

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ



HIV και λέμφωμα non-Hodgkin

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΑΡΙΑ ΤΟΤΣΙΚΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΜΙΧΑΗΛ ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2018

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

SCHOOL OF MEDICINE

DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY

DIRECTOR: PROFESSOR M. KOUTSILIERIS



HIV and non-Hodgkin lymphoma

DIPLOMA THESIS

MARIA TOTSIKA

POSTGRADUATE DIPLOMA OF SPECIALIZATION

MOLECULAR AND APPLIED PHYSIOLOGY

SUPERVISOR: PROFESSOR MICHAEL KOUTSILIERIS

ATHENS 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δρ Μιχάλης Κουτσιλιέρης – Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Δρ Γεώργιος Βαϊόπουλος – Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Δρ Μιχάλης Σαμάρκος – Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ / ABSTRACT	i
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – HIV και νεοπλασίες	2-5
1.1 Εισαγωγή	2
1.2 Σάρκωμα Karosi (KS)	2-3
1.3 Επιθετικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	3-4
1.4 Λεμφώματα	4-5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – Παθογένεση, επιδημιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά του NHL σε ασθενείς με HIV	25-41
2.1 Εισαγωγή	6-8
2.2 Γενικά χαρακτηριστικά των HIV-NHLs	8
2.3 Παθογένεση	9-10
2.4 Επιδημιολογία	11
2.5 Συστημικά HIV-NHLs	12
2.5.1 Λέμφωμα Burkitt (BL)	12-14
2.5.2 Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL)	14-15
2.6 Πρωτοπαθή λεμφώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος	15-16
2.7 Λεμφώματα οριακής ζώνης	16-17
2.8 Λέμφωμα KSHV/HHV-8	17-18
2.9 Πρωτοπαθές λέμφωμα υπό μορφή πλευριτικής συλλογής	18-19
2.10 Πολύμορφες νεοπλασίες Β-κυττάρων	19-20

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – HL & NHL: Ομοιότητες και διαφορές	21-24
3.1 Εισαγωγή	21-23
3.2 HL & NHL σε ασθενείς με HIV: μερικές παρατηρήσεις	23-24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – Συμπτώματα NHL σε ασθενείς με HIV	25-29
4.1 Εισαγωγή	25
4.2 Διάγνωση NHL σε ασθενείς με HIV	25-27
4.3 Πρόγνωση NHL σε ασθενείς με HIV και παράγοντες υψηλού κινδύνου	27-29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – Θεραπεία HIV-NHL: τελευταίες εξελίξεις και προκλήσεις	30-36
5.1 Εισαγωγή	30-31
5.2 Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα	31-33
5.3 Λέμφωμα Burkitt	34
5.3.1 Ο ρόλος της ριτουξιμάμπης στη θεραπεία του DLBCL και του λεμφώματος Burkitt	35
5.4 Πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος	35-6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 – Νοσηλευτική Παρέμβαση για ασθενείς με HIV-NHL	37-43
6.1 Εισαγωγή	37
6.2 Συμπτώματα που σχετίζονται με τον HIV	37
6.3 Συμπτώματα που σχετίζονται με το AIDS	38
6.4 Συμπτώματα που προκύπτουν ή σχετίζονται με τη θεραπευτική αγωγή	38-42
6.5 Ψυχοκοινωνικές προεκτάσεις	42-43
ΕΠΙΛΟΓΟΣ	44
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	45-48
ΕΙΚΟΝΕΣ	49-53

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς που μολύνονται από τον HIV και αναπτύσσουν AIDS ενδέχεται να αναπτύξουν διάφορους τύπους νεοπλασιών συχνότερα από το γενικό πληθυσμό. Τα λεμφώματα αποτελούν τη συχνότερη κακοήθεια μεταξύ των ασθενών με HIV και AIDS και ειδικότερα τα λεμφώματα μη Hodgkin. Από το 1996 οπότε και έγινε ευρέως διαδεδομένη η αντιρετροϊκή θεραπεία ως και σήμερα, τα HIV-NHL εξακολουθούν να έχουν σχετικά υψηλά ποσοστά θνησιμότητας και αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην επιθετικότητα της νόσου αλλά και τους συχνά περιορισμένους τρόπους αντιμετώπισης της εξαιτίας της ανοσοανεπάρκειας. Σκοπός της σύντομης αυτής ανασκόπησης είναι η συνεκτική παρουσίαση της παθολογίας, επιδημιολογίας και κλινικών χαρακτηριστικών των πιο συχνών τύπων HIV-NHL και μια επισκόπηση της διαχείρισης και θεραπείας τους με βάση τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα.

ABSTRACT

Patients with HIV (Human Immunodeficiency Virus) and AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) are more likely to develop haematological cancers compare to the rest of the population. Lymphomas represent the most frequent malignancy among patients with HIV/AIDS, especially non-Hodgkin lymphomas. Since the introduction of HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) in 1996, mortality rates of HIV-related lymphomas has not changed massively and this is due to the presence of immunodeficiency caused by AIDS that can render antiretroviral therapy less efficient as well as other factors. This dissertation focuses on the different types of non-Hodgkin lymphomas that generally occur in HIV patients with a focus on pathology, epidemiology, pathogenesis and their clinical characteristics. A comprehensive understanding of the intricacies of HIV coinfection and the latest therapies used to treat HIV-NHL can lead to additional advances in the management of these disorders.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Μοριακή και Εφαρμοσμένη Φυσιολογία της Ιατρικής Σχολής Αθηνών κατά τη χρονική περίοδο 2017-2018.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους επιβλέποντες καθηγητές μου, Δρ. Μιχάλη Κουτσιλιέρη, Δρ. Γεώργιο Βαϊόπουλο και Δρ. Μιχάλη Σαμάρκο, και ιδιαίτερα τον Δρ. Βαϊόπουλο για την εμπιστοσύνη, τις γόνιμες συζητήσεις και την πολύτιμη καθοδήγηση του καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Η βοήθεια και η συμπαράσταση τους σε όλα τα στάδια της έρευνας και της συγγραφής είναι ιδιαίτερα πολύτιμη.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω το προσωπικό του εργαστηρίου και τους συμφοιτητές μου στο μεταπτυχιακό για τις ενδιαφέρουσες ανταλλαγές απόψεων. Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στην οικογένειά μου για τη συνεχή στήριξη και συμπαράσταση σε αυτό το δημιουργικό ταξίδι.

Μαρία Τότσικα

Αθήνα 2018

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

HIV και νεοπλασίες

1.1. Εισαγωγή

Με την εξάπλωση της επιδημίας του AIDS τη δεκαετία του 1980, σύντομα έγινε αντιληπτό ότι η συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών σε ασθενείς με AIDS υπερέβαινε κατά πολύ το μέσο όρο. Ο αυξημένος κίνδυνος νεοπλασίας φαίνεται να σχετίζεται με πολλαπλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των μετασηματιστικών ιδιοτήτων του ίδιου του ρετροϊού, της ανοσοκαταστολής και των ευκαιριακών λοιμώξεων που προκύπτουν από την ασθένεια. Η ετερογένεια στην παθογένεση των νεοπλασιών (και ιδιαίτερα των λεμφωμάτων) σε ασθενείς με λοίμωξη HIV αντανακλάται στους μορφολογικούς υποτύπους τους, όπως θα δούμε παρακάτω.

Η επίκτητη ανοσολογική ανεπάρκεια προκαλείται από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus ή HIV), γνωστό ως AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome). Για την ακρίβεια, το AIDS είναι το πιο προηγμένο στάδιο μόλυνσης από τον ιό του HIV. Ο ιός επιτίθεται και καταστρέφει το ανοσοποιητικό σύστημα και ως αποτέλεσμα οι φορείς του ιού προσλαμβάνονται από ευκαιριακές λοιμώξεις που δεν επηρεάζουν τους υγιείς ανθρώπους. Τα άτομα με HIV επίσης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αποκτήσουν ορισμένα είδη καρκίνου, όπως το σάρκωμα Kaposi, επιθετικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και λεμφώματα (Hodgkin και non-Hodgkin). Οι ασθενείς με HIV που έχουν διαγνωστεί με έναν από τους παραπάνω καρκίνους έχουν περισσότερες πιθανότητες να επιμολυνθούν από AIDS.

1.2. Σάρκωμα Kaposi (KS)

Το σάρκωμα Kaposi (KS) είναι μια νεοπλασία που αναπτύσσεται από καρκινικά κύτταρα στο λεμφαδένα ή τα αιμοφόρα αγγεία. Το 1981, οπότε και έγινε η πρώτη συστηματική μελέτη του, ήταν ένας μάλλον ασυνήθιστος τύπος καρκίνου που επηρέαζε κυρίως ηλικιωμένους άντρες της Μεσογείου, της Ανατολικής Ευρώπης ή της Μέσης

Ανατολής, ασθενείς που είχαν υποστεί μεταμόσχευση οργάνων ή νεαρούς άντρες στην Αφρική. Τις τελευταίες δεκαετίες, τα περισσότερα κρούσματα KS στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν συνδεθεί με μόλυνση από τον ιό HIV σε ομοφυλόφιλους άνδρες. Αυτός ο υποτύπος του KS είναι γνωστός και ως επιδημικό KS ή KS που σχετίζεται με το AIDS.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, το KS προκαλεί σκούρες μοβ ή καφετί κηλίδες και ουλές στο δέρμα ή στο στόμα (**εικόνα 1**). Το KS μπορεί επίσης να επηρεάσει τους λεμφαδένες και άλλα όργανα, όπως τον πεπτικό σωλήνα, τους πνεύμονες, το ήπαρ και το σπλήνα. Ασθενείς με HIV και KS συνήθως εμφανίζουν μόνο δερματικές βλάβες. Παρόλα αυτά, σε κάποιες περιπτώσεις παρουσιάζονται συμπτώματα όπως διογκωμένοι λεμφαδένες, ανεξήγητος πυρετός ή/και απώλεια βάρους. Το KS εξαπλώνεται σταδιακά σε όλο το σώμα με την πάροδο του χρόνου και αν προσβάλλει τον πνεύμονα ή το έντερο, τότε ενδέχεται να αποβεί θανατηφόρο.

1.3. Επιθετικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι νεοπλασία που προσβάλλει τον τράχηλο της μήτρας. Όπως και το σάρκωμα Karosi, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σχετίζεται με μόλυνση από ιό και σε αυτή την περίπτωση πρόκειται για τον ιό του ανθρώπινου θηλώματος (HPV). Ο ιός HPV μπορεί να μεταδοθεί από άτομο σε άτομο μέσω της επαφής με το δέρμα και μέσω της σεξουαλικής επαφής.

Οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ενός είδους νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας που είναι ενδοεπιθηλιακός (CIN). Το CIN σχετίζεται με την ανάπτυξη μη φυσιολογικών, προ-καρκινικών κυττάρων στον τράχηλο. Με την πάροδο του χρόνου, το CIN μπορεί να εξελιχθεί σε έναν περισσότερο επιθετικό τύπο καρκίνου, όπου τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται σε βαθύτερα στρώματα του τράχηλου.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του CIN σε αρχικό στάδιο αυξάνει τα ποσοστά θνησιμότητας στις ασθενείς που έχουν προσβληθεί από αυτόν. Η πιο αποτελεσματική θεραπεία είναι η αφαίρεση ή καταστροφή των εξωτερικών στρωμάτων των κυττάρων του τραχήλου. Το CIN είναι πιο πιθανό να προχωρήσει σε επιθετικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες που έχουν μολυνθεί από το HIV, παρά σε γυναίκες που δεν έχουν μολυνθεί με HIV. Οι συνήθεις θεραπείες για το CIN δεν ανταποκρίνονται επίσης σε γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV, όπως συμβαίνει σε γυναίκες χωρίς HIV. Η πιθανότητα

επανεμφάνιση της νόσου μετά τη θεραπεία είναι υψηλή, ειδικά σε γυναίκες με πολύ χαμηλό αριθμό βοηθητικών Τ-κυττάρων CD4.

Οι γυναίκες με HIV και επιθετικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, που έχουν καλή ανοσολογική λειτουργία, μπορούν να λάβουν τις ίδιες θεραπείες που λαμβάνουν και οι γυναίκες χωρίς HIV. Οι πιθανότητες ίασης είναι επίσης μεγαλύτερες σε αυτές τις περιπτώσεις και ειδικά όταν υπάρχει μεγαλύτερος αριθμός βοηθητικών Τ-κυττάρων CD4.

1.4. Λεμφώματα

Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία της τελευταία δεκαετίας, περίπου οι μισές από τις νεοπλασίες που προσβάλλουν το αίμα είναι λεμφώματα ή νεοπλασίες του λεμφικού συστήματος. Το λεμφικό σύστημα, το οποίο αποτελείται από λεμφαδένες στο λαιμό, τις μασχάλες, τη βουβωνική χώρα, το στήθος και την κοιλιά, απομακρύνει την περίσσεια υγρών από το σώμα και παράγει ανοσοποιητικά κύτταρα. Τα μη φυσιολογικά λεμφοκύτταρα, ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, μετατρέπονται σε λεμφικά κύτταρα, τα οποία πολλαπλασιάζονται και συλλέγονται στους λεμφαδένες. Με τον καιρό, αυτά τα καρκινικά κύτταρα βλάπτουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Τα λεμφώματα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: το λέμφωμα Hodgkin και τα λεμφώματα non-Hodgkin. Περίπου το 12% των ατόμων που πάσχουν από λέμφωμα, παρουσιάζουν λέμφωμα Hodgkin. Το κλασικό λέμφωμα Hodgkin (HL) αντιπροσωπεύει περίπου το 95% όλων των περιπτώσεων λεμφωμάτων Hodgkin στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ τα λεμφώματα non-Hodgkin (NHL) είναι πιο σπάνια. Στα λεμφώματα (HL & NHL), τα Β-κύτταρα (ή σε κάποιες περιπτώσεις τα Τ-λεμφοκύτταρα) αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται με μη φυσιολογικό τρόπο και επεκτείνονται σε διάφορα σημεία του λεμφικού συστήματος. Τα προσβεβλημένα λεμφοκύτταρα χάνουν τις ιδιότητες καταπολέμησης της λοίμωξης καθιστώντας τον οργανισμό περισσότερο ευάλωτο.

Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης λεμφωμάτων περιλαμβάνουν την κακή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες, μόλυνση από *Helicobacter pylori*, ηπατίτιδα C, παχυσαρκία και λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr. Οι ασθενείς με HIV έχουν περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν από λέμφωμα (συνήθως NHL), για λόγους που θα αναλύσουμε παρακάτω. Παρόλα αυτά, λόγω της πρωτοποριακής έρευνας που έχει λάβει χώρα τις τελευταίες δεκαετίες, τα λεμφώματα έχουν καλύτερη

διάγνωση (ιδιαίτερα όταν αυτή γίνεται εγκαίρως) και οι πιθανότητες ίασης είναι καλύτερες από ποτέ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Παθογένεση, επιδημιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά του NHL σε ασθενείς με HIV

2.1. Εισαγωγή

Με την εξάπλωση της επιδημίας του HIV τη δεκαετία του 1970 και έπειτα, σύντομα έγινε η αντιληπτό ότι η συχνότητα εμφάνισης λεμφώματος σε ασθενείς με HIV υπερέβαινε κατά πολύ το μέσο όρο. Ο αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος φαίνεται να σχετίζεται με πολλαπλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των μετασχηματιστικών ιδιοτήτων του ίδιου του ρετροϊού, της ανοσοκαταστολής και των ευκαιριακών λοιμώξεων που προκύπτουν από τη νόσο. Η ετερογένεια στην παθογένεση του λεμφώματος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV αντανακλάται στους μορφολογικούς υποτύπους του.

Η ταξινόμηση των λεμφωμάτων NHL που σχετίζονται με τον HIV από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) έχει ως εξής [1, 2, 3] (**εικόνα 2**):

Λεμφώματα που παρατηρούνται και σε ασθενείς που δεν είναι φορείς του HIV

Λέμφωμα Burkitt και λεμφώματα τύπου Burkitt

Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα

Πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος

Λέμφωμα οριακής ζώνης (MALT)

Λεμφώματα που παρατηρούνται πιο ειδικά σε ασθενείς που είναι φορείς του HIV

Λέμφωμα KSHV/HHV-8 (PEL)

Πρωτοπαθές λέμφωμα υπό μορφή πλευριτικής συλλογής

Λεμφώματα που παρατηρούνται και σε άλλες περιπτώσεις ανοσοκαταστολής

Πολύμορφες νεοπλασίες Β-κυττάρων (τύπου PTLD)

Για ορισμένους υποτύπους, κυρίως το πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος, ο κίνδυνος πρόκλησης τους ασθενείς με HIV, αυξήθηκε σχεδόν 1000 φορές σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό κατά τα πρώτα χρόνια της εξάπλωσης της επιδημίας του HIV στη δεκαετία του 1980 [4]. Από το 1996 και έπειτα, η πρόληψη και η αποτελεσματική χρήση της αντιρετροϊκής θεραπείας HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) έχουν μειώσει σημαντικά το παραπάνω ποσοστό [5, 6, 7].

Παρόλο που οι αρχικές μελέτες δεν ήταν σαφείς ως προς την παραπάνω πτωτική τάση, έκτοτε έχει αποδειχθεί ότι η μείωση του κινδύνου συσχετίζεται με τους βελτιωμένους αριθμούς των μεγάλων γλυκοπρωτεϊνών (CD4) που προκύπτουν από την αντιρετροϊκή θεραπεία. Ως εκ τούτου, τα στατιστικά είναι εντελώς διαφορετικά σε πληθυσμούς ασθενών όπου διακυβεύεται η διαθεσιμότητα ή η αποτελεσματικότητα της αντιρετροϊκής θεραπείας [7].

