

# ממאירויות באיידס - תיאור מקרה

רונית ר. גולד

המהוות חלק מההגדרה של איידס: סרקומה על שם קפושי, נון-הודג'קין לימפומה וסרטן צוואר הרחם. כמו כן יתואר מקרה של חולה איידס הסובל מממאירויות שונות, באמצעותו תתקבל תמונה של מהלך האירועים המורכב והטיפול האקוטי והכרוני, אשר מעמידים את המטופל במצב של חוסר וודאות לגבי מהלך המחלה והעתיד לבוא.

מספר הנשאים של נגיף HIV בעולם מוערך בכ-40 מיליון נפש, כאשר בישראל מוערך מספרם בכ-6000 איש. ההדבקה בנגיף מתחילה תהליך מתמשך, כאשר תוך פרק זמן מסוים מופיעה תסמונת כשל חיסוני נרכש, המתבטאת בזיהומים אופורטוניסטיים וגידולים ממאירים מסכני חיים. במאמר זה יוצגו הממאירויות השכיחות ביותר באיידס,

AIDS) Immunodeficiency Syndrome (המתבטא בהופעת זיהומים אופורטוניסטיים וגידולים ממאירים מסכני חיים. קצב התקדמות המחלה והביטוי הקליני שונה בין נשאי הנגיף, ונקבע על-ידי יחסי הגומלין בין הנגיף והמאכסן (מורג, 1998). ביטויי ההדבקה תלויים במידה גבוהה במיקום הגיאוגרפי של האדם, ברקע הגנטי שלו, ובזמינות הטיפול האנטי-רטרו-ויראלי (highly active anti-retroviral therapy (HAART) (Scadden, 2003).

דיכוי חיסוני מגביר את הסיכון לסרטן. נגיף ה-HIV אינו גורם בעצמו באופן ישיר לסרטן, אולם כשל חיסוני בעקבות הנגיף מהווה סביבה אימונולוגית שיורסים אחרים יכולים לחדור אליה ולחולל גידולים, כאשר רוב הגידולים קשורים ליורסים אונקוגניים. לפי מספר הערכות 40% מחולי האיידס יפתחו בסופו של דבר ממאירויות (Smith, et al., 1998). הממאירויות השכיחות ביותר והמהוות חלק מההגדרה של איידס הן סרקומה ע"ש קפושי (Kaposi's Sarcoma) (KS), (NHL) Non Hodgkin's Lymphoma וסרטן צוואר הרחם (Tirelli, Bernardi, Spina, & Vaccher, 2002). הממאירויות באיידס מוגבלות לספקטרום מסוים של גידולים (טבלה 1), כמו כן ניתן לסווג את הגידולים לפי הגורם המזוהה הנוסף המחולל את הממאירות (טבלה 2).

## מבוא

איידס הינה הסיבה המובילה למוות ביבשת אפריקה, וסיבת המוות הרביעית בעולם כולו. מספר הנדבקים בנגיף Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) בעולם מוערך בכ-40 מיליון, כאשר כ-25 מיליון מהם חיים באפריקה (Baccaglini et al., 2007). בנוסף לסכנה החמורה לחיים, הנגיף משפיע על היבטים שונים ורבים בחברה: המוות והחולי כתוצאה מאיידס פוגעים בצמיחה הכלכלית של מספר מדינות בתת יבשת אפריקה, הורסים משפחות, יוצרים מעל 14 מיליון יתומי איידס, וגורמים למאמץ יתר של מערכת הבריאות במדינות רבות. כיום המדינות האפידמיות המשתרעות עד מדינות אסיה אינן בעלות כשירות ומוכנות להגביל את התפשטות הנגיף, למרות שישנם סימנים של הפחתה במספר ההדבקות החדשות במקומות אחרים בעולם. לפיכך יותר אנשים יזדקקו לטיפול בסיבוכים הנובעים מהנגיף (Baccaglini et al., 2007; Scadden, 2003).

ההדבקה ב-HIV מתחילה תהליך מתמשך, המתאפיין במהלך קליני ממושך ומגוון. לאחר ההדבקה בנגיף נכנסים מרבית החולים לתקופה של שקט קליני, ללא תסמינים הקשורים לאיידס, אשר גורמת תוך זמן ממוצע של 10 שנים לכשל חיסוני נרכש (Acquired

טבלה 1: סוגי גידולים הקשורים בשכיחות גבוהה בתסמונת הכשל החיסוני הנרכש - איידס		
קשר אפשרי לאיידס	קשורים באופן ברור לאיידס	
סמינומה Seminoma	Kaposi's sarcoma	סרקומה ע"ש קפושי
	Non-Hodgkin's lymphoma	לימפומה נון-הודג'קין
	Squamous cell neoplasia	ממאירויות של תאי הקשקש
	Hodgkin's disease	מחלת הודג'קין
	Leiomyosarcoma	ליאומיוסרקומה (בילדים)
	Plasmacytoma	פלסמה-ציטומה

טבלה 2: זיהומים ויראליים משניים הקשורים לממאירויות באיידס		
ממאירות	וירוס	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• נון הודג'קין לימפומה (של מערכת עצבים מרכזית, סיסטמית, של הפה והלוע, של תאי T)</li> <li>• מחלת הודג'קין</li> <li>• ליאומיוסרקומה (בילדים)</li> </ul>	אפשטיין-בר וירוס Epstein-Barr virus (EBV)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• קפושי סרקומה</li> <li>• נון הודג'קין לימפומה (ראשונית בתפליט)</li> </ul>	קפושי סרקומה הרפס-וירוס Kaposi's sarcoma herpesvirus (KSHV)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ממאירויות של תאי הקשקש (ראש-צוואר, צוואר הרחם, פי הטבעת)</li> </ul>	וירוס הפפילומה האנושי Human papillomavirus (HPV)	

(Scadden, 2003; Tirelli et al., 2002).

שמונים בארצות-הברית בעקבות השימוש והזמינות של טיפול HAART, במדינות בהן הטיפול אינו זמין כמו במדינות תת יבשת אפריקה (דרומית למדבר סהרה), KS נותרה הממאירות העיקרית המאובחנת באזורים מסוימים. בדומה ל-KS, לימפומות ראשוניות של מערכת העצבים המרכזית Primary Central Nervous System lymphoma (PCNS) שהינה תת קבוצה של NHL ירדו אף הן בשכיחותן. PCNS קשור באופן ברור לנוכחות EBV ברקמת הגידול. בניגוד ל-PCNS המושפעת מנטילת HAART, לימפומה סיסטמית מושפעת פחות מהשימוש ב-HAART. לימפומה ע"ש בירקית ומחלת הודג'קין כמעט ולא הושפעו מנטילת HAART (Scadden, 2003; Tirelli et al., 2002).

