



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącym zakażeniem wirusami HCV, HBV lub HIV



Treatment of patients with lymphoma and HCV, HBV or HIV infection

Ewa Kalinka-Warzocha*

Oddział Chemioterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im M. Kopernika w Łodzi, Łódź, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 05.02.2015

Zaakceptowano: 20.02.2015

Dostępne online: 02.03.2015

Słowa kluczowe:

- chłoniak
- leczenie
- HCV
- HBV
- HIV

Keywords:

- Lymphoma
- Treatment
- HCV
- HBV
- HIV

ABSTRACT

Patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and coexisting infection with HBV, HCV or HIV constitute a major problem for clinicians concerning interdependence of the viral infection, lymphoma and antineoplastic treatment. In patients with NHL and HCV infections complex virology diagnostics should be performed before lymphoma treatment is administered. If there are no indications to initiate antiviral therapy, the lymphoma treatment should be administered like in a subject without HCV infection. The risk of life-threatening complications of HCV reactivation is minimal and should not be taken into consideration when decisions related to lymphoma treatment are to be made. In the case of indolent NHL as the efficacy of HCV eradication is associated with remission achievement, it is effective to start therapy with antiviral schedules of interferon with ribavirin. On the contrary, previous or chronic HBV infection is a risk factor for HBV reactivation and for reactivation-related mortality. Antiviral prophylaxis with lamivudine is to be considered routinely with its duration of 7 days before antineoplastic therapy initiation and ending 6 months after therapy completion. In patients not previously exposed to HBV active immunization is recommended, unless the subject was earlier vaccinated. Finally, patients with HIV infection and NHL should be treated with concomitant ART administration and adequate chemotherapy schedules (including rituximab). Schedules with reduced intensity should be restricted to patients with CD4+ cells count less than 100 cells/mm³. Special attention should be paid to intrathecal therapy and supportive treatment during chemotherapy.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Oddział Chemioterapii Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, Polska.

Adres email: ewakalinka@wp.pl

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.013>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Chorzy z chłoniakami nieziarniczymi (NHL; *non-Hodgkin lymphoma*) ze współistniejącą infekcją wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV; *hepatitis B virus*) lub C (HCV; *hepatitis C virus*) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV; *human immunodeficiency virus*) stanowią bardzo szczególną grupę chorych ze względu na zależność epidemiologiczną bądź patogenetyczną występowania NHL od przebiegu infekcji lub z powodu szczególnych postaci NHL czy wreszcie trudności w leczeniu tej grupy nowotworów wynikające z ryzyka reaktywacji infekcji wirusowych czy oportunistycznych. Ponadto, w odróżnieniu od wielu innych zagadnień dotyczących postępowania u chorych z NHL, nie są dostępne dowody naukowe oparte na badaniach randomizowanych u chorych z infekcją HBV, HCV lub HIV. Większość zakończonych i toczących się badań randomizowanych u chorych z NHL zakłada, że stwierdzenie jednej z tych infekcji stanowi kryterium wyłączenia z badania. Z tego właśnie powodu prowadzenie chorego z NHL i infekcją HBV, HCV lub HIV wymaga znajomości licznych badań przeprowadzonych w niewielkich populacjach, które dostarczają wskazówek dotyczących prowadzenia terapii w takim przypadku.

Infekcja HCV

HCV i nowotwory

Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że na świecie jest ponad 123 miliony ludzi zakażonych wirusem HCV. HCV uznano za wirus hepatotropowy i limfotropowy. Infekcja ta może prowadzić do powikłań wątrobowych takich jak: marskość wątroby, niewydolność wątroby czy rak wątrobowokomórkowy, ale także do powikłań pozawątrobowych. Powikłania pozawątrobowe zostały podzielone na 4 kategorie w zależności od stopnia zależności patogenetycznej od zakażenia wirusem HCV. Do kategorii pierwszej należy mieszana kriglobulinemia, w patogenecie której infekcja HCV odgrywa zasadniczą rolę etiologiczną. Jednostka ta przebiega z proliferacją klonalną komórek linii B w szpiku kostnym. Przewlekła infekcja wirusem HCV towarzyszy kriglobulinemii mieszanej typu II (KG II), a nawet u 94% chorych stwierdza się przeciwciała skierowane przeciwko temu wirusowi [1, 2]. KG II to jednostka chorobowa, w przebiegu której stwierdza się obecność krążących kriglobulin (czynniki reumatoidalne poliklonalne IgG i monoklonalne IgM) stających się nierozpuszczalne w niskich temperaturach. Powoduje to zaburzenia krążenia włóscinkowego, wywołane depozytami kompleksów immunologicznych (zawierający HCV-RNA), co prowadzi do zapalenia drobnych naczyń. Do typowych objawów klinicznych KG II należą: bóle stawów, zmiany skórne, osłabienie, zmiany narządowe (wątroba, nerki) czy polineuropatia obwodowa.

Chłoniaki nieziarnicze należą do kategorii drugiej, w której wykazano niezaprzeczalny związek pomiędzy infekcjami HCV a chłoniakami, ale nie ustalono udziału tego zakażenia w patogenecie. Natomiast stwierdzono, że wystąpienie

mieszanej kriglobulinemii zwiększa ryzyko zachorowania na NHL nawet 35-krotnie [3]. Do kategorii trzeciej należy cukrzyca typu 2, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, rak tarczycy, włóknienie płuc – ich związek z zakażeniem wymaga lepszego udokumentowania. Do kategorii czwartej należą choroby, które opisano w doniesieniach kazuistycznych jako współistniejące z zakażeniem HCV, w tym pokrzywka, kardiomiopatie, łuszczyca, neuropatie obwodowe i centralne czy reumatoidalne zapalenie stawów [4]. Wszystkie wymienione choroby mają patogenetę autoimmunologiczną.

