

Zachorowania na nowotwory u pacjentów zakażonych HIV z regionu łódzkiego

Elżbieta Jabłonowska¹, Ewa Małolepsza¹, Małgorzata Klimczak-Kapszewicz²,
Marek Wieczorek³, Andrzej Michalski⁴, Jan Kuydowicz¹, Marta Strycharz¹

Wstęp. Osoby zakażone HIV (HIV+) częściej chorują na choroby nowotworowe. Dotyczy to zwłaszcza nowotworów wskaźnikowych dla AIDS, czyli mięsaka Kaposiego, chłoniaków nieziarniczych czy raka inwazyjnego szyjki macicy. Włączenie w 1996 roku do leczenia osób zakażonych HIV skojarzonej terapii antyretrowirusowej (HAART) wpłynęło na zachorowalność i przebieg kliniczny nowotworów związanych z AIDS. Wpływ HAART na nowotwory niezwiązane z AIDS nie jest jasny.

Celem pracy była analiza zachorowań na choroby nowotworowe u pacjentów zakażonych HIV+ przed okresem HAART oraz w erze HAART.

Materiał i metody. Retrospektywnie przeanalizowano dokumentację medyczną 536 pacjentów HIV+. Wyloniono osoby, u których rozpoznano schorzenie nowotworowe (grupa badana). Odnotowano płeć, drogę zakażenia, wiek, liczbę limfocytów CD4, klasyfikację, CDC w momencie rozpoznania zakażenia HIV i w momencie rozpoznania nowotworu. Ustalono rodzaj nowotworu (związany lub niezwiązany z AIDS), sposób leczenia oraz czy nowotwór był rozpoznany przed czy w erze HAART. Grupa porównawcza: 511 pacjentów, u których nie rozpoznano nowotworu.

Wyniki. Chorobę nowotworową rozpoznano u 25 pacjentów - 4 kobiet i 21 mężczyzn. W zestawieniu z grupą porównawczą w grupie badanej zakażenie HIV było rozpoznawane w późniejszym wieku ($p < 0,001$), u pacjentów z niższą liczbą limfocytów CD4 ($p < 0,005$) i w bardziej zaawansowanym stadium klinicznym według CDC, istotnie statystycznie częściej kategorią C według CDC ($p < 0,001$). Przed erą HAART nie odnotowano żadnego zachorowania na nowotwory niezwiązane z AIDS. Nowotwory związane z AIDS występowały równie często przed HAART, jak i w erze HAART.

Podsumowanie. W regionie łódzkim nowotwory związane z AIDS stanowią nadal liczącą się grupę nowotworów. Nowotwory występują częściej u pacjentów, u których infekcja HIV jest rozpoznawana w bardziej zaawansowanym stadium. Od momentu wprowadzenia HAART pojawiły się choroby nowotworowe niespotykane wcześniej u pacjentów HIV+.

Malignancy cases in HIV-positive patients in Łódź region

Introduction. HIV infected individuals (HIV+) often suffer from malignancies, especially those referred to as AIDS-related malignancies: Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin lymphoma, invasive cervical cancer. Introduction of HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) in 1996 had an impact on the morbidity, clinical progress and on the treatment of AIDS-related malignancies. The impact of HAART on non-AIDS related malignancies is not clear.

The aim of this study is to analyse the malignancies observed in HIV+ individuals during the pre-HAART and during the HAART-era.

Material and methods. Retrospective analysis of the medical data of 536 HIV+ individuals. The study group involved patients diagnosed with malignancies. Gender, route of HIV transmission, age, CD4 count, CDC classification at the moment of HIV diagnosis and at the moment of malignancy diagnosis were noted. We also noted the type of malignancy (AIDS-related or non-AIDS related), the time of malignancy diagnosis (pre-HAART or HAART era) and the form of treatment. The control group consisted of 511 HIV+ individuals who were free of malignancies.