### לימפומה נון-הודג'קין (NHL) Non-Hodgkin's lymphoma

ישנן לימפומות הקשורות לאיידס בהן הנוכחות של EBV (Epstein Bar Virus) יכולה לחזות את מהלך הפתופיזיולוגיה. הגנים של EBV הרדומים באזור מסוים בממברנה ידועים ביכולתם לשבש רגולציה של גדילת התא ובקרה על החלוקה, ויכולים לגרום לטרנספורמציה של לימפוציטים מסוג B. ללימפומות הסיסטמיות יש פתופיזיולוגיה מורכבת יותר. EBV קיים בתת קבוצה של גידולים אלה בין 33%-67%, ולא תמיד ניתן למצוא את הגנים הלנטניים של ה-EBV. בחלק מהגידולים בלימפומות התאים הגדולים (large-cell) שאינם מראים נוכחות EBV ניתן למצוא אי סדירות בגן Bcl-6

אמנם קיים שוני במנגנונים לפיהם מופיעות ממאירויות הקשורות לסוג הגידול ולסוג הוירוס, אך המשותף להופעת גידולים אלה היא שליטה בלתי מספקת במצב החיסוני. או אז מופיעים הגידולים כממאירויות אופורטוניסטיות (Scadden, 2003). במאמר זה יסקרו הממאירויות העיקריות הקשורות לאיידס: סרקומה ע"ש קפושי, Non-Hodgkin Lymphoma וממאירויות אנו-גניטליות. כמו כן יוצג תיאור מקרה של מטופל שחווה ממאירויות וסיבוכים נוספים הקשורים לאיידס.

### אפידמיולוגיה של גידולים באיידס

הטיפול ב-HIV השתנה בצורה משמעותית מאז תחילת השימוש ב-HAART בשנת 1995, שהביא לירידה במספר מקרי המוות מאיידס ב-75%. KS, סוגים מסוימים של NHL וסרטן פולשני של צוואר הרחם שכיחים ביותר בחולי איידס. כתוצאה מנטילת HAART ומהשילובים השונים של טיפול זה, קיימת ירידה של 50%-90% במקרי KS חדשים, וכן קיימת נסיגה ב-KS. אולם ישנה יציבות יחסית במספר חולי האיידס המפתחים NHL סיסטמית, אם כי ישנה ירידה בהיארעות של לימפומה ראשונית ב-central (CNS) nervous system (Tirelli et al., 2002). לגידולים אלה פוטנציאל לתגובה בעקבות השליטה במצב החיסוני, ולפיכך קיים אתגר מתמיד לפתח תרופות אנטי-רטרו-ויראליות חדשות (Scadden, 2003).

למרות ששכיחות הממאירויות הקשורות לזיהומים ירדה פי

הכימותרפי, ביכולתם לקבל מינון מלא ואף להגיע לאפשרות למינון אינטנסיבי ולהשתלת מח עצם. משטרי טיפול במינון מופחת ניתנים לחולים עם מחלת איידס מתקדמת או שטיפול ה-HAART נכשל, או שאינו זמין במדינתם. לפיכך תשלובת כימותרפית CHOP (ציקלופוספמיד, דוקסורוביצין, וינקריסטין ופרדניזון) היא טיפול הבחירה בחולי לימפומה הקשורה לאיידס. מחקרים על משטר טיפולי כמו CDE (ציקלופוספמיד, דוקסורוביצין ואטופוסיד) (Sparano et al., 2004) הראו שיעור תגובה של 58%, ומחקר נוסף שהשתמש בפרוטוקול EPOCH (אטופוסיד, וינקריסטין, דוקסורוביצין, ציקלופוספמיד ופרדניזון) הראה תגובה יציבה בקרב מעל 75% מהחולים (Wilson et al., 1993; Gutierrez et al., 2000). תוספת של rituximab לכימותרפיה סטנדרטית מוסיפה משמעותית לשיפור בקרב חולי NHL ללא איידס. מחקר רנדומלי פאזה שלישית השווה מתן CHOP לעומת CHOP+rituximab, ומצא כי התוספת של rituximab בחולי לימפומה עם איידס אמנם שיפרה את תקופת הרמיסיה ותקופת ההישרדות הכוללת, אולם תועלת אלה התאזנו עם העלייה במוות כתוצאה מזיהומים אופורטוניסטיים, במיוחד באלה עם ספירת CD4 פחות מ-50mm<sup>3</sup> (Kaplan et al., 2005).

### סרקומה ע"ש קפוזי (KS) Kaposi's Sarcoma

KS היא הממאירות השכיחה ביותר הקשורה באיידס, אך לא כל נשאי HIV הם בסיכון ללקות במחלה. המחלה שכיחה יותר באזורים גיאוגרפיים הקשורים ל-KS אנדמית, כמו אגן הים התיכון ומדינות תת יבשת אפריקה (דרומית לסהרה). שכיחה בחולים שנדבקו ב-HIV ביחסי מין הומוסקסואליים. הסיכון הלא פרופורציונלי ל-KS בקרב מדוכאי חיסון העלה את החשד שקיים גורם מדביק משני, שזוהה כ-KSHV (Kaposi's Sarcoma Herpes Virus), ממשפחת גאמא-הרפס וירוס. קבוצה זו מכילה לפחות שני וירוסים נוספים המסוגלים לעשות טרנספורמציה לתאי אדם: EBV שגורם לתאי B להיות אלמותיים ו-herpesvirus saimiri שגורם לתאי T להיות אלמותיים. KSHV הוא וירוס בעל DNA דו-גדילי שנמצא בחולים לפני הטרנספורמציה לממאירות, ונוכח בתאים המרכיבים את הגידולים. ניתן למצוא ביותר מ-90% מדגימות ביופסיה של KS (Tirelli et al., 2002). אופן העברתו של הנגיף אינו ברור לחלוטין. נמצא כי ההדבקה קשורה ביחס ישר למספר השותפים המיניים, בעיקר בגברים הומוסקסואליים. בגבר שהיה במגע עם 250 שותפים בשנתיים האחרונות יימצא שיעור גבוה של KSHV בסרום. לצורות אחרות של העברה אין ביסוס אפידמיולוגי ברור. באפריקה הדבקות ילדים מתרחשת בצורה ורטיקלית בלידה. כמו כן KSHV קיים ברוק, ויש תימוכין לכך שהנגיף עובר דרך הפה, למרות שפיזור הוירוס דרך הפה נחשב פחות אפקטיבי (Scadden, 2003). התפתחות KS הינה תהליך מורכב ומרובה גורמים, והדבקה ב-KSHV הכרחית אך אינה מספיקה להתפתחות של KS. לאחרונה מצאו כי KSHV משפיע על מספר סוגים של תאים, כולל תאי אנדותל ותאי B. מאמינים כיום שנחוץ שפעול מחדש של וירוס לטנטי כדי להתחיל תהליך של יצירת נגע KS, כאשר ישנן מספר

(33%), בגן c-myc (40%) ומוטציה בגן P53 (25%). ללימפומות התאים הקטנים (small-cell), ע"ש בירקיט או דמוי בירקיט, ההיסטולוגיה מראה בשכיחות גבוהה אי סדירות בגן c-myc. מכל מקום, לא נמצא קשר ברור בין EBV ובין מוטציות גנטיות בגנים (Scadden, 2003).

