

**Maja Habib¹, Urszula Czernek¹, Dorota Jesionek-Kupnicka², Sylwia Dębska-Szmich¹,
Joanna Kubicka¹, Sławomir Sztajer³, Piotr Potemski¹**

¹Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

²Zakład Patologii Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Zakład Diagnostyki Obrazowej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Chłoniak z dużych komórek B z cechami chłoniaka plazmablastycznego jako zachorowanie definiujące AIDS

Diffuse large B-cell lymphoma with plasmablastic features as the first manifestation of AIDS

Adres do korespondencji:

Lek. Maja Habib

Klinika Chemioterapii Nowotworów,
Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny
w Łodzi, Szpital im. Mikołaja Kopernika
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź

Tel.: +48 (42) 689 54 31

Faks: +48 (42) 689 54 32

e-mail: m.habib@interia.pl

STRESZCZENIE

Chłoniak plazmablastyczny jest rzadko rozpoznawanym podtypem rozlanego chłoniaka z dużych limfocytów B. Zazwyczaj występuje u pacjentów zakażonych wirusem HIV, ale może pojawiać się również u osób seronegatywnych. Rokowanie pacjentów z chłoniakami związanymi z HIV poprawiło się od czasu wprowadzenia HAART, ale wciąż istnieje duże ryzyko powikłań związanych z leczeniem.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 62-letniego mężczyzny z chłoniakiem dziaśla z dużych komórek B z cechami chłoniaka plazmablastycznego jako pierwotną manifestacją AIDS, który zdiagnozowano w stadium C3. Chory otrzymał leczenie przeciwwirusowe. Po pierwszym cyklu chemioterapii CHOP stwierdzono całkowitą remisję w badaniu klinicznym. Chory zmarł nagle w domu w trakcie piątego kursu chemioterapii przed wykonaniem radiagnostyki obrazowej. Nie wykonano sekcji zwłok.

Słowa kluczowe: DLBCL, chłoniak plazmablastyczny, HIV, AIDS

ABSTRACT

Plasmablastic lymphoma is a rare variant of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) which usually develops in HIV-infected patients, but can also occur in HIV-negative patients. The prognosis for patients with HIV-associated lymphoma has improved in the HAART era, but there is still a high risk of treatment-associated complications. Recent studies show that more aggressive treatment in HIV-infected patients is feasible.

We present a case of a 62-year-old male with large B-cell lymphoma with plasmablastic features of gingiva as the first manifestation of C3 stage of AIDS. The patient received antiviral therapy. He achieved complete remission in clinical examination after the first course of CHOP chemotherapy. He died suddenly at home before preplanned reassessment by CT. An autopsy was not performed.

