

### ЛИМФОМИ, АСОЦИИРАНИ С HIV ИНФЕКЦИЯ

Н. Янчева-Петрова

Отделение за придобита имунна недостатъчност, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“,  
Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, МУ – София

### HIV-ASSOCIATED LYMPHOMAS

N. Yancheva-Petrova

Ward for Acquired Immune Deficiency, SHATIPB “Prof. Ivan Kirov”,  
Department for Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine, Medical University – Sofia

**Резюме.** Хората, инфектирани с вируса на човешкия имуен дефицит (HIV), са с по-висок риск за развитие на лимфоми в сравнение с останалата популация. След навлизането на ефективни профилактични режими за най-честите опортюнистични инфекции (*Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus) и с развитието на антиретровирусната терапия, честотата на HIV асоциираните лимфоми намалява от 4 до 1.6% годишно. Установено е, че без ефективна антиретровирусна терапия 5-10% от всички HIV инфектирани пациенти ще развият лимфом като начално или последващо СПИН определящо състояние. Приложението на ефективна антиретровирусна терапия, комбинирана с антилимфомна химиотерапия, подобрява изхода на заболяването и преживяемостта на пациентите.

**Ключови думи:** HIV асоцииран лимфом, НХЛ, високоактивна антиретровирусна терапия

**Summary.** People infected with human immunodeficiency virus (HIV) have higher risk of developing lymphomas compared to the rest population. Following the advent of effective prophylactic regimens for common opportunistic infections (eg. *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus) and the development of antiretroviral therapy, the incidence of HIV-associated lymphomas decreased from 4% to 1.6% per year. Without effective antiretroviral therapy, it is estimated that 5-10% of all HIV-infected individuals will have lymphoma as either an initial or subsequent AIDS-defining condition. Therefore antiretroviral therapy combined with antilymphomic chemotherapy improves outcome and survival.

**Key words:** HIV-associated lymphoma, NHL, highly active antiretroviral therapy

HIV асоциираният лимфом за първи път е определен като СПИН дефиниращо заболяване от *Американския център за контрол и превенция на заболяванията* (CDC) през 1985 г. [20]. Хората, инфектирани с вируса на човешкия имуен дефицит (HIV), имат повишен риск за развитие на лимфоми. Преди навлизането на антиретровирусната терапия (АРТ) честотата на HIV асоциирания лимфом

е била 3 до 4% от всички СПИН определящи заболявания. След навлизането на ефективни профилактични режими за най-честите опортюнистични инфекции (*Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus) и с развитието на антиретровирусната терапия, честотата на HIV асоциирания лимфом намалява до 1.6% годишно [33]. Установено е, че без ефективна антиретровирусна тера-

пия 5-10% от всички HIV инфектирани пациенти ще развият лимфом като начално или последващо СПИН определящо състояние [27].

Приблизително 95% от HIV асоциираните лимфоми са с В-клетъчен произход. В-клетъчният неходжкинов лимфом (НХЛ) е второто по честота злокачествено заболяване при HIV инфектираните пациенти. Данните от обзор от 1991 г. [4] показват, че приблизително 80% произлизат от периферията („системни“ лимфоми) и 20% произлизат от централната нервна система (ЦНС) [14]. Това разпределение на лимфомите остава същото и в ерата на високоактивната антиретровирусна терапия (HAART) [39]. Данните от проучванията показват, че във времето преди високоактивната антиретровирусна терапия честотата на НХЛ е между 60 и 200 пъти по-висока при HIV инфектирани възрастни в сравнение с общата популация [9]. Въвеждането на HAART през 1996 г. драматично променя и състава на HIV свързаните инфекции и неоплазми. Данните от съвременните кохортни проучвания показват, че честотата на HIV свързания НХЛ е намаляла наполовина с въвеждането на HAART. Честотата на диагнозата HIV асоциирани НХЛ се повишава от 3.6 на 5.4% между 1994 и 2000 г. в някои европейски страни, след което има тенденция за понижаване [39].

Според данните на няколко английски проучвания от началото на HIV епидемията до наши дни честотата на HIV свързания НХЛ не се е променила съществено, но заболяването се установява по-често като първа проява на СПИН. Данните от някои френски и швейцарски проучвания показват, че е налице намаляване честотата на HIV свързания НХЛ, но заболяването се проявява при по-висок брой на CD4+ клетките, което се дължи на ефекта от HAART [34].

Най-важните прогностични фактори за развитието на HIV асоциирани НХЛ са: пациенти, нелекувани (наивни) с антиретровирусна терапия, мъже, които правят секс с мъже (MSM), възраст над 35 години и най-значимият фактор е нисък брой на CD4 клетките. Съотношението мъже:жени при НХЛ сред

общата популация е 2:1. При пациенти със СПИН обаче системният НХЛ е еднакво разпространен и при двата пола. За разлика от него, първичният ефузионен лимфом почти винаги се развива при мъже [38].

