

Boldpioner Tserenpuntsag¹, Agnieszka Kołacińska², Elżbieta Jabłonowska¹

NOWOTWORY ZWIĄZANE Z AIDS W ERZE SKOJARZONEGO LECZENIA ANTYRETROWIRUSOWEGO (HAART)

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Łodzi

¹Kierownik Kliniki: Jan Kuydowicz

Oddział Chirurgii Onkologicznej WSS im. M. Kopernika

²Kierownik Oddziału: Zbigniew Morawiec

Wprowadzenie w 1996 roku skojarzonego leczenia antyretrowirusowego - HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) zmieniając naturalną historię zakażenia HIV spowodowało spadek zachorowalności i umieralności z powodu zespołu nabytego upośledzenia odporności - AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome). HAART wpłynęło nie tylko na częstość zachorowań i przebieg kliniczny, ale nawet na sposób leczenia nowotworów związanych z AIDS.

Słowa kluczowe: HIV, nowotwory, HAART

Key words: HIV, cancers, HAART

Wraz z nasilaniem niedoboru odporności u osób zakażonych HIV obserwuje się częstsze występowanie nowotworów. Niektóre nowotwory są tak charakterystyczne dla osób z bardzo obniżoną odpornością, że gdy są rozpoznane u osoby zakażonej HIV oznacza to jednoczesne rozpoznanie AIDS. Do tych charakterystycznych dla AIDS nowotworów należą m. in. mięsak Kaposiego, chłoniaki nieziarnicze (*non-Hodgkin's lymphoma*), rak inwazyjny szyjki macicy. Oprócz tych typowych dla AIDS procesów rozrostowych u osób zakażonych HIV występuje częściej wiele innych nowotworów np. na rak odbytu, rak płuc, ziarnica złośliwa, białaczka, szpiczak mnogi (1). Są również nowotwory, które nie występują częściej u osób zakażonych HIV np. rak stercza, piersi, jelita grubego (1, 2).

Zastosowanie u osób zakażonych HIV skojarzonego leczenia antyretrowirusowego (HAART) wpłynęło na częstość zachorowań, przebieg kliniczny, a nawet na sposób leczenia nowotworów związanych z AIDS. W pracy omówiono to właśnie zagadnienie.

MIĘSAK KAPOSIGO

Przed włączeniem HAART do leczenia osób zakażonych HIV występowanie zachorowań na mięsaka Kaposiego było niezwykle częste, zwłaszcza u osób o orientacji homoseksu-

alnej. Obecnie w państwach zapewniających pełny dostęp do HAART epidemiologia tego nowotworu zmieniła się diametralnie. HAART nie tylko zmniejszył liczbę osób chorujących na mięsaka Kaposiego, ale również wpłynął na obraz kliniczny tego nowotworu. Obecnie nierzadko podczas skojarzonego leczenia antyretrowirusowego obserwuje się nawet samostanną remisję zmian. Dlatego wystąpienie tego nowotworu u pacjenta zakażonego HIV jest bezwzględny wskazaniem do włączenia HAART.

Wykryto, że czynnikiem etiologicznym mięsaka Kaposiego są wirusy z grupy γ -herpeswirusów tzw. wirusy związane z mięsakiem Kaposiego (*KSHV Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*) (3). Są to ludzkie wirusy opryszczki typu 8-human herpesvirus 8 (HHV-8). HAART poprawiając funkcję układu odpornościowego doprowadza do lepszej kontroli zakażenia HHV-8. Stwierdzono, że w trakcie stosowania HAART, gdy dochodzi do poprawy klinicznej i zmniejszenia zmian na skórze wywołanych tym nowotworem, obserwuje się jednocześnie zmniejszenie wirēmii HHV-8 (4). Nie jest to jednak jedyny czynnik, odpowiadający za poprawę kliniczną, a nawet cofanie się zmian wywołanych przez ten nowotwór. Pewne znaczenie może mieć zmniejszenie wirēmii HIV w trakcie HAART. Efektem obniżenia wirēmii HIV jest zmniejszenie poziomu proteiny Tat (*transactivating protein*) wydzielanej przez komórki zakażone HIV. Jest wysoce prawdopodobne, że proteina Tat ma właściwości naczyniotwórcze (angiogenetyczne), dlatego też spadek jej poziomu prawdopodobnie hamuje nowotworzenie naczyń (5). Ponadto proteina Tat może chronić komórki mięsaka Kaposiego przed procesami związanymi z apoptozą (6). Ponadto należy wspomnieć, że same leki antyretrowirusowe, zwłaszcza z grupy inhibitorów proteazy, mogą hamować angiogenezę. Dzieje się to poprzez hamowanie wydzielania niektórych cytokin, takich jak zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (*basic fibroblast growth factor* -bFGF) oraz naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor* - VEGF) (7).