Zależność NHL i infekcji HCV cechuje zmienność geograficzna. Przeprowadzono liczne badania mające na celu ustalenie związku pomiędzy tymi dwiema chorobami. W kohorcie 2668 chorych z NHL w 18 badaniach przeprowadzonych na terenie Włoch stwierdzono, że infekcja HCV występowała u 8,9–37,1% chorych. Natomiast w badaniach przeprowadzonych w Europie Północnej, Kanadzie czy Stanach Zjednoczonych nie stwierdzono tak wysokiej częstości infekcji HCV u chorych z NHL. Badacze japońscy stwierdzili z kolei częstość występowania infekcji HCV u chorych z NHL na średnim poziomie. Związek HCV nie został udowodniony dla chłoniaka Hodgkina (HL; *Hodgkin lymphoma*) ani dla chłoniaków T-komórkowych. Prawdopodobny związek dotyczy NHL B-komórkowych, w tym przede wszystkim chłoniaka limfoplazmocytozowego i chłoniaka strefy brzeżnej [5].

Mechanizm onkogenezy chłoniakowej w przebiegu infekcji HCV nie został do końca poznany. HCV jest wirusem RNA nie mającymi odwrotnej transkryptazy, co powoduje, że wbudowanie genomu wirusa w genom gospodarza jest niemożliwe i zatem nie skutkuje wbudowaniem onkogenów w zainfekowanych komórkach. Jednak białka produkowane przez HCV mogą wpływać na transdukcję sygnałów, regulację wzrostu i apoptozę. Wiadomo jednak, że przewlekła infekcja może indukować klonalną proliferację limfocytów B z wytworzeniem zmian genetycznych mogących powodować, w efekcie wieloetapowego procesu, powstanie chłoniaka. Aktywacja poliklonalna limfocytów B jest także skutkiem interakcji białka E2 wirusa z receptorem CD81; zakłada się, że następująca aktywacja STAT3 może sprzyjać modyfikacjom w aktywowanych komórkach B [6]. U chorych z przewlekłą infekcją HCV bez rozpoznanego chłoniaka stwierdza się nadekspresję antyapoptotycznego białka bcl-2 w krążących limfocytach, z wysoką częstością translokacji t(14;18) [7]. Ocenia się, że czas od zainfekowania HCV do rozpoznania chłoniaka to około 15 lat [8].

Szczególne postaci NHL w przebiegu infekcji HCV

Przebieg kliniczny NHL w przebiegu infekcji HCV różni się od populacji ogólnej. W chwili rozpoznania chłoniak zajmuje częściej pierwotnie lokalizacje pozawązłowe, a zwłaszcza śledzionę, wątrobę i ślinianki. Dotyczy to także chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL; *diffuse large B-cell lymphoma*) w przebiegu HCV, który zajmuje pierwotnie lokalizacje pozawązłowe u 60% chorych w porównaniu z 19% w populacji ogólnej [9]. Rokowanie w przypadku DLBCL u chorych z HCV jest gorsze niż w przypadku osób bez tej infekcji. W niewielkich grupach stwierdzono, że u nosicieli HCV DLBCL mają charakter transformowany u 32% chorych

w porównaniu z 6% w populacji ogólnej, częściej występowało również zajęcie śledziony. Obserwowano także wyższą toksyczność wątrobową leczenia przeciwcłoniakowego, występującą u około 2/3 chorych. Odsetek 2-letnich przeżyć całkowitych tych dobranych parami kohort wyniósł 56% u chorych z HCV wobec 80% u chorych bez zakażenia HCV. Dlatego powszechnie uważa się, że infekcja HCV stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy dla przebiegu klinicznego DLBCL [10].

Typowymi chłoniakami w przebiegu infekcji HCV są chłoniaki DLBCL, strefy brzeżnej, przede wszystkim śledzionowy (SMZL; *splenic marginal zone lymphoma*) i typu MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) oraz chłoniak limfoplazmocytowy. W przypadku wystąpienia tych chłoniaków zaleca się przede wszystkim rozpocząć leczenie od próby eradykacji HCV. W badaniach stwierdza się bardzo wysoką częstość całkowitych remisji (CR; *complete remission*) chłoniaka po takiej terapii. Natomiast próby leczenia interferonem (IFN) chorych bez współistniejącej infekcji HCV nie są skuteczne. Dlatego też uważa się, że skuteczność IFN u chorych z HCV nie wynika z bezpośredniego efektu przeciwnowotworowego, ale z korelacji z aktywnością infekcji wirusowej [11].

Leczenie NHL u chorego z HCV

W regionach częstego występowania infekcji HCV zaleca się badanie w tym kierunku w chwili rozpoznania B-komórkowego NHL. W razie stwierdzenia przeciwciał anti-HCV, chory powinien być skierowany do pogłębienia diagnostyki wirusologicznej, w tym oceny wirerii i ewentualnych cech uszkodzenia wątroby. W przypadku nieprawidłowości w biochemicznej ocenie czynności wątroby zaleca się biopsję gruboigłową tego narządu celem określenia stopnia zaburzeń, w tym marskości. Jest to szczególnie ważne u chorych, u których jest planowana chemioterapia w wysokich dawkach [12]. O włączeniu leczenia przeciwwirusowego decydują typowe kryteria dla leczenia infekcji HCV, tak jak w populacji bez NHL.