НХЛ е най-честото злокачествено заболяване при възрастни и деца, инфектирани с HIV. Приблизително 2% от децата развиват НХЛ като СПИН дефиниращо заболяване. Лимфомът на Бъркит, имунобластният лимфом и първичният лимфом на централната нервна система (ПЛЦНС) са най-честите лимфоми при деца. НХЛ съставлява 65% от всички тумори, докладвани при тази популация [37].

В зависимост от локализацията на лимфома се разграничават следните три категории:

- Системен НХЛ
- Първичен лимфом на ЦНС (ПЛЦНС)
- Първичен ефузионен лимфом („лимфом на телесните кухини“).

Системният НХЛ е най-честият вариант на HIV асоцииран лимфом, следван по честота от ПЛЦНС, а първичният ефузионен лимфом е сравнително рядко заболяване. Най-честите хистологични варианти са дифузен, едроклетъчен В-клетъчен лимфом и дребноклетъчни лимфоми, включващи Бъркит и/или Бъркит-подобен лимфом [29].

HIV свързаният лимфом на Бъркит може да се развие и при нормален брой на CD4+ клетките [27]. За разлика от него дифузният едроклетъчен В-клетъчен лимфом се развива при напреднал имуно дефицит, респективно нисък брой на CD4+ клетките [26]. Първичният лимфом на ЦНС също се развива при напреднал имуно дефицит и брой на CD4 клетките < 50/μL [35].

Сравнено с НХЛ, честотата на ходжкиновия лимфом е значително по-ниска при HIV инфектирани пациенти – около 5% от HIV инфектираните пациенти с лимфоми. Данните от проучване върху 114 случая на HIV асоцииран ходжкинов лимфом показват основни различия в клиничната картина и протичането на заболяването при HIV инфектирани пациенти в сравнение със заболяването при иму-

нокомпетентни лица [17]. Възрастта на заболелите HIV инфектирани пациенти (средната възраст при дебют на лимфома е 32 години, повечето пациенти са във възрастовата група между 35 и 49 години) не е аналогична на бимодалното възрастово разпределение, характерно за останалата популация. Освен това при 50-89% от пациентите с HIV асоцииран ходжкинов лимфом, сравнено с 40% при неинфектираните, заболяването дисеминира (клинични стадии III и IV). Патогенезата на HIV асоциирания ходжкинов лимфом е свързана с инфекцията с Epstein-Barr virus (EBV) [32, 40].

В литературата са съобщени и няколко HIV асоциирани периферни или кожни („псевдо-Sezary синдром“) Т-клетъчни лимфома. Прогнозата им е лоша и обикновено пациентите загиват в рамките на 9 месеца от проява на заболяването [25].

Поради преобладаването на НХЛ сред HIV асоциираните лимфоми по-голямата част от изложението, което следва, е посветено на тях.

### Етиология и патогенеза

Етиологията на HIV асоциираните НХЛ не е напълно изяснена, но е доказана ролята на няколко важни фактора за развитието на заболяването. Тези фактори са вирусни инфекции – Epstein-Barr virus (EBV) и човешки херпесен вирус 8 (HHV-8), продължителна В-клетъчна стимулация и не на последно място, имунният дефицит. Различните клиникопатологични категории на СПИН свързания НХЛ произлизат от отделни В-клетъчни субтипове и факторите, които се предполага, че влияят в различно отношение, водят до различни варианти на НХЛ.

80% от всички HIV асоциирани лимфоми са системни НХЛ [15]. Тези лимфоми имат следните хистологични варианти:

- 1) Дифузен едроклетъчен лимфом, който включва центробластен, имунобластен и плазмабластен лимфом на устната кухина;
- 2) Лимфом на Бъркит и Бъркит-подобен лимфом [8, 36].

В ранните години на HIV епидемията, HIV асоциираните лимфоми са били проучвани за данни за клоналност или други патогенетични фактори, които обичайно се свързват с В-клетъчните лимфоми. Например инфекцията с EBV, която корелира с ендемичния лимфом на Burkitt, и транслокациите на гена с-тус, които се свързват със спорадичния лимфом на Burkitt. При всички пациенти с HIV асоцииран лимфом на Бъркит се установява активиране на регулаторния ген с-тус [43]. При 50-60% от пациентите с този тип лимфом също така е налице инактивиране на туморния протеин p53 [13], а при 30-50% от тях се доказва EBV инфекция [2].

При 30% от пациентите с центробластен НХЛ се доказва EBV инфекция, а при 20% от пациентите се установява позитивен BCL-6 протоонкоген [2].

