

OKUŽBA S HUMANIM VIRUSOM IMUNSKÉ POMANJKLJIVOSTI IN RAK

Tomaž Vovko, Janez Tomažič

UVOD

Okužba s humanim virusom imunske pomanjkljivosti [HIV] je najbolj preučevana virusna okužba, ki nezdravljena v večini primerov napreduje do propada imunskega sistema in s tem do sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti (*acquired immunodeficiency syndrome* – aids). Humani virus imunske pomanjkljivosti prizadene več vrst obrambnih celic: najpomembnejši so limfociti T pomagalke (zaradi specifičnega T-celičnega koreceptorja jih lahko opišemo tudi kot CD4+-limfociti T oziroma celice CD4). Koncentracija celic CD4 v krvi v teku naravnega poteka bolezni postopno pada in je pomemben laboratorijski kazalec napredovanja bolezni.

Zelo učinkovito protiretrovirusno zdravljenje (*highly active antiretroviral treatment* – HAART) omogoči bolnikom, okuženim s HIV, obnovitev imunskega sistema (tudi v napredovalem obdobju bolezni) in zvečanje kakovosti življenja. Manj je oportunističnih (spremljajočih) okužb in drugih zapletov HIV/aidsa, manjša je potreba po hospitalizaciji, manjši sta obolevnost in umrljivost. Pričakovana življenjska doba okuženih je še vedno krajša od tiste v splošni populaciji, predvidevanja pa so, da je pri bolnikih, ki imajo koncentracijo celic CD4 ves čas večjo kot $500/\text{mm}^3$, podobna kot pri neokuženih ljudeh.

Že od začetka okužbe s HIV v začetku 80. let prejšnjega stoletja so bile rakave bolezni pomemben del klinične slike HIV/aidsa. Pri tovrstnih bolnikih je nevarnost za rakave bolezni zvečana, in te so dandanes najpogostejši vzrok smrti ter eden najpomembnejših vzrokov za hospitalizacijo (1, 2). Posebno sta pomembna Kaposijev sarkom [KS] in ne-Hodgkinov limfom [NHL], ki sta povezana z napredovalo okužbo in hudo imunsko okvaro (3). Omenjeni rakavi bolezni in invazivni rak materničnega vratu [RMV] spadajo med bolezni, ki opredeljujejo aids (*aids defining malignancy* – ADM). Pri tovrstnih bolnikih je zvečana nevarnost tudi za številne druge (vendar ne vse) rakave bolezni (*non-aids defining malignancy* – nADM), ki ob uspešnejšem zdravljenju (HAART) in podaljševanju življenjske dobe okuženih postajajo vse pomembnejše in so v zadnjem desetletju celo številnejše od ADM in bodo v prihodnosti vse večji izziv za zdravljenje (glej tudi razpredelnico 1).

Razpredelnica 1. Standardizirana incidenčna nevarnost za rakave bolezni pri bolnikih, okuženih s HIV

Kohorte (čas opazovanja, število vključenih in značilnosti kohortne populacije): 1 – med 1980 do 1996, 302.824 oseb z aidsom, 2 – med letoma 1985 in 1999, 2574 oseb, okuženih s HIV, 3 – med 1985 in 1998, 12.104 oseb z aidsom, 4 – med letoma 1985 in 2002, 7304 oseb, okuženih s HIV ali z aidsom, 5 – med letoma 1985 in 2001 33.190 oseb, okuženih s HIV ali z aidsom, 6 - med letoma 1996 in 2002, 375.933 oseb z aidsom

Legenda: nADM – rakave bolezni, ki so pogoste pri bolnikih s HIV/aidsom, vendar aidsa ne opredeljujejo, SIN – standardizirana incidenčna nevarnost; ADM – bolezni, ki opredeljujejo aids

	ZDA 1	Avstralija 2	Škotska 3	Italija 3	Švica 4	Velika Britanija 5	ZDA 6
nADM oz. lokacija bolezni	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpon)						
Ustnica	3,10 (1,89-4,79)	2,26 (1,08-4,16)	-	-	-	-	-
Ustna votlina in žrelo	2,93 (2,54-3,38)	2,45 (0,90-5,33)	-	-	-	1,10 (0,40-2,37)	2,10 (1,43-2,98)
Požiralnik	1,60 (1,10-2,25)	2,11 (0,44-6,17)	-	-	-	0,50 (0,06-1,81)	1,90 (0,91-3,50)
Želodec	2,00 (1,53-2,57)	0,61 (0,0732,22)	2,25 (0,97-4,43)	2,94 (0,07-16,39)	1,82 (0,22-6,57)	0,40 (0,05-1,44)	1,80 (0,98-3,02)
Tanko črevo	1,30 (0,62-2,39)	2,7 (0,07-15,06)	-	-	-	3,39 (0,40-12,04)	1,90 (0,39-5,55)
Debelo črevo	-	0,33 (0,07-0,55)	0,95 (0,26-2,43)	-	-	-	-
Rektum	-	0,64 (0,18-1,65)	2,29 (0,74-5,35)	-	-	-	-
Debelo črevo in rektum	0,90 (0,77-1,05)	0,45 (0,18-0,93)	1,41 (0,64-2,67)	-	-	0,90 (0,49-1,51)	1,00 (0,70-1,38)

Razpred. 1, nadaljevanje	ZDA 1	Avstralija 2	Škotska 3	Italija 3	Švica 4	Velika Britanija 5	ZDA 6
nADM oz. lokacija bolezni	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpon)						
Anus	33,79 (29,48–38,55)	37,04 (17,76–68,11)	33,33 (12,23–72,55)	-	50,00 (16,23–116,6)	23,08 (13,33–35,56)	19,63 (14,21–26,45)
Jetra	7,70 (6,17–9,50)	2,73 (0,56–7,97)	1,90 (0,39–5,55)	22,22 (2,69–80,27)	7,14 (2,32–16,67)	5,60 (3,01–9,67)	3,30 (2,02–5,10)
Trebušna slinavka	2,39 (1,75–3,20)	1,55 (0,32–4,54)	1,57 (0,19–5,69)	-	2,86 (0,35–10,32)	0,80 (0,16–2,31)	0,70 (0,23–1,63)
Grlo	2,80 (2,32–3,35)	0,60 (0,02–3,32)	1,03 (0,12–3,70)	-	-	2,00 (0,65–4,67)	2,70 (1,54–4,38)
Sapnik, sapnica in pljuča	4,50 (4,19–4,82)	1,44 (0,84–2,31)	2,44 (1,53–3,69)	4-10 (1,33–9,56)	3,18 (1,74–5,34)	2,20 (1,57–3,01)	2,60 (2,14–3,13)
Koža, melanom	1,30 (1,10–1,53)	1,34 (0,93–1,88)	0,81 (0,17–2,36)	-	1,05 (0,29–2,70)	0,20 (0,02–0,72)	1,00 (0,52–1,75)
Koža, razen melanoma	-	-	1,51 (0,82–2,53)	2,80 (1,03–6,10)	3,20 (2,17–4,54)	19,61 (15,16–24,57)	-
Dojka	1,10 (0,93–1,30)	1,13 (0,23–3,31)	0,68 (0,14–1,98)	-	1,43 (0,46–3,33)	0,80 (0,41–1,40)	0,80 (0,53–1,16)
Vulva in nožnica	6,79 (4,03–10,74)	-	-	-	-	-	4,41 (0,91–12,89)
Maternično telo	0,90 (0,47–1,58)	-	-	-	-	-	0,50 (0,06–1,81)

