

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

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

Ewa Kalinka-Warzocho

Oddział Chorób Rozrostowych, Regionalny Ośrodek Onkologiczny,
 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, Łódź

Streszczenie

Chorzy z chłoniakami nieziarniczymi (NHL) i towarzyszącą infekcją wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), typu C (HCV) lub zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) stanowią dla klinicysty problem polegający na wzajemnych zależnościach infekcji wirusowej, chłoniaka i leczenia przeciwnowotworowego. Chorych z infekcją HCV i NHL należy przed rozpoczęciem terapii ocenić kompleksowo wirusologicznie. Jeśli nie stwierdza się wskazań do leczenia przeciwwirusowego, leczenie przeciwichłoniakowe należy przeprowadzić tak, jak u osób bez tej infekcji. Ryzyko konsekwencji groźnych dla życia reaktywacji HCV i zapalenia wątroby jest w tych przypadkach na tyle znikome, że nie powinno wpływać na decyzje o leczeniu przeciwnowotworowym. W przypadku indolentnych NHL warto podjąć próbę terapii interferonem z ribawiryną, ponieważ skuteczność eradykacji HCV koreluje z szansą uzyskania remisji chłoniaka. W przeciwieństwie do HCV przebyta lub przewlekła infekcja HBV stanowi czynnik ryzyka reaktywacji i związanej z nią śmiertelności u chorych leczonych z powodu NHL. Profilaktyka przeciwwirusowa lamiwudyną powinna być rozważana rutynowo; trwa ona od 7 dni przed rozpoczęciem chemioterapii do 6 miesięcy po jej zakończeniu. U chorych bez wcześniejszego kontaktu z HBV należy rutynowo zalecać czynną immunizację przed rozpoczęciem leczenia, o ile wcześniej nie zostali poddani szczepieniom. Chorych z infekcją HIV i NHL powinno się leczyć, nie przerywając wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART), według odpowiednich schematów leczenia, w tym z zastosowaniem rytuksymabu. Schematy o zmniejszonej intensywności należy pozostawić dla chorych z liczbą komórek CD4+ poniżej 100/mm³ krwi obwodowej. Szczególną uwagę należy przypisać profilaktyce i leczeniu dokanałowemu tych chorych oraz terapii wspomagającej w trakcie chemioterapii.

Słowa kluczowe: chłoniak, leczenie, HCV, HBV, HIV

Hematologia 2010; 1, 4: 296–305

Abstract

Patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) and coexisting infection with hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) or human immunodeficiency virus (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 virusology 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 in this cases 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 worth 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 its 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 highly active antiretroviral therapy (HAART) 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 prophylaxis and therapy as well as supportive treatment during chemotherapy.

Key words: lymphoma, treatment, HCV, HBV, HIV

Hematologia 2010; 1, 4: 296–305

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*) to bardzo szczególna grupa 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, które wynikają 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. W większości zakończonych i toczących się badań randomizowanych u chorych z NHL zakłada się, 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, przeprowadzonych w niewielkich populacjach badań, które dostarczają wskazówek dotyczących prowadzenia terapii w takim przypadku. Niniejsza praca jest przeglądem piśmiennictwa z kilkunastu ostatnich lat, mającym na celu ułatwienie podejmowania decyzji w takich sytuacjach klinicznych.

Infekcja HCV

HCV a nowotwory

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) ocenia, że na świecie są ponad 123 miliony osób zakażonych HCV. Infekcja ta może prowadzić do powikłań wątrobowych, takich jak: marskość wątroby, niewydolność wątroby czy rak wątrobowokomórkowy, ale także do powikłań pozawątrobowych. Powikłania pozawątrobowe podzielono na 4 kategorie w zależności od stopnia zależności patogenetycznej od zakażenia HCV. Do kategorii pierwszej należy mieszana krioglobulinemia, w patogenecie której infekcja HCV odgrywa zasadniczą rolę etiologiczną. Jednostka ta przebiega z proliferacją klonalną komórek linii B w szpiku kostnym. Przewlekła infekcja HCV towarzyszy krioglobulinemii mieszanej, a nawet u 94% chorych stwierdza się przeciwciała skierowane przeciwko temu wirusowi [1, 2]. Chłoniaki nieziarnicze znajdują się w kategorii drugiej, w której wykazano niezaprzeczalny związek między infekcjami HCV a chłoniakami, ale nie ustalono udziału tego zakażenia w patogenecie. Stwierdzono natomiast, że wystąpienie mieszanej krioglobulinemii zwiększa ryzyko zachorowania na NHL nawet 35-krotnie [3]. Do kategorii trzeciej należą: cukrzyca typu 2, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, rak tarczycy, włóknienie płuc — ich związek z zakażeniem wymaga lepszego udokumen-

towania. W kategorii czwartej mieszczą się 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]. Interesujący jest fakt, że wszystkie te choroby mają patogenezę autoimmunologiczną.