Poza nielicznymi wyjątkami leczenie NHL u chorego z HCV powinno przebiegać jak u chorego bez nosicielstwa tego wirusa. Wyjątek stanowi SMZL u chorego z HCV. Stwierdzono bowiem, że leczenie przeciwwirusowe (najskuteczniejsze IFN α z ribawiryną) prowadzić może do wieloletnich, nawet całkowitych remisji chłoniaka (u ponad 80% chorych), choć nie do wyleczenia. Z tego powodu zaleca się u chorych wymagających leczenia z powodu SMZL rozważyć rozpoczęcie terapii od próby eradykacji HCV [13]. W grupie 13 chorych z NHL B-komórkowym o niewielkiej dynamice (czas podwojenia limfocytozy nie mniej niż rok, nieobecność *bulky tumour*) stosowano pegylowany IFN i ribawirynę, uzyskując całkowitą remisję hematologiczną u 75% chorych, co wiązało się ściśle ze skutecznością eradykacji HCV [4]. Skojarzenie ribawiryny z pegylowanym IFN jest standardem leczenia w przypadku infekcji HCV z genotypem 2-6; w przypadku genotypu 1, zaleca się ponadto dołączenie boceprewiru lub telaprewiru [14].

W grupie chorych z NHL z towarzyszącą infekcją HCV badano także skuteczność monoterapii rytuksymabem. W niewielkich grupach chorych z SMZL i typu MALT (w tym z zespołem Sjögrena) obserwowano wysokie odsetki

odpowiedzi i zachęcające wskaźniki przeżycia wolnego od progresji choroby; zaobserwowano przy tym wyższą skuteczność podawania rytuksymabu co 6 miesięcy niż czterech cotygodniowych wlewnów [15, 16].

Ryzyko reaktywacji a leczenie przeciwcłoniakowe

Patogeneza uszkodzenia wątroby w przebiegu infekcji HCV nie została poznana. Immunosupresja związana z leczeniem przeciwcłoniakowym narusza dynamiczną równowagę przewlekłej infekcji, w tym pomiędzy proliferacją wirusa (a także interakcjami białek produkowanych przez HCV na genom gospodarza) a odpowiedzią gospodarza. W okresach cyklicznych limfopenii w trakcie chemioterapii może dojść do zwiększenia wirerii. Po ukończeniu leczenia i odbudowaniu układu immunologicznego gospodarza następuje jego aktywacja, a następnie spadek wirerii. Okres rekonstrukcji immunologicznej jest typowy dla wystąpienia zapalenia wątroby po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego (IRH; *immune reconstitution hepatitis*). Biochemiczne i kliniczne cechy zapalenia wątroby pojawiają się zatem zwykle po zakończeniu chemioterapii, a nie w jej trakcie [12]. Należy jednak podkreślić, że zapalenie wątroby w mechanizmie IRH w przebiegu infekcji HCV rzadko ma przebieg groźny dla chorego i ryzyko tego powikłania nie powinno wpływać na decyzję o leczeniu NHL. Natomiast chorzy z przewlekłą infekcją HCV mają zwiększone ryzyko choroby weno-okluzyjnej wątroby po wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą przeszczepieniem macierzystych autologicznych komórek krwiotwórczych, zwłaszcza u chorych z towarzyszącą marskością wątroby [17].

Podsumowując, chorych z infekcją HCV i NHL należy przed rozpoczęciem leczenia ocenić kompleksowo wirusologicznie. Jeśli nie stwierdza się wskazań do leczenia przeciwwirusowego, leczenie przeciwnowotworowe należy przeprowadzić tak jak u osób bez zakażenia HCV. Ryzyko konsekwencji groźnych dla życia reaktywacji HCV i zapalenia wątroby jest na tyle znikome, że nie powinno wpływać na decyzje o leczeniu chłoniaka. W przypadku indolentnych NHL warto podjąć próbę leczenia IFN z ribawiryną, gdyż skuteczność eradykacji HCV koreluje z szansą uzyskania wieloletnich, nawet całkowitych remisji chłoniaka.

Infekcja wirusem HBV

HBV i nowotwory

Nosicielstwo antygeny powierzchniowego (HBsAg; *hepatitis B surface antigen*) wirusa HBV jest istotnym problemem na świecie, dotyczy około 400 milionów ludzi i rozkłada się nierównomiernie w różnych rejonach geograficznych. Szczególnie wysoką częstość tego zakażenia odnotowuje się w Azji. Powikłaniami zakażenia są ostra niewydolność wątroby, marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy, z powodu których umiera na świecie 1,2 miliona osób rocznie. Nie stwierdzono, żeby zachorowania na chłoniaki miały epidemiologiczny czy patogenetyczny związek z infekcją HBV [18].

Reaktywacja HBV u chorych z NHL

Ze względu na częsty problem reaktywacji infekcji HBV w czasie leczenia przeciwnowotworowego leczenia NHL u chorych mających wcześniej kontakt z wirusem wymaga rygorystycznego przestrzegania zasad profilaktyki przeciw-wirusowej. W cyklicznych okresach immunosupresji spowodowanej chemioterapią dochodzi do zwiększenia replikacji HBV w wątrobie, zwiększenia obciążenia wirusem hepatocytów i szerzenia się infekcji w hepatocytach. Markerami tego stanu są wzrastające poziomy HBV DNA, antygeny HBe (antygen rdzeniowy „e”) i polimerazy HBV DNA. W okresie regeneracji układu odpornościowego dochodzi do masywnego niszczenia „obciążonych wirusem” hepatocytów. Stopień nasilenia objawów destrukcji wątroby jest proporcjonalny do wzrostu namnażania wirusa i może doprowadzić do ostrej niewydolności wątroby, obciążonej wysoką śmiertelnością [19]. Do reaktywacji HBV po immunochemioterapii (głównie wg schematu R-CHOP [rytuksymab, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon]) dochodzi u osób z antygenem HBs, ale także u chorych HBsAg-negatywnych, ale z obecnością przeciwciał anti-HBc i/lub anti-HBs [20]. Reaktywacja HBV należy także do znanych powikłań allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych [20].