הצמיחה של תאי B משתנה בנוכחות של זיהום בנגיף HIV, דבר המתבטא קלינית בלימפאדנופתיה והיפרגאמאגלובולינמיה בשכיחות גבוהה יותר. HIV תורם באופן ישיר לתהליך באמצעות הנעה אנטיגנית, וישנם דיווחים ש-HIV עוסף גליקופרוטאין שבאופן ישיר גורם לשפעול של תאי B ולשגשוג שלהם. עם הנטילה של HAART, המביאה לשליטה ולירידה במספר העותקים של נגיף ה-HIV, שפעול ושגשוג של תאי B פוחתים. NHL הקשורה לאיידס מאופיינת בתבנית שגשוג דיפוזית, בשינוי מורפולוגי של התאים ובמהלך אגרסיבי (Tirelli et al., 2002; Scadden, 2003). כיום מנסים למצוא פרופיל גנטי של מטופלים, שתנאי המאכסן בגופם מגביר סיכון ללקות בלימפומה בנוכחות נגיף ה-HIV, ולהגדיר באמצעותו בדיקות סקר ואסטרטגיות של מניעה (Scadden, 2003).

### ביטויים קליניים, הערכה וטיפול

לימפומות סיסטמיות מערבות לרוב רקמות מחוץ לקשרי הלימפה, ולכן יש למחלה הופעה קלינית המשלבת מספר אתרים כגון מערכת העיכול, מח העצם ומערכת עצבים מרכזית. בתתי קבוצות היסטולוגיות, למשל בגידולי התאים הגדולים, לרוב נראה מעורבות מערכת העיכול, ובגידולים של התאים הקטנים נראה יותר מעורבות מח העצם והמינינגים (Scadden, 2003). הסימפטומים של לימפומה אינם מושפעים באופן ניכר מנטילת HAART. במטופלים שברקמת הגידול התגלה EBV ובמטופלים שהמחלה הייתה מחוץ לקשרי הלימפה (מח עצם, אשכים, מערות האף) קיים סיכון לחזרה במערכת העצבים המרכזית. חולים אלה יקבלו כימותרפיה במתן אינטרה-תקלי. הגורמים הפרוגנוסטיים של לימפומה הקשורה לאיידס הוגדרו בתקופה של תחילת השימוש ב-HAART, וניתן לראות כיום שבעקבות זמינותו קיים שיפור כללי במצב הבריאותי של חולי האיידס, וכן סבילות גבוהה יותר לכימותרפיה. מתן HAART בשילוב עם כימותרפיה נבדק ונמצא בטוח יחסית, עם הגבלה לתרופות אנטי-רטרו-ויראליות מסוימות התלויות בתוכנית הטיפול הכימותרפי. הגורמים הפרוגנוסטיים השלייים ללימפומה הקשורה לאיידס הינם: ספירת  $CD4 < 100 \text{ cell/mm}^3$ , גיל מעל 35, שימוש בסמים תוך ורידי, שלב מחלה III/IV. כשאחד או אף אחד מהתנאים הללו קיימים – ההישרדות הכוללת היא של 46 שבועות, כששני גורמים קיימים – 44 שבועות, 3 גורמים ויותר – 18 שבועות (Scadden, 2003).

השפעת הטיפול האנטי-רטרו-ויראלי על חולי לימפומה שיפר את הבריאות הכללית של החולים, ושיפר את סבילותם לטיפול

שלו. ההיבט הקריטי לשליטה בגידול בקרב חולי איידס הוא התאמת טיפול אנטי-רטרו-ויראלי. התגובה של KS ל-HAART בלבד תוארה ביותר מ-86% מהחולים (Cattelan et al., 2001), שיעור העולה על רוב המחקרים הבודקים תגובה לתרופות ציטוטוקסיות. תגובה זו בדרך כלל יציבה, וגוברת באופן הדרגתי עם הזמן. במחקר רב מרכזי ב-HAART (Dupont et al., 2000) נמצא כי רק שישה מתוך 39 חולי KS שטופלו ב-HAART עדיין נזקקו לטיפול ספציפי לסרקומה שנתיים לאחר תחילה הטיפול ב-HAART. למרות ש-HAART ממלא תפקיד חשוב, לעיתים הוא אינו מספיק לבדו במטופלים עם מחלה אגרסיבית המלווה בסימפטומים, ואז ישנה אינדיקציה לטיפול אנטי-סרטני ספציפי.

טיפול אנטי-סרטני עשוי להיות מקומי במחלה מוגבלת עם נגישות לנגעים, הכוללת: תמיסת ניטרוגן למריחה על הנגעים, הזרקת vinblastine לתוך הנגע וקרינה. בחולים עם בצקת, מחלה ממושטת בעור ובריריות המתקדמת מהר, או עם מעורבות ויסרלית ריאתית ו/או של מערכת העיכול, ניתנת כימותרפיה סיסטמית (Scadden, 2002; Tirelli et al., 2003). ההחלטות הטיפוליות צריכות לקחת בחשבון את מידת פיזור המחלה, קצב הגדילה, סימפטומים של המטופל, מצב המערכת החיסונית וסיבוכים נוספים הקשורים לאיידס. מכיוון שאין טיפול שהוכח כמרפא, מטרת הטיפול כיום היא מתן טיפול יעיל כנגד KS מצד אחד, ומצד שני שליטה במצב האיידס (רמת CD4 ועומס נגיפי) ובזיהומים וסיבוכים נוספים. יש לשקול את התועלת שבטיפול ב-KS לעומת הסיכון הגבוה שברעילות הטיפול, תוך בחינה מתמדת של איכות החיים של המטופל (Tirelli et al., 2002).

