

# Λέμφωμα σε HIV(+) ασθενή

Αντικατοπτρισμοί:  
Μικρές ιατρικές ιστορίες -  
Μεγάλα μαθήματα.

9 Ιανουαρίου 2016, Ιωάννινα

Μαρία Παπαϊωάννου  
Αιματολόγος

Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.  
ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

# HIV ιστορία...

Η ιστορία της HIV νόσου συμπλήρωσε 30 χρόνια και είναι γεμάτη:

- Θριάμβους και αποτυχίες
- Ζωή και θάνατο
- Μύθους και ρατσισμό

# Human Immunodeficiency Virus (HIV)

**1981** : PCP, σάρκωμα Kaposi, non-Hodgkin λέμφωμα  
σε ομοφυλόφιλους άνδρες στις ΗΠΑ

**1984** : απομονώθηκε ο HIV (Pasteur Institute/NIH)

**1985** : διαγνωστικά tests

**1986** : zidovudine , το πρώτο αντιρετροϊκό φάρμακο

Τα επόμενα τριάντα χρόνια ... ΠΑΝΔΗΜΙΑ

# Επιδημιολογικά δεδομένα στον κόσμο [2014]

**36.9 εκατομμύρια** άτομα ζουν με HIV/AIDS  
[2.6 εκατομμύρια παιδιά]

26 εκατομμύρια κατοικούν στη Αφρική

2.4 εκατομμύρια κατοικούν στη Δυτική-Κεντρική Ευρώπη και Β.Αμερική

**2.0 εκατομμύρια** νέες περιπτώσεις το 2014  
[220.000 παιδιά]

**1.2 εκατομμύρια** άτομα πέθαναν 2014 από AIDS  
[150.000 παιδιά]

# Επιδημιολογικά δεδομένα στον κόσμο [2014]

**5.600 νέες περιπτώσεις HIV λοίμωξης  
την ημέρα!**

*UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2015.*

**Λέμφωμα σε HIV(+) ασθενή**

# Περιγραφή περίπτωσης

30 Οκτωβρίου 2006

- Γυναίκα 28 ετών, έγγαμη, εισάγεται σε Παθολογική κλινική, με **πυρετό από μηνός και ετερόπλευρη τραχηλική διόγκωση**, για διερεύνηση.
- Ιατρικό ιστορικό ελεύθερο.
- Υποβλήθηκε σε εκτενή έλεγχο διερεύνησης του εμπυρέτου και της λεμφαδενοπάθειας και...
- η ασθενής παραπέμφθηκε στη Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων (ΜΕΛ) του ΑΧΕΠΑ με τη διάγνωση : **HIV λοίμωξη**.

# Παρούσα νόσος/Παρούσα κατάσταση

Εισαγωγή στη ΜΕΛ στις 22 Νοεμβρίου 2006

Ασθενής βαρέως πάσχουσα με :

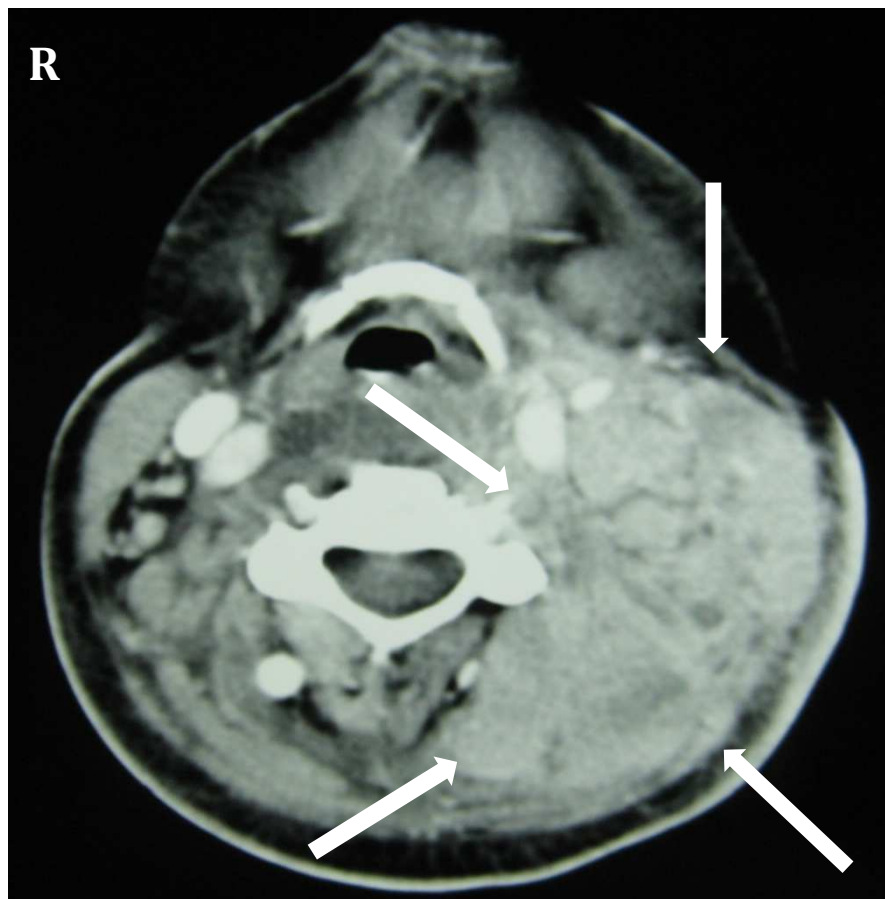
- Δύσπνοια, πυρετό, εφιδρώσεις
- Αίσθημα επικείμενου θανάτου
  