Obecnie definicja reaktywacji nie jest ścisła; mówi się o zwiększeniu replikacji mierzonej HBV DNA o co najmniej jeden log względem wartości wyjściowych, bezwzględny wzrost przekraczającym $6 \log_{10}$ kopii/ml lub pojawieniu się HBV DNA u osób, u których przed rozpoczęciem leczenia test ten był negatywny. Reaktywacja może przebiegać klinicznie bezobjawowo. Jednak jej klasyczne objawy to zmęczenie, żółtaczka, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa i koagulopatia. Choć u części chorych dochodzi do samodzielnego ozdrowienia, to piśmiennictwo podaje, że śmiertelność w przebiegu reaktywacji HBV u chorych z NHL wynosi 5–40%. Objawy reaktywacji mają najczęściej początek w około 5–9 tygodni po zakończeniu leczenia systemowego, choć znane są także przypadki znacznie dłuższego odstępu czasowego od leczenia (nawet ponad rok) [20].

Kolejnym poważnym powikłaniem takiego stanu jest długotrwała niewydolność wątroby, co poza wszystkim zaburza całkowicie rytm leczenia przeciwnowotworowego. Zapalenie wątroby definiuje ponadtrzykrotny wzrost poziomu aminotransferaz w dwóch kolejnych oznaczeniach na przestrzeni co najmniej 5 dni [21]. Reaktywacji sprzyja leczenie cytostatykami, przeciwciałami monoklonalnymi, leczenie immunoablacyjne czy wreszcie przeszczepianie macierzystych komórek krwiotwórczych. Reaktywacja HBV stanowi zagrożenie dla chorego, gdy jest powikłana piorunującą niewydolnością wątroby, którą cechuje wysoka śmiertelność [22].

Od wielu lat trwają poszukiwania czynników ryzyka reaktywacji infekcji HBV. Uważa się, że ryzyko to jest wprost proporcjonalne do stopnia immunosupresji. Wynik badań serologicznych jest także pewną wskazówką: chorzy z obecnym HBsAg mają najwyższe ryzyko reaktywacji, a z kolei ci z dodatnim odczynem w kierunku przeciwciał anti-HBs rzadziej doświadczają tego powikłania [23]. Wyniki wielośrodkowych badań retrospektywnych wskazują na to,

że chorzy z antygenem HBs obarczeni są ryzykiem reaktywacji w ponad 50%, jeśli nie są poddani profilaktyce w trakcie leczenia przeciwciałami [20]. Natomiast u chorych HBsAg-negatywnych, ale anti-HBc lub/i anti-HBs –pozytywnych ryzyko reaktywacji wynosi około 10% jeśli są leczeni rytuksymabem. Z powyższych powodów minimalny „skrining” przed immunochemioterapią obejmuje: oznaczenie antygeny HBs i przeciwciał anti-HBc i anti-HBs. Jeśli choć jeden z tych markerów jest dodatni, należy dodatkowo oznaczyć HBV DNA. Takie postępowanie pozwala na wyodrębnienie 3 grup ryzyka reaktywacji HBV:

- 1) chorzy z antygenem HBs – najwyższe ryzyko reaktywacji
- 2) chorzy HBsAg-negatywni, ale z dodatnim HBV DNA – ryzyko reaktywacji niemal równie wysokie jak chorzy z antygenem HBs
- 3) chorzy HBsAg-negatywni, ale anti-HBc- lub/i anti-HBs-pozytywni, jednak bez HBV DNA – ryzyko reaktywacji najniższe

Wszystkie 3 powyższe grupy chorych powinny być kwalifikowane do profilaktyki reaktywacji, z czego obligatoryjnie grupy 1 i 2 [20].

Rodzaj nowotworu, z powodu którego chory poddawany jest leczeniu, ma także znaczenie predykcyjne – chorzy leczeni z powodu NHL znajdują się w grupie najwyższego ryzyka. Przyczyny tego upatruje się z jednej strony w tym, że sam chłoniak zaburza funkcję układu immunologicznego; z drugiej zaś strony terapia tej grupy chorób składa się z leków silnie immunosupresyjnych takich jak cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, analogi puryn czy kortykosteroidy w wysokich dawkach [24, 25]. Udowodniono także, że ryzyko reaktywacji rośnie u osób młodych, płci męskiej i w razie przypadku wystąpienia wysokiej aktywności aminotransferazy alaninowej przed rozpoczęciem leczenia [23].

Leczenie NHL u chorego HBV

Rozpoczęcie leczenia przeciwciałami wymaga oceny aktywności infekcji, w wybranych przypadkach oceny ilościowej wirusii. W sytuacji klinicznej, gdy podejrzane jest uszkodzenie wątroby lub jej marskość, wskazane jest wykonanie biopsji wątroby z oceną histopatologiczną. W każdym przypadku antygenem HBs, ale także innych cech przebytej lub czynnej infekcji HBV należy włączyć leczenie profilaktyczne – co najmniej lamiwudyną. Według zaleceń American Association for the Studies of Liver Disease, leczenie takie należy rozpocząć minimum tydzień przed pierwszą dawką leczenia immunosupresyjnego i kontynuować do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przedłużenie tego leczenia można rozważyć u chorych z wysokim wyjściowym poziomem HBV DNA, zdefiniowanym jako ponad 2×10^4 kopii/ml [26, 27]. Ostatnio przedstawione poglądy na temat czasu trwania profilaktyki mówią, że można ją zakończyć dopiero gdy: 1) zakończono immunochemioterapię, 2) nie wykrywa się HBV DNA, 3) obydwa powyższe warunki spełnione są przez co najmniej rok [20].