Εκτός από τη μείωση του συνολικού κινδύνου εμφάνισης λεμφωμάτων, η αντιρετροϊκή θεραπεία έχει και επιπτώσεις στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των NHLs. Μια μελέτη στην οποία έγινε σύγκριση των δεδομένων του νοσοκομείου με ογκολογικά περιστατικά του Σαν Ντιέγκο στις Ηνωμένες Πολιτείες και αυτών στο μητρώο ασθενών με HIV της ίδιας πολιτείας, απέδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης εξαιρετικά επιθετικών λεμφωμάτων Β-κυττάρων (όπως το DLBCL) μειώθηκε από 38% σε 19% στα χρόνια που εφάρμοσαν την αντιρετροϊκή θεραπεία, η οποία εισήχθη στις δυτικές χώρες για πρώτη φορά το 1996/7 [6]. Μία παρόμοια μείωση παρατηρήθηκε και στην αναλογία του πρωτοπαθούς λεμφώματος του κεντρικού νευρικού συστήματος από 28% σε 17%. Αντίθετα, η αναλογία του λεμφώματος Burkitt αυξήθηκε από 4% σε 9% [8].

Οι αλλαγές στη συχνότητα εμφάνισης των συγκεκριμένων υποτύπων μετά τη χρήση της αντιρετροϊκής θεραπείας μπορούν να εξηγηθούν από τη δραματική μείωση της αναλογίας των ασθενών που έχουν προσβληθεί από HIV με συμπτώματα έντονης ανοσοκαταστολής τις τελευταίες δεκαετίες. Υπάρχει μια σημαντική σύνδεση μεταξύ του είδους του λεμφώματος που αναπτύσσεται σε ασθενείς με HIV και του επιπέδου

ανοσοκαταστολής ανά περίπτωση. Το λέμφωμα Burkitt, για παράδειγμα, εμφανίζεται σε ασθενείς με φυσιολογικούς ή ελαφρώς μειωμένους αριθμούς αντιγόνων CD4. Το DLBCL και το πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος, εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς HIV που πάσχουν από έντονη ανοσοανεπάρκεια.

Η λοίμωξη από τον ιό HIV αυξάνει επίσης τον κίνδυνο κλασικού λεμφώματος Hodgkin, με σχετικό κίνδυνο αυξημένο ως και δέκα φορές σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό [8]. Η επίδραση της αντιρετροϊκής θεραπείας στη συχνότητα εμφάνισης του λεμφώματος Hodgkin (HL) είναι πολύπλοκη. Κι ενώ οι αρχικές μελέτες δεν ανέφεραν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης HL έπειτα από την αντιρετροϊκή θεραπεία [6], πιο πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι υπήρξε μικρή αύξηση των πιθανοτήτων εμφάνισης HL μεταξύ των ασθενών με HIV. Επιπλέον, υπάρχει εμφανής μετατόπιση των υποτύπων με υψηλότερη αναλογία NHSL, μιας μορφής λεμφώματος Hodgkin που είναι ο πιο κοινός υποτύπος του HL στο δυτικό κόσμο, σε σύγκριση με μικτούς κυτταρικούς τύπους ή λεμφοκυτταρικούς υποτύπους [8].

2.2. Γενικά χαρακτηριστικά των HIV-NHLs

Τα τελευταία χρόνια, έχει παρατηρηθεί ότι περίπου το 10% όλων των κρουσμάτων NHL στο δυτικό κόσμο σχετίζονται με το HIV [9]. Το HIV-NHL παρουσιάζει κάποια χαρακτηριστικά που διαφέρουν από τα χαρακτηριστικά του τυπικού NHL. Αναφορικά με την κλινική του συμπεριφορά, το HIV-NHL είναι περισσότερο επιθετικό, συχνά παρουσιάζεται εκτός των λεμφαδένων και χαρακτηρίζεται από χαμηλότερο ποσοστό ίασης [10]. Από παθολογικής άποψης αυτές οι νεοπλασίες παρουσιάζουν διάχυτη ανάπτυξη, κυτταρικό πλειομορφισμό και υψηλή παραγωγή Β-λεμφοκυττάρων. Παράλληλα, παρουσιάζουν υψηλότερο αριθμό μιτωτικών στοιχείων, περισσότερα κυτταρικά απόβλητα και ενισχυμένη τάση για νέκρωση [11, 12]. Όλα τα ως άνω χαρακτηριστικά, υποδηλώνουν υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού και ταχύτατο ρυθμό ανάπτυξης σε συνέπεια με την επιθετικότητα και κακή κλινική έκβαση των λεμφωμάτων non-Hodgkin. Τα HIV-NHLs, για τα οποία γνωρίζουμε ως και σήμερα, χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, όπως ήδη αναφέρθηκε, με σημαντικότερα τα συστηματικά λεμφώματα και τα πρωτοπαθή λεμφώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος [13, 14].

2.3. Παθογένεση

Ο συσχετισμός του NHL με τον ιό του HIV δεν προκαλεί έκπληξη, διότι το AIDS είναι άρρητα συνδεδεμένο με καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας και αυτοάνοσα νοσήματα. Για παράδειγμα, η συχνότητα εμφάνισης NHL σε παραλήπτες μοσχευμάτων οργάνων που λαμβάνουν μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία για να αποτρέψουν την απόρριψη του μοσχεύματος, είναι 100 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Γεγονός παραμένει, ότι πολλές μελέτες της επιδημιολογίας του NHL οδηγούν στην ίδια ερώτηση: γιατί οι ασθενείς με HIV είναι περισσότερο επιρρεπείς σε αυτή τη νεοπλασία; Παρόλο, που δεν έχει δοθεί οριστική απάντηση σε αυτό το ερώτημα μέχρι σήμερα, τα χαρακτηριστικά της παθογένεσης του NHL σε ασθενείς με HIV παρουσιάζουν ενδιαφέρον.

Ο HIV είναι ένας ιός της οικογένειας των ρετροϊών που ενσωματώνεται στο DNA του ξενιστή χρησιμοποιώντας ένα ενδιάμεσο, βοηθητικό DNA. Η ενσωμάτωση του HIV είναι μια μάλλον τυχαία διαδικασία και για αυτό το λόγο δεν είναι καθεαυτό ογκογονική. Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι αναλύσεις με τη μέθοδο Southern blot, απέτυχαν να ανιχνεύσουν αλληλουχίες HIV με σπάνια αποτυπώματα κλωνικής ολοκλήρωσης που περιορίζονται στα νεοπλάσματα των T-κυττάρων. Παρόλο που τα νεοπλαστικά κύτταρα δεν μολύνονται από τον ιό HIV στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ο HIV διαθέτει μετασηματιστικές ιδιότητες. Μελέτες απέδειξαν ότι η επιμόλυνση B-κυτταρικών σειρών με HIV σε άτομα με EBV, οδήγησε στο συνεχή πολλαπλασιασμό των B-κυττάρων, τη δυσλειτουργία του γονιδίου MYC και την ενεργοποίηση του EBV. Ορισμένα γονιδιακά προϊόντα του HIV, όπως τα Tat, έχουν χαρακτηριστεί πιθανώς ογκογονικά καθώς λειτουργούν ως μετενεργοποιητές κυτταρικών γονιδίων όπως το IL-6 και το IL-10. Οι πρωτεΐνες Tat επεμβαίνουν άμεσα στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου μέσω αλληλεπίδρασης με τη ρυθμιστική πρωτεΐνη Rb2/p13017. Αυτή η λειτουργία της πρωτεΐνης Tat έχει προταθεί ως σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση του BL που σχετίζεται σε ασθενείς με HIV.

Παρόλα αυτά, η κυρίαρχη συμβολή του HIV στο NHL πιστεύεται ότι συντελείται με έμμεσο τρόπο. Ο αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση NHL σε ασθενείς με HIV φαίνεται να σχετίζεται με πολλαπλούς παράγοντες όπως ο τύπος και η διάρκεια ανοσοκαταστολής, η επαγωγή των κυτταροκινών που οδηγούν στον πολλαπλασιασμό των B-κυττάρων, αλλά και οι ευκαιριακές λοιμώξεις με ογκογόνους ιούς έρπητα όπως το EBV και το HHV8. Πιο

συγκεκριμένα, το EBV φαίνεται πως παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην παθογένεση του NHL σε ασθενείς με HIV, λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία του σε μεγάλο ποσοστό HIV-NHL λεμφωμάτων.

Σε μια έρευνα, χρησιμοποιήθηκαν στρωματικές καλλιέργειες του μυελού των οστών, εμπλουτισμένες με μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, με σκοπό να αποδειχτεί ότι η επιμόλυνση με HIV των μικροαγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλεί την ανάπτυξη κακοηθών B-λεμφοκυττάρων [1]. Ουσιαστικά η μελέτη έδειξε ότι ο ιός HIV επηρεάζει άμεσα τη λεμφογένεση, διευκολύνοντας την προσκόλληση των λεμφοκυττάρων σε επιμολυσμένα με HIV μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Η προσκόλληση αυτών των κυττάρων μπορεί να προκαλείται από ενισχυμένη εκδήλωση του CD40 και επιλεκτική διέγερση του μοριακού αγγειακού κυττάρου 1. Η προσκόλληση B-λεμφοκυττάρων σε επιμολυσμένα με HIV μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, φέρνει σε εγγύτητα τα κύτταρα λεμφώματος και δεσμευμένους σε μεμβράνη ή τοπικά εκκρινόμενους αυξητικούς παράγοντες, προάγοντας κατά αυτό τον τρόπο την ανάπτυξη κακοηθών B-κυττάρων. Σε ασθενείς με AIDS, η λοίμωξη των ενδοθηλιακών κυττάρων σε περιοχές όπως ο μυελός των οστών, ο εγκέφαλος, το νεφρό ή το ήπαρ, μπορεί να εξηγούν – εν μέρει – την ασυνήθιστη εξέλιξη αυτών των όγκων εξωλεμφαδενικά.

Ένας άλλος ιός που μπορεί να προάγει λεμφογένεση είναι ο KSHV/HHV-8. Αυτός ο ιός είναι μέλος του έρπητα γάμμα (g. *Virinae*) και μοιράζεται αρκετά κοινά χαρακτηριστικά με τον EBV και τον herpesvirus saimiri, ενώ έχει την ικανότητα να αναπαράγεται μέσα από λεμφοβλαστοειδή κύτταρα. Παρόλο που συνήθως παρατηρείται σε ομοφυλόφιλους άνδρες με σάρκωμα Kaposi, οι αλληλουχίες KSHV / HHV-8 ανιχνεύονται επίσης στους λεμφαδένες των ασθενών με τη νόσο του Castleman, πιθανώς στα στρωματικά κύτταρα ασθενών με πολλαπλό μύελωμα αλλά και σε ασθενείς με λέμφωμα πρωτοπαθούς έκχυσης στη στοματική κοιλότητα υπό τη μορφή πλευριτικής συλλογής [16, 17].

Παράλληλα, η απώλεια των ειδικών κυττάρων μνήμης CD4 και CD8, έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση κακοηθών NHL σε ασθενείς με AIDS. Το απορρυθμισμένο ανοσοποιητικό σύστημα στους ασθενείς με AIDS επιτρέπει τη συσσώρευση γενετικών αλλαγών που οδηγούν σε κακοήθεις νεοπλασματικούς μετασχηματισμούς. Ο υπότυπος του λεμφώματος που τελικά εμφανίζεται στους ασθενείς με AIDS φαίνεται ότι εξαρτάται από το βαθμό ανοσοκαταστολής, την παρουσία (ή την απουσία) επιμόλυνσης και τις ιδιαίτερες γενετικές ανωμαλίες που αναπτύσσονται ανά περίπτωση.

2.4. Επιδημιολογία

Σε γενικές γραμμές, τα NHL προσβάλλουν συχνότερα τους άνδρες και η συχνότητα τους είναι ανάλογη με την ηλικία του ασθενή. Κάθε χρόνο γίνεται διάγνωση σχεδόν 290.000 νέων περιπτώσεων NHL παγκοσμίως, ιδιαίτερα σε χώρες του δυτικού κόσμου. Παρόλα αυτά, περιοχές της Ασίας και της υποσαχάρειας Αφρικής εμφανίζουν αυξητική τάση ως προς τη συγκεκριμένη νόσο. Αυτή η αυξητική τάση οφείλεται εν μέρει στο λέμφωμα Burkitt που πλήττει κυρίως παιδιά στην Αφρική.

Η εμφάνιση του NHL στο δυτικό κόσμο αυξάνεται σταθερά (με ρυθμό περίπου 4% ετησίως) εδώ και αρκετές δεκαετίες. Τα λεμφώματα είναι πιο διαδεδομένα στους άνδρες, στους οποίους έχει σημειωθεί μια θεαματική αύξηση της τάξης του 60% μεταξύ του 1976 και του 2010. Αυτός ο ρυθμός συμπίπτει με την υψηλή συχνότητα εμφάνισης NHL σε άτομα που έχουν μολυνθεί από HIV [15]. Ο λόγος για τον οποίον τα περιστατικά NHL αυξάνονται με την πάροδο των χρόνων παραμένει ασαφής. Ωστόσο αυτή η τάση μπορεί να σχετίζεται με διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία, τα βενζόλια, τα ζιζανιοκτόνα και οι ιοί, οι οποίοι ούτως ή άλλως προσβάλλουν ευκολότερα ασθενείς με ανοσοκαταστολή.

Οι άνδρες βρίσκονται υπό μεγαλύτερο κίνδυνο επιμόλυνσης με HIV-NHLs στο δυτικό κόσμο σε σχέση με τις γυναίκες. Ένας μεγάλος αριθμός ανδρών που αναπτύσσουν NHL που σχετίζεται με το AIDS είναι ομοφυλόφιλοι ή αμφιφυλόφιλοι. Σε αντίθεση με το σάρκωμα Kaposi που παρατηρείται συχνότερα στους ομοφυλόφιλους άνδρες, το NHL έχει πιο ευρεία διάδοση. Η επιδημιολογία του στο δυτικό κόσμο αφορά ακόμα και παιδιά που έχουν μολυνθεί με HIV προγεννητικά, αιμοφιλικούς ασθενείς καθώς και ασθενείς που έχουν δεχθεί μεταγγίσεις αίματος, αλλά και ενήλικες που έχουν μολυνθεί από τον ιό του HIV είτε μέσω ετεροφυλόφιλης σεξουαλικής επαφής είτε μέσω μολυσμένης βελόνας κατά την ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών.

Η κλινική και παθολογική επιδημιολογία του NHL σε ασθενείς με HIV δε διαφέρει ιδιαίτερα μεταξύ των ως άνω ομάδων, με εξαίρεση τα πρωτοπαθή στοματικά NHL, τα οποία εμφανίζονται συχνότερα σε ομοφυλόφιλους και αμφιφυλόφιλους άνδρες παρά σε άλλες ομάδες ασθενών με HIV. Όλες αυτές οι διαφορές, ωστόσο, πρέπει να προσεγγίζονται με προσοχή λόγω των περιορισμών που επιδέχονται οι στατιστικές έρευνες.

2.5. Συστημικά HIV-NHLs

Ένα μεγάλο ποσοστό των HIV-NHLs (περίπου 80%) είναι συστημικό και ανταπτύσσεται σε όργανα εκτός των λεμφαδένων όπως το γαστρεντερικό σύστημα, το ήπαρ και ο μυελός των οστών [16]. Η συντριπτική πλειονότητα των συστημικών NHL σε ασθενείς με HIV αφορά κυρίως δύο τύπους νεοπλασίας: το λέμφωμα Burkitt και το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα. Πιο ήπιες περιπτώσεις NHL Β- και Τ-λεμφοκυττάρων που προσβάλλουν ασθενείς με HIV, σπανίως προκαλούνται από το HIV, καθώς η συχνότητα εμφάνισης τους και η μορφολογία τους δεν αυξάνεται σημαντικά μετά την προσβολή από το ρετροϊό.

2.5. 1. Λέμφωμα Burkitt (BL)

Το λέμφωμα Burkitt και το ατυπικό λέμφωμα τύπου Burkitt αποτελούν τη μεγαλύτερη ομάδα των NHLs που σχετίζονται με το HIV (ως και 35% σε κάποιες μελέτες) [3, 18]. Σε άλλες μελέτες, οι οποίες πιθανώς σχετίζονται με διαφορές στην παθολογική ταξινόμηση της νεοπλασίας, το λέμφωμα Burkitt εμφανίζεται ως ο δεύτερος πιο συχνός υποτύπος NHL σε ασθενείς με HIV, έπειτα από το DLBCL [3]. Τα BL είχαν αρχικά ταξινομηθεί από τον Rappaport ως διάχυτα αδιαφοροποίητα NHLs [19], ενώ σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση για Κλινική Χρήση (Working Formulation Classification for Clinical Usage) επρόκειτο για μικρά, αδιάσπαστα, μη-Burkitt κυτταρικά λεμφώματα [20].

