

Elżbieta Jabłonowska, Ewa Małolepsza, Marta Strycharz, Kamila Wójcik

ZACHOROWANIA NA NOWOTWORY PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV Z REGIONU ŁÓDZKIEGO W LATACH 1992-2010

MALIGNANCY CASES IN HIV-POSITIVE PATIENTS IN LODZ REGION IN YEARS 1992-2010

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Łodzi
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Władysława Biegańskiego w Łodzi

STRESZCZENIE

Zakażenie HIV (*human immunodeficiency virus*-ludzki wirus upośledzenia odporności) jest związane ze wzrostem ryzyka rozwoju niektórych nowotworów. Dotyczy to zwłaszcza nowotworów związanych z AIDS (ADCs -AIDS defining cancers), czyli mięsaka Kaposiego, chłoniaków nieziarniczych czy raka inwazyjnego szyjki macicy. W erze leczenia antyretrowirusowego (cART- *combination antiretroviral therapy*) zaobserwowano natomiast wzrost częstości występowania nowotworów niedefiniujących AIDS (NADCs- non-AIDS-defining cancers). Celem pracy była ocena występowania zachorowań i zgonów na nowotwory u pacjentów zakażonych HIV.

Materiał i metody: Przeanalizowano strukturę wieku, płci i liczbę limfocytów CD4 w momencie rozpoznania nowotworu.

Wyniki: W latach 1992-2010 stwierdzono chorobę nowotworową u 30 osób zakażonych HIV (u jednego z pacjentów stwierdzono jednocześnie wystąpienie dwóch rodzajów nowotworów). W prezentowanej grupie ADCs stanowiły 68% (21 nowotworów), zaś NADCs dotyczyły 32% (10 nowotworów). W momencie rozpoznania choroby nowotworowej średnia wieku pacjentów z ADCs i NADCs wynosiła odpowiednio 41,9 roku i 46,6 roku. Średnia liczba limfocytów CD4 pacjentów z ADCs i NADCs wynosiły odpowiednio 177,5 i 201,0 komórek/ μ L. Najczęstszym ADCs były chłoniaki nieziarnicze, a NADCs był rak płuca. W prezentowanej analizie u 10 chorych (33%) z rozpoznaniem nowotworem nastąpiło całkowite wyleczenie.

Podsumowanie: ADCs są wciąż liczącą się grupą nowotworów. Aktualnie w erze cART istotnym problemem są również NADCs. Umieralność z powodu chorób nowotworowych wśród zakażonych HIV jest wysoka.

Słowa kluczowe: leczenie antyretrowirusowe, nowotwory związane z AIDS, nowotwory niezwiązane z AIDS

ABSTRACT

Cancers are increasingly recognized as a complication of HIV infection. The traditional AIDS defining cancers (ADCs), including Kaposi sarcoma, cervical cancer, and non-Hodgkin's lymphoma, are common in HIV-positive individuals. However, in the period of antiretroviral therapy the incidence of non-AIDS-defining cancers (NADCs) has increased significantly.

The aim of this study was to review the incidence and outcomes of cancers in HIV-infected patients.

Material and methods: Age, sex and CD 4 cells count at the moment of cancer diagnose were assessed.

Results: From 1992 to 2010 year cancers were diagnosed in 30 patients (one patient has two malignancies *simultaneously*). In study group ADCs were seen in 21 patients (68%) while NADCs were observed in 10 patients (32%). Mean age at the time of diagnose of ADCs and NADCs was 41.9 and 46.6 years, respectively. Mean CD4 cells count at the time of cancer diagnose of ADCs and NADCs was 177.5 and 201.0 cells/ μ L, respectively. The most common ADCs was non-Hodgkin's lymphoma and NADCs was lung cancer.

In presented study only in 10 patients (33%) full remission of malignancy was reported.

Summary: ADCs are common group of cancers. Nowadays, in period of antiretroviral therapy NADCs are increasingly problem. The cancer-related mortality in HIV-positive patients is still significant.