Key words: DLBCL, plasmablastic lymphoma, HIV, AIDS

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 3: 113–118

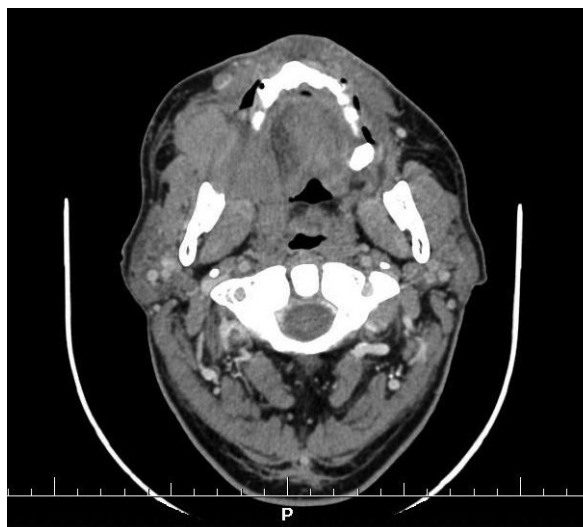
Wstęp

Chłoniak plazmablastyczny (PBL, *plasmablastic lymphoma*) jest niezwykle rzadko występującym typem chłoniaka. Charakteryzuje się szybkim i agresywnym przebiegiem. Początkowo chłoniaka plazmablastycznego opisywano jako rzadko występujący wariant chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) w jamie ustnej u pacjentów zakażonych wirusem HIV [1]. Obecnie według nowej klasyfikacji *World Health Organization* (WHO) z 2008 roku stanowi odrębną jednostkę kliniczno-patologiczną [2]. Chłoniaki te charakteryzują się morfologią immunoblastyczno-plazmablastyczną z immunofenotypem typowym dla stadium końcowego zróżnicowania komórek B, który jest wyrażony słabą ekspresją lub brakiem ekspresji markerów komórek B (CD20/CD79a, PAX-5, BSAP) i silną reaktywnością dla markerów plazmatycznych (CD38/CD138/MUM1/EMA) oraz zmienną reaktywnością dla LCA (CD45) [2–5]. Rozpoznanie chłoniaka plazmablastycznego zawsze budzi podejrzenie współwystępowania zakażenia wirusem HIV i wymaga przeprowadzania diagnostyki w tym kierunku [6]. Do niedawna uważano, że ten nowotwór występuje tylko u pacjentów zakażonych wirusem HIV, jednak w piśmiennictwie pojawia się coraz więcej opisów zachorowań u osób bez zakażenia HIV obarczonych innymi niedoborami odporności. Typowym umiejscowieniem tego nowotworu jest lokalizacja pozawęzłowa. Najczęściej zajmuje jamę ustną [7, 8].

Ryzyko występowania chłoniaków nieziarniczych u chorych na AIDS jest 145-krotnie większe niż w populacji ogólnej i najczęściej dotyczy osób, u których liczba limfocytów CD4 wynosi poniżej 200 w μl [9].

OPIS CHOREGO

W kwietniu 2010 roku dotychczas zdrowego mężczyznę w wieku 62 lat przyjęto do Kliniki Chemioterapii z rozpoznaniem nieziarniczego chłoniaka z dużych komórek B w celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki i leczenia. Dwa tygodnie wcześniej chory był hospitalizowany w Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej i Onkologicznej z powodu guza dziąsła. Zmiana ta pojawiła się w lutym 2010 roku i wykazywała dużą dynamikę wzrostu. Podczas hospitalizacji pobrano z guza wyściłek do badania histopatologicznego i wykonano tomografię komputerową (TK) szyi, stwierdzając w obrębie tkanek miękkich policzka po prawej stronie nieostro ograniczony rozległy guz o wymiarach $47 \times 37 \times 25$ mm, przylegający do żuchwy, naciekający warstwę korową wyrostka zębodołowego oraz powiększone do 12 mm węzły chłonne okolicy kąta żuchwy i do 17 mm węzły wzdłuż naczyń szyjnych (ryc. 1, 2). Po otrzymaniu wyniku



Rycina 1. Tomografia komputerowa (TK), okno miękkotkankowe: rozległy, nieostro ograniczony guz tkanek miękkich obrastający gałąź żuchwy po prawej stronie, głównie od strony policzkowej



Rycina 2. Tomografia komputerowa (TK), okno kostne: widoczne niszczenie wyrostka zębodołowego okolicy zębów przedtrzonowych-trzonowych po prawej stronie żuchwy

badania histopatologicznego węzła chłonnego pacjenta skierowano do Regionalnego Ośrodka Onkologicznego.

Stan sprawności ogólnej (PS, *performance status*) chorego według skali WHO podczas przyjęcia do Kliniki był dobry (PS 1). Pacjent skarżył się na zaburzenia przełykania (polykał tylko rozdrobnione pokarmy) i ból zlokalizowany po prawej stronie twarzy. Nie występowały: gorączka, utrata masy ciała lub poty nocne.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono rozległy guz policzka po stronie prawej, o średnicy około 10 cm,

wypełniający ponad połowę jamy ustnej oraz powiększony węzeł kąta żuchwy o średnicy 2 cm. Wykonano trepanobiopsję szpiku kostnego, której wynik był prawidłowy. W badaniu TK klatki piersiowej i jamy brzusznej z miednicą nie stwierdzono nieprawidłowości. Z odchyień w badaniach laboratoryjnych stwierdzono jedynie podwyższone stężenie beta-2-mikroglobuliny we krwi (3,17 mg/l; norma < 2,20 mg/l).

