

## บทความพื้หน้าวิชา

# AIDS-Related Lymphoma (ARL)

## อภิชาชัย ลีละสิริ

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

### วัตถุประสงค์

1. ทราบพยาธิกำเนิดของ ARL ในด้าน viruses, cytokines และ genetics
2. ให้การวินิจฉัย ARL ได้
3. แนะนำการรักษา การให้ supportive care รวมทั้งการพยากรณ์โรค

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV (human immunodeficiency virus) โดยมีอุบัติการณ์สูงถึง 100-300 เท่า เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป<sup>1, 2</sup> ประมาณว่าอัตราการเป็น NHL อยู่ระหว่างร้อยละ 1.6-6 ต่อปี<sup>36</sup> อุบัติการณ์ได้สูงขึ้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 1984 และในปี 1987 ถือว่า NHL เป็น AIDS defining illness ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ CDC (Centers for Disease Control)<sup>6</sup> ของอเมริกา มะเร็งอื่นที่เป็น AIDS defining illness<sup>7</sup> ได้แก่ Kaposi sarcoma (KS), squamous cell carcinoma ของ uterine cervix, anus และ conjunctiva ส่วนมะเร็งที่พบบ่อยในผู้ป่วย HIV แต่ยังไม่เป็น AIDS defining illness ได้แก่ Hodgkin's disease, leiomyosarcoma และ plasmacytoma<sup>8, 9</sup> เป็นต้น

NHL พบได้ในผู้ติดเชื้อ HIV เกือบทุกกลุ่มเสี่ยงเท่าๆ กัน ยกเว้นในผู้ป่วยฮีโมฟิลเลีย พบอุบัติการณ์สูงกว่ากลุ่มอื่นเล็กน้อย<sup>10</sup> ในบางรายงานพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

(IV drug abuser) พบอุบัติการณ์ต่ำกว่า ซึ่งอาจอธิบายว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักจะเสียชีวิตเร็วจากการติดเชื้อฉวยโอกาส

### Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) ลดอุบัติการณ์ของ ARL หรือไม่

ในปัจจุบัน ผู้ป่วย HIV มักจะได้รับ HAART มากขึ้น ซึ่งได้แก่ nucleoside analogs ร่วมกับ protease inhibitor ทำให้ผู้ป่วย HIV มีชีวิตยาวนานขึ้น ผลตามมาก็คือ อุบัติการณ์ของการติดเชื้อฉวยโอกาส และ KS ลดลง จึงมีข้อสงสัยว่า HAART จะช่วยให้อุบัติการณ์ของ NHL ลดลงหรือไม่ เนื่องจากการให้ HAART ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยดีขึ้น และมีการลดลงของ B-cell stimulation จากการศึกษาทางระบาดวิทยาของผู้ป่วย HIV ในอเมริกาและยุโรป ไม่พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ systemic NHL แต่พบว่ามีการลดลงอย่างชัดเจนของ KS และ primary central nervous system lymphoma (PCL)<sup>11-15</sup> ในผู้ป่วยที่ได้ triple antiretroviral therapy การศึกษาที่ขัดแย้งกับ meta-analysis ที่ศึกษาอุบัติการณ์ของมะเร็งในผู้ป่วย HIV ระหว่างปี 1992-1996 และ 1997-1999 โดย Interna-

ได้รับต้นฉบับ 27 กุมภาพันธ์ 2545 และให้ตีพิมพ์ 15 มีนาคม 2545  
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.นพ.อภิชาชัย ลีละสิริ หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

tional Collaboration on HIV and Cancer ที่พบว่ามีการลดลงเล็กน้อยของ relative risk ของ systemic diffuse large cell NHL<sup>16</sup>

อีกการศึกษาหนึ่งของอเมริกาซึ่งทำในชุมชนขนาดใหญ่ระหว่างปี 1996-2000 พบว่าอุบัติการณ์ของ systemic NHL ในผู้ป่วย HIV ยังคงสูงอยู่ แม้จะได้รับ HAART ก็ตาม<sup>17</sup> ดังนั้นในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่า HAART ทำให้อุบัติการณ์ของ systemic NHL ลดลง

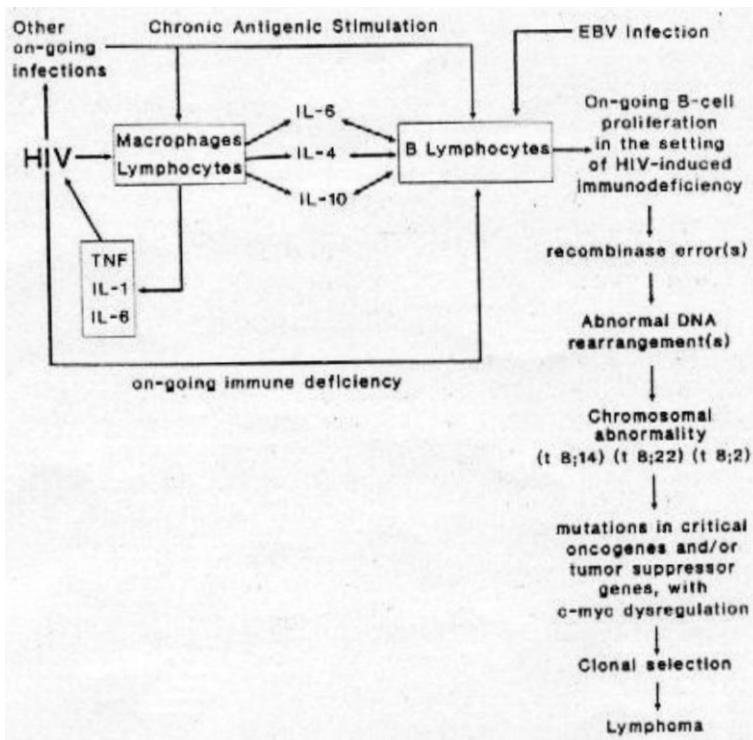
**Pathogenesis ของ ARL**

กลไกในการเกิด lymphoma ในผู้ป่วย HIV อาจเกิดจากหลายกลไกด้วยกัน เริ่มจากเชื้อ HIV ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน ได้แก่ ความผิดปกติในจำนวนและหน้าที่ของ CD4+ T cells<sup>18</sup> การที่ B cells ถูกกระตุ้นเป็นเวลานานจาก antigens, mitogens, viruses โดยเฉพาะ Epstein-Barr virus (EBV)<sup>19</sup> และ HIV<sup>20</sup> เอง ทำให้เกิด reactive B-cell

hyperplasia ใน lymphoid tissues ซึ่งเรียกว่า persistent generalized lymphadenopathy (PGL)<sup>21</sup> และ polyclonal hypergammaglobulinemia<sup>22</sup> หลังจากนั้นอาจมีการเปลี่ยนแปลงทาง genetic เช่นมี abnormal DNA rearrangement ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ protooncogenes เช่น c-myc<sup>23</sup> และ tumor suppressor gene เช่น p53<sup>24</sup> เกิด clonal selection และกลายเป็น lymphoma ในที่สุด ดังรูปที่ 1

**Viruses ที่มีส่วนในการเกิด ARL**

ที่สำคัญได้แก่ EBV ซึ่งเป็น human gamma herpesvirus พบ EBV genome ใน ARL ร้อยละ 33-67 เมื่อเทียบกับร้อยละ 5 ในผู้ป่วย high grade lymphoma ที่ไม่ติดเชื้อ HIV<sup>26</sup> ใน primary CNS lymphoma (PCL) ชนิด immunoblastic จะพบ EBV เกือบทุกราย แต่ใน Burkitt-like lymphoma จะพบ EBV genome ร้อยละ 20-34<sup>27,28</sup>