Key words: combination antiretroviral therapy, AIDS-defining cancers, non-AIDS defining cancers

WSTĘP

Zakażenie HIV (*human immunodeficiency virus*-ludzki wirus nabytego niedoboru odporności) jest związane ze wzrostem ryzyka rozwoju niektórych nowotworów. Dotyczy to zwłaszcza nowotworów definiujących AIDS (ADCs- *AIDS defining cancers*), czyli mięsaka Kaposiego, chłoniaków nieziarniczych czy raka inwazyjnego szyjki macicy. Włączenie skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART) wpłynęło na zmniejszenie liczby zachorowań i poprawę rokowania u chorych, u których rozpoznano ADCs. Jednakże w erze leczenia antyretrowirusowego zaobserwowano wzrost częstości występowania nowotworów nie definiujących AIDS (*non-AIDS defining cancers*-NADCs). Przed wprowadzeniem leczenia antyretrowirusowego (cART- *combination antiretroviral therapy*), NADCs były przyczyną mniej niż 1% zgonów wśród zakażonych HIV, obecnie odpowiadają za 13% zgonów w tej grupie chorych (1,2). Do najczęściej występujących NADCs należą: nowotwory tchawicy i płuc (20%), rak odbytu (7%), ziarnica złośliwa (7%), raki przewodu pokarmowego (w tym najczęściej rak żołądka i pierwotny rak wątroby) -13%, nowotwory głowy i szyi, czerniak, szpiczak mnogi, białaczki (podtyp M4 i M5), rak nerki, u mężczyzn nowotwory układu moczowo-płciowego, a u dzieci mięsaki (*leiomyosarcoma*) (1,3,4). W porównaniu z pacjentami niezakażonymi, NADCs występują w młodszej grupie wieku i mają bardziej agresywny przebieg (1,2,5). Jednak włączenie skutecznego cART zmniejsza ryzyko rozwoju niektórych NADCs, tj. raka pierwotnego wątroby i raka odbytu, choć wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia raka płuca (6).

Celem pracy była ocena częstości występowania zachorowań na choroby nowotworowe u pacjentów zakażonych HIV+ przed erą oraz w erze leczenia antyretrowirusowego.

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywnie przeanalizowano w kierunku wystąpienia chorób nowotworowych dokumentację medyczną 765 pacjentów zakażonych HIV, pozostających pod opieką Poradni Nabytych Zaburzeń Odporności w Łodzi w latach 1992-2010. Analizowano strukturę wieku, płci oraz liczbę limfocytów CD4 w momencie rozpoznania nowotworu.

Dla cech mierzalnych policzono średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe podając wartości minimalne i maksymalne. Wartości średnie cech mierzalnych porównano za pomocą testu Manna-Whitney'a.

WYNIKI

W okresie od 1 stycznia 1992 r. do 10 października 2010 r. stwierdzono chorobę nowotworową u 30 osób zakażonych HIV, w tym u jednego pacjenta stwierdzono jednoczesne wystąpienie dwóch rodzajów nowotworów. W grupie tej było 5 kobiet (16,7%) i 25 mężczyzn (83,3%). Największą grupą byli narkomani i stanowili 37% badanych. Zakażenie drogą kontaktów heteroseksualną i homoseksualną stwierdzono odpowiednio u 23% i 27% pacjentów. W 4 przypadkach (13%) droga zakażenia HIV była nieznana.

W momencie rozpoznania nowotworu średni wiek pacjentów ze zdiagnozowanym ADCs i NADCs wyniósł odpowiednio 41,9±11,8 (21-65) i 46,6±14,87 (28-75) lat. Natomiast średnie liczby limfocytów CD4 u pacjentów z rozpoznaniem ADCs i NADCs wyniosły odpowiednio 177,5±294,3 (7-1265) i 201,0±138,85 (7-428) kom/μL. Najniższa wartość CD4 w grupie chorych z ADCs i NADCs wynosiła odpowiednio 125,7±133,2 (4-577) i 145,4±115,8 (7-398) kom/μL.