Niestety HAART w wielu regionach świata nadal jest niedostępny. W tych regionach obserwuje się często niekorzystny przebieg kliniczny mięsaka Kaposiego, doprowadzający nawet w ciągu kilku miesięcy do zgonu.

Leczenie. Kluczowe dla prowadzenia skutecznej terapii tego nowotworu jest zastosowanie HAART. Ponadto, w zależności od zaawansowania zmian, możliwe jest leczenie miejscowe oraz radio- lub chemioterapia. W chemioterapii ogólnoustrojowej stosuje się przede wszystkim antracykliny (8). Paklitaksel jest lekiem, który może mieć zastosowanie, gdy nieskuteczne są antracykliny (9). W niektórych przypadkach skuteczny jest interferonu- α (10). Leki przeciwwirusowe hamujące KSV, a także leki hamujące angiogenezę są w trakcie badań klinicznych (11).

CHŁONIAKI NIEZIARNICZE

HAART nie wpłynął tak zdecydowanie na zmniejszenie częstości zachorowań na chłoniaki niezziarnicze, jak obserwuje się to w przypadku mięsaka Kaposiego. Wydaje się jednak, że leczenie to ma korzystny wpływ na częstość występowania tego nowotworu. *Mocroft* i wsp. (12) stwierdziła, iż w erze HAART o 73% spadła liczba zachorowań na AIDS, jednak częstość zachorowań na chłoniaki niezziarnicze obniżyła się zaledwie o około 40%.

Trzeba pamiętać, że chłoniaki niezziarnicze związane z AIDS to niejednorodna grupa nowotworów, wywodząca się aż w 95 % przypadków z limfocytów B. Najczęściej, bo u 90%

chorych na AIDS spotyka się chłoniaka rozlanego olbrzymiokomórkowego - DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) i chłoniaka Burkitta. Pierwotny chłoniak wysiękowy-PEL (*primary effusion lymphoma*) występuje u około 5% pacjentów. Dwa pierwsze wymienione występują również u osób immunokompetentnych, natomiast PEL jest nowym typem chłoniaka ujawnionym podczas epidemii HIV (13), zawsze związany z zakażeniem HHV-8, a często z EBV (14). DLBCL u osób zakażonych HIV związany jest z zakażeniem EBV i zwykle przyjmuje typ immunoblastyczny. U osób zakażonych HIV 3600 razy częściej zajęty jest OUN w porównaniu z osobami niezakażonymi HIV (15).

Bardziej szczegółowa analiza wskazuje na niejednakowy wpływ HAART na częstość występowania różnego rodzaju chłoniaków (16). Jedna z grup badawczych (16) stwierdziła spadek liczby zachorowań na chłoniaki niezziarnicze o 42%. W szczegółowej analizie okazało się, że o 58% spadła zachorowalność na chłoniaki OUN, o 43% na chłoniaki immunoblastyczne, ale niemal zupełnie nie zmniejszyła się zachorowalność na chłoniaka Burkitta.

Dzięki HAART rokowanie u pacjentów z chłoniakami niezziarniczymi poprawiło się, chociaż nadal nie jest dobre. Włączenie HAART umożliwiło zastosowanie bardziej agresywnych schematów terapeutycznych, spadła ilość infekcji oportunistycznych, poprawiła się tolerancja chemioterapii. Spowodowało to poprawę długości przeżycia pacjentów, częściej też uzyskiwano trwałą remisję jako efekt immunosupresji po chemioterapii.