Το BL είναι μια επιθετική νεοπλασία, που έλαβε το όνομά της από το ιατρό που την περιέγραψε για πρώτη φορά σε παιδιά και νέους ενήλικες της Αφρικής. Είναι αρκετά σπάνιο λέμφωμα αφού προσβάλλει το 1-2% όλων των περιπτώσεων. Εμφανίζεται σπάνια στους ενήλικες, αλλά είναι πιο συνηθισμένο στα παιδιά. Προσβάλλει επίσης σε μεγαλύτερο βαθμό τους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Διαφορετικές παραλλαγές BL παρατηρούνται σε διάφορα μέρη του κόσμου. Η αφρικανική (ή ενδημική) παραλλαγή, προσβάλλει συχνά τη γνάθο ή εμφανίζεται με τη μορφή όγκου στα οστά του προσώπου. Συχνά συνδέεται με μόλυνση με τον ιό Epstein-Barr. Αυτός ο τύπος BL είναι σπάνιος στο δυτικό κόσμο. Στον τύπο που παρατηρείται συχνότερα στην Ευρώπη και την Αμερική, το λέμφωμα αρχίζει να εξαπλώνεται συνήθως από το υπογάστριο, όπου σχηματίζει έναν μεγάλο όγκο. Μπορεί επίσης να εξαπλωθεί στις ωθήκες, τους όρχεις ή και άλλα όργανα και έχει τη δυνατότητα εξαπλώσεως στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό.

Σύμφωνα με τον αρχικό ορισμό του WHO [21] η ιστολογική εικόνα του BL χαρακτηρίζεται από διάχυτη ομοιογενή διείσδυση κυττάρων μεσαίου μεγέθους που σχηματίζουν ένα μοτίβο 'ουρανού με αστέρια' [starry sky motif] εξαιτίας των αντιδραστικών ιστοκυττάρων (εικόνα 3). Τα καρκινικά κύτταρα έχουν κυκλικούς και ομοιόμορφους πυρήνες, ενώ συχνά παρουσιάζουν δύο ως πέντε μικρά (αλλά διακριτά) πυρήνια. Το κυτταρόπλασμά τους είναι μικρό και βασεόφιλο με συνεκτικά κυτταρικά τοιχώματα. Η εικόνα 2 παρουσιάζει τα βασικά ιστολογικά χαρακτηριστικά του λεμφώματος Burkitt, τα καρκινικά κύτταρα του οποίου σχετίζονται με βοηθητικά T-κύτταρα CD10 και CD20. Παράλληλα, συχνή είναι και η εμφάνιση του ιού Epstein-Barr (EBV) σε ασθενείς με λέμφωμα Burkitt. Ένα υποσύνολο των λεμφωμάτων Burkitt μπορεί να παρουσιάσει πλασμακυτοειδή διαφοροποίηση, μια μορφολογική παραλλαγή που είναι μοναδική στους ασθενείς με HIV. Σε αυτή την παραλλαγή, τα κύτταρα δεν έχουν έκκεντρους πυρήνες ενώ το κυτταρόπλασμα περιέχει ανοσοσφαιρίνη.

Η συμμετοχή του περιφερικού αίματος είναι λιγότερο συχνή σε ασθενείς με HIV σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς HIV με BL, αν και δεν είναι απίθανο να συμβεί [18]. Όταν υπάρχουν νεοπλασματικά κύτταρα, συχνά μοιράζονται τα χαρακτηριστικά της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας L3 (ALL). Παρόλα αυτά, το BL ταξινομείται ως NHL και όχι ως ALL από τον WHO. Το BL σε ασθενείς με HIV χαρακτηρίζεται επίσης από πολλαπλές γενετικές αλλοιώσεις, αλλά η σημασία της καθεμίας από αυτές στην παθογένεση του λεμφώματος είναι άγνωστη. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι παρόλο που το λέμφωμα Burkitt είναι κοινό σε ασθενείς με HIV, κλινικά δε συνδέεται με άλλες μορφές ανοσοκαταστολής. Αυτό ενδεχομένως υποδεικνύει είτε ότι οι ογκογονικές ιδιότητες του HIV διαδραματίζουν μεγαλύτερο ρόλο στην παθογένεση σε αυτόν τον εξαιρετικά πολλαπλασιαστικό όγκο σε σύγκριση με τον EBV ή ότι υπάρχουν άλλοι μηχανισμοί, οι οποίοι δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

Σε αρκετές περιπτώσεις, η δυσλειτουργία των κυτταρικών πρωτεϊνών έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη και εξάπλωση του BL. Οι απενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου καταστολής RBL2 (Rb2/p130) είναι συχνές σε μορφές ενδημικού BL. Αντίθετα, σε περιπτώσεις λεμφώματος Burkitt σε ασθενείς με HIV, παρατηρείται μια μη φυσιολογική παρουσία του γονιδίου RBL2 [21]. Το εύρημα αυτό σε συνδυασμό με μελέτες που υποδεικνύουν ότι η λειτουργία του γονιδιακού τύπου Rb2/p130 κατά τον έλεγχο της μετάβασης G0/G1, μπορεί να σταματήσει να υφίσταται με φυσική αλληλεπίδραση με την

πρωτεΐνη Tat του HIV-1, υποδηλώνει τον ενεργό ρόλο των πρωτεϊνών του HIV που δρουν σε συνεργασία με το MYC, το οποίο επιτείνει την έκφραση διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται σε ποικίλες διεργασίες, οδηγώντας ενδεχομένως στην παθογένεση του λεμφώματος Burkitt [22].

2.5.2. Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL)

Το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), είναι ένας υποτύπος NHL που αντιπροσωπεύει σχεδόν μία στις τρεις κλινικές περιπτώσεις στο δυτικό κόσμο. Του έχει δοθεί αυτή η ονομασία, επειδή τα κύτταρα φαίνονται ιδιαίτερα μεγάλα στο μικροσκόπιο. Το DLBCL μπορεί να επηρεάσει άτομα οποιασδήποτε ηλικίας, αλλά εμφανίζεται κυρίως στους ηλικιωμένους (η μέση ηλικία εμφάνισης της νεοπλασίας είναι τα 60 έτη). Το λέμφωμα DLBCL αρχίζει ως ένας ταχέως αναπτυσσόμενος όγκος σε έναν εν ώ βάθει λεμφαδένα, όπως στο θώρακα ή την κοιλιακή χώρα, ή σε έναν επιφανειακό λεμφαδένα, όπως στον αυχένα ή τη μασχάλη. Άλλα σημεία εκκίνησης είναι το παχύ ή λεπτό έντερο, ο μυελός των οστών, αλλά ακόμα και ο νωτιαίος μυελός. Το DLBCL είναι ένα ταχέως αναπτυσσόμενο και επιθετικό λέμφωμα, αλλά συχνά ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία. Συνολικά, περίπου 3 στους 4 ασθενείς θα έχουν ελάχιστες πιθανότητες να νοσήσουν πάλι μετά την αρχική θεραπεία και πολλοί θεραπεύονται εντελώς. Ένας κοινός υποτύπος του DLBCL είναι το πρωτεύον Β-λέμφωμα. Αυτός ο τύπος λεμφώματος εμφανίζεται κυρίως σε νεαρές γυναίκες. Αρχίζει στο μέσο του μεσοθωρακίου και μπορεί να αναπτυχθεί αρκετά σε μάζα προκαλώντας δυσκολία στην αναπνοή, καθώς πιέζει την τραχεία που οδηγεί στους πνεύμονες. Μπορεί επίσης να εμποδίσει τη φλέβα της άνω κοίλης (*superior vena cava*) με αποτέλεσμα τη δημιουργία οιδήματος στα χέρια και στο πρόσωπο.

Οι υποτύποι του λεμφώματος DLBCL που σχετίζονται με τον ιό του HIV αποτελούν μια ετερογενή ομάδα, τόσο από κλινικής όσο και από παθολογικής άποψης. Αυτά τα λεμφώματα παρουσιάζουν μορφολογικό φάσμα παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν λοίμωξη HIV, με χαρακτηριστικά όπως διάχυτη διήθηση κυττάρων με μεγάλους πυρήνες, φυσαλιδωτή χρωματίνη και εμφανή πυρήνια (**εικόνα 4**). Ο κυτταρικός τους πληθυσμός αποτελείται από ένα μεταβλητό μείγμα από κεντροβλαστικά κύτταρα με ακανόνιστους πυρήνες και πυρήνια στενά συνδεδεμένα με την κυτταρική μεμβράνη. Τέλος, τα ανοσοβλαστικά τους κύτταρα έχουν ωοειδείς πυρήνες και μεγάλο

μεγέθους, έκκεντρα πυρήνια. Ανοσοβλαστικά κύτταρα δύναται να συνυπάρχουν και με κύτταρα που διαθέτουν άφθονο βασεόφιλο κυτόπλασμα και άτακτα τοποθετημένους πυρήνες. Τα NHL που διαθέτουν ανοσοβλάστες (πλασμαβλάστες) σε ποσοστό πάνω από 90% είναι γνωστά και ως ανοσοβλαστικά DLBCL, ενώ τα λεμφώματα με μεγάλη συγκέντρωση κεντροβλαστών ονομάζονται κεντροβλαστικά DLBCL.

Και οι δύο αυτοί μορφολογικοί υποτύποι συσχετίζονται κλινικά και μοριακά ως ένα βαθμό. Οι υποτύποι εμφανίζονται με (κατά προσέγγιση) ισοδύναμη συχνότητα σε ασθενείς με HIV, με τη σχετική συχνότητα εμφάνισης του κεντροβλαστικού DLBCL να αυξάνεται, και του ανοσοβλαστικού DLBCL να μειώνεται τα τελευταία χρόνια εξαιτίας της προόδου της αντιρετροϊκής θεραπείας σε ασθενείς με HIV, και συγκεκριμένα εξαιτίας της συστηματικής χρήσης HAART. Το κεντροβλαστικό DLBCL εμφανίζεται σε περιπτώσεις HIV με ήπια ανοσοκαταστολή, παρουσιάζει χαμηλή συχνότητα EBV (30-40%) χωρίς εκδήλωση LMP-1, ενώ παράλληλα παρουσιάζει φαινότυπο B-κυττάρων βλαστικού κέντρου (εκδήλωση CD10 και BCL6 και έλλειψη εκδήλωσης CD138 και MUM1) και αναδιατάξεις του γονιδίου BCL6. Αντίθετα, το ανοσοβλαστικό DLBCL εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς HIV με σοβαρή ανοσοκαταστολή, έχει υψηλή συχνότητα EBV (80-90%) με συχνή εκδήλωση LMP-1 και EBNA-2 και παρουσιάζει B-κυτταρικό φαινότυπο (χωρίς εκδήλωση CD10 και BCL6, αλλά με εκδήλωση CD138 και MUM1). Ενδιαφέρον έχει, το γεγονός ότι τα πρωτογενή λεμφώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, αντιπροσωπεύουν συνήθως την ανοσοβλαστική παραλλαγή του DLBCL.

2.6. Πρωτοπαθή λεμφώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος

Το πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (PCNSL) αρχίζει είτε από τον εγκέφαλο ή το νωτιαίο μυελό, αλλά το λέμφωμα μπορεί εξίσου να εντοπιστεί σε ιστούς γύρω από το νωτιαίο μυελό ή τον οφθαλμό. Αργότερα, εξαπλώνεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Το πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι μια σπάνια μορφή νεοπλασίας, αλλά εμφανίζεται συχνότερα στους ηλικιωμένους και σε άτομα με προβλήματα στο ανοσοποιητικό τους σύστημα, όπως ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση ή ασθενείς με HIV.

Πριν από την καθιέρωση της αντιρετροϊκής θεραπείας HAART, περίπου το 20% των NHLs που σχετίζονταν με το AIDS ήταν PCNSL, και ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των

λεμφωμάτων σε ασθενείς με HIV ήταν σχεδόν 1.000 φορές περισσότερο, σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ασθενείς που εμφάνιζαν αυτή τη νεοπλασία ήταν ανοσοκατασταλμένοι νεαροί άνδρες με HIV σε προηγμένο στάδιο. Μετά τη χορήγηση της αντιρετροϊκής θεραπείας παρατηρήθηκε μια σταδιακή μείωση των PCNSL λεμφωμάτων.

Τα πρωτοπαθή λεμφώματα που συσχετίζονται με το AIDS χαρακτηρίζονται από ενδοκρανιακούς όγκους που περιορίζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Εμφανίζονται κατά βάση στο εγκεφαλικό ημισφαίριο, αλλά ενδέχεται να εμφανιστούν και στην παρεγκεφαλίδα, τον πυρήνα και το στέλεχος του εγκεφάλου. Τα κύτταρα του PCNSL είναι μεγάλα (μπορεί να ξεπερνούν και τα 3 εκατοστά σε διάμετρο) και συχνά πολυεστιακά. Χαρακτηρίζονται από αδιόρατες κυτταρικές μεμβράνες και μια κοκκώδη επιφάνεια. Σε μικροσκοπική παρατήρηση, παρατηρούνται μεγάλες περιοχές που έχουν υποστεί νέκρωση (**εικόνα 5**). Σε αντίθεση με τα συστηματικά λεμφώματα που είναι περισσότερο ετερογενή, το PCNSL εμπεριέχει μια πιο ομοιόμορφη ομάδα λεμφωμάτων με παρόμοια παθολογικά χαρακτηριστικά. Μεταξύ άλλων, τα λεμφώματα αυτής της κατηγορίας παρουσιάζουν ιστοκαλλιέργειες μεγάλων κυττάρων και ανοσοβλαστών, προέρχονται από Β-λεμφοκύτταρα και εκδηλώνουν EBV.

2.7. Λεμφώματα οριακής ζώνης

Τα λεμφώματα οριακής ζώνης αντιπροσωπεύουν περίπου το 5-10% των λεμφωμάτων εν γένει. Τείνουν να αναπτύσσονται αργά και τα κύτταρα σε αυτά τα λεμφώματα φαίνονται ιδιαίτερα μικρά κάτω από το μικροσκόπιο. Τα λεμφώματα οριακής ζώνης διαρούνται σε τρεις υποκατηγορίες: το λέμφωμα του λεμφικού ιστού του βλεννογόνου (γνωστό και ως λέμφωμα MALT), το λεμφαδενικό λέμφωμα από Β-λεμφοκύτταρα της οριακής ζώνης και το σπληνικό λέμφωμα της οριακής ζώνης. Τα δύο τελευταία είναι σπάνια.

Το **λέμφωμα MALT** είναι ο συνηθέστερος τύπος λεμφώματος οριακής ζώνης. Αρχίζει να αναπτύσσεται εκτός των κύριων λεμφαδένων (εξωλεμφαδενικά). Τα περισσότερα λεμφώματα MALT εξαπλώνονται στο στομάχι και εκδηλώνονται με λοίμωξη που προκαλείται από το βακτήριο *Helicobacter pylori*. Το λέμφωμα MALT μπορεί επίσης να αρχίσει να αναπτύσσεται στον πνεύμονα, το δέρμα, τον θυρεοειδή, τους σιελογόνους αδένες ή τους

ιστούς που περιβάλλουν τον οφθαλμό. Στις περισσότερες κλινικές περιπτώσεις, το λέμφωμα MALT παραμένει σταθερό στην περιοχή από όπου ξεκίνησε και δεν εξαπλώνεται.

Η μέση ηλικία των ασθενών με λέμφωμα MALT κατά τη στιγμή της διάγνωσης είναι περίπου 60 έτη. Είναι βραδέως εξελισσόμενο και στις περισσότερες περιπτώσεις θεραπεύεται αν διαγνωστεί εγκαίρως. Η χρήση αντιβιοτικών για την εκρίζωση του *Helicobacter pylori* είναι αρκετή καθώς συχνά θεραπεύει και το λέμφωμα.

Το **λεμφαδενικό λέμφωμα από Β-λεμφοκύτταρα της οριακής ζώνης** είναι σπάνια νεοπλασία, η οποία απαντάται κυρίως σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Αναπτύσσεται στους λεμφαδένες όπου και παραμένει, αν και κάποιες φορές προσβάλλει και το μυελό των οστών. Πρόκειται επίσης για βραδέως εξελισσόμενο λέμφωμα (αν και δεν είναι τόσο βραδείας εξέλιξης όσο το λέμφωμα MALT), που όμως έχει μεγάλες πιθανότητες επιτυχούς θεραπείας σε περίπτωση που διαγνωστεί εγκαίρως.

Τέλος, το **σπληνικό λέμφωμα** της οριακής ζώνης είναι ένα σχετικά σπάνιο λέμφωμα που εντοπίζεται μόνο στο σπλήνα και το μυελό των οστών. Προσβάλλει κυρίως τους ηλικιωμένους άνδρες και συχνά προκαλεί εύκολη κόπωση και δυσφορία λόγω των συμπτωμάτων που προκαλεί ο διογκωμένος σπλήνας. Επειδή η νόσος αναπτύσσεται πολύ αργά, μπορεί να μην χρειαστεί να αντιμετωπιστεί εάν τα συμπτώματα δεν είναι ενοχλητικά. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αυτός ο τύπος λεμφώματος συνδέεται άμεσα με τη μόλυνση με τον ιό της ηπατίτιδας C.