Results. Malignancies were diagnosed in 25 patients: 4 women and 21 men. As compared to the control group the patients from the study group had a diagnosis of HIV infection made at a later age ($p < 0.001$), with a lower CD4 count ($p < 0.005$)

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
UM w Łodzi

² Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Władysława
Biegańskiego w Łodzi

³ Klinika Szybkiej Diagnostyki i Terapii Ginekologicznej
UM w Łodzi

⁴ I Oddział Chorób Płuc i Alergii Układu Oddechowego
Szpitala im. Błogosławionego Ojca Rafała Chylińskiego w Łodzi

and at a more advanced clinical stage according to the CDC classification system (statistical significance) – i.e. more often in the C category ($p < 0.001$). In the pre-HAART era we had observed no cases of non-AIDS related malignancies. The incidence of AIDS-related malignancies was similar during the HAART era and in the pre-HAART.

Conclusions. In the Łódź region AIDS-related malignancies are still the leading group of neoplasms in HIV+ individuals. Malignancies are more common in patients in whom HIV infection had been diagnosed at a more advanced stage. Since the introduction of HAART we have begun to observe non AIDS-related malignancies that did not occur earlier.

Słowa kluczowe: HAART, HIV, nowotwory związane z AIDS, nowotwory niezwiązane z AIDS

Key words: HAART, HIV, AIDS-related malignancies, non-AIDS related malignancies

Wstęp

Zakażenie HIV (*human immunodeficiency virus* – ludzki wirus upośledzenia odporności) jest związane ze wzrostem ryzyka rozwoju niektórych nowotworów. Tendencja ta dotyczy zwłaszcza osób z nasilonym niedoborem odporności. Niektóre nowotwory są tak charakterystyczne dla pacjentów z bardzo słabą odpornością, że gdy wystąpią u osoby zakażonej HIV, upoważniają do rozpoznania AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome* – zespół nabytego niedoboru odporności). Do tych charakterystycznych dla AIDS nowotworów należą: mięsak Kaposiego (*KS-Kaposi Sarcoma*), chłoniaki nieziarnicze (ChNZ), czy rak inwazyjny szyjki macicy. Osoby zakażone HIV chorują również częściej na wiele innych nowotworów, np. na raka płuc, raka odbytu, ziarnicę złośliwą, białaczkę, szpiczaka mnogiego. Wprowadzenie w 1996 roku skojarzonego leczenia antyretrowirusowego – HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) zmieniło naturalną historię zakażenia HIV. HAART, hamując namnażanie HIV, doprowadza do częściowej odbudowy funkcji układu odpornościowego, czego konsekwencją jest wydłużenie życia osób zakażonych HIV. HAART wpływa na częstość zachorowań, przebieg kliniczny, a nawet na sposób leczenia nowotworów związanych z AIDS. Obecnie nowotwory związane z AIDS obserwuje się zdecydowanie rzadziej. Nie wiadomo jednak, czy HAART wpływa na częstość występowania zachorowań na te rodzaje nowotworów niezwiązanych z AIDS, które u osób zakażonych HIV, przed erą HAART, obserwowano częściej.

Ponadto należy spodziewać się, że wraz z wydłużeniem czasu przeżycia osób zakażonych HIV powinien nastąpić wzrost zachorowań na nowotwory, których częstość występowania wzrasta z wiekiem i jest wynikiem kumulacji mutacji związanej ze starzeniem się organizmu. Przykładami takich nowotworów są: rak prostaty, rak piersi czy rak jelita grubego.

Biorąc pod uwagę zmieniającą się sytuację epidemiologiczną zachorowań na choroby nowotworowe u osób zakażonych HIV postanowiono przeanalizować wszystkie przypadki rozpoznanych zachorowań na nowotwory u pacjentów leczonych w łódzkiej Poradni Nabytych Niedoborów Odporności na przestrzeni 15 lat. Celem pracy jest analiza zachorowań na wszystkie choroby nowotworowe u pacjentów zakażonych HIV, będących pod opieką Poradni Nabytych Zaburzeń Odporności w Łodzi w latach 1992-2006.