Lamiwudyna jest analogiem nukleozydów, który skutecznie hamuje replikację HBV, a co nie mniej istotne obniża śmiertelność związaną ze skutkami reaktywacji o około 70%.

Jest bardzo dobrze tolerowana i jej długotrwałe stosowanie nie jest ograniczone toksycznością. Problem stanowi natomiast pojawiająca się u 20% chorych już po roku, a u 50% po 2 latach stosowania oporność na ten lek. Przyczyną tego zjawiska jest pojawienie się mutacji YMDD genu polimerazy HBV DNA [28]. Ze względu na to, że ryzyko wytworzenia oporności na lamiwudynę jest wyższe u chorych z wysoką liczbą kopii HBV DNA, ostatnio publikowane zalecenia zakładają podawanie tego leku jedynie u chorych z niską wiremią. U chorych z dużą ilością kopii wirusa zaleca się rozważenie bardziej nowoczesnych leków o mniejszym ryzyku wytworzenia oporności [29]. Do leków o znacznie niższym ryzyku oporności należą entekawir i tenofovir. Nie przeprowadzono do tej pory badań randomizowanych porównujących skuteczność profilaktyki reaktywacji HBV lamiwudyną i tymi lekami u chorych na chłoniaki, ale dane pochodzące z obserwacji chorych z antygenem HBs leczonych R-CHOP, wykazują, że lamiwudyna redukuje ryzyko reaktywacji do 31%, a entekawir do 0% [20].

W opublikowanej w 2009 roku metaanalizie Ziakas i wsp. [18] potwierdzili, że profilaktyka lamiwudyną u chorych leczonych chemo- i immunoterapią z powodu NHL istotnie obniża częstość reaktywacji infekcji HBV i wynikającą z tego powikłania śmiertelność; efekt ten utrzymywał się także w okresie leczenia podtrzymującego. Metaanaliza ta udokumentowała także farmakoeconomicznie, że profilaktyka lamiwudyną pozwala uniknąć dodatkowych kosztów związanych z leczeniem skutków reaktywacji. Poza *stricto* etyycznym uzasadnieniem profilaktyki lamiwudyną i dostarczeniem argumentów ekonomicznych, badanie to potwierdziło także, że monoterapia i immunochemioterapia z rytuksymabem stanowią czynnik sprzyjający reaktywacji HBV i leczenie takie wymaga obligatoryjnie profilaktyki lamiwudyną w grupach wysokiego ryzyka tego powikłania [18].

Podsumowując, u chorych leczonych z powodu NHL przebyta lub przewlekła infekcja HBV stanowi czynnik ryzyka reaktywacji i związanej z nią śmiertelności. Profilaktyka przeciwwirusowa lamiwudyną powinna być rozważana rutynowo, a czas jej trwania obejmuje od 7 dni przed rozpoczęciem chemioterapii do 6 miesięcy po jej zakończeniu. U chorych bez wcześniejszego kontaktu z HBV należy rozważyć czynną immunizację przed rozpoczęciem leczenia, o ile wcześniej nie zostali poddani szczepieniom.

Infekcja wirusem HIV

HIV a nowotwory

W przebiegu infekcji HIV u wielu chorych dochodzi do powikłania, którymi jest zachorowanie na chłoniaki. Europejska kliniczna definicja nabytego zespołu zaburzeń odporności (AIDS; *acquired immunodeficiency syndrome*) obejmuje trzy grupy nowotworów występujących u nosicieli HIV: mięsaka Kaposiego, NHL i inwazyjnego raka szyjki macicy [30]. Jednak u osób z infekcją HIV obserwuje się także zwiększoną częstość zachorowań na pewne nowotwory niemieszczące się w tej definicji, w tym HL, raka odbytu, płuc i wątrobowokomórkowego [31]. Zwiększoną częstość raka szyjki macicy i odbytu u osób z HIV/AIDS tłumaczy się

istotnie wyższą częstością infekcji wirusem brodawczaka, raka wątrobowokomórkowego istotnie częściej występującą infekcją HBV i HCV, a dominującą przyczyną zwiększonej częstości raka płuc pozostaje palenie papierosów. Uważa się, że częstość niektórych z tych nowotworów rośnie szczególnie u chorych z niską wartością komórek CD4+ [32]. Ocenia się, że NHL występują w populacji nosicieli HIV 60-200 razy częściej niż w populacji bez zakażenia HIV, a przed wprowadzeniem do leczenia terapii antyretrowirusowej (ART; *antiretroviral therapy*) oceniano, że chłoniak Burkitta (BL; *Burkitt lymphoma*) występuje nawet 1000 razy częściej u osób zakażonych HIV [33].

Istnieje wiele teorii tłumaczących szczególnie częste występowanie chłoniaków u chorych z infekcją HIV. Zakłada się, że w toku samej infekcji HIV, jak i wielu innych współistniejących nadkażeń, w tym EBV (wirus Ebsteina i Barr), HCV i inne dochodzi do ciągłej stymulacji antygenowej komórek linii B, co jest zjawiskiem krytycznym dla onkogenezy [34]. Badając hipermutacje somatyczne genów dla zmiennej części łańcuchów ciężkich immunoglobulin w komórkach chłoniaków u osób z infekcją HIV, stwierdzono, że DLBCL i BL pochodzą w większości z komórek, w których proces mutacji somatycznej w centrum namnażania został ukończony, natomiast w pierwotnych chłoniakach DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (OUN) komórki nowotworu pochodziły z wcześniejszego stadium różnicowania niezależnego od centrów namnażania. Według autorów, dowodzi to różnych dróg stymulacji antygenowej, różnych zaburzeń regulacji immunologicznej i odmiennej histogenezy chłoniaków w przebiegu infekcji HIV [35].

