

INFECȚIA CU VIRUS HEPATITIC B ȘI C LA PACIENȚII CU LIMFOAME MALIGNNE NON-HODGKIN: PREVALENȚĂ, PARTICULARITĂȚI CLINICE, BIOLOGICE, EVOLUTIVE ȘI TERAPEUTICE

TÜNDE TÖRÖK-VISTAI, LJUBOMIR PETROV

Secția Hematologie, Institutul Oncologic Cluj Napoca

Rezumat

Obiective. Stabilirea prevalenței infecției cu virus hepatitic B (HBV) și C (HCV) la pacienții cu limfoame non-Hodgkin cu celule B (LNH-B) și identificarea particularităților clinice, biologice, evolutive și terapeutice ale limfoamelor cu infecție virală asociată.

Material și metodă. Am efectuat un studiu retrospectiv pe 200 pacienți cu LNH-B diagnosticați și tratați la Clinica de Hematologie Cluj-Napoca, la care s-a făcut screening virusologic, dintre care s-au identificat și caracterizat cei cu infecție virală asociată. S-au analizat parametrii demografici, clinici, bioumorali și terapeutici. Prevalența infecției virale a fost comparată cu datele furnizate de Centrul de Transfuzie Sanguină Cluj-Napoca și datele din literatură. Pentru analiza statistică s-a utilizat testul hi-pătrat și Fisher.

Rezultate. Prevalența infecției la lotul studiat a fost de 15% pentru HBV, 20% pentru HCV și 3% pentru HBV+HCV, semnificativ mai mare decât la populația generală. Hepatocitoliza severă după tratament a fost mai frecventă în cazul HBV asociat cu limfoame agresive. Modificări ale schemei de chimioterapie au fost necesare la 24% din pacienți. La pacienții care au primit tratament antiviral, incidența hepatocitolizei a fost mai mică și au fost înregistrate mai puține modificări ale tratamentului.

Concluzii. Prevalența ridicată a infecției cu HBV și HCV la pacienții cu LNH-B sprijină teoria implicării patogenetice a acestor virusuri în apariția lor. Asocierea tratamentului antiviral la terapia specifică limfomului poate preveni apariția hepatitei severe și permite respectarea dozelor și schemelor de chimioterapie. Screeningul virusologic al pacienților cu LNH-B este obligatorie pentru prevenirea acestor complicații.

Cuvinte cheie: limfom non-Hodgkin, virus hepatitic B, virus hepatitic C, chimioterapie.

HEPATITIS B AND C VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN MALIGNANT LYMPHOMA: PREVALENCE, CLINICAL, BIOLOGICAL, EVOLUTION AND THERAPEUTIC PARTICULAR FEATURES

Abstract

Objectives. Investigating the prevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) in B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) patients and identification of clinical, biological, evolutive and therapeutic features of viral infection-associated lymphomas.

Methods. We retrospectively studied 200 patients with B-NHL, screened for hepatitis viruses and treated at the Hematology Clinic Cluj-Napoca. We identified and characterised those who tested positive. Demographic, clinical, biological and therapeutic datas were analyzed. Prevalence of HBV and HCV infection was compared with data reported by the Blood Transfusion Center Cluj-Napoca and data from the literature. For statistical analysis the chi-square and Fisher tests were used.

Results. The prevalence of hepatitis viruses in B-NHL patients was 15% for HBV, 20% for HCV and 3% for double HBV+HCV infection, significantly higher than in the general population. Severe hepatocytolysis after chemotherapy was more frequent in aggressive lymphomas associated with HBV infection. Changing of the planned chemotherapy was seen in 24% of the patients. The incidence of hepatocytolysis and of chemotherapy changes were lower in patients who received antiviral therapy.

Conclusions. High prevalence of HBV and HCV infection in B-NHL patients proves their role in lymphomagenesis. The addition of antiviral treatment to chemotherapy can prevent severe hepatitis and treatment modifications. Virological screening is mandatory in order to prevent these complications.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, hepatitis B virus, hepatitis C virus, chemotherapy.

