

В-клеточная неходжкинская лимфома у пациентки с хроническим гепатитом С и смешанной криоглобулинемией

(Клиническое наблюдение)

В. С. Адоньева¹, Е. А. Колодяжная², А. Б. Бочкарев³

¹Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области «Поликлиника № 2»

²Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области

«Орловский онкологический диспансер»

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Орловский государственный университет»

B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the patient with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia (*Clinical case*)

V. S. Adonyeva¹, Ye. A. Kolodyazhnaya², A. B. Bochkarev³

¹ Government-financed healthcare institution of Oryol region «Polyclinic N 2»

² Government-financed healthcare institution of Oryol region «Oryol oncologic dispensary»

³ State educational government-financed institution of higher professional education «Oryol state university»

Цель публикации. Описать клинический случай развития В-клеточной неходжкинской лимфомы (В-НХЛ) у пациентки с хроническим гепатитом С. Показать возможность одновременного лечения В-НХЛ и вирусной инфекции, регресса лимфомы на фоне противовирусной терапии.

Основные положения. Представленное наблюдение демонстрирует развитие В-клеточной неходжкинской лимфомы у пациентки с длительным инфицированием вирусом гепатита С, протекавшим с аутоиммунными нарушениями в виде смешанной криоглобулинемии. Проведение лабораторных тестов выявило умеренную активность ферментов цитолиза — аланинаминотрансферазы (АлАТ) 135 МЕ/мл, аспаратаминотрансферазы (АсАТ) 140 МЕ/мл. Иммунологическое исследование под-

The aim of publication. To describe clinical case of development B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) in the patient with chronic hepatitis C, to demonstrate potential of concurrent treatment of B-NHL and viral infection, regression of lymphoma on a background of antiviral therapy.

Summary. Presented case shows development of B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the patient with long-term infection of hepatitis C virus and autoimmune disorders, i.e. mixed cryoglobulinemia. Laboratory tests revealed moderate cytolytic activity: alanine transaminase (ALT) was 135 U/ml, aspartate aminotransferase (AST) — 140 U/ml. Immunologic tests have confirmed the presence of HCV (RNA HCV — 15374 IU, genotype 1b). Abdominal US demonstrated signs of severe diffuse changes of the liver, pancreas, splenomegaly, signs of

Адоньева Виктория Сергеевна — заведующая отделением инфекционных заболеваний и иммунопрофилактики БУЗ Орловской области «Поликлиника № 2». Контактная информация: ad-viktoria69@yandex.ru; 302040, г. Орел, ул. 8 Марта, д. 2

Adonyeva Viktoriya S — head of infectious diseases and immunological prophylaxes department State-funded healthcare institution of Oryol region «Polyclinic N 2». Contact information: ad-viktoria69@yandex.ru; 302040, Orel, March 8th street, 2

Колодяжная Елена Александровна — химиотерапевт 5-го онкологического отделения БУЗ Орловской области «Орловский онкологический диспансер»

Kolodyazhnaya Yelena A — chemotherapist, 5-th oncologic department, State-funded healthcare institution of Oryol region «Oryol oncologic dispensary»

Бочкарев Алексей Борисович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет». Контактная информация: bochkarev71@mail.ru; 302028, г. Орел, ул. Октябрьская, д. 25

Bochkarev Aleksey B — MD, lecturer of the Chair of anatomy, operative surgery and emergency medicine, State educational government-financed institution of higher professional education «Oryol state university». Contact information: bochkarev71@mail.ru; 302028, Orel, Oktyabr'skaya street, 25

твердило наличие анти-HCV (РНК HCV — 15374 МЕ, генотип 1b). По данным УЗИ выявлены признаки выраженных диффузных изменений печени, поджелудочной железы, спленомегалия, признаки лимфоаденопатии. Наличие смешанной криоглобулинемии в рамках хронической HCV-инфекции, большая давность инфицирования позволили предположить у больной возникновение HCV-ассоциированной лимфомы. Лечение: интерферон- α 2b по 3 млн МЕ через день, рибавирин по 1000 мг в сутки.