Razpred. 1, nadaljevanje	ZDA 1	Avstralija 2	Škotska 3	Italija 3	Švica 4	Velika Britanija 5	ZDA 6
nADM oz. lokacija bolezni	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpon)						
Jajčnik	1,50 (0,95–2,26)	3,23 (0,08–17,97)	4,41 (0,91–12,89)	-	-	1,00 (0,12–3,61)	0,30 (0,01–1,67)
Penis	3,90 (2,13–6,54)	-	-	-	-	3,90 (0,77–10,96)	8,00 (2,18–20,48)
Prostata	0,70 (0,59–0,82)	1,06 (0,53–1,89)	1,16 (0,14–4,20)	-	1,43 (0,29–4,17)	0,90 (0,29–2,08)	0,50 (0,35–0,69)
Modo	1,76 (1,51–2,05)	1,46 (0,70–2,69)	1,07 (0,29–2,75)	0,70 (0,02–3,90)	1,58 (0,58–3,44)	1,10 (0,66–1,72)	0,74 (0,34–1,41)
Ledvica	1,50 (1,19–1,87)	0,79 (0,16–2,31)	1,09 (0,22–3,19)	-	2,00 (0,24–7,22)	1,10 (0,40–2,37)	1,90 (1,06–3,14)
Sečni mehur	0,60 (0,43–0,81)	1,06 (0,29–2,70)	0,42 (0,05–1,51)	4,17 (0,50–15,05)	-	0,50 (0,10–1,46)	-
Oko	2,00 (0,96–3,68)	1,72 (0,04–9,61)	-	-	-	-	-
Možgani	3,50 (2,97–4,09)	1,81 (0,73–3,74)	4,44 (2,21–7,94)	3,28 (0,40–11,84)	2,86 (0,78–7,32)	1,00 (0,46–1,90)	0,50 (0,10–1,46)
Ščitnica	0,80 (0,55–1,12)	0,56 (0,01–3,10)	-	-	3,00 (0,62–8,77)	0,40 (0,01–2,23)	0,50 (0,14–1,28)
Hodgkinova bolezen	11,50 (10,81–12,45)	7,85 (4,40–12,95)	16,25 (11,85–21,74)	3,57 (0,43–12,9)	18 (10,67–28,45)	5,60 (3,95–7,67)	13,61 (10,65–17,14)

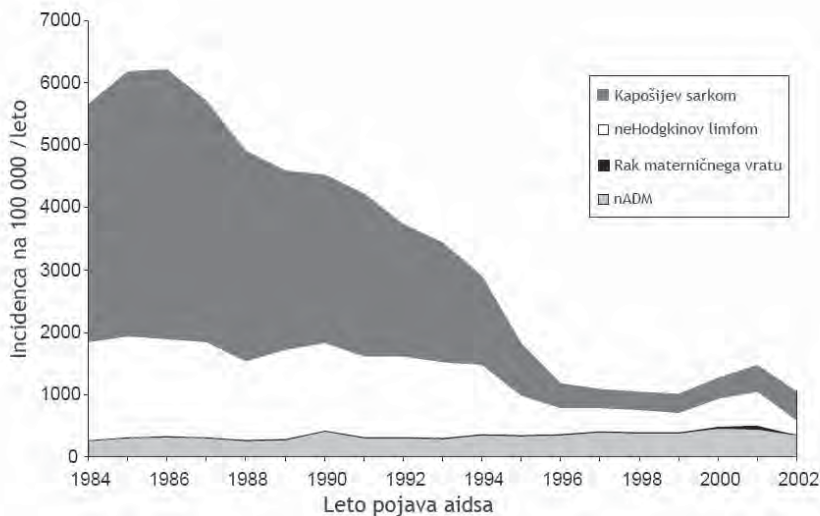
Razpred. 1, nadaljevanje	ZDA 1	Avstralija 2	Škotska 3	Italija 3	Švica 4	Velika Britanija 5	ZDA 6
nADM oz. lokacija bolezni	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpon)						
Difuzni plazmocitom	2,60 (1,92–3,44)	4,17 (1,35–9,72)	4,84 (1,00–14,14)	-	5,00 (0,61–18,06)	2,70 (1,00–5,94)	2,20 (1,10–3,94)
Levkemija	3,60 (3,09–4,17)	3,38 (1,80–5,77)	5,33 (2,84–9,11)	2,22 (0,06–12,38)	1,82 (0,22–6,57)	2,50 (1,51–3,90)	1,87 (0,97–3,27)
Vse lokacije	2,70 (2,62–2,78)	1,63 (1,41–1,87)	2,28 (1,95–2,65)	1,80 (1,15–2,68)	2,79 (2,33–3,31)	2,50 (2,27–2,74)	1,70 (1,56–1,85)
ADM oz. lokacija bolezni							
Kaposijev sarkom	-	-	-	-	-	-	3640,0 (3326,0–3975,6)
Maternični vrat	5,20 (3,81–6,93)	-	21,95 (13,01–34,69)	1,69 (0,04–9,44)	7,50 (2,75–16,32)	1,00 (0,21–2,92)	5,30 (3,58–7,57)
ne-Hodgkinov limfom	72,81 (70,36–75,32)	-	353,5 (321,6–387,8)	107,89 (85,81–133,9)	76,43 (66,53–87,38)	42,61 (39,29–45,91)	22,60 (20,77–2,55)

V prispevku predstavlja najpomembnejše rakave bolezni pri okuženih s HIV, razloge za večjo pojavnost pri njih, načine preprečevanja in zdravljenja.

POJAVNOST RAKAVIH BOLEZNI PRI OSEBAH, OKUŽENIH S HIV

Pri osebah, okuženih s HIV, so rakave bolezni pogostejše kot v splošni populaciji. V veliki kohortni raziskavi v ZDA (Kolorado, New Jersey, Florida) so na podlagi registrov rakavih bolezni in registra oseb, okuženih s HIV, izračunali standardizirano incidenčno nevarnost [SIN] za pojav rakavih bolezni (5). V raziskavi, ki je potekala od leta 1991 do 2002, so bile rakave bolezni v obdobju prvih pet let po odkritju okužb s HIV 2,1-krat (95 % IZ 2,0–2,3) pogostejše kot v neokuženi populaciji. Rakave bolezni, ki opredeljujejo aids, so najpogostejše rakave bolezni pri ljudeh, okuženih s HIV, vendar se pomembnost ADM z leti zmanjšuje. Pred obdobjem HAART, med letoma 1991 in 1995, so obsegale 68,4 % vseh rakavih bolezni, med letoma 1996 in 2002 pa le še 48 %. Med nADM so poleg raka na pljučih pomembne še rakave bolezni, ki so povezane z onkogenimi virusnimi okužbami (jetrni rak, analni rak, ne-melanomski kožni rak ter Hodgkinova bolezen).