Leczenie antyretrowirusowe w rejonie łódzkim rozpoczęto w 1996 r. W pierwszych latach pracy Poradni

Tabela I. Liczba zachorowań i zgonów pacjentów HIV(+) z powodu choroby nowotworowej w regionie łódzkim w latach 1992-2010. Rodzaj nowotworu z podziałem chorych w okresie przed cART i w okresie stosowania cART.

Table I. The number of incidence and outcomes of cancers in HIV-infected patients in Lodz region in 1992-2010. Type of cancers with deviation between patients before and during period of cART

| Rodzaj nowotworu | Liczba zachorowań | Przed cART | Era cART | Liczba zgonów z powodu nowotworu |
|-----------------------------|-------------------|------------|----------|----------------------------------|
| Chłoniaki nieziarnicze | 11 | 3 | 8 | 8 |
| Mięsak Kaposiego | 7 | 2 | 5 | 4 |
| Rak inwazyjny szyjki macicy | 3 | - | 3 | - |
| Nowotwór płuc | 3 | - | 3 | 3 |
| Pierwotny rak wątroby | 1 | - | 1 | 1 |
| Rak skóry | 2 | - | 2 | 1 |
| Rak pęcherza moczowego | 1 | - | 1 | - |
| Nowotwór prącia | 1 | - | 1 | - |
| Ostra białaczka szpiczkowa | 1 | - | 1 | - |
| Ziarnica złośliwa | 1 | - | 1 | 1 |
| łącznie | 31 | 5 | 26 | 18 |

odnotowano jedynie zachorowania na nowotwory związane z AIDS. W 1998 roku po raz pierwszy opisano nowotwór niezwiązany z AIDS i była to ziarnica złośliwa u 30-letniego mężczyzny. W prezentowanej 18-letniej obserwacji nowotwory związane z AIDS stanowiły 68% (21 nowotworów), zaś nowotwory niezwiązane z AIDS dotyczyły 32% (10 nowotworów) (tabela I i II).

Tabela II. Liczba zachorowań na nowotwory w regionie łódzkim w poszczególnych latach między 1992-2010
Table II. The number of cancer cases in HIV-infected patients in Lodz region in particular years between 1992-2010

| Rok | Ogółem liczba zarejestrowanych pacjentów w Poradni | Wszystkie nowotwory | ADCs | NADCS |
|---------|--|---------------------|------|-------|
| 1992 | 28 | 0 | 0 | 0 |
| 1993 | 37 | 0 | 0 | 0 |
| 1994 | 43 | 0 | 0 | 0 |
| 1995 | 55 | 1 | 1 | 0 |
| 1996 | 94 | 2 | 2 | 0 |
| 1997 | 132 | 2 | 2 | 0 |
| 1998 | 168 | 2 | 1 | 1 |
| 1999 | 212 | 0 | 0 | 0 |
| 2000 | 254 | 0 | 0 | 0 |
| 2001 | 289 | 1 | 2 | 0 |
| 2002 | 331 | 3 | 3 | 0 |
| 2003 | 372 | 3 | 1 | 2 |
| 2004 | 399 | 5 | 2 | 3 |
| 2005 | 440 | 4 | 3 | 1 |
| 2006 | 481 | 2 | 1 | 1 |
| 2007 | 584 | 0 | 0 | 0 |
| 2008 | 637 | 1 | 1 | 0 |
| 2009 | 708 | 2 | 1 | 1 |
| 2010 | 765 | 2 | 1 | 1 |
| Łącznie | | 31 | 21 | 10 |

Chłoniaki niezmiernicze (ChNZ) były najczęstszym nowotworem wśród pacjentów zakażonych HIV. Pierwszy przypadek wykryto w 1995r. i był to chłoniak Burkitta. Prawie wszystkie ChNZ wystąpiły u mężczyzn (10 na 11 przypadków). Pacjenci, u których rozpoznano ChNZ, przed 1997r. zmarli w tym samym roku, w którym postawiono rozpoznanie tego nowotworu. Po 1997 roku rozpoznano 8 zachorowań na ChNZ. U ośmiu chorych w leczeniu równocześnie z wdrożeniem chemioterapii włączono cART. W grupie leczonych cART odnotowano do tej pory 5 zgonów. Pacjenci, którzy w momencie rozpoznania nowotworu mieli niską liczbę limfocytów CD4 (zakres 7-86 kom/ μ L) zmarli.