На 4-й неделе терапии зарегистрирован быстрый вирусологический ответ (РНК HCV <16 МЕ/мл), сопровождавшийся биохимической ремиссией (АлАТ 17 МЕ/мл, АсАТ 19 МЕ/мл). При проведении УЗИ мягких тканей грудной клетки и передней брюшной стенки патологических объемных образований не выявлено, исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства показало отсутствие визуализируемых лимфатических узлов.

Выводы. Быстрый регресс очагов лимфопролиферации на фоне противовирусного лечения (интерферон- α 2b в сочетании с рибавирином) может служить подтверждением роли HCV-инфекции в возникновении лимфомы и коррелирует с подавлением HCV. Одновременное проведение противовирусного лечения и полихимиотерапии может быть рекомендовано пациентам с HCV-ассоциированными лимфомами.

Ключевые слова: гепатит С, неходжкинская лимфома, противовирусное лечение.

lymphadenopathy. Presence of mixed cryoglobulinemia within symptomatics of chronic HCV-infection, long history of infection were indicative of HCV-associated lymphoma development. Treatment: interferon- 2b 3 million IU per day, ribavirin 1000 mg per day.

On the 4-th week of treatment rapid virologic response (RNA HCV <16 U/ml), accompanied by biochemical remission (ALT 17 U/ml, AST 19 U/ml) was achieved. At US of the chest soft tissues and anterior abdominal wall no pathological mass lesions were revealed, at investigation of abdominal organs and retroperitoneum no lymph nodes were visualized.

Conclusions. Rapid regression of foci lymphatic proliferation on a background of antiviral treatment (interferon- α 2b combined to ribavirin) can serve as confirmation of HCV-infection role in lymphoma development and correlates to HCV suppression. Simultaneous antiviral treatment and polychemotherapy can be recommended at HCV-associated lymphomas.

Key words: hepatitis C, non-Hodgkin's lymphoma, antiviral treatment.

В последние годы все большее внимание специалистов привлекает проблема *хронического гепатита С* (ХГС). Широкая распространенность, неуклонный рост заболеваемости, высокая частота формирования цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и развитие различных внепеченочных проявлений определяют повышенный интерес к этому заболеванию, актуальность и важность его дальнейшего изучения.

При инфицировании *вирусом гепатита С* (HCV) описан широкий спектр внепеченочных поражений и иммунопатологических состояний, развитию которых, как правило, предшествует длительное течение заболевания.

Первое сообщение, привлечшее внимание к ассоциации между HCV и лимфопролиферативными заболеваниями, опубликовано в 1991 г. С. Ferri и соавт. [7]. Исследователи установили, что у больных ХГС с высокой частотой встречается доброкачественное лимфопролиферативное заболевание — *смешанная криоглобулинемия* (СКГ), клинически проявляющаяся криоглобулинемическим синдромом: пурпурой, артралгиями, поражением ряда органов и систем (криоглобулинемический гломерулонефрит, периферическая нейропатия, синдром Рейно) [8, 11].

СКГ относится к II и III типам криоглобулинемии по классификации J.-C. Brouet (1974). При

СКГ II типа криоглобулины представлены комплексами поликлональных IgG и моноклональных IgM с активностью ревматоидного фактора, при СКГ III типа — комплексами поликлональных IgG и поликлональных IgM с активностью ревматоидного фактора. В настоящее время СКГ рассматривается как специфическое проявление хронической HCV-инфекции. Так, в России, по данным Т.М. Игнатовой и соавт., частота выявления СКГ среди пациентов с установленным диагнозом хронического гепатита С составила 37% [1].

У части больных ХГС доброкачественная лимфопролиферация трансформируется в злокачественную. В 8–10% случаев при СКГ II типа формируется В-клеточная лимфома [5, 10]. Антитела к HCV с высокой частотой определяются в крови больных с *неходжкинскими лимфомами* (НХЛ): С. Ferri и соавт. в 1994 г. обследовали 50 пациентов с НХЛ и обнаружили у 30% из них антитела к HCV, у 32% — вiremию HCV [9]. Сравнительное изучение группы здоровых людей и больных лимфогранулематозом показало, что антитела к HCV встречаются у них лишь в 1–3 и 3% случаев соответственно.