Zależność między NHL a infekcją HCV cechuje zmienność geograficzna. Przeprowadzono liczne badania w celu ustalenia związku między 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 odnotowano tak wysokiej częstości infekcji HCV u chorych z NHL. Badacze japońscy stwierdzili natomiast, że częstość infekcji HCV u chorych z NHL jest na średnim poziomie. Związku HCV nie udowodniono w odniesieniu do chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) ani chłoniaków T-komórkowych. Prawdopodobny związek dotyczy NHL B-komórkowych, w tym przede wszystkim chłoniaka limfoplazmocytozy i chłoniaka strefy brzeżnej [5].

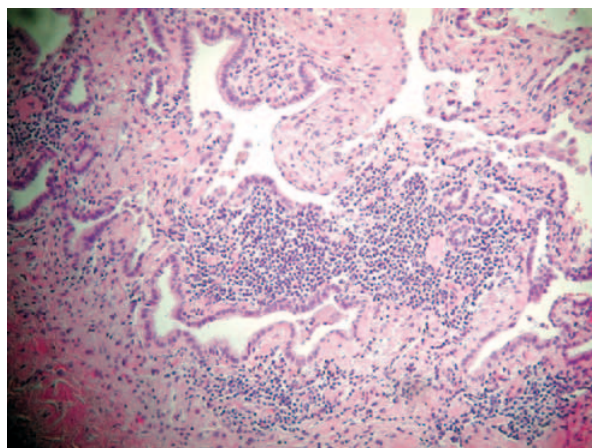
Mechanizm onkogenezy chłoniakowej w przebiegu infekcji HCV nie został do końca poznany. Wirus zapalenia wątroby typu C jest wirusem RNA pozbawionym odwrotnej transkryptazy, co powoduje, że wbudowanie genomu wirusa w genom gospodarza jest niemożliwe i dlatego nie skutkuje wbudowaniem onkogenów w zainfekowanych komórkach. Jednak białka produkowane przez HCV mogą wpływać na transdukcję sygnałów, regulację wzrostu oraz apoptozę. Wiadomo jednak, że przewlekła infekcja może indukować klonalną proliferację limfocytów B z wytworzeniem zmian genetycznych, które, w efekcie wieloetapowego procesu, mogą powodować 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 rozpoznania 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 wynosi około 15 lat [8].

Szczególne postaci NHL w przebiegu infekcji HCV

Przebieg kliniczny NHL w przypadku współistniejącej infekcji HCV różni się od przebiegu kli-

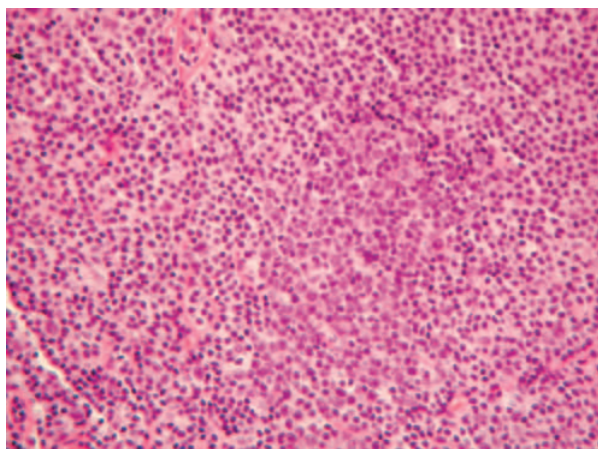
nicznego NHL w populacji ogólnej. W chwili rozpoznania chłoniak pierwotnie częściej jest zlokalizowany pozawęzłowo, zwłaszcza w śledzionie, wątrobie i śliniankach. Dotyczy to także chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) w przebiegu HCV, który pierwotnie zajmuje lokalizacje pozawęzłowe 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 wśród nosicieli HCV u 32% chorych DLBCL mają charakter stransformowany, w porównaniu z 6% w populacji ogólnej; częściej występowało również zajęcie śledziony. Obserwowano także większą toksyczność wątrobową leczenia przeciwcłoniakowego, dotyczącą 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. Dlatego powszechnie uważa się, że infekcja HCV stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy dla przebiegu klinicznego DLBCL [10].