รูปที่ 1 แสดง pathogenesis ของการเกิด ARL<sup>25</sup>

เมื่อ EBV เข้าไปในเซลล์ จะทำให้เกิด chronic B cell proliferation โดย EBV latent genes ใน PCL จะคล้ายกับที่พบใน post-transplant lymphoproliferative disease ซึ่งได้แก่ Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA-2 ถึง EBNA-5) และ latent membrane protein (LMP-1 และ LMP-2)<sup>29</sup> ส่วนใน Burkitt lymphoma จะพบแต่ชนิด EBNA-1<sup>29-31</sup> จากการวิเคราะห์ทาง molecular พบว่า EBNA-1 มีผลต่อ transcription และ maintenance ของ EBV episome<sup>32, 33</sup> ส่วน LMP-1 จำเป็นต่อ primary B-cell transformation LMP-1 จะทำปฏิกิริยาร่วมกับ signaling pathway ที่เกี่ยวข้องกับ tumor necrosis factor family of genes ผ่าน specific molecular interactions ที่บริเวณ c-terminus<sup>34</sup> พบว่า deletion ของ LMP-1 บริเวณนี้มีผลต่อการเกิดมะเร็ง nasopharynx และ Hodgkin's disease<sup>35, 36</sup> จากการศึกษางานอื่นพบว่า LMP-1 mutation พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็น ARL และใน control individuals<sup>37</sup> สาเหตุอื่นที่เป็นไปได้ เช่น ผู้ป่วยมีการสูญเสีย immunologic reactivity ต่อ EBV หรือ viruses ตัวอื่นๆ เนื่องจาก EBV ถูกควบคุมโดย CD 8+ cytotoxic T lymphocyte response มีการศึกษาจากเนเธอร์แลนด์พบว่า ในระหว่างที่ติดเชื้อ HIV นั้น EBV-specific CD 8+ T cells ไม่ได้หายไป แต่มีการสูญเสียความสามารถในการสร้าง IFN  $\gamma$  ซึ่งสัมพันธ์กับจำนวน CD4+ T cells ที่ลดลง 38 พบว่า BCRF-1 ซึ่งเป็น EBV gene product อันหนึ่ง มีลักษณะเหมือนกับ human interleukin 10 (IL-10) สามารถยับยั้งการสร้าง IFN $\gamma$  และ IL-2 จาก helper T cells (TH-1)<sup>39-41</sup>

Virus อีกชนิดหนึ่งได้แก่ **Kaposi sarcoma herpes virus** (KSHV) หรืออีกชื่อหนึ่ง human herpes virus-8 (HHV-8) เป็น virus ที่ทำให้เกิด Kaposi sarcoma แต่ต่อมาพบว่ามีส่วนในการเกิด primary effusion lymphoma (PEL)<sup>42</sup>, Castleman disease<sup>43</sup> และ plasma cell dyscrasias<sup>44</sup> KSHV สามารถเข้าไป

ใน B cells และทำให้เกิด transformation โดยอาศัย genome products หลายชนิดได้แก่ chemokine receptor, cyclin D homologue, viral IL-6, BCL-2 homologue และ CC chemokine homologue<sup>45-47</sup>

อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วย ARL เป็นจำนวนมากที่ตรวจไม่พบหลักฐานของการติดเชื้อ EBV หรือ KSHV เป็นไปได้ว่าอาจมี infectious agents ชนิดอื่นที่ยังไม่สามารถสืบค้นได้ หรืออาจเกิดจากมีการเปลี่ยนแปลงของ cytokines โดย HIV เอง ผู้ป่วย HIV แม้จะไม่เกิด lymphoma มักพบว่ามีความผิดปกติของ B cell<sup>48</sup> เช่น hypergammaglobulinemia, lymphadenopathy with follicular hyperplasia สันนิษฐานว่า HIV envelop อาจมีส่วนในการเกิดการกระตุ้น B cells โดยผ่านทาง T cells<sup>49</sup>

#### บทบาทของ cytokines ในการเกิด ARL

พบว่า cytokines หลายชนิดที่สร้างจาก macrophages ที่ติดเชื้อ HIV เช่น IL-4, IL-6, IL-10 และ tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>50</sup> สามารถกระตุ้น B cells ให้เกิด proliferation และ maturation ได้ ผู้ป่วยที่มี hypergammaglobulinemia พบว่า B cells สามารถ express TNF- $\alpha$  และ IL-6<sup>51</sup> ได้โดยไม่ต้องผ่านการติดเชื้อ EBV มาก่อน<sup>52</sup> IL-6 gene expression พบใน multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, immunoblastic และ large-cell lymphoma ในผู้ป่วย HIV positive และ negative อันนี้สามารถพบ serum IL-6 สูงขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ก่อนที่จะเกิด large cell lymphoma<sup>53</sup>

IL-10 gene expression พบใน EBV positive B cell lines จากผู้ป่วย ARL ชนิด Burkitt<sup>54</sup> IL-10 ทำหน้าที่เป็น autocrine growth factor ของ B-cell<sup>55</sup> เชื้อ HIV เองอาจทำให้มี aberrant expression ของ cytokines เหล่านี้ด้วย<sup>56</sup> ผลตามมาก็คือมี proliferation, differentiation ของ B cells ซึ่งตามมาด้วย neoplastic transformation

B cell stimulatory molecules อื่นๆ ที่สูงขึ้นก่อนการเกิด ARL ได้แก่ soluble CD23, soluble CD27 และ soluble CD44 เป็นต้น<sup>57, 58</sup>

### ความผิดปกติทาง genetics

ในระหว่างที่มีการกระตุ้น B cell โดย HIV, EBV และ cytokines ชนิดต่างๆ นั้น อาจพบมีความผิดปกติของ Ig gene rearrangement และ/หรือ expression ทำให้เกิด chromosome translocations ที่เกี่ยวข้องกับ Ig heavy หรือ light chain genes ความผิดปกติที่พบใน ARL ได้แก่ c-myc oncogene บน chromosome 8 มี translocation ไปยัง chromosome 14, 2 หรือ 22 ซึ่งเป็นที่ที่อยู่ของ Ig heavy chain และ light chain genes เกิด c-myc dysregulation ซึ่งพบได้ถึง 100% ของ small noncleaved ARL<sup>59</sup> แต่พบเพียงจำนวนน้อยใน large cell หรือ immunoblastic ARL<sup>60</sup> เชื้อ HIV ยังสามารถกระตุ้น c-myc gene expression ได้โดยตรง<sup>61</sup>

**Bcl-6** mutation เป็น marker ของ germinal center B cells ในรายงานหนึ่งศึกษาผู้ป่วย diffuse large cell ARL พบ Bcl-6 rearrangement 1/3, พบ c-myc ร้อยละ 40 และ p53 mutation ร้อยละ 25<sup>62</sup> เป็นที่น่าสังเกตว่า ไม่พบ c-myc ร่วมกันกับ Bcl-6 rearrangement<sup>62</sup>

**TCL1** oncogene dysregulation นอกจากกระตุ้นให้เกิด T-cell neoplasia แล้ว ยังมีส่วนในการเกิด mature B cell lymphoma โดยเฉพาะในผู้ป่วย HIV โดย TCL1 สามารถกระตุ้น AKT (protein kinase P)<sup>63</sup>