Leczenie. Obecnie stosuje się standardowe dawki chemioterapeutyków razem z HAART. Głównym schematem jest CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, enkorton). Dyskutuje się zastosowanie Rituximabu w niektórych rodzajach chłoniaków wraz z podstawowymi schematami leczenia, jednak osiągnane wyniki leczenia nie są jeszcze jednoznaczne (17). W niektórych ośrodkach próbuje się podawać stałe wlewy dożylnie z chemioterapeutyków (18), a przy braku skuteczności leczenia podstawowego - wysokie dawki chemioterapeutyków wraz z przeszczepem autologicznych komórek macierzystych szpiku (19).

RAK SZYJKI MACICY

Obecnie wiadomo, że podstawowym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy jest przewlekłe zakażenie onkogennym typem wirusa brodawczaka ludzkiego (20). Do tych szczepów należy przede wszystkim HPV16 i HPV 18; mniejsze znaczenie mają szczepy 31, 33, 45, 52 i 58. Nie każde zakażenie onkogennym szczepem HPV doprowadza do rozwoju tego nowotworu, jednak osoba zakażona HIV, zwłaszcza z niską liczbą limfocytów CD4, gorzej kontroluje proces namnażania się tego wirusa, przez co częściej może ujawniać się u niej ten nowotwór. Zauważono, że u osoby zakażonej HIV rzadziej dochodzi do samoistnej regresji zmian o typie dysplazji małego stopnia. Kobiety zakażone HPV ze zmianami o typie dysplazji dużego stopnia mają wyższą wiremę HPV, co może pociągać za sobą szybszą progresję choroby w kierunku raka inwazyjnego (21).

Teoretycznie spodziewano się, że kiedy dojdzie do poprawy funkcji układu odpornościowego pod wpływem HAART, sytuacja się poprawi. Dane z literatury na ten temat nie są jednoznaczne. Jedni badacze donoszą o korzystnym oddziaływaniu HAART (22,23), inne doniesienia naukowe tego nie potwierdzają (24,25). Wydaje się jednak, że pod wpływem HAART dochodzi do lepszej kontroli HPV, co może hamować proces onkogenezy. *Ahdieh-Grant* i wsp. (26) stwierdzili, że w badaniu cytologicznym u kobiet zakażonych szczepami

onkogennymi HPV leczonych HAART, o 40% rzadziej wykrywa się nieprawidłowe **komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego**.

Minkoff H i wsp. (38) stwierdzili natomiast, że u kobiet zakażonych HIV i onkogennym typem HPV otrzymujących HAART, o 40% częściej dochodzi do regresji zmian opisanych jako atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieznanym znaczeniu diagnostycznym (*atypical squamous cells of undetermined significance* - ASCUS).

Należy jednak podkreślić, że kobiety zakażone HIV dzięki HAART żyją dłużej i dlatego też przez dłuższy czas są narażone na działanie szczepów onkogennych HPV. HAART odbudowuje funkcje układu odpornościowego, jednak niecałkowicie. Kontrola zakażenia HPV, zwłaszcza u kobiet z liczbą limfocytów CD4<500 komórek/ μ l jest gorsza i dlatego profilaktyka raka szyjki macicy u kobiet zakażonych HIV w erze HAART jest bardzo ważna. Warto wspomnieć, że w Polsce zarejestrowano ostatnio czteroważną szczepionkę o nazwie Silgard przeciwko typom 6,11,16,18 HPV, która, w przyszłości zmniejszy prawdopodobnie w istotny sposób zachorowania na raka szyjki macicy, zarówno u kobiet zakażonych, jak i niezakażonych HIV.

Leczenie. Leczenie raka szyjki macicy u kobiet zakażonych HIV nie odbiega od sposobów leczenia kobiet niezakażonych tym wirusem. W stopniu I i wczesnym stopniu II stosuje się leczenie operacyjne, histerektomię, w uzasadnionych przypadkach z następową radioterapią. W bardziej zaawansowanej chorobie konieczne jest leczenie energią promienistą, zarówno z pól zewnętrznych jak i wewnętrznych (brachyterapia). Jeśli nowotwór rozprzestrzenił się poza obszar miednicy, stosuje się chemio- i radioterapię. Trzeba pamiętać jednak, że rak szyjki macicy należy do nowotworów o bardzo małej wrażliwości na leczenie cytostatykami.