Typowymi chłoniakami w przebiegu infekcji HCV są chłoniaki strefy brzeżnej, przede wszystkim śledzionowy (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*) i typu MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) (ryc. 1, 2). W przypadku tych chłoniaków zaleca się przede wszystkim rozpoczęcie leczenia



Rycina 1. Chłoniak typu MALT ślinianki w przebiegu infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (barwienie hematoksyliną i eozyną, $\times 500$; uzyskano dzięki uprzejmości Pani Profesor Iwony Auer-Grzesiak, Calgary, Kanada)

Figure 1. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the salivary gland in the course of hepatitis C infection (hematoxyline and eosine staining $\times 500$; received with courtesy of Ivonne Auer-Grzesiak, MD, PhD, Calgary, Canada)



Rycina 2. Atypowa proliferacja monocytoidalna typu MALT w przebiegu infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (barwienie hematoksyliną i eozyną, $\times 500$; uzyskano dzięki uprzejmości Pani Profesor Iwony Auer-Grzesiak, Calgary, Kanada)

Figure 2. Atypical monocytoid proliferation of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type in a patient with chronic hepatitis C infection (hematoxyline and eosine staining $\times 500$; received with courtesy of Ivonne Auer-Grzesiak, MD, PhD, Calgary, Canada)

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 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 na bardziej szczegółową diagnostykę wirusologiczną, w tym ocenę wirerii i ewentualnych cech uszkodzenia wątroby. W przypadku nieprawidłowości w biochemicznej ocenie czynności wątroby zaleca się biopsję gruboigłową tego narządu, by określić stopień zaburzeń, w tym marskości. Jest to szczególnie ważne u chorych, u których planuje się chemioterapię w dużych dawkach [12]. O rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego decydują typowe kryteria dla terapii infekcji HCV, tak jak w populacji bez NHL.

Poza nielicznymi wyjątkami leczenie NHL u chorego z HCV powinno przebiegać tak, jak u pacjenta niebędącego nosicielem tego wirusa. Wyjątek stanowi SMZL u chorego z HCV, ponieważ stwierdzono, że leczenie przeciwwirusowe (najskuteczniejsze IFN z ribawiryną) może prowadzić do wieloletnich remisji chłoniaka (u $> 80\%$ chorych), choć nie do wyleczenia. Z tego powodu u chorych wymagających leczenia z powodu SMZL zaleca się rozważenie rozpoczęcia 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 tumor*) stosowano pegylowany IFN i ribawirynę, uzyskując remisję hematologiczną u 75% chorych, co wiązało się ściśle ze skutecznością eradykacji HCV [4].

W grupie chorych z NHL z towarzyszącą infekcją HCV badano także skuteczność monoterapii rytuksymabem. W niewielkich grupach chorych z SMZL i MALT (w tym z zespołem Sjögrena) obserwowano wysokie odsetki odpowiedzi i zachęcające wskaźniki przeżycia wolnego od progresji choroby (FFP, *freedom from progression*); zaobserwowano przy tym większą skuteczność rytuksymabu podawanego co 6 miesięcy niż 4 cotygodniowych wlewów [14, 15].

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 między 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 zakończeniu leczenia i odbudowaniu układu immunologicznego gospodarza następuje aktywacja wirusa, a następnie spadek wirerii. Okres rekonstrukcji immunologicznej jest typowy dla wystąpienia zapalenia wątroby po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego (IRH, *immune reconstitution hepatitis*). Zatem biochemiczne i kliniczne cechy zapalenia wątroby zwykle pojawiają się 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. Trzeba natomiast pamiętać, że oso-

by z przewlekłą infekcją HCV cechuje zwiększone ryzyko choroby wenookluzyjnej wątroby po wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), zwłaszcza u osób z towarzyszącą marskością wątroby [16].

Podsumowując, chorych z infekcją HCV i NHL należy przed rozpoczęciem leczenia ocenić kompleksowo wirusologicznie. Jeśli nie stwierdza się wskazań do leczenia przeciwwirusowego, terapię przeciwnowotworową 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 zastosowania IFN z ribawiryną, ponieważ skuteczność eradykacji HCV koreluje z szansą uzyskania wieloletnich remisji chłoniaka.