Materiał i metody

Retrospektywnie przeanalizowano dokumentację medyczną 536 pacjentów zakażonych HIV, pozostających pod opieką łódzkiego ośrodka w latach 1992-2006. Z tej grupy wyłoniono 25 pacjentów, u których w trakcie obserwacji wystąpiło zachorowanie na chorobę nowotworową (u jednego z pacjentów stwierdzono wystąpienie dwóch nowotworów). Grupa ta została określona jako grupa badana; poddano ją szczegółowej analizie. Następnie podzielono pacjentów na dwie podgrupy – osoby, u których wystąpiło zachorowanie na nowotwory związane z AIDS i te, u których wystąpiło zachorowanie na nowotwory niezwiązane z AIDS. Odnotowano płeć, ustaloną drogę zakażenia, wiek, liczbę limfocytów CD4, oraz klasyfikację CDC pacjentów w momencie rozpoznania zakażenia HIV oraz w momencie rozpoznania nowotworu. Ustalono, którzy z pacjentów w momencie rozpoznania nowotworu byli leczeni HAART. Grupę porównawczą dla grupy badanej stanowiło 511 pacjentów zakażonych HIV, u których do końca 2006 roku nie wystąpiło zachorowanie na chorobę nowotworową.

Metody statystyczne

Dla cechy mierzalnej (wiek, liczba limfocytów CD4) policzono wartości średnich arytmetycznych, median, odchyłeń standardowych oraz podano wartości minimalne i maksymalne. Porównania wartości przeciętnych cech mierzalnych pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną dokonano przy pomocy testu dla dwóch prób niezależnych, Cochran-Coxa lub testu Manna-Whitney'a. Do porównania wartości przeciętnych cech mierzalnych w różnych okresach czasowych w grupie badanej (liczba limfocytów CD4) zastosowano test Wilcoxon rang różnic dla par. Do oceny częstości występowania poszczególnych kategorii cech niemierzalnych w poszczególnych grupach (porównanie płci oraz dróg zakażenia w grupie badanej z grupą kontrolną, oraz porównanie częstości występowania nowotworów w różnych okresach czasowych) zastosowano testy: niezależności chi-kwadrat, niezależności chi-kwadrat z poprawką Yates'a.

Wyniki

Porównanie grupy badanej z grupą porównawczą

W okresie od 1 stycznia 1992 r. do 31 grudnia 2006 r. stwierdzono zachorowanie na chorobę nowotworową u 25 osób zakażonych HIV (u jednego z pacjentów stwierdzono wystąpienie dwóch rodzajów nowotworów). W grupie tej znalazły się 4 kobiety (16%) i 21 mężczyzn (84%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do płci pomiędzy grupą badaną, a porównawczą (Tab. I).

Porównanie dróg zakażenia wirusem HIV w grupie badanej i grupie porównawczej przedstawiono w Tabeli II.

Tab. I. Charakterystyka grupy badanej i porównawczej w momencie rozpoznania zakażenia HIV

| | Grupa badana | Grupa porównawcza | Różnice istotne statystycznie |
|-----------------|--------------|-------------------|-------------------------------|
| Kobiety% | 16,0 | 26,1 | |
| Mężczyźni% | 84,0 | 73,9 | |
| Wiek lata±SD | 39,46±14,61 | 27,93±8,41 | p<0,001 |
| CD4z/μl±SD | 260,70±8,41 | 450,86±294,24 | p<0,005 |
| Grupa A wg CDC% | 44,0 | 78,7 | p<0,001 |
| Grupa B wg CDC% | 16,0 | 15,5 | |
| Grupa C wg CDC% | 40,0 | 5,8 | p<0,001 |

CD4z – liczba limfocytów CD4 w momencie rozpoznania zakażenia

Tab. II. Porównanie dróg zakażenia w grupie badanej i porównawczej

| Droga zakażenia | Grupa badana | | Grupa porównawcza | | Różnice istotne statystycznie |
|-------------------|--------------|-----------------|-------------------|-------|-------------------------------|
| | n | % | n | % | |
| Narkotyki | 7 | 28 ^A | 367 | 71,8 | p<0,001 |
| Hetero | 7 | 28 | 73 | 14,3 | |
| Homo/bi | 5 | 20 | 53 | 10,4 | |
| Nieznana | 6 | 24 ^B | 16 | 3,1 | p<0,001 |
| Przetoczenie krwi | 0 | 0 | 1 | 0,2 | |
| Hemofilia | 0 | 0 | 1 | 0,2 | |
| Razem | 25 | 100,0 | 511 | 100,0 | |