Вирус гепатита С персистирует в иммунокомпетентных клетках кроветворной системы, но не способен к интеграции в геном клетки хозяина. Лимфомогенез при HCV-инфекции рассматри-

вается как многостадийный процесс, в основе которого лежит патологическая пролиферация клеток, сочетающаяся с повреждением их генома. Патологическую пролиферацию связывают со снижением порога активации В-лимфоцитов, обусловленной взаимодействием HCV со специфическими рецепторами В-клеток (CD81), а также подавлением апоптоза. При HCV-инфекции в В-лимфоцитах повышается экспрессия bcl-2 белка (вследствие *t* (14;18) транслокации), играющего важную роль в подавлении апоптоза. Показано также, что сепротейн HCV регулирует с-мус транскрипцию и что bcl-2 и с-мус взаимодействуют в лимфогенезе [2, 16, 21].

Ретроспективный анализ пациентов, точная дата инфицирования которых может быть установлена, свидетельствует о том, что латентный период от инфицирования до манифестации лимфомы составляет в среднем 15 лет [12, 22].

Более 75% лимфом при HCV-инфекции происходят из В-лимфоцитов (В-НХЛ) и относятся к лимфомам низкой или средней степени злокачественности [15]. Имеются данные, что некоторые виды лимфом встречаются особенно часто — лимфома плазмочитарная лимфома, лимфома из клеток маргинальной зоны, диффузная крупноклеточная лимфома. Предполагается связь между HCV и лимфомой мукозоассоциированной лимфоидной ткани (MALT-лимфомой) [2]. Лимфомы, ассоциированные с HCV, наиболее часто развиваются вне лимфатических узлов, преимущественно в печени, селезенке и слюнных железах [6, 18, 19]. Это указывает на способность вируса гепатита С инфицировать данные органы.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие HCV-ассоциированной В-клеточной лимфомы у пациентки с длительным течением гепатита С и смешанной криоглобулинемией.

Больная Б., 51 года, медицинский работник, направлена в консультативный кабинет гепатологического центра отделением химиотерапии онкологического диспансера с жалобами на общую слабость, суставные и мышечные боли. С 2000 г. беспокоят рецидивирующие геморрагические высыпания на коже голеней и стоп, артралгии в крупных и мелких суставах, похолодание и изменение окраски пальцев рук при низких температурах, нарушения чувствительности пальцев ног, выраженная общая слабость.

Впервые антитела к вирусу гепатита С обнаружены в 1999 г. при диспансерном обследовании. Дальнейшая диагностика и диспансерное наблюдение не проводились. Из определенных рисков инфицирования — гемотрансфузия в послеродовом периоде в 1993 г. В сентябре 2012 г. пациентка самостоятельно обнаружила безболезненное опухолевидное образование в парастеральной области справа, что послужило поводом для обращения в областной онкологический диспансер.

При мультисрезовой спиральной компьютерной томографии (КТГ) грудной клетки и брюшной полости (29.10.2012) выявлены (см. рисунок) объемное образование мягких тканей передней грудной стенки (2,8×2,2×4,2 см) с небольшими перифокальными инфильтративными изменениями, накапливающее контрастное вещество начиная с артериальной фазы, единичные ретро-стернальные образования округлой и вытянутой формы размерами 1,3×1,7 см, 0,9×1,0 см, 1,8×1,6×2,8 см. В мягких тканях спины слева, на уровне задних отростков XI–XII ребер, тканевое образование 1,6×1,1×1,5 см. С аналогичными характеристиками обнаружено образование в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки справа, на уровне прямой мышцы живота, размером 2,1×1,4×1,6 см.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза (29.10.2012) выявила наличие увеличенных паховых лимфоузлов: справа — 1,4×1,4 см, слева — 1,5×1,1 см. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови определены следовая моноклональная секрция Ak, криоглобулинемия, повышение уровня альфа-2-макроглобулина. При трепано-



Мультисрезовая спиральная КТГ грудной клетки (объемное образование мягких тканей передней грудной стенки указано стрелкой)

биопсии костного мозга изменений не найдено. Иммуногистохимическое исследование было выполнено в гематологическом научном центре МЗСР РФ: заключение — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, негерминального фенотипа (non GC-type), CD20 позитивная.