2.8. Λέμφωμα KSHV/HHV-8

Το λέμφωμα αυτό έχει ανακαλυφθεί σχετικά πρόσφατα και έχει παρόμοια επιδημιολογία με το σάρκωμα Karosi. Αφορά το 1 με 3% των περιπτώσεων AIDS που σχετίζονται με NHL και εμφανίζεται σε ομοφυλόφιλους ή αμφιφυλόφιλους άνδρες (και όχι γυναίκες) και αφορά μόνο ασθενείς με HIV. Τα λεμφώματα που σχετίζονται με τον ιό KSHV/HHV-8 εμφανίζονται κατά κύριο λόγο (αλλά όχι αποκλειστικά) σε άτομα που έχουν διαγνωστεί θετικά με HIV και χαρακτηρίζονται από κακοήθεις εξιδρώσεις στις πλευρικές, περικαρδιακές και κοιλιακές κοιλότητες χωρίς συμπαγείς μάζες όγκου. Τα κακοήθη κύτταρα διαθέτουν άφθονο οξυφιλικό (ή αμφοφυλικό) κυτταρόπλασμα, καθώς και μεγάλους, ωώδεις και κανονικούς ή ακανόνιστους πυρήνες που περιέχουν ένα ή περισσότερα πυρήνια. Αυτά τα κύτταρα παρουσιάζουν επίσης έναν απροσδιόριστο ανοσοφαινότυπο που χαρακτηρίζεται

από έλλειψη επιφάνειας ανοσοσφαιρίνης και Β-κυττάρων, αλλά εκφράζεται από κοινά αντιγόνα λευκοκυττάρων και διάφορα αντιγόνα που σχετίζονται με την ενεργοποίηση των όψιμων σταδίων κυτταρικής διαφοροποίησης των Β-κυττάρων.

2.9. Πρωτοπαθές λέμφωμα υπό μορφή πλευριτικής συλλογής

Το πλασμοβλαστικό λέμφωμα ή πρωτοπαθές λέμφωμα υπό μορφή πλευριτικής συλλογής είναι ένας ξεχωριστός τύπος διάχυτου μεγάλου λεμφώματος Β-κυττάρων που εμφανίζεται συχνότερα στη στοματική κοιλότητα ή τη γνάθο, των ατόμων που έχουν μολυνθεί από τον HIV. Αυτός ο σπάνιος υποτύπος λεμφώματος αντιστοιχεί στο 2,6% του NHL που σχετίζεται με HIV παγκοσμίως. Παρά την αρχική κατηγοριοποίηση του από τον WHO ως NHL λέμφωμα που πλήττει μόνο ασθενείς με HIV, νεότερες έρευνες έχουν αποδείξει ότι μπορεί να εμφανιστεί και σε ασθενείς που έχουν δεχτεί μεταμόσχευση οργάνων [2]. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν το λέμφωμα αυτού του τύπου στη στοματική κοιλότητα, αλλά το λέμφωμα μπορεί να εκτείνεται ώστε να περιλαμβάνει την κοιλιακή χώρα, την πρωκτική κοιλότητα, τους μαλακούς ιστούς και τον μυελό των οστών. Όλα τα περιστατικά αυτού του λεμφώματος που έχουν καταγραφεί είναι εξωλεμφαδενικά.

Οι όγκοι εντοπίζονται στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις έχουν εξαπλωθεί και στο παρακείμενο οστό, όπως αποδεικνύουν αναλύσεις με ακτίνες Χ. Όλες οι μορφές του πλασμοβλαστικού λεμφώματος είναι κλινικά επιθετικές με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης (από 1 ως 16 μήνες), ανεξαρτήτως της χημειοθεραπείας. Αυτό το λέμφωμα πολλαπλασιάζεται με διάχυτο τρόπο και χαρακτηρίζεται από μια ιστολογία τύπου 'ουρανός με αστέρια' (starry sky pattern) σε μεγέθυνση χαμηλής ισχύος. Τα κύτταρα του είναι μεγάλα και έχουν άφθονο βασεόφιλο κυτταρόπλασμα και έκκεντρους πυρήνες, που είναι στρογγυλοί ή ωοειδείς και αποτελούνται από ένα μοναδικό προεξέχοντα πυρήνιο ή περισσότερα. Μιτωτικά στοιχεία και ενδείξεις μονοκύτταρης νέκρωσης είναι επίσης εμφανή. Παρόλο που υπάρχει μορφολογική και φαινοτυπική αλληλεπικάλυψη με το αναπλαστικό μύελωμα, η εξωμυελική δραστηριότητα και η συχνή μόλυνση από τον EBV είναι διακριτικά χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου λεμφώματος. Σε γενικά πλαίσια, η βλαστοειδής μορφολογία και ο ανοσοφαινότυπος αυτών των λεμφωμάτων υποδηλώνουν ότι τα καρκινικά κύτταρα διατηρούν τα βλαστοειδή χαρακτηριστικά των ανοσοβλαστών,

αλλά αποκτούν το προφίλ αντιγόνου των πλασματοκυττάρων, εξ ου και ο χαρακτηρισμός τους ως πλασμοβλαστικά.

2.10. Πολύμορφες νεοπλασίες Β-κυττάρων

Η λοίμωξη με HIV έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ανοσίας των Τ-κυττάρων και είναι παρόμοια με εκείνη που προκαλείται σε ασθενείς που έχουν δεχθεί μόσχευμα. Συνεπώς, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι έχουν αναφερθεί πολυμορφικοί λεμφοειδείς πολλαπλασιασμοί NHL που μοιάζουν με μετα-μεταμοσχευτικές λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (PTLD) σε ενήλικες και παιδιά που έχουν μολυνθεί από HIV. Ιστολογικά, αυτές οι πολύμορφες νεοπλασίες έχουν μια μεταβλητή σύνθεση που περιλαμβάνει μικρά λεμφοκύτταρα, κύτταρα πλάσματος, ιστιοκύτταρα και ανοσοβλάστες με πλασμακυτταροειδή ή κυτταρολογικά χαρακτηριστικά τύπου Reed-Sternberg. Όπως και στο PTLD, αυτά τα διηθήματα συχνά συσχετίζονται με μόλυνση με EBV. Σε αντίθεση με τα HIV-NHLs που ήδη αναφέρθηκαν, αυτές οι πολυμορφικές νεοπλασίες εμφανίζουν συχνά πιο περιορισμένη κατανομή της νόσου, έλλειψη ογκογονιδίων και καταστολέων όγκων, ενώ ενδέχεται να είναι πολυκλωνικά ή να παρουσιάζουν έναν μικρότερο κλώνο κυττάρων Β σε πολυκλωνικό υπόβαθρο. Τα πολυμορφικά λεμφώματα Β-λεμφοκυττάρων σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HIV δύναται να αντιμετωπιστούν με αντιρετροϊκή θεραπεία.

Σε γενικά πλαίσια παρατηρούμε ότι:

- Η λοίμωξη από τον ιό HIV συνδέεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για κακοήθες λέμφωμα.
- Η πλειονότητα των σχετιζόμενων με το HIV λεμφωμάτων είναι επιθετικά νεοπλάσματα Β-λεμφοκυττάρων που εμφανίζονται και σε ασθενείς που δεν είναι φορείς του AIDS αλλά πάσχουν εξίσου από ανοσοκαταστολή.
- Η ευκαιριακή λοίμωξη με ιούς του έρπητα συμβάλλει στην παθογένεση υποτύπων λεμφώματος που είναι μοναδικοί σε ασθενείς με HIV (λέμφωμα KSHV/HHV-8 ή PEL).
- Τις τελευταίες δεκαετίες και σε αντίθεση με την κλινική εικόνα που επικρατούσε από τη δεκαετία του 1970 και μετά, ο κίνδυνος εμφάνισης NHL λεμφωμάτων σε ασθενείς

με HIV μειώθηκε και η κλινική έκβαση τους βελτιώθηκε λόγω της δραστικής και αποτελεσματικής αντιρετροϊκής θεραπείας HAART.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

HL & NHL: Ομοιότητες και διαφορές

3. 1. Εισαγωγή

Με κοινή προέλευση, παρόμοια συμπτώματα και κοινό όνομα, το HL και το NHL συχνά συγχέονται. Και οι δύο τύποι νεοπλασματος προέρχονται από το λεμφικό σύστημα και παρουσιάζουν συμπτώματα υπερβολικής κόπωσης, απώλειας βάρους και απώλεια όρεξης, πυρετού και εφίδρωσης μεταξύ άλλων. Και οι δύο τύποι λεμφώματος οφείλουν το όνομά τους στον Δρ Thomas Hodgkin, έναν πρωτοποριακό ερευνητή που μελέτησε παράλληλα τα συμπτώματα και των δύο νοσημάτων.

Η κύρια διαγνωστική διαφορά μεταξύ λεμφωμάτων και των λεμφωμάτων NHL προσδιορίζεται κυρίως κατά τη διάρκεια μιας βιοψίας ενός προσβεβλημένου λεμφαδένα. Εάν ένας παθολόγος ανακαλύψει την παρουσία κυττάρων Reed-Sternberg στη βιοψία, τότε ο ασθενής πάσχει από HL. Τα κύτταρα Reed-Sternberg είναι στην ουσία μεταλλαγμένα Β-λεμφοκύτταρα, τα οποία είναι αρκετά μεγαλύτερα σε σχέση με τα κυτταρικά πρότυπα (έως και πέντε φορές μεγαλύτερα από τα φυσιολογικά λεμφοκύτταρα). Μια κοινή ποικιλία αυτών των κυττάρων έχει τουλάχιστον δύο πυρήνες που τους δίνουν τη χαρακτηριστική εμφάνιση των 'οφθαλμών μιας κουκουβάγιας'. Μια άλλη ποικιλία ονομάζεται 'κύτταρο-porcorn' λόγω της μορφής του λοβού τους. Τα διαφορετικά σχήματα των κυττάρων Reed-Sternberg μπορεί να βοηθήσουν τους ιατρούς να προσδιορίσουν τον συγκεκριμένο τύπο HL [23].

Μερικές διακριτές διαφορές μεταξύ του HL και του NHL, περιλαμβάνουν τον τρόπο με τον οποίο εξαπλώνεται η νόσος, τις τοποθεσίες όπου οι όγκοι απαντώνται συχνότερα στο σώμα και τις διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας που βιώνουν οι ασθενείς. Παράλληλα, τα πρωτόκολλα θεραπείας είναι πολύ διαφορετικά. Το HL δεν είναι τόσο κοινό όσο το NHL και η ηλικία εκδήλωσης του HL συμβαίνει υπό μια διτροπική κατανομή με τη μέση ηλικία έναρξης τα 28 χρόνια και μια λιγότερο ουσιαστική κορυφή μετά την ηλικία των 55. Σε γενικά πλαίσια, τα περιστατικά NHL σε άτομα κάτω των 50 ετών είναι συγκριτικά λιγότερα (National Cancer Institute 2007). Τόσο στο HL όσο και στο NHL, η πιο συνηθισμένη θέση των όγκων

είναι στους λεμφαδένες και εμφανίζεται πάνω από την κλείδα (National Cancer Institute 2010).

Συγκεκριμένα σε ασθενείς με HL, οι κακοήθεις όγκοι εντοπίζονται εξίσου στην περιοχή του θώρακα, ενώ στους ασθενείς του NHL όγκοι στην κοιλιακή χώρα είναι εξίσου συχνοί. Παρομοίως, σε ασθενείς με HL μόλις το 4% των περιπτώσεων παρουσιάζει νεοπλασίες εκτός των λεμφαδένων, κάτι που έρχεται σε αντίθεση με το NHL, όπου σχεδόν το ένα τέταρτο όλων των ασθενών παρουσιάζουν λέμφωμα έξω από τους λεμφαδένες. Όσον αφορά τη συμπτωματολογία, είναι παρόμοια τόσο στους ασθενείς με HL όσο στους ασθενείς με NHL. Ωστόσο, περίπου το 40% των ατόμων με HL θα εμφανίσουν συμπτώματα που αφορούν ολόκληρο το σώμα ή συστηματικά συμπτώματα, όπως απώλεια βάρους, νυχτερινή εφίδρωση ή/και πυρετό. Τα συστηματικά συμπτώματα δεν είναι τόσο συνηθισμένα στο NHL.

Μια σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο λεμφωμάτων αφορά στην εξέλιξη της νόσου. Στο HL, η εξέλιξη είναι κανονική και η νεοπλασία εξαπλώνεται με καθοδικό πρότυπο από την αρχική θέση προς κάθε λεμφαδένα και. Επιπρόσθετα, όταν το HL εξαπλώνεται κάτω από το διάφραγμα, τότε προσβάλλει και το σπλήνα. Αντιστρόφως, στο NHL, σχεδόν το 40% των διαγνωσμένων περιπτώσεων βρίσκονται στο στάδιο IV. Τα NHLs έχουν περισσότερες πιθανότητες εξάπλωσης και η εξέλιξή τους δεν είναι τόσο προβλέψιμη. Συνοπτικά μερικές στατιστικές διαφορές που διακρίνουν τις δύο ασθένειες είναι οι ακόλουθες (National Cancer Institute 2016) [24, 25]:

Hodgkin Lymphoma	Non-Hodgkin Lymphoma
Το 30% των ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με HL είναι ηλικίας 20-34 ετών. Η μέση ηλικία των ασθενών που παρουσιάζουν τη νόσο είναι 39 χρόνια.	Το 75% των ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με NHL είναι ηλικίας 55 ετών και άνω. Η μέση ηλικία των ασθενών που παρουσιάζουν τη νόσο είναι 66 χρόνια.
Το λέμφωμα Hodgkin είναι σπάνιο, και αντιπροσωπεύει περίπου το 0,5% όλων των νέων νεοπλασιών που έχουν διαγνωστεί την τελευταία δεκαετία.	Το NHL είναι ο έβδομος πιο συχνός τύπος καρκίνου ανά τον κόσμο.

Περισσότερο από το 86% των ασθενών με HL έχουν προσδόκιμο ζωής τουλάχιστον πέντε χρόνια ή περισσότερο.	Περίπου το 70% των ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με NHL έχουν προσδόκιμο ζωής πέντε χρόνια ή περισσότερο.
Ως και σήμερα, έχουν χαρακτηριστεί έξι υποτύποι HL. Οι πιο συνηθισμένες μορφές είναι το κλασικό HL οζώδους σκλήρυνσης και το κλασικό HL ανάμεικτης κυτταρικότητας. Τα δύο αυτά λεμφώματα αντιπροσωπεύουν περίπου το 90% όλων των περιπτώσεων παγκοσμίως.	Το NHL περιλαμβάνει τουλάχιστον 61 τύπους και υποτύπους. Τα λεμφώματα των Β-κυττάρων αντιστοιχούν στο 85% όλων των περιπτώσεων, ενώ το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα είναι η συχνότερη μορφή λεμφώματος NHL.

3.2. HL & NHL σε ασθενείς με HIV: μερικές παρατηρήσεις

Σε μια εποχή όπου η αντιρετροϊκή θεραπεία είναι εξαιρετικά ενεργή (HAART & cART), έρευνες δείχνουν ότι οι ασθενείς με HIV διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για HL από ότι τα πρώτα χρόνια της εξάπλωσης της επιδημίας. Σε αυτά τα άτομα με βελτιωμένη ανοσία, τα αυξημένα CD4 + T κύτταρα παρέχουν αντι-αποπτωτικές οδούς και μηχανισμούς για ανοσολογική διαφυγή από κύτταρα όγκου, όπως συμβαίνει και στο κλασικό HL μεταξύ ατόμων χωρίς AIDS. Αρκετές μελέτες έχουν βρει σημαντικές διαφορές στην κατανομή των διαφόρων υποτύπων HL σε ασθενείς με HIV σε σύγκριση με άτομα με HL που δεν έχουν επιμολυνθεί από το ρετροϊό. Όπως και το HIV-NHL, το HIV-HL παρουσιάζει ειδικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με το κυτταρικό υπόβαθρο και την αφθονία του νεοπλασματικού κυτταρικού πληθυσμού. Πιο συγκεκριμένα, το γεγονός ότι η πρωτεΐνη λανθάνουσας μεμβράνης 1 εκφράζεται σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις HIV-HL υποδηλώνει ότι ο ιός Epstein-Barr παίζει έναν αιτιολογικό ρόλο στην παθογένεση του HIV-HL, παρόλα αυτή η σχέση δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως [26].

Παρότι οι ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο HIV (με CD4 κάτω από 100 / mL, υψηλό ιικό φορτίο και προηγούμενη ή υπάρχουσα διάγνωση της διάγνωσης του AIDS) διατρέχουν

μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος HIV από εκείνους με λιγότερο προηγμένο HIV, στην εποχή της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (cART), οι ασθενείς με CD4 μεγαλύτερο από 200 / mcL αποτελούν ένα αυξανόμενο ποσοστό περιπτώσεων HIV και λεμφώματος, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις BL και HL. Συνεπώς, θα πρέπει να υπάρχει ένας υψηλός δείκτης πρόγνωσης για την εμφάνιση λεμφώματος σε όλους τους ασθενείς με HIV με ανεξήγητα συστηματικά συμπτώματα, εμφάνισης λεμφαδενοπάθειας αλλά και τοπικές εκδηλώσεις συγκεκριμένων οργάνων.

