



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ" (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)



Υψηλάντου 45-47, 106 76 Αθήνα
Κτίριο: Οίκος Αδελφών Νοσοκόμων, 6^{ος} όροφος
Τηλ.: 213-2041744, E-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΝΑΔΑ Μ.Μ.Ο.
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ ΜΕ ΘΕΜΑ:
«ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ - ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ»

ΤΡΙΤΗ 21/05/2019

ΤΡΙΤΗ 28/05/2019

ΩΡΑ ΕΝΑΡΞΗΣ: 14:00

Συντονιστές: Θ. Καρμίρης, Μ. Μπακίρη, Θ. Αποστόλου



ΑΜΦΙΘΕΑΤΡΟ ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΥ
«ΔΩΜΑ» (11^{ος}) - ΚΤΙΡΙΟ ΑΧΕΠΑ



Λεμφώματα σε ασθενείς με HIV

Χαρά Γιατρά

Αιματολόγος

Αιματολογική-Λεμφωμάτων Κλινική/ΜΜΜΟ

ΓΝΑ 'Ο Ευαγγελισμός'

Συσχέτιση HIV με κακοήθειες: Εισαγωγικά Στοιχεία

- Η αύξηση των κρουσμάτων πνευμονίας από *P. carinii* και σαρκώματος Karosi μεταξύ των ομοφυλοφίλων ανδρών στην Καλιφόρνια και στη Νέα Υόρκη υπήρξε προάγγελος της επιδημίας του AIDS στις αρχές της δεκαετίας του 1980

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30: 305-8.

- Σύντομα αποκαλύφθηκε η **συσχέτιση** του **HIV** και με **επιθετικά Β-λεμφώματα** και άλλες **κακοήθειες**:
 - **20-40%** των οροθετικών θα αναπτύξουν κάποια **κακοήθεια**
 - **10%** των οροθετικών υπό cART θα αναπτύξουν μη Hodgkin λέμφωμα (**NHL**)
 - μελέτη 47,000 οροθετικών υπό αντιρετροϊκή αγωγή (ART), έδειξε ότι **10%** των ασθενών αυτών **κατέληξαν λόγω κακοήθειας**, με το **NHL** να είναι η πιο συχνή μορφή μεταξύ των AIDS- defining κακοηθειών (2%)

Clin Infect Dis 2017; 65:636.

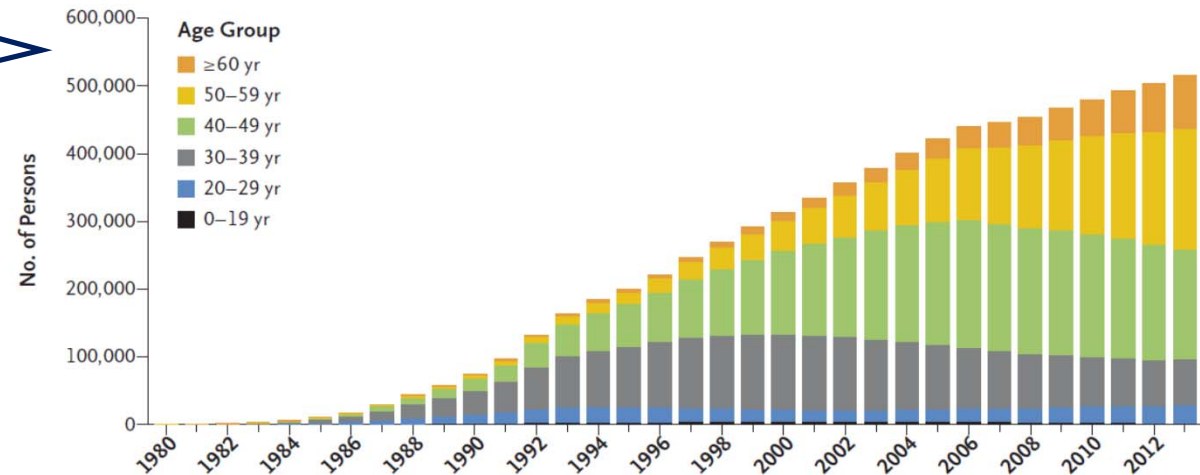
- Μελέτη 448,258 οροθετικών που καταγράφηκαν από το 1996 ως το 2012 στις ΗΠΑ έδειξε ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν **11,15** φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν **NHL** σε σχέση με το γενικό πληθυσμό

Lancet HIV 2017; 4:e495.

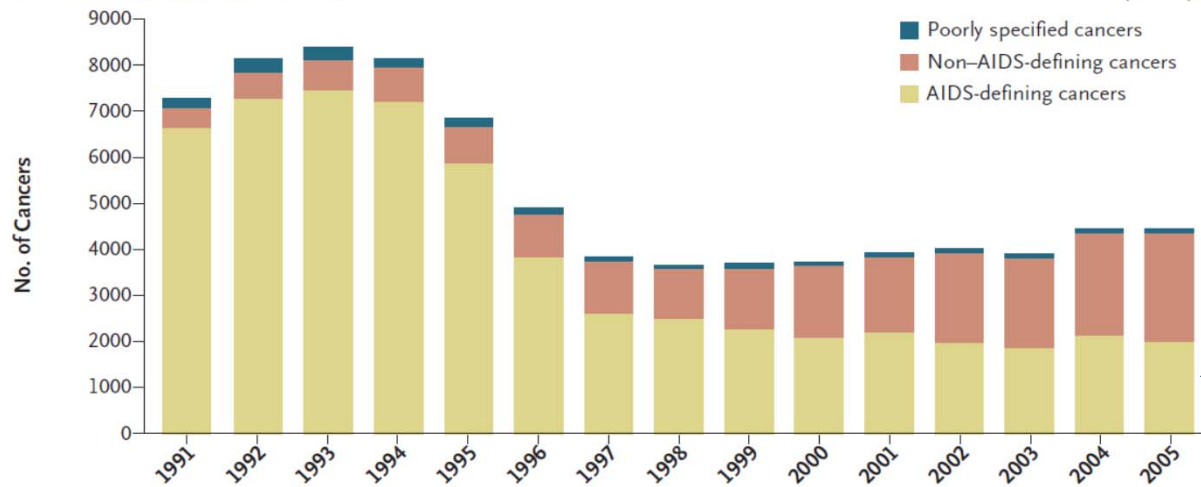
Συσχέτιση HIV με Κακοήθειες: Επιδημιολογικά Στοιχεία

- Η αύξηση του αριθμού των οροθετικών **οφείλεται**, μεταξύ άλλων, στην επιτυχή εφαρμογή της ART και στη βελτίωση της υποστηρικτικής αγωγής
- Σήμερα ο πληθυσμός των οροθετικών γηράσκει, **αυξάνοντας την επίπτωση των κακοηθειών**

A Persons with AIDS



B Cancers among Persons with AIDS



- Πριν τη χορήγηση αποτελεσματικής αντιρετροϊκής θεραπείας, οι AIDS-defining κακοήθειες αναπτύσσονταν σε >30% των ασθενών
- Μετά τα μέσα των '90s (εισαγωγή cART), η επίπτωσή τους μειώθηκε κατά 70%, ενώ αυξήθηκε η επίπτωση των non- AIDS-defining κακοηθειών
- Οι **κακοήθειες** είναι σήμερα η κύρια αιτία **θνητότητας** σε οροθετικούς στο Δυτικό κόσμο

Συσχέτιση HIV με Κακοήθειες

Table 1. Principal HIV-Associated Tumors.*

Cancer	Estimated No. of Cases/Yr in the United States among Persons with AIDS†	SIR after Combination ART in the United States‡	Role of Immunosuppression from HIV Infection	Etiologic Virus	Other Causative Factors
AIDS-defining					
Non-Hodgkin's lymphoma	1194	11.5	++ to ++++ for different types	EBV§	
Kaposi's sarcoma	765	498.1	+++	KSHV	
Cervical cancer	106	3.2	+	HPV	Tobacco
Non-AIDS-defining					
Lung cancer	376	2.0	+	?	Smoking, pulmonary infections
Anal cancer	313	19.1	+	HPV	
Hodgkin's lymphoma	179	7.7	++	EBV	
Oral cavity and pharyngeal cancer	100	1.6¶	0 to + for different types	HPV	Tobacco, alcohol
Hepatocellular carcinoma	117	3.2	0 or +	HBV, HCV	Alcohol, other hepatic insults
Vulvar cancer	15	9.4	+	HPV	
Penile cancer	13	5.3	+	HPV	

N Engl J Med 2018;378:1029-41.

Συσχέτιση HIV με Κακοήθειες του Λεμφικού Ιστού

AIDS-defining λεμφώματα

Συστηματικό B μη-Hodgkin λέμφωμα

Διάχυτο από μεγάλα B-κύτταρα λέμφωμα
Λέμφωμα Burkitt
Πλασμαβλαστικό λέμφωμα

Πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ

Πρωτοπαθές λέμφωμα ορογόνων κοιλοτήτων

Non-AIDS-defining λεμφώματα

Λέμφωμα Hodgkin

T μη-Hodgkin λέμφωμα

Χαμηλής κακοήθειας B μη-Hodgkin λέμφωμα

- Η συχνότητα των λεμφωμάτων στους οροθετικούς είναι **400 φορές** μεγαλύτερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό
- **70-90%** των λεμφωμάτων είναι **επιθετικά B-NHL**, και κυρίως **DLCBL** (ανοσοβλαστικό) και **BL**

Lancet Oncol 2003; 4:110.