Infekcja HBV

HBV a nowotwory

Nosicielstwo antygeny powierzchniowego HBV (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*) jest istotnym problemem na świecie — dotyczy około 400 milionów osób 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, by zachorowania na chłoniaki miały epidemiologiczny czy patogenetyczny związek z infekcją HBV [17].

Reaktywacja HBV u chorych z NHL

Ze względu na częsty problem reaktywacji infekcji HBV w czasie leczenia przeciwnowotworowego leczenie NHL u chorych, którzy wcześniej mieli kontakt z wirusem, wymaga rygorystycznego przestrzegania zasad profilaktyki przeciwwirusowej. 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 zakażonych wirusem hepatocytów. Stopień nasilenia objawów destrukcji wątroby jest proporcjonalny do wzrostu namnażania

wirusa i może doprowadzić do ostrej niewydolności wątroby, obciążonej wysoką śmiertelnością [18].

Obecnie nie funkcjonuje jednoznaczna definicja reaktywacji; mówi się o zwiększeniu replikacji mierzonej HBV DNA o co najmniej jeden log względem wartości wyjściowych, bezwzględnym wzroście przekraczającym $6\log_{10}$ kopii/ml lub pojawieniu się HBV DNA u osób, u których przed rozpoczęciem leczenia test był negatywny. Reaktywacja może przebiegać klinicznie bezobjawowo. Z kolei jej klasyczne objawy to: zmęczenie, żółtaczką, wodobrzusze, encefalopatia wątrobową i koagulopatia. Choć u części chorych dochodzi do samoistnego ozdrowienia, to według piśmiennictwa śmiertelność w przebiegu reaktywacji HBV u chorych z NHL wynosi 5–40%.

Kolejnym poważnym powikłaniem takiego stanu jest długotrwała niewydolność wątroby, co poza wszystkim całkowicie zaburza rytm leczenia przeciwnowotworowego. Zapalenie wątroby definiuje ponad 3-trzykrotny wzrost stężenia aminotransferaz w dwóch kolejnych oznaczeniach w czasie co najmniej 5 dni [19]. Reaktywacji sprzyja leczenie cytostatykami, przeciwciałami monoklonalnymi, leczenie immunoablacyjne czy wreszcie HSCT. Reaktywacja HBV stanowi zagrożenie dla chorego, gdy jest powikłana piorunującą niewydolnością wątroby, którą cechuje wysoka śmiertelność [20].

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 są obciążeni najwyższym ryzykiem reaktywacji, a z kolei ci z dodatnim odczynem w kierunku przeciwciał anti-HBs rzadziej doświadczają tego powikłania [21]. Rodzaj nowotworu, z powodu którego chory jest poddawany leczeniu, także ma znaczenie predykcyjne — chorzy leczeni z powodu NHL znajdują się w grupie najwyższego ryzyka. Przyczyny tego, z jednej strony, upatruje się w fakcie, że sam chłoniak zaburza funkcję układu immunologicznego, z drugiej zaś strony w terapii tej grupy chorób stosuje się leki silnie immunosupresyjne, takie jak: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, analogi puryn czy kortykosteroidy w dużych dawkach [22, 23]. Udowodniono także, że ryzyko reaktywacji zwiększa się u osób młodych, płci męskiej i w przypadku wystąpienia wysokiej aktywności aminotransferazy alani nowej przed rozpoczęciem leczenia [21].

Leczenie NHL u chorego z HBV

Rozpoczęcie leczenia przeciwnowotworowego wymaga oceny aktywności infekcji, a w wybranych

przypadkach — oceny ilościowej wirerii. Gdy podejrzewa się uszkodzenie wątroby lub jej marskość, wskazane jest wykonanie biopsji wątroby z oceną histopatologiczną.

W każdym przypadku antygenemii HBs, ale także innych cech przebytej lub czynnej infekcji HBV, warto rozważyć leczenie profilaktyczne lamiwudyną. Według zaleceń AASLD (*American Association for the Studies of Liver Disease*) terapię taką należy rozpocząć najpóźniej 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 [24, 25].