- Ταχύπνοια (25 αναπνοές/min), Ταχυκαρδία 110c/min, πυρετός μέχρι 38.5° C
- Εξεσημασμένη διόγκωση στη αριστερή πλάγια τραχηλική χώρα, με υπερκείμενο δέρμα τεταμένο, λείο και εξέρυθρο
  
- Οίδημα ανά σάρκα
- Ελάττωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος στις βάσεις άμφω
- Ψηλαφητός σπλήνας 3cm υπό το πλευρικό τόξο



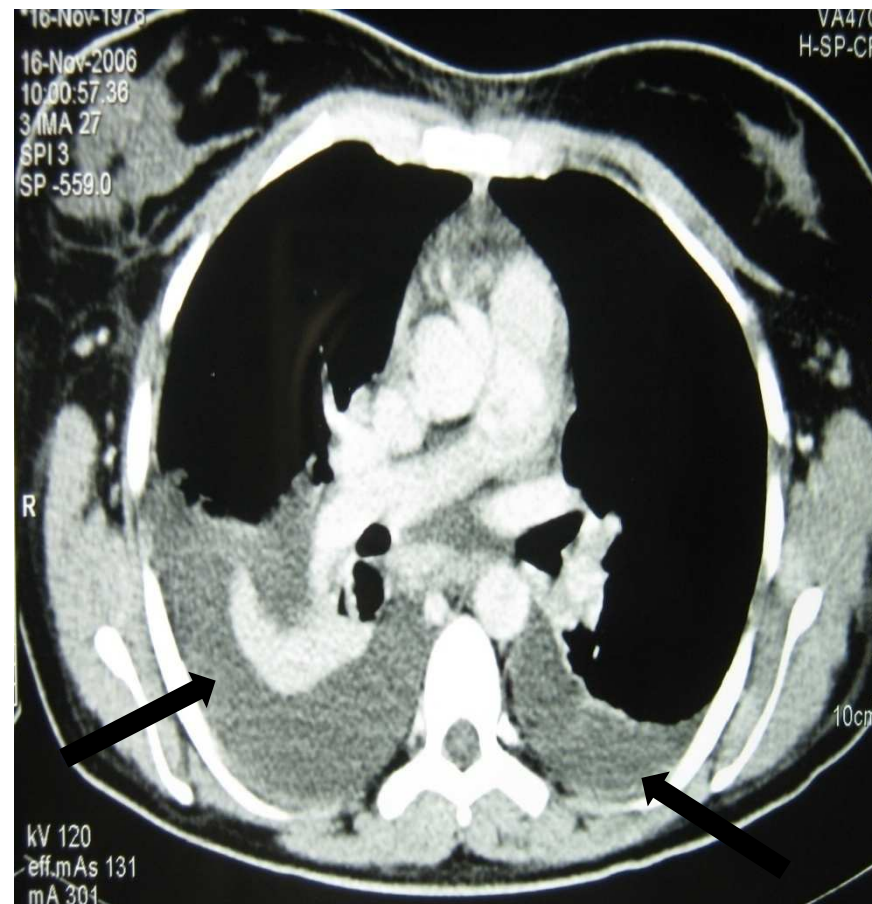
# Εργαστηριακός έλεγχος

- Γενική αίματος  
Hb : 8.5g/dl, αρ.λευκών: 1.140/μl, ουδ.460/μl, αιμοπετάλια 21.000/μl  
(πανκυτταροπενία)
- CD4: 27/μL
- LDH : 1200 U/L (<480)
- Ουρικό οξύ : 7.8mg/dl (<6)
- Λευκωματίνες : 2.2gr/l
- HBsAg, αντι-HBs, αντι-HBc: αρνητικά , αντι-HCV αρνητικό