Проведенные обследования позволили диагностировать диффузную В-крупноклеточную лимфому IVA стадии, негерминального фенотипа с поражением лимфатических узлов брюшной полости, малого таза, забрюшинных лимфоузлов и мягких тканей передней грудной стенки, спины, передней брюшной стенки.

Пациентке предполагалось проведение 8 курсов *полихимиотерапии* (ПХТ) по схеме R-CHOP-21 (внутривенно капельно ритуксимаб 750 мг/м², циклофосфан 750 мг/м², винкристин 1,4 мг/м², доксорубицин 50 мг/м², преднизолон внутрь 60 мг/м² в 1–5-й дни). Включение в схему лечения ритуксимаба и высоких доз глюкокортикостероидов вызывало у коллег обоснованное опасение в связи с возможным риском реактивации гепатита С. Начало ПХТ было отсрочено и ввиду выраженного воспалительного процесса в печени.

Объективно: общее состояние средней тяжести, нормостеническое телосложение, избыточное питание (рост 168 см, масса тела 85 кг, ИМТ 30,4 кг/м²). Видимых отеков не выявлено. На передней поверхности голени множественные петехиальные высыпания. Пальпируются безболезненные, смещаемые, плотноэластические лимфоузлы в паховых областях с обеих сторон (1,0×1,5 см). Грудная клетка при пальпации безболезненная, эластичная, в парастернальной области справа безболезненное округлое образование 4,0×3,0 см. Перкуторно по всем полям легочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Перкуторно границы сердца в норме. Пульс ритмичный, 74 удара в минуту, артериальное давление 140/90 мм рт. ст. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот мягкий, участвует в акте дыхания, правильной конфигурации, симметричный, безболезненный. Размеры печени по Курлову: 12–9,5–7 см, длинник селезенки 13 см, поколачивание по поясничной области безболезненное.

В показателях клинического анализа крови отмечался лейкоцитоз ($10,7 \times 10^6/\text{л}$) с относительным лимфоцитозом (53%), гипохромная анемия (Hb 108 г/л, цветовой показатель 0,8). При биохимическом исследовании крови: умеренная активность ферментов цитолиза (АлАТ 135 МЕ/мл, АсАТ 140 МЕ/мл); иммунологическое исследование подтвердило наличие анти-HCV (РНК HCV — 15374 МЕ, генотип 1b). По данным УЗИ выявлены признаки выраженных диффузных изменений печени, поджелудочной железы, спленомегалия (13,0×5,9 см), признаки

лимфоаденопатии (печеночные и парааортальные лимфоузлы).

У пациентки диагностирован хронический вирусный гепатит С умеренной активности, генотип 1b с аутоиммунными нарушениями — смешанная криоглобулинемия (геморрагический васкулит, артралгии, дистальная нейропатия смешанного типа с чувствительными и двигательными расстройствами). Наличие смешанной криоглобулинемии в рамках хронической HCV-инфекции, большая давность инфицирования (более 15 лет) позволили предположить в рассматриваемом случае возникновение HCV-ассоциированной лимфомы.

На сегодняшний день нет четких единых рекомендаций по лечению больных с HCV-ассоциированными лимфомами. Данные литературы, касающиеся применения *противовирусной терапии* (ПВТ) у больных с HCV-ассоциированной В-клеточной неходжкинской лимфомой, ограничены. В 1996 г. была показана возможность регрессии неходжкинской лимфомы с низкой степенью злокачественности параллельно с исчезновением HCV-виремии под влиянием ИФН- α у 3 из 6 больных [17]. Позже описаны наблюдения успешной ПВТ у больных с различными формами В-НХЛ [13, 14]. В исследовании, проведенном в Италии, из 12 больных с В-клеточной неходжкинской лимфомой с низкой степенью злокачественности, имевших HCV-инфекцию и получивших комбинированную ПВТ (пегилированный ИФН- α и рибавирин), у 7 (58%) достигнута полная, а у 2 (16%) частичная ремиссия гематологического процесса [20].