Introducere

În ultimul deceniu au apărut numeroase studii care au cercetat asocierea dintre infecția cu virusul hepatitic C (HCV), respectiv virusul hepatitic B (HBV) și bolile limfoproliferative, în special limfoamele non-Hodgkin (LNH) de linie B. Ambele virusuri pot cauza atât afectare hepatică cronică, cât și manifestări extrahepatice.

HCV este un virus ARN cu tropism preponderent hepatic, însă poate infecta și se poate replica și în celulele hematopoietice. Apariția LNH la pacienții cu HCV se datorează stimulării antigenice cronice care duce la proliferarea inițial policlonală, apoi monoclonală a limfocitelor B, teorie susținută de remisiunile apărute după tratamentul antiviral [1]. Asocierea HCV-LNH a fost prima dată descrisă în 1994 de către Ferri și colaboratorii acestuia [2], observație care a fost confirmată de un număr mare de studii [3-6]. Într-un studiu meta-analitic bazat pe 15 studii, s-a demonstrat un risc relativ semnificativ mai mare de limfom non-Hodgkin la pacienții cu HCV, comparativ cu cei fără infecție [7].

HBV este un virus ADN capabil să se integreze în genomul celulei gazdă, persistând atât în hepatocite, cât și în celulele mononucleare din sânge, mecanismul patogenetic al apariției limfomului fiind probabil tot cel al stimulării antigenice cronice al limfocitelor B [1]. Un studiu cohort efectuat în Coreea de Sud a arătat un risc semnificativ mai mare de limfom non-Hodgkin la persoanele infectate cu HBV, față de subiecții neinfecțati [8]. Meta-analiza a 12 studii publicate a confirmat această constatare [9].

România face parte din grupa de țări europene cu risc crescut de infecție cu HBV și HCV, conform raportului Centrului European pentru Prevenția și Controlul Bolilor, cu o prevalență de 4-6% pentru HBV și 2-4% pentru HCV [10].

Rezultatele studiilor referitoare la prevalența infecției cu HBV și HCV în LNH sunt controversate, existând discrepanțe între zonele geografice, cea mai mare prevalență

fiind raportată de italieni, japonezi, coreeni, americani și români, iar cea mai mică de țările nordice. De asemenea, există discrepanță dintre raportările din aceeași țară, cum ar fi Turcia [11-15].

În lumina acestor date ne-am propus să efectuăm un studiu retrospectiv al pacienților cu limfom non-Hodgkin cu celule B diagnosticați în Clinica de Hematologie, la care s-a făcut screening virusologic pentru HBV și HCV, cu scopul de a analiza prevalența acestor infecții la limfoamele de linie B și a identifica particularități clinico-biologice, evolutive și terapeutice ale LNH cu celule B asociate cu infecție HBV și HCV.

Material și metodă

Am efectuat un studiu retrospectiv pe baza foilor de observație ale 200 de pacienți neconsecutivi diagnosticați în Clinica de Hematologie în perioada 2001-2010 cu LNH de linie B, la care s-a determinat virusologie hepatică (la restul cazurilor nu s-a efectuat screening virusologic), cu vârsta cuprinsă între 21 și 78 ani (media 51 de ani), 105 (52 %) femei și 95 (42%) bărbați, cu următoarele tipuri histologice: LNH difuz cu celule mari B - 81 cazuri, LNH de zonă marginală - 42 de cazuri, LNH foliculare - 36 de cazuri, LNH limfocitice - 33 de cazuri, LNH cu celule de manta - 3 cazuri, LNH tip Burkitt - 2 cazuri și alte 3 cazuri - cu histologie neclasificabilă.