При 90% от пациентите с имунобластен лимфом се диагностицира EBV инфекция, а при 65-75% от тях се установява латентен мембранен протеин (LMP)-1 (EBV кодиран протеин) [2, 19]. EBV позитивните лимфоми експресират LMP1, което показва, че вирусът има патогенна роля в развитието на лимфомите. Този мембранен протеин се доказва само при имунобластните лимфоми [5].

При 50% от пациентите с плазмабластен лимфом на устната кухина се доказва EBV инфекция [10] (фиг. 1).



Фиг. 1. Плазмабластен лимфом на устната кухина (от Nikesh Jasani)

При всички пациенти с първичен ефузионен лимфом се доказва инфекция с HHV-8

[13]. При 90-100% от случаите е налице и коинфекция с EBV [19]. Не се установяват други от посочените по-горе патогенетични фактори.

Първичният лимфом на ЦНС е имунобластен лимфом [28]. Съответно туморните клетки са инфектирани с EBV, а 90% от пациентите експресират и LMP-1 [8]. Повечето от пациентите имат и мутации на протоонкогена BCL-6 и експресират високи нива на онкогена BCL-2.

Важен патогенетичен фактор при HIV асоциираните лимфоми е продължителната B-клетъчна стимулация, за която основна е ролята на циклините и хипермутацията. Хипермутация се установява при повечето пациенти, като се наблюдават мутации в гените BCL-6 и тези на имуноглобулините [6]. Мутации се установяват в множество генетични локуси, включително и протоонкогени PAX5, c-myc, RHO/TTF и PIM1 [13].

Циклините са регулатори на клетъчния цикъл, които формират комплекси с циклин-зависимата киназа. Този процес се регулира чрез инхибиция на формирането на комплекса, като важен инхибитор е p27K1P1 [16]. Установена е обратна корелация между експресирането на този инхибитор и степента на клетъчна пролиферация както в нормалната лимфоидна тъкан, така и при повечето случаи на НХЛ [18]. Важно изключение са имунобластният лимфом и първичният ефузионен лимфом, при които се установява висока експресия на p27K1P1 и висок пролиферативен индекс [7].

При първичния ефузионен лимфом важна роля имат HIV-8-кодираните вирусни циклини. Те са резистентни на инхибиторния ефект на p27K1P1, а механизмът, по който клетките на имунобластния лимфом избягват инхибиторния ефект на p27K1P1, не е напълно изяснен [7].

### Клинична картина

Няма типични патогномонични прояви при HIV асоциираните лимфоми. Повечето от пациентите имат конституционални („B“)

симптоми при дебюта на заболяването – фебрилитет, загуба на тегло повече от 10% за последните 6 месеца и нощни изпотявания [12].

Клиничните прояви на HIV асоциираните лимфоми зависят от локализацията и стадия на заболяването. При системен НХЛ пациентите може да си опипат „бучка“ в областта на лимфните възли или да имат оплаквания от подуване на корема, лесно засищане или коремни болки или тежест, дължащи се на увеличението на слезката. Лимфомът може да засегне белите дробове, костния мозък, гастроинтестиналния тракт и черния дроб. Съответно клиничните прояви да са свързани с тези органи. В някои от случаите заболяването може да протича безсимптомно или да причини органоспецифични оплаквания като болка в дясното подребрие и жълтеница [12].

HIV асоциираните първични лимфоми на ЦНС обикновено се проявяват de novo при пациенти със СПИН, като 75% от тези пациенти са с брой на периферните CD4 T-лимфоцити < 50/mm<sup>3</sup> и повечето от тях са имали предишна опортюнистична инфекция [2]. Прогнозата винаги е лоша. Симптомите често са неразличими от тези при церебрална токсоплазмоза – главоболие, нарушено виждане, мускулна слабост, сетивни дефицити, личностни нарушения, депресия, апатия, нарушения в паметта и съзнанието и парези на черепномозъчни нерви. Тези прояви може да се съпровождат от лептоменингеално засягане [22].

На табл. 1 е представена клиничната класификация на лимфомите според броя и разположението на засегнатите лимфни възли, засягането на прилежащи тъкани и други органи [25].

Към клиничната класификация се добавя и определяне на подстадий А или В, в зависимост от наличието на дадени симптоми, които говорят за активност на процеса:

– *подстадий А* – няма клинични прояви на активност на процеса;

– *подстадий В* – наличие на симптоми като нощни изпотявания, фебрилитет над

38°C, необяснима загуба на над 10% от телото за последните 6 месеца.