הישרדות החולים מושפעת בעיקר ממידת פיזור המחלה. הנסיגה בגידול מתבטאת בהשטחת הנגע, בהקטנה שלו ובשינוי צבעו מסגול-אדום לחום. קשה לתאר את שיעור התגובה לטיפול הסיסטמי לפי הספרות, מכיוון שלא נקבעה שיטה אחידה למדידת התגובה. כמו כן הקריטריון לתגובה אופיינית של שינוי דו-מימדי עלול להטעות, מכיוון ששכיח למצוא שארית של המוסידרין (מעטפת חלבון המכילה מלחי ברזל ונמצא בתוך תאים מסיימים, ומהווה אחת הצורות של אחסון ברזל בגוף) אפילו כאשר ישנה נסיגה היסטולוגית של KS. נגעי KS לעיתים קרובות מכילות ברזל שהתקבל כנראה מתאי דם אדומים, וכעת סבורים שהברזל למעשה משמש קו-פקטור בפתוגנזיס של KS. כמו כן, למרות הנסיגה בנגעים, מחקרים הראו שנותר בנגעים שנסוגו DNA של KSHV במצב אטרופי, אך עם פוטנציאל מסוים לחזרה של המחלה (Pantanowitz & Dezube, 2004; Scadden, 2003).

תרופה בודדת כמו וינקריסטין ובלאומיצין, או תשלובת של דוקסורוביצין, בלאומיצין, וינקריסטין הראו שיעורי תגובה שבין 57% - 88% (Lee & Mitsuyasu, 1996). תרופות אלו לעיתים קרובות קשורות לרעילות יתר, אך זו מוקלת באמצעות תרופות חדישות יותר של אנטראציקלינים ליפוזומליים או פקליטקסל. השימוש באנטראציקלינים ליפוזומלים הניה גישה חדשה יחסית ואטרקטיבית לטיפול, כאשר התרופה לכודה בתוך וזיקולה עם זמן

תיאוריות המסבירות את התהליך (Noy, 2003):

1. תאי אב של תא כישור ו/או תאי B נגועים ב-KSHV נושאים את הוירוס המשופעל לאזורים של רקמה פעילה והתמיינות של תאי כישור. כתוצאה מכך הוירוס משתחרר ומדביק תאי אנדוטל מקומיים.
2. גנים ויראליים נחשבים לרב כחלבונים אונקוגניים, בעלי תכונות לבצע טרנספורמציה ולגרום להתרבות של כל דם (אנגיו-פרוליפריציה).
3. פגיעה במנגנון הויסות של התגובה התאית לנוכחות הוירוס אף היא בעלת תפקיד משמעותי בהתפתחות ממאירות זו. עד כה לא ברור מדוע HIV במיוחד מהווה קרקע מתירנית ל KS בהשוואה למצבים אחרים של דיכוי חיסוני. פתוגנזה של KS המקושר לאיידס הינו רב-גורמי ומערב KSHV וגירוי של חלבון trans-activating Tat המעודד גדילה של תאי כישור ממקור אנדוטליאלי בנוכחות ציטוקינים אינפלמטוריים. KSHV מקודד חלבונים המולוגיים לאינטרלוקין-6 המוביל לביטוי של VEGF (vascular endothelial growth factor, כימוקינים של חלבוני מקרופאגים, רגולטורים של מחזור התא וגנים אנטי-אפופטוזיס. למעשה KSHV יוצר סביבה אינפלמטורית אנגיוגנית ומשמש כגורם שותף, ואז KS תופיע בשכיחות גבוהה יותר ובצורה אגרסיבית יותר (Noy, 2003; Scadden, 2003; Tirelli et al., 2002).

### ביטויים קליניים, הערכה וטיפול

KS מאופיינת בנגעים קטנים ורודים עד סגולים באזור הראש, הצוואר ובעיקר השלד, בבצקות הנגרמות מחסימה של קשרי לימפה, כמו כן יכולים להופיע נגעים ויסרליים (visceral lesions) במעי, ריאות, כבד, בלב, חלל הפה והלוע, טחול ואשכים (Varricchio, 1997).

KS הינה הממאירות השכיחה ביותר בחולי איידס, ועד 1994 לקבוצת ההומוסקסואלים היה 50% סיכון ללקות ב-KS במהלך חייהם. מאז 1996 אחוז החולים ב-KS בארה"ב ובאירופה יורד בשל העובדה שהטיפול האנטי-רטרו-ויראלי נעשה זמין, בעיקר עם השימוש בתרופות ממשפחת Protease Inhibitors (Tirelli et al., 2002). הקשר של KS לדיכוי חיסוני ברור, ועדות לכך היא העובדה שנצרת נסיגה מלאה של הגידול בעזרת טיפול HAART. כמו כן KS פחות אגרסיבית בקרב נוטלי HAART, הדבר מתבטא בנגעים עוריים ממוקמים ובפחות נגעים ויסרליים, אולם המהלך הטבעי של המחלה אינו מושפע מנטילה קודמת של HAART (Pantanowitz & Dezube, 2004). למרות זאת, במדינות עולם שלישי שם אין שימוש נרחב ב-HAART, KS ממשיכה להופיע בשכיחות גבוהה בחולי איידס, במיוחד בצורה הויסרלית המסכנת חיים (Hernandez-Morales & Hernandez-Zaccaro, 2005). האבחנה של KS לא צריכה לעורר דחף לטפל באופן מיידי. גידול זה יכול להתקדם באיטיות אפילו בקרב מדוכאי חיסון ממושך ומתקדם. ההחלטה לטפל מתבססת על מיקום הגידול, גודלו ומהירות השינוי

## ממאיריות אנו-גניטליות

### א. סרטן צוואר הרחם

בשנים הראשונות של גילוי אפידמיית האיידס בארה"ב, מעט נשים יחסית אובחנו עם סרטן צוואר הרחם. בשנת 1990 דווח על מספר נשאות HIV עם סרטן פולשני של צוואר הרחם. הגידול נותר או נשנה למרות טיפול אנטי סרטני, עם זמן ממוצע לחזרה של חודש אחד. כל המטופלות נפטרו מהממאירות, עם זמן חיות ממוצע של עשרה חודשים. כתוצאה מממצאים אלו הוחלט בשנת 1993 ע"י ה-CDC The Centre for Disease Control להגדיר סרטן פולשני של צוואר הרחם כתנאי הגדרתי לאיידס. תפקידו של נגיף ה-HIV בהתפתחות ממאירות זו שנוי במחלוקת. קיימת עדות לכך שבעת נשאות נגיף HIV קיים סיכון מוגבר לנאופליזיה אפיתליאלית של צוואר הרחם (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), שהינו המצב המקדים לסרטן צוואר הרחם. סרטן קשקשי פולשני של צוואר הרחם מובן יותר כרצף של תהליך, המתקדם מבחינה היסטולוגית:

