

Virová hepatitida B a očkování ve vztahu k nádorovým onemocněním

Petra Macounová, Rastislav Maďar

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Virus hepatitidy B patří mezi prokázané lidské karcinogeny. Chronická infekce virovou hepatitidou B je nejčastějším etiologickým agens hepatocelulárního karcinomu na světě. Existují důkazy, že virus hepatitidy B má souvislost i s dalšími typy nádorů, jako např. intrahepatální cholangiokarcinom, duktální adenokarcinom pankreatu, B-buněčný lymfom a další. Proti virové hepatitidě B však existuje účinná prevence v podobě očkování. Vakcína proti této infekci byla první prokazatelně účinnou v prevenci nádorů a je považována za velký úspěch v klinické chemoprevenci hepatocelulárního karcinomu, a i proto je tato vakcína součástí očkovacích plánů u dětí (u nichž je prognóza infekce nejhorší) po celém světě. Hepatitida B představuje riziko pro onkologické pacienty léčené imunosupresivou, proto je vhodné provádět screening před zahájením léčby a dle výsledku pacienty před infekcí chránit buď očkováním nebo antiviroty.

Klíčová slova: virová hepatitida B, očkování, prevence, epidemiologie, nádorová onemocnění.

Hepatitis B and vaccination in relation to cancer

The hepatitis B virus is classified as carcinogenic to humans. Chronic hepatitis B infection is the most common etiological agent of hepatocellular carcinoma worldwide. There is evidence that the hepatitis B virus is also associated with other types of tumors, such as intrahepatic cholangiocarcinoma, pancreatic ductal adenocarcinoma, B-cell lymphoma, and others. However, there is effective prevention of hepatitis B in the form of vaccination. The vaccine against this infection was the first to be shown to be effective in preventing tumors and is considered a great success in the clinical chemoprevention of hepatocellular carcinoma, which is why it is part of national vaccination programs in children (who have the worst prognosis). Hepatitis B poses a risk to cancer patients treated with chemotherapy, so it is advisable to provide them HBV screening before treatment and, as a result, to protect patients from infection with either vaccines or antivirals.

Key words: hepatitis B, vaccination, prevention, epidemiology, cancer.

Úvod

Očkování je známo především jako prevence infekčních nemocí. Někteří původci infekčních nemocí mají však i onkogenní účinky – nazýváme je biologickými karcinogeny. Dle klasifikace Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (IARC) patří do skupiny 1., čili mezi prokázané lidské karcinogeny např. Epstein-Barrové virus, virus hepatitidy typu B a C, lidský herpes virus 8 (také znám jako virus Kaposiho sarkomu), některé typy lidského papillomaviru, HIV typ 1 a HTLV-1 či bakterie

Helicobacter pylori, *Opisthorchis viverrini* nebo *Schistosoma haematobium*. Řada dalších původců je řazena do skupin pravděpodobných (2A skupina, např. původce malárie *Plasmodium falciparum*) nebo potenciálních (2B skupina, např. *Schistosoma japonicum*, HIV typ 2) karcinogenů (1, 2). Celosvětově jsou infekčním agens každoročně připisovány přibližně 2 miliony nových případů rakoviny. Vakcíny proti viru hepatitidy B (dále HBV), rizikovému faktoru hepatocelulárního karcinomu, a proti lidskému papillomaviru, rizikovému faktoru

karcinomu děložního hrdla, jsou považovány za hlavní úspěchy v klinické chemoprevenci rakoviny (3).