Επίσης, το NHL και σε μικρότερη έκταση το HL ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για τη θνησιμότητα των ασθενών με HIV (Bonnet et al. 2009). Παρόλο που η συχνότητα εμφάνισης του NHL μειώθηκε αισθητά με την εισαγωγή του cART, η μείωση δεν ήταν τόσο εντυπωσιακή όσο με το σάρκωμα Kaposi ή άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις του ανοσοποιητικού συστήματος [25].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Συμπτώματα NHL σε ασθενείς με HIV

4.1. Εισαγωγή

Τα συμπτώματα και οι κλινικές εκδηλώσεις που εμφανίζουν τα NHL λεμφώματα που σχετίζονται με τον HIV εξαρτώνται από το σημείο εμπλοκής και το στάδιο της νόσου, το οποίο μπορεί να είναι πολύ μεταβλητό. Σε αρκετές περιπτώσεις, το NHL συγχέεται με κοινά συμπτώματα του AIDS όπως πυρετός, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια σωματικού βάρους, εύκολη κόπωση, διόγκωση των λεμφαδένων, δερματικά εξανθήματα και άλγη στο θώρακα, την κοιλιακή χώρα ή τα οστά. Ασθενείς με συστηματικό NHL μπορεί να αισθάνονται διόγκωση στο σώμα ή να παρουσιάζουν οίδημα, πρόωρο κορεσμό ή κοιλιακό άλγος αλλά και πληρότητα εξαιτίας της διεύρυνσης του σπλήνα. Όπως ήδη έχει αναφερθεί το λέμφωμα μπορεί να προσβάλλει και τους πνεύμονες, το μυελό των οστών, το γαστρεντερικό σωλήνα και το ήπαρ και η εμπλοκή μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να αφορά ειδικά το όργανο που προσβάλλει. Ως εκ τούτου, τα παθολογικά χαρακτηριστικά στα λεμφώματα που σχετίζονται με το AIDS είναι δυσδιάκριτα. Η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει συνθετικά B συμπτώματα όπως πυρετό, απώλεια σωματικού βάρους (σε ποσοστό μεγαλύτερο από 10%) και νυχτερινές εφιδρώσεις. Στα πρωτοπαθή λεμφώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (PCNSL), οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, θάμβος, μυϊκή αδυναμία, αισθητηριακά ελλείμματα, αλλαγές προσωπικότητας, κατάθλιψη, απάθεια, σύγχυση, εξασθένιση της μνήμης και κρανιακές νευροπάθειες. Επιπλέον συμπτώματα εξαρτώνται από την εντόπιση λεμφώματος. Για παράδειγμα, το λέμφωμα στο θώρακα μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια, άλγος ή βήχα. Οι όγκοι στον εγκέφαλο ή πλησίον του νωτιαίου μυελού μπορεί να προκαλέσουν επιληπτικές κρίσεις, δυσκολία στη βάδιση, σύγχυση ή μερική παράλυση.

4.2. Διάγνωση NHL σε ασθενείς με HIV

Η διάγνωση των λεμφωμάτων που σχετίζονται με το HIV αρχίζει με μια φυσική εξέταση για τον εντοπισμό τυχόν διογκωμένων λεμφαδένων. Στη συνέχεια ακολουθούν εξετάσεις αίματος. Για τη διάγνωση του HIV-NHL απαιτούνται εξειδικευμένες εξετάσεις τόσο για τον προσδιορισμό του τύπου του υπάρχοντος λεμφώματος όσο και για τον προσδιορισμό του βαθμού ανάπτυξης του. Αυτές οι εξετάσεις μπορούν επίσης να δείξουν εάν η πάθηση έχει εξαπλωθεί, πόσο καλά μπορεί να ανταποκριθεί στη θεραπεία και αν υπάρχουν πιθανότητες να υποτροπιάσει.

Μια βασική αιματολογική και κυτταρολογική εξέταση για HIV προσδιορίζει κατά πόσο ένας ασθενής έχει αναπτύξει αντισώματα κατά του ρετροϊού. Τα άτομα με NHL που σχετίζεται με το AIDS έχουν σχετικά υψηλά επίπεδα αυτών των αντισωμάτων. Οι εξετάσεις αίματος επίσης μετρούν το ιικό φορτίο, το οποίο αποκαλύπτει πόσα κύτταρα του ιού φέρει ένας ασθενής καθώς και τον αριθμό των κυττάρων CD4. Τα άτομα με HIV-NHL που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή φαρμακευτική αγωγή έχουν συχνά αυξημένο ιικό φορτίο και μειωμένο αριθμό CD4. Καθώς ο αριθμός των κυττάρων CD4 μειώνεται, το ανοσοποιητικό σύστημα καταρρέει προοδευτικά. Παράλληλα, μια βιοψία των λεμφαδένων μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση HIV-NHL και να προσδιορίσει τον τύπο σε κάθε περίπτωση ασθενή. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει την αφαίρεση ιστού από ένα διογκωμένο λεμφαδένα και την αξιολόγηση του με μικροσκόπιο. Το δείγμα ιστού μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την αναζήτηση γενετικών μεταλλάξεων που σχετίζονται με μερικά μη-Hodgkin λεμφώματα. Συνολικά, αυτές οι πληροφορίες μπορούν να βοηθήσουν τους θεράποντες ιατρούς να επιλέξουν την αποτελεσματικότερη θεραπεία.

Η βιοψία μπορεί να είναι είτε χειρουργική είτε διαδερμική (με βελόνα αναρρόφησης). Στην πρώτη περίπτωση συνήθως αφαιρείται ένας ολόκληρος λεμφαδένας με τοπική αναισθησία. Σε κάποιες περιπτώσεις, η χειρουργική βιοψία δεν είναι εφικτή, επειδή είναι δύσκολη η αφαίρεση ενός διογκωμένου λεμφαδένα χωρίς να βλάψει τα αιμοφόρα αγγεία ή άλλες δομές του λεμφικού συστήματος. Σε αυτή την περίπτωση, χρησιμοποιείται λεπτή βελόνα αναρρόφησης ή λεπτή βελόνα πυρήνα, έτσι ώστε να γίνει συλλογή ενός δείγματος του ιστού. Πιο συγκεκριμένα, σε μια διαδικασία λεπτής αναρρόφησης με βελόνα, χρησιμοποιείται μια μικρή, λεπτή βελόνα έτσι ώστε να συλλεχθούν υγρό και κύτταρα από ένα διογκωμένο λεμφαδένα. Σε βιοψία πυρήνα, χρησιμοποιείται μεγαλύτερη βελόνα, έτσι

ώστε να αφαιρεθεί μεγαλύτερο τμήμα ιστού. Σε περίπτωση που ο λεμφαδένας βρίσκεται βαθιά μέσα στο σώμα ή σε δυσπρόσιτο σημείο, τότε χρησιμοποιείται μια τεχνική απεικόνισης που καθοδηγεί την βελόνα πριν την εισαγωγή στο λεμφαδένα. Ανάλογα με τη θέση του λεμφαδένα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σάρωση CT.

Εναλλακτικά, ένας ιατρός ενδέχεται να συστήσει αναρρόφηση μυελού των οστών και βιοψία για να καθοριστεί αν το λέμφωμα έχει εξαπλωθεί στο μυελό των οστών. Κατά τη διάρκεια της αναρρόφησης του μυελού των οστών, χρησιμοποιείται βελόνα για την αφαίρεση υγρού και ιστών από το μυελό των οστών στο πίσω μέρος της λεκάνης. Για τη βιοψία απαιτείται η αφαίρεση ενός μικρού τμήματος ιστού από την ίδια περιοχή (περίπου στο μέγεθος ενός σπύριου). Αυτή η διαδικασία δεν δημιουργεί κάποιο πρόβλημα καθώς, το νέο οστό αναπλάσσεται ταχέως, αντικαθιστώντας άμεσα το κομμάτι που αφαιρείται. Τα δείγματα των ιστών εξετάζονται μικροσκοπικά και έτσι εντοπίζονται τα κύτταρα του λεμφώματος. Και οι δύο αυτές διαδικασίες απαιτούν τοπική αναισθησία.

Παράλληλα, μπορεί να χρειαστεί οσφυϊκή παρακέντηση. Αυτή η δοκιμή μπορεί να αποκαλύψει εάν το λέμφωμα έχει εξαπλωθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το οποίο προστατεύει τη σπονδυλική στήλη και τον εγκέφαλο. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, εγχέεται τοπικό αναισθητικό στο δέρμα που βρίσκεται στο κάτω μέρος της πλάτης. Στη συνέχεια, εισάγεται μια κοίλη βελόνα στο σπονδυλικό σωλήνα και αφαιρείται μια μικρή ποσότητα εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Το υγρό εξετάζεται προσεκτικά κάτω από μικροσκόπιο με σκοπό την αναζήτηση κυττάρων λεμφώματος.

Οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί HIV-NHL χρειάζονται και πρόσθετες εξετάσεις για να καθοριστεί αν πάσχουν από αναιμία ή θρομβοπενία. Μια άλλη εξειδικευμένη εξέταση αίματος μετρά το επίπεδο ενός ενζύμου που ονομάζεται γαλακτική αφυδρογονάση, το οποίο συχνά αυξάνεται καθώς εξελίσσεται το λέμφωμα. Επιπλέον, γίνονται και εξετάσεις αίματος για την αναζήτηση λοίμωξης με τον ιό Epstein-Barr, ο οποίος προκαλεί μονοκυρήνωση και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος HL και NHL σε άτομα με HIV.

4.3. Πρόγνωση NHL σε ασθενείς με HIV και παράγοντες υψηλού κινδύνου

Σε γενικά πλαίσια, οι ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό του HIV διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος (NHL) σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Στη δεκαετία του 1980, ο κίνδυνος εμφάνισης NHL εντός τριών ετών μετά από διάγνωση AIDS

αυξήθηκε κατά 165 φορές σε σύγκριση με άτομα που δεν είχαν διαγνωστεί με AIDS [27]. Μετά την εισαγωγή της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (cART) το 1996, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των περιστατικών NHL που συνδέονταν με το HIV. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι η μείωση της συχνότητας εμφάνισης NHL στην εποχή του cART ήταν λιγότερο έντονη σε σχέση με τους δείκτες για το σύνδρομο Karosi και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις [28]. Κατά συνέπεια, το NHL έχει αναχθεί σε μια από τις συχνότερες νόσους που συνδέονται με το AIDS τα τελευταία χρόνια, ενώ παραμένει η συνηθέστερη νεοπλασία που σχετίζεται με τον ιό του HIV στις ΗΠΑ [29]. Το NHL παρουσιάζει αρκετές θεραπευτικές προκλήσεις για τους ασθενείς με HIV και εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική αιτία θανάτου ακόμα και στην εποχή του cART.

Σε γενικές γραμμές, ο κίνδυνος εμφάνισης NHL σε άτομα που έχουν μολυνθεί από HIV αυξάνεται σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με πιο προχωρημένη ανοσοανεπάρκεια και σε ασθενείς με υψηλό ιικό φορτίο HIV-1 [30]. Νεότερες μελέτες που αφορούν και την Ευρώπη, δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης του συνδεόμενου με τον ιό HIV NHL σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία cART ήταν χαμηλότερη από ότι σε ασθενείς που δεν έλαβαν cART, με μείωση του ποσοστού επίπτωσης άνω του 50% τόσο για το συστηματικό NHL όσο και για το PBL. Σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία CART, η προηγούμενη διάγνωση KS και μετάδοση του ιού μέσω της σεξουαλικής επαφής μεταξύ ανδρών συσχετίστηκε επίσης με το NHL. Η έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις RNA του HIV-1 στο πλάσμα και ο χαμηλός αριθμός κυττάρων CD4 ήταν παράγοντες κινδύνου σε ασθενείς που δεν έλαβαν cART. Αντίστροφα, η καταστολή της αντιγραφής του HIV-1 ήταν προστατευτικός παράγοντας σε ασθενείς που έλαβαν cART. Ως εκ τούτου, τόσο η ανοσοανεπάρκεια όσο και η αντιγραφή του HIV-1 παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του NHL [31]. Η έκθεση σε χαμηλό αριθμό κυττάρων CD4 είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση NHL, αλλά σε κατηγορίες παρόμοιων κυττάρων CD4, οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με cART είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης NHL σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία cART. Παράλληλα, η εμφάνιση KS είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία cART, πάντοτε σε συνάρτηση με άλλους παράγοντες κινδύνου σε ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών.

Συνοψίζοντας, οι αιτίες που μπορεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη NHL σε ασθενείς με HIV περιλαμβάνουν την ανοσοκαταστολή, τη χρόνια διέγερση των B-κυττάρων, καθώς και το μετασχηματισμό που προκαλείται από άλλους συν-μολυσματικούς ιούς, όπως ο ιός EBV

και ο HHV-8. Η συσχέτιση μεταξύ του HHV-8 και του KS και της σπάνιας νόσου Castleman, καθώς και του λεμφώματος πρωτοπαθούς έκχυσης είναι καλά εδραιωμένη, ενώ μια πιθανή συσχέτιση με άλλες λεμφο-υπερπλαστικές διαταραχές είναι ακόμα ένα ζήτημα που απασχολεί την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα [32]. Επίσης, οι ασθενείς με κακοήθη νόσο έχουν γενικά αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν δευτεροπαθή NHL και άλλες κακοήθειες, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με έκθεση σε χημειοθεραπεία καθώς και γενετικούς παράγοντες. Σε κάθε περίπτωση, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αποσαφήνιση του πιθανού ρόλου του HHV-8 και ειδικών υποτύπων του HIV-NHL.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Θεραπεία HIV-NHL: τελευταίες εξελίξεις και προκλήσεις

5.1. Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια και με τη συμβολή της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας cART (Combination Antiretroviral Therapy), ο συνολικός κίνδυνος εμφάνιση NHL μειώθηκε, αν και οι τυποποιημένοι λόγοι εμφάνισης SIR (Susceptible-Infected-Recovered) των λεμφωμάτων που καθορίζουν τους υποτύπους του NHL-HIV (λέμφωμα Burkitt, πρωτογενές λέμφωμα κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS) και διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL) καθώς και του HL, παραμένουν υψηλοί και το λέμφωμα εξακολουθεί να είναι η κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από HIV στην εποχή του cART.

Λίγο μετά την εισαγωγή της αντιρετροϊκής θεραπείας HAART (Highly Active Antiretroviral Treatment) ο αριθμός των CD4 αυξήθηκε σταδιακά και τα επίπεδα του RNA του HIV κατά τον χρόνο της διάγνωσης του λεμφώματος μειώθηκαν. Στις απαρχές της επιδημίας του HIV, τα επιθετικά θεραπευτικά σχήματα δεν ήταν ιδιαίτερα ανεκτά. Με το cART, ωστόσο, οι περισσότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, συμπεριλαμβανομένων των πολύ επιθετικών προσεγγίσεων, είχαν επιτυχία σε HIV-θετικούς ασθενείς. Κάποια πρόσφατα δεδομένα προέρχονται από μια συνοπτική αλλά αναλυτική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο [33]. Σε μια ανασκόπηση 615 ασθενών που διαγνώστηκαν εδώ και τρεις δεκαετίες, οι ερευνητές ανέφεραν παρόμοια εξέλιξη της κλινικής δημογραφίας. Με τον καιρό, ο αριθμός των κυττάρων CD4 στη διάγνωση του λεμφώματος έχει αυξηθεί και οι ιστολογικοί υποτύποι έχουν μετατοπιστεί. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας εμφάνισης του πρωτοπαθούς λεμφώματος του κεντρικού νευρικού συστήματος και του DLBCL. Το πρωτογενές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος αντιπροσώπευε μόνο το 1% των διαγνώσεων λεμφώματος σε HIV-θετικούς ασθενείς κατά την περίοδο 2006 έως 2015. Παράλληλα, η επιβίωση σε HIV-θετικούς ασθενείς με λέμφωμα βελτιώθηκε σημαντικά σε κάθε δεκαετία. Μια ανασκόπηση των ασθενών με λέμφωμα στην εθνική βάση δεδομένων

για τον καρκίνο (ένα νοσοκομειακό αρχείο μητρώου καρκίνου στις ΗΠΑ), έδειξε ότι η λοίμωξη από τον ιό HIV εξακολουθεί να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο σε ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με λέμφωμα [34].

5.2. Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα

Τα τελευταία χρόνια, έχουν καταγραφεί πολλές μελέτες και αναδρομικές αναλύσεις των αποτελεσμάτων της θεραπείας του λεμφώματος DLBCL. Χαρακτηριστικές είναι δύο παρόμοιες πολυκεντρικές αναδρομικές αναλύσεις ασθενών με DLBCL (με και χωρίς HIV) που έλαβαν θεραπεία με ριτουξιμάμπη (rituximab),¹ συν κυκλοφωσφαμίδη (cyclophosphamide),² δοξορουβικίνη (doxorubicin),³ βινκριστίνη (vincristine)⁴ και πρεδνιζόνη (R-CHOP) [prednisone]⁵. Στην πρώτη έκθεση από την Αγγλία, η οποία αναφέρεται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μεταξύ του 2003 και του 2011, η λοίμωξη από τον ιό HIV συσχετίστηκε με συνολικό ποσοστό επιβίωσης 5 ετών 78% (έναντι 64% σε ασθενείς χωρίς λοίμωξη HIV) [35]. Στη δεύτερη έκθεση από την Ισπανία με δείγμα ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μεταξύ 2001 και 2011, η λοίμωξη από τον HIV συσχετίστηκε με ποσοστό επιβίωσης 5 ετών 56% (σε σύγκριση με το 74% σε ασθενείς χωρίς λοίμωξη HIV) [36].

Στη μελέτη από την Ισπανία, οι ασθενείς με λοίμωξη HIV εμφάνισαν χειρότερη εξέλιξη, συχνότερα συμπτώματα τύπου B και υψηλότερα στάδια Ann Arbor (σύστημα σταδιοποίησης του λεμφώματος) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς λοίμωξη HIV.⁶ Παρόλα αυτά, όταν τα ποσοστά πλήρους απόκρισης συγκρίθηκαν μεταξύ ασθενών με υψηλά φορτία όγκων, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Και στις δύο μελέτες, τα ποσοστά επιβίωσης με εξάλειψη της νόσου ή θανάτου ως αποτέλεσμα του DLBCL ή οξείας τοξικότητας της θεραπείας, ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με HIV. Σε μια άλλη πολυκεντρική μελέτη, που έλαβε χώρα στις Ηνωμένες Πολιτείες, χρησιμοποιήθηκαν ουσίες όπως ετοποσίδη, πρεδνιζόνη, βινκριστίνη και δοξορουβικίνη (EPOCH) με ριτουξιμάμπη (R-EPOCH) και η

¹ Ένα χημειοθεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα μυός/ανθρώπου.