CIN1 - mild dysplasia

CIN2 - moderate dysplasia

CIN3 - severe dysplasia = carcinoma in situ

רצף שינויים אלה מתרחש על פני שנים. חשיבות רבה לתחילתה של נאופליזיה קיימת לזיהום בדרכי המין התחתונות בנגיף HPV (Human Papilloma Virus). השינויים ההיסטולוגיים הקשורים ל-HPV, הכוללים קוילוציטוזיס (שינוי מורפולוגי של מבנה הקרטין בתא לאחר ההדבקה ב-HPV), מולטינוקליאציה (ריבוי גרעינים בתא) וריבוי חלוקות של התאים, עלולים למעשה להיות חלק בלתי נפרד מהתחלה של CIN. האונקוגניות של HPV כנראה שנובעת מביטוי יתר של חלבונים שעברו שינוי עם קידוד ויראלי. נראה שזיהום ב-HIV משנה את ההסתוריה הטבעית של האונקוגניות של HPV ברמת המולקולארית, אך לא ברור אם ההתקדמות הקלינית ל-CIN אכן מואצת. הסיכון היחסי לסרטן גניטלי גובר בתקופה שלאחר התפרצות האיידס. שכיחות סרטן פולשני אנו-גניטלי עולה פי 4-7 בנוכחות איידס, כאשר הסיכון לסרטן פולשני של פי-הטבעת בגברים עולה פי 38 בנוכחות איידס. כמו כן נמצא קשר בין רמת CD4 לבין הופעת מצב של CIN בצוואר הרחם. מחקרים שבדקו את יעילות בדיקת הסקר פאפסמיר, מצאו כי אינה תמיד מגלה שינויים פתולוגיים, וכי שיעור ה-*false-negative* היה 18% לעומת 4% בשיעור הצפוי. ההסבר לירידה לכאורה באמינות בדיקת הסקר לנשאות HIV נובע מהאפשרות של מיסוך ושינוי תאי המוקוזה של צוואר הרחם, וכן האפשרות של מצב דלקתי של המוקוזה הנובע ממחלות מין אחרות, היכול להקשות את זיהוי התאים שעברו דיספלזיה. לפיכך מומלץ ע"י ה-CDC לבצע בדיקת פאפסמיר בתדירות גבוהה בנשאות HIV ובשילוב עם קולפוסקופיה.

קריצינומה של צוואר הרחם בנשאות HIV נוטה להתגלות בשלב מתקדם, והמטופלות לעיתים כבר במצב פיזי ירוד. לעיתים הממאירות מאובחנות בעקבות אשפוז בשל בעיות אחרות

מחצית חיים מוארך, ועם יכולת הצטברות מוגברת ברקמות ה-KS (Tirelli et al., 2002). מכיוון שהנגעים של KS מורכבים מקלי דם עם ליקוי בשלמותם, האנטרציקלינים הליפוזומליים שוקעים בהם. נמצא כי ריכוזי תרופה גבוהים כמעט פי עשר בנגעים מאשר ברקמות מסביב (Northfelt et al., 1996).

שני מחקרים פאזה שלישית, שכללו כל אחד כ-250 חולי איידס עם KS בדקו מתן דוקסורוביצין ליפוזומלי. נמצא כי שיעור התגובה של תרופה זו היה פי 1.5-2 מאשר לתשלובת בלאומיצין + וינקריסטין או מאשר לתשלובת זו בצירוף דוקסורוביצין (Northfelt et al., 1998; Stewart et al., 1998).

מחקר פאזה שלישית נוסף השווה דונורוביצין ליפוזומלי עם תשלובת דוקסורוביצין, בלאומיצין וינקריסטין. רעילות גבוהה יותר נצפתה לתשלובת מאשר לתרופה הליפוזומלית, אך ללא שינויים משמעותיים בשיעור התגובה (Gill et al., 1996). לא דווחו השוואות בין שתי התרופות הליפוזומליות, למרות ההבדל הפוטנציאלי בפעילות בגידול ושינויים בפרופיל הרעילות (למשל לדוקסורוביצין ליפוזומלי תופעת לוואי של תסמונת יד-רגל, שאינה שכיחה בדונורוביצין ליפוזומלי). כמו כן תרופות אלו בשימוש לעיתים קרובות באופן מתחלף (Scadden, 2003). אנטרציקלינים ליפוזומליים הדגימו תגובה יעילה במחלה מתקדמת, סבילות טובה ע"י מטופלים, דיכוי מח עצם היה תלוי במינון, וללא עדות לתופעות לוואי קרדיאליות. בהסתמך על המחקרים הרנדומאליים שתוארו לעיל, התרופות הליפוזומליות נחשבות קו ראשון לטיפול ב-AIDS KS מתקדמת (Tirelli et al., 2002). אמנם טיפול הבחירה ב-KS הוא ליפוזומל דוקסורוביצין בעקבות יעילותו (50% overall response) אולם במדינות העולם השלישי ובמדינות מתפתחות השימוש בו נמוך בשל העלות הגבוהה, ולכן משתמשים במישלב ABV (דוקסורוביצין, בלאומיצין, וינקריסטין) (Hernandez-Morales & Hernandez-Morales, 2005).

מכיוון שאין ריפוי ב-KS יש לקחת בחשבון את משך הזמן הקצר של יעילות הטיפול. מחקר פאזה שניה שבדק פקליטקסל במינון נמוך ( $100\text{mg}/\text{m}^2$  כל שבועיים) דיווח על שיעור תגובה של 59% עם משך זמן ארוך של תגובה, מאשר בתרופות ציטוטוקסיות אחרות (דוקסורוביצין, בלאומיצין, וינקריסטין) (Gill et al., 1999). מתן פקליטקסל צריך להיעשות בזהירות, בשל אינטראקציות בין התרופה לבין מרכיבים מסוימים ב-HAART, ולכן יש להוריד במינון פקליטקסל לפי משטר ה-HAART (Pantano & Dezube, 2004). הבעיה העיקרית בטיפול הכימותרפי בחולים אלה הוא הדיכוי החיסוני, שאז יכולים להופיע זיהומים אופורטוניסטיים, לכן למניעת הדיכוי החיסוני ניתן לתת GCFSF (Tirelli et al., 2002). כמו כן יציבות התגובה לכל תרופה ציטוטוקסית היא ארעית ומטופלים זקוקים לטיפול כרוני, אלא אם כן הטיפול האנטי-רטרו-ויראלי מאפשר חידוש של מערכת החיסון ושמירתו יציב לאורך זמן. נראה כי ריפוי של KS הוא שיקום של מערכת החיסון, כאשר התרופות הציטוטוקסיות מהוות במפורש טיפול פליאטיבי בלבד (Scadden, 2003).