^A CD4 w momencie rozpoznania zakażenia, a CD4 najniższe: p<0,001

^B CD4 w momencie rozpoznania nowotworu, a CD4 najniższe: p<0,01

W grupie badanej stwierdzono istotnie statystycznie radsze występowanie jako drogi zakażenia HIV stosowanie narkotycznych środków odurzających. Również w tej grupie istotnie statystycznie częściej nie ustalono drogi zakażenia.

W momencie rozpoznania nowotworu średnia wieku pacjentów wynosiła 39,46±14,61 lat (21-75), natomiast średnia liczba limfocytów CD4 260,70±8,41 komórek/μl (7-1265). W grupie badanej średnia wieku w momencie rozpoznania zakażenia była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą badaną (p<0,001). Natomiast średnia liczba limfocytów CD4 (w momencie rozpoznania zakażenia) w grupie porównawczej była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą badaną (p<0,005). W grupie badanej częściej w momencie rozpoznania zakażenia pacjenci byli kwalifikowani do grupy klinicznej C według CDC (p<0,001). Odwrotnie, w grupie badanej rzadziej w chwili rozpoznania zakażenia stwierdzono kategorię kliniczną A według CDC (p<0,001) (Tab. I).

Grupa badana

W Tabeli III przedstawiono charakterystykę grupy badanej z podziałem na 2 okresy czasowe: do 1997 roku (przed włączeniem do leczenia HAART) oraz od 1998 do 2006 roku (okres leczenia HAART). Zwraca uwagę brak istotności statystycznej pomiędzy odnotowaną najniższą średnią liczbą limfocytów CD4 w okresie obserwacji przed wystąpieniem nowotworu, a średnią liczbą limfocytów CD4 w momencie rozpoznania nowotworu.

W pierwszych latach pracy poradni odnotowano jedynie zachorowania na nowotwory związane z AIDS. W 1998 roku po raz pierwszy odnotowano zachorowanie na nowotwór niezwiązany z AIDS, była to ziarnica złośliwa u 30-letniego mężczyzny. Nie stwierdzono

Tab. III. Charakterystyka pacjentów z rozpoznaniem nowotworem

| | Wszyscy pacjenci średnia±SD (min-max) n=26 | Przed HAART średnia±SD (min-max) n=5 | Era HAART średnia±SD (min-max) n=21 |
|---|---|---|--|
| Wiek pacjentów w momencie rozpoznania zakażenia | 39,46±14,62 (21-76) | 39,00±10,05 (22-48) | 38,71±9,43 (22-48) |
| Wiek pacjentów w momencie rozpoznania nowotworu | 42,81±13,40 (21-75) | 42,40±9,04 (28-53) | 41,29±9,07 (28-53) |
| Limfocyty CD4 w momencie rozpoznania zakażenia | 260,70±194,17 ^A (7-722) | 343,33±210,79 (100-470) | 246,12±194,19 ^C (7-722) |
| Limfocyty CD4 w momencie rozpoznania nowotworu | 195,75±276,38 ^B (7-1265) | 33,6±31,86 (10-69) | 237,89±297,05 ^D (7-1265) |
| Najniższe limfocyty CD4 | 122,55±135,16 (4-577) | 24,50±29 (10-68) | 147,09±129,41 (4-577) |

Liczba limfocytów CD4 w μl

Różnice istotne statystycznie w całej grupie pacjentów z rozpoznaniem nowotworem:

^A CD4 w momencie rozpoznania zakażenia, a CD4 najniższe: p<0,001

^B CD4 w momencie rozpoznania nowotworu, a CD4 najniższe: p<0,01

Różnice istotne statystycznie w grupie pacjentów z rozpoznaniem nowotworem w erze HAART