Diagnosticul de LNH s-a pus pe baza biopsiei ganglionare cu colorații imunohistochimice, utilizând clasificarea WHO și clasificarea REAL modificată a neoplaziilor limfoide [16,17]. Diagnosticul de infecție cu HBV și HCV s-a stabilit prin evidențierea următorilor markeri serologici: antigenul HBs pentru HBV, respectiv anticorpii anti-HCV pentru HCV (metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminescență ECLIA).

S-au analizat parametrii demografici (vârstă, sex), clinici (modalitate de debut al bolii, prezența sau absența semnelor generale de tip B - febră, transpirații, scădere în greutate) și s-a efectuat stadializarea conform sistemului Ann-Arbor.

La pacienții cu infecție cu HBV și HCV s-au monitorizat următorii parametri bioumoral: VSH, LDH,

Articol intrat la redacție în data de: 31.12.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 13.02.2012

Acceptat în data de: 15.02.2012

Adresa pentru corespondență: tunde.torok@yahoo.com

probe hepatice - TGO, TGP, bilirubină (Bi), fosfatază alcalină serică (FAS), acestea din urmă fiind urmărite atât înainte, cât și după tratament; s-a analizat tipul de tratament administrat și răspunsul la tratament. S-a efectuat analiza statistică a parametrilor clinici și biologici, precum și corelația dintre acești parametri, a tratamentului urmat și a răspunsului la tratament.

Lotul martor pentru prevalența infecției cu HBV și HCV în zona noastră geografică a fost reprezentat de donatorii benevoli de sânge de la Centrul de Transfuzie Sanguină Cluj-Napoca, din perioada 2001-2010 (160.837 de donatori), făcându-se comparația și cu datele raportate în literatură [10].

Pentru prelucrarea statistică a datelor a fost utilizat testul hi-pătrat, iar în cazul unor eșantioane mici s-a utilizat testul F (Fisher). Pragul de semnificație pentru testele folosite a fost $\alpha=0,05$. Prelucrarea statistică s-a efectuat în aplicația Excel (din pachetul Microsoft Office 2003) sau online cu aplicațiile OpenEpi v.2.3.1 și SISA. Reprezentarea grafică a rezultatelor s-a efectuat cu aplicația Excel [18,19].

Rezultate

Am găsit 74 de cazuri de limfoame cu celule B asociate cu HBV și/sau HCV, 40 de sex feminin și 34 de sex masculin (54, respectiv 46%), cu vârsta cuprinsă între 25 și 78 ani (media de vârstă 53,87 ani). Prevalența infecției cu HBV și HCV a fost de 15% pentru HBV (29 cazuri), 20% pentru HCV (40 cazuri) și 3% pentru infecția dublă.

Prevalența infecției în lotul martor a fost de 1,1% pentru HBV și 0,1% pentru HCV. Comparativ cu prevalența infecției cu HBV și HCV la populația generală din România, am găsit o asociere statistic semnificativă ($p < 0,05$) și intens statistic semnificativă ($p < 0,001$) între prezența HBV, respectiv HCV și apariția LNH-B.

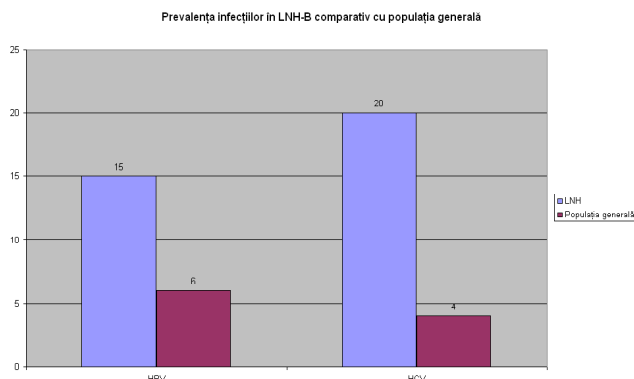


Fig. 1. Prevalența infecției cu HBV și HCV la pacienții cu LNH-B, comparativ cu populația generală din România.

Tipurile histologice mai frecvent întâlnite la LNH asociate cu virusuri au fost cele indolente, atât în cazul asocierii cu HBV, cât și cu HCV, dar fără a reprezenta o diferență semnificativă statistic.