Virová hepatitida typu B

Virová hepatitida typu B (dále VHB) je parenterálně přenosné onemocnění, které patří mezi největší zdravotnické problémy současnosti, zejména v rozvojových zemích. Přenáší se nejčastěji krví, ale také sexuální cestou či perinatálně z infikované matky na plod, a to hlavně v zemích s vysokou preva-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Petra Macounová, Petra.Macounova@osu.cz
Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita
Syllabova 19, 703 00 Ostrava-jih

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(2): 73–76
Článek přijat redakcí: 27. 1. 2021
Článek přijat k publikaci: 10. 2. 2021

lenci (4, 5). Česká republika se řadí mezi země s nízkou prevalencí VHB. Poslední celonárodní sérovalenční přehledy provedené v roce 2001 ukázaly 0,56 % chronicky infikovaných. Ve studii provedené v roce 2013 ve dvou krajích ČR byla zjištěna prevalence pouhých 0,06 %. Počet hlášených případů akutní VHB v posledních letech klesl pod 100 za rok, což lze považovat za úspěch dlouhodobě probíhajícího pravidelného očkování naší populace (11). Uvádí se, že chronická infekce VHB postihuje celosvětově okolo 350 až 400 milionů lidí (6). Riziko přechodu infekce do chronicity se výrazně liší podle věku – u novorozenců je až 90 %, u dětí ve věku 1–5 let kolem 25–50 %, oproti tomu u dospělých pouze kolem 5 %. Právě chronická infekce VHB je prokázaným lidským karcinogenem, přičemž přibližně 25 % lidí chronicky infikovaných v dětství a 15 % chronicky infikovaných v dospělosti zemře předčasně na cirhózu nebo na nádor jater (7). Konkrétně se jedná o hepatocelulární karcinom (dále HCC), který je celosvětově šestým nejčastějším typem nádoru a druhou nejčastější příčinou úmrtí mezi nádorovými onemocněními (dále NO) (8, 9).

Hepatocelulární karcinom

Chronická VHB souvisí s přibližně 60 až 90 % HCC u dospělých a téměř 100 % dětských HCC v endemických oblastech (10). V České republice je výskyt podstatně nižší – figuruje na 16. místě mezi nejčastějšími NO u mužů a na 22. místě u žen, v úmrtnosti pak na 10. a 14. místě (dle údajů z roku 2016), ale i přesto je trend incidence i úmrtnosti spíše rostoucí a do budoucna lze očekávat další nárůst související s nárůstem chronických jaterních onemocnění zejména alkoholové a virové etiologie (12). Výskyt HCC dominuje u pacientů s jaterní cirhózou, kdy nejvyšší riziko představuje virová etiologie cirhózy (HBV nebo virus hepatitidy C) nebo alkoholická cirhóza. Vyšší riziko HCC je také spojeno s hereditární hemochromatózou nebo pozdní kožní porfyrií, menší riziko poté s cirhózou na podkladě autoimunní hepatitidy, Wilsonovy choroby nebo deficiencie α -1 antitrypsinu (13). Nicméně právě HBV je nejčastějším etiologickým agens HCC na světě (14). Virus hepatitidy B může podporovat karcinogenezi třemi různými mechanismy: a) klasická retrovirová

inzerční mutagenese s integrací virové DNA do genů rakoviny hostitele, jako jsou TERT, CCNE1 a MLL4,

b) podpora nestability genomu v důsledku integrace virové DNA do genomu hostitele a aktivity virových proteinů,

c) schopnost virových proteinů divokého typu a mutovaných/zkrácených virů (HBx, HBc a preS) ovlivňovat funkce buněk, aktivovat onkogenní cesty a senzibilizovat jaterní buňky na mutageny. Většina případů HCC spojených s viry se vyvíjí u subjektů s jaterní cirhózou, infekce virem hepatitidy B však může podporovat vývoj HCC i bez předchozího jaterního onemocnění (8, 9).