^C CD4 w momencie rozpoznania zakażenia, a CD4 najniższe: p<0,005

^D CD4 w momencie rozpoznania nowotworu, a CD4 najniższe: p<0,05

Tab. IV. Liczba zachorowań na nowotwory u osób leczonych i nieleczonych HAART

| Rok | Liczba osób zarejestrowanych w poradni do liczby leczonych HAART | Wszystkie nowotwory | Nowotwory związane z AIDS u osób leczonych HAART | Nowotwory związane z AIDS u osób nieleczonych HAART | Nowotwory niezwiązane z AIDS u osób leczonych HAART | Nowotwory niezwiązane z AIDS u osób nieleczonych HAART |
|---------|--|---------------------|--|---|---|--|
| 1992 | 28/0 | 0 | - | - | - | - |
| 1993 | 37/0 | 0 | - | - | - | - |
| 1994 | 43/0 | 0 | - | - | - | - |
| 1995 | 55/0 | 1 | - | 1 | - | - |
| 1996 | 94/0 | 2 | - | 2 | - | - |
| 1997 | 132/0 | 2 | - | 2 | - | - |
| 1998 | 168/23 | 2 | - | 1 | - | 1 |
| 1999 | 212/30 | 0 | - | - | - | - |
| 2000 | 254/43 | 0 | - | - | - | - |
| 2001 | 289/48 | 2 | 1 | 1 | - | - |
| 2002 | 331/70 | 3 | 1 | 2 | - | - |
| 2003 | 372/77 | 3 | - | 1 | - | 2 |
| 2004 | 399/100 | 5 | - | 2 | 2 | 1 |
| 2005 | 440/116 | 4 | - | 3 | 1 | - |
| 2006 | 481/117 | 2 | - | 1 | 1 | - |
| Łącznie | | 26 | 2 | 16 | 4 | 4 |

istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania nowotworów związanych z AIDS pomiędzy okresem przed HART a erą HAART (Tab. IV). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zachorowania na choroby nowotworowe pomiędzy grupą osób leczonych HAART, a grupą nieleczonych HAART w latach 1998-2006 (Tab. IV).

W Tabeli V przedstawiono rodzaje nowotworów rozpoznanych w badanej grupie.

Tab. V. Rodzaje nowotworów

| Rodzaj nowotworu | Liczba zachorowań | Przed HAART | Era HAART |
|-----------------------------|-------------------|-------------|-----------|
| Chłoniaki nieziarnicze | 9 | 3 | 6 |
| Mięsak Kaposiego | 6 | 2 | 4 |
| Rak inwazyjny szyjki macicy | 2 | - | 2 |
| Nowotwór płuc | 2 | - | 1 |
| Pierwotny rak wątroby | 1 | - | 1 |
| Rak skóry | 1 | - | 1 |
| Rak pęcherza | 1 | - | 1 |
| Nowotwór przącia | 1 | - | 1 |
| Ostra białaczka szpikowa | 1 | - | 1 |
| Ziarnica złośliwa | 1 | - | 1 |
| Łącznie | 26 | 5 | 21 |

Omówienie

Zachorowania na nowotwory dotyczą częściej osób zakażonych HIV w porównaniu z osobami niezakażonymi tym wirusem. Uważa się, że w trakcie całego życia, 30-40% pacjentów zakażonych HIV zachoruje na nowotwór złośliwy [1]. To częstsze występowanie zachorowań na nowotwory dotyczy zwłaszcza okresu sprzed HAART i wiąże się z głębokimi zaburzeniami funkcji układu odpornościowego. W tym okresie obserwowano przede wszystkim nowotwory związane z AIDS. Niektórzy autorzy podkreślali nawet 7000 razy częstsze występowanie mięsaka Kaposiego [2], czy kilkadziesiąt razy częstsze występowanie chłoniaków nieziarniczych [3] u osób zakażonych HIV, w porównaniu z osobami niezakażonymi tym wirusem.