- **Απαραίτητος ο έλεγχος για HIV σε ασθενείς με NHL (κυρίως DLBCL, BL) και HL**, καθώς περίπου 20% των οροθετικών στις ΗΠΑ δεν γνωρίζουν ότι είναι οροθετικοί

CDC

Συσχέτιση HIV με Κακοήθειες του Λεμφικού Ιστού *Ειδικά Χαρακτηριστικά*

- ανάπτυξη **‘ιδιαίτερων’** ιστολογικών και κλινικών **οντοτήτων**
- προσβολή **εξωλεμφαδενικών θέσεων**
ΓΕΣ, ΚΝΣ (σπανιότερα μετά την εφαρμογή της cART), ήπαρ, μυελός
- συμμετοχή **ασυνήθιστων θέσεων**
στοματική κοιλότητα, γνάθος, δέρμα, όρχεις, καρδιά, μαστός
- **προχωρημένο στάδιο νόσου, ογκώδης νόσος, υψηλό φορτίο νόσου**
- συσχέτιση με το **βάθος της ανοσοκαταστολής (αριθμός CD4(+) κυττάρων)**
DLBCL: συχνότερα σε μακράς διάρκειας νόσηση, συσχέτιση με μεγαλύτερη συχνότητα ευκαιριακών λοιμώξεων και χαμηλότερών τιμών CD4 (διάμεση τιμή <100/μL)
BL, HL: μικρότερο διάμεσο διάστημα διάγνωσης των δυο νοσημάτων, υψηλότερες τιμές CD4 (διάμεση τιμή >200/μL)

Συσχέτιση HIV με Κακοήθειες: Παθογενετικοί Μηχανισμοί

Ανοσοκαταστολή

φορτίο HIV, διαταραχή T-κυτταρικής ανοσίας

Χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός

χρόνια ενεργοποίηση B-λεμφοκυττάρων

Χρόνια φλεγμονή

Διαταραχές έκφρασης κυτταροκινών

Ογκογόνοι ιοί

EBV, HHV8, HPV, HBV, HCV

Αυξημένη επίπτωση πνευμονίας

καρκίνος πνεύμονα

Έξεις, συνήθειες ζωής

κάπνισμα, παρεντερικά μεταδιδόμενοι ογκογόνοι ιοί, κατάχρηση αλκοόλ

Αύξηση προσδόκιμου ζωής των οροθετικών

Συσχέτιση HIV με Λεμφώματα: Παθογενετικοί Μηχανισμοί

Ειδικότερα για τα NHL:
Συσχέτιση με προδιαθεσικούς παράγοντες

Πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ

Παρουσία EBV στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων
CD4(+) T- λεμφοκύτταρα <50/μL (HR 426·3, 95% CI 58·1–3126·4),

Λέμφωμα Burkitt

Παρουσία EBV στο 30% περίπου των περιπτώσεων
CD4(+) T- λεμφοκύτταρα συνήθως >500/μL
Φορτίο ιού >500 copies/mL (100% vs 0%, HR 41·1, 95% CI 9·1–186·6)

Διάχυτο από μεγάλα B-κύτταρα λέμφωμα

Παρουσία EBV στο 50% περίπου των περιπτώσεων
CD4(+) T- λεμφοκύτταρα <50/μL ([HR] 3·2, 95% CI 2·2–4·7)
Φορτίο ιού >100.000 copies/mL (HR 9·6, 95% CI 6·5–14·0)

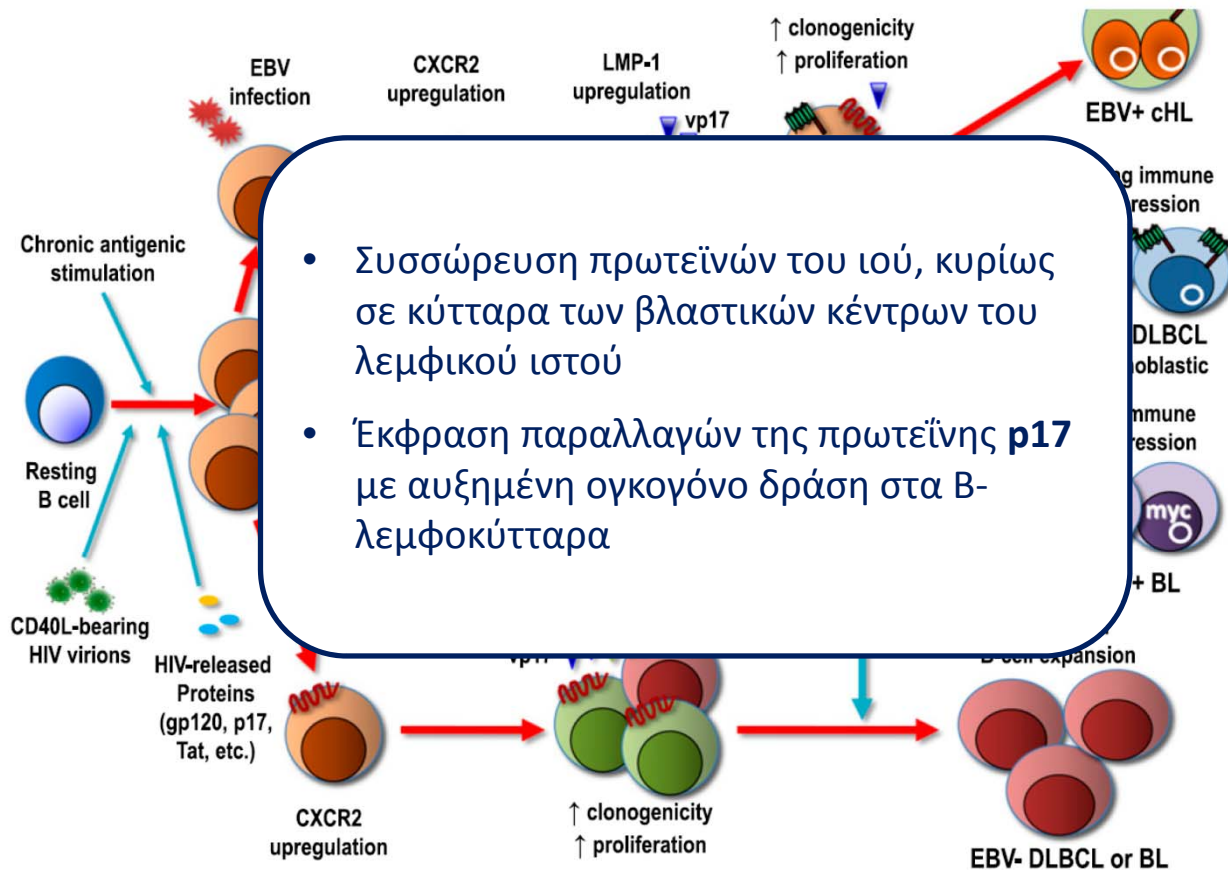
- Άρα **ανοσοκαταστολή** και **παρατεταμένη ιαιμία** είναι σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη NHL
- Σημαντική η έγκαιρη έναρξη **ART!!**

*Lancet HIV 2019; published online Feb 27.
[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30360-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30360-6).*

Συσχέτιση HIV με Λεμφώματα: Παθογενετικοί Μηχανισμοί

A lymphomagenic role for HIV beyond immune suppression?

Riccardo Dolcetti,^{1,2} Annunziata Gloghini,³ Arnaldo Caruso,⁴ and Antonino Carbone⁵

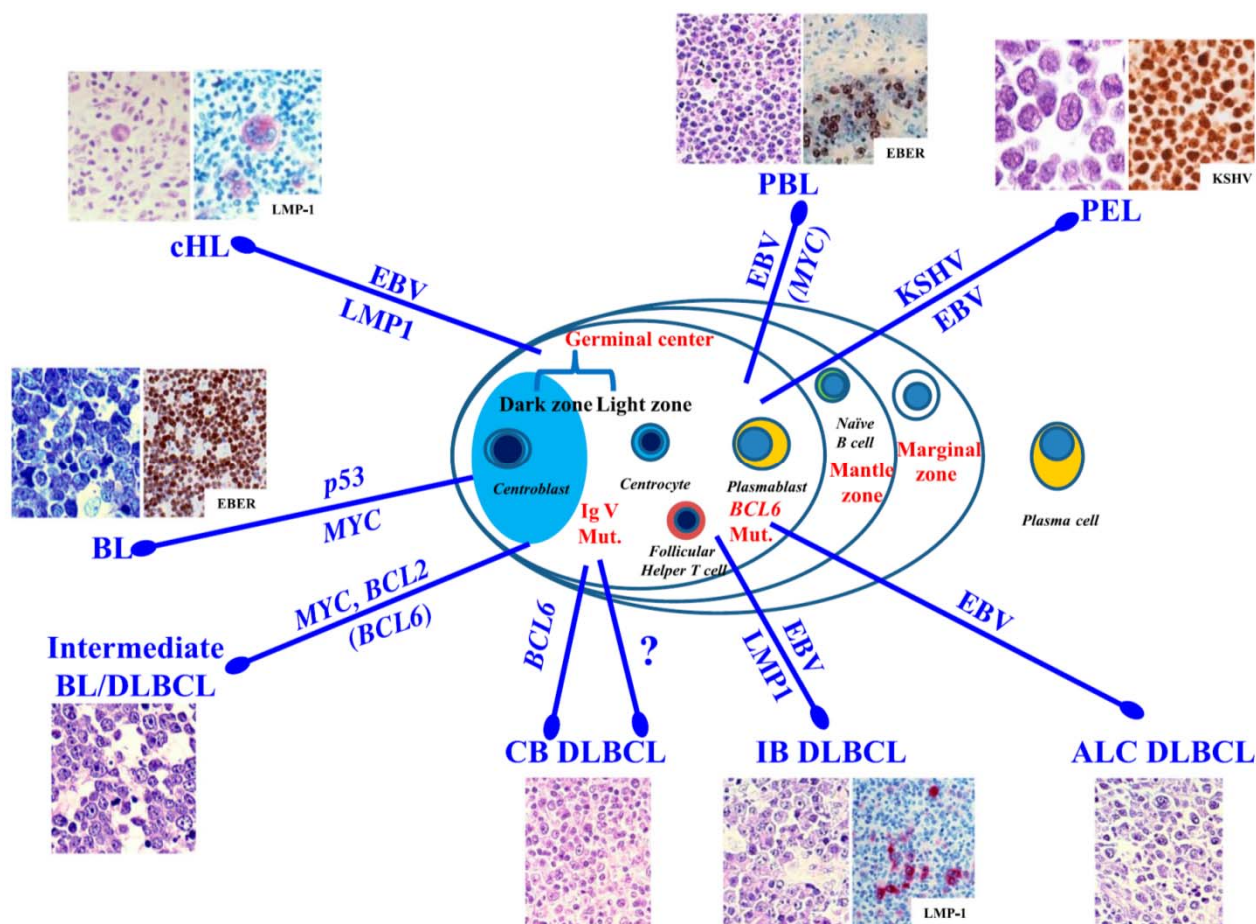


- **Έμμεση επίδραση** του ιού HIV
 - Χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός B-λεμφοκυττάρων
 - Απώλεια ανοσολογικής επιτήρησης έναντι ογκογόνων ερπητοϊών
- **Άμεση επίδραση** του HIV
 - επίδραση στα B-λεμφοκύτταρα, τροποποίηση μικροπεριβάλλοντος

Blood. 2016;127(11):1403-1409.