# Απεικονιστικός έλεγχος



CT- τραχήλου



CT- θώρακος

# Επεμβατικές εξετάσεις

**ΑΡΝΗΣΗ** της ασθενούς για λήψη βιοψίας από τη μάζα

## Μυελόγραμμα

- Δυσχερής αναρρόφηση
- Στο υλικό που αναρροφήθηκε διαπιστώθηκαν διάσπαρτα **μεγάλα λεμφοειδή κύτταρα** με ελάχιστα κύτταρα φυσιολογικού μυελού

## ΟΜΒ

- Ο κύλινδρος αποτελείται από μυελοχώρους με εκτεταμένη νέκρωση. Αναγνωρίζονται κατά τόπους κυτταρικά στοιχεία που αντιστοιχούν σε **μεγάλου μεγέθους νεοπλασματικά λεμφοειδή κύτταρα**. Κατά τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο τα κύτταρα είναι **CD45 θετικά, CD20 θετικά, CD10 αρνητικά**.
- **Μη Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα ???**

# Σύνοψη

- Νέα γυναίκα , βαρέως πάσχουσα με πανκυτταροπενία
- Ταυτόχρονη διάγνωση :  
**HIV-οροθετική με B μη Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα...**
- Επιθετική συμπεριφορά του λεμφώματος
- Προχωρημένο στάδιο (IV-B)
- IPI score : 4
- CD4 : 27/μL

# Αντιμετώπιση-Εκβαση

**22 Νοεμβρίου 2006**

- Έναρξη χημειοθεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη/δεξαμεθαζόνη
- Καλή ανοχή, σημαντική βελτίωση
- Με τη λήψη του αποτελέσματος της ΟΜΒ χορηγήθηκαν **6 κύκλοι R-CHOP** με ισάριθμες ενδορραχιαίες εγχύσεις \* [ Ara-C/MTX/Dex]
- Ταυτόχρονα τέθηκε σε αγωγή με **συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή (cART)**

**30 Μαρτίου 2007**

- Πλήρης ύφεση (απεικονιστικά και ΟΜΒ)
- **Τέλος θεραπείας Μάιος 2007**
- **Ιούλιος 2007** : ιικό φορτίο <47c/ml, CD4 323/L

\* Δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά κύτταρα στο ΕΝΥ

# Πορεία

21 Αυγούστου 2007

- Δυσκολία στη βάρδιαση
- Διαταραχές εν τω βάθει αισθητικότητας στα κάτω άκρα
- Κλινικά : χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα
- ΕΝΥ : φυσιολογικά ευρήματα
  
- Ωστόσο, MRI ΑΜΣΣ (23/8/2007) αποκαλύπτει **επισκληρίδια μάζα στην κατώτερη ΑΜΣΣ και ΘΜΣΣ με πίεση κυρίως εκ των όπισθεν του ν.μυελού.**
  
- Επιδείνωση της εικόνας με : χαλαρή παραπάρεση και κατάργηση αντανακλάσεων
  
- Αμεση έναρξη **δεξαμεθαζόνης και ακτινοβολίας (24-30/8/2007)**

# Πορεία

Πρώιμη υποτροπή της νόσου  
με μοναδική εντόπιση επισκληρίδια μάζα ΑΜΣΣ

5 Σεπτεμβρίου 2007

- Τέθηκε σε 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία με DICE + ενδορραχιαίες εγχύσεις (προφυλακτικά)
- Φεβρουάριο του 2008 ολοκλήρωσε 4 κύκλους θεραπείας
- Βελτιώθηκε νευρολογικά με εντατική φυσικοθεραπεία
- Περπάτησε χωρίς υποστήριξη 4 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας

# Πορεία

- Η ασθενής παραμένει σε ύφεση 7 έτη
- Είναι σε cART
- Διατηρεί φυσιολογικό αριθμό CD4+αίματος
- Φέρει μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο

## Επίλογος ...

- Τον Μάιο του 2013 είχε μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο
- Αποφάσισε να τεκνοποιήσει
- Τον Απρίλιο του 2014 γέννησε ένα υγιές κοριτσάκι (HIV αρνητικό)



# Λεμφώματα σχετιζόμενα με HIV [HIV-RL]

- Τα άτομα που ζουν με HIV έχουν **60-200 φορές υψηλότερη** συχνότητα εμφάνισης μη Hodgkin λεμφωμάτων
- Αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου μεταξύ των νεοπλασιών σε άτομα που ζουν με HIV
- Σημαντικός παράγοντας κινδύνου :  
**απόλυτος αρ. CD4 (κύτταρα/μl)**
- Πιο συχνά τα Β κυτταρικής αρχής (συχνότερος τύπος DLBC)

*Lancet.1991;337(8745):805-809*

*J Natl Cancer Inst.2013;105:1221-1229*

# Λεμφώματα σχετιζόμενα με HIV στη WHO 2008

"Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders."