Další typy nádorů

Kromě HCC byla zjištěna možná souvislost HBV také s cholangiokarcinomem nebo non-Hodgkinovým lymfomem (2). V posledních letech několik studií objasnilo kritický dopad viru hepatitidy B na rozvoj intrahepatálního cholangiokarcinomu (ICC), který významně ovlivnil klinicko-patologické charakteristiky pacientů s ICC. Mezi charakteristické rysy pacientů s ICC souvisejícími s virem hepatitidy B patřil mladší věk, převaha mužů, časté zvýšení alfa-fetoproteinu a občasná metastázy do lymfatických uzlin. Několik studií dále naznačilo, že přítomnost viru hepatitidy B je příznivým prognostickým faktorem, pokud jde o celkové přežití a přežití bez relapsu. Existuje však také několik studií prokazujících, že virus hepatitidy B negativně ovlivňoval nebo neukázal žádnou významnou souvislost s výsledky přežití pacientů s ICC (15). Nedávná studie, která zkoumala pravděpodobnou kauzalitu HBV s difúzním velkým B-buněčným lymfomem naznačuje možnost, že se kvazidruhy HBV mohou spontánně vyvíjet a hromadit v různých tkáňových oddílech pacientů s tímto lymfomem. Dle autorů nelze vzhledem k prokázané onkogenicitě viru a proonkogenním virovým mutacím vyloučit možnost přímé příčinné souvislosti některých takových virových variant ve vývoji těchto B-buněčných lymfomů (16). Infekce virem hepatitidy B je v některých studiích také považována za rizikový faktor pro vývoj duktálního adenokarcinomu pankreatu (PDAC). Role infekce VHB v PDAC je však špatně prozkoumána. Doposud značná část dostupné literatury naznačuje potenciální

onkogenní roli HBV v PDAC, ale experimentálních důkazů je stále málo (17). Populační studie v USA se zabývala vztahem mezi VHB a NO pankreatu. Pravděpodobnost vzniku rakoviny pankreatu u pacientů s VHB byla v této studii významně vyšší, a to až o 24 % (18). Významně zvýšené riziko PDAC u jedinců s povrchovým antigenem hepatitidy B (HBsAg) nebo séropozitivitou HBV DNA potvrdila také metaanalýza z tohoto roku (19). Některé observační studie ukazují také asociaci VHB s dalšími typy NO, významná asociace u HBsAg séropozitivních pacientů byla pozorována např. s NO jícnu, žaludku, s leukemií nebo kolorektálním karcinomem (20, 21).

Očkování proti hepatitidě B

Prevence, přesněji primární prevence v podobě očkování, je nejlepší způsob, jak zabránit rozvoji HCC na podkladě VHB. Kromě toho jde také o nákladově nejefektivnější preventivní metodu (14). Podle WHO přispělo rozšíření vakcín po celém světě ke snížení této infekce u dětí, což je velkým úspěchem v oblasti veřejného zdraví. Pro udržení nízké incidence VHB i HCC na jejím podkladě je žádoucí nadále udržovat vysokou proočkovanost a tím zajistit nevnímavost populace k této nákaze (22). Právě očkování kojenců proti VHB bylo prvním důkazem prevence NO vakcínami u lidí. První univerzální očkovací program proti VHB byl zahájen na Taiwanu a trvá již více než 30 let. Po 20 letech od zahájení očkovacího programu na Taiwanu odhalily míry chronické infekce VHB (séropozitivní HBsAg) v běžné populaci do 20 let pozoruhodné snížení z 10–17 % před očkováním na 0,7–1,7 % po programu. Míra výskytu HCC u dětí ve věku 6–14 let rovněž poklesla z 0,52–0,54 na 0,13–0,20 na 100 000 (RR = 0,25–0,36) (10). Další taiwanská studie zkoumající dlouhodobé účinky imunizace dětí proti hepatitidě B jakožto prevence NO jater potvrdila, že imunizace kojenců proti VHB snižuje jejich riziko rozvoje HCC v pozdějším věku (23). V Číně byla provedena randomizovaná kontrolovaná studie zjišťující účinnost novorozeneckého očkování proti VHB v prevenci NO jater a jiná onemocnění jater během 30letého sledování. Bylo zjištěno, že očkování novorozenců proti VHB významně snižuje séroprevalenci HBsAg až do dospělosti a následně snižuje riziko primárních nádorů

jater a dalších onemocnění jater u mladých dospělých (24). Vzhledem k uvedeným souvislostem VHB s dalšími NO je zřejmě možný i částečný ochranný efekt očkování před dalšími typy nádorů.