Συσχέτιση HIV με Λεμφώματα: Παθογενετικοί Μηχανισμοί

Κύριοι Εμπλεκόμενοι Ιοί & Γενετικές Βλάβες



Blood. 2016;127(11):1403-1409.

Συσχέτιση HIV με Λεμφώματα: *Παθογενετικοί Μηχανισμοί*

Παρ' όλ' αυτά, ακόμη και σήμερα, η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην ανάπτυξη λεμφωμάτων στους οροθετικούς ασθενείς **δεν είναι ικανοποιητική**, αφού δεν μπορεί να εξηγηθεί γιατί

- Οροθετικοί που λαμβάνουν ART εξακολουθούν να αναπτύσσουν λεμφώματα με μεγαλύτερη συχνότητα απ' ότι οι οροαρνητικοί
- Οι οροθετικοί αναπτύσσουν λεμφώματα με 'περίεργους' ιστολογικούς τύπους και κλινικές εκδηλώσεις, παρά τη χορήγηση ART και την αποκατάσταση του ανοσιακού τους συστήματος

WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, 2016

Διάχυτο από μεγάλα B-κύτταρα λέμφωμα *Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)*

- Ο **συχνότερος** τύπος λεμφώματος (30-40% των λεμφωμάτων στους οροαρνητικούς, 30-80% στους οροθετικούς)
- Προ cART: πιθανότητα ανάπτυξης DLBCL **x600** φορές – εποχή cART: πιθανότητα **<x20**
- Μεγαλύτερος κίνδυνος σε **πολύ χαμηλές τιμές CD4 (κυρίως <100/μL)** και **παρατεταμένη διάρκεια ανοσοκαταστολής**
- **Χαρακτηριστικά ιδιαίτερου ενδιαφέροντος στους οροθετικούς**
 - Συχνότερη εμφάνιση **επιθετικότερων** ιστολογικών υποτύπων (π.χ. **ανοσοβλαστικό DLBCL**), νόσου εκτεταμένου σταδίου, εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων
 - Παθογενετική συσχέτιση διαφόρων ογκογόνων **ιών**, π.χ. EBV
 - **Κύτταρο προέλευσης**: GCB συχνότερα από non-GCB στην εποχή της cART
 - **Μικροπεριβάλλον** νεοπλασίας σε οροθετικούς: αυξημένη αγγειογένεση, μειωμένη παρουσία T-βοηθητικών και T-ρυθμιστικών κυττάρων, αυξημένη παρουσία CD8(+) T-κυττάρων

Διάχυτο από μεγάλα B- κύτταρα λέμφωμα

Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)

Προγνωστικοί & προβλεπτικοί παράγοντες

- IPI/ age-adjusted IPI
- Χορήγηση Rituximab
- Εντατικοποιημένα πρωτόκολλα (π.χ. EPOCH, ACVBP) vs CHOP
- Συγχορήγηση cART
- Τιμή CD4 (;)
- Ιϊκό φορτίο (;)
- EBER (;)
- Κύτταρο προέλευσης (;)

- Ηλικία
- Κατάσταση ικανότητας
- Υψηλή LDH
- Εξωλεμφαδενική νόσος
- Στάδιο νόσου

*Barta et al. HIV-associated Haematological malignancies, 2016
Blood. 2013;122(19):3251-3262*

Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

Περιορισμοί

- Η βέλτιστη θεραπεία δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί
- Δεδομένα από μελέτες φάσης II, αναδρομικές μελέτες, γνώμες ειδικών
- Οι αρχικές μελέτες περιελάμβαναν ασθενείς με επιθετικά NHL γενικά, και τα συμπεράσματά τους αφορούσαν το σύνολο του πληθυσμού αυτού

Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

Βασικά Ερωτήματα

- Ένταση χημειοθεραπείας
 - περιορισμένες εφεδρείες μυελού
 - μειωμένος αριθμός CD4(+) T-λεμφοκυττάρων
 - συνήθως επιθετικοί ιστολογικοί τύποι, εκτεταμένο στάδιο νόσου
- Η θέση του Rituximab
- Χορήγηση cART
 - βέλτιστος χρόνος έναρξης, εάν δε λαμβάνεται ήδη
 - αλληλεπιδράσεις με χημειοθεραπευτικά φάρμακα

} λοιμώξεις

Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

Η ένταση της χημειοθεραπείας

Στην εποχή πριν τη ευρεία εφαρμογή της cART, οι ασθενείς με ARL (AIDS-related lymphoma) είχαν πτωχή συνολική επιβίωση με διάμεση OS 5-6 μήνες, σαν αποτέλεσμα

- αστοχίας της θεραπείας
εν μέρει λόγω αυξημένης έκφρασης του γονιδίου multidrug resistance gene-1

Leuk Res 2002; 26:121.

- αυξημένης επίπτωσης λοιμώξεων

JAMA. 1989;261(5):719-724.

N Engl J Med.1997;336(23):1641-1648.

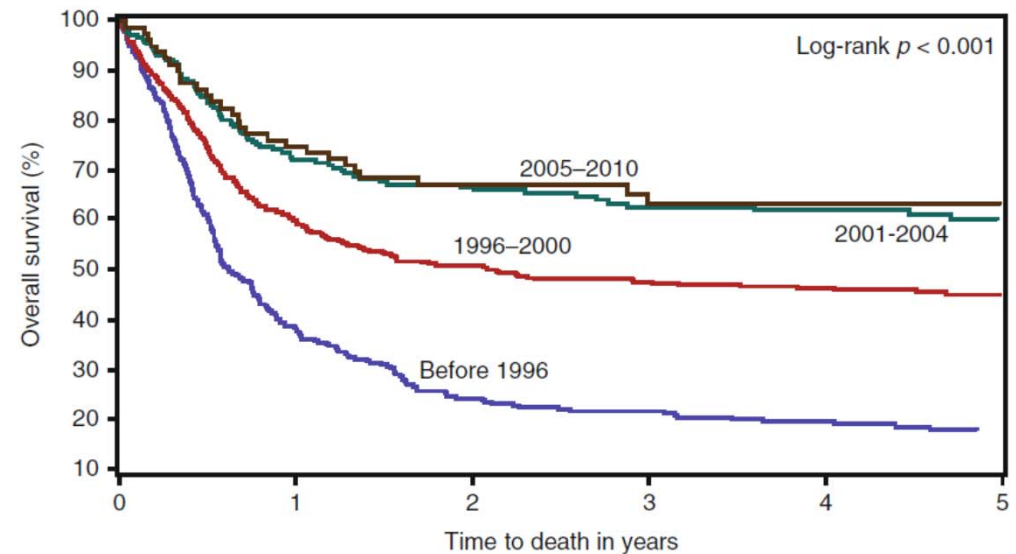
Έτσι επικράτησε η τάση της χορήγησης χημειοθεραπείας **χαμηλότερης έντασης** στον πληθυσμό αυτό, αν και οι μελέτες αυτές συμπεριέλαβαν μεγάλο αριθμό ασθενών με CD4 <50/μL

Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

Η ένταση της χημειοθεραπείας

Τις τελευταίες δεκαετίες, η έκβαση των οροθετικών με λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα **βελτιώθηκε**

- κυρίως λόγω της **εισαγωγής της cART...**
 - μείωση ιϊκού φορτίου
 - βελτίωση ανοσιακού συστήματος
 - μείωση ευκαιριακών λοιμώξεων
- ... και λιγότερο λόγω της βελτίωσης της αντιλεμφωματικής αγωγής



Barta et al., Ann Oncol. 2015.

Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

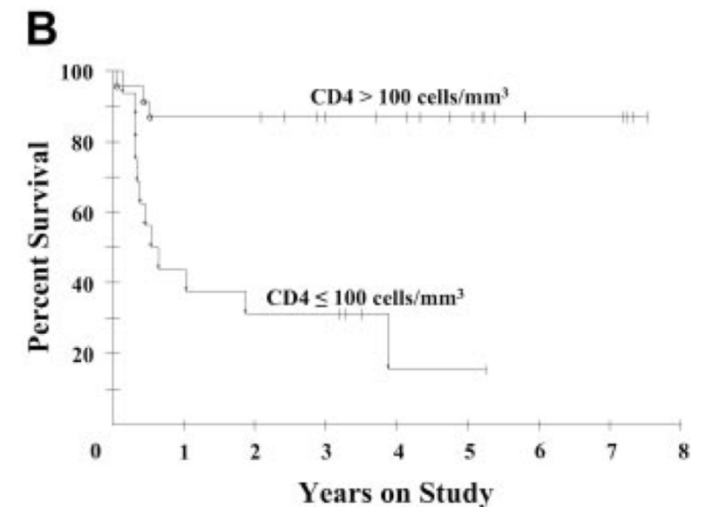
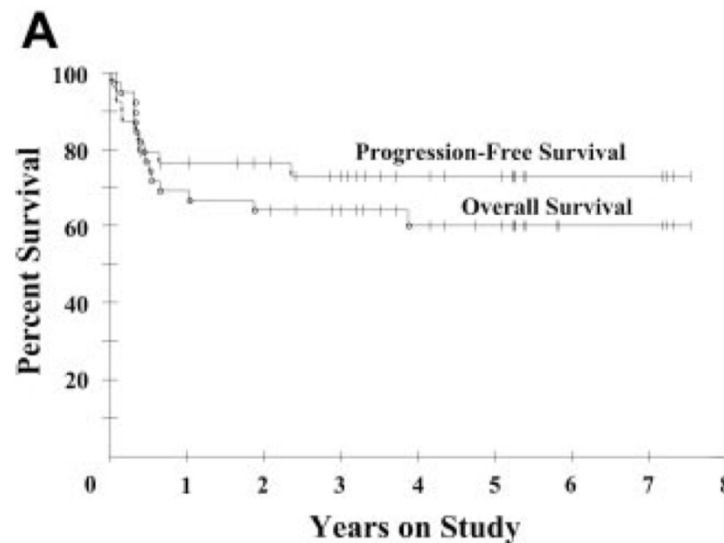
Η ένταση της χημειοθεραπείας

Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome–related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology

Richard F. Little, Stefania Pittaluga, Nicole Grant, Seth M. Steinberg, Mark F. Kavlick, Hiroaki Mitsuya, Genoveffa Franchini, Martin Gutierrez, Mark Raffeld, Elaine S. Jaffe, Gene Shearer, Robert Yarchoan, and Wyndham H. Wilson

N=39 ασθενείς με ARL που
αντιμετωπίστηκαν με
R/(da)EPOCH

Με διάμεσο χρόνο
παρακολούθησης 53 μήνες,
PFS: 73% και **OS: 60%**



Blood. 2003;101:4653-4659.