**Ras** mutation พบได้ในผู้ป่วย ARL ชนิด small noncleaved cell 60 p53 mutation หรือ deletion อาจพบได้ถึงร้อยละ 60 ของ ARL ชนิด small noncleaved<sup>64</sup>

### อาการและอาการแสดงของ ARL<sup>25, 65</sup>

ARL มักเป็น aggressive intermediate to high grade B cell NHL ผู้ป่วยมักมาด้วย advanced stage

(III, IV) ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย (ร้อยละ 75) มี extranodal involvement ค่อนข้างบ่อย (ร้อยละ 61-90) ตำแหน่งที่พบได้แก่ ทางเดินอาหาร (ร้อยละ 4-28) ตับ (ร้อยละ 9-26) สมอง (ร้อยละ 17-42) ไช้กระดูก (ร้อยละ 21-33) พบ B symptoms ร้อยละ 80-90

### สามารถแบ่ง ARL ออกเป็น 3 ชนิดดังนี้

1. Primary CNS lymphoma (PCL)
2. Systemic lymphoma ซึ่งอาจพบหรือไม่พบ CNS involvement
3. Primary effusion lymphoma (PEL)

### สำหรับ histologic subtypes ที่พบบ่อยมีดังนี้<sup>66</sup>

1. Small non-cleaved cell type (Burkitt และ Burkitt like) พบประมาณ 1/3 ของ ARL
2. Diffuse large cell พบประมาณ 1/3
3. Immunoblastic รวมทั้ง anaplastic large cell พบประมาณ 1/3

### Primary CNS lymphoma (PCL)

ผู้ป่วย PCL ประมาณร้อยละ 75 มักเป็น far-advanced HIV disease มี median CD4 cell น้อยกว่า 50/ $\mu$ L และมีประวัติป่วยเป็นโรค AIDS มาก่อน<sup>67,68</sup> ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการปวดศีรษะ ชัก บางรายมี focal neurological deficits เช่นแขนขาอ่อนแรง บางรายมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง หรือ multiple cranial nerve palsy ผู้ป่วยที่เป็นมากอาจมีอาการซึม หรือ coma ได้

การตรวจพิเศษ เช่น CT scan หรือ MRI มักพบ lesions 1-3 ตำแหน่ง ที่บริเวณ deep region ของ white matter พบในสมองได้ทุกตำแหน่ง เช่น frontal, parietal, basal ganglia และ cerebellum อาจพบ ring enhancement ได้<sup>69, 70</sup> การวินิจฉัยแยกโรคได้แก่ toxoplasmosis, mycobacterial และ bacterial infection, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) ผู้ป่วยที่มี toxoplasma titer ให้ผลลบ และมีประวัติได้รับ PCP prophylaxis ด้วย trimethoprim-sulfamethoxazole มักจะตัด toxoplasmo-

sis ออกไปได้ ลักษณะทางรังสีวิทยาที่ช่วยสนับสนุน PCL ได้แก่ มีขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. central lesions และไม่มีลักษณะของ multifocality<sup>69</sup> อาจพบ PCL cross midline ได้ ซึ่งลักษณะนี้พบน้อยมากในการตัดเนื้อที่สมอง ในปัจจุบันการตรวจหา EBV DNA ในน้ำไขสันหลังโดยวิธี PCR ร่วมกับการทำ thallium-201 single-photon emission CT (thallium SPECT) มีความแม่นยำสูงในการวินิจฉัย PCL<sup>71, 72</sup> โดยถ้า median T1 uptake index มากกว่า 1.5 ซม. และ lesion ขนาดโตกว่า 2.5 ซม. ถือเป็น independent predictors สำหรับ PCL

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ PCL มักเป็นชนิด diffuse large cell หรือ immunoblastic ซึ่งส่วนใหญ่จะพบร่วมกับการติดเชื้อ EBV

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง toxoplasmosis ได้ ควรให้การรักษาด้วย sulfadiazine หรือ clindamycin ร่วมกับ pyrimethamine ไปก่อน ผู้ป่วยที่อาการทรุดลงหลังจากได้ยาไป 5 วัน หรือไม่ตอบสนองหลังได้ยาแล้ว 14 วัน มีโอกาสเป็น toxoplasmosis น้อยมาก<sup>73</sup>

การรักษา PCL ในปัจจุบันให้ cranial radiation<sup>68, 74</sup> ร่วมกับ corticosteroids เช่น dexamethasone 4 มก. ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง พบการตอบสนองถึงร้อยละ 60-79 (complete remission ร้อยละ 50) แต่มักจะได้ remission ในช่วงสั้นๆ มี median survival เพียง 2-3 เดือน แต่ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

การให้ systemic chemotherapy ร่วมกับ radiation ไม่พบว่าจะได้ประโยชน์เพิ่มขึ้น แต่มีรายงานหนึ่งที่รักษาด้วย high-dose methotrexate พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจ<sup>75</sup>

### Systemic NHL

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักพบว่ามี peripheral และ/หรือ visceral lymphadenopathy มี extranodal involve-

ment ได้บ่อยเช่น ทางเดินอาหาร ไชกระดูก กล้ามเนื้อ soft tissue เป็นต้น ผู้ป่วยบางรายมี CNS involvement (lymphomatous meningitis) โดยที่ไม่มีอาการ ซึ่งวินิจฉัยโดยการตรวจน้ำไขสันหลังพบ lymphoma cells ดังนั้นจึงควรตรวจน้ำไขสันหลังในผู้ป่วย ARL ทุก ราย ในผู้ป่วยไทยพบว่าหลายรายมีทั้ง brain lesion และมี peripheral หรือ visceral adenopathy ร่วมกันโดยไม่ทราบว่าจะไรเกิดขึ้นก่อน ตำแหน่งของโรคที่พบในทางเดินอาหาร ได้แก่ กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ มีผู้ป่วยรายหนึ่งมาด้วยอาการ large bowel obstruction คล้ายกับมะเร็งลำไส้ใหญ่ เมื่อทำ exploratory laparotomy พบเป็น omental cake และ intraluminal lesion ผลทางพยาธิเป็น large cell lymphoma ผู้ป่วยรายนี้มี bone marrow involvement ตั้งแต่ต้น แต่แพทย์ที่รักษาไม่ได้นึกถึง เนื่องจาก CBC พบเพียง mild anemia ผู้ป่วยรายที่สองมาด้วยอาการทางสมอง ตรวจพบ multiple cranial nerve palsy ได้รับการวินิจฉัย Miller Fisher syndrome รักษาด้วยยาหลายชนิดรวมทั้ง intravenous immunoglobulin ไม่ดีขึ้น อีก 5 เดือนต่อมามีอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก แน่นท้อง ตรวจ gastroscopie พบ mass ที่ jejunum ผลทางพยาธิเป็น large cell NHL ได้ทำ bone marrow exam พบ lymphoma cells ร้อยละ 80 ทำการตรวจน้ำไขสันหลังพบ lymphoma cells จำนวนมาก ดังนั้นในปัจจุบันถ้าพบผู้ป่วย HIV ที่มีอาการผิดปกติของระบบอื่นๆ โดยเฉพาะระบบประสาท ระบบทางเดินอาหาร ควรต้องนึกถึง ARL ไว้ให้มาก การตรวจ CBC และ blood smear อาจช่วยวินิจฉัยได้เพราะผู้ป่วยเหล่านี้สามารถพบ lymphoma cells จาก blood smear ได้