Tabelul I. Tipurile histologice asociate cu HBV și HCV.

Tip histologic	HBV	HCV	HBV+HCV
LNH de zonă marginală splenic	4	7	-
LNH de zonă marginală nodal	-	3	-
LNH de zonă marginală extranodal	2	1	1
LNH difuz cu celule mari B	10	18	3
LNH folicular	6	4	-
LNH limfocitic	3	7	1
LNH cu celule de manta	1	-	-
LNH tip Burkitt	1	-	-
Alte tipuri (neclasificabile)	2	-	-

Stadiul bolii în momentul diagnosticului a fost în mai mult de jumătate din cazuri (58%) avansat – III și IV, organul afectat în stadiul IV fiind în majoritatea cazurilor (80%) măduva osoasă. Semne generale tip B au prezentat 41 dintre pacienți (55%). Debut extranodal au prezentat 25 cazuri - 34%, organele cel mai frecvent afectate fiind splina, ficatul, stomacul și amigdalele.

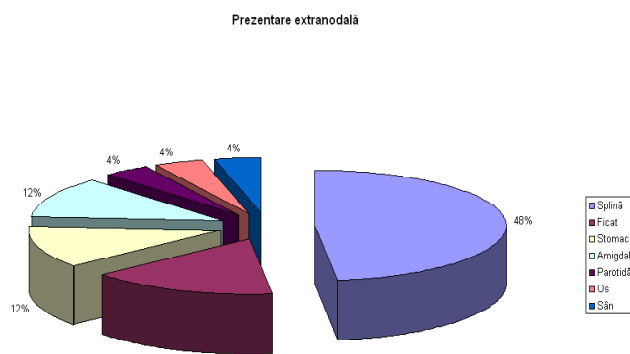


Fig. 2. Localizarea în cazul debutului extranodal al LNH asociat cu HBV și HCV.

Dintre parametrii biologici de evolutivitate a limfomului s-au urmărit VSH-ul și LDH-ul, acestea fiind normale în 22 (30%), respectiv 31 (42%) de cazuri și mărite în 52 (70%), respectiv 43 (58%) de cazuri. LDH-ul mărit s-a găsit mai frecvent în cazul LNH agresive, dar fără asociere statistic semnificativă.

Diagnosticul hepatopatiei cronice asociate limfomului a fost la aproape jumătate din cazuri - 49%, de purtător/hepatită cronică inactivă, 43% au fost în stadiul de hepatită cronică activă, iar 8% au prezentat ciroză hepatică. Probele hepatice (TGO, TGP, Bi, FAS) au fost normale inițial la peste jumătate din pacienți, mai mult de jumătate din bolnavi prezentând alterarea probelor hepatice după tratament.

Tabelul II. Probele hepatice la pacienții cu HBV și HCV înainte și după tratament.

	Înainte de tratament		După tratament	
	Normale	Crescute	Normale	Crescute
TGO, TGP (Nr. pacienți)	40	34	19	55
Bi, FAS (Nr. pacienți)	58	16	46	28

Hepatocitoliza sau accentuarea acesteia a fost observată la 62% (18/29) dintre pacienții cu HBV, la 50% (20/40) dintre pacienții cu HCV și la 80% (4/5) dintre pacienții cu infecție dublă HBV și HCV. Hepatită severă cu creșteri marcate ale transaminazelor (mai mari decât de 2x valoarea normală sau dublarea transaminazelor inițiale) s-a înălțat la 34 pacienți (46%), mai frecvent în cazul HBV decât în cazul HCV (17/29 - 59%, respectiv 17/40 - 42%). Această asociere a fost semnificativă statistic ($p < 0,05$) în cazul LNH agresive. Dintre aceștia, 42% (14/34) au primit tratament cu Rituximab. Creșterea TGO și TGP s-a înregistrat în majoritatea cazurilor în timpul curelor de chimioterapie (76% din cazuri), restul pacienților prezentând această complicație după terminarea tratamentului. Hepatocitoliza a fost observată doar la pacienții care au efectuat chimio- și/sau imunoterapie cu Rituximab.