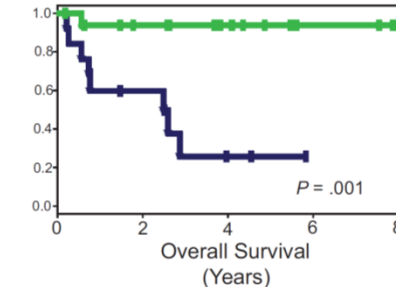
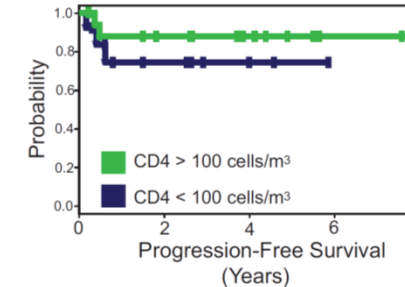
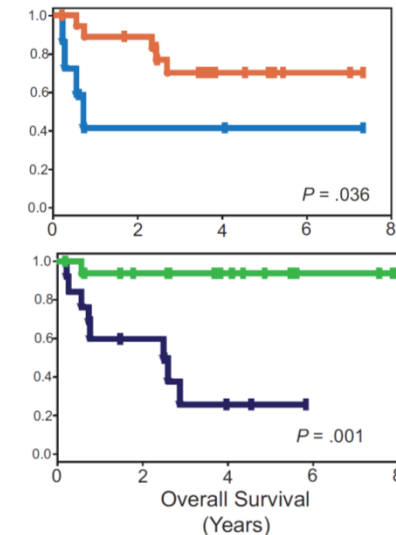
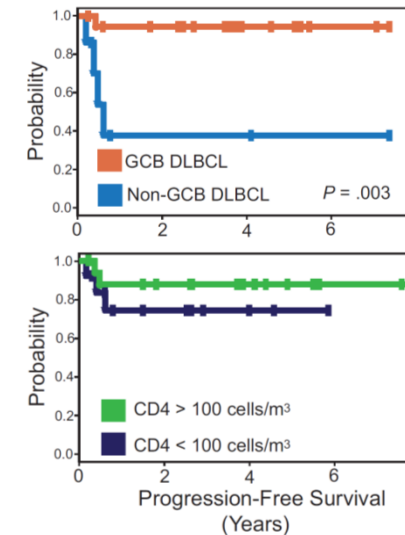
Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

Η ένταση της χημειοθεραπείας

The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma

Kieron Dunleavy,¹ Richard F. Little,¹ Stefania Pittaluga,¹ Nicole Grant,¹ Alan S. Wayne,¹ Jorge A. Carrasquillo,² Seth M. Steinberg,¹ Robert Yarchoan,¹ Elaine S. Jaffe,¹ and Wyndham H. Wilson¹

- **N=33** ασθενείς, με διάμεση ηλικία 42 έτη, **76% είχαν ενδιάμεσο/υψηλό aaIPI**
- Έλαβαν 3-6 κύκλους (ένας επιπλέον κύκλος μετά επίτευξη μεταβολικής ύφεσης)
- Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 5 έτη, **PFS: 84%, OS: 68%**
- **Δεν σημειώθηκαν θάνατοι λόγω της θεραπείας, ούτε ευκαιριακές λοιμώξεις**
- Ο αριθμός CD4 ανέκαμψε μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
- Η **FDG-PET** μετά τον #2 είχε **ισχυρή αρνητική** (αλλά χαμηλή θετική) **προγνωστική αξία**
- Ο **ιστολογικός τύπος** του λεμφώματος ήταν η μόνη παράμετρος που συσχετίστηκε με την **έκβαση**
- Ο συνδυασμός SC-EPOCH-RR είναι **αποτελεσματικός, λιγότερο ανοσοκατασταλτικός και συντομότερος** σε διάρκεια από τις συμβατικές πρακτικές
- Χρειάζεται περαιτέρω βελτίωση των στρατηγικών αντιμετώπισης των non-GCB DLBCL



Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

Η θέση του Rituximab

Η εισαγωγή του στα πρωτοκόλλα των οροαρνητικών οδήγησε σε θεαματική βελτίωση των αποτελεσμάτων της θεραπείας έναντι των CD20(+) λεμφωμάτων

Η χορήγησή του όμως στους οροθετικούς είναι ακόμη **αμφιλεγόμενη**...

Σε αρχικές μελέτες είχε φανεί να αυξάνει την επίπτωση των λοιμώξεων και τη θνητότητα οφειλόμενη σε λοιμώξεις, αν και οι μελέτες αυτές αφορούσαν ασθενείς με πολύ χαμηλά επίπεδα CD4 (<50/μL) ...

Blood. 2005;106(5):1538-1543.

Blood. 2005;105(5):1891-1897.

Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

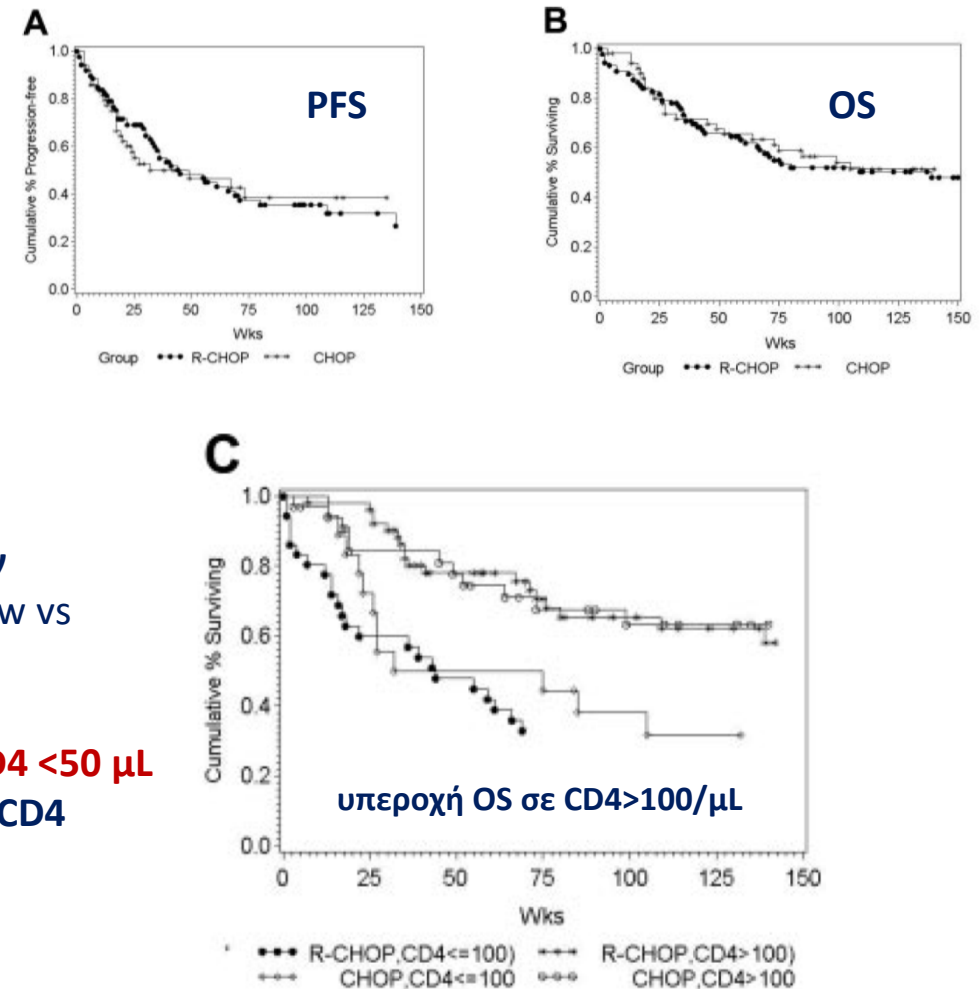
Η θέση του *Rituximab* το ... 2005

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

Lawrence D. Kaplan, Jeannette Y. Lee, Richard F. Ambinder, Joseph A. Sparano, Ethel Cesarman, Amy Chadburn, Alexandra M. Levine, and David T. Scadden

- Σκοπός: η μελέτη του οφέλους και των κινδύνων της χορήγησης Rituximab σε ασθενείς με **HIV(+)** B-NHL
- **N=150**, τυχαιοποίηση 2:1, **R/CHOP vs CHOP**
- Αποτελέσματα:
 - CR: 57,6% (R/CHOP) vs 47% (CHOP) $p=0,147$
 - Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τις 137 εβδομάδες, **δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ TTP (125w vs 85w), PFS (45w vs 38w), OS (139w vs 110w)**
 - **TRM (λοιμώξεις) 14% (RCHOP) vs 2% (CHOP) $p=0,034$**
 - 60% των θανάτων αυτών συνέβησαν σε ασθενείς με **CD4 <50 μ L**
 - **PFS: ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ο αριθμός των CD4 ($p<0,001$) και το IPI ($p=0,022$)**

Blood. 2005;106(5):1538-1543.



Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

Η θέση του *Rituximab* το ... 2013

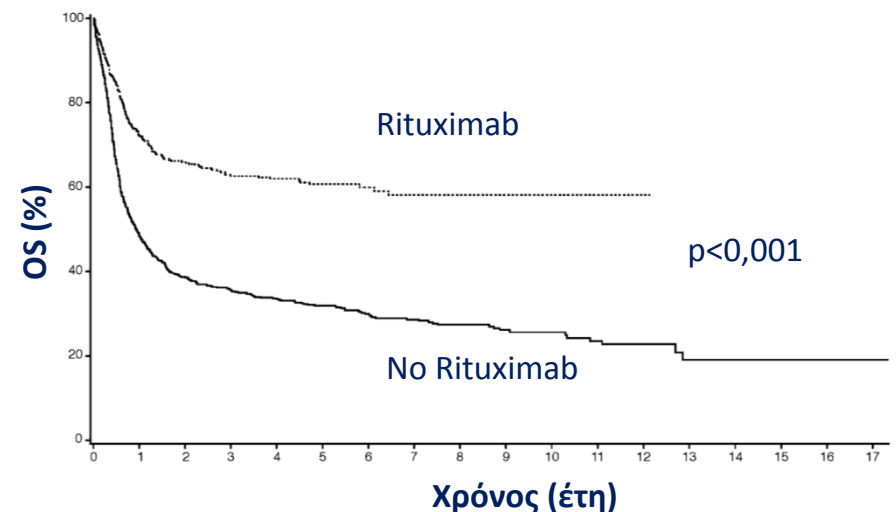
Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients

Stefan K. Barta,¹ Xiaonan Xue,¹ Dan Wang,¹ Roni Tamari,² Jeannette Y. Lee,³ Nicolas Mounier,⁴ Lawrence D. Kaplan,⁵ Josep-Maria Ribera,⁶ Michele Spina,⁷ Umberto Tirelli,⁷ Rudolf Weiss,⁸ Lionel Galicier,⁹ Francois Boue,¹⁰ Wyndham H. Wilson,¹¹ Christoph Wyen,¹² Albert Oriol,⁶ José-Tomás Navarro,⁶ Kieron Dunleavy,¹¹ Richard F. Little,¹¹ Lee Ratner,¹³ Olga Garcia,⁶ Mireia Morgades,⁶ Scot C. Remick,¹⁴ Ariela Noy,² and Joseph A. Sparano¹

- Pooled analysis 1546 ασθενών από 19 προοπτικές μελέτες
- Η χορήγηση **Rituximab** συσχετίστηκε με **υψηλότερα ποσοστά CR** ($P < .001$), βελτίωση της **PFS** ($P < .001$), και της **OS** ($P < .0001$)

Έτσι, σήμερα, προτείνεται η χορήγηση του **Rituximab** σε HIV (+) B-NHL, κυρίως εφόσον CD4(+) T-λεμφοκύτταρα >50/μL

*Oncol Res Treat.*2017;40:82-87



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

Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

Η θέση της cART

- Ο ασθενής πρέπει να ξεκινήσει cART το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση της HIV λοίμωξης, ανεξάρτητα από τον αριθμό CD4(+) T-λεμφοκυττάρων

European AIDS Clinical Society Guidelines, 2016.

- Η καθυστέρηση στην έναρξη αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης λεμφώματος σχετιζόμενου με AIDS

N Engl J Med 2015;373:795-807.

- Από την εισαγωγή της cART έχει σημειωθεί σημαντική βελτίωση στη **συνολική ανταπόκριση** στη θεραπεία και στη **συνολική επιβίωση** των οροθετικών με λέμφωμα

Ann Oncol 2015;26:958-966.

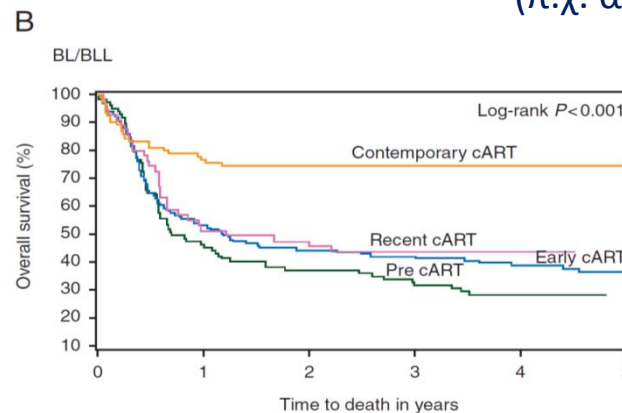
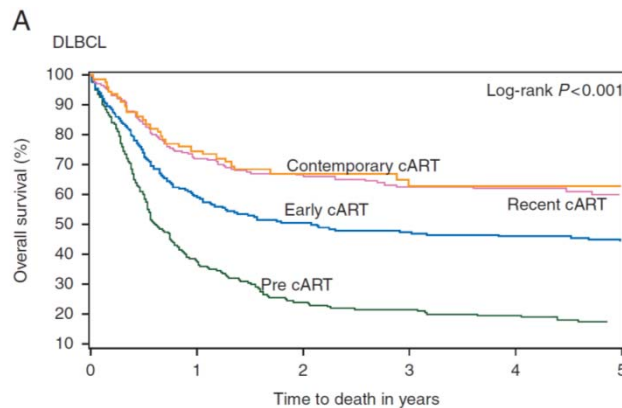
Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

Η θέση της cART

Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma

S. K. Barta^{1*}, M. S. Samuel², X. Xue³, D. Wang³, J. Y. Lee⁴, N. Mounier⁵, J.-M. Ribera⁶, M. Spina⁷, U. Tirelli⁷, R. Weiss⁸, L. Galicier⁹, F. Boue¹⁰, R. F. Little¹¹, K. Dunleavy¹², W. H. Wilson¹², C. Wyen¹³, S. C. Remick¹⁴, L. D. Kaplan¹⁵, L. Ratner¹⁶, A. Noy¹⁷ & J. A. Sparano²

Μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών φάσης II-III που διενεργήθηκαν σε Βόρεια Αμερική και Ευρώπη μεταξύ 1990-2010 σε οροθετικούς με διάγνωση λεμφώματος υπό (ανοσο)χημειοθεραπεία



- Προκύπτει **στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση (OS)** των ασθενών στη σύγχρονη εποχή
- Πια η OS εξαρτάται από **παράγοντες σχετιζόμενους με το λέμφωμα (π.χ. IPI score)** και λιγότερο με τον ιό (π.χ. αριθμός CD4)

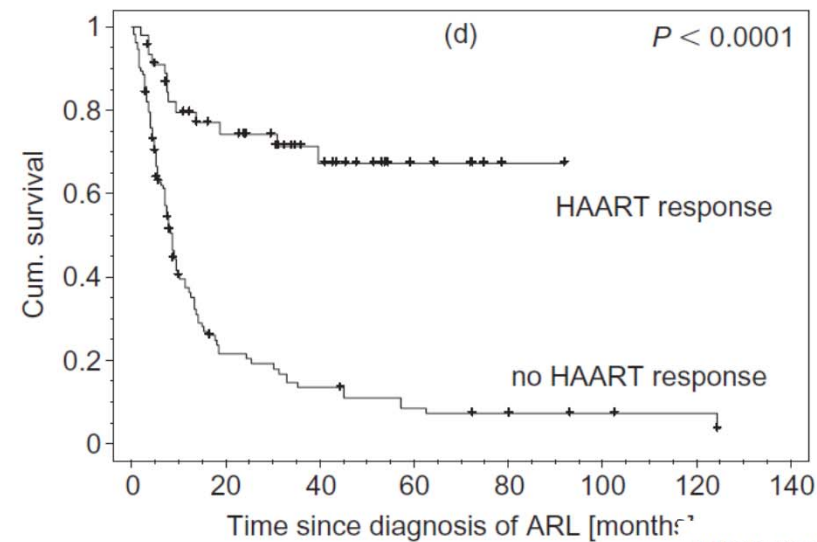
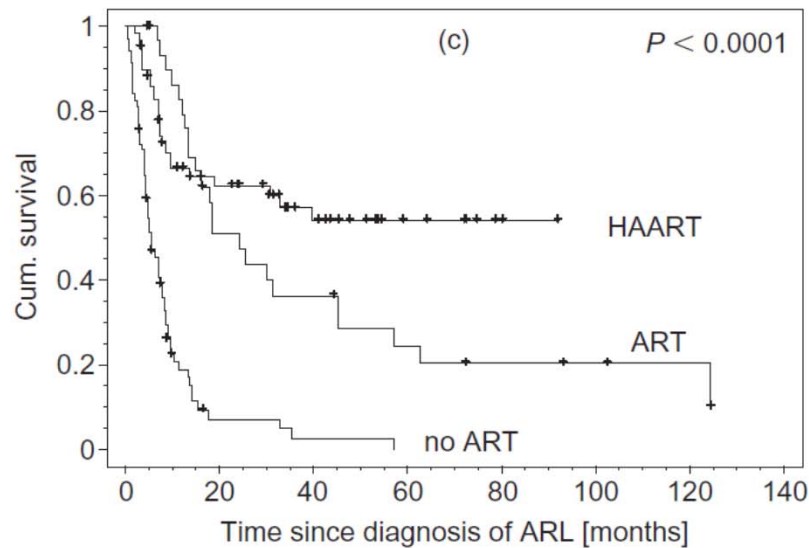
Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

Η θέση της cART

Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma

Christian Hoffmann^a, Eva Wolf^b, Gerd Fätkenheuer^c, Thomas Buhk^d,
Albrecht Stoehr^e, Andreas Plettenberg^e, Hans-Jürgen Stellbrink^d,
Hans Jaeger^b, Uwe Siebert^f, and Heinz-August Horst^a

Η **ανταπόκριση στην ART**
αποτελεί ανεξάρτητο
προγνωστικό παράγοντα
για την **επιβίωση**



Θεραπευτική αντιμετώπιση λεμφωμάτων σε οροθετικούς ασθενείς

Αλληλεπιδράσεις cART με χημειοθεραπευτικά φάρμακα

Η χορήγηση cART ταυτόχρονα με τη ΧΜΘ έναντι της χορήγησης cART μετά τη λήξη της ΧΜΘ είναι ακόμη αντικείμενο debate

- Σε ασθενείς με σύγχρονη διάγνωση AIDS και λεμφώματος προτείνεται η συγχορήγηση
- Σε ασθενείς υπό cART που εμφανίζουν δυνητικά ιάσιμη κακοήθεια, έμφαση δίνεται στην αντιμετώπιση της κακοήθειας

J Clin Oncol. 2012;30:4117–23.

➤ Η σύγχρονη τάση πάντως είναι η **συγχορήγηση**

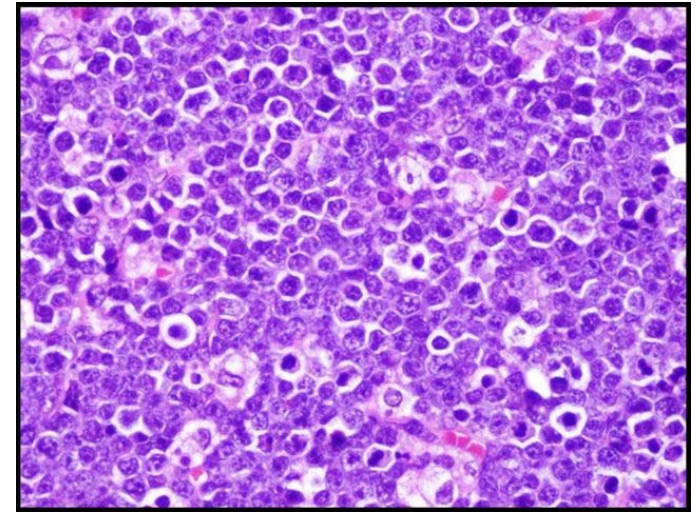
Τα νέα αντιρετροϊκά φάρμακα έχουν λιγότερες **αλληλεπιδράσεις** με άλλα φάρμακα και επιτυγχάνουν ταχύτερη κάθαρση του ιϊκού φορτίου

- Αναστολείς CYP3A4 (π.χ. ritonavir, cobicistat) πρέπει να αποφεύγονται κατά το δυνατό
- Η zidovudine πρέπει να αποφεύγεται λόγω μυελοκαταστολής

Oncol Res Treat 2017;40:82-87.