Большой интерес представляют материалы отечественных исследований, приведенные РОНЦ им. Н. Н. Блохина (2005), где у 25 больных с диффузной крупноклеточной лимфомой и у 23 пациентов с индолентными лимфомами проводилось противовирусное лечение ИФН- α по 3 млн МЕ ежедневно и рибавирином по 1000 мг в сутки. На фоне антивирусной терапии противоопухолевый эффект был отмечен у 18 пациентов с индолентными лимфомами и только у 2 с диффузной крупноклеточной лимфомой. Полная ремиссия достигнута у 12 больных с индолентными лимфомами и у 1 больного с диффузной крупноклеточной лимфомой [3].

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома характеризуется склонностью к быстрой генерализации опухолевого роста, что определяет крайне неблагоприятный прогноз и высокую летальность [4]. Основным лечебным подходом при этом заболевании на сегодняшний день является полихимиотерапия — схема CHOP, признанная «золотым стандартом». Рандомизированными исследованиями показана возможность повышения ее эффективности у первичных больных при добавлении к терапии ритуксимаба [3]. В отно-

шении агрессивных форм В-НХЛ в настоящее время рекомендуется сочетание противовирусного лечения с ПХТ, однако следует отметить, что одновременное лечение В-НХЛ и вирусной инфекции может быть сопряжено с большими трудностями, обусловленными развитием глубокой иммуно- и миелосупрессии, сочетанным токсическим и вирусным поражением печени. Нуждаются в уточнении роль и время начала ПВТ.

Пациентке начато противовирусное лечение (ИФН- α по 3 млн МЕ через день, рибавирин по 1000 мг в сутки). На 4-й неделе терапии зарегистрирован быстрый вирусологический ответ (РНК HCV <15 МЕ/мл), сопровождавшийся биохимической ремиссией (АлАТ 17 МЕ/мл, АсАТ 19 МЕ/мл). При проведении УЗИ мягких тканей грудной клетки и передней брюшной стенки патологических объемных образований в коже, подкожно-жировой клетчатке не выявлено, исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства показало отсутствие визуализируемых лимфатических узлов. Быстрая регрессия очагов лимфопролиферации на фоне ПВТ служила, по нашему мнению, подтверждением роли HCV-инфекции в возникновении лимфомы.

С 5-й недели противовирусное лечение проводилось параллельно с полихимиотерапией. На 12-й и 24-й неделе ПВТ сохранялась авиремия (РНК HCV <15 МЕ/мл), подтверждена полная ремиссия лимфомы, подтвержденная результатами МРТ от 28.02.2013 г., однако на 38-й неделе ПВТ было зарегистрировано повышение уровня трансаминаз (АлАТ 46 МЕ/мл, АсАТ 48 МЕ/мл). Проведенное в этот период иммунологическое исследование определило репликацию РНК HCV (18723 МЕ/мл), что было расценено как вирусологический прорыв терапии. К этому времени пациентке были проведены 6 курсов

ПХТ по схеме R-CHOP-21, обеспечившие полную регрессию лимфомы. Противовирусное лечение отменено на 39-й неделе, наблюдение за пациенткой продолжено в течение 16 нед. Отмечаются ремиссия лимфопролиферативного заболевания и низкая активность гепатита.

Ввиду того что ПВТ показала высокую эффективность в отношении достижения ремиссии В-НХЛ на начальном этапе, можно предположить, что в данном случае регресс лимфомы коррелирует с подавлением HCV, а рецидивы опухоли — с рецидивами HCV-инфекции. Пациентке предполагается проведение повторного курса ПВТ с применением пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином в течение 48 нед с целью эрадикации HCV и профилактики рецидива В-НХЛ.

Выводы

Лечение больных с В-клеточной лимфомой и с положительными маркерами HCV должно предусматривать проведение терапии, направленной на подавление репликации вируса гепатита С как возможного этиологического агента злокачественной лимфопролиферации.

Быстрый регресс очагов лимфопролиферации на фоне противовирусного лечения может служить подтверждением роли HCV в возникновении лимфомы.