Lamiwudyna jest analogiem nukleozydów, który skutecznie hamuje replikację HBV, a — co nie mniej istotne — obniża o około 70% śmiertelność związaną ze skutkami reaktywacji. Jest bardzo dobrze tolerowana, a jej długotrwałego stosowania nie ogranicza toksyczność. Problem stanowi natomiast pojawiająca się u 20% chorych już po roku stosowania oporność na ten lek. Przyczyną tego zjawiska jest pojawienie się mutacji YMDD genu polimerazy HBV DNA [26]. Ze względu na to, że ryzyko wytworzenia oporności na lamiwudynę jest wyższe u chorych z dużą liczbą kopii HBV DNA, w ostatnio publikowanych zaleceniach zasugerowano podawanie tego leku jedynie u chorych z niską wirerią. U pacjentów z dużą ilością kopii wirusa zaleca się rozważenie leków o mniejszym ryzyku wytworzenia oporności [27].

W opublikowanej w 2009 roku metaanalizie Ziakas i wsp. [17] potwierdzili, że profilaktyka lamiwudyną u chorych leczonych chemio- 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 farmakoekonomicznie, że profilaktyka lamiwudyną pozwala uniknąć dodatkowych kosztów związanych z leczeniem skutków reaktywacji. Poza *stricte* etycznym uzasadnieniem profilaktyki lamiwudyną i dostarczeniem argumentów ekonomicznych, w badaniu tym potwierdzono także, że monoterapia i immunochemioterapia z zastosowaniem rytuksymabu stanowią czynnik sprzyjający reaktywacji HBV i leczenie takie wymaga profilaktyki lamiwudyną [17].

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 od jej zakończenia. U chorych bez wcześniejszego kontaktu z HBV należy rozważyć czynną immunizację przed rozpoczęciem chemioterapii, o ile wcześniej nie zostali poddani szczepieniom.

Infekcja HIV

HIV a nowotwory

W przebiegu infekcji HIV u wielu chorych dochodzi do powikłania, jakim jest zachorowanie na chłoniaki. Europejska kliniczna definicja zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) obejmuje 3 grupy nowotworów występujących u nosicieli HIV: mięsaka Kaposiego, NHL i inwazyjnego raka szyjki macicy [28]. 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 [29]. Zwiększoną częstość raka szyjki macicy i odbytu u osób z HIV/AIDS tłumaczy się istotnie wyższą częstością infekcji wirusem brodawczaka, a raka wątrobowokomórkowego — istotnie częstszymi infekcjami HBV i HCV, zaś dominującą przyczyną zwiększonej częstości raka płuc pozostaje palenie tytoniu. Uważa się, że częstość niektórych z tych nowotworów zwiększa się szczególnie u chorych z małą liczbą komórek CD4+ [30]. Ocenia się, że NHL występują w populacji nosicieli HIV 60–200 razy częściej niż w populacji bez zakażenia HIV, a przed wprowadzeniem do leczenia wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) oceniano, że chłoniak Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*) występuje nawet 1000 razy częściej u osób zakażonych HIV [31].

Istnieje wiele teorii tłumaczących szczególnie częste występowanie chłoniaków u chorych z infekcją HIV. Zakłada się, że w toku samej infekcji HIV, podobnie jak wielu innych współistniejących nadkażeń, w tym wirusa Ebstein-Barr (EBV, *EBstein-Barr virus*), HCV i innych, dochodzi do ciągłej stymulacji antygenowej komórek linii B, co jest zjawiskiem krytycznym dla onkogenezy [32]. 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 zakończony, natomiast w pierwotnych chłoniakach DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (OUN) komórki nowotworu pochodziły z wcześniejszego stadium różnicowa-

nia niezależnego od centrów namnażania. Według autorów dowodzi to różnych dróg stymulacji antygenowej, różnych zaburzeń regulacji immunologicznej i odmiennej histogenezy chłoniaków w przebiegu infekcji HIV [33].

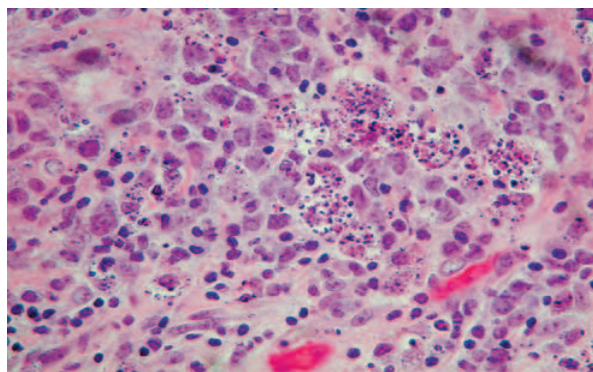
Chłoniaki stanowią istotną przyczynę zgonu u chorych z HIV/AIDS. U większości pacjentów (> 95%) rozpoznaje się agresywne chłoniaki B-komórkowe. Światowa Organizacja Zdrowia już 2001 roku podzieliła chłoniaki związane z AIDS (ARL, *AIDS-related lymphoma*) na 3 kategorie: 1) NHL występujące także u chorych 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, *primary effusion lymphoma*) 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) [34].