² Πολυλειτουργικός νεοπλασματικός παράγοντας, παράγωγο του αζωθυπερίτη.

³ Κυτταροτοξικό αντιβιοτικό της ομάδας της ανθρακυκλίνης.

⁴ Αλκαλοειδές αντινεοπλασματικό φάρμακο με φυτική προέλευση.

⁵ Συνθετικό γλυκοκορτικοειδές με αντιφλεγμονώδεις, αντιαλλεργικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες.

⁶ Πρόκειται για την ταξινόμηση Ann Arbor, η οποία περιλαμβάνει τέσσερα στάδια (I-IV) και περιγράφει την εξάπλωση της νεοπλασίας NHL στο σώμα. Το πρώτο στάδιο (I) περιλαμβάνει μόνο μια περιοχή και τον λεμφαδένα που την περιβάλλει, ενώ το στάδιο IV είναι το πλέον προχωρημένο στάδιο της νόσου.

πλήρης ύφεση επιτεύχθηκε στο 73% των ασθενών [37]. Παρόλα αυτά, τα πενταετή δεδομένα επιβίωσης δεν είναι διαθέσιμα. Σε κάθε περίπτωση, η θεραπεία τόσο με R-CHOP όσο και με R-EPOCH είναι συνήθως αποτελεσματική στην επίτευξη της ύφεσης και τα στοιχεία δείχνουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς που επιτυγχάνουν ύφεση τείνουν να μην υποτροπιάζουν.

Παράλληλα, τα τελευταία χρόνια υπάρχει ενδιαφέρον για το κατά πόσο η θεραπεία με R-CHOP ή R-EPOCH είναι ιδανική για ασθενείς με λεμφώματα που σχετίζονται με το AIDS. Σε δύο αναδρομικές, συγκεντρωτικές αναλύσεις, οι Barta et al. [38, 39] κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το εγχυτικό EPOCH είναι πιο αποτελεσματικό από το CHOP, αλλά τα δεδομένα δεν επέτρεψαν τη σύγκριση των ρυθμιζόμενων με δόση θεραπειών R-EPOCH και R-CHOP. Οι ερευνητές επιχείρησαν να λάβουν υπόψη τους παράγοντες που ενδέχεται να έχουν αλλάξει με την πάροδο του χρόνου, αλλά αναγνώρισαν ότι τα βελτιωμένα αποτελέσματα που σχετίζονται με το R-EPOCH ενδέχεται να είναι δευτερεύοντα σε παράγοντες συγχύσεως. Εντέλει, κατέληξαν ότι η τυχαίοποιημένη δοκιμή θεραπείας για το DLBCL στο γενικό πληθυσμό μπορεί να παρέχει στοιχεία επιπέδου 1, τα οποία δεν είναι και τόσο αξιόπιστα. Κατά αυτό τον τρόπο, η βέλτιστη θεραπεία για DLBCL που σχετίζεται με τον HIV παραμένει ανεπίλυτη.

Από την άλλη πλευρά, η ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης σε ασθενείς με DLBCL που σχετίζεται με το AIDS έχει προσελκύσει εξίσου το ενδιαφέρον των ερευνητών. Ωστόσο, οι εκθέσεις από διάφορες ομάδες ερευνητών έχουν καταλήξει σε κάπως διαφορετικά συμπεράσματα. Μια μελέτη μοριακού προφίλ με χρήση του αλγορίθμου Hans σε 56 ασθενείς που έλαβαν μέρος στις μελέτες του Consortium για τις νεοπλασίες που σχετίζονται με το AIDS, εντόπισε 59% από την προέλευση B-κυττάρων του γεννητικού κέντρου (GCB), ενώ η προέλευση εκτός GCB βρέθηκε στο 41% [40].⁷ Παράλληλα, μια μελέτη από την Καλλιφόρνια σε 80 ασθενείς με DLBCL και HIV (η οποία χρησιμοποίησε εξίσου τον αλγόριθμο Hans) προσδιόρισε το 39% την προέλευση στην κατηγορία GCB και 51% στην κατηγορία εκτός GCB (και ένα 10% άγνωστη προέλευση) [41]. Διαφορετικοί αλγόριθμοι για την εκχώρηση του κυττάρου προέλευσης, διαφορετικές χρονικές περίοδοι (και συνεπώς διαφορές στην αντιρετροϊκή χρήση) και άλλες διαφορές στους πληθυσμούς που μελετήθηκαν πιθανόν να συνέβαλαν στα διαφορετικά αποτελέσματα. Σε αντίθεση με τις αναλύσεις κυττάρων προέλευσης, ωστόσο, υπάρχει σαφής συναίνεση ότι ο ιός Epstein-Barr

⁷ Ο αλγόριθμος Hans είναι ένας αλγόριθμος ανοσοιστοχημείας που χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη των υποτύπων του DLBCL, αν και η συμβολή του έχει κατά καιρούς αμφισβητηθεί.

(EBV) εντοπίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με όγκους εκτός του γεννητικού κέντρου (GCB).

Αναφορικά με τους κλινικούς προγνωστικούς παράγοντες, υπήρξε κάποια εξέλιξη με το χρόνο. Στις αρχές της επιδημίας του AIDS, ο αριθμός των CD4 και η προηγούμενη διάγνωση του AIDS μελετήθηκαν ανισοβαρώς σε σχέση με άλλους παράγοντες στην πρόβλεψη της κλινικής πορείας του DLBCL που σχετίζεται με τον ιό HIV. Παραταύτα, από την εμφάνιση του cART και έπειτα, και άλλοι παράγοντες έχουν προκύψει ως σημαντικοί. Η Barta έχει αναπτύξει ένα διεθνή προγνωστικό δείκτη λεμφώματος σχετιζόμενο με το AIDS, ο οποίος προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία και το βαθμό ανοσοκαταστολής του ασθενή, ενώ παράλληλα ενσωματώνει τον αριθμό των CD4, το ιικό φορτίο και το προηγούμενο ιστορικό του AIDS [42]. Παρόλα αυτά, και αυτή η ανάλυση έλαβε υπόψη μόνο τα αποτελέσματα από ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές. Ασθενείς με κακή κατάσταση απόδοσης, ενεργές ευκαιριακές λοιμώξεις και δυσλειτουργία οργάνων εξαιρέθηκαν από αυτές τις δοκιμές.

Παράλληλα, η εμπλοκή του κεντρικού νευρικού συστήματος στο συστημικό DLBCL έχει αναγνωριστεί ως πρόβλημα από την αρχή της επιδημίας του AIDS. Μια αναδρομική ανασκόπηση των συγκεντρωτικών δεδομένων από 886 ασθενείς από πολλά νοσηλευτικά ιδρύματα δημοσιεύθηκε πρόσφατα και διαπιστώθηκε ότι η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος αφορούσε στο 13% των ασθενών και δεν συσχετίστηκε με μειωμένη συνολική επιβίωση [43]. Ωστόσο, η υποτροπή του κεντρικού νευρικού συστήματος συσχετίστηκε με μέση συνολική επιβίωση μόνο 1.6 μηνών. Η πολυπαραγοντική ανάλυση εντόπισε δύο παράγοντες κινδύνου για υποτροπή: την παρουσία συμμετοχής στο κεντρικό νευρικό σύστημα κατά την έναρξη της νόσου και την αδυναμία επίτευξης πλήρους απόκρισης με την αρχική συστηματική χημειοθεραπεία. Παρόλα αυτά, δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την αξιολόγηση του ρόλου της ενδορραχιαίας προφύλαξης και αυτή η μελέτη δε μπόρεσε να οδηγηθεί σε ασφαλή συμπεράσματα καθώς περισσότερο από το 90% των ασθενών έλαβε ενδορραχιαία προφύλαξη. Ελλείψει οριστικών δεδομένων, η χορήγηση προφύλαξης ενδείκνυται σε ασθενείς με συμπτώματα σε ≥ 2 μη-λεμφαδενικά όργανα, αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης ή μυελού των οστών ή εμπλοκή των όρχεων.

5.3. Λέμφωμα Burkitt

Ένας τυποποιημένος συνδυασμός χημειοθεραπείας που περιλαμβάνει κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, δοξορουβικίνη, υψηλή δόση μεθοτρεξάτης /ιφωσφαμίδης, ετοποσίδη και υψηλή δόση κυταραβίνης (αναφερόμενη ως τροποποιημένο CODOX-M/ IVAC) με ριτουξιμάμπη χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα σε πολυκεντρική δοκιμή λεμφώματος Burkitt. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ως άνω σχήμα θεραπείας θα μπορούσε να χορηγηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε HIV-θετικούς ασθενείς που έλαβαν cART [44]. Το συνολικό ποσοστό επιβίωσης 2 ετών για 34 ασθενείς με λέμφωμα Burkitt που σχετιζονταν με το HIV ήταν 69%.

Παράλληλα, σε μια μελέτη με χρήση R-EPOCH χαμηλής έντασης σε βάθος χρόνου σε ασθενείς με λέμφωμα Burkitt και ανοσοανεπάρκεια (εκ των οποίων οι 11 έπασχαν από AIDS), το συνολικό ποσοστό επιβίωσης με μέση παρακολούθηση 73 μηνών ήταν 90% [45]. Και οι δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις αποδείχθηκαν αποτελεσματικές για το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών χωρίς τυχαίοποιημένα δεδομένα, όπως συνέβη με το DLBCL. Ωστόσο, παρατηρούνται διαφορές στους ασθενείς με συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Από τους 34 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με CODOX-M / IVAC, οι τέσσερις εμφάνισαν μηνιγγίτιδα και μόνο ένας ασθενής που έλαβε CODOX-M / IVAC παρουσίαζε υποτροπή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με ενεργό νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος αποκλείστηκαν από τη δοκιμή R-EPOCH. Επομένως, η αποτελεσματικότητα του R-EPOCH σε ασθενείς με προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος παραμένει ακαθόριστη.

5.3.1. Ο ρόλος της ριτουξιμάμπης στη θεραπεία του DLBCL και του λεμφώματος Burkitt

Από το 2000 και έπειτα, η κλινική έρευνα επικεντρώθηκε γύρω από τη χρήση ριτουξιμάμπης σε HIV-θετικούς ασθενείς με DLBCL, δεδομένου ότι είχαν αναφερθεί αυξημένες λοιμώξεις σε ασθενείς με μικρότερο αριθμό CD4 [46]. Ωστόσο, σε μετέπειτα μελέτες η ριτουξιμάμπη χρησιμοποιήθηκε εκτενέστερα και υπάρχει γενική συναίνεση ότι τα αποτελέσματα βελτιώνονται [46]. Η ριτουξιμάμπη εμπλέκεται και στις δύο κλινικές μελέτες λεμφώματος Burkitt που αναφέραμε παραπάνω. Επιπλέον, μια πολυκεντρική αναδρομική

ανασκόπηση σε 74 ασθενείς με λοίμωξη HIV και λέμφωμα Burkitt οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με χημειοθεραπεία CODOX-M/ IVAC έδειξε ότι η προσθήκη της ριτουξιμάμπης δεν συσχετίστηκε με πρόσθετη τοξικότητα, αλλά με βελτιωμένα ποσοστά συνολικής επιβίωσης [47]. Κατά αυτό τον τρόπο, η ριτουξιμάμπη θα πρέπει να αποτελεί πρότυπο περίθαλψης τόσο για το λεμφικό DLBCL όσο και για το λέμφωμα Burkitt.

5.4. Πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος

Παραδοσιακά, η ακτινοθεραπεία ήταν ιδιαίτερα σημαντική στη θεραπεία του πρωτοπαθούς λεμφώματος του κεντρικού νευρικού συστήματος σε ασθενείς με αρνητικό πρόσημο HIV. Ωστόσο, η καθυστερημένη υποτροπή ήταν συχνή, όπως και η μείωση της γνωστικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ακτινοβολία. Ως αποτέλεσμα, υπήρξε μια στροφή προς τη συστηματική θεραπεία με αγωγές που περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη υψηλής δόσης. Η υιοθέτηση αυτών των θεραπευτικών αγωγών σε HIV-θετικούς ασθενείς ήταν βραδύτερη αλλά μια αναδρομική έκθεση 20 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μεθοτρεξάτη έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα [48].

Σε αυτή την έκθεση, ο μέσος όρος επιβίωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία πριν από το cART και χωρίς υψηλή δόση μεθοτρεξάτης ήταν 2 μήνες, ενώ με τα σχήματα cART και υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης, η μέση επιβίωση δεν είχε ακόμη επιτευχθεί με μέση παρακολούθηση 27 μηνών. Μερικοί από τους ασθενείς που ενεπλάκησαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε θεραπεία μόνο με μεθοτρεξάτη υψηλής δόσης, μερικοί με υψηλή δόση μεθοτρεξάτης και ριτουξιμάμπης, ενώ μερικοί με μεικτές θεραπευτικές αγωγές που περιλάμβαναν και άλλους συνδυασμούς. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η υψηλή δόση μεθοτρεξάτης είναι το πρότυπο περίθαλψης για οροθετικούς ασθενείς με πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος παράλληλα με την αντιρετροϊκή θεραπεία.

Συνολικά, τα αποτελέσματα των δοκιμών με το συνδυασμό της θεραπείας CART υποδεικνύουν ότι πρέπει να εξεταστεί το πλήρες φάσμα των θεραπευτικών προσεγγίσεων για το NHL σε ασθενείς που πάσχουν από HIV. Πλέον, θεραπεία μπορεί να επιτευχθεί τόσο σε ασθενείς που πάσχουν από DLBCL και λέμφωμα Burkitt, ενώ παράλληλα έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στη θεραπεία του λεμφώματος σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό του HIV.

Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να γίνουν ακόμα περισσότερα έτσι ώστε το προσδόκιμο ζωής και οι θεραπευτικές εκβάσεις να είναι συγκρίσιμες με εκείνες του γενικού πληθυσμού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Νοσηλευτική παρέμβαση για ασθενείς με HIV-NHL

6.1. Εισαγωγή

Οι προκλήσεις νοσηλευτικής φροντίδας για ασθενείς με HIV που εμφανίζουν NHL μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις γενικές κατηγορίες:

1. Αυτές που προέρχονται από τη μόλυνση από τον ιό του HIV
2. Αυτές που σχετίζονται με άλλες διαγνώσεις καθορισμού του AIDS
3. Αυτές που προέρχονται από το NHL ή τη θεραπεία που εφαρμόζεται για την καταπολέμησή του

Οι προκλήσεις κάθε κατηγορίας σχετίζονται κυρίως με τη διαχείριση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και την παροχή ψυχοκοινωνικής υποστήριξης και μπορεί να επικαλύπτονται. Μερικές φορές μπορεί να αρκεί η διαχείριση του συμπτώματος ή της ανεπιθύμητης ενέργειας χωρίς ανησυχία για την υποκείμενη αιτία, αλλά συνήθως η αιτία είναι και ο πιο σημαντικός παράγοντας για το σχεδιασμό ενός ολοκληρωμένου νοσηλευτικού πλάνου.

6.2. Συμπτώματα που σχετίζονται με τον HIV

Έχει διαπιστωθεί ότι η απλή παρουσία του ιού HIV στο ανθρώπινο σώμα προκαλεί συμπτώματα όπως εξανθήματα, ναυτία, έμετο και διάρροια. Αυτά τα συμπτώματα δεν είναι πάντοτε διαχειρίσιμα εξαιτίας της υποκείμενης αιτιολογίας. Ως αποτέλεσμα, μπορεί να χρειαστούν πολλές προσαρμογές των φαρμάκων για να επιτευχθεί ένα ανεκτό επίπεδο ανακούφισης από τα συμπτώματα, ενώ η ολική εξάλειψή τους μπορεί να είναι αδύνατη. Ο νοσηλευτής οφείλει να ενημερώνει τους ασθενείς για αυτό το γεγονός και να τους δίνει χρόνο να διαχειριστούν μια απογοήτευση που ενδεχομένως μπορεί να προκύψει.

6.3. Συμπτώματα που σχετίζονται με το AIDS

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με το AIDS αφορούν στην εξάπλωση της μόλυνσης και την τελική διάγνωσή της. Σε ένα ποσοστό μικρότερο του 20% των οροθετικών ασθενών, η αρχική διάγνωση του AIDS γίνεται για τον ακριβή καθορισμό της νεοπλασίας που σχετίζεται με τον HIV. Κατά αυτό τον τρόπο, είναι πιθανό οι ασθενείς με NHL που σχετίζεται με τον HIV να έχουν ταυτόχρονη ή ακόμα και προγενέστερη ευκαιριακή μόλυνση. Ως εκ τούτου, οι πιθανότητες να λαμβάνουν πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή είναι μεγάλες – σε αυτά συμπεριλαμβάνονται εναλλακτικές θεραπείες, αντιρετροϊκοί παράγοντες, φάρμακα προφύλαξης και φαρμακευτική αγωγή για την καταπολέμηση της ενεργούς λοίμωξης. Τα συμπτώματα σε αυτές τις περιπτώσεις περιλαμβάνουν ήπια ναυτία (με ή χωρίς έμετο), ανορεξία, απώλεια βάρους και εύκολη κόπωση. Παράλληλα, μπορεί να υπάρχει διαταραχή στους ηλεκτρολύτες είτε εξαιτίας της φαρμακευτικής αγωγής είτε εξαιτίας της ίδιας της ασθένειας.