Po konsultacji preparatów histopatologicznych w Zakładzie Patologii postawiono końcową diagnozę chłoniaka z dużych komórek B z cechami chłoniaka plazmablastycznego (chłoniak agresywny z komórek immunoblastycznych i ze zróżnicowaniem plazmatycznokomórkowym). Obraz morfologiczny, mimo braku ekspresji CD138, najbardziej odpowiadał chłoniakowi plazmablastycznemu (*plasmablastic lymphoma*) CD20-/ogniskowo słabo +EMA+, CD138-, CD79a+, CD30-, PAX-5-, CD56-, ALK-1-, CD30-, Ki67 — około 100%.

W związku z rozpoznaniem podtypu chłoniaka występującego przede wszystkim u osób immunoniekompetyentnych wysunięto przypuszczenie zakażenia wirusem HIV. Po uzyskaniu zgody pacjenta pobrano mu krew w celu oznaczenia przeciwciał anti-HIV. Pierwsze oznaczenie było pozytywne, dlatego też zgodnie ze standardami postępowania powtórzono oznaczenie przeciwciał metodą ELISA, a następnie przeprowadzono test potwierdzenia metodą Western-Blot. Wyniki potwierdziły zakażenie wirusem HIV. Ponieważ chłoniak jest chorobą wskaźnikową AIDS u pacjenta rozpoznano nabyty zespół upośledzenia odporności.

Ze względu na konieczność szybkiego włączenia leczenia przeciwnowotworowego wynikającą z bardzo szybkiego postępu choroby pacjent otrzymał kurs leczenia CHOP (winkrystyna 2 mg dzień 1., doksorubicyna 50 mg/m² dzień 1., cyklofosfamid 800 mg/m² dzień 1., prednizon 100 mg/d. dzień 1.–5.). Następnie przeprowadzono szczegółową diagnostykę zakażenia wirusem HIV w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii, gdzie między innymi oznaczono liczbę komórek CD4 (63 w μ l), CD8 (366 w μ l), CD3 (430 w μ l) i rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe (lamiwudyna, tenofowir, lopinawir z rytonawirem) oraz wdrożono chemioprophylaktykę zakażenia *Pneumocystis jiroveci* (sulfametoksazol z trimetoprimem). Od drugiego kursu leczenia dołączono do chemioterapii rytuksymab w dawce 375 mg/m².

Chory otrzymał 5 kursów chemioterapii. Tolerancja leczenia była dość dobra. Po podaniu pierwszego kursu wystąpiła całkowita remisja w badaniu klinicznym. Po czwartym cyklu stwierdzono neutropenię i zakażenie grzybicze jamy ustnej (neutrofile 560 w μ l). Chory skarżył się na utratę łaknienia, nie gorączkował. W leczeniu zastosowano flukonazol i nystatynę. Podanie piątego kursu chemioterapii było opóźnione o 2 tygodnie i zastosowano w nim pegfilgrastym we wtórnej profilaktyce neutropenii oraz na stałe flukonazol. Pacjent nie zgłosił

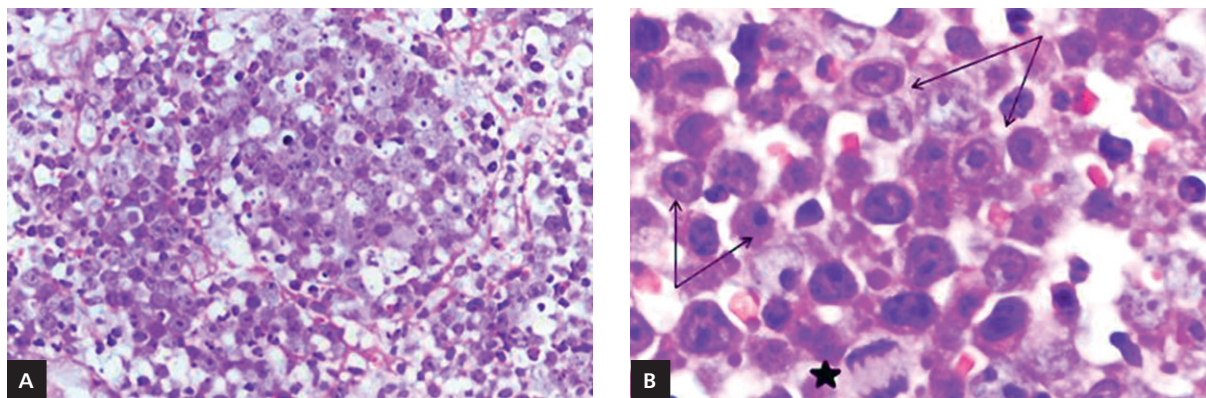
się do Kliniki w terminie kolejnego kursu leczenia. Rodzina poinformowała o nagłym zgonie chorego w domu.