U jednego chorego z postacią skórną ChNZ uzyskano pełne wyleczenie, zaś u innego pacjenta z rozlanym

chłoniakiem złośliwym B-komórkowym zakończono chemioterapię uzyskując aktualnie 2-letnią remisję.

Mięsaka Kaposiego wykryto u 7 osób, u których średnia liczba limfocytów CD4 wyniosła 250 kom/ μ L. U 3 chorych z postacią skórną włączono cART uzyskując całkowite wyleczenia. Natomiast 4 chorych z narządową postacią mięsaka Kaposiego zmarło wkrótce po rozpoznaniu.

Raka szyjki macicy rozpoznano u 3 kobiet zakażonych HIV. U wszystkich tych kobiet włączono cART. W wyniku przeprowadzonego leczenia onkologicznego u wszystkich tych kobiet uzyskano całkowite wyleczenie.

Rak płuca był najczęstszym NADCs; wystąpił u 2 nałogowych palaczy oraz jednego chorego, który rzucił palenie 2 lata wcześniej. Wszyscy pacjenci byli leczeni cART (średnia liczba limfocytów CD4 w tej grupie wynosiła 212 kom/ μ L). U dwóch chorych rozpoznano gruczolakoraka, a u jednego raka anaplastycznego płuc. Mimo standardowego leczenia pacjenci ci zmarli w ciągu roku od rozpoznania.

Ostrą białaczkę limfatyczną stwierdzono u jednego chorego. W wyniku zastosowanej chemioterapii uzyskano pełne wyleczenie.

Ziarnica złośliwa u 30-letniego mężczyzny z liczbą CD4 82 kom/ μ L była pierwszym nowotworem z grupy NADCs.

Raka podstawnocomórkowego zlokalizowanego w obrębie skóry twarzy rozpoznano u dwóch pacjentów. Ze względu na lokalizację nowotworu w okolicy nosa pacjentów tych nie zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Pomimo radioterapii jeden pacjent zmarł, a druga pacjentka żyje, ale odmówiła leczenia onkologicznego.

Raka pęcherza moczowego zdiagnozowano u jednego chorego, u którego rozpoznano jednocześnie mięsaka Kaposiego. Raka prącia stwierdzono u jednego pacjenta z olbrzymimi kłykciami kończystymi tego narządu oraz z niską liczbą limfocytów CD4 7 kom/ μ L. Pacjent ten niesystematycznie przyjmował leki antyretrowirusowe i zmarł z powodu infekcji oportunistycznych kilka lat później.

Raka wątrobowokomórkowego rozpoznano u jednego pacjenta z koinfekcją HCV oraz z serologicznymi markerami kontaktu z HBV (HbsAg ujemny, a-HBcIgG dodatni). Zakażenie HCV stwierdzono u tego chorego 2 lata przed wystąpieniem nowotworu. W biopsji wątroby opisano wówczas zaawansowane włóknienie wątroby (F3). W trakcie 2-letniej obserwacji mimo leczenia cART i stabilizacji immunologicznej (liczba CD4 wynosiła 428 kom/ μ L) w chwili rozpoznania nowotworu wystąpiły objawy zdekompensowanej marskości wątroby.

Jak wynika z przedstawionych danych, w ciągu 18-letniej obserwacji pacjentów zakażonych HIV

z chorobą nowotworową zmarło 18 pacjentów z powodu nowotworu, u 2 pacjentów nastąpił zgon z innej przyczyny, natomiast u 10 chorych uzyskano trwałą remisję choroby nowotworowej (tabela I).