Od momentu wprowadzenia HAART zmieniła się epidemiologia zachorowań na te nowotwory. O ile wielu autorów podkreśla korzystny wpływ HAART na przebieg mięsaka Kaposiego [1, 4-6], to wpływ HAART na chłoniaki nieziarnicze (ChNZ) nie jest tak jednoznaczny [7]. Według niektórych badań zachorowalność na ten rodzaj nowotworu zmalała [4, 8], według innych nie obserwuje się tendencji spadkowej [6, 9]. W prezentowanej pracy częściej, bo w 18 na 26 odnotowanych zachorowań na nowotwory (69,2%), stanowiły te związane z AIDS. Nowotwory niezwiązane z AIDS stanowiły 30,8% przypadków. Przed erą HAART w badanej przez nas grupie obserwowano zachorowania tylko na nowotwory związane z AIDS; po 1997 roku zaczęto odnotowywać rów-

niez zachorowania na nowotwory niezwiązane z AIDS. Obecnie obie grupy nowotworów obserwuje się równie często. Wiąże się to najprawdopodobniej z jednej strony ze spadkiem liczby zachorowań na nowotwory związane z AIDS, z drugiej strony ze wzrostem zachorowań na nowotwory niezwiązane z AIDS, co podnoszone jest przez wielu autorów [1]. W badanej grupie chorych nie uzyskano istotnych statystycznie różnic dotyczących częstości występowania nowotworów związanych z AIDS w erze HAART, w porównaniu z okresem przed HAART. W erze HAART pojawiły się zachorowania na nowotwory niezwiązane z AIDS, których wcześniej nie obserwowano. Najprawdopodobniej brak różnic istotnych statystycznie związany jest z małą liczebnością badanej grupy. Zaobserwowano, że zachorowania na nowotwory występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów, u których zakażenie HIV rozpoznane było w późniejszym stadium zaawansowania zakażenia (częściej grupa kliniczna C według CDC, niższa liczba limfocytów CD4). Również wiek pacjentów w momencie rozpoznania zakażenia HIV w grupie osób, u których rozwinął się nowotwór, był wyższy. Podobne obserwacje, zwłaszcza w grupie chorych na nowotwory związane z AIDS, prezentowane są przez innych autorów [1, 4, 6].

Z piśmiennictwa i własnych obserwacji wynika, że zmiany typu KS cofają się pod wpływem HAART, a czasami obserwowana jest nawet całkowita remisja [4]. Dzięki HAART obserwuje się zmniejszenie umieralności z powodu tego nowotworu. Powyższe wyniki są zgodne z naszymi obserwacjami. U pacjentów, u których rozpoznano KS przed 1997 rokiem, czas przeżycia od momentu rozpoznania był krótszy niż rok. Po 1997 roku rozpoznano KS u 4 osób, u 3 z nich po rozpoznaniu nowotworu wdrożono HAART. W tej grupie odnotowano dotychczas jeden zgon. W badanej grupie chorych, od momentu wprowadzenia HAART, nie zaobserwowano spadku liczby zachorowań na ChNZ. Warto podkreślić, że w erze HAART, u naszych pacjentów nowotwór ten był rozpoznawany często jednocześnie z rozpoznaniem zakażenia HIV, czyli zakażenie HIV było rozpoznane bardzo późno. Według wielu autorów HAART wydłuża przeżycie pacjentów z rozpoznaniem ChNZ [8], chociaż nie wszyscy autorzy obserwują taką tendencję [7], a inni podkreślają, że rokowanie w tej grupie pacjentów pozostaje złe [10].

W ocenianej grupie chorych osoby, u których rozpoznano ChNZ przed 1997 r. zmarły w tym samym roku, w którym postawiono rozpoznanie tego nowotworu. Po 1997 roku rozpoznano 6 zachorowań na ChNZ. U pięciu chorych w leczeniu równocześnie z wdrożeniem chemioterapii włączono HAART. W grupie leczonych HAART odnotowano do tej pory 4 zgony. Pacjenci, którzy zmarli w momencie rozpoznania nowotworu, mieli niską liczbę limfocytów CD4 (zakres 7-86 kom/ul). W prawie wszystkich przypadkach ChNZ zachorowania dotyczyły mężczyzn (8 na 9 przypadków). Według piśmiennictwa niski poziom CD4 i płeć męska są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w przypadku ChNZ [6, 9].