Omówienie

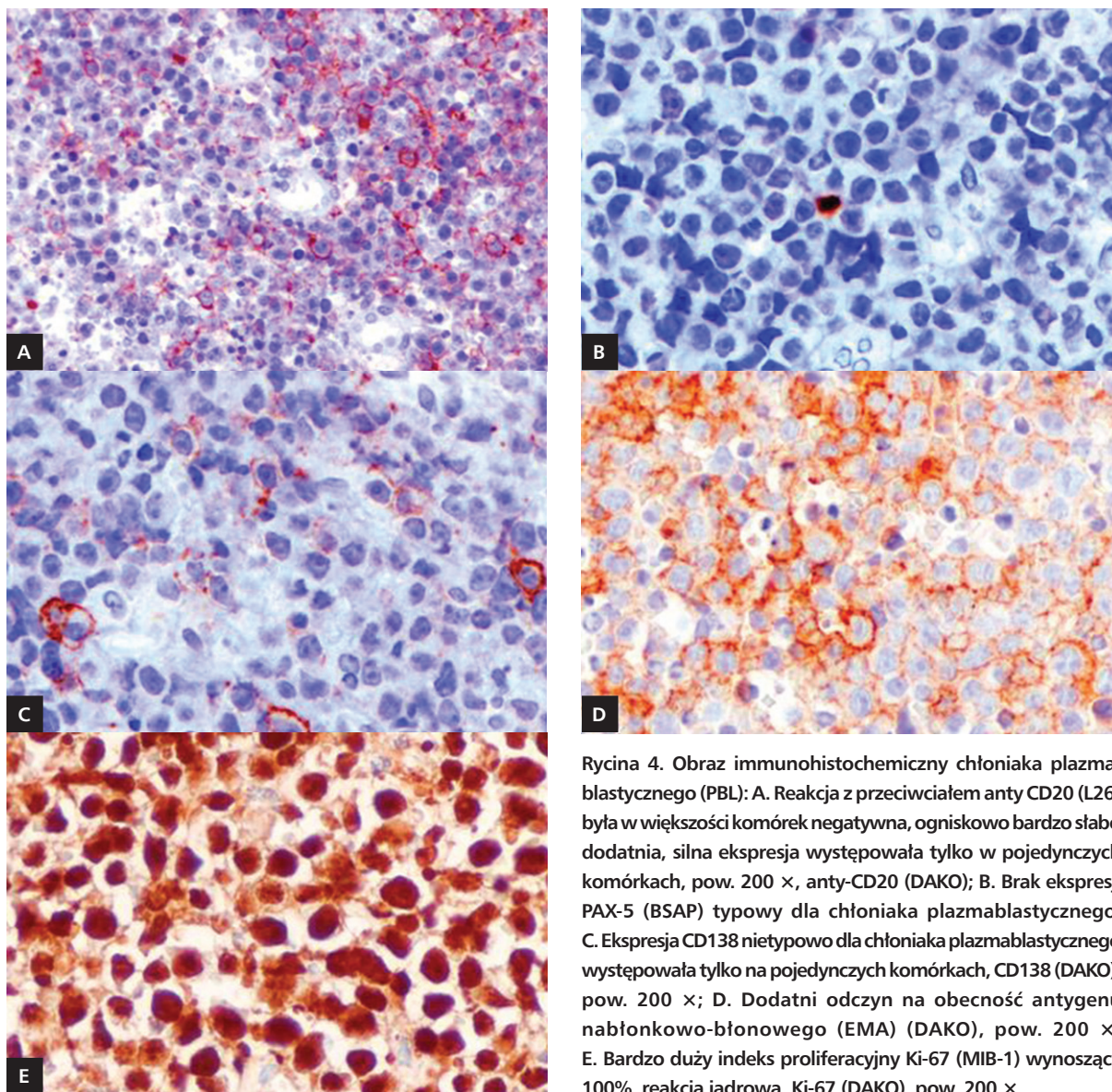
W naturalnym przebiegu zakażenia HIV wyróżnia się następujące fazy: zakażenie pierwotne, wczesna faza zakażenia, pośrednia faza zakażenia oraz późna faza zakażenia, czyli pełnoobjawowy AIDS.