Očkování v ČR

Vzhledem k tomu, že jde o infekci s velmi závažnými komplikacemi – zejména u nejmenších dětí, je vakcinace zařazena mezi povinné očkování dle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů. Očkování proti VHB bylo u dětí zahájeno v roce 2001 a je součástí tzv. hexavakcíny, která se dle očkovacího kalendáře skládá ze 3 dávek podaných v 9. týdnu, 4. měsíci a 11.–13. měsíci. Při zahájení pravidelného očkování byly zároveň zaočkovány i starší ročníky, tudíž osoby narozené po roce 1989 by měly být proti VHB chráněny. Zmíněnou vyhláškou je upraveno také zvláštní očkování proti VHB, které se provádí u osob: pracujících na pracovišti s vysokým rizikem vzniku VHB, vystavené expozici rizikovému biologickému materiálu, činných v nízkoprahových programech pro uživatele drog, poskytující terénní nebo ambulantní sociální služby, studujících na lékařské fakultě nebo zdravotnické škole a podobně. Díky zavedení plošného očkování se v ČR snaží udržovat příznivý trend výskytu VHB, čímž se zároveň snižuje riziko vzniku HCC na podkladě virové etiologie hepatitidy typu B. Osoby, které nespádají do výše uvedených plošně očkováných skupin, mají možnost chránit se před nákazou VHB očkováním na vlastní žádost. Pro tyto účely je k dispozici monovalentní vakcína Engerix-B (10 µg pro děti do 15 let a 20 µg osobám nad 16 let), která se očkuje třemi dávkami a navozuje dlouhodobou až doživotní ochranu. Pro osoby nad 15 let trpící renální insuficiencí je pak určena vakcína Fendrix. Nabízí se rovněž možnost využití kombinované vakcíny proti hepatitidám typu A i B s názvem Twinrix (11, 25).

Reaktivace VHB u onkologických pacientů

Infekce virovou hepatitidou B je potenciálním nebezpečím u onkologických pacientů obecně. Imunosuprese vyvolaná chemoterapií totiž může vést k reaktivaci VHB a může být

důvodem k přerušení protinádorové léčby, způsobit fulminantní hepatitidu se selháním jater a/nebo smrt. Během imunosupresivní léčby, jako je chemoterapie, je reaktivace infekce VHB život ohrožující komplikací, která se může objevit u aktivních nebo neaktivních nosičů HBV, ale také u pacientů s okultní infekcí. Okultní VHB infekce je definována jako přítomnost detekovatelných velmi nízkých hladin HBV DNA u HBsAg-negativních pacientů. Mnoho studií prokázalo přínos profylaktické antivirové léčby u pacientů s NO s rizikem reaktivace VHB (26). Jako efektivnější strategie se však jeví implementace rutinního screeningu VHB u pacientů zahajujících chemoterapii. Během hodnocení rutinního screeningu VHB v Amsterdamu byla zjištěna vysoká prevalence anti-HBc pozitivních pacientů, což naznačuje jeho důležitost (27). V jiné multicentrické kohortové studii s 3 051 pacienty v USA vědci zjistili, že 6,5 % mělo předchozí infekci VHB, 0,6 % mělo současnou infekci VHB a 1,1 % mělo HIV. Mnoho z těchto infekcí bylo ve studii nově diagnostikováno: 42,1 % pacientů s chronickou VHB a 5,9 % pacientů s HIV dříve nevědělo o svém stavu infekce, přičemž autoři konstatují, že taková míra nediodagnostikované virové hepatitidy je alarmující. Přidání screeningu na virovou hepatitidu B k testům před léčbou proto může být důležitým krokem, který pomůže zdravotníkům zvolit vhodné léčebné plány, vyhnout se terapiím, které zvyšují riziko reaktivace, a pomáhat při identifikaci a léčbě nediodagnostikovaných případů virové hepatitidy (28). To je v souladu s aktuálně platnými doporučeními postupy ČLS JEP, kde je uvedeno, že je nutné provést testování markerů HBV (čili screening HBsAg, anti-HBs a anti-HBc) vždy před podáním chemoterapie nebo imunosupresivní léčby. U séronegativních pacientů je indikována vakcinace. Pacienti HBsAg pozitivní by měli profylakticky dostat antivirovou léčbu, stejně jako pacienti s okultní infekcí (29).