Tratamentul administrat a fost în majoritatea cazurilor chimioterapie, în unele cazuri în asociere cu imunoterapie (Rituximab), radioterapie sau tratament chirurgical.

Tabelul III. Mijloacele de tratament la pacienții cu LNH și HBV/HCV.

TRATAMENT	LINIA 1 NUMĂR PACIENȚI	LINIA A 2-A NUMĂR PACIENȚI
CHIMIOTERAPIE	37	19
CHEMO-IMUNOTERAPIE	17	3
CHIMIO+RADIOTERAPIE	3	1
SPLENECTOMIE	8	0
SPLENECTOMIE + CHIMIOTERAPIE	4	0
GASTRECTOMIE + CHIMIOTERAPIE	1	0
FĂRĂ TRATAMENT	4	0

Tratamentul antiviral s-a administrat la 17 pacienți (23%), dintre care la 7 în paralel cu inițierea chimioterapiei, la 10 s-a adăugat pe parcurs. Deși cei 74 de pacienți au fost depistați cu infecție HBV și/sau HCV, nu s-a putut asocia tratament antiviral decât la o parte din ei, din motive administrative și economice, inițiindu-se chimioterapia cu monitorizarea frecventă a probelor hepatice și ajustându-se schemele și dozele de chimioterapie în funcție de evoluția lor. Nu am găsit diferență semnificativă statistic între răspunsul la tratament la cei care au primit terapie antivirală, față de cei care nu au primit acest tratament.

Modificări ale schemei de tratament inițiale din cauza afectării hepatice severe s-au întâlnit la 18 pacienți (24%),

dintre care 5 au primit doze reduse sau cure incomplete (fără antracicline), la 7 pacienți a fost necesară întreruperea temporară, iar la 6 întreruperea completă a chimioterapiei din cauza hepatitei severe.

Din cei 7 pacienți care au primit tratament antiviral în paralel cu inițierea chimioterapiei, 6 nu au prezentat deloc hepatocitoliză sub tratament și nu au fost necesare modificări ale schemei de chimioterapie. Un pacient a prezentat hepatocitoliză severă în urma chimioterapiei, acesta fiind însă și fără răspuns virologic. Dintre cei 10 pacienți la care tratamentul antiviral s-a administrat după mai multe cicluri de chimioterapie, 8 au necesitat doar întreruperi temporare ale tratamentului, finalizându-și schema de tratament, iar 2 nu au putut finaliza tratamentul și au avut evoluție nefavorabilă a limfomului.

Discuții

La lotul nostru de pacienți cu LNH cu celule B prevalența infecției cu HBV și HCV a fost de 15% pentru HBV, 20% pentru HCV și 3% pentru infecția dublă. Având în vedere faptul că nu s-a efectuat un screening virologic sistematic la toți pacienții cu LNH-B, această investigație devenind una de rutină doar în ultimii ani, s-ar putea ca prevalența infecției cu HBV și HCV să fie chiar mai mare în rândul acestei categorii de pacienți. Raportările din literatură diferă în funcție de zona geografică unde s-a efectuat studiul, rezultatele noastre fiind asemănătoare cu cele găsite de autorii italieni (16-23% pentru HCV, 8-9% pentru HBV) și japonezi (5-8% pentru HBV, 11-17% pentru HCV), în timp ce autorii turci nu găsesc o diferență semnificativă statistic între prevalența HBV și HCV la pacienții cu LNH cu celule B și grupul control [13,20-24].

În România există două studii care raportează, de asemenea, o prevalență mare: unul din 1999 care a găsit o prevalență de 30,8% pentru HBV și 29,5% pentru HCV [14], celălalt din 2006 care comunică o prevalență de 13,6% pentru HBV și 23,6% pentru HCV [15].