B Tserenpuntsag, A Kołacińska i E Jabłonowska

AIDS ASSOCIATED CANCERS IN THE ERA OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY (HAART)

SUMMARY

HIV infected subjects are at increased risk of developing cancer and the risk seems to be directly associated with the level of immunodeficiency. Kaposi's sarcoma, Non-Hodgkin's lymphoma (ARL) and invasive cervical cancer are the most common AIDS-defining malignancies. HAART widely used since 1996 changed the natural process of HIV infection by aggressively suppressing viral replication and progress of HIV disease. It significantly reduced the incidence of AIDS associated events and deaths and even changed treatment regimens of AIDS associated cancers. With the immune restoration afforded by HAART, patients better responded to cancer treatment. There are data demonstrating that HAART regimens alone lead to remission of Kaposi's sarcoma. HAART allows the use of standard-dose chemotherapies for NON-Hodgkin lymphoma in HIV infected patients and same treatment regimen for invasive cervical cancer in infected patients as non-infected patients.

PIŚMIENNICTWO

1. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001;285:1736–45C.

2. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:425–32.
3. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865–9.
4. Dupin N, Rubin De Cervens V, Gorin I, et al. The influence of highly active antiretroviral therapy on AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 1999;140(5):875–81.
5. Ensoli, B., Barillari, G., Salahuddin, S. Z. Tat protein of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature* 1990;345, 84–6.
6. Deregibus M C, Cantaluppi, V, Doublie S, et al. HIV-1-Tat protein activates phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-dependent survival pathways in Kaposi's sarcoma cells. *J Biol Chem* 2002; 277, 25195–202
7. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nature Medicine* 2002;8, 225–32.
8. Levine AM, Tulpule A. Clinical aspects and management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37:1288–95.
9. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1876–83.
10. Tirelli U, Bernardi D, Spina M, et al. AIDS-related tumors: integrating antiviral and anticancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41:299–315.
11. Dezube BJ, Pantanowitz L, Aboulafia DM. Management of AIDS-related Kaposi sarcoma: advances in target discovery and treatment. *AIDS Read* 2004;14:236–8, 243–4, 251–3.
12. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994–98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291–6.
13. Knowles DM, Inghirami G, Ubriaco A, et al. Molecular genetic analysis of three AIDS-associated neoplasms of uncertain lineage demonstrates their B-cell derivation and the possible pathogenetic role of the Epstein-Barr virus. *Blood* 1989;73:792–9.
14. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995;332:1186–91.
15. Cote TR, Manns A, Hardy CR, et al. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:675–9.
16. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1823–30.
17. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide associated in HIV non-Hodgkin's lymphoma: pooled from results from 3 phase 2 trials. *Blood* 2005;105:1891–7
18. Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol* 2004;22:1491–500.
19. Re A, Cattaneo C, Michieli M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell (PBSC) transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4423–7.
20. Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002; 89(2):183–90
21. Lefevre J, Hankins C, Money D, et al. Canadian Women's HIV Study Group. Human papillomavirus type 16 viral load is higher in human immunodeficiency virus-seropositive women with high-grade squamous intraepithelial lesions than in those with normal cytology smears. *J Clin Microbiol.* 2004 May;42(5):2212–5

22. Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD, et al. Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. *AIDS* 2002;16(13):1799-802.
23. Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* 2001;15(16):2157-64
24. Orlando G, Fasolo MM, Schiavini M, et al. Role of highly active antiretroviral therapy in human papillomavirus-induced genital dysplasia in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1999;13:424-5.
25. Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, et al. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis* 2003;188:128-36.
26. Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1070-6.

Otrzymano: 27.12.2006 r.

Adresy autorów:

Boldpioner Tserenpuntsag, Ełżbieta Jabłonowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Łodzi Pawilon E
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Dr Wł. Biegańskiego
91-347 ŁÓDŹ, ul. Kniaziewicza 1/5