Imunoterapie VHB vakcínou?

Již více než jedno století se uznává, že určité infekce nebo očkování mohou vyvolat vzácné, ale dramatické případy „spontánní regrese rakoviny“. Některé studie naznačují, že vakcína proti hepatitidě B by mohla působit jako nové adjuvans v imunoterapii rakoviny. Autoři studie z roku 2019 navrhuji,

aby VHB vakcíny mohly působit jako imunitní adjuvantní molekuly při léčbě NO, konkrétně glioblastomů (GBM), melanomů, nádorů tlustého střeva a refrakterních leukemií. Autoři podrobně vysvětlují souvislosti, které podporují tento návrh, včetně: podobností antigenů VHB s benigními a maligními tkáňovými antigeny; spontánní remise hematologických malignit a neuroblastomu během akutní infekce VHB; lepší prognóza intrahepatálního cholangiokarcinomu u nositelů HBV; využití antigenů HBV k posílení imunoterapie v experimentálních modelech melanomu a u pacientů s melanomem; využití antigenů HBV v imunoterapii experimentálních nemelanomových nádorů; klinické zkušenosti s přidáním HBV k imunoterapii pacientů s kolorektálním karcinomem. Potenciální význam VHB vakcíny jako imunoadjuvans u NO je shrnut ve třech skupinách důkazů. První z nich deklaruje kazuistiky a série případů, které naznačují potenciální protinádorovou aktivitu VHB infekcí nebo vakcín. Další uvádí pilotní studie prokazující potenciální imunostimulační roli antigenů VHB při rakovině na základě klinických studií nebo zkoušek na lidských vzorcích. Třetí uvádí studie na zvířatech prokazující potenciální imunostimulační roli antigenů HBV při rakovině (30). Autoři článku z roku 2020 překládají hypotézu, že by VHB vakcína mohla působit jako imunitní adjuvans při léčbě glioblastomu (GBM), nejčastějšího a nej malignějšího nádoru mozku. Existují důkazy, že VHB vakcíny mohou způsobit vzácné, ale výrazné neuroimunitní vedlejší účinky, které mohou být spojeny s proteiny hepatitidy B vytvářejícími antigenní mimikry oligodendroglálních progenitorů. Tato epidemiologická data mohou nepřímo naznačovat, že imunitní odpověď spuštěná proti hepadnavirovým antigenům by eliminovala aberantně diferenciatní progenitorové buňky O2A, které vedou ke vzniku GBM. Autoři proto navrhuji, aby vakcíny proti viru hepatitidy B mohly být novými adjuvans v imunoterapii GBM (31). Samotné vakcíny proti viru hepatitidy B nemusí stačit k zajištění léčby malignit. Mohou však být věrohodnými a dobrými kandidáty pro zvýšení úspěchu nových strategií imunoterapie v léčbě rakoviny (30). Jakkoliv zajímavé jsou tyto teze, v obou citovaných zdrojích je ovšem zmíněno, že se jedná o limitované důkazy, které vyžadují další zkoumání.

Závěr

Virová hepatitida B patří k největším problémům veřejného zdraví, hlavně v rozvojových zemích. Tato infekce je nejčastějším etiologickým faktorem vzniku hepatocelulárního karcinomu, který je druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění ve světě. V České republice je díky povinnému

očkování trend výskytu hepatitidy B v posledních letech klesající, ale incidence HCC obecně nikoliv, proto je třeba i na virovou etiologii stále pomyslet. Existují také důkazy souvislosti VHB s dalšími typy nádorů, tudíž se očkování proti této infekci pravděpodobně může uplatňovat v prevenci i jiných diagnóz, nejen HCC. Infekce VHB představuje nebezpečí pro onkologické

pacienty s imunosupresivní léčbou, proto je třeba před jejím zahájením provádět screening a dle výsledku pacienty séronegativní chránit očkováním, pacienty HBsAg nebo HBV DNA pozitivní chránit profylaxi v podobě antivirotik. Jsou nastíněny také možnosti využití VHB vakcín v imunoterapii některých nádorů, zde je však třeba dalšího zkoumání.