Таблица 1. Клинична класификация на заболяването на *Ann Arbor*, като се прави разлика между първично нодално и първично екстранодално засягане

Стадий	Определение
I N (нодален)	Засягане на една група лимфни възли
I E (екстранодален)	и/или една екстранодална локализация
II-1 N	Засягане на съседни групи лимфни възли от едната страна на диафрагмата
II-1 E	или на една група лимфни възли с локална инвазия на съседен орган
II-2 N	Засягане на две несъседни или повече от две съседни групи лимфни възли от едната страна на диафрагмата
II-2 E	включително изолирано засягане на един нелимфен орган
III N	Засягане на лимфни възли от двете страни на диафрагмата
III E	включително изолирано засягане на един нелимфен орган
III S	или на слезката
III SE	или и на двете едновременно
IV	Множествено засягане на нелимфни органи със или без въвличане на лимфни възли

## Диагноза

За поставяне на диагнозата HIV асоцииран лимфом е необходимо да бъдат извършени следните изследвания:

- 1) хистопатологично изследване на биопсичен материал от лимфен възел [21];
- 2) имунофетипизация и флоуцитометрия за клетъчни повърхностни маркери [44].

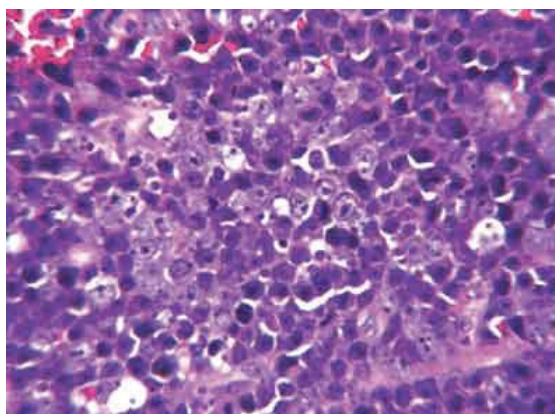
Диагностичната биопсия и хистопатологичното изследване са златният стандарт за поставяне на диагноза при HIV асоциираните лимфоми. Тънкоиглената биопсия не е подходящ диагностичен метод в случай на лимфом [21].

Хистопатологичните изследвания установяват, че HIV свързаните лимфоми са почти винаги агресивни В-клетъчни тумори, включващи дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом, имунобластен лимфом и дребноклетъчни лимфоми – на Бъркит или Бъркит-подобен лимфом.

Основните морфологични особености на дифузния едроклетъчен В-клетъчен лимфом са относително големите размери на клетките и дифузният им растеж. Клетките са около 4 до 5 пъти по-големи от един малък лимфоцит и имат кръгло везикуларно ядро. Има едно или няколко ядръца с централно или периферно разположение. Цитоплазмата е бледа или базофилна.

При имунобластния лимфом клетките имат големи, единични ядръца и обилна цитоплазма.

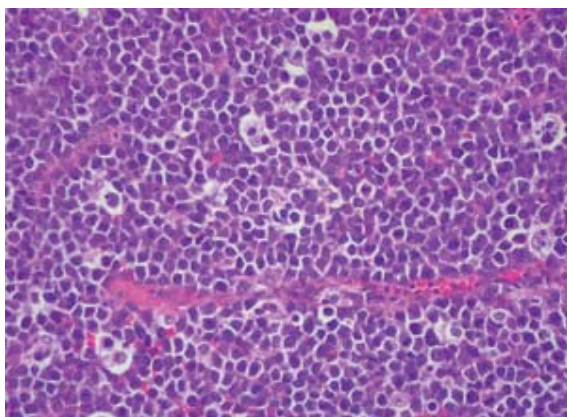
Плазмабластните лимфоми формират плътни туморни маси и съдържат големи клетки с централно или ексцентрично разположено ядръце (фиг. 2).



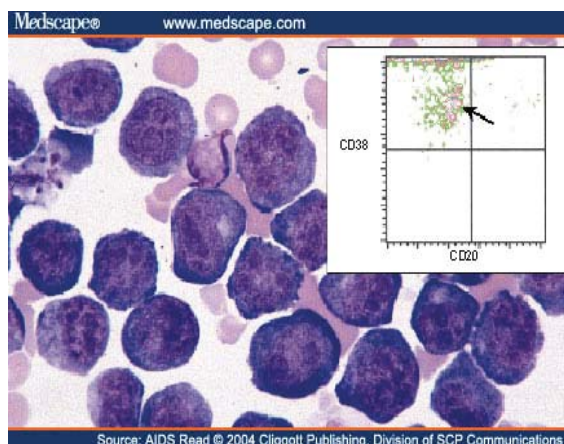
Фиг. 2. Плазмабластен лимфом (от Nikesh Jasani, [www.consultative.com](http://www.consultative.com))

Лимфомът на Бъркит съдържа еднотипни клетки със средни размери. Ядрата им са кръгли и съдържат множество централно разположени ядръца. Цитоплазмата обикновено е умерено базофилна. Туморът има висок клетъчен търновър с голям брой митотични фигури и мъртви клетки. На микроскопското поле може да се видят и макрофаги с остатъци от загинали клетки, придаващи вид на „звездно небе“ (фиг. 3).

Клетките на първичния ефузионен лимфом имат ядро с неправилна форма и множество ядръца. Клетките са с различна степен на хроматичност (фиг. 4).