Одновременное проведение ПВТ и ПХТ может быть рекомендовано пациентам с HCV-ассоциированными лимфомами, и в случае активного воспалительного процесса в печени оно должно начинаться с этапа противовирусного лечения, что может привести к регрессу опухолевого процесса.

Дальнейшие исследования в этой области и накопление достаточного клинического материала позволят определить алгоритм лечения данного контингента больных.

Список литературы

1. *Апросина З.Г., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. и др.* Хронический вирусный гепатит. М.: Медицина, 2002.
1. *Aprosina Z.G., Ignatova T.M., Kozlovskaya L.V. et al.* Chronic viral hepatitis. M.: Medicine, 2002.
2. *Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др.* Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции. Рус мед журн 2001; 2:1318.
2. *Ignatova T.M., Aprosina Z.G., Serov V.V. et al.* Extrahepatic manifestations of chronic HCV-infection. Rus med zhurn 2001; 2:1318.
3. *Лепков С.В., Сторожаков Г.И., Косюра С.Д., Волюнкина В.М., Осканова Р.С., Шерстнев В.М., Кондратьева Т.Т., Шолохова Е.Н., Пробатова Н.А.* Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2006; 3:3-9.
3. *Lepkov S.V., Storozhakov G.I., Kosyura S.D., Volynkina V.M., Oskanova R.S., Sherstnev V.M., Kondratyeva T.T., Sholokhova Ye.N., Probatova N.A.* Chronic viral hepatitis C and lymphoproliferative diseases. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2006; 3:3-9.
4. *Поддубная И.В.* Современная онкология (Тематическая вставка) 2002; 1(4):3-7.
4. *Poddubnaya I.V.* Modern oncology (topical insert) 2002; 1(4):3-7.
5. *Civita L., Zignego A., Monti M., et al.* Mixed cryoglobulinemia as a possible preneoplastic disorder. Arthritis Rheum 1995; 38(12):1859-60.
6. *De Vita S., et al.* Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. Blood 1997; 90:776-82.
7. *Ferri C., Caracciolo F., Zignego A.L., et al.* Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 1994. 88. P. 392-4.
8. *Ferri C., Greco F., Longombardo G., et al.* Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. Arthritis Rheum 1991; 34:1606-10.
9. *Ferri C., la Civita L., Longombardo G., et al.* Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemia (review). Eur J Clin Invest 1993; 23:399-405.

10. *Gorevic P.D., Frangione B.* Mixed cryoglobulinemia crossreactive idiotypes: implication for relationship of MC to rheumatic and lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol* 1991; 28:79-94.
11. *Gorevic P.D., Kassab H.J., Levo Y., et al.* Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and longterm follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69:287-308.
12. *Hausfater P., Cacoub P., Rosenthal E., et al.* Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases in France: a national study. The GERMIVIC Group. *Am J Hematol* 2000; 64:107-11.
13. *Hermine O., Lefrere F., Bronowicki J.P., et al.* Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:89-94.
14. *Kelaidi C., Rollet F., Park S., et al.* Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia* 2004; 18:1711-6.
15. *Kuniyoshi M., Nakamuta M., Sakai H., et al.* Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:215-9.
16. *Luppi M., Longo G., Ferrari M.G., et al.* Additional neoplasms and HCV infection in low-grade lymphoma MALT type. *Br J Haematol* 1996; 94:373-5.
17. *Mazzaro C., Franzin F., Tulissi P., et al.* Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alfa-interferon therapy. *Cancer* 1996; 77:2604-13.
18. *Montella M., Crispo A., Frigeri F., et al.* HCV and tumors correlated with immune system: a case-control study in an area of hyperendemicity. *Leuk Res* 2001; 25:775-81.
19. *Satoh T., Yamada T., Nakano S., et al.* The relationship between primary splenic malignant lymphoma and chronic liver disease associated with hepatitis C virus infection. *Cancer* 1997; 80:1981-8.
20. *Vallisa D., Bernuzzi P., Arcaini L., et al.* Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005; 23:468-73.
21. *Zignego A.L., Giannini C., Ferri C.* Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(17):2467-78.
22. *Zuckerman E., Zuckerman T., Levine A.M., et al.* Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997; 127:423-8.