Pri bolnikih z aidsom se je v zadnjih letih incidenca rakavih bolezni bistveno zmanjšala, vse večji problem pa so nADM (4).

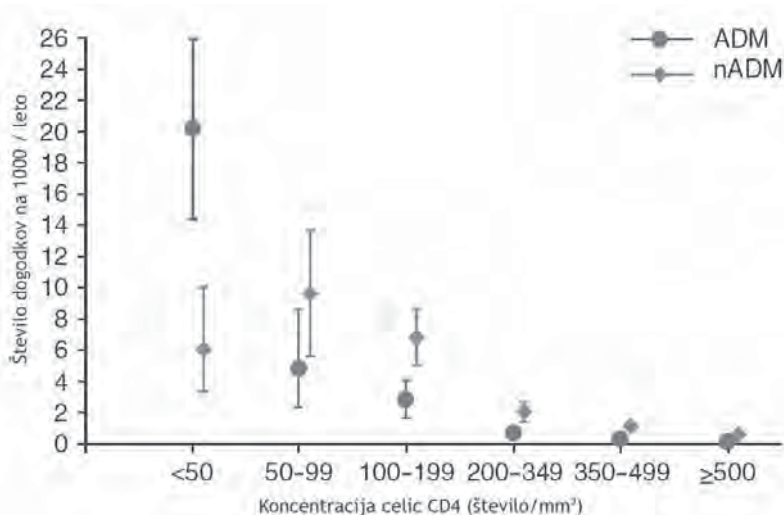


Slika 1. Pojavnost rakavih bolezni pri osebah z aidsom

Legenda: nADM – rakave bolezni, ki so pogoste pri bolnikih s HIV/aidsom, vendar aidsa ne opredeljujejo

Nevarnostni dejavniki za rakave bolezni

Enako kot pri splošni populaciji je etiologija rakavih bolezni okuženih s HIV, zelo različna (6). Daljše preživetje okuženih in zato vse večja povprečna starost (okužijo se vse pogosteje tudi starejši ljudje), manj oportunističnih okužb ter zmanjšana umrljivost so razlogi za zvečano število bolnikov z rakavimi boleznimi. Okuženi s HIV imajo tudi več »tradicionalnih« nevarnostnih dejavnikov za maligne bolezni: kajenje (npr. v Sloveniji kadi okrog 60 % okuženih, v splošni populaciji pa 20–30 %), večjo rabo alkohola (10–15 %), več onkogenih virusnih okužb (npr. z virusoma hepatitisa B [HBV] in C [HCV]) in zmanjšano sposobnost zamejitve drugih okužb (npr. s humanimi papilomskimi virusi [HPV] in Epstein-Barrovim virusom [EBV]) (7). Poleg okvare imunskih odzivov je v patogenezi rakavih bolezni pri okuženih s HIV pomembna tudi nespecifična imunska aktivacija ter ponavljajoče se okužbe.



Slika 2. Umrljivost zaradi rakavih bolezni, ki opredeljujejo aids, in drugih rakavih bolezni, ki so pogoste pri bolnikih s HIV/aidsom glede na koncentracijo celic CD4 (podatki študije D: A: D)

Legenda: ADM – rakave bolezni, ki opredeljujejo aids, nADM – rakave bolezni, ki so pogoste pri bolnikih s HIV/aidsom, vendar aidsa ne opredeljujejo

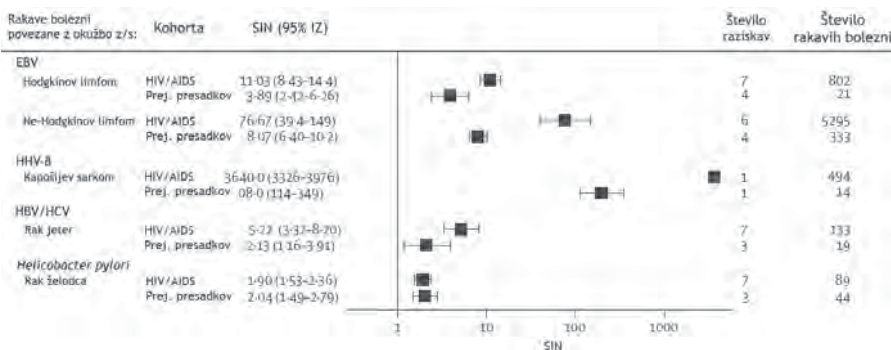
Vpliv imunske okvare

Imunska pomanjkljivost zveča tveganje za razvoj ADM ter nekaterih nADM. Neposredni vzrok so najverjetneje okvare (delovanje, koncentracija) imunskih celic, ki prepoznavajo in uničujejo rakavo spremenjene celice (t.i. imunski nadzor – *immune-surveillance*), vendar ta razlaga ne pojasni, zakaj se ob imunske pomanjkljivosti zveča grožnja le nekaterih vrst malignih bolezni (8). Pojavnost in umrljivost pri KS ter NHL (sistemska in primarno možganska oblika) sta neposredno odvisni od koncentracije celic CD4. Z imunske pomanjkljivostjo so značilno povezane tudi nekatere nADM (povezava ni neposredno sorazmerna stopnji imunske okvare), Hodgkinov limfom, analni rak, kožni rak in rak penisa (slika 2) (4, 9).

Z raziskavami o pojavljanju rakavih bolezni pri drugih imunskih okvarah (npr. pri prejemnikih organov) bi morda lahko ugotovili, kolikšen je vpliv okvarjenih imunskih odzivov na pojavnost rakavih bolezni. S primerjavo pojavnosti rakavih bolezni pri obeh skupinah bolnikov bi lahko izključili vpliv nevarnostnih dejavnikov, povezanih z načinom življenja, ker se med obema populacijama verjetno precej razlikujejo. Metaanaliza rezultatov večjih raziskav je pokazala, da so rakave bolezni v obeh skupinah pogostejše. Izstopale so tiste, ki so povezane z okužbami (10) (gl. razpredelnico 1 in 2, sliko 3).

Vpliv okužb z onkogenimi mikroorganizmi

Nekatere okužbe zvečajo možnost nastanka rakavih bolezni (10).