Фиг. 3. HIV асоцииран лимфом на Бъркит  
(www.thecafesociety.org)



Фиг. 4. Първичен ефузионен лимфом  
(www.medscape.com)

За установяване на субтипа лимфом се извършват имунохистохимични анализи. За установяване на генетичните транслокации се използват молекулярни генетични анализи или флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH) [11].

Костномозъчна пункция се прави с цел да се установи дали има инвазия от лимфома [30]. При всички пациенти с HIV и лимфом е необходимо да се извърши и лумбална пункция с микроскопско изследване и флоуцитометрия, за да бъде преценено дали има ангажиране на ЦНС.

Важно е проследяването на рутинни клиничнолабораторни изследвания. Резултатите от пълната кръвна картина може да покажат различни степени на анемия, като послед-

ствие от костномозъчна инфилтрация или – да е свързана със самата HIV инфекция. Също така може да има и тромбоцитопения като резултат също на костномозъчна инфилтрация или от хиперспленизъм. В напредналите стадии честа находка е левкопенията. При ангажиране на черния дроб са налице повишени чернодробни ензими. Стойностите на пикочната киселина се повишават при т.нар. тумор-лизис синдром [25].

Маркери с прогностично значение при пациентите с лимфом са лактат дехидрогеназата (LDH) и beta-2 микроглобулинът. Стойностите на LDH се повишават при разрушение на клетки, а лимфомните клетки имат висок търновър, което води до повишена LDH активност. Beta-2 микроглобулинът е друг важен маркер, корелиращ с туморния обем [40].

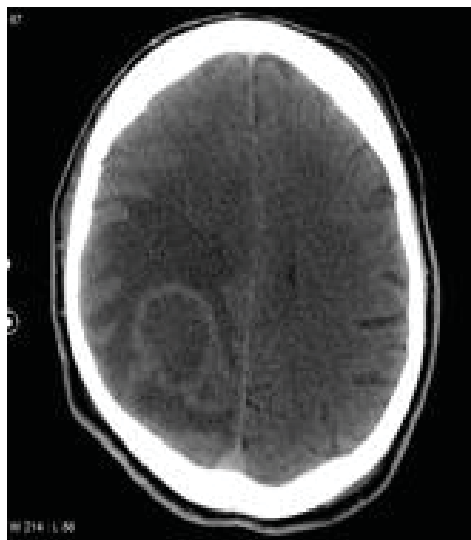
При HIV инфектирани пациенти често са налице и коинфекции с хепатит В (HBV) и хепатит С (HCV). Необходимо е да бъдат проведени тестове за тези хепатотропни вируси преди започване на лечението на лимфома. Ако пациентът е HBV (+), има риск от реактивация на хепатита при започване на лечение с анти-CD20 лимфомна терапия като rituximab [28].

За стадиране на заболяването са необходими и образни изследвания. По-информативен метод е компютърната томография (КАТ) пред рентгенографското изследване. В гръдната кухина най-честите патологични находки са хилусна и/или медиастинална лимфаденопатия, плеврални изливи, туморни маси, лобарна консолидация, плеврално задебеляване. От страна на гастроинтестиналния тракт КАТ може да установи интраабдоминалните лимфоми като солитарни тумори, задебеляване на стената на дебелото черво и кухинни лезии – при повече от 80% от лимфомите на тънките черва [30].

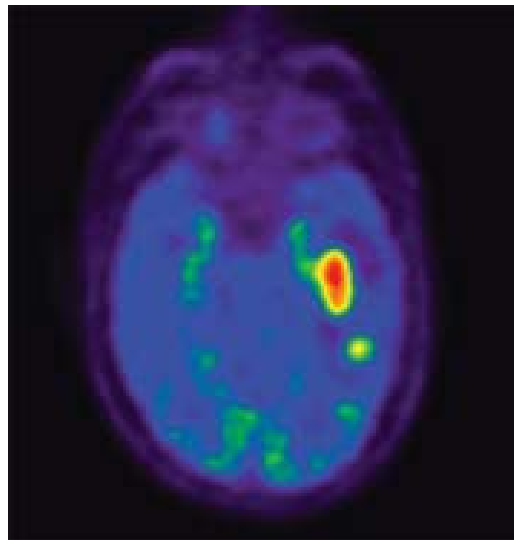
При съмнение за първичен лимфом на ЦНС е необходимо да се извърши КАТ или ЯМР (ядрено-магнитен резонанс) на главата. ПЛЦНС обикновено е добре отграничена лезия. При извършване на КАТ с интравенозен контраст е налице засилване на сигнала, което е неравномерно за разлика от същия неопластичен

процес при HIV негативни пациенти. Разликата вероятно се дължи на централната некроза на

тумора при пациенти със СПИН, поради бърз туморен растеж [24] (фиг. 5).