ורדיותרפיה, ואף ניתן לרפיו (Tirelli et al., 2002).

### תיאור המטופל:

בן 35, רווק בעל מקצוע חופשי. נמצא במעקב אימונולוגי מאוקטובר 2002, כאשר אובחן כסובל מאיידס. בעת אבחנתו מצבו החיסוני היה ירוד מאד, רמת תאי CD4 הייתה  $47\text{mm}^3$ , והעומס הנגיפי היה 100,000 עותקים למ"ל, עם סימני KS בצוואר ובחזה. על-פי רמת תאי CD4 שיערו כי נדבק בנגיף ה-HIV ארבע שנים קודם לכן. החל לקבל טיפול אנטי-רטרו-ויראלי HAART (בתשלובת אפיוור, זרית, קלטרנה), כמו כן טיפול למניעת דיכאון על-ידי ציפרלקס וקלונקס.

**נובמבר 2002** - סמוך לאבחנה אושפז במחלקה פנימית במצב קשה: סבל מחום עד  $39.5^{\circ}\text{C}$ , שלשולים מימיים, אנמיה נורמוציטית, לויקופניה (ללא נויטרופניה), טרומבוציטופניה. נמצא קלוסטרידיום דפיצילי בצואה, טופל בפלאג'יל.

**דצמבר 2002** - אשפוז במחלקה פנימית בשל נפיחות באזור פריאורביטלי דו-צדדי, חום עד  $39^{\circ}\text{C}$ , צמרמורות, סימני KS בצוואר ובחזה, פאנציטופניה, היפואלבומינמיה. בוצע ניקור מח עצם סטרנלי שלא הראה בעיה המטולוגית. תרבויות שונות ובדיקות סרולוגיות לוירוסים ולפרזיטים אופורטוניסטיים אפשריים נמצאו שליליות. בגסטרוסקופיה פטרת בוושט ונגעי KS. בקולונוסקופיה נגעי KS. במהלך האשפוז נמצא בשנית קלוסטרידיום דפיצילי וטופל בפלאג'יל. בעקבות תחילת HAART רמת CD4 עלתה ל- $325\text{mm}^3$ , כמו כן העומס הנגיפי החל לרדת.

**ינואר 2003** - אשפוז במחלקה פנימית בשל החמרה בנפיחות בפנים, חום עד  $39^{\circ}\text{C}$ , צמרמורות, שלשולים מימיים, שיעול יבש. בוצעה ברונכוסקופיה - נמצאו שינויים ברירית המתאימים ל-KS. בהדמיה נמצא נוזל פלורלי מנרתק בריאה ימנית תחתונה. החל בטיפול כימותרפי:  $\text{IV Liposomal doxorubicin } 20\text{mg}/\text{m}^2$  every 2 weeks תוך כדי אשפוז. לאחר מספר ימים שוחרר לביתו והמשיך קבלת הטיפול במסגרת אשפוז יום אונקולוגי. כבר מהטיפול השני חל שיפור בתסמינים של מערכת העיכול והחלה ירידה בנפיחות בפנים. מהטיפול הרביעי הופיעה נויטרופניה, ולאחר הטיפול החמישי עבר לתדירות של פעם בשלושה שבועות. מטיפול עשירי נזקק לטיפול תומך ע"י GCSE. לאחר 16 טיפולים, בשל הופעת נגעים חדשים חזר לטיפול בתדירות של פעם בשבועיים.

**נובמבר 2004** - אשפוז במחלקה פנימית בשל חום עד  $40^{\circ}\text{C}$ , אנמיה ונויטרופניה, צלוליטיס בשוק וכף רגל ימין ובשוק שמאל, עם הופעת גרנולומות בשתי הרגליים. קיבל טיפול באנטיביוטיקה ונצפתה הטבה.

**במאי 2006** הוחלט על הפסקת הטיפול הכימותרפי (קיבל 68 טיפולים) בעקבות נסיגת הנגעים העוריים, שליטה במצב החיסוני והעלמות הבצקות והתסמינים במערכת העיכול הקשורים ל-KS. **מרץ 2006, נובמבר 2006, ינואר 2007** - כריתת קונדילומות מפי הטבעת בהרדמה כללית. ברקטוסקופיה הנגעים מגיעים עד גובה

הקשורות לאיידס. הטיפול בסרטן פולשני של צוואר הרחם בנשאות HIV צריך להתחשב במספר גורמים. נשים אלה בדרך-כלל צעירות מאשר חולות ממאירות זו ללא איידס ברקע. כמו כן מערכת החיסון שלהן פחות מדוכאת ועדיין נותרה להן רזרבה של תאי CD4, מאחר שנמצא כי רוב הנשים המאובחנות בממאירות זו היו בתחילת הפיכת נשאות ה-HIV לאיידס. מכאן מוצע לנשים אלה טיפול אנטי-סרטני אגרסיבי, כפי שמוצע לנשים ללא איידס ברקע. הפרוגנוזה של חולות בסרטן פולשני של צוואר הרחם עם איידס גרועה יותר מאשר בהיעדר איידס (Tirelli et al., 2002).

### ב. סרטן פי הטבעת

קיימת עדות חזקה של קשר בין דיכוי חיסוני הנגרם מאיידס, זיהום ב-HIV והתפתחות של נאופלזיות אפיתיליות בפי הטבעת. נאופלזיות אלה שכיחות יותר בקרב חולים עם CD4 נמוך ועם שלב קליני מתקדם של איידס (כלומר מחלות וזיהומים אופורטוניסטיים). היארעות סרטן פי הטבעת בגברים נשאי HIV עם היסטוריה של יחסי מין אנליים פסיביים שכיחה פי שתיים, מאשר בגברים הומוסקסואליים שאינם נשאי הנגיף. כמו כן עבר של יחסי מין אנליים פסיביים, קונדילומות גניטליות, נוכחות זיהום ב-HPV ומחלות מין אחרות, קשורות לסיכון לסרטן פי הטבעת בקרב נשאי HIV.

HPV מסוגים 16, 18 קשורים לסרטן פולשני אנו-גניטלי ולנגעים קונדילומטוטיים בעלי פוטנציאל להפוך ממאירים. נמצא כי זיהום ב-HPV קיים כמעט בכל הגברים ההומוסקסואליים נשאי HIV. במחקר שנערך בסן-פרנסיסקו נמצא כי ב-93% מנשאי HIV קיים זיהום ב-HPV, לעומת 61% מהגברים שאינם נשאי HIV. זיהום במספר סוגים של HPV שכיח יותר בקרב נשאים גברים ובבעלי CD4 נמוך. שכיחות נגעים בפי הטבעת גבוהים יותר בקרב נשאים הומוסקסואליים מאשר גברים שאינם נשאים. הסיכון לנגעים קשור באופן ישיר לספירה נמוכה של תאי CD4.