Slika 3. Pojavljanje rakavih bolezni, ki jih povežemo z okužbami EBV, HHV-8, HBV/HCV ter *Helicobacter pylori*, pri okuženih s HIV ter prejemniki čvrstih organov

Legenda: SIN – standardizirana incidenčna nevarnost, IZ – interval zaupanja,
EBV – virus Epstein-Barr, HHV-8 – humani herpesvirus tipa 8,
HBV – virus hepatitisa B, HCV – virus hepatitisa C

Razpredelnica 2. Standardizirana incidenčna nevarnost za rakave bolezni po presaditvi čvrstih organov

Kohorte (čas opazovanja, število vključenih ter značilnosti kohortne populacije): 1 – do leta 1995, 1821 oseb s presajenimi ledvicami, 2 – med letoma 1964 in 1997, 2890 oseb s presajenimi ledvicami, 3 – med letoma 1970 in 1997, 5004 oseb s presajenimi ledvicami, 394 oseb s presajenimi jetri, 236 oseb s presajenim srcem, 297 ostalih prejemnikov organov, 4 – med letoma 1982 in 2003, 10.180 oseb s presajenimi ledvicami, 5 – med letoma 1981 in 1998, 11.155 oseb s presajenimi ledvicami

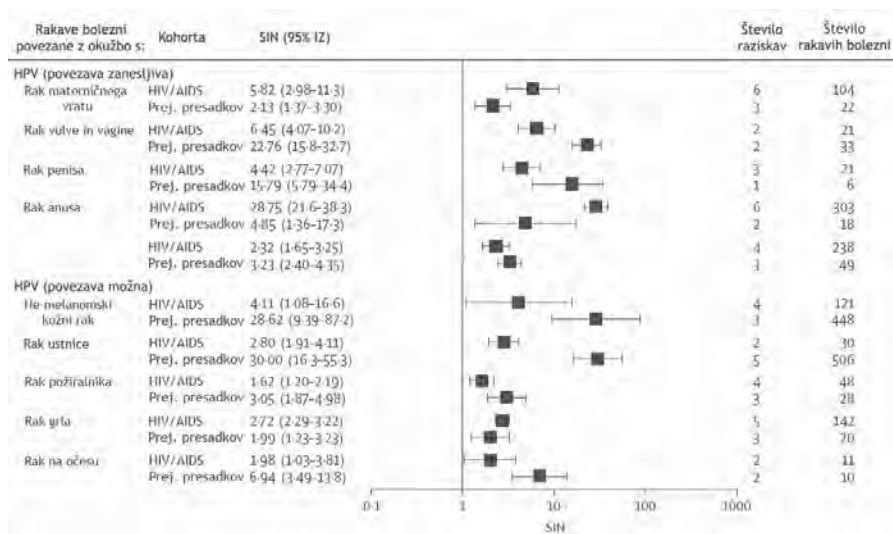
Legenda: nADM – rakave bolezni, ki so pogoste pri bolnikih s HIV/aidsom, vendar aidsa ne opredeljujejo,
SIN – standardizirana incidenčna nevarnost, ADM – bolezni, ki opredeljujejo aids

	Danska 1	Finska 2	Švedska 3	Avstralija 4	Kanada 5
nADM (bolezen oz. lokacije)	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpon)				
Ustnica	22,95 (12,55–38,51)	13,02 (10,76–15,83)	53,33 (38,10–72,62)	47,09 (41,76–52,91)	31,76 (23,86–41,45)
Ustna votlina in žrelo	-	5,26 (2,27–10,37)	2,75 (1,50–4,61)	-	3,07 (2,02–4,46)
Požiralnik	-	-	3,21 (1,04–7,48)	3,82 (2,26–6,04)	1,56 (0,51–3,65)
Želodec	-	-	2,30 (1,19–4,02)	1,84 (1,07–2,84)	2,08 (1,17–3,44)
Tanko črevo	11,76 (3,21–30,12)	-	1,10 (0,03–6,12)	1,72 (0,21–8,23)	-
Debelo črevo	3,94 (2,10–6,74)	-	2,30 (1,48–3,40)	2,36 (1,87–2,82)	-
Rektum	-	-	1,90 (1,04–3,19)	0,83 (0,33–1,07)	-
Debelo črevo in rektum	-	-	2,14 (1,52–2,92)	1,71 (1,38–2,09)	1,35 (1,00–1,77)
Anus	-	-	10,26 (2,79–26,26)	2,77 (1,51–4,64)	-

Razpredelnica 2 - nadaljevanje	Danska 1	Finska 2	Švedska 3	Avstralija 4	Kanada 5
nADM (bolezen oz. lokacije)	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpon)				
Jetra	-	-	1,10 (0,30–2,81)	3,19 (1,53–5,88)	1,85 (0,60–4,32)
Trebušna slinavka	-	..	0,90 (0,25–2,31)	1,21 (0,56–2,31)	1,08 (0,43–2,22)
Grlo	-	-	2,50 (0,52–7,31)	2,10 (0,96–3,98)	1,74 (0,75–3,43)
Sapnik, sapnica in pljuča	-	-	1,70 (1,09–2,53)	2,45 (2,00–2,97)	2,10 (1,72–2,53)
Koža, melanom	-	1,35 (0,28–3,93)	1,80 (0,98–3,02)	2,53 (2,08–3,05)	1,90 (1,18–2,94)
Koža, razen melanoma	39,10 (29,20–51,27)	10,68 (8,84–12,79)	58,16 (49,75–63,17)	-	-
Dojka	1,20 (0,64–2,05)	1,45 (0,72–2,59)	1,00 (0,64–1,49)	1,03 (0,78–1,34)	1,31 (0,98–1,72)
Vulva in nožnica	-	-	23,91 (11,94–42,79)	22,22 (13,93–33,64)	-
Maternično telo	-	-	-	1,74 (0,92–2,97)	0,90 (0,33–1,95)
Jajčnik	-	-	2,00 (0,91–3,80)	1,15 (0,46–2,38)	1,49 (0,60–3,07)
Penis	-	-	-	15,79 (5,79–3,37)	-
Prostata	-	-	1,10 (0,67–1,70)	0,95 (0,68–1,29)	0,91 (0,64–1,26)
Modo	-	-	2,31 (0,48–6,74)	1,25 (0,34–3,19)	-
Ledvica	7,97 (5,00–12,07)	4,08 (1,50–8,88)	4,90 (3,26–7,09)	7,3 (5,69–9,22)	7,32 (5,72–9,23)