Фиг. 5. Първичен лимфом на ЦНС на КАТ (radiopaedia.org)



Фиг. 6. Първичен лимфом на ЦНС на PET (radiopaedia.org)

При пациенти с висока алкална фосфатаза е необходимо да се изясни дали няма засягане на костите от лимфомния процес. ЯМР е подходящият метод, тъй като може да установи както лезии в гръбначния стълб, така и възможна инвазия на костния мозък. Важно е да се знае, че засягането на костния мозък от лимфома може да бъде неравномерно и да се пропусне при биопсия [1].

PET (позитронна емисионна томография) скенерът е много чувствителен и специфичен метод за стадирание на пациенти с HIV асоцииран лимфом и също когато е необходимо да се направи оценка на проведената терапия (фиг. 6). PET скенерът обаче може да бъде фалшиво положителен, тъй като други органи в близост до туморната формация също могат да поемат от радиоактивната флуородоокси глюкоза (FDG). PET сканирането се прави като допълнение към компютърната томография [23].

Когато лечението включва кардиотоксични химиотерапевтици, например антрациклини, е уместно извършването на ехокар-

диография (multiple uptake gated acquisition сканиране) [42].

Диференциалната диагноза трябва да включи следните заболявания: HIV асоциирана лимфаденопатия, системни Т-клетъчни лимфоми, туберкулозен лимфаденит, фелиноза, зъбни инфекции, метастатични костни тумори, инфекциозна мононуклеоза, саркоидоза, токсоплазмоза.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечението на системните НХЛ трябва да започне бързо поради агресивния характер на заболяването. В Европа години наред лечението се провежда с терапевтичния режим СНОР [30]. Аббревиатурата означава комбинация от цитостатиците cyclophosphamide, Adriamycin (hydroxydoxorubicine), vincristine (Oncovine) и prednisolone. Дозите са съответно: на cyclophosphamide – 750 mg/m<sup>2</sup> интравенозно първия ден, Adriamycin (hydroxydoxorubicine) – 50 mg/m<sup>2</sup> интравенозно първия ден, vincristine (Oncovine) – 1,4 mg/m<sup>2</sup> (максимум 2 mg) интравенозно първия ден, и prednisolone 2 таб-

летки от 50 mg дневно от 1-ви до 5-и ден. За постигането на ремисия са необходими 4 до 6 курса, а след постигане на ремисия още 2 курса. Препоръчителна е и адювантна терапия с cotrimoxazole 960 mg 3 пъти седмично по време на химиотерапията и един месец след приключването ѝ.

Стандартното съвременно лечение на множество лимфоми е комбинация от CHOP и rituximab [30]. Rituximab е моноклонално антитяло, което се свързва специфично към CD20-позитивните В-лимфоцити (повечето лимфомни клетки експресират CD20). При HIV инфектирани пациенти с CD20-позитивни лимфоми също се препоръчва комбинирано лечение с rituximab и CHOP.

През последните години данните от много проучвания доказват, че прилагането на антиретровирусна терапия значително подобрява прогнозата на НХЛ. Съществуват и проучвания, показващи постигането на ремисия само от прилаганата антиретровирусна терапия [30]. При нелекувани пациенти някои специалисти препоръчват започване на АРТ след приключване на цитотоксичната терапия поради риск от лекарствени взаимодействия. Интегразните инхибитори, които са по-нов клас антиретровирусни медикаменти, могат да бъдат комбинирани с цитостатиците поради липса на такива взаимодействия.

При лимфома на Бъркит и Бъркит-подобните лимфоми, тъй като те имат висока пролиферативна активност, режимът CHOP е недостатъчен. Препоръчва се лечението да бъде провеждано по протокол за остра лимфобластна левкемия. Състои се от 4 до 6 кратки интензивни 5-дневни курса на полихимиотерапия от редуващи се А- и В-цикли. А-цикълът е комбинация от ifosfamide за 5 дни, metotrexate 500-3000 mg/m<sup>2</sup>, VM26, cytarabine, vincristine и dexamethasone. През цикъл В – ifosfamide, cytarabine и VM26 се заменят от doxorubicin и cyclophosphamide [30]. Тази терапия е много агресивна и се провежда само в болнични условия. Ниският брой на CD4 клетките и наличието на опортюнистична инфекция не са противопоказания за провеждането на терапията. Плазмобласт-

ните лимфоми са сравнително нова находка при HIV инфектирани пациенти. Маркерите за В-клетъчния CD20 антиген са негативни, докато плазмоклетъчните антитела за VS38c и CD138 са позитивни. Най-честата локализация на тези лимфоми е устната кухина, но са възможни и локализации извън тази. Подобно на лимфома на Бъркит са бързо пролифериращи и прогресиращи. Прогнозата е лоша, въпреки провеждането на интензивна химиотерапия. Нова опция за лечение е протеазомният инхибитор bortezomid, който е одобрен за лечението на мултиплен миелом и мантелноклетъчен лимфом [30].