Chłoniaki stanowią istotną przyczynę zgonu u chorych z HIV/AIDS. U większości chorych (>95%) rozpoznawane są agresywne chłoniaki B-komórkowe. Światowa Organizacja Zdrowia już 2001 roku podzieliła chłoniaki związane z AIDS (ARL; *AIDS-related lymphoma*) na trzy kategorie: 1) NHL występujące także u chorych immunokompetentnych (ok. 90% ARL), takie jak BL oraz DLBCL (w tym warianty centroblastyczny, immunoblastyczny i anaplastyczny), a także HL; 2) chłoniaki występujące bardziej swoiście w przebiegu infekcji HIV, takie jak chłoniak pierwotnie wysiękowy (PEL) i plazmablastyczny; 3) chłoniaki występujące także w innych stanach niedoborów odporności, takie jak chłoniak B-komórkowy podobny do potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej związany z infekcją HIV (w tym polimorficzny) [36].

W chwili rozpoznania ARL częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się chorobę zaawansowaną, występowanie objawów ogólnych, zajęcie lokalizacji pozawęzłowych, w tym szpiku kostnego, opon mózgowo-rdzeniowych czy rzadkich lokalizacji, takich jak jamy ciała, szczęka, odbytnica czy tkanki miękkie [37, 38]. Cechą charakterystyczną jest częste różnicowanie plamaticzno-komórkowe i częsty związek z wirusami EBV i herpeswirus-8 (HHV8).

Szczególne postaci NHL w przebiegu infekcji HIV/AIDS

Odrębny problem kliniczny stanowią pierwotne NHL OUN, które występują najczęściej u chorych z bardzo głęboką immunosupresją (CD4+ <50/mm³), często z współistnieniem

infekcji EBV i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Chłoniaki te, głównie typu DLBCL, zajmują typowo obszar mózgowo-rdzeniowy bez lokalizacji układowych. U chorych z AIDS należy brać pod uwagę w różnicowaniu toksoplazmozę OUN, która jednak, w przeciwieństwie do DLBCL daje obraz wielogniskowych zmian w tkance mózgowej [39, 40].

Chłoniak pierwotnie wysiękowy stanowi <5% ARL [36] i współlistnieje bardzo często z infekcją HHV8 oraz EBV [41]. PEL występuje w dwóch postaciach klinicznych. Pierwszą z nich stanowi klasyczna postać o typowym powinowactwie do jam surowiczych i postać pozasurowicza, która zajmuje obszary poza jamami ciała i może mieć postać litą. Postać klasyczna zajmuje typowo jamę opłucnej, osierdzia i/lub otrzewnej, a postać pozasurowicza zajmuje jelito grube, skórę, miąższ płuc i/lub węzły chłonne. Chłoniak ten ma niepomyślne rokowanie, a osiągnięcie CR jest rzadkie [42]. Analizy retrospektywne wykazały, że mediana OS chorych z PEL wynosi 6,2 miesiąca, a rokowanie pogarsza zły stan ogólny i brak ART przed rozpoznaniem PEL. Wobec złych wyników leczenia klasycznymi cytostatykami prowadzi się próby leczenia brentuksymabem, bortezomibem czy lenalidomidem. Ze względu na rzadkość tego rozpoznania nasza wiedza opiera się na danych retrospektywnych i opisach przypadków [43].

Chłoniak plazmablastyczny jest kolejną charakterystyczną jednostką chorobową o typowej lokalizacji w szczęce i jamie ustnej, dużo rzadziej zajmuje okolice odbytu, nos i zatoki oboczne nosa, skórę, jądra, kości czy węzły chłonne. Występowanie chłoniaka plazmablastycznego ma silną korelację z zakażeniem EBV [44]. Według danych z analizy retrospektywnej leczenie według schematów CHOP, hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, dexametazon, etopozyd, prednizon, metotreksat, arabinozyd cytozynny) czy CODOX-M/IVAC (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, metotreksat, arabinozyd cytozynny) pozwoliło na przeżycie 15 miesięcy przez ponad połowę z 12 chorych.

Wpływ ART na przebieg NHL

Od czasu wprowadzenia do leczenia ART zmieniło się podejście do leczenia chłoniaków, ale również zmienił się ich rodzaj i przebieg kliniczny. Wprowadzenie ART spowodowało istotne obniżenie częstości zachorowania na mięsaka Kaposiego i NHL [45, 46], jednak nie udowodniono wpływu ART na częstość występowania HL [47]. Obserwuje się, że u chorych poddawanych ART lokalizacje pozawęzłowe oraz obciążające czynniki prognostyczne oceniane według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI; *International Prognostic Index*) występują rzadziej w porównaniu z erą sprzed leczenia ART. Ocenia się także, że u chorych poddawanych ART rzadziej dochodzi do pierwotnego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych [48]. Chorzy poddawani ART są w lepszym stanie ogólnym, co umożliwia przeprowadzenie leczenia przeciwchłoniakowego o wystarczającej intensywności dawki. Trudność leczenia tej grupy chorych polega w szczególności w sposób na właściwej profilaktyce i leczeniu ciężko przebiegających infekcji oportunistycznych, należących do typowego obrazu chorobowego infekcji HIV.