LITERATURA

1. IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans: List of Classifications. International Agency for Research on Cancer: (IARC) [online]. [cit. 2021-01-13]. Dostupné z: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>.
2. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. The Lancet Oncology [online]. 2009; 10(4): 321–322 [cit. 2021-01-13]. ISSN 14702045. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(09)70096-8.
3. Tsai HJ. Clinical cancer chemoprevention: From the hepatitis B virus (HBV) vaccine to the human papillomavirus (HPV) vaccine. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology [online]. 2015; 54(2): 112–115 [cit. 2021-01-19]. ISSN 10284559. Dostupné z: doi:10.1016/j.tjog.2013.11.009.
4. Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén, 2009: 651 s.
5. Burns G, Thompson A. Viral Hepatitis B: Clinical and Epidemiological Characteristics. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine [online]. 2014; 4(12): 024935–024935 [cit. 2021-01-13]. ISSN 2157-1422. Dostupné z: doi:10.1101/cshperspect.a024935.
6. Nebbia G, Peppia D, Maini K. Hepatitis B infection: current concepts and future challenges. QJM [online]. 2012; 105(2): 109–113 [cit. 2021-01-13]. ISSN 1460-2725. Dostupné z: doi:10.1093/qjmed/hcr270.
7. Hepatitis B Questions and Answers for Health Professionals. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [online]. [cit. 2021-01-13]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm#overview>.
8. Levreno M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology [online]. 2016; 64(1): 84–101 [cit. 2021-01-13]. ISSN 01688278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2016.02.021.
9. Chaturvedi V, Singh A, Dubey S, et al. Molecular mechanistic insight of hepatitis B virus mediated hepatocellular carcinoma. Microbial Pathogenesis [online]. 2019; 128: 184–194. [cit. 2021-01-13]. ISSN 08824010. Dostupné z: doi: 10.1016/j.micpath.2019.01.004.
10. Chang MH. Cancer Prevention by Vaccination Against Hepatitis B. In: Senn HJ, Kapp U, Otto F, et al. Cancer Prevention II [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009: s. 85–94 [cit. 2021-01-19]. Recent Results in Cancer Research. ISBN 978-3-540-69296-6. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-540-69297-3_10.
11. Macounová P. Virové hepatitidy v Pardubickém kraji. Ostrava, 2019. Diplomová práce. Ostravská univerzita, Lékařská fakulta. Vedoucí práce RNDr. Aleš Hozák.
12. Novotvary ČR [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS), 2016 [cit. 2021-01-18]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/novotvary2016.pdf>.
13. Tomášek J, Tuček Š, Andrašina T. Hepatocelulární karcinom – diagnostika a terapie z pohledu klinického onkologa. Gastroenterologie a hepatologie. <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-gastro/archiv-cisel/2011-3-5> \o Gastroenterologie a hepatologie 3/2011 Gastroent Hepatol 2011; 65(3): 149–153.
14. Chang MH. Prevention of Hepatitis B Virus Infection and Liver Cancer. In: Wu TC, Chang MH, Jeang KT, et al. Viruses and Human Cancer [online]. Cham: Springer International Publishin, 2021: 71–90 [cit. 2021-01-20]. Recent Results in Cancer Research. ISBN 978-3-030-57361-4. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-57362-1_4.
15. Jeong S, Tong Y, Sha M, et al. Hepatitis B virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: a malignancy of distinctive characteristics between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. Oncotarget 2016; 8: 10. Dostupné také z: <https://www.oncotarget.com/article/14079/text/>.
16. Sinha M, Sundar K, Premalata CS, et al. Pro-oncogenic, intra host viral quasispecies in Diffuse large B cell lymphoma patients with occult Hepatitis B Virus infection. Scientific Reports [online]. 2019; 9(1) [cit. 2021-01-19]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-51157-1.