Препоръчаното лечение при HIV инфектирани пациенти с първичен лимфом на ЦНС е комбинация от химиотерапия и лъчетерапия. Химиотерапията се състои от metotrexate в доза 3 g/m<sup>2</sup> интравенозно на всеки 14 дни плюс leucovorine и се последва от лъчетерапия. Много е важно провеждането на антиретровирусна терапия. Данните от някои проучвания показват пълна ремисия на заболяването само от провежданата АРТ [30]. При други проучвания са прилагани и други антивирусни медикаменти, като ganciclovir, foscarnet и interleukin-12, със сполен ефект. Препоръчва се и приложение на dexamethasone 3 x 8 mg за намаляване на мозъчния оток.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приложението на ефективна АРТ, комбинирана с антилимфомна химиотерапия, подобрява изхода на заболяването и преживяемостта на пациентите [41]. Въпреки напредъка в лечението на HIV инфекцията и асоциираните лимфоми обаче, HIV свързаните лимфоми все още са със сравнително лоша прогноза, особено ПЛЦНС и първичният ефузионен лимфом. Тежестта на HIV инфекцията, респективно степента на имуен дефицит играят основна роля в смъртността от тези заболявания. Въпреки провеждането на терапия, средната преживяемост при първичен ефузионен лимфом е 2-3 месеца, при дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом

– приблизително 21 месеца, а при първичен лимфом на ЦНС е 3.5 месеца.

#### Библиография

- Altehoefer, C., Blum, U., Bathmann, J. et al. Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and immunoscintigraphy for detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 1997 May. 15(5):1754-60.
- Ballerini, P., Gaidano, G., Gong, J. et al. Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1993 Jan 1. 81(1):166-76.
- Barta, S., Xue, X., Wang, D., Tamari, R., Lee, J., Mounier, N. et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood.* 2013 Nov 7. 122(19):3251-62.
- Beral, V., Peterman, T., Berkelman, R., Jaffe, H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 1991 Apr; 337(8745): 805-9.
- Carbone, A., Tirelli, U., Gloghini, A., Volpe, R., Boiocchi, M. Human immunodeficiency virus-associated systemic lymphomas may be subdivided into two main groups according to Epstein-Barr viral latent gene expression. *J Clin Oncol.* 1993 Sep. 11 (9):1674-81. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/8394878>
- Carbone, A., Gaidano, G., Gloghini, A. et al. AIDS-related plasmablastic lymphomas of the oral cavity and jaws: a diagnostic dilemma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999 Jan. 108(1):95-9.
- Carbone, A., Gloghini, A., Bontempo, D., Monini, P., Tirelli, U., Volpe, R. et al. Proliferation in HHV-8-positive primary effusion lymphomas is associated with expression of HHV-8 cyclin but independent of p27(kip1). *Am J Pathol.* 2000 Apr. 156(4):1209-15.
- Carbone, A. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: from pathology and molecular pathogenesis to treatment. *Hum Pathol.* 2002 Apr. 33(4):392-404.
- Clarke, C., Glaser, S. Epidemiologic trends in HIV-associated lymphomas. *Curr Opin Oncol.* 2001 Sep;13(5):354-9.
- Delecluse, H., Anagnostopoulos, I., Dallenbach, F. et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood.* 1997 Feb 15. 89(4):1413-20.
- Dunphy, C. Applications of flow cytometry and immunohistochemistry to diagnostic hematopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2004 Sep. 128(9):1004-22.
- Gabarre, J., Raphael, M., Lepage, E. et al., for the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Human immunodeficiency virus-related lymphoma: relation between clinical features and histologic subtypes. *Am J Med.* 2001 Dec 15. 111(9):704-11.
- Gaidano G., Carbone A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol.* 1995 Jun. 90(2):235-43.
- Gill, P., Levine, A., Meyer, P., Boswell, W., Burkes et al. Primary central nervous system lymphoma in homosexual men. Clinical, immunologic, and pathologic features. *Am J Med.* 1985 May;78(5):742-8.
- Goedert, J., Cote, T., Virgo, P. et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet.* 1998 Jun 20. 351(9119):1833-9.
- Grana, X., Reddy, E. Cell cycle control in mammalian cells: role of cyclins, cyclin dependent kinases (CDKs), growth suppressor genes and cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs). *Oncogene.* 1995 Jul 20. 11(2):211-9.
- Granovsky, M., Mueller, B., Nicholson, H., Rosenberg, P., Rabkin, C. Cancer in human immunodeficiency virus-infected children: a case series from the Children's Cancer Group and the National Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998 May. 16(5):1729-35.
- Guintanilla-Martinez, L., Thieblemont, C., Fend, F., Kumar, S., Pinyol, M., Campo, E. et al. Mantle cell lymphomas lack expression of p27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor. *Am J Pathol.* 1998 Jul. 153(1):175-82.
- Hamilton-Dutoit, S., Pallesen, G., Franzmann, M., Karkov, J., Black, F. et al. AIDS-related lymphoma. Histopathology, immunophenotype, and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridization. *Am J Pathol.* 1991 Jan;138(1):149-63.
- Harnly, M., Swanp S., Holly, E., Kelter, A., Padian, N. Temporal trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma and selected malignancies in a population with a high incidence of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Epidemiol.* 1988 Aug;128(2):261-7.
- Hehn, S., Grogan, T., Miller, T. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 1. 22(15):3046-52.
- Herrlinger, U., Schabet, M., Clemens, M. et al. Clinical presentation and therapeutic outcome in 26 patients with primary CNS lymphoma. *Acta Neurol Scand.* 1998 Apr. 97(4):257-64.
- Isasi, C., Lu, P., Blaufox, M. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer.* 2005 Sep 1. 104(5):1066-74.
- Johnson, B., Fram, E., Johnson, P., Jacobowitz, R. The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 Mar. 18(3):563-72.
- Hoffman, Rockstroh. HIV 2015/2016.
- Kirk, O., Pedersen, C., Cozzi-Lepri, A. et al. for the EuroSIDA Study Group. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood.* 2001 Dec 1. 98(12):3406-12.
- Knowles, D. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003 Jun. 17(3):785-820.
- Kusumoto, S., Tobinai, K. Screening for and management of hepatitis B virus reactivation in patients treated with