Kolejnym problemem jest potencjalne sumująca się toksyczność leczenia przeciwchłoniakowego z ART. Pamiętać należy, że zidowudyna jest mielotoksyczna, didanosyna, zalcytabina i estawudyna mają działanie neurotoksyczne, a tenofowir i indanawir mogą powodować uszkodzenie nerek [34]. Prowadząc chemioterapię z powodu chłoniaka, w niektórych badaniach próbowano przerywać ART na czas leczenia przeciwchłoniakowego, sugerując, że taka strategia może poprawiać efekty leczenia chłoniaka, ale nie uzyskano potwierdzenia tej tezy [49]. Dziś zaleca się jednoczesne podawanie ART i leczenia przeciwchłoniakowego z zachowaniem ostrożności dotyczącej toksyczności obydwu metod.

Leczenie NHL u chorego z HIV

Od lat zagadnienie dawkowania leków przeciwnowotworowych u chorych z HIV/AIDS budziło kontrowersje. Z jednej strony NHL stanowią częstą przyczynę zgonu i w przypadku potencjalnie chemiowyleczalnych chłoniaków istnieje uzasadnienie dla utrzymania maksymalnej intensywności dawki. Z drugiej strony problemy immunologiczne w przebiegu samej infekcji HIV stwarzają wysokie ryzyko wystąpienia groźnych dla życia powikłań infekcyjnych, w tym oportunistycznych, a to stanowiło podstawę do prób leczenia schematami o zmniejszonej intensywności. Z wielu przeprowadzonych badań wynika, że ryzyko groźnych dla życia powikłań infekcyjnych jest ograniczone do grupy charakteryzującej się głęboką immunosupresją ($CD4+ < 100$ komórek/ mm^3). Stosowanie należnych dawek chemioterapii z/lub bez rytuksymabu pozwala osiągnąć odsetki odpowiedzi porównywalne z populacją chorych bez infekcji HIV. Bardzo ważnym czynnikiem rokowniczym dla chorych leczonych z powodu NHL w przebiegu HIV, poza IPI, pozostaje wyjściowa liczba obwodowych limfocytów $CD4+$ i odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe [50, 51].

Opublikowana w 2009 retrospektywna analiza EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) oparta na danych z rejestru wykazała, że w erze ART chorzy z HIV i NHL lub HL powinni być kwalifikowani do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganiej przeszczepieniem autologicznym macierzystych komórek krwiotwórczych w oparciu o te same kryteria jak w grupie chorych bez zakażenia HIV. Wprawdzie w grupie chorych z HIV obserwowano wyższą wczesną śmiertelność związaną z infekcjami, ale ostatecznie nie miało to wpływu na wskaźniki przeżycia. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby nie różniły się pomiędzy kohortami. Główną przyczyną zgonów w obydwu grupach pozostawał nawrót chłoniaka [52].

Istnieje coraz więcej doniesień uzasadniających stosowanie chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganiej autologicznym czy allogenicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (SCT; *stem cell transplantation*). W grupie 20 chorych otrzymujących kondycjonowanie według schematu CBV (cyklofosfamid, karmustyna, etopozyd) stwierdzono, że istotnym klinicznym problemem w okresie okołoprzeszczepowym są nudności i zapalenie błon śluzowych, uniemożliwiające kontynuowanie doustnej ART u około połowy chorych. Planowanie kondycjonowania

powinno zatem obejmować wyjściowe redukcje ART, tak by móc kontynuować to leczenie bez przerw spowodowanych sumowaniem się działań ubocznych leków przeciwwirusowych i cytostatyków (ASH). Stosowanie SCT pozwala u chorych z infekcją HIV na osiągnięcie 3-letniego PFS u około 70% chorych, co czyni tę strategię wartościową w tej grupie chorych. Negatywnymi czynnikami pozostają stan sprawności >2 wg ECOG, zajęcie szpiku kostnego oraz liczba limfocytów T CD4+ <100 komórek/ μ l [43].

Zupełnie odmienną badaną strategią jest wykorzystanie allo-SCT i modyfikowanego auto-SCT jako leczenia anty-HIV, ale kwestia ta wykracza poza tematykę pracy.

Niewątpliwą rolę w leczeniu chorych z NHL w przebiegu HIV ma leczenie dokanałowe. Wynika to z faktu, że istotny odsetek chorych w chwili rozpoznania ma zajęte opony mózgowo-rdzeniowe, a ryzyko wystąpienia zajęcia wtórnego w tej lokalizacji jest wyższe niż u chorych bez infekcji HIV. Ryzyko to rośnie znacznie u chorych z zajęciem lokalizacji pozawęzłowych, w tym szpiku kostnego, tkanek okołordzeniowych czy struktur twarzoczaszki oraz z infekcją EBV i rozpoznaniem BL [53, 54].

U chorych leczonych z powodu NHL z towarzyszącą infekcją HIV szczególnego znaczenia nabiera także leczenie wspomagające. Ze względu na wysokie ryzyko powikłań infekcyjnych w przebiegu neutropenii, należy rozważyć pierwotną profilaktykę granulocytarnymi czynnikami wzrostu. Zaleca się także podawanie profilaktyki infekcji *Pneumocystis carinii* za pomocą sulfametoksazolu/trimetoprimu w typowych dawkach.