השפעת HAART על המהלך הטבעי של נגעים קשקשיים בפי הטבעת אינו ברור לחלוטין. אפשר כי דיכוי מוצלח של העומס הנגיפי של HIV באמצעות HAART יביא לפיצוי ולהשבה של מערכת החיסון לתגובה כלשהי ולנסיגת הנגעים, אולם ברגע שהנגעים הקשקשיים באפיתל הם בעלי דרגת התמיינות גרועה - לא תהיה נסיגה בעקבות נטילת HAART. בדיקות סקר כגון דגימה ציטולוגית מפי הטבעת (בדומה לפאפסמיר) ואנוסקופיה נמצאו יעילות ומקובלות כטיפול ומניעה סטנדרטיים בקרב נשאי HIV.

טיפול בנגעים בפי הטבעת בקרב נשאי HIV שמו במחלוקת. נגעים בעלי דרגת התמיינות טובה (low-grade) יכולים להיות תחת מעקב ביופסיות ואנוסקופיות תקופתיות. כאשר מערכת החיסון עדיין שמורה ומתפקדת ובתנאי שהדיספלזיה מוגבלת, ניתן לכרות או לצרוב בלייזר נגעים בעלי דרגת התמיינות גרועה (high-grade). אם המחלה נרחבת, או כאשר קיים דיכוי של מערכת החיסון, ניתן לבצע מעקב תכופ עם נטילת ביופסיות של נגעים חשודים, ורק אז לטפל כירורגית. סרטן פי הטבעת רגיש מאד לכימותרפיה

הזמן מאז האבחון מלווה אותו הצוות במרפאה האימונולוגית. שתי הממאיריות שעבר היו כרוכות בהתמודדות עם שינוי בולט במראה החיצוני: הופעת נגעי KS בכל הגוף כולל פנים וצוואר, לאחר הכריתה החלקית של הלשון גם שינוי באופן הדיבור ובחוש הטעם, ולאחר ניתוח הניקוז בבית החזה פגיעה מתמשכת בשלמות העור ובמנח הגוף - כאמור התמודדות עם אובדנים משמעותיים ופגיעה בדימוי הגוף. ברמה המשפחתית והחברתית עומדת בפניו השאלה למי לספר, מה לספר ובאיזו מידה לגלות את האמת, מצב הגורם למתח פסיכו-סוציאלי מתמיד. בתקופה זו איבד את מקום העבודה בשל ההיעדרות הממושכת והירידה בתפקוד. מתח מתמיד זה, הנובע מהחולי במחלה כרונית מסכנת חיים, משפיע באופן משמעותי על איכות החיים של החולה ועל מקורות ההתמודדות שלו (Tuck, McCain & Elswick, 2001). במטופל זה ניתן לראות את אי הוודאות המתמדת הקיימת בחולים במחלות כרוניות בכלל ובקרב חולי איידס בפרט, אצלם מהלך המחלה מלווה בחרדה ובדאגה למצבם הבריאותי, להפרעות הסומאטיות הנלוות ולאי הוודאות לגבי תוצאות הטיפול התרופתי (Goldenberg & Boyle, 2000).

ניתן להפחית את אי הוודאות של החולה ומשפחתו על ידי מתן מידע מקדים תוך כדי אומדן מתמיד, מכיוון שהצורך במידע הינו תהליך רציף המשתנה עם הזמן. עצם הדרכת החולה ומשפחתו על הטיפול, התזמון שלו, מגבלות פעילות, תופעות לוואי ופרוגנוזה - מקטינים את אי הוודאות במהלך החולי. כמו כן לימוד החולה למה לצפות בעקבות המחלה והטיפול, הכרת תבניות שכוחות של סימפטומים, הכנה לפני פרוצדורות רפואיות ועוד, יכולים להפחית את אי הוודאות (Neville, 2003). דרך נוספת שזוהתה כגורם המפחית אי וודאות הינה תמיכה משפחתית וחברתית. בהעדר תמיכה הצוות הסיעודי והרפואי יכול לספק מידע אמין ועזרה לחולה בתהליך קבלת ההחלטות, לספק תמיכה חברתית על ידי טיפול הומאני, ואפילו לנסות לגייס תמיכה משפחתית כאשר נדרש (Neville, 2003).

לסיכום, מאמר זה נועד להרחיב ידע אודות ממאיריות הקשורות לאיידס ומורכבות הטיפול בחולים אלה, זאת בעקבות העלייה המתמדת במספר נשאי HIV בארץ.

## מקורות

מורג, א. (עורך). (1998). איידס - תופעה חובקת עולם. ירושלים: אקדמון.

משרד הבריאות. (2008). HIV/איידס בישראל, דו"ח אפידמיולוגי תקופתי 1981-2007. [www.health.gov.il/TBAIDS](http://www.health.gov.il/TBAIDS).

Baccaglini, L., Atkinson, J. C., Patton, L. L., Glick, M., Ficarra, G., Peterson, D. E., & Bethesda, G. F. (2007). Management of oral lesions in HIV-positive patients. *Oral Surgery Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology Endodontics*, 103 (1), S50.e1-S50.e23.

הקו המשונן (dentate line). בפתולוגיה low grade dysplasia. מאי 2007 - כאבים בלשון משמאל שהופיעו כחודש טרם קבלתו, עם הופעת כיב נוקשה, שנמצא בביופסיה (Ulcerated well to moderately squamous cell carcinoma) במהלך האשפוז עבר הכנסת גסטרוסטום להזנה. עבר ניתוח:

Left subtotal glossectomy

Left selective neck dissection levels I, II, III, IV

Excisional biopsy of leukoplakia of left buccal mucosa

לויקופלקיה (oral hairy leukoplakia) OHL נגרמת ע"י EBV באמצעות חסימה של מספר מקדמים המגנים על רקמות, הכוללים INF-alfa1, INF-beta. כמו כן ספירה נמוכה של תאי CD4 הינה גורם הסיכון העיקרי להתפתחות OHL. הטיפול יכול להיות מקומי (תרופות אנטי ויראליות), סיסטמי (תרופות אנטי ויראליות, נגזרות של ויטמין A), וניתוחי - עם סיכוי לחזרה בשל נוכחות מתמדת של EBV (Baccaglini et al., 2007). לאחר ההחלמה מהניתוח הוחל טיפול פומי ברואקוטן.