DYSKUSJA

Zachorowania na nowotwory dotyczą częściej osób zakażonych HIV w porównaniu z osobami niezakażonymi tym wirusem. Uważa się, że 30-40% pacjentów zakażonych HIV w trakcie całego życia zachoruje na nowotwór złośliwy (7). W ocenianej grupie najczęstszym nowotworem były chłoniaki nieziarnicze. Większość chorych zmarła wkrótce po rozpoznaniu ChNZ. Nasze wyniki są zgodne z obserwacjami innych autorów, że niski poziom CD4 i płęć męska są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w przypadku ChNZ (8, 9).

Natomiast nie stwierdziliśmy spadku liczby zachorowań na ChNZ po wprowadzenia cART. Warto podkreślić, że w erze cART, u większości naszych pacjentów nowotwór ten był zdiagnozowany jednocześnie z wykryciem zakażenia HIV, czyli zakażenie HIV było rozpoznane bardzo późno.

Drugim od względem częstości występowania nowotworem w badanej grupie był mięsak Kaposiego. Jak wynika z piśmiennictwa, zmiany typu mięsak Kaposiego cofają się pod wpływem cART (10). Również u naszych chorych z postacią skórną mięsaka Kaposiego po włączeniu cART uzyskano całkowite wyleczenie. Wśród kobiet zakażonych HIV rozpoznano 3 przypadki raka szyjki macicy nie stwierdzając żadnego zachorowania na raka piersi lub trzonu macicy.

W erze leczenia antyretrowirusowego rak płuca jest najczęstszym NADCs, a zakażenie HIV 3,5-krotnie zwiększa ryzyko jego rozwoju (6,11). W naszym badaniu również najczęstszym NADCs był gruczolakorak płuca. Mimo standardowego leczenia pacjenci ci zmarli w ciągu roku od rozpoznania. Szacuje się, że włączenia cART nie wpływa na długość przeżycia pacjentów z rozpoznaniem rakiem płuca (od chwili rozpoznania średnia przeżywalność wynosi 4 miesiące) (6). Jak wynika z piśmiennictwa, ponad połowa przypadków rozpoznania raka płuca wśród pacjentów HIV (+) dotyczy chorych w stadium zaawansowanym z obecnością przerzutów (3,6).

U pacjentów HIV(+), współzakażonych HBV i/ lub HCV, rak pierwotny wątroby występuje częściej, dotyczy młodszej grupy wieku i ma bardziej agresywny przebieg (6). Przed erą cART nie odnotowaliśmy zachorowania na raka pierwotnego wątroby, co mogło wynikać ze zbyt krótkiego czasu przeżycia pacjentów i nie pozwoliło na ujawnienie się tego nowotworu. W 2004 r. w badanej przez nas grupie rozpoznano ten rodzaj nowotworu u pacjenta leczonego cART, współ-

zakażonego HCV i do tej pory jest to jedyny przypadek zachorowania na ten rodzaj raka w regionie łódzkim. W naszej grupie stwierdzono również tylko jeden przypadek ziarnicy złośliwej. Jednak obserwacje innych autorów wskazują, że u osób HIV (+) ziarnica złośliwa występuje od 10 do 20 razy częściej (6,12).

Wśród badanych mężczyzn stwierdzono raka pęcherza u jednego pacjenta z olbrzymimi kłykciami kończystymi tego narządu. Czynnikiem etiologicznym raka płaskonabłonkowego zewnętrznego narządów płciowych jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Kontrola zakażenia HPV u osób z obniżoną odpornością jest trudniejsza, a nowotwór pojawia się we wcześniejszym wieku w porównaniu z populacją osób niezakażonych.