Kryterium rozpoznania AIDS jest wystąpienie jednej z chorób wskaźnikowych u osoby zakażonej wirusem HIV. Do chorób definiujących AIDS należą między innymi chłoniak Burkitta, chłoniaki pierwotne mózgu i chłoniaki immunoblastyczne. Z praktycznego punktu widzenia rozpoznanie jakiegokolwiek podtypu chłoniaka u chorego zakażonego wirusem HIV uprawnia do zdiagnozowania pełnoobjawowego AIDS. W zależności od liczby komórek CD4 we krwi chorych z pełnoobjawowym AIDS kwalifikuje się do stadium C1, C2, C3 (CD4 odpowiednio > 500 w μ l, 200–499 w μ l, < 200 w μ l) [10]. U opisywanego chorego postawiono ostatecznie diagnozę chłoniaka dużych komórek B z cechami chłoniaka plazmablastycznego.

Chłoniaki z dużych komórek B z cechami chłoniaków plazmablastycznych wykazują szerokie spektrum morfologiczne i immunohistochemiczne [4]. Typowy chłoniak plazmablastyczny według definicji zamieszczonej w klasyfikacji WHO z 2008 roku wykazuje morfologię komórki immunoblastycznej, część komórek nowotworu wykazuje podobieństwo do komórki plazmablastycznej. W prezentowanym przypadku opisywanym cechom morfologicznym towarzyszył obraz tak zwanego gwiaździstego nieba z obecnością licznych komórek apoptotycznych oraz makrofagów żernych (ryc. 3A), z dużym indeksem proliferacyjnym Ki-67 (MIB-1) stanowiącym 100% komórek (ryc. 4E). Immunofenotyp komórek chłoniaka u opisywanego chorego był nietypowy dla klasycznego chłoniaka plazmablastycznego, szczególnie ze względu na brak ekspresji CD138 oraz MUM-1 (IRF-4), jednakże wykazywał odmienny niż w typowym chłoniaku DLBCL z morfologią immunoblastyczną, niepełny program zróżnicowania B-komórkowego ze względu na bardzo słabą, ogniskowo negatywną ekspresję CD20 (ryc. 4A), całkowity brak ekspresji PAX-5 (BSAP) (ryc. 4B) oraz silną ekspresję CD79a. W literaturze już opisano przypadki chłoniaków plazmablastycznych CD138/CD38-negatywnych [4–5]. Ekspresja CD138 była wykazywana w 72% przypadków, ekspresja CD45(RO) (LCA) — 61% [4]. Za zróżnicowaniem plazmablastycznym opisywanego przez nas chłoniaka przemawia bardzo słaba i ogniskowo negatywna ekspresja CD20 oraz brak ekspresji PAX-5 (BSAP) (ryc. 4A, B). Białko BSAP/Pax5 (*B-Cell-Specific Activator Protein/paired box protein 5*) jest czynnikiem transkrypcyjnym, którego ekspresja



Rycina 3. Obraz histopatologiczny chłoniaka plazmablastycznego (PBL) działa: A. Nacieki z dużych komórek blastycznych wymieszanych z makrofagami żernymi, dający obraz tak zwanego gwieździstego nieba, HE pow. 200 ×; B. Duże komórki blastyczne o morfologii atypowych immunoblastów i plazmablastów z dużym centralnie położonym jądrem, obfitą zasadochłoną cytoplazmą, bez wyraźnych granic komórkowych (strzałki), widoczne atypowe figury podział (gwiazdka), HE, pow. 600 ×