W chwili rozpoznania ARL częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się chorobę zaawansowaną, występowanie objawów ogólnych oraz zajęcie lokalizacji pozawęzłowych, w tym szpiku kostnego, opon mózgowo-rdzeniowych, czy takich rzadkich lokalizacji, jak jamy ciała, szczeka, odbytnica albo tkanki miękkie [35, 36]. Cechą charakterystyczną jest częste różnicowanie plazmatyczno-komórkowe i częsty związek z EBV i herpeswirusem 8 (HHV-8, *human herpesvirus 8*).

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+ poniżej 50/mm³), często z współistnieniem infekcji EBV, i wiążą się z niekorzystnym rokowaniem. Chłoniaki te, głównie typu DLBCL, typowo zajmują obszar mózgowo-rdzeniowy bez lokalizacji układowych (ryc. 3). U chorych z AIDS w różnicowaniu należy brać pod uwagę toksoplazmozę OUN, która jednak, w przeciwieństwie do DLBCL, daje obraz wielogniskowych zmian w tkance mózgowej [37, 38].

Chłoniak pierwotnie wysiękowy stanowi mniej niż 5% ARL [34] i bardzo często współistnieje z infekcją HHV-8 oraz EBV [39]. Występuje on w dwóch postaciach klinicznych; pierwsza z nich to klasyczna postać o typowym powinowactwie do jam surowiczych i postać pozasurowicza, która zajmuje obszary poza jamami ciała i może mieć charakter lity. Postać klasyczna zajmuje zwykle jamę opłuc-



Rycina 3. Chłoniak rozlany z dużych komórek B ośrodkowego układu nerwowego u chorego z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (barwienie hematoxyliną i eozyną, × 500; uzyskano dzięki uprzejmości Pani Profesor Iwony Auer-Grzesiak, Calgary, Kanada)

Figure 3. Diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system in a patient with human immunodeficiency virus infection (hematoxyline and eosine staining × 500, received with courtesy of Ivonne Auer-Grzesiak, MD, PhD, Calgary, Canada)

nej, osierdza i/lub otrzewnej, a postać pozasurowicza — jelito grube, skórę, mięsz płuc i/lub węzły chłonne. Chłoniak ten ma niepomyślnie rokowanie, a osiągnięcie CR zdarza się rzadko [40].

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 wykazuje silną korelację z zakażeniem EBV [41].

Wpływ HAART na przebieg NHL

Od czasu wprowadzenia do leczenia HAART zmieniło się podejście do terapii chłoniaków, ale zmienił się również ich rodzaj i przebieg kliniczny. Wprowadzenie HAART spowodowało istotne obniżenie częstości zachorowania na mięsaka Kaposiego i NHL [42, 43], nie udowodniono jednak wpływu HAART na częstość HL [44]. Obserwuje się, że u chorych poddawanych HAART lokalizacje pozawęzłowe oraz obciążające czynniki prognostyczne, oceniane według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*), występują rzadziej niż w czasach przed leczeniem HAART. Ocenia się także, że u chorych poddawanych HAART rzadziej dochodzi do pierwotnego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych [45]. Tak leczeni chorzy są w lepszym stanie ogólnym, co umożli-

wia przeprowadzenie leczenia przeciwcłoniakowego o wystarczającej intensywności dawki. Trudność terapii tej grupy osób polega w szczególności na właściwej profilaktyce i leczeniu ciężko przebiegających infekcji oportunistycznych, należących do typowego obrazu chorobowego infekcji HIV.