### Primary effusion lymphoma (PEL)<sup>76</sup>

PEL ถือเป็น subtype ใหม่ของ ARL สาเหตุมักร่วมกับการติดเชื้อ KSHV (หรือ HHV-8) ผู้ป่วยมักมี effusion ในช่องปอด ช่องหัวใจ หรือช่องท้อง โดยไม่พบ tumor mass ชัดเจน การตรวจ immunophenotype

ไม่ติด marker ของ B และ T cell แต่การตรวจ immunoglobulin gene rearrangement พบว่าเป็น B cell ผู้ป่วยทุกรายจะพบ KSHV genome ใน tumor cells หลายรายพบมี EBV genome ร่วมด้วย โดยทั่วไป KSHV พบได้ในประชากรทวีปอเมริกาเหนือร้อยละ 5-20 สามารถติดต่อทางเพศสัมพันธ์ บริเวณรอบๆ ทะเลเมดิเตอร์เรเนียน และแอฟริกากลาง ซึ่งมีอุบัติการณ์ของ KS สูง จะพบว่าประชากรส่วนใหญ่มี seropositive ต่อ KSHV<sup>77</sup>

ผู้ป่วย PEL มักมี advanced immunosuppression มีน้ำเกิดขึ้นตามช่องต่างๆ ของร่างกายอย่างรวดเร็ว อาจพบมี bowel และ bone marrow involvement ร่วมด้วย ลักษณะทางพยาธิมักเป็น large cell บางรายมีลักษณะ anaplastic หรือ immunoblastic อัตราการรอดชีวิตต่ำ โดยมี median survival ประมาณ 5 เดือน

ARL มีลักษณะที่ต่างจาก NHL ในผู้ป่วย immuno-

suppression ชนิดอื่นๆ เช่นใน post-transplant ดังตารางที่ 2

นอกจาก ARL ยังมี lymphoma ชนิดอื่นๆ ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย HIV เช่น T cell lymphoma พบประมาณร้อยละ 3 ของ ARL<sup>79</sup> ลักษณะที่สำคัญคือมี skin และ bone marrow involvement บ่อยกว่าชนิด B-cell subtype ของ T-cell NHL ที่มีผู้รายงานได้แก่ large granular lymphocyte, large cell or anaplastic T-cell, Sezary syndrome และ angiocentric T-cell proliferation<sup>80</sup>

นอกจากนี้ยังพบ Castleman disease<sup>81</sup> (angiofollicular lymph node hyperplasia), plasmablastic lymphomas ในช่องปาก<sup>82</sup> รวมทั้ง extramedullary plasmacytomas และ multiple myeloma ได้บ่อยในผู้ป่วย HIV

สำหรับ Hodgkin's disease<sup>83, 84</sup> พบได้บ่อยเช่นกัน

**ตารางที่ 1** แสดงความแตกต่างระหว่างชนิดของ ARL<sup>78</sup>

	Systemic	CNS	Primary effusion
Histology	Large cell (60%) Small noncleaved (30%)	Large cell	Pleomorphic large cell
Clonality	Monoclonal Polyclonal	Monoclonal	Monoclonal Polyclonal
EBV	Present in ~40%	Always present	Present ~50%
HHV-8	Absent	Absent	Present
Median CD4/ $\mu$ L	100	30	90
Survival (month)	6-18	3	5

**ตารางที่ 2** แสดงความแตกต่างระหว่าง ARL และ post-transplant NHL<sup>66</sup>

	ARL	Post-transplant NHL
EBV genome	พบประมาณ 50%	พบ 100% (LMP-1, EBNA-2)
c-myc dysregulation	common	not seen
Small non-cleaved or Burkitt-like	พบ 1/3	extremely seen

ลักษณะที่แตกต่างจากผู้ป่วย HIV negative ได้แก่ มักมี advanced disease (stage III-IV) มากกว่าร้อยละ 80 cell type มักเป็นชนิด mixed cellularity และ lymphocytic depletion มี extranodal involvement บ่อยถึงร้อยละ 63 และพบ EBV genome (LMP-1) เกือบทุกราย<sup>85</sup>

### Investigations ในผู้ป่วย ARL<sup>86</sup>

นอกจาก routine lab แล้ว ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ CD4, CD8 และ plasma HIV RNA ผู้ป่วยที่มี CD4 น้อยกว่า 200/ $\mu$ L และมี B symptoms ควรได้รับการทำ blood cultures ด้วยการตรวจอื่นๆ ได้แก่ anti CMV, toxoplasma titer และ cryptococcal antigen ในรายที่มีอาการทางปอด ควรได้รับการตรวจเสมหะหาเชื้อ Pneumocystis carinii การตรวจ chest X-ray ควรทำทุกราย ถ้ามีความผิดปกติอาจทำ CT chest เพิ่มเติม

การตรวจเอ็กซเรย์สมอง และการตรวจน้ำไขสันหลัง ควรทำทุกราย แม้ผู้ป่วยจะไม่มีอาการ นอกจากนั้นควรทำ bone marrow aspiration และ biopsy ด้วย

ผู้ป่วยที่มีอาการในช่องท้องควรได้รับการตรวจ U/S หรือ CT scan ในบางรายอาจจำเป็นต้องทำ GI study เช่น gastroscopie หรือ colonoscope

### การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วย ARL ที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี มีอัตราการรอดชีวิตต่ำ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี CD4 น้อยกว่า 100/ $\mu$ L ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AIDS มาก่อน ผู้ป่วยที่มี Karnofsky performance status (KPS) น้อยกว่า 70 และมี extranodal disease<sup>86</sup>

จากการศึกษาของ AIDS Clinical Trials Group (ACTG) ในผู้ป่วย 192 ราย พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดย multivariate analysis ได้แก่ อายุมากกว่า 35 ปี IV drug use stage III/IV และ CD4 น้อยกว่า 100/ $\mu$ L ผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเหล่านี้ หรือมีเพียง 1 ปัจจัย มี overall median survival 46 สัปดาห์ แต่

ถ้ามี 3 หรือ 4 ปัจจัย จะลดลงเหลือเพียง 18 สัปดาห์ จากการศึกษาดังกล่าวร่วมกับการศึกษาอื่นๆ อาจใช้ International Prognostic Index (IPI) มาใช้ในการพยากรณ์โรคใน ARL ได้เช่นกัน<sup>87</sup>

ARL ที่เป็น polyclonality พบว่ามีผลการรักษาที่ดี<sup>88</sup> โดยเฉพาะถ้ามี CD4 มากกว่า 200/ $\mu$ L และ EBV ให้ผลลบ

ผู้ป่วย PCL มีอัตราการรอดชีวิตสั้นกว่า ผู้ป่วย systemic NHL อย่างไรก็ดีตามผู้ป่วย systemic NHL ที่มี leptomeningeal involvement ไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรค ถ้าได้รับการรักษาใน CNS<sup>88</sup>

### การรักษา systemic NHL

ข้อพิจารณาในการรักษาผู้ป่วย ARL ต่างจากผู้ป่วย lymphoma ทั่วๆ ไป มีหลายประการดังนี้

1. จุดประสงค์การรักษาควรเป็น curative หรือ palliative
2. จะให้ systemic chemotherapy regimen ใด รวมทั้ง CNS prophylaxis และ treatment
3. ขนาดของยาควรเป็น full หรือ reduced dose
4. ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา
5. การให้ HAART ร่วมด้วยจำเป็นหรือไม่ และจะมีผลต่อการรักษา ARL อย่างไร
6. การให้ supportive care อย่างอื่น ได้แก่ anti-biotic prophylaxis, การให้ growth factor เช่น G-CSF, GM-CSF มีความจำเป็นหรือไม่
7. การให้ monoclonal antibody เช่น anti CD20 มีข้อบ่งชี้ข้ออย่างไร และจะได้ประโยชน์เพียงใด