Rycina 4. Obraz immunohistochemiczny chłoniaka plazmablastycznego (PBL): A. Reakcja z przeciwciałem anti CD20 (L26) była w większości komórek negatywna, ogniskowo bardzo słabo dodatnia, silna ekspresja występowała tylko w pojedynczych komórkach, pow. 200 ×, anti-CD20 (DAKO); B. Brak ekspresji PAX-5 (BSAP) typowy dla chłoniaka plazmablastycznego; C. Ekspresja CD138 nietypowo dla chłoniaka plazmablastycznego występowała tylko na pojedynczych komórkach, CD138 (DAKO), pow. 200 ×; D. Dodatni odczyn na obecność antygenu nabłonkowo-błonowego (EMA) (DAKO), pow. 200 ×; E. Bardzo duży indeks proliferacyjny Ki-67 (MIB-1) wynoszący 100%, reakcja jądrowa, Ki-67 (DAKO), pow. 200 ×

dotyczy komórek B, lecz nie występuje, tak jak w prezentowanym przypadku, w komórkach plazmatycznych [11, 12]. W żadnym z opisywanych w piśmiennictwie chłoniaków plazmablastycznych, szpiczakach plazmatycznokomórkowych czy pozaszpiczkowych nie wykazano ekspresji PAX-5, podczas gdy wszystkie rozlane chłoniaki z dużych komórek B wykazują silną ekspresję tego białka [4, 13].

Chłoniaka plazmablastycznego pierwotnie opisano w lokalizacji dziąsłowej u pacjentów HIV-dodatnich. Podobieństwo morfologiczne oraz typowa dla chłoniaka plazmablastycznego lokalizacja, mimo nie w pełni typowego immunofenotypu, ukierunkowała autorów niniejszej pracy na diagnostykę w kierunku infekcji HIV. Rzeczywiście opisywany chory w momencie wystąpienia choroby nowotworowej miał AIDS w stadium C3.

Chłoniaki związane z AIDS są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów wśród tej grupy chorych, chociaż rokowanie pacjentów zakażonych wirusem HIV poprawiło się od czasu wprowadzenia HAART (*highly active antiretroviral therapy*).

Efektywna terapia antywirusowa u nosicieli wirusa HIV przyczynia się także do zmniejszenia liczby zachorowań na chłoniaki związane z AIDS. Leczenie takie wpłynęło również na zmianę rodzaju i przebiegu chłoniaków związanych z AIDS. Wcześniej odnotowywano zwłaszcza zaawansowane postacie, o pośredniej i wysokiej złośliwości histologicznej, głównie o lokalizacji pozawęzłowej. Ze względu na stopień zaawansowania, a także złą odpowiedź na chemioterapię i komplikacje związane z leczeniem tylko około 10% pacjentów przeżywało 2 lata. Mediana przeżycia wynosiła około 10 miesięcy.

Oprócz zahamowania replikacji wirusa i zwiększenia liczby limfocytów CD4 HAART, stosowany u chorych leczonych przeciwnowotworowo, zwiększa rezerwę szpikową oraz poprawia skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii. W badaniach wykazano, że najważniejszym czynnikiem prognostycznym w tej grupie pacjentów jest liczba limfocytów CD4. Uważa się, że liczba komórek CD4 mniejsza niż 100 w μl wiąże się z większym ryzykiem mielosupresji, infekcji oportunistycznych, zgonu związanego z leczeniem i mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej remisji. Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych zalicza się: zajęcie szpiku, lokalizację pozawęzłową, zły stan ogólny, infekcje oportunistyczne [14–16].

Chorzy z HIV/AIDS są obarczeni zwiększonym ryzykiem powikłań infekcyjnych podczas chemioterapii, nie do końca znane są także interakcje pomiędzy lekami antywirusowymi i cytotatykami.

Standardowym leczeniem DLBLC u osób immunokompetentnych jest skojarzenie chemioterapii z rytuksymabem (schemat R-CHOP) pozwalające na uzyskanie większego odsetka całkowitych odpowiedzi i dłuższego czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z wyłączną chemioterapią [17]. Wydaje się, że takie

