% bởi số lượng mẫu bệnh nhân tái hoạt động VGB của chúng tôi còn rất thấp.

Tất cả các trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi sau khi tái tái hoạt động đều có tăng men gan lớn hơn 3 lần giá trị bình thường, trong đó một nửa số bệnh nhân này có tăng men gan trên 10 lần giá trị bình thường. Đây có thể là tình trạng virus viêm gan B tấn công và phá hủy các tế bào gan khi không bị ức chế.

Các bệnh nhân có men gan cao hơn 3 lần giới hạn bình thường trong quá trình điều trị đều được chúng tôi cho làm HBV DNA và 100% trường hợp cho kết quả trên 10 lần chứng dương. Tỷ lệ này gần với kết quả của W.Yeo và cộng sự (2004)[6] là 93,93%.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân hóa trị đều có sử dụng Corticoid. Theo đó tỷ lệ tái hoạt động ở 2 nhóm sử dụng liều thấp và liều cao lần lượt là 15,38% và 28,57%. Nguyên nhân có thể liên quan tới tình trạng suy giảm miễn dịch do sử dụng corticoid liều cao, kéo dài. Chúng tôi cũng ghi nhận 29,41% bệnh nhân sử dụng Anthracyclines bị hoạt hóa, trong khi chỉ 6,25% bệnh nhân không sử dụng anthracyclines có hiện tượng này. So với nghiên cứu của W.Yeo và cộng sự (2004)[6], chỉ số này lần lượt là 46,34% và 19,54%. Mặc dù chưa có sự tương đồng về tỷ lệ nhưng điều này cũng cho thấy có sự gia tăng tái hoạt động HBV của bệnh nhân ung thư được điều trị với phác đồ có Anthracyclines. Theo nghiên cứu của Mendez-Navarro và cộng sự (2011) [3] tỷ lệ tái hoạt động HBV có 50% ở bệnh nhân ung thư được điều trị Rituximab. Trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi chiếm 75%, cao hơn so với nghiên cứu trên bởi số lượng mẫu của chúng tôi quá ít.

Đáng lưu ý trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 5 trong 6 trường hợp tái hoạt động HBV đều không sử dụng kháng virus trước và trong khi hóa trị và chỉ có 1 trong 27 trường hợp có điều trị kháng virus xuất hiện tình trạng hoạt hóa HBV. Theo hai nghiên cứu khác của Loomba và Martyak [10],[11] cho thấy điều trị Lamivudine dự phòng làm giảm tình trạng hoạt hóa HBV tới 80-87% và giảm tỷ lệ tử vong tới 70% so với nhóm không sử dụng kháng virus viêm gan B, đồng thời làm giảm sự trì hoãn điều trị và kết thúc sớm liệu

trình điều trị hóa trị đến 59%. Qua đó cho chúng ta thấy tầm quan trọng trong việc điều trị kháng virus dự phòng trong việc điều trị bệnh nhân ung thư có chỉ định hóa trị và giảm gánh nặng cho bệnh nhân ung thư. Cụ thể theo khuyến cáo thực hành của AASLD thì thời gian điều trị Lamivudine < 12 tháng trong khi đó Tenofovir với thời gian dài hơn theo Lok và McMahon, 2009 [12]. Thuốc kháng virus nên được tiếp tục 6 tháng sau khi kết thúc liệu trình hóa trị, theo Saab và cộng sự (2007) [13]. Theo nghiên cứu của Hui và cộng sự (2006) [14] thì tỷ lệ tái hoạt động HBV ở bệnh nhân hóa trị có HBsAg âm tính và anti-HBc dương tính là 3% và con số này thay đổi từ 2% đến 25% bệnh nhân điều trị có phác đồ Rituximab theo các nghiên cứu của Ji D, Koo, Matsue và Yeo và cộng sự (2009) [15] [16]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận được số bệnh nhân có HBsAg âm tính và anti-HBc dương tính tức là số bệnh nhân đã nhiễm virus viêm gan B đã qua trong quá khứ. Do đó, với tỷ lệ đáng chú ý chúng ta cần lưu ý vấn đề này trong quá trình theo dõi và điều trị bệnh nhân ung thư đang hóa trị đặc biệt những bệnh nhân có phác đồ Rituximab.