- ❑ Λεμφώματα που εκδηλώνονται ΚΑΙ ΣΕ ΜΗ ανοσοκατεσταλμένους

Burkitt lymphoma -30%

Diffuse large B cell lymphoma -25-30%

Primary CNS lymphoma

Hodgkin lymphoma

- ❑ Λεμφώματα που εκδηλώνονται πιο ειδικά σε HIV +

Primary effusion lymphoma

Plasmablastic lymphoma (στοματικής κοιλότητας)

Lymphoma arising in HHV8-associated

Multicentric Castleman disease

- ❑ Λεμφώματα που εκδηλώνονται σε ανοσοκαταστολή γενικά

Πολύμορφες λεμφοειδείς υπερπλασίες όμοιες με PTLD

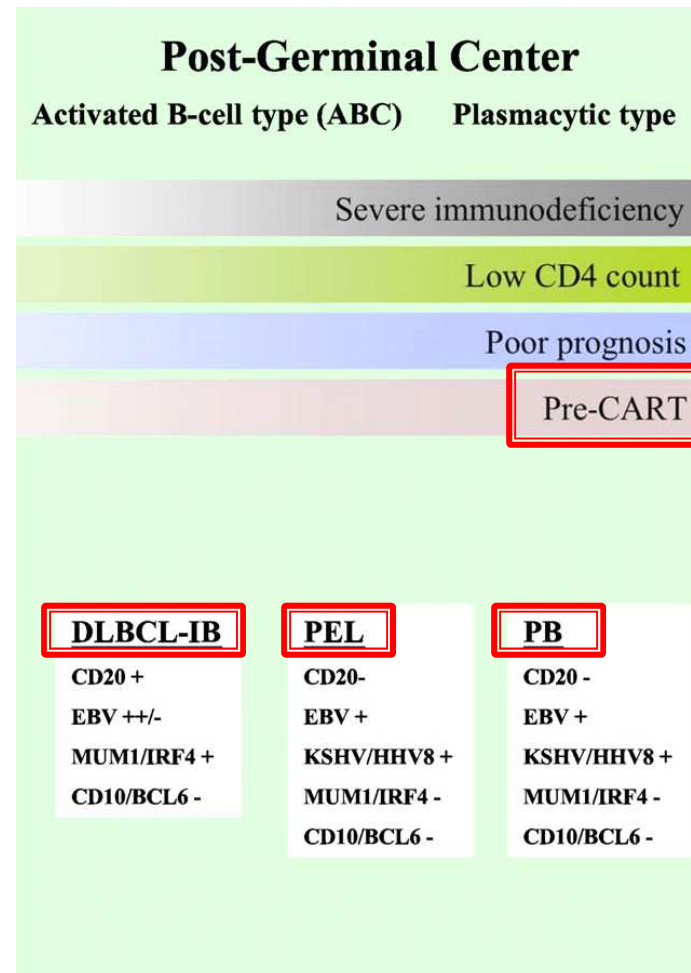
*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic  
and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.*

# Λεμφώματα σχετιζόμενα με HIV [συσχέτιση με ιούς]

Histologic subtype	EBV +	KSHV/HHV-8+	Common recurring chromosomal abnormalities
Diffuse large B-cell lymphoma			<i>MYC</i> (10%); <i>BCL6</i> (20% of centroblastic DLBCL) <sup>19,20</sup> <i>TP53</i> (40%) <sup>5,88</sup>
Centroblastic	30% <sup>2,10,11</sup>	0	
Immunoblastic	80-90% <sup>2,10,11</sup>	0	
Plasmablastic lymphoma	> 50% <sup>2</sup>	80% <sup>81</sup>	None
Primary effusion lymphoma	100% <sup>2,8</sup>	100% <sup>2,8</sup>	None
Burkitt lymphoma	30-50% <sup>2,9</sup>	0	<i>MYC</i> (100%) <sup>2</sup> ; <i>TP53</i> (50-60%) <sup>5,88</sup>
Primary CNS lymphoma	100% <sup>10</sup>	0	<i>BCL6</i> (30-40%) <sup>2</sup>
Hodgkin lymphoma	80-100% <sup>2</sup>	0	None

EBV, Epstein-Barr virus; KSHV/HHV-8, Kaposi sarcoma herpes virus/human herpes virus 8; CNS, central nervous system.