leczenie może być również zaproponowane immunokompetentnym pacjentom. Z przeprowadzonych badań drugiej fazy wynika, że schemat R-CHOP jest wysoce skuteczny i obciążony stosunkowo niewielką toksycznością. Pozwala osiągnąć odsetki odpowiedzi i kilkuletnich przeżyć całkowitych podobne jak u pacjentów niezakażonych wirusem HIV (CR 77%, 2-letnie przeżycia 75%) [18, 19]. Należy jednak wspomnieć, że w badaniu przeprowadzonym przez AIDS Malignancy Consortium dołączenie rytuksymabu do chemioterapii CHOP skutkowało zwiększoną częstością zgonów związanych z leczeniem w porównaniu z samą chemioterapią (14% v. 2%; $p = 0,035$) [20]. Istnieje zatem obawa, że zastosowanie rytuksymabu może prowadzić do częstszego występowania infekcji, co wiąże się między innymi z powodowaną przez ten lek deplecją limfocytów B. Jak się jednak okazało, ryzyko dotyczy głównie chorych z głębokim niedoborem odporności, ponieważ po wyłączeniu z analizy pacjentów z liczbą limfocytów CD4 mniejszą niż 50 μl , częstość zgonów z powodu infekcji nie różniła się znacząco pomiędzy grupami [21]. Rytuksymab może być również skojarzony ze schematem EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon). Wydaje się, że ten schemat leczenia może być preferowany u chorych z chłoniakami związanymi z AIDS [21, 22]. Całkowitą remisję choroby osiągnięto u 75% chorych. Ponownie istotnie wyższe ryzyko zgonu odnotowano tylko u chorych z wyjściową liczbą limfocytów CD4 poniżej 50 w μl [23]. W sierpniu 2012 roku Barta i wsp. [24] przedstawili wyniki analizy dwóch badań. Celem analizy było między innymi porównanie skuteczności schematu R-EPOCH i R-CHOP. W badaniach uczestniczyło łącznie 150 pacjentów. Lepsze wyniki w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego ($p < 0,01$) i czasu wolnego od zdarzeń niepożądanych ($p < 0,1$) stwierdzono u chorych leczonych schematem R-EPOCH. Najlepsza odpowiedź na leczenie dotyczyła grupy chorych z liczbą limfocytów CD4 co najmniej 100/ μl , oraz z małym indeksem aaIPI (*Age-adjusted International Prognostic Index*).

U pacjentów z liczbą limfocytów CD4 poniżej 50/ μl znacząco częściej występowały zgony związane z leczeniem (37% v. 6%; $p < 0,01$). Modyfikacją schematu R-EPOCH jest tak zwany krótki kurs SC-EPOCH-RR z podwójną dawką rytuksymabu. Pozwala on na osiągnięcie imponujących wyników leczenia. W badaniu drugiej fazy Dunleavy i wsp. stwierdzili całkowitą remisję u 91% chorych, a po 5 latach obserwacji odsetki przeżycia całkowitego i wolnego od progresji wynosiły odpowiednio: 68% i 84% [22, 25]. Należy pamiętać, że rytuksymab nie znajduje zastosowania w terapii typowych chłoniaków plazmablastycznych ze względu na brak ekspresji CD20. Najczęściej stosowanym schematem leczenia u tych chorych jest CHOP. Furman i wsp. [26] przeanalizowali 45 chorych z tym rozpoznaniem. Średni czas prze-

życia chorych wyniósł 11 miesięcy — 39 pacjentów otrzymało chemioterapię, wśród nich 23 chorych leczonych było według schematu CHOP. Całkowitą odpowiedź odnotowano u 69% chorych (n = 22). Najczęstszą przyczyną zgonu była progresja chłoniaka (62%). Podobnej analizy dokonali Castillo i wsp. [27]. Czas przeżycia nie zależał od rodzaju i intensywności zastosowanej chemioterapii. Z przeprowadzonych badań wynika, że u chorych z HIV/AIDS można przeprowadzić intensywne leczenie przeciwnowotworowe, stosując cytostatyki w należnych dawkach. Wyniki takiego leczenia są porównywalne z uzyskiwanymi w grupie osób bez HIV/AIDS.

Przestawiany chory odpowiedział całkowitą remisją na podanie jednego kursu CHOP. Po wdrożeniu HAART do chemioterapii dołączono rytuksymab. W trakcie trzeciego kursu immunochemioterapii (czwartego łącznie) pojawiły się działania niepożądane (neutropenia i zakażenie grzybicze jamy ustnej), które były powodem opóźnienia podania kolejnego kursu. Ich nasilenie nie było jednak znaczne. Ze względu na radykalny charakter leczenia i osiągnięcie całkowitej remisji w badaniu klinicznym zdecydowano o kontynuacji wcześniejszego leczenia, uzupełniając je profilaktyką neutropenii i profilaktyką przeciwgrzybiczą. Niestety, chory zmarł nagle w domu — według relacji rodziny zgon nie był poprzedzony żadnymi istotnymi objawami klinicznymi.