U pacjentek naszej poradni rozpoznano 3 przypadki raka szyjki macicy. Uważa się [11], że częstość występowania raka szyjki macicy wzrasta wraz z częstością zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV – *human papilloma virus*).

U kobiet z upośledzoną odpornością kontrola procesu namnażania HPV jest gorsza i dlatego może wcześniej dojść do ujawnienia się nowotworu. Stwierdzono, że pod wpływem HAART dochodzi do lepszej kontroli zakażenia HPV, o 40% rzadziej występują nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego w badaniu cytologicznym [4], a ponadto częściej dochodzi do regresji zmian typu CIN [12]. Z drugiej strony wydłużenie życia sprawia, że progresja CIN do raka szyjki macicy stała się istotnym zagadnieniem w erze HAART [13]. Niektóre badania wskazują na to, iż zachorowalność na raka szyjki macicy nie zmniejszyła się w erze HAART [14].

W prezentowanej pracy nowotwór niezwiązany z AIDS po raz pierwszy odnotowano w 1998 roku – była to ziarnica złośliwa. W kolejnych latach rozpoznano raka pęcherza moczowego, ostrą białaczkę szpikową, raka płuc, nowotwór pęcherza, raka wątroby, raka skóry. Ryzyko zachorowania na ziarnicę złośliwą (ZZ) u osób zakażonych HIV jest 12 razy wyższe, w porównaniu do ogółu populacji [4]. Nie ma ścisłego związku między poziomem CD4 a ZZ [4], a w badaniach wykazano nieistotny statystycznie spadek zachorowań na ZZ w erze HAART. Inne badania wskazują na to, iż ryzyko zachorowania na ZZ jest wyższe u osób zakażonych leczonych HAART niż nieleczonych [4].

Czynnikiem etiologicznym raków płaskonabłonkowych zewnętrznych narządów płciowych jest HPV i nowotwory te częściej występują u osób zakażonych HIV. Kontrola zakażenia HPV u osób z obniżoną odpornością jest gorsza, a nowotwór pojawia się we wcześniejszym wieku, w porównaniu z populacją osób niezakażonych. W prezentowanej pracy stwierdzono zachorowanie na raka pęcherza u pacjenta z olbrzymimi kłykciami kończystymi tego narządu.

U osób zakażonych HIV, ze względu na wspólne drogi transmisji, często oprócz współistnienia HIV z HPV odnotowuje się współzakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV – *hepatitis C virus*), czy wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV – *hepatitis B virus*). Jak wiadomo, wirusy te (HBV i HCV) są czynnikami etiologicznymi pierwotnego raka wątroby [4]. U osób niezakażonych HIV transformacja nowotworowa do pierwotnego raka wątroby następuje dopiero po 20-30 latach od zakażenia HCV. U osób zakażonych HIV nowotwór ten może być rozpoznawany wcześniej. Może do tego przyczyniać się sam HIV ze względu na możliwe działanie onkogenne [10], jak i potencjalne hepatotoksyczne działanie HAART, silniej wyrażone u pacjentów z koinfekcją [15].

Przed erą HAART nie odnotowano zachorowania na pierwotnego raka wątroby, co mogło wynikać ze zbyt krótkiego czasu przeżycia pacjentów, niepozwalającego na ujawnienie się tego nowotworu [16]. W 2004 r. rozpoznano ten rodzaj nowotworu u pacjenta leczone-

go HAART, współzakażonego HCV i do tej pory jest to jedyny przypadek zachorowania na ten rodzaj raka w regionie łódzkim. Rak płuc częściej występuje u osób zakażonych HIV w stosunku do osób niezakażonych tym wirusem, będących w tym samym wieku. Nie stwierdzono jednak bezpośredniego związku między upośledzeniem odporności, a występowaniem tego nowotworu [17]. Wyższa zachorowalność na raka płuc może mieć związek z faktem, iż osoby zakażone HIV częściej są nałogowymi palaczami tytoniu [4].

Pod opieką łódzkiej poradni znajdował się jeden pacjent, u którego rozpoznano raka pęcherza moczowego. Wyżej wymieniony nowotwór rzadko występuje w przebiegu HIV/AIDS, a zależność między jego wystąpieniem a zakażeniem HIV nie jest jasna. Istnieje 13 doniesień o rozpoznaniu raka pęcherza moczowego i dotychczas opisano dwa przypadki raka pęcherza moczowego u osób leczonych HAART [18].