Λέμφωμα Burkitt

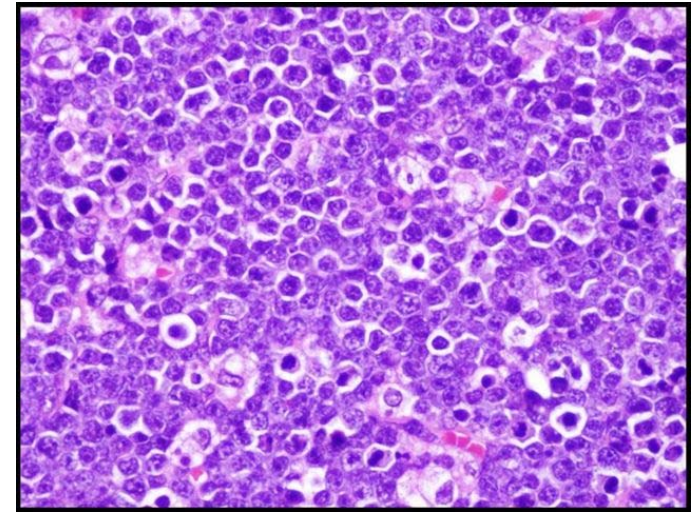
Burkitt Lymphoma (BL)



- Πρώτη περιγραφή το 1958 από τον χειρουργό Dennis Burkitt, που παρατήρησε ογκώδεις ΧΚΕ γνάθου σε παιδιά της Ουγκάντα
Br J Surg. 1958;46(197): 218–23.
- Μορφές:
 - **ενδημικό**
 - **σποραδικό**
 - σχετιζόμενο με **ανοσοκαταστολή** (κυρίως **HIV**)
 - συνήθως εμφανίζεται **νωρίς** κατά την πορεία της HIV λοίμωξης, σε ασθενείς με **σχετική διατήρηση του αριθμού των CD4**, συνεπώς η **επίπτωσή του δεν έχει μεταβληθεί σημαντικά μετά την εφαρμογή της cART**
- Παθογένεση: **EBV**, ελονοσία, κ.α.
- Παθολογοανατομική μελέτη: H&E: εικόνα **έναστρου ουρανού**
- **Ανοσοϊστοχημεία:** CD19(+), CD20(+), CD22(+) and CD79a(+), IgM(+), CD10(+), bcl-6(+), bcl-2 (-) and TdT (-)
- Κυτταρογενετική βλάβη: **t(8;14)** ενσωμάτωση του εκκινητή του γονιδίου των βαρέων αλύσεων των ανοσοσφαιρινών στο γονίδιο **MYC**

Λέμφωμα Burkitt

Burkitt Lymphoma (BL)



- Κλινική εικόνα:
 - **εξαιρετικά επιθετικό** νεόπλασμα
 - βραχύ ιστορικό έναρξης συμπτωμάτων
 - λεμφαδενικές διογκώσεις
 - B-συμπτώματα
 - πτωχή κατάσταση ικανότητας
 - συμμετοχή εξωλεμφαδενικών ιστών
ΓΕΣ, μυελός, ΚΝΣ
 - πολύ υψηλή LDH
 - σύνδρομο λύσης (ακόμη και αυτοματο)
- Σε σχέση με τους ανοσοεπαρκείς, οι οροθετικοί παρουσιάζονται συχνότερα με **πτωχό PS** και **υψηλότερες τιμές LDH**

N Engl J Med. 2013;369(20):1915–25.

Λέμφωμα Burkitt

Burkitt Lymphoma (BL)

Θεραπευτική αντιμετώπιση:

- Οι εξελίξεις στη θεραπεία του BL σε οροθετικούς ασθενείς, ακολούθησαν τις εξελίξεις που σημειώθηκαν τις τελευταίες δεκαετίες στη θεραπεία του BL σε ανοσοεπαρκείς και στον παιδιατρικό πληθυσμό
- Η εισαγωγή της **cART**, προσφέροντας επαρκή έλεγχο της λοίμωξης και μειώνοντας των κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων, έκανε εφικτή τη χορήγηση των **εντατικοποιημένων πρωτοκόλλων**, εμπνευσμένων από το γενικό πληθυσμό, στον πληθυσμό των οροθετικών
 - **Βελτίωση αποτελεσματικότητας** θεραπείας: **OS @ 4 έτη** σε ασθενείς σταδίου IV **47-78%**

Intensive regimens

Series, year	Regimen	N	CR	2-year OS	2-year EFS	TRM
Cortes [9], 2002	HyperCVAD	13	92 %	48 %	52 % ^a	15 %
Wang [6], 2003	CODOX-M/IVAC	8	63 %	NR	60 %	12.5 %
Galicier, 2007	LMB-86	63 ^b	70	47 %	44 %	11 %
Oriol, 2008	B-ALL/NHL2002	19	84 %	73 %	87 % ^a	16 %
Ribera, 2013	Burkimab	38	82 %	78 % ^c	80 % ^{ac}	26 %

S. Montoto et al., HIV-associated Haematological malignancies, 2016

Λέμφωμα Burkitt

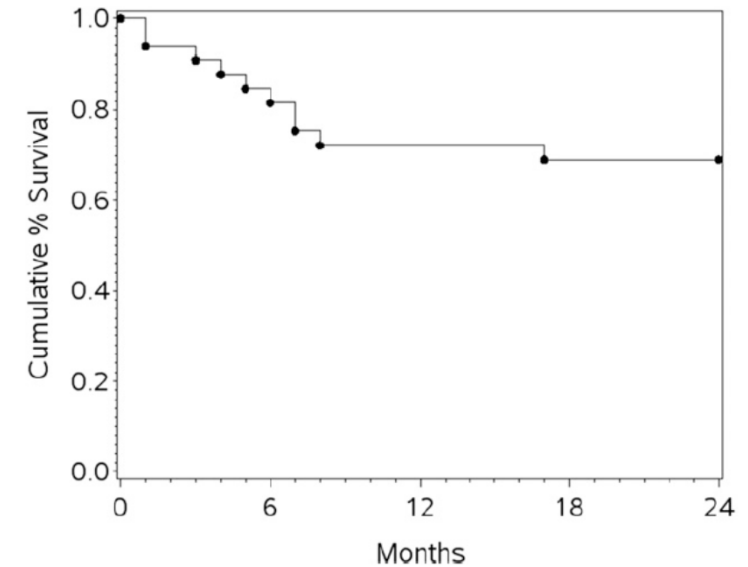
Burkitt Lymphoma (BL)

AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma

Ariela Noy,¹ Jeannette Y. Lee,² Ethel Cesarman,³ Richard Ambinder,⁴ Robert Baiocchi,⁵ Erin Reid,⁶ Lee Ratner,⁷ Nina Wagner-Johnston,⁷ and Lawrence Kaplan,⁸ for the AIDS Malignancy Consortium

Θεραπευτική αντιμετώπιση:

- **Σκοπός:** μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του **τροποποιημένου(*)** συνδυασμού **CODOX-M/IVAC-R** σε οροθετικούς με BL
- **N=34 ασθενείς**, διάμεση ηλικία **42 έτη** (εύρος 19-55), 74% νόσος σταδίου III-IV, διάμεση τιμή CD4 195/μL (εύρος, 0-721)
- **Τοξικότητα βαθμού 3-4: 27/34 (79%)**
 - κανείς δεν παρουσίασε σοβαρή βλεννογονίτιδα
- Ποσοστό ολοκλήρωσης πρωτοκόλλου: 68%
- **Θάνατοι: 11/34** (1 TRM, 8 σχετιζόμενοι με τη νόσο)
- **PFS @ 1 έτος: 69%**
- **OS @ 1 έτος: 72%**
- **OS @ 2 έτη: 69%**



Blood. 2015;126(2):160-166)

Λέμφωμα Burkitt

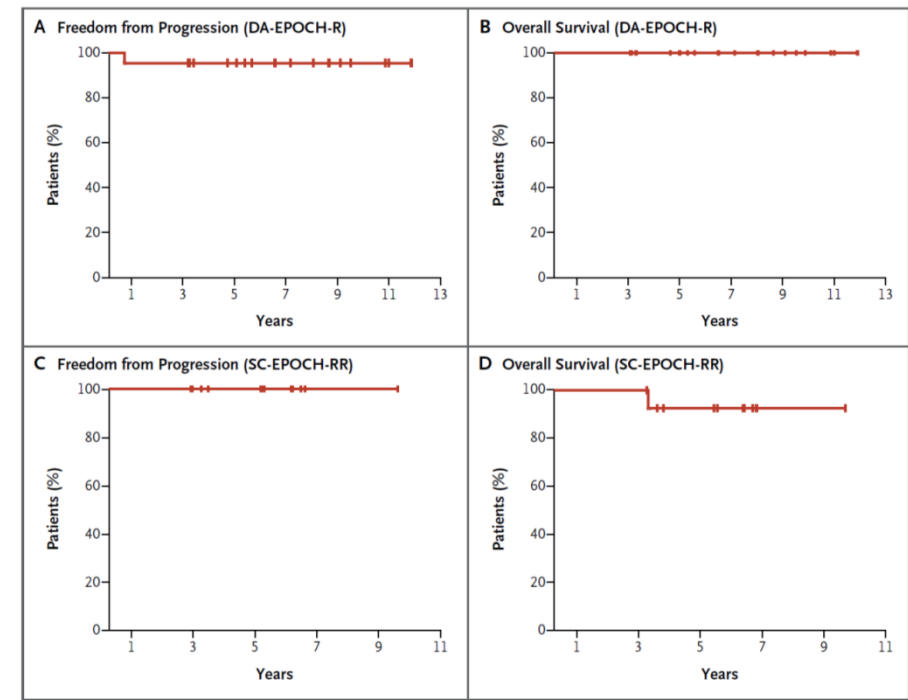
Burkitt Lymphoma (BL)

Θεραπευτική αντιμετώπιση:

- **Σκοπός:** Μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του συνδυασμού EPOCH-R σε οροθετικούς με BL, σε δυο εκδοχές: **DA-EPOCH-R** (n=19 ασθενείς) και **SC-EPOCH-RR** (n=11)
- **N=30 ασθενείς**, διάμεση ηλικία 33 έτη (40% είχαν ηλικία >40 έτη)
Νόσος ενδιαμέσου/υψηλού κινδύνου: 83%
- Εμπύρετος ουδετεροπενία: 22% (DA-EPOCH-R) vs 10% (SC-EPOCH-RR)
- **Θάνατοι:** TRM 0%, θάνατοι λόγω νόσου: 0%
- **Σκέλος DA-EPOCH-R**
Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης: 86 μήνες
PFS: 95%
OS: 100%
- **Σκέλος SC-EPOCH-RR**
Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης: 73 μήνες
PFS: 100%
OS: 90%

Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma

Kieron Dunleavy, M.D., Stefania Pittaluga, M.D., Ph.D., Margaret Shovlin, R.N., Seth M. Steinberg, Ph.D., Diane Cole, M.S., Cliona Grant, M.D., Brigitte Widemann, M.D., Louis M. Staudt, M.D., Ph.D., Elaine S. Jaffe, M.D., Richard F. Little, M.D., and Wyndham H. Wilson, M.D., Ph.D.