- anti-B-cell therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5. 2014 (1):576-83.
29. Levine, A., Seneviratne, L., Espina, B. et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood*. 2000 Dec 15. 96(13):4084-90.
30. Luoni, M., Declich, P., De Paoli, A. et al. Bone marrow biopsy for the staging of non-Hodgkin's lymphoma: bilateral or unilateral trephine biopsy?. *Tumori*. 1995 Nov-Dec. 81(6):410-3.
31. Martin, A., Flaman, J., Frebourg, T. et al. Functional analysis of the p53 protein in AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas and polymorphic lymphoproliferations. *Br J Haematol*. 1998 May. 101(2):311-7.
32. Mladenova, I., Pellicano R. Infectious agents and gastric tumours. An increasing role for Epstein-Barr virus. *Panminerva Med*. 2003 Sep;45(3):183-8. Review. PMID:14618116.
33. Moore, R., Kessler, H., Richman, D., Flexner, C., Chaisson, R. Non-Hodgkin's lymphoma in patients with advanced HIV infection treated with zidovudine. *JAMA*. 1991 May 1;265(17):2208-11.
34. Polesel, J., Clifford, G. M., Rickenbach, M. et al., for the Swiss HIV Cohort Study. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008 Jan 11. 22(2):301-6.
35. Powles, T., Matthews, G., Bower, M. AIDS related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Sex Transm Infect*. 2000 Oct. 76(5):335-41.
36. Saba, N., Levy, S. Protein kinase C-Beta inhibition induces apoptosis and inhibits cell cycle progression in acquired immunodeficiency syndrome-related non-hodgkin lymphoma cells. *J Investig Med*. 2012 Jan. 60(1):29-38.
37. Serraino, D., Franceschi, S. Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas in children and adolescents with AIDS. *AIDS*. 1996 Jun. 10(6):643-7.
38. Simonelli, C., Spina, M., Cinelli, R. et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1. 21(21):3948-54.
39. Sparano, J. Clinical aspects and management of AIDS-related lymphoma. *Eur J Cancer*. 2001 Jul;37(10):1296-305.
40. Swan, F., Velasquez, W., Tucker, S. et al. A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial beta 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol*. 1989 Oct. 7(10):1518-27.
41. Tirelli, U., Bernardi, D. Impact of HAART on the clinical management of AIDS-related cancers. 2001;Jul; 37(10):1320-4.
42. Van Dalen, E., van den Brug, M., Caron, H., Kremer, L. Anthracycline-induced cardiotoxicity: comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials. *Eur J Cancer*. 2006 Dec. 42(18):3199-205.
43. Verma, R., Dhamija, R., Leeburg, W., Rafi, M., Loehrke, M. Burkitt lymphoma presenting as ptosis in a man with human immunodeficiency virus. *Am J Med Sci*. 2011 Nov. 342(5):427-66.
44. Young, N., Al-Saleem, T. I., Ehya, H., Smith, M. Utilization of fine-needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. *Cancer*. 1998 Aug 25. 84(4):252-61.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Нина Янчева-Петрова, дм  
Отделение за придобита имунна недостатъчност  
СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“  
бул. „Академик Иван Гешов“ № 17  
София  
e-mail: dr.yancheva@abv.bg