ผู้ป่วย ARL ในสมัยก่อนที่จะมี HAART พบว่ามีอัตราตอบสนองต่อ systemic chemo-therapy ค่อนข้างต่ำกว่าผู้ป่วยที่เป็น normal host คืออยู่ในช่วงร้อยละ 20-33 และมีอัตราการเกิด opportunistic infections สูง จนมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 28-78<sup>25</sup> มีบางรายงานที่พบว่ามีผลการตอบสนองที่ดี เช่นการให้ m-BACOD regi-

**ตารางที่ 3** สรุปผลการรักษา ARL ในช่วงก่อน HAART<sup>78</sup>

Regimen	N	Median CD4/ $\mu$ L	%CR	Median survival (month)
HDaraC/HD MTX	9	173	33	6.0
COMP, ProMACE-MOPP	83		33	5.0
COMET-A	38	164	58	5.2
COMLA, m-BACOD, CHOP	27	169	46	11.3
L-17, CHOP, NHL-7	30		56	6.0
LNH-84	141	227	63	9.0
Low dose m-BACOD	35	150	46	6.5
ProMACE MOPP/cytaBOM	72		35	4.0

**ตารางที่ 4** แสดงผลของ low dose vs standard dose m-BACOD<sup>78</sup>

	Standard dose	Low dose	p value
Complete response	42/81 (52%)	39/94 (41%)	NS
Time to progression	30 weeks	39 weeks	NS
Median survival	31 weeks	35 weeks	NS
Time to grade 3/4 toxicity	7 weeks	17 weeks	0.001
Toxicity $\geq$ grade 3	70% platelet	51% platelet	0.008
Grade 4 neutropenia	39% cycles	24% cycles	0.001
NHL at time of death	60%	76%	NS

**ตารางที่ 5** แสดงผลการศึกษาของยุโรป เปรียบเทียบ standard vs reduced dose CHOP<sup>78</sup>

	CHOP (n = 52)	CHOP 50%* (n = 49)	p = 0.01
Complete response	63%	39%	
Partial response	9%	14%	
Stable	2%	6%	
Progression	13%	37%	
Death	11%	4%	

\* 50% reduction in dose of cyclophosphamide and doxorubicin



men พบว่ามี complete remission (CR) ร้อยละ 66 และ median survival ของผู้ป่วยที่ได้ CR 15 เดือน แต่เมื่อรวมผู้ป่วยทั้งหมด ตัวเลขนี้จะลดลงเหลือ 6.5 เดือน<sup>89</sup>

จะเห็นได้ว่า ไม่ว่าผู้ป่วยจะได้ regimens ใดๆ median survival มักไม่เกิน 1 ปี regimen ที่นิยมใช้มากที่สุดน่าจะ ได้แก่ CHOP เนื่องจากให้สะดวก และผลข้างเคียงน้อยกว่า regimen อื่น<sup>90</sup>

ผู้ป่วยที่มี performance status ดี CD4 มากกว่า 100/ $\mu$ L อาจให้ standard dose ได้ แต่ถ้าผู้ป่วยมี severe immunosuppression และ performance status ไม่ดี อาจพิจารณาให้ low dose เนื่องจากการให้ standard และ low dose ไม่ทำให้มีการรอดชีวิตที่ต่างกันอย่างชัดเจน ดังตารางที่ 4 และ 5

ผู้ป่วยที่สภาพร่างกายทรุดโทรมมาก การให้เคมีบำบัด อาจเกิดผลเสียมากกว่า ดังนั้นการให้เพียงการรักษาประคับประคองน่าจะเหมาะสมที่สุด<sup>66</sup>

ระยะเวลาในการรักษา ในกรณีผู้ป่วยได้ CR อาจให้ยาต่ออีก 2 cycles ส่วนใหญ่ให้ทั้งหมด 6-8 cycles แต่ในรายที่ไม่ได้ CR การให้ยาจนกระทั่งได้ผลการรักษามากที่สุดก็น่าจะเพียงพอ การให้ infusional chemotherapy เพื่อทำให้ผลข้างเคียงของยาลดลง เช่น CDE regimen<sup>91</sup> (cyclophosphamide, doxorubicin และ etoposide) พบว่าได้ CR ร้อยละ 58 และ median survival 18.4 เดือน (ผู้ป่วยที่ศึกษา 25 ราย) การศึกษาของ ECOG 92 ใช้ regimen เดียวกันในผู้ป่วย 48 ราย พบ CR ร้อยละ 46 และอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ร้อยละ 36 อีกการศึกษาของ NCI ที่อเมริกาใช้ EPOCH regimen ในผู้ป่วย 24 ราย พบ CR ร้อยละ 79 progression-free survival ร้อยละ 83 และ overall survival ร้อยละ 72 ที่ 23 เดือน ข้อเสียของการให้ infusional chemotherapy คือผู้ป่วยต้องอยู่ในโรงพยาบาลตลอดระยะเวลาที่ให้ยา ซึ่งอาจไม่สะดวก

ผู้ป่วย systemic NHL ที่มี leptomeningeal in-

volvement ควรให้การรักษาด้วย whole brain radiation และ intrathecal methotrexate 15 มก. หรือ Ara C 50 มก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง จนกระทั่งน้ำไขสันหลังปกติ และต่อไปให้เดือนละครั้ง อีก 3 เดือน ส่วนผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ CNS involvement ตั้งแต่แรก ควรให้ prophylaxis ด้วย intrathecal chemotherapy ในขนาดเดียวกับข้างต้น สัปดาห์ละครั้ง 4 ครั้ง โดยเริ่มไปพร้อมกับ systemic chemotherapy<sup>66</sup>

การให้ HAART ในปัจจุบันพบว่า ได้ผลดี แม้ให้ร่วมกับเคมีบำบัด โดยทำให้มีอัตราการติดเชื้อลดลงและ bone marrow reserve ดีขึ้น<sup>78</sup> แม้ผลของ HAART จะไม่ได้ทำให้ CR ต่างกัน แต่พบว่าทำให้ได้ disease free survival และ overall survival ดีขึ้น<sup>89,95</sup> ในบางรายงานพบว่า CD4 recovery หลังให้ยาเคมีบำบัดครบ เร็วกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ HAART<sup>66</sup> แต่บางรายงานไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน<sup>97</sup> ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้เคมีบำบัด จึงควรให้ HAART ร่วมด้วย ข้อกังวลที่เกิดจาก drug interactions ระหว่าง protease inhibitors ซึ่งมีผลต่อ cytochrome P 450 ทำให้มีผลต่อยาเคมีบำบัดนั้น จะพบได้ถ้าให้ ritonavir หรือ non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors เช่น delaviradine หรือ nevirapine ดังนั้นถ้าจะให้ยาเหล่านี้ ควรให้ด้วยความระมัดระวัง<sup>66</sup>

การให้ growth factor เช่น G-CSF, GM-CSF ควรพิจารณาในรายที่มี extensive bone marrow involvement ถึงแม้จะให้ reduced dose chemotherapy ก็ตาม เพราะในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบว่ามี febrile neutropenia ได้สูง การให้ growth factors จะช่วยลดอัตราของ hematotoxicity และการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ<sup>98</sup>

การให้ PCP prophylaxis ควรให้ทุกรายในผู้ป่วย ARL ที่ได้ยาเคมีบำบัดโดยไม่คำนึงถึงระดับ CD4<sup>66</sup>