N Engl J Med 2013;369:1915-25.

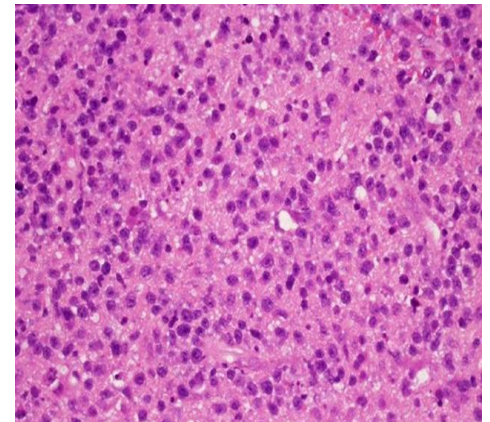
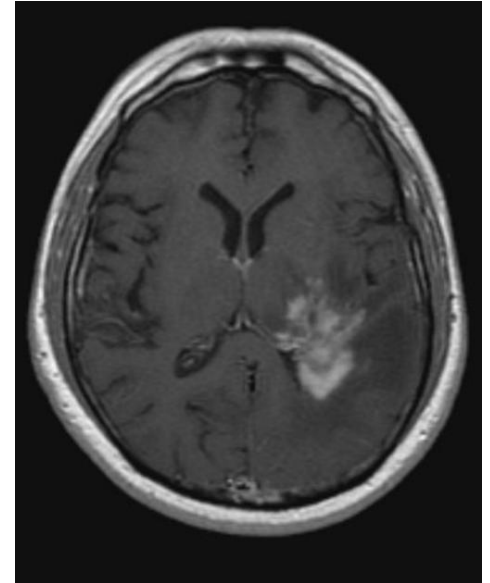
Πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ

Primary CNS Lymphoma (PCNSL)

- DLBCL με μόνη εντόπιση σε εγκέφαλο, νωτιαίο μυελό, λεπτή μήνιγγα, οφθαλμό
Εξαιρούνται το λέμφωμα σκληράς μήνιγγας, το ενδαγγειακό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, το συστηματικό λέμφωμα με συμμετοχή του ΚΝΣ
- Σε επίπεδο ανοσοϊστοχημείας ομοιάζει περισσότερο με PTLD, παρά με PCNSL σε ανοσοεπαρκείς ή DLBCL
- **Μετά την εφαρμογή της cART η συχνότητά του έχει μειωθεί και η έκβαση έχει βελτιωθεί**, αν και παραμένει **πτωχή**
- Η εμφάνισή του σχετίζεται με το βάθος της ανοσοκαταστολής (**CD4<50/μL**)
- Σχεδόν πάντα ανευρίσκεται ο **EBV** (EBER)
- Μικρότερη διάμεση ηλικία εμφάνισης στους οροθετικούς απ' ότι στους οροαρνητικούς
- **Κλινική εικόνα:** κινητικά ελλείμματα (37 %), διαταραχή επιπέδου συνείδησης (31 %), κεφαλαλγία (29 %), διαταραχές όρασης (26 %), πάρεση εγκεφαλικών συζυγιών (23%), διαταραχές του λόγου (23 %), παρεγκεφαλιδικά ελλείμματα (20 %), αισθητικά ελλείμματα (17 %) οίδημα οπτικής θηλής (4 %)
 - Απουσία Β-συμπτωμάτων

Cancer Ther. 2003;1:215–21.

WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, 2016



Πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ

Primary CNS Lymphoma (PCNSL)

- **Δ/Δ:** ευκαιριακές λοιμώξεις
τοξοπλάσμωση, κρυπτοκοκκική, φυματιώδης μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Comparison of clinic-radiological features of cerebral toxoplasmosis and primary CNS lymphoma in people living with HIV

Feature	Cerebral toxoplasmosis	PCNSL
CD4 cell count	<100/mm ³	<50/mm ³
Onset of symptoms	Days	Weeks
Nonfocal symptoms	Fever, headache, reduced cognition	Afebrile, headache, meningism
Localising symptoms	Focal deficits 80 %, seizures 30 %	Behavioural changes, diminished mental state, seizures 15 %
Location	Basal ganglia, brain stem	Periventricular anywhere
Number of lesions	Usually multiple	One or many
Contrast enhancement	Prominent, ring enhancing	Prominent, often irregular
Mass effect/oedema	Usual	Prominent
MRI T1	Low signal	Low to isodense
MRI T2	High signal	Variable

Papanastasopoulos et al, HIV-associated Haematological malignancies, 2016

- **Διάγνωση:**
 - απεικονιστικές μέθοδοι,
 - PCR EBV στο ENY,
 - **στερεοτακτική βιοψία**
- Σε επιλεγμένους ασθενείς που αδυνατούν να υποβληθούν σε βιοψία, αλλά έχουν χαρακτηριστικά κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα, η ανεύρεση θετικής **PCR EBV στο ENY**, είναι αρκετή για να νομιμοποιηθεί κανείς να ξεκινήσει αγωγή για PCNSL
- **Αποφυγή στεροειδών πριν τη βιοψία**

Neurology 2017; 89:796.

Πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ

Primary CNS Lymphoma (PCNSL)

Θεραπευτική αντιμετώπιση:

- **Προ cART:**
 - **WBRT:** μικρή διάρκεια ανταπόκρισης, σοβαρή νευροτοξικότητα
- **Εποχή cART:**
 - προσπάθεια **απαλοιφής** της **WBRT**
 - έναρξη **cART**
 - **ΧΜΘ** με υψηλές δόσεις φαρμάκων που περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό +/- μεγαθεραπεία και ΑΜΑΚ ή +/- WBRT
 - ρόλος στοχευμένης αντιϊκής θεραπείας έναντι EBV;

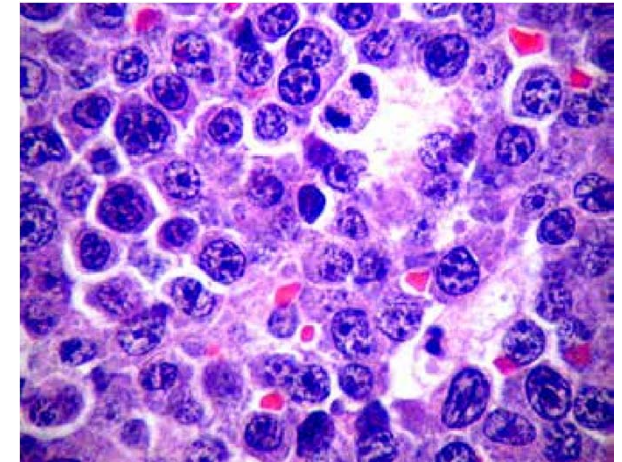
Outcomes of treatment schedules for PCL in PLWH and immunocompetent individuals.

	No. of patients	Treatment	Outcome
<i>PLWH</i>			
Ambinder et al. [16]	34	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, IT Ara-C, WBRT	Median OS: 2.4 months, ORR: 12 %
Jacometi et al. [17]	15	HD MTX, followed by WBRT on progression	Median OS: 9.7 months, ORR: 47 %
Forsyth et al. [63]	10	HD MTX-based regimens (thiotepa, procarbazine), WBRT	Median OS: 3.5 months, ORR : 86 %
<i>Immunocompetent</i>			
De Angelis et al. [67]	102	HD MTX, vincristine, procarbazine, IT MTX, followed by WBRT and HD Ara-C	Median OS: 36.9 months, median PFS: 24 months, ORR: 94 %
Ferreri et al. [68]	79	HD MTX vs. HD MTX and Ara-C (randomised) both followed by WBRT	3-year OS: 32 % vs. 46 %
			3-year FFS: 21 % vs. 38 %
			ORR: 40 % vs. 69 %

Πλασμαβλαστικό Λέμφωμα

Plasmablastic Lymphoma (PBL)

- Επιθετικό λέμφωμα με διάχυτο πολλαπλασιασμό μεγάλων νεοπλασματικών κυττάρων που προσομοιάζουν με Β-ανοσοβλάστες ή πλασμαβλάστες, και είναι χαρακτηριστικά **CD20(-)** και **CD138(+)**
- **Προδιαθεσικοί παράγοντες:** ανοσοκαταστολή (**HIV**, αυτοάνοσα, μεταμοσχεύσεις, γήρας)
- Τις περισσότερες φορές ανευρίσκεται ο **EBV** (in situ EBER υβριδισμός)
- **Εντόπιση:** εξωλεμφαδενική μάζα σε κεφαλή και τράχηλο (κυρίως **στοματική κοιλότητα**), ΓΕΣ, σπανιότερα δέρμα, οστά, παραρρίνιοι κόλποι κ.α.
 - Λεμφαδενική συμμετοχή σε <10% (30% στους μεταμοσχευμένους)
 - Συχνότερα **εκτεταμένη νόσος** και με συμμετοχή μυελού και ενδιάμεσο/υψηλό IPI
- **Πρόγνωση δυσμενής**, συνολική επιβίωση **6-11 μήνες**
- **Θεραπευτική αντιμετώπιση:** άγνωστη η βέλτιστη στρατηγική
 - αντιρετροϊκή αγωγή
 - πτωχά τα αποτελέσματα του συνδυασμού CHOP
 - εντατικοποίηση της θεραπείας με τα πρωτόκολλα B-ALL/NHL, CODOX-M/IVAC, σταθεροποίηση με megaθεραπεία και AMAK δεν υπερέχουν ως προς την αποτελεσματικότητα (*Cancer.2012;118:5270-5277, AIDS.2013;27:842-845*)
 - Bortezomib +/- ΧΜΘ (*Blood.2015;125:2323-2330*)