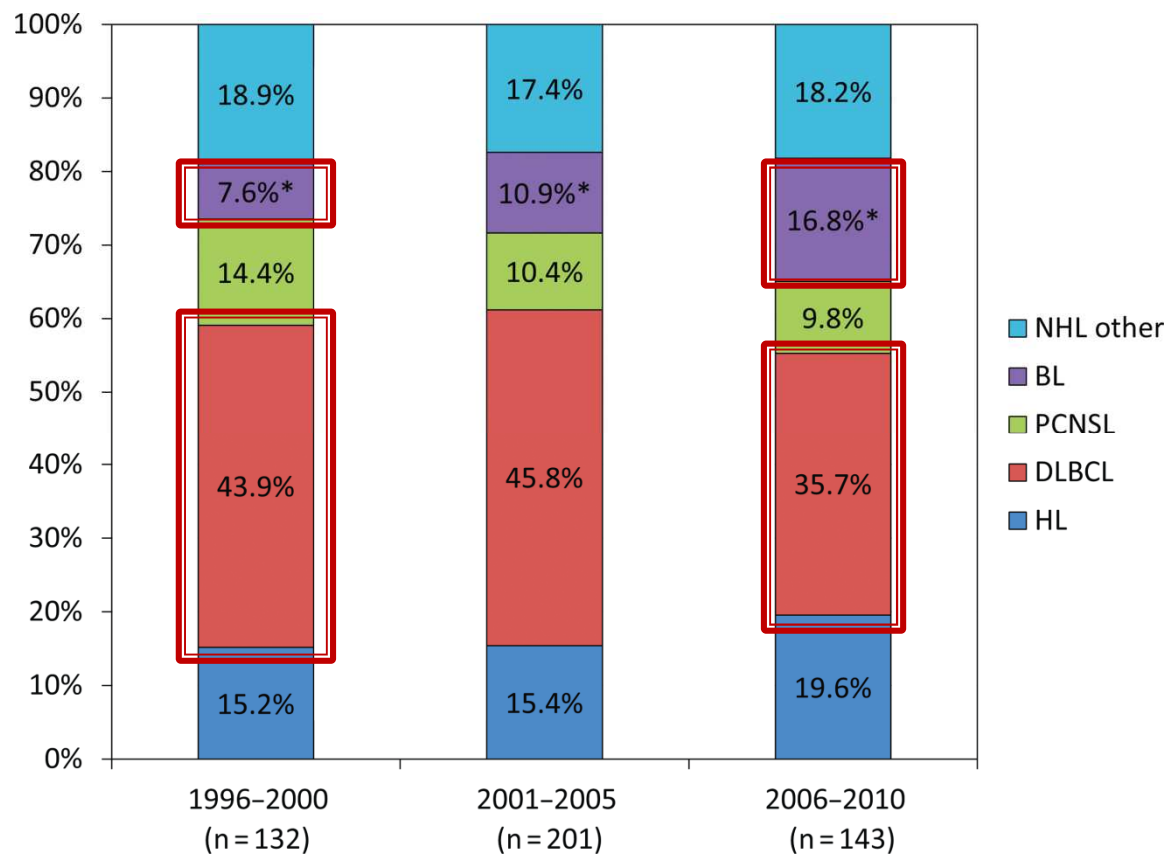
# HIV-RL σε σχέση με την cART\*



\*cART : combined antiretroviral treatment

Blood. 2012;119(14): 3245-3255

# HIV-RL : Τύποι και συχνότητες



**Θεραπεία**

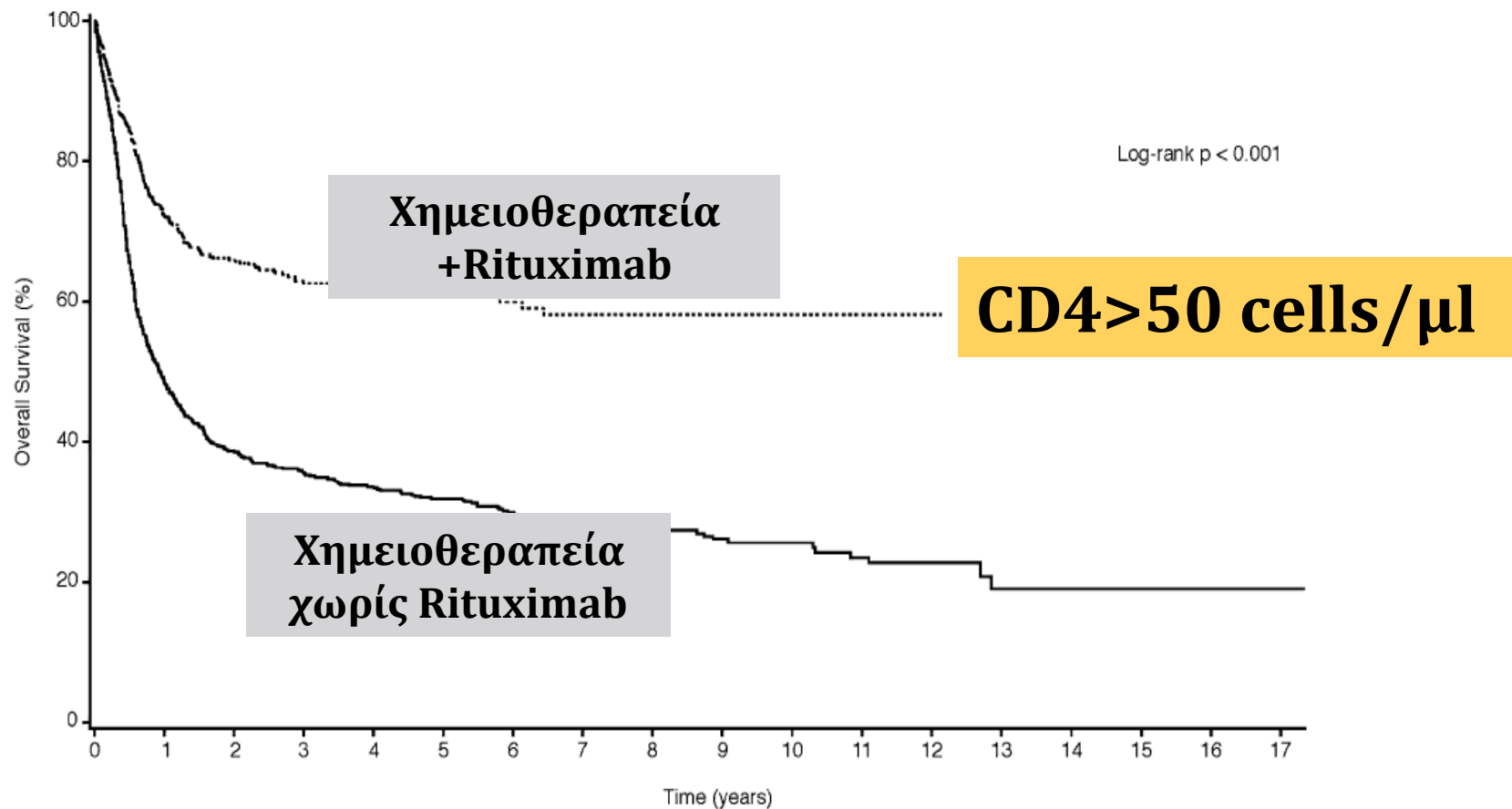
# Θεραπεία ασθενών με HIV-RL

**Ίδια αντιμετώπιση με τους non-HIV...**

**λαμβάνοντας υπόψη τα ειδικά προβλήματα.