Razpredelnica 2 - nadaljevanje	Danska 1	Finska 2	Švedska 3	Avstralija 4	Kanada 5
nADM (bolezen oz. lokacije)	SIN pri 95-odstotnem intervalu zaupanja (razpon)				
Sečni mehur		1,63 (0,53–3,81)	2,30 (1,40–3,55)	3,33 (2,40–4,50)	1,98 (1,27–2,95)
Oko	-	-	2,00 (0,05–11,14)	7,56 (3,46–14,36)	-
Možgani	-	1,38 (0,28–4,02)	1,00 (0,40–2,06)	0,57 (0,16–1,46)	1,25 (0,54–2,46)
Ščitnica	8,09 (4,04–14,47)	0,91 (0,02–5,09)	3,80 (1,39–8,27)	6,90 (4,69–9,80)	5,00 (3,17–7,50)
Hodgkinova bolezen	-	8,00 (1,65–23,38)	2,20 (0,27–7,94)	3,74 (1,51–7,71)	3,60 (1,65–6,83)
Difuzni plazmocitom	-	-	2,70 (0,99–5,88)	2,67 (1,38–4,67)	3,82 (2,04–6,54)
Levkemija	-	-	2,36 (1,02–4,65)	2,46 (1,57–3,66)	2,27 (1,32–3,63)
vse lokacije	3,33 (2,92–3,79)	3,59 (3,12–4,11)	4,05 (3,75–4,36)	3,40 (3,22–3,59)	2,48 (2,31–2,66)
ADM (bolezen oz. lokacija)					
Kapošijev sarkom	-	-	-	208,0 (113,7–349,0)	-
Maternični vrat	-	-	2,00 (0,65–4,67)	2,50 (1,33–4,27)	1,54 (0,56–3,35)
ne-Hodgkinov limfom	-	5,48 (2,37–10,80)	6,00 (4,38–8,03)	9,86 (8,37–11,54)	8,87 (7,38–10,56)

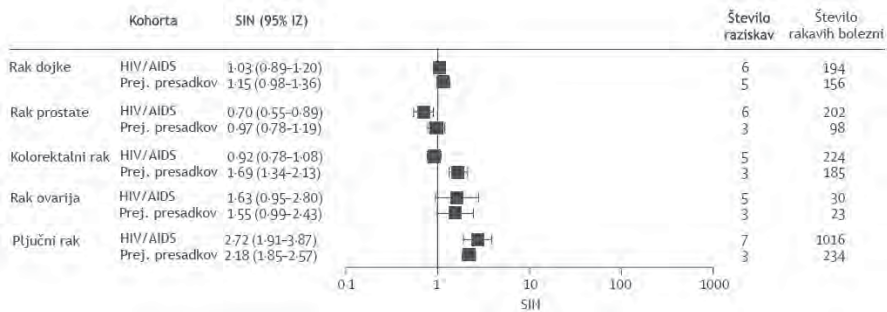
Okužba z EBV je zanesljivo povezana z nekaterimi podtipi NHL, Hodgkinovo boleznijo in nazofaringealnim karcinomom. Okužba s humanim virusom herpes tipa 8 [HHV-8] je pogoj za pojav KS, ki se pojavlja v večjem številu v obeh omenjenih skupinah bolnikov, vendar bolj v skupini okuženih s HIV. V slednji je KS pogostejši pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi [okr. MSM], kar je najverjetneje posledica večje prekuženosti s HHV-8 (3). Tako HBV kot HCV povezujemo z nastankom primarnega hepatoceličnega karcinoma. Ocenjujemo, da je *Helicobacter pylori* vzrok za 60 % vseh rakov na želodcu. V obeh skupinah je bilo večje število rakavih bolezni na jetrih in rakavih bolezni na želodcu (11). Pogostejše so tudi rakave bolezni, ki jih povezujemo s HPV (12). Okužba z nekaterimi podtipi HPV povzroča raka na materničnem vratu in večino analnih rakov. Rak materničnega vratu se pojavlja pogosteje v obeh skupinah bolnikov, analni rak pa pogosteje pri okuženih s HIV. Tako rakave bolezni na ustnicah, grlu, očeh kot nemelanomski kožni rak, so pogostejši pri obeh populacijah. Etiološki pomen HPV pri omenjenih rakavih boleznih še ni zadovoljivo dokazan (slika 4) (4, 13).



Slika 4. Pojavljanje rakavih bolezni, ki jih povezujemo z okužbami s humanimi papilomskimi virusi pri okuženih s HIV in prejemnikih čvrstih organov

Legenda: SIN – standardizirana incidenčna nevarnost, IZ – interval zaupanja, HPV – humani papilomski virusi

Pojavnost najpogostejših karcinomov je enaka tisti v splošni populaciji ali celo nekoliko manjša (npr. rak prostate). Več je le pljučnega raka, verjetno zaradi ponavljajočih se okužb dihal in pogostejšega kajenja (slika 5) (10).



Slika 5 – Pojavljanje najpogostejših karcinomov pri okuženih s HIV in pri prejemnikih čvrstih organov

Legenda: SIN – standardizirana incidenčna nevarnost, IZ – interval zaupanja

POMEMBNEJŠE RAKAVE BOLEZNI PRI OKUŽENIH S HIV

Rakave bolezni, ki opredeljujejo aids

Zaradi uvedbe HAART se je zmanjšala pojavnost ADM, vendar tovrstne rakave bolezni še vedno ostajajo glavni vzrok smrti (1).

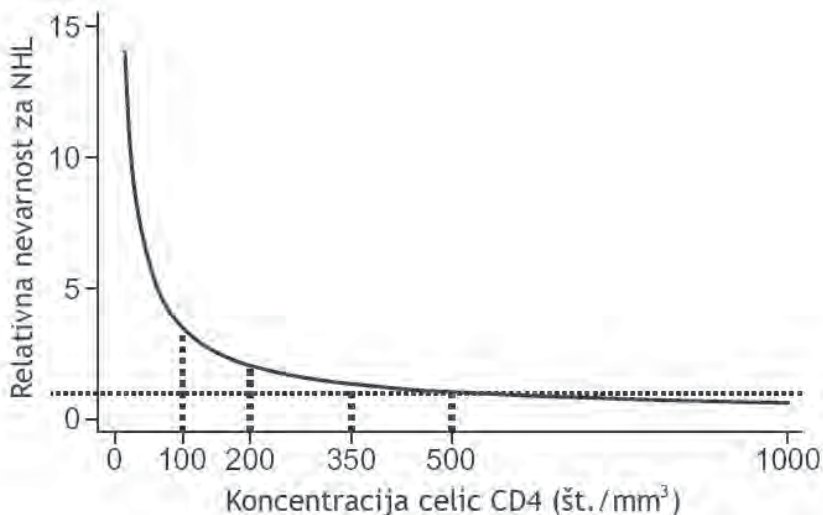
Ne-Hodgkinov limfom

Kmalu po odkritju bolezni HIV/aids se je ne-Hodgkinov limfom [NHL] (posebno njegova sistemska oblika) pokazal kot posebnost, značilna za tovrstne bolnike. Z uvedbo HAART se je njegova incidenca bistveno zmanjšala, vendar manj kot drugih bolezni, ki opredeljujejo aids (s 6–8 na 1000 okuženih med letoma 1992 in 1996 na 3–4 na 1000 okuženih v letih 1997–1999) (1, 14). Pojavnost primarnega limfoma osrednjega živčevja (spada med ADM) se je ob uvedbi HAART zmanjšala za desetkrat (podobno kot oportunistične okužbe). Pojavlja se samo še pri bolnikih z zelo napredovalo boleznijo ($CD4 < 50/mm^3$). Še naprej opažamo upadanje incidence NHL (v obdobju 1999–2002 ga je bilo 0,4–1,8/1000 okuženih na leto – slika 6) (15).