Nghiên cứu của Yeo và cộng sự (2001) [17] trên bệnh nhân ung thư vú điều trị phác đồ có Doxorubicin và Cyclophosphamid thì nhận thấy nồng độ HBV DNA tăng trước 2 tuần so với ALT. Nồng độ HBV DNA tăng 5-8 tuần trước ALT ở bệnh nhân HBV mạn tính có tái hoạt động tự phát (Maruyama và cộng sự) [18]. Do đó, việc theo dõi nồng độ HBV DNA và ALT trước và trong hóa trị rất quan trọng để kịp thời chẩn đoán tình trạng tái hoạt động HBV. Một khi có sự gia tăng HBV DNA trước khi tăng ALT ở bệnh nhân hóa trị có HBsAg dương tính hoặc HBsAg âm tính/ anti-HBc dương tính thì việc xem xét điều trị kháng virus nên được đề nghị ban đầu.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 6 trường hợp tái hoạt động VGB trong tổng số 33 đối tượng nghiên cứu chiếm 18,18%. Trong nghiên cứu, tỷ lệ tái hoạt động VGB cao hơn ở các đối tượng sau: trẻ < 60 tuổi, nam giới, ở nhóm bệnh nhân u lympho, ung thư phổi, ung thư vú. Tái hoạt động viêm gan B có thể

đề gặp ở những người có điều trị corticoid liều cao, Anthracycline và đặc biệt là Rituximab.

6. KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu của chúng tôi số lượng mẫu còn ít do đó kết quả còn cần được kiểm chứng với số lượng mẫu lớn hơn. Vì vậy, chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu này để đưa ra các kết luận xác đáng hơn. Tuy kết quả còn hạn chế vì cỡ mẫu nhưng qua nghiên cứu này kèm đối chiếu với các nghiên

cứu liên quan, chúng tôi có những gợi ý trong thực hành nên chăng:

1. Test HBsAg nên được tầm soát cho tất cả bệnh nhân ung thư có chỉ định hóa trị.
2. Những bệnh nhân ung thư có chỉ định dùng phác đồ có Rituximab nên được tầm soát test HBsAg và anti-HBc
3. Nồng độ HBV DNA và ALT nên được theo dõi mỗi 1-3 tháng trước và trong hóa trị, tối thiểu 6 tháng sau khi kết thúc hóa trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN 2012 (IARC) Section of Cancer Surveillance (http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
2. Hui C.K., Cheung W.W. et al. (2006), “Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy”. *Gastroenterology* 131: 59–68.
3. Ji D., Cao J., Hong X et al. (2010), “Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative / HBcAb-positive: a multicenter retrospective study”. *Eur J Haematol* 85: 243–250.
4. Kim M.K., Ahn J.H. et al. (2014) “Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer: a single institution’s experience”. *Korean J Intern Med* 22: 237–243.
5. Liang R.H., Lok A.S., Lai C.L. (1990) “Hepatitis B infection in patients with lymphomas”. *Hematol Oncol* 8: 261–270.
6. Lok AS1, Liang RH, Chiu EK (1991), “Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*”. 1991 Jan;100(1):182-8.
7. Lok A.S., McMahon B.J. (2009), “Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 50: 661-662 (<http://www.aasld.org>)
8. Loomba R., Rowley A. et al. (2008), “Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy”. *Ann Intern Med* 148: 519–528.
9. Martyak L.A., Taqavi E., Saab S. (2008), “Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis”. *Liver Int* 28: 28–38.
10. Maruyama T., Iino S., Koike K., Yasuda K., Milich D.R. (1993), “Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection”. *Gastroenterology* 105: 1141–1151.
11. Mendez-Navarro J., Corey K.E. et al. (2011), “Hepatitis B screening, prophylaxis and re-activation in the era of rituximab-based chemotherapy. *Liver Int* 31: 330–339”.
12. Saab S., Dong M.H., Joseph T.A., Tong M.J. (2007), “Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model”. *Hepatology* 46: 1049–1056.
13. Sharma, Sanjeev Kumar, Nitin Saini, and Yogesh Chwla. (2015) “Hepatitis B Virus: Inactive Carriers.” *Virology Journal* 2 (2015): 82. PMC. Web. 5 Jan. 2016.
14. Yeo W., Chan T.C. et al. (2009), “Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab”. *J Clin Oncol* 27: 605–611.
15. Yeo W., Chan P.K.S., Chan H.L.Y., Mo F.K.F., Johnson P.J. (2011), “Hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy-enhanced viral replication precedes overt hepatitis”. *J Med Virol* 65: 473–477.
16. Yeo W., Chan P.K.S. et al. (2012) “Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study”. *J Med Virol* 70: 553–561.
17. Yeo W., Chan P.K.S. et al. (2013), “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* 62: 299–307.
18. Yeo W, B Zee, S Zhong, P K S Chan, (2014), “Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy”. *Br J Cancer*. 2004 Apr 5; 90(7): 1306–1311.