การให้ monoclonal antibody พบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของ ARL มี CD20 positive<sup>78</sup> ดังนั้นจึงมี

การรักษาผู้ป่วยด้วย Rituximab ซึ่งเป็น chimeric human/mouse monoclonal antibody ต่อ CD20 โดยอาจให้เป็น single agent หรือร่วมกับ เคมีบำบัด เช่น infusion CDE<sup>99</sup> พบว่าปลอดภัยและได้ผลดี ไม่ทำให้เกิดการติดเชื้อเพิ่มขึ้น<sup>99, 100</sup> นอกจากนี้มีการให้ anti-B4-blocked ricin ซึ่งเป็น murine monoclonal antibody ต่อ CD19 ได้ผลดี และปลอดภัย เมื่อให้ร่วมกับเคมีบำบัดใน ARL<sup>101</sup>

ในผู้ป่วยที่ต่อการรักษา หรือมีโรคกลับเป็นใหม่ นอกจากการรักษาด้วย Rituximab แล้ว การให้ mitoguazone<sup>102</sup> ซึ่งเป็น polyamine synthesis inhibitor สามารถให้ response rate ร้อยละ 23 ในผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นใหม่ ข้อดีของยาคือกดไขกระดูกค่อนข้างน้อย และเข้า CNS ได้ดี นอกจากนี้มีการรักษาด้วย high dose chemotherapy ร่วมกับ autologous hematopoietic stem cell transplantation<sup>66</sup> ซึ่งการรักษาวิธีนี้ค่อนข้าง aggressive ผู้ป่วยที่จะทำคงต้องคัดเลือกที่มี performance ดี ยังไม่ถึงถือเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน

#### แนวทางการรักษา ARL ในอนาคต

เนื่องจาก HAART ทำให้ผู้ป่วย HIV มีอายุยืนยาวขึ้น คาดว่าในอนาคตคงจะมีผู้ป่วย ARL จำนวนเพิ่มขึ้น และมีชีวิตได้นานขึ้น แนวทางการรักษาใหม่ๆ ในอนาคต ในผู้ป่วย primary CNS lymphoma อาจใช้วิธี chemical หรือ genetic manipulation โดยทำให้เซลล์มะเร็ง ซึ่งส่วนใหญ่มี EBV อยู่ มีความไวต่อ anti herpes virus agent<sup>103</sup>

การทำให้ macrophage มี proliferation ด้วย diethylhomoserine ซึ่งเป็น polyamine analogue อาจช่วยให้เกิด antitumor activity ได้<sup>104</sup>

การให้ IL-2 สามารถทำให้ CD4 มีจำนวนเพิ่มขึ้น อาจใช้เป็น adjunctive therapy ในผู้ป่วย ARL เพื่อให้ได้ remission ที่นานขึ้น นอกจากนี้มีการศึกษา IL-12 เพื่อใช้เป็น adjunctive เช่นกัน โดยคาดว่า IL-12 อาจ

เพิ่ม IFN  $\gamma$  production และ cellular immune response<sup>105, 106</sup>

การให้ adoptive transferred lymphocytes ซึ่งใช้รักษาผู้ป่วย EBV lympho-proliferative disease<sup>107,108</sup> ภายหลังการทำ transplant อาจนำมาใช้รักษา ARL ต่อไปในอนาคต

#### เอกสารอ้างอิง

1. Garber K. Lymphoma rate continues to baffle researchers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:494-6.
2. Mitsuyasu R. Oncological complications of human immunodeficiency virus disease and hematological consequences of their treatment. *Clin Infect Dis* 1999; 29:35-43.
3. Moore RD, Kessler H, Richman DD, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in patients with advanced HIV infection treated with zidovudine. *JAMA* 1991;265: 2208.
4. Pluda JM, Yarchoan R, Jaffe ES, et al. Development of non-Hodgkin's lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:276.
5. Pluda JM, Venzon DJ, Tosato G, et al. Parameters affecting the development of non-Hodgkin's lymphoma in patients with severe human immunodeficiency virus infection receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1099.
6. Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome for national reporting: United States. *MMWR* 1987;36:1.
7. MMWR. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illness, 1992-1997, Atlanta. Centers for Disease Control and Prevention 1999;SS2.
8. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998;351:1833.
9. Grulich AE, Wan X, Law MG, Coates M, Kaldor JM. Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS* 1999;13:839.
10. Rabkin CS, Hilgartner MW, Hedberg KW, et al.

- Incidence of lymphomas and other cancers in HIV-infected and HIV-uninfected patients with hemophilia. JAMA 1992;267:1090.*
11. Jacobson LP, Yamashita TE, Detels R, et al. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma among HIV-1 infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 1999;21(suppl 1):S34-S41.
  12. Ledergerber B, Telenti A, Egger M. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: Prospective cohort study. *Br Med J* 1999;319:23-4.
  13. Vilchez RA, Kozinetz C, Butel JS. The changing incidence of four AIDS related malignancies in a large urban center. *AIDS Patient Care STDS* 2001;15:405-6.
  14. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: The EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 256:291-6.
  15. National Centre in HIV Epidemiology and Clinical research: HIV/AIDS, Hepatitis C and Sexually Transmitted Infections in Australia, Annual Surveillance Report 1999. NCHECR, Sydney, Australia 1999
  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. Vilchey RA, Kozinetz CA, Jorgensen JL, Kroll MH, Butel JS. AIDS-related systemic non-Hodgkin's lymphoma at a large community program. *AIDS Res and Hum Retroviruses* 2002;18:237-42.
  18. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. Mechanisms of disease: The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993;323:7.
  19. Bix DI, Redfield RR, Tosato G. Defective regulation of Epstein-Barr virus infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related disorders. *N Engl J Med* 1986;374:874.
  20. Pahwa S, Pahwa R, Saxinger C, et al. Influence of the human T-lymphotropic virus/lymphadenopathy-associated virus on functions of human lymphocytes: Evidence for immunosuppressive effects and polyclonal B-cell activation by banded viral preparations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:8198.
  21. Creemer PC, Stark DF, Boyko WJ. Evaluation of natural killer cell activity in patient with persistent generalized lymphadenopathy and acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Lab Immunol* 1984;14:114.
  22. Chess Q, Daniels J, North E, et al. Serum immunoglobulin elevations in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): IgG, IgA, IgM and IgD. *Diag Immunol* 1984;2:148.
  23. Pellicci P-G, Knowles DM, Arlin ZA, et al. Multiple monoclonal B-cell expansions and c-myc oncogene rearrangement in acquired immune deficiency syndrome-related lymphoproliferative disorders. *J Exp Med* 1986;164:2049.
  24. Nakamura H, Said JW, Miller CW, Koeffler HP. Mutation and protein expression of p53 in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas. *Blood* 1993;82:920.
  25. Liebman HA, Cooley TP, Levine AM. The acquired immunodeficiency syndrome. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 985-1010.
  26. Levine AM, Shibata D, Weiss LM. Molecular characteristics of intermediate/high (I/H) grade lymphomas (NHL) arising in HIV-positive vs HIV-negative PTS: Preliminary data from a population (POP) based study in the county of Los Angeles. *Blood* 1992;80:1028.
  27. Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, et al. AIDS-related lymphomas: histopathology, immunophenotype and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in-situ nucleic acid hybridization. *Am J Pathol* 1991;138:149.
  28. Hamilton-Dutoit S, Pallesen G, Karkov J, et al. Identification of EBV-DNA in tumor cells of AIDS-related lymphomas by in situ hybridization. *Lancet* 1989;1: 554.
  29. Young LS, Alfieri C, Hennessy K, et al. Expression of Epstein-Barr virus transformation-associated genes in tissues of patients with EBV lymphoproliferative diseases. *N Engl J Med* 1989;321:1080.
  30. Sample J, Brooks L, Sample C, et al. Restricted