**

# 1<sup>ο</sup> ερώτημα : Rituximab vs no Rituximab

Κα Kaplan-Meier ολικής επιβίωσης σε ασθενείς με χ/θ + R vs χ/θ χωρίς R



*Blood. 2013;122(19):3251-3262*



## 2<sup>ο</sup> ερώτημα : Ποιά χημειοθεραπεία;

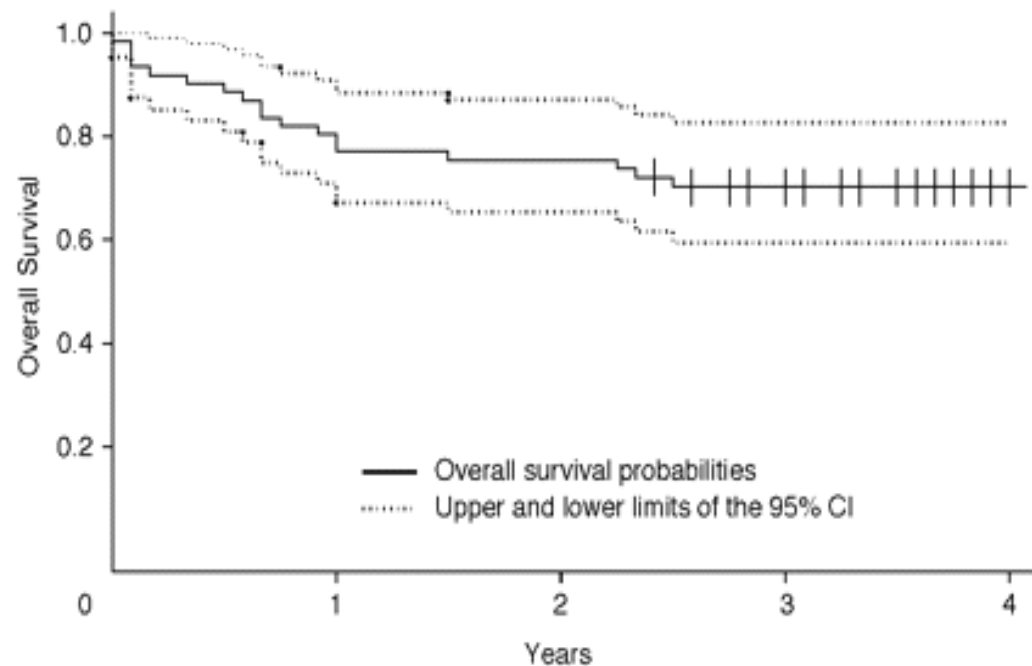
Απουσία τυχαιοποιημένων μελετών

Ηνωμένες Πολιτείες : EPOCH και παραλλαγές

Ευρώπη : CHOP