**יוני-יולי 2007** - טיפול קרינתי לאזור הצוואר דו-צדדי בשילוב עם Cetuximab שבועי בלבד. לא קיבל קרבופלטין מחשש לפגיעה במערכת החיסון. קיבל מנת קרינה כוללת של 6000cGy. בתקופת ההקרנות וההחלמה מהכוויה הוזן באמצעות גסטרוסטום.

**מאי 2008** - אשפוז במחלקה פנימית בשל חום עד 37.8°C, שיעול יבש, ירידה במשקל, אנמיה, הפרעה בתפקודי הכבד הכולסטיטיים. ידוע על נזל פלאורלי מימין שמוכר מהדמיות קודמות. בדגימה מהנזל: PH-7, לויקוציטים מרובים, רמת LDH גבוהה, וכן גלוקוז ואלבומין. הנזל הינו אקסודט, כרוני, בעל מאפיינים של אמפימה. חזר שלילי לשחפת. נבדק במעבדה מיקרוביולוגית בבי"ח רמב"ם לבדיקת Pan Bacterial ו-Pan Fungal ונמצא חיובי. לפיכך הוכנס טרוקר שניקוז 500cc נזל.

**יוני 2008** - עבר ניתוח Thoracic window בשל אמפימה כרונית, לאחר מכן טופל במשך שבועיים באנטיביוטיקה תוך ורידית. הפעולה בוצעה לצורך ניקוז קבוע של האמפימה.

**פברואר 2009** - גדילה מאסיבית של הנגעים הקונדילומטוטיים בפי הטבעת. עומד לפני כריתה כירורגית. כמו כן עומד לפני ניקוז כירורגי חוזר והרחבה של ה-Thoracic window בריאה ימין.

המצב החיסוני כיום: רמת תאי CD4 660mm<sup>3</sup>, והעומס הנגיפי מתחת ליכולת האיתור בדם.

## דין ומסקנות

בתיאור המקרה הנ"ל ניתן לראות השתלשלותה של תסמונת כשל חיסוני, שזוהתה בעקבות גילוי נגעים עוריים של KS. מאז, כמעט באופן רציף הופיעו בעיות רפואיות שונות שההתמודדות עמן הינה בשני רבדים עיקריים. ברמה האישית כל בעיה רפואית שהופיעה ערערה את היציבות שהושגה קודם לכן. לשם התמודדות עם כל בעיה עבר כל פעם תהליך של הבנת האבחנה החדשה, הטיפול הצפוי וההחלמה ממנו. בגלל השונות באבחנות נאלץ לעמוד בכל פעם מול צוות רפואי וסיעודי חדש, כאשר לאורך כל

- Northfelt, D. W., Dezube, B. J., Thommes, J. A., Miller, B. J., Fischl, M. A., Friedman-Kien, A., et al. (1998). Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of Aids-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*, 16, 2445-2451.
- Northfelt, D. W., Martin, F. G., Working, P., Volberding, P. A., Russell, J., Newman, M., et al. (1996). Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-bound polyethylene glycol: pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with Aids-related Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Pharmacology*, 36, 55-63.
- Pantanowitz, L., & Dezube, B. J. (2004). Advances in the pathobiology and treatment of Kaposi's sarcoma. *Current Opinion in Oncology*, 16, 443-449.
- Scadden, D.T. (2003). AIDS-related malignancies. *Annual Review of Medicine*, 54, 285-303.
- Smith, C., Lilly, S., Mann, K. P., Livingston, E., Myers, S., Lyerly, H.K., et al. (1998). AIDS-related malignancies. *Annual Medicine*, 30(4), 323-344.
- Sparano, J. A., Lee, S., Chen, M., Nazeer, T., Einzig, A., Ambinder, R. F., et al. (2004). Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide (CDE) in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *Journal of Clinical Oncology*, 15, 22(8), 1491-1500.
- Stewart, S., Jablonowski, H., Goebel, F. D., Arasteh, K., Spittle, M., Rios, A., et al. (1998). Randomized comparative trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus bleomycin, and vincristine in the treatment of Aids-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated-Liposomal Doxorubicin Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 16, 683-691.
- Tirelli, U., Bernardi, D., Spina, M., & Vaccher, E. (2002). Aids-related tumors: integrating antiviral and anticancer therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 41, 299-315.
- Tuck, I., McCain, N. L., & Elswick, R.K. (2001). Spirituality and psychosocial factors in persons living with HIV. *Journal of Advanced Nursing*, 33 (6), 776-783.
- Varricchio, C. (Ed). (1997). *A cancer source book for nurses*. London: Jones and Bartlett.
- Wilson, W. H., Bryant, G., Bates, S., Fojo, A., Wittes, R. E., Steinberg, S. M., et al. (1993). EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 11, 1573-1582.
- Cattelan, A., Calabro, M., Gasperini, P., Aversa, S. M., Zanchetta, M., Meneghetti, F., et al. (2001). Acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma regression after highly active antiretroviral therapy: biologic correlates of clinical outcome. *Journal of National Cancer Institute. Monographs* 28, 44-49.
- Dupont, C., Vasseur, E., Beauchet, A., Aegerter, P., Berthé, H., de Truchis P., et al. (2000). Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *CISIH 92. AIDS*, 14, 987-993.
- Gill, P. S., Wernz, J., Scadden, D., TCohen, P., Mukwaya, G. M., von Roenn, J. H., et al. (1996). Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 14, 2353-2364.
- Gill, P. S., Tulpule, A., Espina, B., Cabriales, S., Bresnahan, J., Ilaw, M., et al. (1999). Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 17, 1876-1883.
- Goldenberg, D., & Boyle, B. A. (2000). HIV and psychiatry: Part I. *Aids Read*, 10 (1), 11-15.
- Gutierrez, M., Chabner, B. A., Pearson, D., Steinberg, S. M., Jaffe, E. S., Cheson, B. D., et al. (2000). Role of doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 3633-3642.
- Noy, A. (2003). Update in Kaposi sarcoma. *Current Opinion in Oncology*, 15, 379-381.
- Hernandez-Morales, D. E., & Hernnandes-Zaccaro, A. E. (2005). Gastrointestinal and cutaneous Aids-related Kaposi's sarcoma: different activity of liposomal doxorubicin according to location of lesions. *European Journal of Cancer Care*, 14, 264-266.
- Kaplan, L. D., Lee, J. Y., Ambinder, R. F., Sparano, J. A., Cesarman, E., Chadburn, A , et al. (2005). Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*, 106(5), 1538-1543.
- Lee, F.C., & Mitsuyasu, R.T. (1996). Chemotherapy of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Hematology Oncology Clinical of North America*. 10, 1051-1068.
- Neville, K.L. (2003). Uncertainty in illness, an integrative review. *Orthopaedic Nursing*, 22 (3), 206-214.