Terapia HAART hamując replikację HIV, częściowo odbudowuje system immunologiczny, zmniejsza umieralność wśród zakażonych, wydłuża życie [4]. Umożliwia to jednak kumulację mutacji związanych ze starzeniem się organizmu. Dłuższa ekspozycja na potencjalnie szkodliwe czynniki egzogenne prowadzi do ujawnienia się u osób zakażonych HIV nowotworów, które przed erą HAART nie miały szansy się rozwinąć.

Obserwowany wzrost liczby nowotworów niezwiązanych z AIDS najprawdopodobniej będzie się więc nasilać, dlatego problem ten zasługuje na kontynuację prezentowanego badania. Ponadto spodziewany jest wzrost zachorowań na pierwotnego raka wątroby oraz pojawienie się zachorowań na raka prostaty, raka piersi czy raka jelita grubego.

Wnioski

1. W regionie łódzkim nowotwory związane z AIDS pozostają nadal liczącą się grupą nowotworów u osób zakażonych HIV.
2. W erze HAART zaobserwowano pierwsze zachorowania na nowotwory niezwiązane z AIDS i obecnie te rodzaje nowotworów występują równie często, jak nowotwory związane z AIDS.

Dr med. Elżbieta Jabłowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM
ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź
e-mail: lodzemej@tlen.pl

Piśmiennictwo

1. Spina M, Vaccher E, Carbone A. Neoplastic complications of HIV infection. *Ann Oncol* 1999; 10: 1271-86.
2. Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of AIDS-related neoplasms. *Haematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 997-1010.
3. Beral V, Peterman T, Berkelman R i wsp. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991; 337: 805-809.
4. Engels EA, Goedert JJ. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and cancer: past, present, and future. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 407-9.
5. Cattelan AM, Calabro ML, Gasperini P i wsp. Acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma regression after highly active antiretroviral therapy: biologic correlates of clinical outcome. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (28): 44-9.
6. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 2005; 10: 412-26.
7. Clayton A, Mughal T. The changing face of HIV-associated lymphoma: what can we learn about optimal therapy in the post highly active antiretroviral therapy era? *Hematol Oncol* 2004; 22: 111-20.
8. Palmieri C, Treibel T, Large O i wsp. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the first decade of highly active antiretroviral therapy. *QJM* 2006; 99: 811-26.
9. Jacomet C, Lesens O, Villemagne B i wsp. Non Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas and HIV: frequency, outcome and immune response under HAART. *Med Mal Infect* 2006; 36: 157-62.
10. Bonnet F, Lewden C, May T i wsp. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2004; 101: 317-24.
11. Hampl M, Wentzensen N, Vinokurova S i wsp. Comprehensive analysis of 130 multicentric intraepithelial female lower genital tract lesions by HPV typing and p16 expression profile. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 235-45.
12. Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS i wsp. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* 2001; 15: 2157-64.
13. Branca M, Costa S, Mariani L i wsp. Assessment of risk factors and human papillomavirus (HPV) related pathogenetic mechanisms of CIN in HIV-positive and HIV-negative women. Study design and baseline data of the HPV-Pathogen ISS study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 689-98.
14. Launay O, Guillemin L. Epidemiology of HIV-associated malignancies. *Bull Cancer* 2003; 90: 38792.
15. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE i wsp. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80.
16. Smukler AJ, Ratner L. Hepatitis viruses and hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 14: 538-42.
17. Cadranel J, Garfield D, Lavole A i wsp. Lung cancer in HIV infected patients: facts, questions and challenges. *Thorax* 2006; 61: 1000-8.
18. Manfredi R, Sabbatani S, Calza L i wsp. Bladder carcinoma and HIV infection during the highly active antiretroviral therapy era: a rare, but intriguing association. Two case reports and literature review. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 566-70.

Otrzymano: 10 kwietnia 2007 r.
Przyjęto do druku: 29 września 2007 r.