În ceea ce privește populația generală din România, prevalența HBV și HCV, conform Centrului European pentru Prevenția și Controlul Bolilor, este de 6, respectiv 4%. În lotul martor reprezentat de donatorii benevoli de sânge de la Centrul de Transfuzii Cluj-Napoca, prevalența infecției cu HBV și HCV este mult mai mică, de 1,1% pentru HBV și 0,1% pentru HCV, probabil datorită faptului că acești subiecți fac parte din categoria de risc cel mai scăzut din populația generală.

Analizând aceste date, se poate concluziona că prevalența infecției cu HBV și HCV este semnificativ mai mare la pacienții cu LNH cu celule B, decât la populația generală, susținând teoria implicării patogenetice a infecției cu HBV și HCV în apariția limfoamelor non-Hodgkin cu celule B.

În ceea ce privește relația dintre infecția virală și caracterul indolent sau agresiv al limfomului, nu am găsit o diferență semnificativă statistic, deși datele din literatură

susțin o asociere mai frecventă a HBV cu limfoame agresive, iar a HCV cu limfoame indolente [15,20,25-27].

Mai mult de o treime din cazuri (34%) au prezentat debut extranodal, cel mai frecvent fiind afectate splina, ficatul, stomacul și amigdalele, fapt care susține teoria infectării de către virusurile hepatice a acestor organe.

De remarcat că mai mult de jumătate dintre pacienți (54%) au prezentat probe hepatice normale înainte de inițierea tratamentului limfomului, iar după chimio- și/sau imunoterapie cu Rituximab, la mai mult de jumătate dintre bolnavi (55%) s-a constatat apariția sau accentuarea hepatocitolizei și/sau a colestazei.

Hepatocitoliza sau accentuarea ei a fost mai frecvent întâlnită în infecția cu HBV (la 62% din cazuri), decât în cazul infecției cu HCV (la 50% din cazuri), iar dintre cei cu infecție dublă, 80% au prezentat hepatocitoliză sau accentuarea ei. Deasemenea, hepatocitoliza mai severă (dublarea valorilor inițiale ale TGO, TGP) a fost mai frecvent întâlnită în cazul HBV asociat cu LNH agresive. Aceste constatări sunt în concordanță cu datele din literatură, care susțin că hepatita severă după tratament este mai frecvent întâlnită în cazul HBV, decât al HCV, cu mortalitate de cca. 4% [1].

O mare parte din pacienții care au prezentat hepatită severă (42%) au primit tratament cu Rituximab, cunoscut pentru efectul imunosupresor pronunțat care persistă și după întreruperea tratamentului.

Importanța asocierii tratamentului antiviral la chemo-imunoterapia de la inițierea tratamentului este susținută de constatarea mai frecventă a hepatitei severe și a modificărilor schemelor de tratament (în sensul unui tratament incomplet, cu doze reduse de chimioterapice sau fără antracicline, care ar putea agrava afectarea hepatică sau în sensul întreruperilor de tratament temporare sau definitive) la pacienții care nu au beneficiat de tratament antiviral în timpul tratamentului limfomului. Nici un pacient din lotul nostru nu a decedat din cauza unei hepatite fulminante.

Concluzii

1. Prevalența infecției cu HBV și HCV la pacienții cu limfoame non-Hodgkin cu celule B este semnificativ mai mare decât la populația generală, susținând teoria implicării patogenetice a acestor virusuri în apariția LNH cu celule B.

2. Asocierea infecției cu HBV și HCV pune probleme terapeutice, tratamentul corect al acestor limfoame fiind adesea dificilă din cauza efectului imunosupresor al tratamentului, care poate să cauzeze hepatită severă, ducând uneori la nerespectarea dozelor sau schemelor de chimioterapie, întreruperi temporare sau chiar definitive ale tratamentului, ceea ce poate afecta negativ prognosticul acestor pacienți.