- Epstein-Barr virus protein expression in Burkitt lymphoma is due to a different Epstein-Barr nuclear antigen1 transductional initiation site. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:6343.*
31. Rowe M, Rowe DT, Gregory CD, et al. Differences in B-cell growth phenotype reflect novel patterns of Epstein-Barr virus latent gene expression in Burkitt's lymphoma cells, *EMBDJ 1987;6:2743.*
  32. Gregory CD, Dive C, Henderson S, et al. Activation of Epstein-Barr virus latent genes protects human B cells from death by apoptosis. *Nature 1991;349:612.*
  33. Klein G. Viral latency and transformation: the strategy of Epstein-Barr virus. *Cell 1989;58:5.*
  34. Moslalo G, Birkenbach M, Yalamanchilli R, et al. The Epstein-Barr virus transforming protein LMP 1 engages signaling protein for the tumor necrosis factor receptor family. *Cell 1995;80:389.*
  35. Chen ML, Tsai CN, Liang CL, et al. Cloning and characterization of the latent membrane protein (LMP) of a specific Epstein-Barr virus variant derived from the nasopharyngeal carcinoma in the Taiwanese population. *Oncogene 1992;7:2131-40.*
  36. Knecht H, Bachmann E, Broussel P, et al. Deletions with the LMP-1 oncogene of Epstein-Barr virus are clustered in Hodgkin's disease and identical to those observed in nasopharyngeal carcinoma. *Blood 1993; 82:2937-42.*
  37. Fassone L, Cingolani A, Martin M, et al. Characterization of Epstein-Barr virus genotype in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *AIDS Res and Hum Retroviruses 2002; 18: 19-26*
  38. Van Baarle D, Hovenkamp E, Knol GJ, et al. Differentiation of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ T-cells into CD27-effector cells prevents development of AIDS-related non Hodgkin's lymphoma. *Blood 2000;96: 1451a.*
  39. Moore KW, Vieira P, Fiorentino DF, et al. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science 1990;248: 1230.*
  40. Moore KW, O'Garra A, Dewaee ME. Interleukin-10. *Ann Rev Immunol 1993;11:165.*
  41. Howard M, O'Garra A. Biological properties of interleukin 10. *Immunol Today 1992;13:198.*
  42. 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.*
  43. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HHV8 infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS 1996;10:61.*
  44. Retting MB, Ma HJ, Vesico RA, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science 1997;276:1851.*
  45. Niepel F, Albrecht JC, Ensser A, et al. Human herpesvirus 8 encodes a homolog of interleukin-6. *J Virol 1997;71:839.*
  46. Kledal TN, Rosenkilde MM, Coulin F, et al. A broad-spectrum chemokine antagonist encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Science 1997;277: 1656.*
  47. Sarid R, Sato T, Bohenzky RA, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes a functional bcl-2 homologue. *Nat Med 1997;3:293.*
  48. Amodori A, Chieco-Bianchi L. B-cell activation and HIV-1 infection: deeds and misdeeds. *Immunol Today 1990;11:374.*
  49. Rieckmann P, Poli G, Fox CH, et al. Recombinant gp 120 specifically enhances tumor necrosis factor-alpha production and Ig secretion in B lymphocytes from HIV-infected individuals but not from seronegative donors. *J Immunol 1991;147:2922.*
  50. Jelinek DF, Lipsky PE. Enhancement of human B cell proliferation and differentiation by tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1. *J Immunol 1987;139: 2970.*
  51. Fauci A, Schmittman SM, Poli G, et al. Immunopathogenetic mechanism in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med 1991;114:678*
  52. Emille D, Coumbarus J, Raphael M, et al. IL-6 production in high grade B lymphomas: Correlation presence of malignant immunoblasts in AIDS and in

- HIV-seronegative patients. *Blood* 1992;80:498.
53. Pluda JM, Vanzon D, Tosato G, et al. Factors which predict for the development of non-Hodgkin's lymphoma in patients with HIV infection receiving antiretroviral therapy. *Blood* 1991;78:285a.
  54. Benjamin D, Knobloch TJ, Abrams J, Dayton MA. Human B cell IL-10: B cell lines derived from patients with AIDS and Burkitt's lymphoma constitutively secrete large quantities of IL-10. *Blood* 1991;78:384a.
  55. Masood R, Bond M, Scadden D, et al. Interleukin-10: An autocrine B cell growth factor for human B-cell lymphomas and their progenitors. *Blood* 1992;80:115a.
  56. Poli G, Fauci AS. The effect of cytokines and pharmacologic agents on chronic HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992;8:191.
  57. Breen EC, Boscardin J, Detels R, et al. Characterization of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma by serum interleukin 10 (IL 10), IL 10 promoter genotype, EBV status, and lymphoma subtype. *Proceedings of AACR* 2002;43:2197a.
  58. Schroeder JR, Saah AJ, Hoover DR, et al. Serum soluble CD23 level correlates with subsequent development of AIDS-related non Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epi Bio & Prevention* 1999;8:979-84.
  59. Neri A, Barriga F, Inghirami G, et al. Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency associated lymphoma. *Blood* 1991;77:1092.
  60. Ballerini P, Gaidano G, Gong JZ, et al. Molecular pathogenesis of HIV associated lymphoma. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992;8:731.
  61. Pauza CD, Galindo J, Richman DD. Human immunodeficiency virus infection of monoblastoid cells: Cellular differentiation determines the pattern of virus replication. *J Virol* 1988;62:3558.
  62. Gaidano G, Lo Coco F, Ye BH, et al. Rearrangement of the BCL6 gene in AIDS associated non-Hodgkin's lymphoma: Association with diffuse large cell subtype. *Blood* 1994;84:397.
  63. Hoyer KK, French SW, Turner DE, et al. TCL 1 oncogene-induced B-cell neoplasia: A role for antigen receptor activation. *Proceedings of AACR* 2002;43:1391a.
  64. Gaidano G, Ballerini P, Gong JZ. P53 mutations in human lymphoid malignancies: Association with Burkitt lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5413.
  65. Spina M, Vaccher E, Carbone A, et al. Neoplastic complications of HIV infection. *Ann Oncol* 1999;10:1271-86.
  66. Scadden DT. AIDS-Related lymphomas. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:1388-98.
  67. Goldstein JD, Dickson DW, Moser FG, et al. Primary central nervous system lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome: A clinical and pathologic study with results of treatment with radiation. *Cancer* 1991;67:2756.
  68. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, et al. Primary central nervous system lymphomas: Natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 1990;73:206.
  69. Gill PS, Graham RA, Boswell W, et al. A comparison of imaging, clinical and pathologic aspects of space occupying lesions within the brain in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Physiol Imaging* 1986;1:134.
  70. Ciricillo SF, Rosenblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 1990;73:720.
  71. Cinque P, Brytting M, Vago J, et al. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 1993;342:398.
  72. Antinori A, De Rossi G, Ammassari A, et al. Value of combined approach with thallium-201 single-photon emission computed tomography and Epstein-Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:554-60.