Nie wykonano sekcji zwłok, która mogłaby ustalić przyczynę śmierci. Nie przeprowadzono zaplanowanej przed szóstym kursem rediagnostyki obrazowej.

Piśmiennictwo

- Delecluse H.J., Anagnostopoulos I., Dallenbach F. i wsp. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 89: 1413–1420.
- Stein H., Harris N.L., Campo E. Plasmablastic lymphoma. W: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008; 256–257.
- Carbone A., Ghoghini A., Larocca L.M. i wsp. Expression profile of MUM1/IRF4, BCL-6, and CD138/syndecan-1 defines novel histogenetic subsets of human immunodeficiency virus-related lymphomas. *Blood* 2001; 97: 744–751.
- Colomo L., Loong F., Rives S. i wsp. Diffuse Large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 736–747.
- Hansra D., Montague N., Stefanovic A. i wsp. Oral and extraoral plasmablastic lymphoma similarities and differences in clinicopathologic characteristics. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 134: 710–719.
- Khan M.A., Jakate S., Komanduri S. i wsp. Rare AIDS-Associated plasmablastic lymphoma as the initial presentation of AIDS. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2010; 8: 55–57.
- Gatter K., Warnke R. Diffuse large B-cell lymphoma. W: Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2001; 171–174.
- Folyn W., Kos-Kudła B., Siemińska L. i wsp. Rzadki przypadek występowania chłoniaka plazmoblastycznego kąticy u chorego z późno rozpoznany rakiem neuroendokrynnym jelita. *Pol. J. Endocrinol.* 2006; 57: 161–166.
- Goedert J.J. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 390–401.
- Park R.A. European AIDS definition. *Lancet* 1992; 339: 671–671.
- Torlakovic E., Torlakovic G., Nguyen P.L. i wsp. The value of anti-pax-5 immunostaining in routinely fixed and paraffin-embedded sections: a novel pan pre-B and B-cell marker. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 1343–1350.
- Zhang X., Lin Z., Kim I. Pax5 expression in non-Hodgkin's lymphomas and acute leukemias. *J. Korean Med. Sci.* 2003; 18: 804–808.
- Feldman A.L., Dogan A. Diagnostic uses of Pax5 immunohistochemistry. *Adv. Anat. Pathol.* 2007; 14: 323–334.
- Antinori A., Cingolani A., Alba L. i wsp. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 98: 2339–2344.
- Gérard L., Galicier L., Maillard A. i wsp. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J. Acquir. Immune. Defic. Synd. Hum. Retrovirol.* 2002; 30: 478–484.
- Vaccher E., Spina M., Talamini R. i wsp. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1556–1564.
- Coiffier B., Thieblemont C., Van Den Neste E. i wsp. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients. *Blood* 2010; 116: 2040–2045.
- Boué F., Gabarre J., Gisselbrecht C. i wsp. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4123–4128.
- Ribera J.M., Oriol A., Morgades M. i wsp. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br. J. Haematol.* 2008; 140: 411–419.
- Kaplan L.D., Lee J.Y., Ambinder R.F. i wsp. 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* 2005; 106: 1538–1543.
- Levine A.M. HIV-associated lymphoma. *Blood* 2010; 115: 2986–2987.
- Dunleavy K., Wilson W.H. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood* 2012; 119: 3245–3255.
- Sparano J.A., Lee J.Y., Kaplan L.D. i wsp. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma AIDS Malignancy Consortium. *Blood* 2010; 11: 3008–3016.
- Barta S.K., Lee J.Y., Kaplan L.D., Noy A., Sparano J.A. Pooled analysis of AIDS Malignancy Consortium Trials evaluating Rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated Non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2012; 118: 3977–3983.
- Dunleavy K., Little R.F., Pittaluga S. i wsp. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and shortcourse EPOCH with dose-dense rituximab (SCEPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 115: 3017–3024.
- Furman M., Balsalobre P., Beltran B.E. i wsp. HIV-associated plasmablastic lymphoma: A Multi-Institutional Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011; 118: 1589.
- Castillo J.J., Furman M., Beltran B.E. i wsp. Human Immunodeficiency Virus-associated plasmablastic lymphoma poor prognosis in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Cancer* 2012; 118: 5270–5277.