3. Asocierea profilactică a tratamentului antiviral la chemo-imunoterapie ar putea reduce incidența

complicațiilor hepatice și ar putea permite administrarea corectă a tratamentului.

4. Este necesar screeningul virusologic al tuturor pacienților cu LNH de linie B, mai ales că o mare parte din bolnavi nu prezintă semne de afectare hepatică înainte de tratament.

Bibliografie

1. Vlădăreanu A-M. Limfoamele în corelație cu virusurile limfotrope. Editura Amaltea, 2007; 63-93
2. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1994;88(2):392-394.
3. Pozatto G, Mazzaro C, Crovatto M, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis virus C infection and mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 1994;84(9):3047-3053.
4. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an italian multicenter case-control study. *Blood.* 2003;102(3):996-999.
5. Duberg A-S, Nordstrom M, Torner A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other neoplastic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2005;41(3):652-659.
6. Anderson LA, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Hematopoietic malignancies associated with viral and alcoholic hepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(11):3069-75.
7. Del Masso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2078-2085.
8. Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *Lancet Oncol* 2010;11(9):827-34.
9. Nath A, Agarwal R, Malhotra P, et al. Prevalence of hepatitis B infection in non-Hodgkin's lymphoma. A systematic review and meta-analysis. *Intern Med J.* 2010;40(9):633-641.
10. European Centre for Disease Prevention and control. Hepatitis B and C in the UE neighbourhood: prevalence, burden and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010. Available from: URL: <http://www.ecdc.europa.eu/n/Publications>
11. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an italian multicenter case-control study. *Blood.* 2003;102:996-999
12. Imai Y, Oshawa M, Tanaka H, et al. High prevalence of HCV infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma: comparison with birth cohort-and sex-matched blood donors in a Japanese population. *Hepatology.* 2002;35:974-976.
13. Sonmez M, Bektas o, Yilmaz M, et al. The relation of lymphoma and hepatitis B virus/hepatitis C virus infections in the region of East Black Sea, Turkey. *Tumori.* 2007;93(6):536-539.
14. Cucuianu A, Patiu M, Duma M. Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Br J Haematol.* 1999;107:353-356.
15. Al-Ghithi AAO, Arbanas T, Diculescu M. Epidemiological characteristics of hepatitis C and B viral infection in patients with lymphoproliferations sustain their role in lymphomagenesis. *Medica.* 2006;4(1):5-11.
16. Swerdloe SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, International Agency for Research in Cancer, Lyon, 2008.
17. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-

American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361-1392.

18. OpenEpi – Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, version 2.3.1., <http://www.openepi.com/OE2.3/Menu/OpenEpiMenu.htm>

19. SISA – Simple Interactive Statistical Analysis, <http://www.quantitativeskills.com/sisa>

20. Iwata H, Matsuo K, Takeuchi K, et al. High incidences of malignant lymphoma in patients infected with hepatitis B or hepatitis C virus. *Haematologica* 2004;89:368-370.

21. Yenice N, Gulluk F, Arican N, et al. HCV prevalence in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma cases. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(3):173-176.

22. Kuniyoshi M, Nakamuta M, Sakai H, et al. Prevalence of hepatitis B or C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(2):215-219.

23. Marcucci F, Mele A, Spada E, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006;91:554-557.

24. Kang J, Cho JH, Suh SW, et al. High prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in Korean patients with hematopoietic malignancies. *Ann Hematol* 2011;90(2):159-164.

25. Mazzaro C, Zagonel V, Monfardini S, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Haematol* 1996;94:544-550.

26. De Rosa G, Gabbo ML, De Renzo A, et al. High prevalence of hepatitis C virus infections in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy. *Am J Hematol* 1997;55:77-82.

27. Zucca E, Roggero E, Maggi-Solca N, et al. Prevalence of *Helicobacter Pylori* and hepatitis C virus infections among non-Hodgkin's lymphoma patients in Southern Switzerland. *Haematologica* 2000;85:147-153.