73. Luft BJ, Hafner R, Kozun AH. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1993;329:995.
74. Formenti SC, Gill PS, Lean E, et al. Primary central nervous system lymphoma in AIDS: results of radiation therapy. *Cancer* 1989;63:1101.
75. Jacomet D, Girard P-M, Lebrette M-G, et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997; 11:1725.
76. Karcher DS, Alkan S. Human herpesvirus-8 associated body cavity-based lymphoma in human immunodeficiency virus-infected patients: a unique B-cell neoplasm. *Hum Pathol* 1997;801:1997.
77. Gao SJ, Kingsley L, Li M, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 1996;2:925.
78. Kaplan L. Therapeutic approaches to HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma in ASH Education Program Book 1999:522-8.
79. Levine AM, Espina BM, Tulpule A, et al. Characteristics of T-cell vs B-cell lymphoma (NHL) among HIV infected patients. *Proceeding of ASCO* 2001;20: 294a.
80. Gold JE, Ghali V, Gold S, et al. Angiocentric immunoproliferative lesion/T-cell non-Hodgkin's lymphoma and the acquired immunodeficiency syndrome: a case report and review of the literature. *Cancer* 1990;66: 2407.
81. Lowenthal DA, Filippa DA, Richardson ME, et al. Generalized lymphadenopathy with morphologic features of Castleman's disease in an HIV positive man. *Cancer* 1987;60:2454.
82. Delecluse HJ, Anagnostopoulos F, Dallenbach M, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89:1413.
83. Carbone A, Ghoghini A, Larocca LM, et al. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease derives from post-germinal center B cells. *Blood* 1999; 93:2319-26
84. Spina M, Sandri S, Tirelli U. Hodgkin's disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol* 1999;11:522-6
85. Bellas C, Santon A, Manzanai A, et al. Pathological, immunological and molecular features of Hodgkin's disease associated with HIV infection. Comparison with ordinary Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1520.
86. Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC. HIV-related lymphomas: prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 1991;68:2466.
87. Rossi G, Donisi A, Casari S, et al. The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1999;86:2391-7.
88. Kaplan LD, Shiramizu B, Herndler B, et al. Influence of molecular characteristics on clinical outcome in human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: identification of a subgroup with favorable clinical outcome. *Blood* 1995;85:1727.
89. Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, et al. Low dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and azidothymidine maintenance in AIDS-related lymphoma: A prospective multi-institutional trial. *JAMA* 1991;266:84.
90. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002.
91. Sparano JA, Wiernik PH, Xiaoping H, et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:3026.
92. Sparano JA, Lee S, Chen M, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide (CDE) in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: An Eastern Cooperative Oncology Group trial (E1491). *Proceeding ASCO* 1999;18:12a.
93. Vaccher E, di Gennaro G, Schioppa O, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) significantly improves disease free survival (DFS) in patients (Pts) with HIV-related non-Hodgkin's lymphoma (HIV-NHL)

- treated with chemotherapy (CT). *Proceedings of ASCO* 2001;20:281a.
94. Henry DH, Sparano JA, Lee S, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on prognosis in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: An analysis of ECOG trial E1494. *Proceedings of ASCO* 2001;20:294a.
  95. Blay JY, Bouhour D, Brachet L, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) is an independent prognostic factor for progression free survival (PFS) in patients (PTS) with HIV+NHL: A retrospective study. *Blood* 2000;96:136a.
  96. Bower M, Powles T, Fife K, et al. The effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV associated lymphoma. *Proceedings of ASCO* 2001;20:226b.
  97. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. HIV-related lymphoma: Changes in immune parameters and viral load during chemotherapy. *Blood* 2000;96:134a.
  98. Remick SC, Sedransk N, Haase RF, et al. Oral combination chemotherapy in conjunction with filgrastin (G-CSF) in the treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: Evaluation of the role of G-CSF; Quality-of-life analysis and long-term follow-up. *Am J Hematol* 2001;66:178-88.
  99. Tirelli U, Sparano A, Hopkins U, et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide plus the anti-CD-20 monoclonal antibody rituximab in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Proceedings of ASCO* 2000;19:44a.
  100. Sparano JA, Tirelli U, Hopkins U, et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin & etoposide (CDE) plus rituximab in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood* 1999;94:268b.
  101. Scadden DT, Schenkein DP, Bernstein Z, et al. Immunotoxin combined with chemotherapy for patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1998;83:2580-7.
  102. Levine AM, Tulpule A, Tessman D, et al. Mitoguanzone therapy in patients with refractory or relapsed AIDS-related lymphoma: Results from a multicenter Phase II trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1094.
  103. Franken M, Estabrooks A, Cavacini L, et al. Epstein-Barr virus-driven gene therapy for EBV-related lymphomas. *Nat Med* 1996;2:1379.
  104. Kaplan LD, Herndier B, Klencke B, et al. Polyamine analogue therapy with diethylhomoserine (DEHOP) for HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma (HIV-NHL) targeting proliferating macrophages. 7th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland June 2-5, 1999 (abstract 105).
  105. Khatri VP, Fehniger TA, Baiocchi RA. Ultra low dose interleukin-2 therapy promotes a type 1 cytokine profile in vivo patients with AIDS and AIDS-associated malignancies. *J Clin Invest* 1998;6:1373.
  106. Bernstein ZP, Porter MM, Gould M, et al. Prolonged administration of low-dose interleukin-2 in human immunodeficiency virus-associated malignancy results in selective expansion of innate immune effectors without significant clinical toxicity. *Blood* 1995;86:3287.
  107. Rooney CM, Smith CA, Ng CYC, et al. Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr virus-related lymphoproliferation. *Lancet* 1995;345:9.
  108. Heslop HE, Ng CYC, Li C, et al. Long-term restoration of immunity against Epstein-Barr virus infection by adoptive transfer of gene-modified virus-specific T lymphocytes. *Nat Med* 1996;2:551.

## CME Quiz

จงเลือกข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงข้อเดียวลงในแบบส่งคำตอบ CME Credit ทั่วยเล่ม

- KSHV หรือ HHV-8 มีส่วนในการเกิดโรคต่อไปนี้  
ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ต่อไปนี้ ยกเว้น
  - Kaposi sarcoma
  - Hodgkin's disease
  - Castleman disease
  - Plasma cell dyscrasias
  - Primary effusion lymphoma
- ความผิดปกติทาง genetic ใดที่พบบ่อยที่สุดใน  
ผู้ป่วย small noncleaved ARL
  - Ras mutation
  - P 53 mutation
  - Bcl-6 mutation
  - TCL1 dysregulation
  - C-myc dysregulation
- ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV รายหนึ่งมาด้วยอาการชัก การ  
ตรวจ CT scan ของ brain พบ mass ที่บริเวณ  
frontoparietal การรักษาที่เหมาะสมที่สุด
  - IRZE
  - Corticosteroid
  - Cranial radiation
  - High dose methotrexate
  - Sulfadiazine + pyrimethamine
- ปัจจัยต่อไปนี้บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ใน ARL  
ยกเว้น
  - KPS < 70
  - CD4 < 100/mm<sup>3</sup>
  - History of prior AIDS
  - Primary CNS lymphoma
  - Having leptomeningeal involvement
- ผู้ป่วยรายหนึ่งได้รับการวินิจฉัย systemic ARL มี  
extensive bone marrow involvement ตรวจน้ำ  
ไขสันหลัง ผลปกติ ท่านพิจารณาให้การรักษาด้วย  
CHOP reduced dose  
การรักษาเพิ่มเติมที่ควรให้ในระหว่างได้เคมีบำบัด ที่  
เหมาะสม น้อยที่สุด
  - G-CSF
  - PCP prophylaxis
  - Cranial radiation
  - Antiretroviral drugs
  - Intrathecal methotrexate