Podsumowując, chorych z infekcją HIV należy leczyć przeciwcłoniakowo, nie przerywając terapii ART, podając należne schematy leczenia (w tym z rytuksymabem), a schematy o zredukowanej intensywności pozostawić dla chorych z wartością komórek CD4+ poniżej 100/mm³. Szczególną wagę należy przypisać cytotoksycznemu leczeniu dokanałowemu i terapii wspomagającej w trakcie leczenia.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-1495.
- [2] Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992;117:573-577.
- [3] Romero-Gomez M, Garcia-Romero D. Hepatitis C: Cryoglobulinemia and non-Hodgkin lymphoma. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:164-170.
- [4] Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J Gastroenterol* 2007;13:2467-2478.
- [5] Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994;88:392-394.
- [6] Ferri C, Monti M, La Civita L, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993;82:3701-3704.
- [7] Zuckerman E, Zuckerman T, Sahard D, et al. bcl-2 and immunoglobulin gene rearrangement in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2001;112:364-369.
- [8] Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997;127:423-428.
- [9] DeVita S, Sacco C, Sansonno D, et al. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis virus infection. *Blood* 1997;90:776-782.
- [10] Besson C, Canioni D, Lepage E, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C-virus-positive patients in LNH 93 and LNH 98. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte programs. *J Clin Oncol* 2006;24:3828-3836.
- [11] Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94.
- [12] Turner NC, Dusheiko G, Jones A. Hepatitis and B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:1341-1345.
- [13] Patriarca F, Silvestri F, Fanin R, et al. Long-lasting complete remission of Hepatitis C (HCV) infection and HCV-associated immunocytoma with α -interferon treatment. *Br J Haematol* 2001;112:370-372.
- [14] Vannata B, I Zucca E. Hepatitis C-virus-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. American Society of Hematology Education Program, 56th ASH Annual Meeting and exposition, San Francisco, 6-9 grudnia 2014, str.590-598.
- [15] Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, et al. Rituximab as first line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4261-4267.
- [16] Somer BG, Tsai DE, Downs L, et al. Improvement in Sjogren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum* 2003;49:394-398.
- [17] Frickhofen N, Wiesneth M, Jainta C, et al. Hepatitis C virus infection is a risk factor for liver failure from veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Blood* 1994;84:1998-2004.
- [18] Ziakas PD, Karsallakos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009;94:998-1005.
- [19] Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:3147-3153.
- [20] Kusumoto S., Tobinai K. Screening for and management of hepatitis B virus reactivation in patients treated with anti-B-cell therapy. American Society of Hematology Education Program, 56th ASH Annual Meeting and exposition, San Francisco, 6-9 grudnia 2014, str.576-583.
- [21] Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatology* 2008;48:152-162.

- [22] Soh LT, Ang PT, Sng I, et al. Fulminant hepatic failure in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 1992;28A:1338-1339.
- [23] Lalazar G, Rund D, Shouval D, et al. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712.
- [24] Liang R, Lok ASF, Lai CL, et al. Hepatitis B infection in patients with lymphomas. *Hematol Oncol* 1990;8:261-270.
- [25] Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of virus (HBV) reactivation in HBV carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003;37:1320-1328.
- [26] Lok AS, McMahon BJ. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857-861.
- [27] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
- [28] Martyak LA, Taqavi E, Saab S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a metaanalysis. *Liver Int* 2008;28:28-38.
- [29] European Association For The Study Of The Liver. (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
- [30] Ancelle-Park R. Expanded European AIDS case definition. *Lancet* 1993;341:441.
- [31] Grulich AE, Tvan Leeuwen M, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59-67.
- [32] Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, et al. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2008;22:2135-2141.
- [33] Swerdlow SH, Campo E, Harris LH, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.
- [34] Ribeiro J-M, Navarro J-T. Human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2008;93:1129-1132.
- [35] Capello D, Martin M, Gloghini A, et al. Molecular analysis of immunoglobulin variable genes in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma reveals implications for disease pathogenesis and histogenesis. *Haematologica* 2008;93:1178-1185.
- [36] Raphael M, Borisch B, Jaffe ES. Lymphomas associated with infection by the human immunodeficiency virus (HIV). W: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- [37] Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000;96:4084-4090.
- [38] Knowles DM, Chamulak GA, Subar M, et al. Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986). *Ann Intern Med* 1988;108:744-753.
- [39] Stebbing J, Marvin V, Bower M. The evidence-based treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2004;30:249-253.
- [40] Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *The Oncologist* 2005;10:412-426.
- [41] Komanduri KV, Luce JA, McGrath MS, et al. The natural history and molecular heterogeneity of HIV-associated primary malignant lymphomatous effusions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13:215-226.
- [42] Chadburn A, Hyjek E, Mathew S, et al. KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma. *Am J surg Pathol* 2004;28:1401-1416.
- [43] Krishnan A., Zaia J.A. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: viral origins and therapeutic options. American Society of Hematology Education Program, 56th ASH Annual Meeting and exposition, San Francisco, 6-9 grudnia 2014, str.584-589.
- [44] Chetty R, Hlatswayo N, Muc R, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients: an expanding spectrum. *Histopathology* 2003;42:605-609.
- [45] Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:301-306.
- [46] Franceschi S, Dal Maso L, Rickenbach M, et al. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer* 2008;99:800-804.
- [47] Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008;123:187-194.
- [48] Navarro JT, Vall-Llovera F, Mate JL, et al. Decrease in the frequency of meningeal involvement in AIDS-related systemic lymphoma in patients receiving HAART. *Haematologica* 2008;93:149-150.
- [49] Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003;101:4653-4659.
- [50] Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide associated in HIV non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 2005;105:1891-1897.
- [51] Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab in HIV patients with high grade lymphoma - results of an ANRS trial. *Blood* 2002;22:470a.
- [52] Diez-Martin JL, Belsalobre P, Re A, et al. Comparable survival HIV+ and HIV- non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:6011-6014.
- [53] Sarker D, Thirlwell C, Nelson M, et al. Leptomeningeal disease in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2003;17:861-865.
- [54] Desai J, Mitnick RJ, Henry DH, et al. Patterns of central nervous system recurrence in patients with systemic human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 1999;86:1840-1847.