Kolejnym problemem jest potencjalnie sumująca się toksyczność leczenia przeciwcłoniakowego z HAART. Należy pamiętać, że zidowudyna jest mielotoksyczna, didanozyna, zalcytabina i estawudyna wykazują działanie neurotoksyczne, a tenofowir i indanawir mogą powodować uszkodzenie nerek [32]. Prowadząc chemioterapię z powodu chłoniaka, w niektórych badaniach próbowano przerywać HAART na czas leczenia przeciwcłoniakowego, sugerując, że taka strategia może poprawiać efekty terapii chłoniaka, ale nie uzyskano potwierdzenia tej tezy [46]. Obecnie zaleca się jednoczesne podawanie HAART i stosowanie leczenia przeciwcłoniakowego z zachowaniem ostrożności dotyczącej toksyczności obu metod.

Leczenie NHL u chorego z HIV

Od lat zagadnienie dawkowania leków przeciwnowotworowych u chorych z HIV/AIDS budziło kontrowersje. Z jednej strony, NHL są częstą przyczyną zgonu i w przypadku potencjalnie chemioterapijnych 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 według schematów o zmniejszonej intensywności.

Z wielu przeprowadzonych badań wynika, że ryzyko groźnych dla życia powikłań infekcyjnych jest ograniczone do grupy charakteryzującej się głęboką immunosupresją (CD4+ poniżej 100 komórek/mm³). Stosowanie należnych dawek chemioterapii z rytuksymabem lub bez niego pozwala osiągnąć odsetki odpowiedzi porównywalne do uzyskiwanych w populacji chorych bez infekcji HIV. Bardzo ważnym czynnikiem rokowniczym u pacjentów leczonych z powodu NHL w przebiegu HIV, poza IPI, pozostaje wyjściowa liczba obwodowych limfocytów CD4+ i odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe [47, 48].

Opublikowana w 2009 roku retrospektywna analiza EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) oparta na danych z rejestru wykazała, że w erze HAART chorzy z HIV i NHL lub HL powinni być kwalifikowani do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT na

podstawie tych samych kryteriów, które dotyczą chorych bez zakażenia HIV. Wprawdzie w grupie chorych z HIV obserwowano wyższą wczesną śmiertelność związaną z infekcjami, ale ostatecznie nie wpływało to na wskaźniki przeżycia. Przeżycie całkowite i FFP nie różniły się między kohortami. Główną przyczyną zgonów w obu grupach pozostał nawrót chłoniaka [49].

Ważną rolę w terapii chorych z NHL w przebiegu HIV ma leczenie dokanałowe. Wynika to z faktu, że w chwili rozpoznania istotny odsetek chorych ma zajęte opony mózgowo-rdzeniowe, a ryzyko wystąpienia zajęcia wtórnego w tej lokalizacji jest wyższe niż u chorych bez infekcji HIV. Ryzyko to znacznie wzrasta u chorych z zajęciem obszarów pozawęzłowych, w tym szpiku kostnego, tkanek okołordzeniowych czy struktur twarzoczaszki, oraz z infekcją EBV i rozpoznaniem BL [50, 51].

U chorych leczonych z powodu NHL z towarzyszącą infekcją HIV szczególne znaczenie ma także leczenie wspomagające. Ze względu na wysokie ryzyko powikłań infekcyjnych w przebiegu neutropenii należy rozważyć pierwotną profilaktykę granulocytarnymi czynnikami wzrostu. Zaleca się także profilaktykę infekcji *Pneumocystis carinii* z zastosowaniem sulfametoksazolu/trimetoprimu w standardowych dawkach.

Podsumowując, chorych z infekcją HIV należy leczyć przeciwcłoniakowo, nie przerywając terapii HAART, zgodnie z należnymi schematami leczenia (w tym z zastosowaniem rytuksymabu), a schematy o zmniejszonej intensywności powinno się pozostawić dla chorych z liczbą komórek CD4+ poniżej 100/mm³. Szczególną uwagę należy poświęcić cytotoksycznemu leczeniu dokanałowemu i wspomagającemu w trakcie chemioterapii.