Dejavniki, ki vplivajo na pojavnost NHL, so koncentracija celic CD4, veliko manj pa starost in način okužbe (več med MSM) (15).

Histološko gre pri sistemske obliki NHL za zelo maligno velikocelični B limfom (centroblastni, imunoblastni, Burkittov oziroma Burkittovemu limfomu podoben). Značilnost omenjenih NHL so tudi rakave spremembe zunaj

bezgavk, ki jih opazimo pri skoraj 90 % bolnikov. Približno 20–40 % jih ima tudi spremembe v osrednjem živčevju (3). Pomembno etiološko vlogo pri NHL ima EBV, verjetno skupaj z limfoidno hiperplazijo, ki jo povzroča sam HIV.



Slika 6. Vpliv imunske okvare na pojavljanje ne-Hodgkinovega limfoma pri okuženih s HIV

Legenda: NHL – ne-Hodgkinov limfom

Prognoza se je v zadnjih letih bistveno izboljšala. Z uvedbo HAART in učinkovitim specifičnim zdravljenjem NHL se dvoletno preživetje približuje 60 %. Poleg standardne sekvenčne kemoterapije s ciklofosamidom, doksorubicinom, vinkristinom ter prednizonom, biološko zdravilo rituksimab izboljša možnosti za kompletno remisijo. V poštev pride tudi presaditev krvotvornih matičnih celic (1).

Kaposijev sarkom

Kaposijev sarkom se pojavlja pri 15–20 % bolnikov z aidsom in je v 30–40 % prva manifestacija aidsa (3). Incidenca se je z uvedbo HAART dramatično zmanjšala (v kohorti EuroSIDA s 24,7/1000 okuženih v letu 1994 na 1,7/1000 okuženih v zadnjih letih) (16). Kljub relativnemu upadu je potrebno klinično nadziranje okuženih oseb v napredovalem obdobju bolezni, še posebej v prvih 6 mesecih po uvedbi HAART, ker se KS lahko pojavi v sklopu vnet-

nega sindroma imunske obnove (*immune reconstitution inflammatory syndrome* – IRIS) (5).

Rakave spremembe se najpogosteje začnejo na koži, običajno na rokah ter nogah, kot rjavkasto do temno rdeče obarvane makule, nato kot vozlički, ki so pogosto boleči. Spremembe se počasi širijo po koži trupa, sluznicah, povzročajo lahko tudi limfedem. Pozneje KS lahko prizadene tudi visceralne organe (npr. prebavila v 50–70 %, pljuča v 20–50 %) (17). Kaposijev sarkom je povezan z okužbo s HHV-8, katerega DNA je mogoče dokazati ne samo v rakavih spremembah, pač pa tudi v krvnih mononuklearnih celicah.

Temeljni način zdravljenja je obnova imunskega sistema z uporabo HAART. Pri bolnikih z omejeno boleznijo pride dodatno v poštev lokalno zdravljenje z intralezijsko kemoterapijo (npr. z vinblastinom), krioterapijo, laserjem, s kirurškim posegom ali z obsevanjem. Pri razširjeni bolezni je potrebno zdravljenje s citostatiki (v ta namen so registrirani doksorubicin, daunorubicin ter paklitaksel) (18).

Rak materničnega vratu

Rak materničnega vratu se pri okuženih s HIV pojavlja pogosteje kot v splošni populaciji. Zbolijo mlajše bolnice, ki imajo ob ugotovitvi bolezni, navadno že razširjeno bolezen (v 40 % primerov stadij III ali IV). To so razlogi, da je RMV že od leta 1993 uvrščen med bolezni, ki opredeljujejo aids (Center za nadzor bolezni, Atlanta ZDA – *Center of Disease Control*, CDC) (8). Povezava z napreduvalim obdobjem bolezni ni tako izrazita kot pri KS in NHL. Uvedba HAART na pojavljanje RMV ni imela bistvenega vpliva.

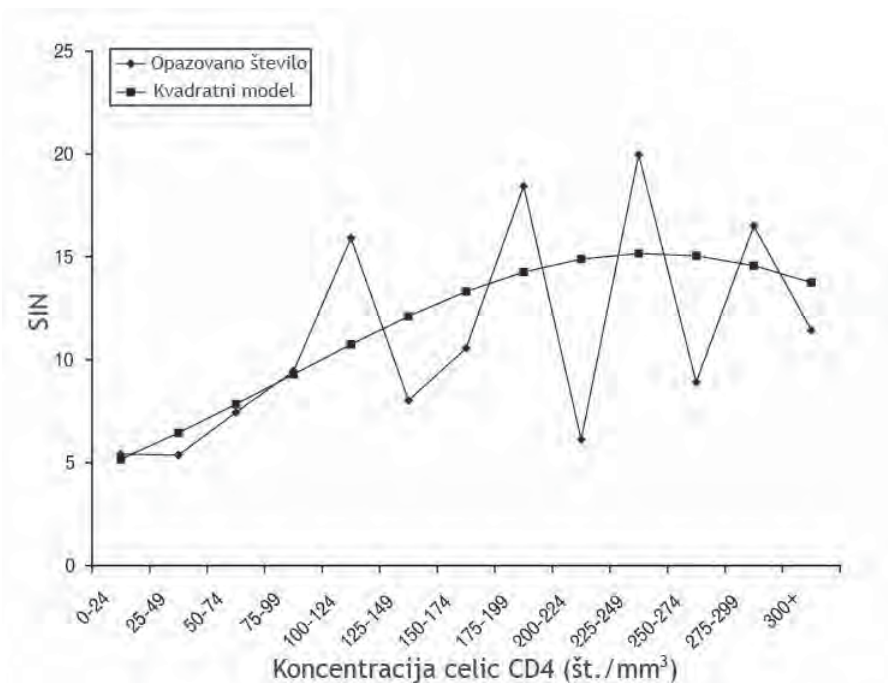
Glavni vzrok je okužba z nekaterimi podtipi HPV. Pri okuženih s HIV večkrat najdemo tudi neobičajne podtipe HPV, pogostejša je sočasna okužba z več podtipi. Ocenjujemo, da ima približno 60 % žensk ob diagnozi okužbe s HIV zmerne do izrazite predrakave spremembe na materničnem vratu (displazija stopnje II do III). Pogostejši je karcinom *in situ*, ki je lahko večžariščen in hitro napredujoč (še posebej pri $CD4 < 200/mm^3$) (8, 19).

Temeljni način zdravljenja je kirurški: elektrokavterizacija, krioterapija, laserska evaporizacija. V primerjavi z osebami, ki niso okužene s HIV, je zdravljenje manj učinkovito.