6.4. Συμπτώματα που προκύπτουν ή σχετίζονται με τη θεραπευτική αγωγή

Όπως αναφέρθηκε, οι πιο συνηθισμένοι μέθοδοι για τη θεραπεία NHL σχετιζόμενων με τον ιό HIV είναι η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των μεθόδων είναι διαφορετικές στους ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV, σε σχέση με εκείνους που δεν έχουν μολυνθεί. Η συνειδητοποίηση αυτών των διαφορών, βοηθάει σε μεγάλο βαθμό τους νοσηλευτές στη διαχείριση αυτής της νόσου.

Οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

Βλεννογονίτιδα
Μια κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια της χημειοθεραπείας, η βλεννογονίτιδα μπορεί επίσης να είναι εξαρχής σύμπτωμα σε έναν ασθενή με HIV. Τα άφθονα έλκη, ο ιός απλού έρπητα τύπου 1 ή 2 και η ουλίτιδα που σχετίζεται με τον ιό HIV μπορεί να εμφανίζονται στους

ασθενείς πριν τη θεραπεία. Η χημειοθεραπεία ή η ακτινοθεραπεία ενδέχεται να επιδεινώσουν ένα υπάρχον πρόβλημα ή να προκαλέσουν αλλοιώσεις στο βλεννογόνο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η επιθετική διαχείριση από το στόμα μπορεί να επιφέρει λύση. Η στοματική κοιλότητα πρέπει να εξετάζεται ενδελεχώς πριν τη θεραπευτική αγωγή και οποιαδήποτε βλάβη πρέπει να καλλιεργείται και να αντιμετωπίζεται αναλόγως. Ο ασθενής οφείλει να έχει άριστη στοματική υγιεινή και εφόσον αυτό δεν είναι εφικτό ένας ειδικευμένο στοματικό διάλυμα και εξειδικευμένη θεραπεία βοηθούν προς αυτή την κατεύθυνση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για το πότε οφείλουν να επισκέπτονται τον ιατρό, ειδικά αν έχουν άλγος στη στοματική κοιλότητα ή αδυναμία κατάποσης και πρόσληψης της τροφής.

Ναυτία και έμετος

Η ναυτία και ο έμετος είναι ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας που είναι δύσκολο να ελεγχθούν. Κατά κανόνα, οι ασθενείς πρέπει να ακολουθήσουν επιθετική θεραπεία με αντιεμετικά πριν από τη χημειοθεραπεία τους ή την ακτινοθεραπεία. Ένας νοσηλευτής μπορεί να έχει καλό έλεγχο των συμπτωμάτων, διακρίνοντας την ναυτία από τον έμετο και τον προσδιορισμού του τύπου του εμέτου. Για παράδειγμα, είναι η κίνηση αυτό που συμβάλλει στην τάση του ασθενούς για ναυτία ή/και έμετο; Υπάρχουν άλλα διεγερτικά που συμβάλλουν σε αυτά τα συμπτώματα όπως έντονες οσμές; Ο προσδιορισμός της κατάλληλης πρόληψης για τον έμετο είναι εξίσου καθοριστικός επειδή μια διεξοδική αξιολόγηση θα οδηγήσει σε μια περισσότερο αποτελεσματική παρέμβαση. Μια αποτελεσματική προληπτική μέθοδος μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση αγχολυτικών, αντισταμινικών και φαινοθειαζινών. Σε γενικά πλαίσια, τα στεροειδή χρησιμοποιούνται με φειδώ στους ασθενείς με HIV λόγω της επίδρασής τους στο ανοσοποιητικό σύστημα. Εάν ο έμετος σχετίζεται με τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, τότε τα συμπτώματα είναι μάλλον αναμενόμενα. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς με HIV-NHL συνήθως λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα και μπορεί να έχουν μια κακοήθεια και μια ευκαιριακή λοίμωξη. Όλοι αυτοί οι παράγοντες, περιπλέκουν τις προσπάθειες εντοπισμού της αιτιολογίας της ναυτίας και του εμέτου. Κατά αυτό τον

τρόπο, έρευνες σε παράγοντες επιδείνωσης και ανακούφισης μπορούν να συμβάλλουν στον προσδιορισμό της ακριβούς αιτίας της ναυτίας και του έμετου, οδηγώντας ενδεχομένως και σε εναλλακτικές θεραπείες.

Εύκολη κόπωση

Οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV συχνά διαμαρτύρονται για εύκολη κόπωση, που μπορεί να τους εμποδίζει να ασκούν απρόσκοπτα απλές δραστηριότητες της καθημερινότητας. Η αιτιολογία αυτής της κόπωσης είναι άγνωστη. Ωστόσο, όταν συνδυάζεται είτε με τη θεραπεία μιας ευκαιριακής λοίμωξης είτε με κάποιας νεοπλασίας NHL, τα αποτελέσματα ενδέχεται να είναι οδυνηρά. Κατά την αξιολόγηση της κόπωσης σε αυτούς τους ασθενείς, ο νοσηλευτής είναι σημαντικό να αποκλείσει αναστρέψιμες αιτίες με πιο προφανή την αναιμία. Επιπλέον, ο υποσιτισμός, η αφυδάτωση και η διαταραχή των ηλεκτρολυτών ενδέχεται να οδηγήσουν εξίσου σε εύκολη κόπωση. Η διόρθωση των προβλημάτων αυτών μπορεί να βελτιώσει αισθητά την κόπωση που βιώνει ο ασθενής. Σε περίπτωση που δε μπορεί να εντοπιστεί καμία αιτία, ο νοσηλευτής είναι χρήσιμο να βοηθήσει τον ασθενή να αναπτύξει στρατηγικές που θα τον βοηθήσουν να ζήσει με αυτό το σύμπτωμα. Αυτές οι στρατηγικές περιλαμβάνουν περιόδους ανάπαυσης κατά τη διάρκεια της ημέρας και ανάθεση καθηκόντων σε άλλους όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Στο τέλος, ωστόσο, η κόπωση μπορεί να παραμείνει αμετάβλητη και οι παρεμβάσεις μπορεί να μην είναι χρήσιμες.

Άλγος

Εκτιμάται ότι το 52% ως το 97% των ασθενών με HIV-NHL παρουσιάζουν διάφορους τύπους άλγους που δε σχετίζεται με τη θεραπεία. Οι πιο συχνοί τύποι είναι οι ενοχλήσεις στην κοιλιακή χώρα και ο νευροπαθητικός πόνος. Η εμπειρία είναι μοναδική για κάθε ασθενή καθώς αντικατοπτρίζει τη φυσιολογία του και την ψυχοσύνθεση του. Ως εκ

τούτου, ένας νοσηλευτής οφείλει να αξιολογήσει το άλγος αυτόνομα αλλά και σε συνδυασμό με τα άλλα συμπτώματα. Προκειμένου να γίνει αποτελεσματική παρέμβαση πρέπει να γίνεται διαχωρισμός μεταξύ του οξέος και του χρόνιου άλγους. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να γίνεται διαχωρισμός του πόνου που προκαλείται από τον HIV, τον πόνο που προκαλείται από τη νεοπλασία και τον πόνο που προκαλείται από την απόσυρση των αντιρετροϊκών φαρμάκων. Μια οργανωμένη προσέγγιση για την εκτίμηση του πόνου είναι πρωταρχικής σημασίας. Χρησιμοποιώντας το άλγος ως εργαλείο αξιολόγησης, όχι μόνο θα τεκμηριώνει την αποτελεσματικότητα των διαφορετικών θεραπειών, αλλά θα αποκαλύψει και αλλαγές στο κατώτατο όριο του πόνου για κάθε ασθενή. Η αντιμετώπιση του πόνου απαιτεί επίσης μια οργανωμένη προσέγγιση. Ο WHO έχει αναπτύξει μια προσέγγιση τριών σταδίων ως προς την αναλγησία, η οποία ουσιαστικά μετακινείται από μη οπιοειδή αναλγητικά σε οπιούχα, προσθέτοντας πρόσθετα φάρμακα όπως απαιτείται ανά περίπτωση για τη βελτιστοποίηση του ελέγχου του πόνου. Παράλληλα, η έμφαση θα πρέπει να δίνεται στον εξατομικευμένο έλεγχο του πόνου. Δεδομένου ότι καμία εμπειρία πόνου δεν είναι πανομοιότυπη, μια θεραπεία δε μπορεί να είναι ίδια για διαφορετικούς ασθενείς. Επίσης, το ιστορικό του ασθενούς ή οι τρέχουσες συνθήκες ενδέχεται να υπαγορεύουν αλλαγές στο σχήμα της θεραπείας. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με ιστορικό χημικής εξάρτησης μπορεί να είναι απρόθυμος να λάβει οπιούχα για τον έλεγχο του πόνου λόγω του φόβου της υποτροπής και εθισμού, ενώ ένας ασθενής με ενεργό εξάρτηση ενδέχεται να χρειάζεται μεγαλύτερες δόσεις για τον έλεγχο του πόνου. Αναφορικά με τον πόνο που σχετίζεται με τη θεραπευτική αγωγή, ο πόνος που μπορεί να προκύψει από μια τέτοια διαδικασία είναι αναμενόμενος και στις περισσότερες περιπτώσεις αντιμετωπίσιμος. Δεν υπάρχει δικαιολογία για περιθώρια πόνου σε έναν ασθενή που λαμβάνει αντιρετροϊκή θεραπεία και είναι έτοιμος να λάβει αντικαρκινική θεραπεία για NHL. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για έναν νοσηλευτή αφού αυτός ο ασθενής υφίσταται συχνά διάφορες τέτοιες διαδικασίες.

Καταστολή του μυελού των οστών

Η καταστολή και η τοξικότητα του μυελού των οστών είναι πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια στους ασθενείς που υπόκεινται σε χημειοθεραπεία και δεν είναι επιμολυσμένοι με HIV. Αυτό το φαινόμενο παρατηρείται και στους ασθενείς με HIV. Πιο συγκεκριμένα, όσοι έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV μπορεί να έχουν πανκυτταροπενία, εξαιτίας του ιού, μιας ταυτόχρονης ευκαιριακής λοίμωξης, φαρμάκων ή και εξαιτίας του ίδιου του λεμφώματος. Κάτι τέτοιο, μπορεί να επηρεάσει τη θεραπεία των ασθενών με HIV-NHL. Δεν είναι ασυνήθιστο για ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς να λαμβάνουν ήδη παράγοντα διέγερσης κοκκιοκυττάρων (G-CSF [Neurogen]) ή/και ερυθροποιητίνη (Erogen). Ο νοσηλευτής οφείλει να αξιολογήσει λεπτομερώς την κατάσταση του ασθενούς και να συντάξει μια λεπτομερή λίστα των φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής είτε τακτικά είτε σποραδικά. Ιδανικά, τα μυελοκατασταλτικά φάρμακα θα πρέπει να διακοπούν, και να αντικατασταθούν από λιγότερο μυελοτοξικούς παράγοντες.

6.5. Ψυχοκοινωνικές προεκτάσεις

Η διάγνωση της μόλυνσης από τον ιό HIV ή το AIDS σχετίζεται και με έναν ολοένα αυξανόμενο αριθμό ψυχοκοινωνικών θεμάτων για τους ασθενείς. Η μόλυνση με τον ιό HIV προσδίδει στο άτομο ορισμένα χαρακτηριστικά, τα οποία ενδέχεται να μην είχε πριν την ασθένεια. Αναλόγως της συναισθηματικής κατάστασης ενός ασθενούς, μπορεί να είναι ανυπόμονος να αναζητήσει υγειονομική περίθαλψη ή να αισθάνεται ανάξιος της φροντίδας που μπορεί να παρέχει ο ιατρός και το νοσηλευτικό προσωπικό. Όλα αυτά τα εμπόδια πρέπει να αντιμετωπίζονται με σεβασμό, ειλικρίνεια και συμπάθεια έτσι ώστε να μπορεί να επιτευχθεί η κλινική φροντίδα του ασθενούς.

Παράλληλα, για μερικούς ασθενείς η διάγνωση νεοπλασματος μπορεί να είναι χειρότερη από μια διάγνωση AIDS. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η διάγνωση και των δύο αυτών νοσημάτων ταυτόχρονα μπορεί να επιφέρει μεγάλο αποπροσανατολισμό και ψυχολογικά προβλήματα. Η παρουσία αλλοιώσεων στην εμφάνισή τους σε σημεία που δεν μπορούν να καλυφθούν, μπορεί να σημαίνει απώλεια της αυτοεκτίμησής τους και να οδηγήσει σε κατάθλιψη και ψυχική ανισορροπία. Ο νοσηλευτής μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς να

αντιμετωπίσουν αυτά τα προβλήματα, παρέχοντας ένα βαθμό ομαλότητας στην καθημερινότητά τους.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η διάγνωση του NHL σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών που πάσχουν και από άλλα νοσήματα όπως ο ιός HIV, αντιπροσωπεύει μια μοναδική κλινική κατάσταση. Οι συνεχείς προσπάθειες συλλογής δεδομένων για όλους τους ασθενείς με HIV-NHL έχει ιδιαίτερα μεγάλη αξία στην προσπάθεια μιας αντικειμενικής αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Παράλληλα, σημαντική είναι και η άντληση προγνωστικών παραγόντων που οδηγούν στην καλύτερη ενημέρωση της ιατρικής κοινότητας και των ασθενών. Οι συστηματικές αυτές ενέργειες μπορούν να οδηγήσουν άμεσα σε βελτιώσεις στις κλινικές γνώσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παροχή πολύτιμης καθοδήγησης στους ιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό.

Για τους ασθενείς που πάσχουν από HIV-NHL η εξάλειψη της κακοήθειας που υπό κανονικές συνθήκες μπορεί να είναι ιάσιμη είναι πολύ πιο δύσκολη. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω και όσα αναφέρθηκαν στην παρούσα εργασία, η αξιολόγηση της εμπειρίας και η παρακολούθηση από μια ειδική θεραπευτική ομάδα μπορούν να βελτιώσουν αισθητά την ποιότητα ζωής των ασθενών που πάσχουν από HIV-NHL καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας και να αυξήσουν τις πιθανότητες ίασης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Moses AV, Williams SE, Strussenberg JB, et al: HIV-1 induction of CD40 on endothelial cells promotes the outgrowth of AIDS-associated B-cell lymphomas. *Nature Med* 3: 1242-1249, 1997.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al (eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC Press, 2001.
3. Raphael M, Borisch B, Jaffe E. Lymphomas associated with infection by the human immune deficiency virus (HIV). In: Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, eds. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 60–263, 2012.
4. Berel V, Peterman T, Berkelman R. et al: AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet*, 805–809, 1991.
5. Wilde J, Lee C, Darby S. et al: The incidence of lymphoma in the UK haemophilia population between 1978 and 1999. *AIDS* 161, 803–1807, 2002.
6. Diamond C, Taylor T, Aboumrad T. et al: Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 106, 128–135, 2006.
7. Grulich A, Li Y, McDonald A. et al: Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy. *AIDS* 1562, 9–633, 2001.
8. Biggar R, Jaffe E, Goedert J. et al: Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 108, 3786–3791, 2006.
9. Biggar, R.: Epidemiology of malignancies in HIV/AIDS, in Feigal EG, Levine AM, Biggar R (eds): *AIDS-Related Cancers and Their Treatment*. New York, NY, Marcel Dekker, 25-58, 2000.
10. Levine AM: Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: Clinical aspects. *Semin Oncol* 27, 442-453, 2000.