# Ποιά χημειοθεραπεία;

## Phase II Trial of R-CHOP in Patients With HIV-Associated NHL



**R-CHOP**

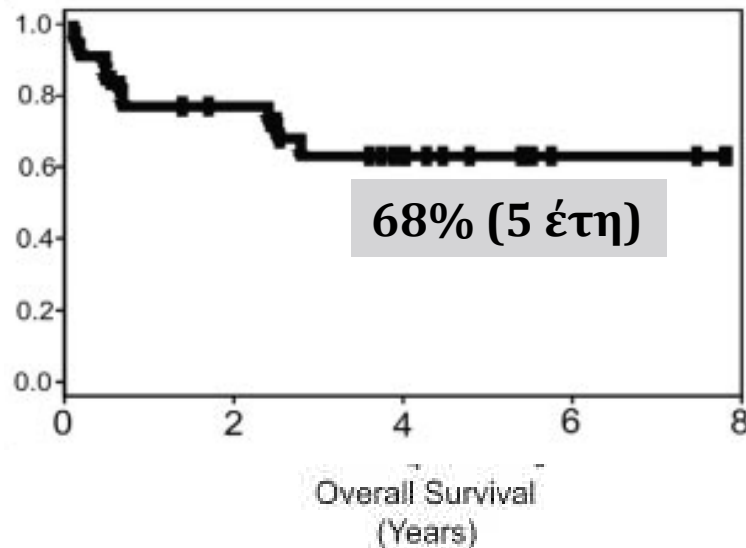
**CR 77%**

**OS 74% στα 2 έτη**

*J Clin Oncol. 2006;24(25):4123-4128*

# Ποιά χημειοθεραπεία;

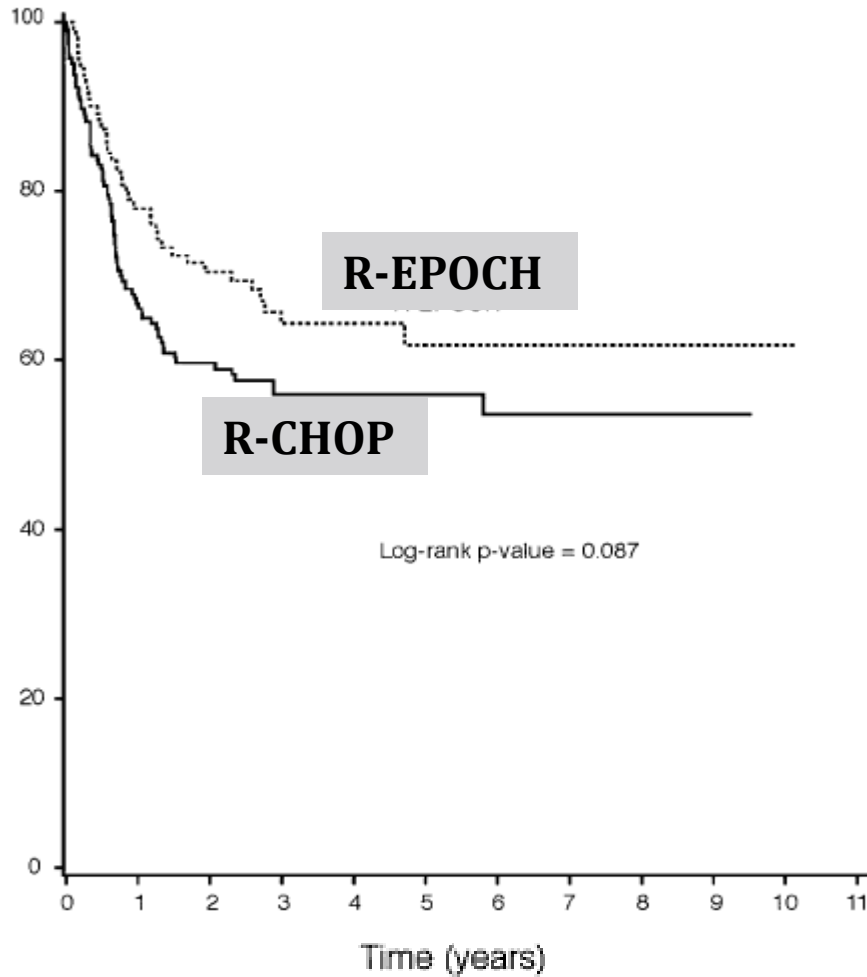
**Short Course-EPOCH-RR χωρίς αντιρετροϊκή αγωγή  
( 3 κύκλοι χ/θ και 2 συνεδρίες R )**