W prezentowanej pracy nie stwierdzono żadnego zachorowania na raka jądra. Jednak obserwacje innych autorów wskazują, że zarodkowe guzy jąder występują od 2 do 61 razy częściej u mężczyzn zakażonych HIV niż w populacji ogólnej, a nasieniaki są najczęstszym typem tych nowotworów i występują niezależnie od immunosupresji (6, 13, 14). W naszej grupie nie stwierdzono również żadnego przypadku raka prostaty. Szacuje się, że ryzyko rozwoju raka prostaty jest takie samo u mężczyzn zakażonych, jak i niezakażonych HIV (1).

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.

Szacuje się, że częstość występowania raka jelita grubego u osób zakażonych HIV jest zbliżona do częstości w populacji ogólnej (1,2). Jednak ryzyko rozwoju raka odbytu jest 37,9-krotnie wyższe u mężczyzn i 6,8-krotnie wyższe u kobiet zakażonych HIV w porównaniu z populacją ogólną (6). U pacjentów przyjmujących cART, rak odbytu jest obserwowany częściej u osób z liczbą CD4 nadir poniżej 200 kom/μL i ze złą „adherencją” (6). W ośrodku łódzkim nie odnotowana żadnego przypadku raka jelita grubego lub odbytu wśród osób zakażonych HIV.

PODSUMOWANIE

Wyniki prezentowanej pracy wskazują, że zagrożenie chorobą nowotworową w rejonie łódzkim u pacjentów z zaawansowaną infekcją HIV jest wysokie i chorzy ci wymagają systematycznych badań skryningowych. Aktualnie w erze cART istotnym problemem są również nowotwory niezwiązane z AIDS. Mimo leczenia antyretrowirusowego i postępu terapii onkologicznej śmiertelność z powodu nowotworów wśród pacjentów zakażonych HIV jest nadal wysoka. W prezentowanej analizie tylko u 10 chorych (33%) z rozpoznaniem

nowotworem nastąpiło całkowite wyleczenie. Istotną przyczyną tej sytuacji może być zbyt późne zdiagnozowanie zakażenia HIV lub choroby nowotworowej.

PIŚMIENNICTWO:

1. Mitsuyasu. Non-AIDS defining cancers. *Topics in HIV Medicine*; 2008:117-118
2. Stein M, O'Sullivan P, Wachtel T, et al. Causes of death in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1992;93(4):387-90.
3. Highleyman L, Bernard EJ. Non-AIDS malignancies now more common than AIDS defining cancers in people with HIV. *CROI* 2007;28
4. Stebbing J, Duru O, Bower M. Non-AIDS defining cancers. *Curr. Opinion in Infectious Disease* 2009: 7-10.
5. El-Rayes BF, Berenji K, Schuman P et al. Breast cancers in women with human immunodeficiency virus infection: implications for diagnosis and therapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002;76:111-16
6. www.bhiva.org
7. Spina M, Vaccher E, Carbone A Neoplastic complications of HIV infection. *Ann Oncol* 1999; 10(11):1271-86
8. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 2005; 10(6): 412-26.
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(3): 157-62
10. Engels EA, Goedert JJ Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and cancer: past, present, and future. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(6): 425-32.
11. Nguyen ML, Farrell KJ, Gunthel CJ. Non-AIDS-Defining Malignancies in Patients with HIV in the HAART Era. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(1):46-55.
12. Righetti E, Ballon G, Ometto L, Cattelan AM, Menin C, Zanchetta M, Chieco-Bianchi L, De Rossi A. Dynamics of Epstein-Barr virus in HIV-1-infected subjects on highly active antiretroviral therapy *AIDS* 2002; 4;16(1): 63-73.
13. Lim ST, Levine AM. Non-AIDS-defining cancers and HIV Infection. *Current Infectious Disease Reports* 2005;7:227-34.
14. Jabłonowski Z, Jabłonowska E. Nowotwory układu moczowo-płciowego u osób zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności. *Urologia Polska* 2007:60-3.

Otrzymano:03.01.2011r.

Zaakceptowano do druku: 28.03.2011 r.

Adres do korespondencji:

Elżbieta Jabłonowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź
tel. 042 251 61 20