17. Dumitrascu T, Pineau P. Is Hepatitis B Virus a Player in Pancreatic Cancer? Chirurgia [online]. Bucharest 2018; 113(3): 344–352 [cit. 2021-01-19]. Dostupné z: doi:10.21614/chirurgia.113.3.344.
18. Desai R, Patel U, Sharma S, et al. Association Between Hepatitis B Infection and Pancreatic Cancer: A Population-Based Analysis in the United States. Pancreas [online]. 2018; 47(7): 849–855 [cit. 2021-01-19]. ISSN 0885-3177. Dostupné z: doi:10.1097/MPA.0000000000001095.
19. Liu X, Zhang Z, Jinag F. Hepatitis B virus infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. Scandinavian Journal of Gastroenterology [online]. 2021; 1–7 [cit. 2021-01-19]. ISSN 0036-5521. Dostupné z: doi:10.1080/00365521.2020.1868568.
20. Tian T, Song C, Jiang L, et al. Hepatitis B virus infection and the risk of cancer among the Chinese population. International Journal of Cancer [online]. 2020; 147(11): 3075–3084 [cit. 2021-01-19]. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.33130.
21. Song C, Lv J, Liu Y, et al. Associations Between Hepatitis B Virus Infection and Risk of All Cancer Types. JAMA Network Open [online]. 2019; 2(6) [cit. 2021-01-19]. ISSN 2574-3805. Dostupné z: doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.5718.
22. Hepatitis B: Key facts. World Health Organization [online]. [cit. 2021-01-19]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
23. Chang MH, You SL, Chen CH, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. Gastroenterology [online]. 2016; 151(3): 472–480 [cit. 2021-01-19]. ISSN 00165085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2016.05.048.
24. Qu Ch, Chen T, Fan Ch, et al. Efficacy of Neonatal HBV Vaccination on Liver Cancer and Other Liver Diseases over 30-Year Follow-up of the Qidong Hepatitis B Intervention Study: A Cluster Randomized Controlled Trial. PLoS Medicine [online]. 2014; 11: (12) [cit. 2021-01-19]. ISSN 1549-1676. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pmed.1001774.
25. ČESKO. Vyhláška č. 537 ze dne 29. listopadu 2006 o očkování proti infekčním nemocem. In: Sbírka zákonů České republiky. 2006; 174: 7282–7287. Dostupný také z: <https://www.psp.cz/sqw/sbirka.sqw?cz=537&r=2006>.
26. Bozza C, Cinausero M, Iacono D, et al. Hepatitis B and cancer: A practical guide for the oncologist. Critical Reviews in Oncology/Hematology [online]. 2016; 98: 137–146 [cit. 2021-01-20]. ISSN 10408428. Dostupné z: doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.017.
27. Leber K. Introduction of routine hepatitis B screening for all patients receiving cancer treatment. Neth J Med [online]. 2019; 77(1): 19–24 [cit. 2021-01-20]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30774100/>.
28. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. Undiagnosed hepatitis in patients with cancer. The Lancet Gastroenterology & Hepatology [online]. 2019; 4(4): 255 [cit. 2021-01-20]. ISSN 24681253. Dostupné z: doi: 10.1016/S2468-1253(19)30050-0.
29. Husa P, Šperl J, Urbánek P et al. Diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – Czech national guidelines. Gastroenterologie a hepatologie [online]. 2017; 71(5): 419–437. [cit. 2021-01-20]. ISSN 18047874. Dostupné z: doi: 10.14735/amgh2017419.
30. Altinoz MA, Ozpinar A, Zopinar A, et al. Could hepatitis B vaccine act as an adjuvant to lower risk and relapses of cancer? Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology [online]. 2019; 46(8): 694–704. [cit. 2021-01-19]. ISSN 0305-1870. Dostupné z: doi: 10.1111/1440-1681.13096.
31. Altinoz MA, Ozpinar A, Ozpinar A, et al. Hypothesis: Could Hepatitis B vaccine act as an immune adjuvant in glioblastoma? Clues to conduct further epidemiological analyses. International Immunopharmacology [online]. 2020; 81. [cit. 2021-01-20]. ISSN 15675769. Dostupné z: doi: 10.1016/j.intimp.2019.106038.