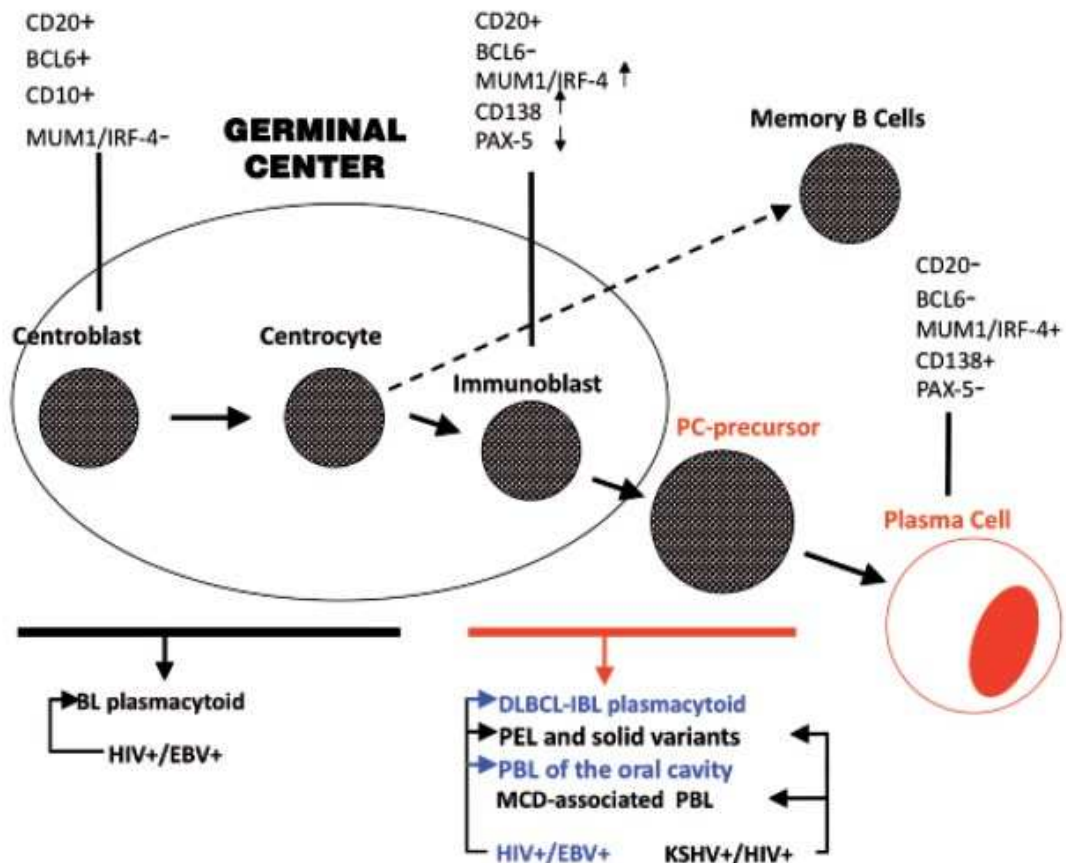
11. Knowles DM, Chamulak GA, Subar M, et al: Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The New York University Medical Center experience with 105 patients (1981-1986). *Ann Intern Med* 108, 744-753, 1988.
12. Knowles DM: Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *Human Pathology* 12, 200-217, 1999.
13. Gaidano G, Carbone A: AIDS-related lymphomas: From pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 90, 235-243, 1995.
14. Carbone A, Gloghini A: AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 130, 662-670, 2005.
15. Rabkin C.: Epidemiology of AIDS-related malignancies. *Curr Opin Oncol* 6, 492-496, 1994.
16. Knowles DM, Pirog EC.: Pathology of AIDS-related lymphomas and other AIDS-defining neoplasms. *Eur J Cancer* 37, 1236-1250, 2001.
17. Knowles D.: Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am*, 17, 785-820, 2005.
18. Spina M, Tirelli U, Zagonel V. et al: Burkitt's lymphoma in adults with and without human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 82, 766-774, 1998.
19. Rappaport, H., Winter, W.J. & Hicks, E.B.: Follicular lymphoma. A re-examination of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer*, 9, 792 - 821, 1956.
20. Ziegler J, Beckstead J, Volberding P. et al: Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men: relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 311, 565-570, 1984.
21. Berard CW, O'Connor GT, Thomas LB, et al: Histopathological definition of Burkitt's tumor. *Bull World Health Organ* 40, 601-607, 1969.
22. Bellan C, Lazzi S, DeFalco G. et al: Burkitt's lymphoma: new insights into molecular pathogenesis. *J Clin Pathol* 56, 188-193, 2003.
23. Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Spina M: HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Current Opinion in HIV and AIDS* 4, 1, 3-10, 2009.
24. Bonnet F, Burty C, Lewden C et al: Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 48, 633-639, 2009.
25. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA: Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 117, 1089-1096, 2011.

26. Carbone A, Dolcetti R, Glogchini A, Maestro R, Vaccher E, Di Luca D, Tirelli U, Boiocchi M: Immunophenotypic and molecular analyses of acquired immune deficiency syndrome-related and Epstein-Barr virus-associated lymphomas: a comparative study. *Hum Pathol* 27, 133-146, 1996.
27. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al.: Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer* 73, 645–650, 1997.
28. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, et al.: Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS* 23, 41–50, 2009.
29. Long JL, Engels EA, Moore RD, Gebo KA: Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* 22, 489–496, 2008.
30. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al.: Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 98, 3406–3412, 2001.
31. Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, et al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antiviral Therapy* 14(8), 1065-1074, 2009.
32. Hjalgrim H, Engels EA: Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiological evidence. *J Intern Med.* 264, 537–548, 2008.
33. Ramaswami R, Chia G, Dalla Pria A, et al.: Evolution of HIV-associated lymphoma over 3 decades. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 72, 177-83, 2016.
34. Han X, Jemal A, Hulland E, et al.: HIV infection and survival of lymphoma patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 26, 303-11, 2017.
35. Coutinho R, Pria AD, Gandhi S, et al.: HIV status does not impair the outcome of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the cART era. *AIDS* 28, 689-97, 2014.
36. Baptista MJ, Garcia O, Morgades M, et al.: HIV-infection impact on clinical-biological features and outcome of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the combination antiretroviral therapy era. *AIDS* 29, 811-8, 2015.

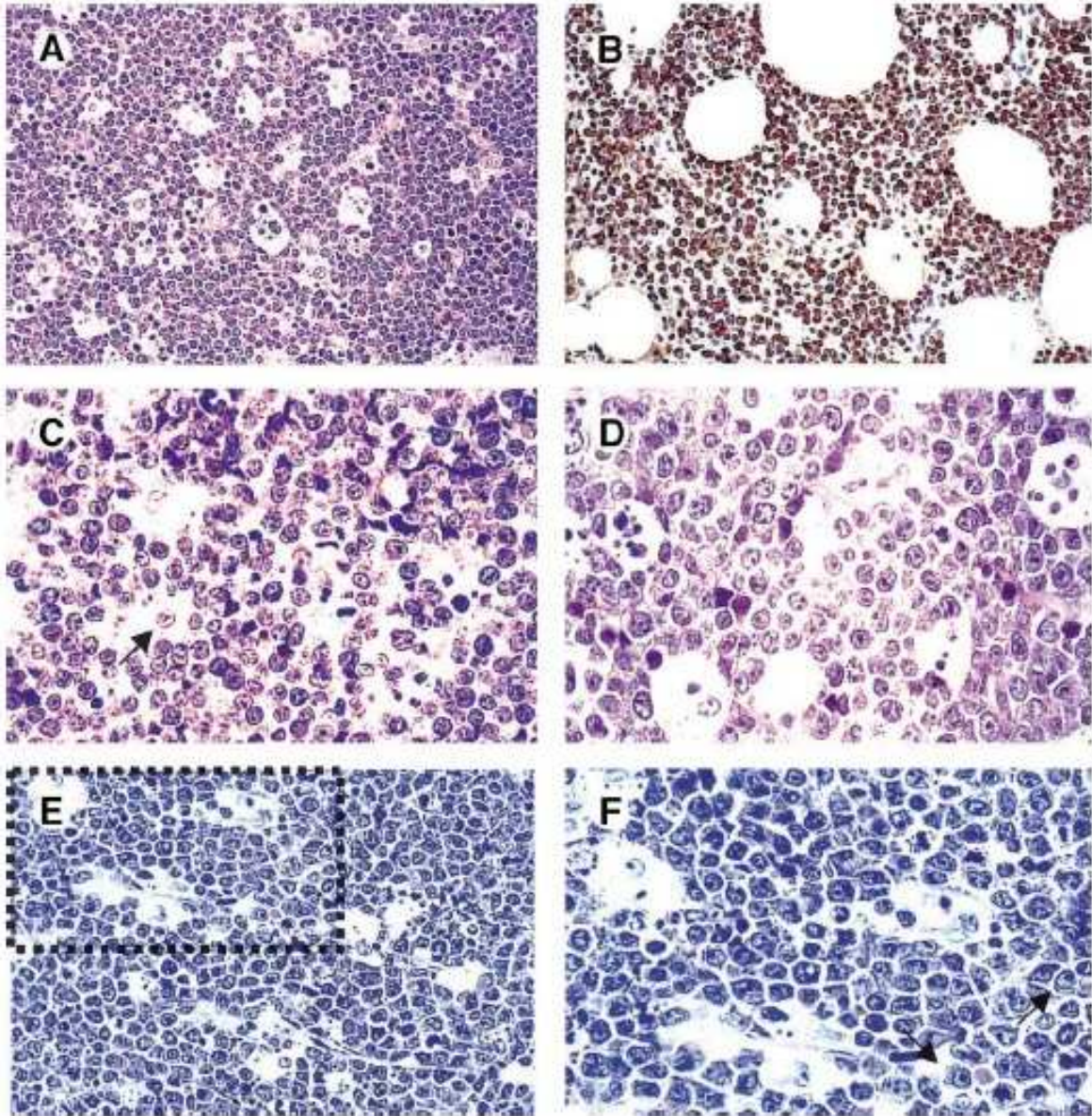
37. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al.: Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 115, 3008-16, 2010.
38. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al.: Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 118, 3977-83, 2012.
39. Barta SK, Xue X, Wang D, et al.: Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas – a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 122, 3251-62, 2013.
40. Chadburn A, Chiu A, Lee JY, et al.: Immunophenotypic analysis of AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma and clinical implications in patients from AIDS Malignancies Consortium clinical trials 010 and 034. *J Clin Oncol.* 27, 5039-48, 2009.
41. Chao C, Silverberg MJ, Xu L, et al.: A comparative study of molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma from patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin Cancer Res.* 21, 1429-37, 2015.
42. Barta SK, Samuel MS, Xue X, et al.: Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 26, 958-66, 2015.
43. Barta SK, Joshi J, Mounier N, et al. Central nervous system involvement in AIDS-related lymphomas. *Br J Haematol.* 173 :857-66, 2016.
44. Noy A, Lee JY, Cesarman E, et al.: AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood* 126, 160-6, 2015.
45. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al.: Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.* 369, 1915-25, 2013.
46. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al.: Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 24, 4123-8, 2006.
47. Alwan F, He A, Montoto S, et al.: Adding rituximab to CODOX-M/IVAC chemotherapy in the treatment of HIV-associated Burkitt lymphoma is safe when used with concurrent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 29, 903-10, 2015.
48. Gupta NK, Nolan A, Omuro A, et al.: Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol.* 19, 99-108, 2017.



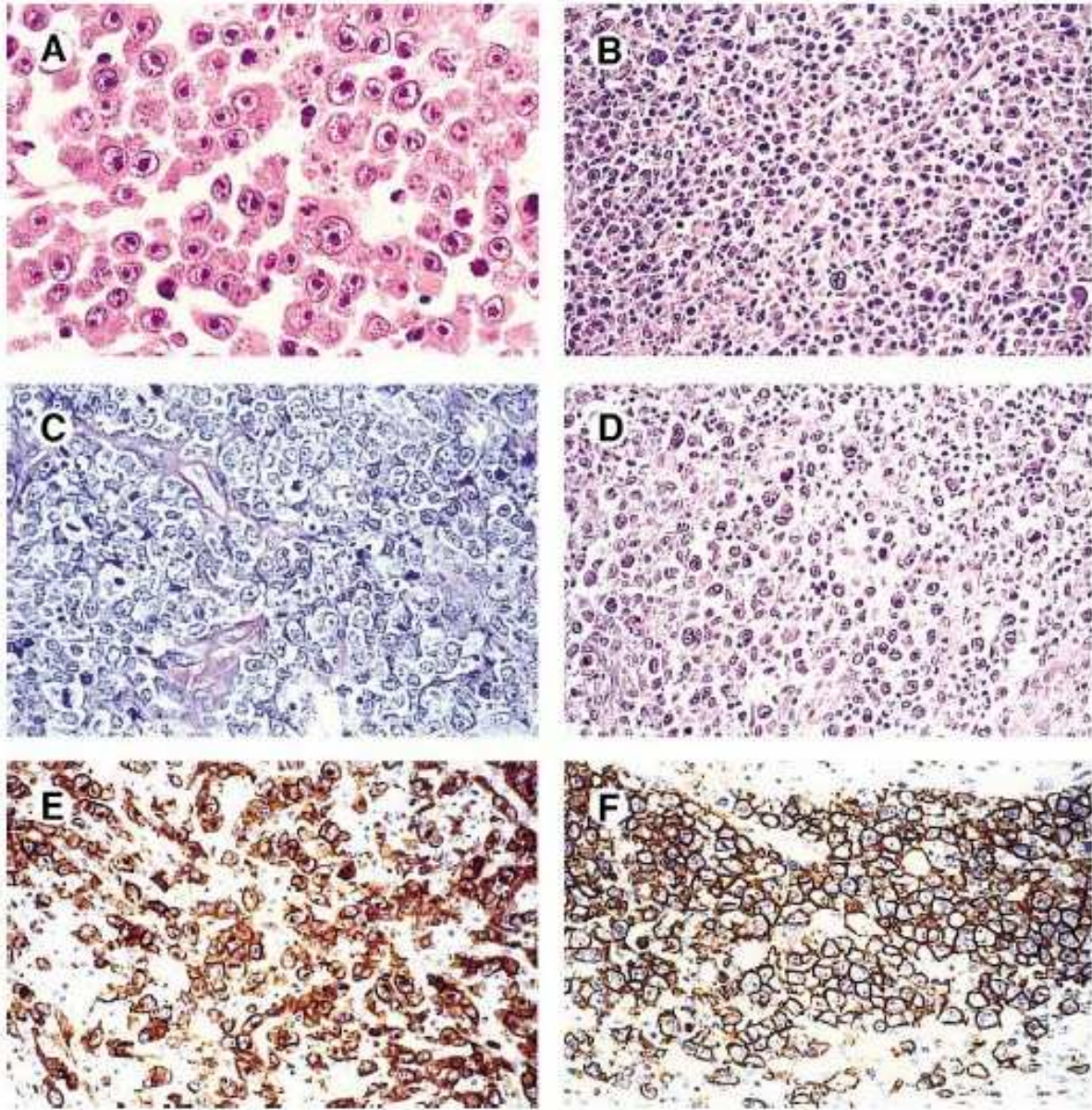
Εικόνα 1: Συμπτώματα σαρκώματος Καροσί στο δέρμα και στο πρόσωπο (<https://www.drugs.com/health-guide/kaposi-s-sarcoma.html>).



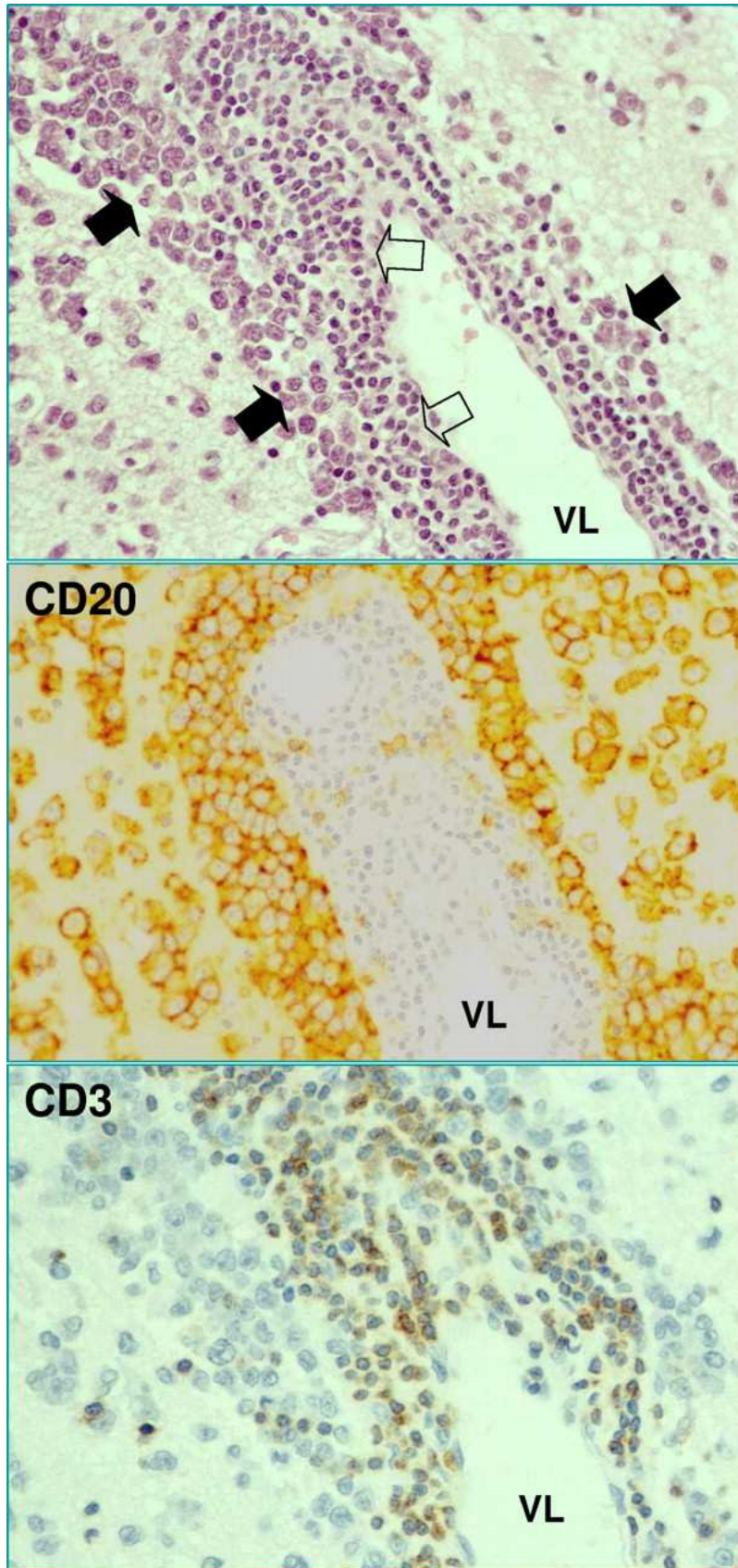
Εικόνα 2: Λεμφώματα που εμφανίζονται ειδικά σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, η σχέση τους με τη ιογενή λοίμωξη και το στάδιο διαφοροποίησης των Β-κυττάρων (Carbone et al. 2014).



Εικόνα 3: Το παραπάνω ιστοπαθολογικό σχήμα αφορά τα κύρια στάδια και χαρακτηριστικά του ΒL με προεξέχον το μοτίβο του 'ουρανού με αστέρια' [starry sky motif] (Carbone 2002).



Εικόνα 4: Ιστοπαθολογικό σχήμα διαφόρων υποτύπων DLBCL (Carbone 2002).



Εικόνα 5: Ιστοπαθολογικό σχήμα PCNSL (Ferreri 2011).