Rakave bolezni, ki ne opredeljujejo aidsa

Hodgkinova bolezen

Okuženi s HIV imajo pogostejše Hodgkinovo bolezen kot neokuženi. V zadnjih letih incidenca narašča in je druga najpogostejša nADM. Čeprav je pojavljanje odvisno od koncentracije celic CD4, povezava ni sorazmerna (najpogostejše pri CD4 med 225 in 249/mm³) (5).



Slika 7. Vpliv imunske okvare na pojavljanje Hodgkinove bolezni pri okuženih s HIV
Legenda: SIN – standardizirana incidenčna nevarnost

Prevladujoči histološki podtip je mešanocelični, ki ima tudi slabšo prognozo (za razliko od splošne populacije mladih odraslih, kjer prevladuje podtip nodularne skleroze). Ob diagnozi ima skoraj 75 % okuženih s HIV napredovalo obliko bolezni (stadij III ali IV) (17). Pogosta je zunajbezgavčna prizadetost (kostni mozeg, jetra, vranica itd.). Pri velikem deležu bolnikov (približno 88 %) se bolezen začne s klinično simptomatiko B (nočno potenje, vročina, hujšanje).

Rakava celica je Hodgkinova Reed-Sternbergova celica, ki je posledica zločeste transformacije limfocitov B (po številu so manjšina vseh celic). Pri osebah z imunsko okvaro in Hodgkinovo boleznijo znotraj RSC praviloma najdemo tudi sestavne dele EBV (nukleinske kisline ter latentni membranski protein-1), kar nakazuje, da je Hodgkinova bolezen lahko posledica nenadzorovanega razmnoževanja EBV (4).

Hodgkinova bolezen je v začetnih obdobjih boleznii pogosto ozdravljiva. Zdravljenje pri okuženih s HIV je problematično zaradi hujše prizadetosti kostnega mozga, neželenih učinkov zdravil (prebavila), večjega tveganja za oportunistične okužbe in pogostejše prizadetosti sluznic pri obsevanju (mukozitis). Pri tovrstnih bolnikih so remisije boleznii redkejše (odzivi na zdravljenje so v 46–65 %, mediana preživetja je eno leto) (3).

Analni rak

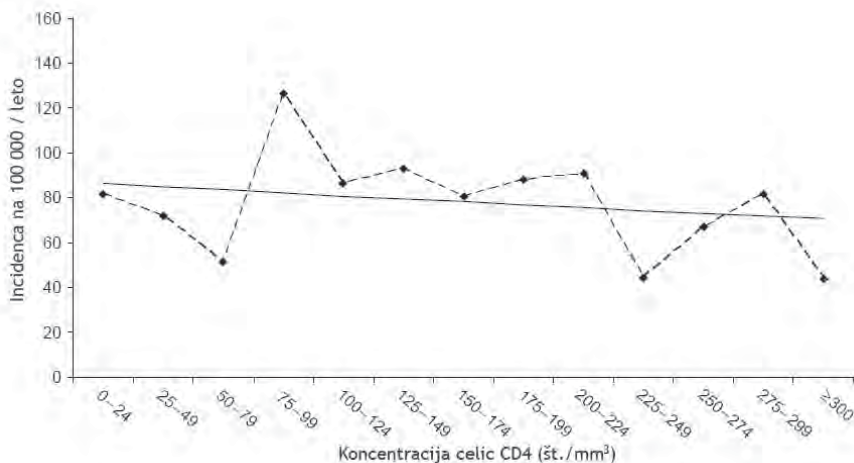
Okuženi s HIV imajo pogosteje analno rakavo bolezen, še posebno (ne pa izključno) v skupini MSM. Povzročajo jo nekateri podtipi HPV. V skupini MSM imajo skoraj vsi kronično analno okužbo s HPV, največkrat sočasno z več različnimi podtipi (20). S slabšanjem imunskega odziva se večja delež bolnikov, ki so okuženi s HPV. Tveganje za predstopnje rakavih boleznii narašča z zmanjševanjem koncentracije celic CD4, nakazuje se tudi zvečanje nevarnosti za pojav invazivnih rakavih sprememb (čeprav si dokazi za to nekoliko nasprotujejo) (8). Kljub učinkovitemu protiretrovirusnemu zdravljenju pojavnost analnega raka narašča. Incidenca je celo večja pri okuženih s HIV, ki prejemajo HAART, kot pri tistih, ki se še ne zdravijo, verjetno zaradi zelo dolgega obdobja imunske okvare, ki je potrebno, da se iz prekarcinozne lezije razvije invazivni karcinom.

Kakšno naj bo ukrepanje ob najdbi prekarcinoznih sprememb v anusu, še ni povsem opredeljeno (spremljanje, odstranjevanje prekarcinoz, lokalno zdravljenje z imunomodulirajočimi zdravili). Temeljno zdravljenje analnega karcinoma je kombinacija lokalnega obsevanja, kirurškega zdravljenja in kemoterapije. Zaradi običajno napredovale boleznii, pa tudi v primeru uspešnega zdravljenja rakavih sprememb, pogosto lokalno ostajajo hude posledice. Na področju analnega raka so potrebne še nadaljnje raziskave.

Pljučni rak

V razvitem svetu je pri okuženih s HIV pljučni rak najpogostejši med nADM. Ocenjujemo, da je dva do sedemkrat pogostejši kot v splošni populaciji. Večja pogostost pljučnega raka je deloma posledica velikega deleža kadičev med okuženimi s HIV. Bolj so ogroženi bolniki, mlajši od 50 let (7).

Pljučni rak je pogostejši tudi pri prejemnikih presadkov, pri katerih je delež kadilcev podoben kot v splošni populaciji. Da je pljučnega raka več, je posledica zmanjšanega imunskega odziva, večje občutljivost za vplive tobaka in ponavljajočih se okužb ali kronične okužbe dihal. Povezave med koncentracijo celic CD4 in incidenco pljučnega raka niso dokazali (7).



Slika 8. Vpliv imunske okvare na pojavljanje pljučnega raka pri okuženih s HIV

Pogostejši so vsi histološki tipi: adenokarcinom, epidermoidni karcinom, mikrocelularni karcinom. V primerjavi s splošno populacijo je pri okuženih s HIV relativno pogostejši adenokarcinom, ki je ob diagnozi v 75–90 % lokalno razširjen ali pa že ima zasevke (stadij III do IV).