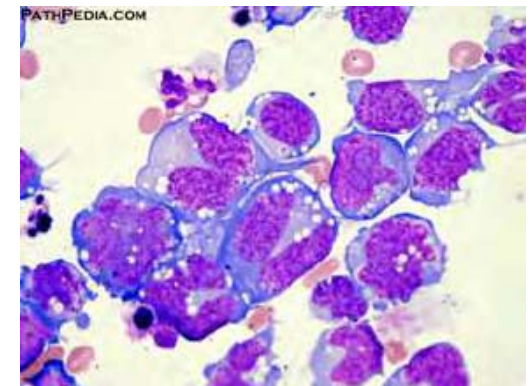


Πρωτοπαθές Λέμφωμα Ορογόνων Κοιλοτήτων

Primary Effusion Lymphoma (PEL)

- Λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα που συχνότερα παρουσιάζεται με **σοβαρές συλλογές, απουσία λεμφαδενικών μαζών και οργανομεγαλίας**
- Σπάνια οντότητα
- Συχνότερα σε **άνδρες**, διάμεση ηλικία 42 έτη σε οροθετικούς και 72 έτη στο γενικό πληθυσμό
- Συχνότερα σε οροθετικούς ασθενείς με **σοβαρή ανοσοκαταστολή**, σπανιότερα σε ασθενείς με λοιπές ανοσοανεπάρκειες, ηλικιωμένους
- Παθογενετική συσχέτιση με **HHV8** (100%), στις περισσότερες περιπτώσεις συλλοίμωξη EBV
- Εντόπιση: πλευριτική, περικαρδιακή, ασκτική συλλογή – χαρακτηριστικά συμμετέχει μια κοιλότητα
 - Πιθανή και η προσβολή άλλων εξωλεμφαδενικών οργάνων (ΓΕΣ, δέρμα κ.α.)
- **Θεραπευτική αντιμετώπιση:**
 - έναρξη cART
 - ένταξη σε **κλινική δοκιμή**, CHOP+/-R, (da)EPOCH+/-R, bortezomib, παρηγορητική ακτινοβολήση
 - ρόλος αντιϊκής αγωγής έναντι HHV8;
- Πρόγνωση **δυσμενής**, διάμεση επιβίωση **6 μήνες**

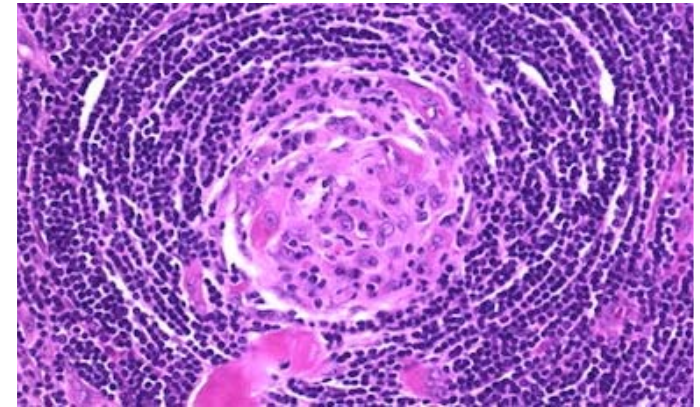
WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, 2016



Πολυκεντρική Νόσος Castelman

Multicentric Castleman's Disease (MCD)

- Συστηματική **πολυκλωνική λεμφοϋπερπλαστική νόσος**, που χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό καλόηθων λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων, αγγειογένεση, λόγω υπέρμετρης παραγωγής κυτταροκινών, κυρίως **IL-6**
 - Ενεργοποίηση υποδοχέα IL6R από τον ιό **HHV8**
 - Σε ασθενείς με **HIV**
 - σχεδόν πάντα εμπλέκεται ο **HHV8**
 - μπορεί να συνυπάρχει με **σάρκωμα Kaposi (KS)**
 - μπορεί να είναι **απειλητική για τη ζωή κατάσταση** (πολυοργανική ανεπάρκεια, ανάπτυξη NHL)
 - **συχνότερα σε ασθενείς με κατεσταλμένο ιϊκό φορτίο και διατήρηση ανοσίας**



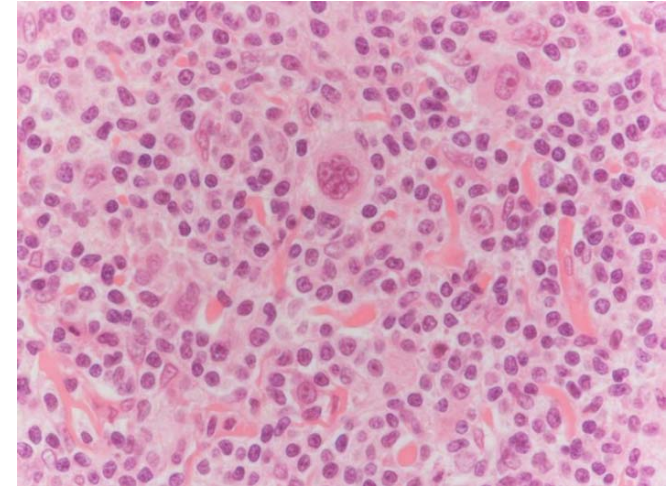
Πολυκεντρική Νόσος Castelman

Multicentric Castleman's Disease (MCD)

- **Κλινική εικόνα:**
 - **λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, B- συμπτώματα**, κόπωση, μη ειδικά συμπτώματα από το αναπνευστικό και το ΓΕΣ
 - κυτταροπενίες, πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία, αυξημένη CRP, μειωμένη αλβουμίνη
 - Castelman flairs
 - σπανιότερα απειλητική για τη ζωή οξεία νόσος
- **Θεραπευτική αντιμετώπιση:** εξαρτάται από τη **βαρύτητα των συμπτωμάτων**
 - **cART:** βελτίωση επιβίωσης (θνητότητα 29% vs 75% στην εποχή προ cART)
 - Αγωγή έναντι HHV8
 - Ανοσοκαταστολή
 - **Rituximab:**
σε ασθενείς χωρίς βαριά κλινική εικόνα, απουσία KS
μείωση εξέλιξης σε NHL (κυρίως PEL, PBL)
 - **Στοχευμένες θεραπείες: tocilizumab, siltuximab**
 - **Χημειοθεραπεία +/- Rituximab:**
σε απειλητική για τη ζωή νόσο, σε υποτροπιάζουσα νόσο
μονοθεραπεία ή συνδυασμοί etoposide, vincristine, vinblastine, doxorubicin

Λέμφωμα Hodgkin

Hodgkin's Lymphoma (HL)



Επιδημιολογικά στοιχεία

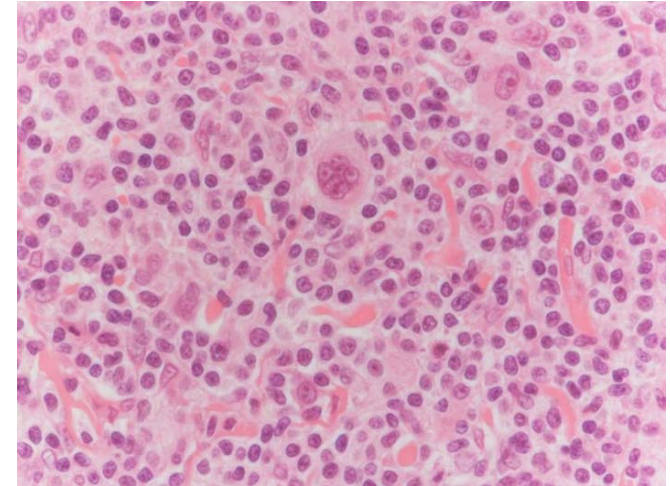
- Αυξημένη επίπτωση στους οροθετικούς **x10** φορές σε σχέση με τους οροαρνητικούς
- Η **επίπτωσή** του έχει παραμείνει το λιγότερο **σταθερή** (σε κάποιες σειρές έχει φανεί να αυξάνεται στην εποχή της cART)
- Η διάμεση ηλικία των οροθετικών ασθενών είναι κατά 10 έτη μεγαλύτερη από αυτή των οροαρνητικών

Συσχέτιση αριθμού CD4(+)-κυττάρων και επίπτωσης HL

- Αύξηση επίπτωσης σε τιμές **<500/μL**
- Διάμεσος αριθμός CD4 στη διάγνωση 150-260/μL
- Μεγαλύτερη η επίπτωση του HL **εντός του 1^{ου} εξαμήνου από την έναρξη cART** (φλεγμονώδες σύνδρομο αποκατάστασης ανοσίας;)

Λέμφωμα Hodgkin

Hodgkin's Lymphoma (HL)



Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στους οροθετικούς

- Συχνότερος ιστολογικός τύπος: **μικτής κυτταροβρίθειας HL**
- Εμπλοκή **EBV** στο 80-100% των περιπτώσεων
- Συχνότερα **εκτεταμένο στάδιο** νόσου
- Συχνότερη η συμμετοχή του **μυελού** (μπορεί να είναι και η μόνη εντόπιση)
- **Υψηλότερα ποσοστά ψευδώς θετικών ή αρνητικών ευρημάτων στην PET/CT κατά την αρχική σταδιοποίηση**

Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Όπως και στους οροαρνητικούς (αναλόγως σταδίου νόσου) + **cART**

Λεμφώματα σε ασθενείς με HIV

Μηνύματα για το Σπίτι

- **Αυξημένη η επίπτωση** των λεμφωμάτων στους οροθετικούς
- Ανάπτυξη **ιδιαίτερων** ιστολογικών και κλινικών **οντοτήτων**
- Συμβολή **cART** και στη μείωση της επίπτωσης των περισσότερων λεμφωμάτων, αλλά και στη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων στους ασθενείς αυτούς
- Πρόοδοι στη θεραπευτική προσέγγιση
- Ανάγκη για
 - Καλύτερη ιστολογική/μοριακή τυποποίηση των λεμφωμάτων αυτών
 - Βελτίωση προγνωστικών/προβλεπτικών μοντέλων
 - Περαιτέρω βελτίωση θεραπευτικής προσέγγισης
 - Περισσότερες κλινικές δοκιμές

Σας ευχαριστώ