## Δυσμενείς παράγοντες

1. non-GCB τύπος
2. CD4 <100c/μl
3. EBV + (ιστολογικά)

# Ποιά χημειοθεραπεία;



A pooled analysis of 1546 patients

## Kaplan-Meier plot

Συγκριτική επιβίωση ασθενών με DLBCL υπό R-EPOCH vs R-CHOP

*Blood. 2013;122(19):3251-3262*

## 3<sup>ο</sup> ερώτημα: Προφύλαξη ΚΝΣ;

Η προφύλαξη του ΚΝΣ συστήνεται στους ασθενείς με HIV-RL :

1. Λέμφωμα τύπου Burkitt
2. Προσβολή μυελού των οστών
3. Προσβολή παραρρίνιων κόλπων
4. Προσβολή όρχεων
5. Παρουσία νόσου στον επισκληρίδιο χώρο

*Blood. 2005; 106(5): 1538–1543.*

## 4<sup>ο</sup> ερώτημα: συνδυάζεται η αντιρετροϊκή αγωγή με χημειοθεραπεία;

**Ευρώπη :** ταυτόχρονη χορήγηση

Επιχείρημα : Έλεγχος του ιού και περιορισμός λοιμώξεων

**Ηνωμένες Πολιτείες :** διακοπή αντιρετροϊκών

Επιχείρημα : Αποφυγή φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης

*Blood. 2012;119(14): 3245-3255*

**Η ταυτόχρονη χορήγηση cART σχετίζεται με βελτίωση CR ( $P = .005$ ) και τάση βελτίωσης OS ( $P = .07$ )**

*Blood. 2013;122(19):3251-3262*

# 5<sup>ο</sup> ερώτημα : ποιός ο ρόλος του PET-CT;

	FDG-PET interpretation	
	Interim scan cycle 3 day 1 (n = 31)	Final scan after treatment (n = 29)
Predictive value of indices, %		
Sensitivity	75	33
Specificity	37	54
Positive predictive value	15	7
Negative predictive value	91	87

## 6<sup>ο</sup> ερώτημα : Έχει θέση η αυτόλογη μεταμόσχευση HSC στην υποτροπή;

### Outcome of ASCT in high-risk AIDS lymphoma

Study	N	Conditioning regimens	PFS	Time to follow-up
Gabarre et al <sup>11</sup>	14	BEAM/CY TBI/other	29%	49 mo
Krishnan et al <sup>12</sup>	29	CY/VP16/TBI	76%	24 mo
Spitzer et al <sup>13</sup>	20	BU/CY	50%	23 wk
Re et al <sup>9</sup>	27	BEAM	76%	24 mo
Balsalobre et al <sup>10</sup>	68	Not reported	56%	32 mo
Diez-Martin et al <sup>8</sup>	53	BEAM	61%	30 mo



Η αντιμετώπιση των ατόμων με λέμφωμα και HIV

είναι η **ΙΔΙΑ** με εκείνη των ατόμων χωρίς HIV

**ΠΑΝΤΑ** σε συνεργασία με τους λοιμωξιολόγους.

Τη δεκαετία του '80 , η νόσος HIV-AIDS  
αντιμετωπίζονταν έτσι...



**Σήμερα η HIV-AIDS αντιμετωπίζεται έτσι !**