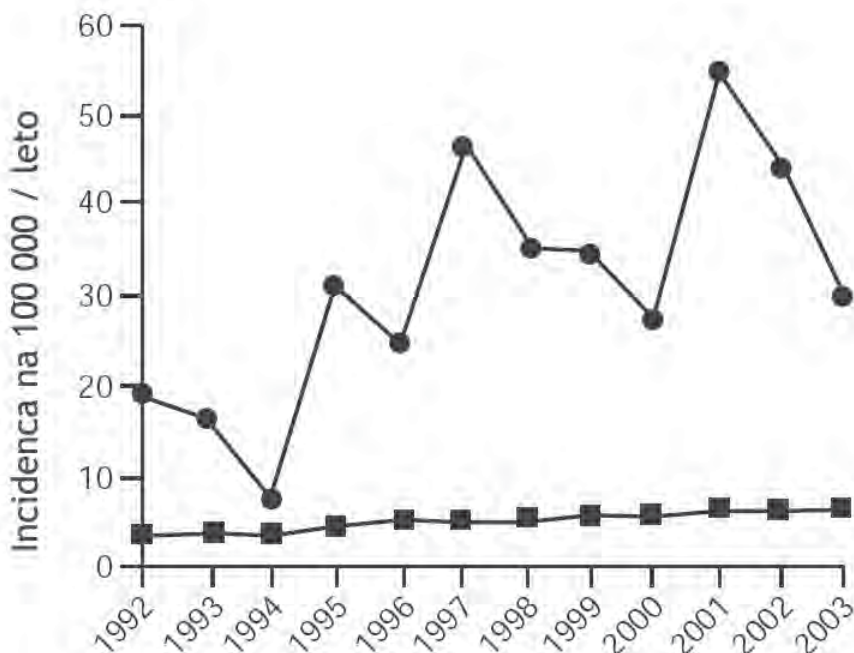
Podatkov o zdravljenju pljučnega raka pri okuženih s HIV je malo. Prognoza je slabša kot pri splošni populaciji, pogostejši so tudi hudi neželeni učinki zdravljenj, zdravljenje je manj učinkovito. Pričakovano je le 10-odstotno enoletno preživetje. Zaradi vsega omenjenega je še toliko bolj pomembna glavna preventiva – opustitev kajenja (21).

Rak jeter

Rak jeter spada med nADM in se največkrat pojavlja s sočasno okužbo s HCV ter HBV (22). Relativno tveganje za nastanek raka jeter ob sočasni okužbi s HCV in HIV je manjše kot pri splošni populaciji: v splošni populaciji je relativno tveganje 12-krat, pri okuženih s HIV pa le 2–7-krat večje (4).

Kljub omenjenemu pa je incidenca raka na jetrih zaradi velikega števila oseb, okuženih s HIV, ki so hkrati okuženi tudi s HCV ali HBV (zaradi sorodnih načinov okužbe), v primerjavi s splošno populacijo večja, in to predvsem v mlajših starostnih skupinah. Pri primarnem jetrnoceličnem karcinomu se simptomatika razvije hitreje (23).

Okuženi s HIV na splošno popijejo tudi več alkohola kot neokuženi (1). Incidenca jetrnega raka se pri okuženih s HIV še večja (slika 9) (14).



Slika 9. Porast pojavljanja raka na jetrih pri okuženih s HIV

Pomembno je zgodnje odkrivanje primarnega jetrnoceličnega karcinoma pri bolnikih s sočasnimi okužbami s HBV, HCV in HIV, še posebno pri tistih z napredovalo jetrno boleznijo (npr. jetrno cirozo). Z zdravljenjem s sistemsko kemoterapijo, transarterijsko kemoembolizacijo, radiofrekvenčno termalno ablacijo ali kirurškim posegom je treba začeti čim prej (24). Pri okuženih s HIV je tako zdravljenje učinkovito, preživetje je podobno kot pri splošni populaciji (boljše je pri tistih, ki so uspešno zdravljeni s HAART – koncentracija ribonukleinskih kislin HIV v plazmi pod mejo detekcije) (23).

ZAKLJUČEK

Rakave bolezni so in ostajajo pomemben zdravstveni problem pri okuženih s HIV. V prihodnjih letih lahko z nadaljevanjem HAART pričakujemo še nadaljnje upadanje oziroma ustalitev pojavljanja določenih vrst rakavih bolezni (predvsem ADM), celokupno pa bo število rakavih bolezni najverjetneje naraščalo. Ob zmanjševanju drugih vzrokov za umrljivost in obolevnost bodo tovrstne bolezni postajale še pomembnejše. Opažamo, da je kljub uspešnejšemu zdravljenju okuženih s HIV njihova ogroženost z nekaterimi rakavimi boleznimi, ki so povezane z zmanjšanim imunskim odzivom, še vedno večja.

Preventiva, odkrivanje zgodnjih oblik rakavih bolezni, zgodnje diagnosticiranje ter boljši načini zdravljenja ostajajo velik izziv za strokovnjake, ki spremljajo in zdravijo okužene s HIV.

LITERATURA

1. Bonnet F, Chene G. Evolving epidemiology of malignancies in HIV. *Curr Opin Oncol* 2008; 20 (5): 534-40.
2. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48 (5): 590-8.
3. Spano JP, Atlan D, Breau JL, Farge D. AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. Part I: Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin's lymphoma, and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Intern Med* 2002; 13 (3): 170-9.
4. Engels EA. Non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected persons: etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention opportunities. *AIDS* 2009; 23 (8): 875-85.
5. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008; 123 (1): 187-94.
6. Barbaro G, Barbarini G. HIV infection and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (Review). *Oncol Rep* 2007; 17 (5): 1121-6.
7. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA, et al. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS* 2007; 21 (2): 207-13.
8. Silverberg MJ, Abrams DI. AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: cancer occurrence in the antiretroviral therapy era. *Curr Opin Oncol* 2007; 19 (5): 446-51.
9. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008; 22 (16): 2143-53.
10. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370 (9581): 59-67.
11. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118 (12): 3030-44.

12. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357 (16): 1589-97.
13. Grulich AE, Li Y, McDonald A, Correll PK, Law MG, Kaldor JM, et al. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2002; 16 (8): 1155-61.
14. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148 (10): 728-36.
15. Bhaskaran K, Brettle R, Porter K, Walker AS, CN- CASCADE Co. Systemic non-Hodgkin lymphoma in individuals with known dates of HIV seroconversion: incidence and predictors. *AIDS* 2004; 18 (4): 673-81.
16. Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, Gargalianos-Kakolyris P, Trocha H, Chentsova N, et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: the EuroSIDA Study. *Cancer* 2004; 100 (12): 2644-54.
17. Spina M, Vaccher E, Carbone A, Tirelli U. Neoplastic complications of HIV infection. *Ann Oncol* 1999; 10 (11): 1271-86.
18. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ. HIV/AIDS: epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (9): 1209-15.
19. Spano JP, Atlan D, Breau JL, Farge D. AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. Part II. Cervical and anal squamous epithelial lesions, lung cancer, testicular germ cell cancers, and skin cancers. *Eur J Intern Med* 2002; 13 (4): 227-32.
20. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (2): 223-33.
21. Cadranet J, Mayaud C. Lung cancer in HIV infected patients. *Thorax* 2007; 62 (6): 557.
22. Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, et al. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2008; 22 (16): 2135-41.
23. Brau N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007; 47 (4): 527-37.
24. Sulkowski M. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients comes of age: The convergence of epidemiology and treatment effectiveness. *J Hepatol* 2009; 50 (4): 655-8.