Piśmiennictwo

1. Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M. 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. i wsp. 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 A.L., Giannini C., Ferri C. Hepatitis C-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 2467–2478.
5. Ferri C., Caracciolo F., Zignego A.L. 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. i wsp. 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. i wsp. 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 A.M. i wsp. 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. i wsp. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis virus infection. *Blood* 1997; 90: 776–782.
10. Besson C., Canioni D., Lepage E. i wsp. 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 J.P. i wsp. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 89–94.
12. Turner N.C., Dusheiko G., Jones A. Hepatitis and B-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1341–1345.
13. Patriarca F., Silvestri F., Fanin R. i wsp. 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. Hainsworth J.D., Litchy S., Burris H.A. i wsp. Rituximab as first line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4261–4267.
15. Somer B.G., Tsai D.E., Downs L. i wsp. Improvement in Sjogren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma *Arthritis Rheum.* 2003; 49: 394–398.
16. Frickhofen N., Wiesneth M., Jainta C. i wsp. Hepatitis C virus infection is a risk factor for liver failure from veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 46: 1998–2004.
17. Ziakas P.D., 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.
18. 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.
19. Lau G.K.K. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol. Int.* 2008; 2: 152–162.
20. Soh L.T., Ang P.T., Sng I. i wsp. Fulminant hepatic failure in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 1992; 28A: 1338–1339.
21. Lalazar G., Rund D., Shouval D. i wsp. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br. J. Haematol.* 2007; 136: 699–712.
22. Liang R., Lok A.S.F., Lai C.L. i wsp. Hepatitis B infection in patients with lymphomas. *Hematol. Oncol.* 1990; 8: 261–270.
23. Cheng A.L., Hsiung C.A., Su I.J. i wsp. Steroid-free chemotherapy decreases risk of virus (HBV) reactivation in HBV carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320–1328.
24. Lok A.S., McMahon B.J. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857–861.
25. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507–539.
26. Martyak L.A., 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.
27. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis. *Br. J. Hepatol.* 2009; 50: 227–242.
28. Ancelle-Park R. Expanded European AIDS case definition. *Lancet* 1993; 341: 441.
29. Grulich A.E., Tvan Leeuwen M., Falster M.O. i wsp. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59–67.
30. Clifford G.M., Rickenbach M., Polesel J. i wsp. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2008; 22: 2135–2141.
31. Swerdlow S.H., Campo E., Harris L.H. i wsp. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. IARC, Lyon 2008.
32. Ribeiro J.-M., Navarro J.-T. Human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2008; 93: 1129–1132.
33. Capello D., Martin M., Gloghini A. i wsp. Molecular analysis of immunoglobulin variable genes in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma reveals implication a for disease pathogenesis and histogenesis. *Haematologica* 2008; 93: 1178–1185.
34. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H. (red.). World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2001.
35. Levine A.M., Seneviratne L., Espina B.M. i wsp. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000; 96: 4084–4090.
36. Knowles D.M., Chamulak G.A., Subar M. i wsp. 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.
37. Stebbing J., Marvin V., Bower M. The evidence-based treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat. Rev.* 2004; 30: 249–253.
38. Cheung M.C., Pantanowitz L., Dezube B.J. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *The Oncologist* 2005; 10: 412–426.
39. Komanduri K.V., Luce J.A., McGrath M.S. i wsp. The natural history and molecular heterogeneity of HIV-associated primary malignant lymphomatous effusions. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1996; 13: 215–226.
40. Chadburn A., Hyjek E., Mathew S. i wsp. KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 1401–1416.
41. Chetty R., Hlatwayo N., Muc R. i wsp. Plasmablastic lymphoma in HIV⁺ patients: an expanding spectrum. *Histopathology* 2003; 42: 605–609.
42. Polesel J., Clifford G.M., Rickenbach M. i wsp. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22: 301–306.

43. Franceschi S., Dal Maso L., Rickenbach M. i wsp. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br. J. Cancer* 2008; 99: 800–804.
44. Engels E.A., Biggar R.J., Hall H.I. i wsp. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int. J. Cancer* 2008; 123: 187–194.
45. Navarro J.T., Vall-Llovera F., Mate J.L. i wsp. Decrease in the frequency of meningeal involvement in AIDS-related systemic lymphoma in patients receiving HAART. *Haematologica* 2008; 93: 149–150.
46. Little R.F., Pittaluga S., Grant N. i wsp. 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.
47. Spina M., Jaeger U., Sparano J.A. i wsp. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide associated in HIV non-Hodgkin lymphoma: pooled from results from 3 phase 2 trials. *Blood* 2005; 105: 1891–1897.
48. 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.
49. Diez-Martin J.L., Belsalobre P., Re A. i wsp. Comparable survival HIV⁺ and HIV⁻ non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 6011–6014.
50. Sarker D., Thirlwell C., Nelson M. i wsp. Leptomeningeal disease in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2003; 17: 861–865.
51. Desai J., Mitnick R.J., Henry D.H. i wsp. Patterns of central nervous system recurrence in patients with systemic human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 1999; 86: 1840–1847.