

# ВИЧ-ассоциированные лимфомы

С разрешения д-ра Timo Wolf



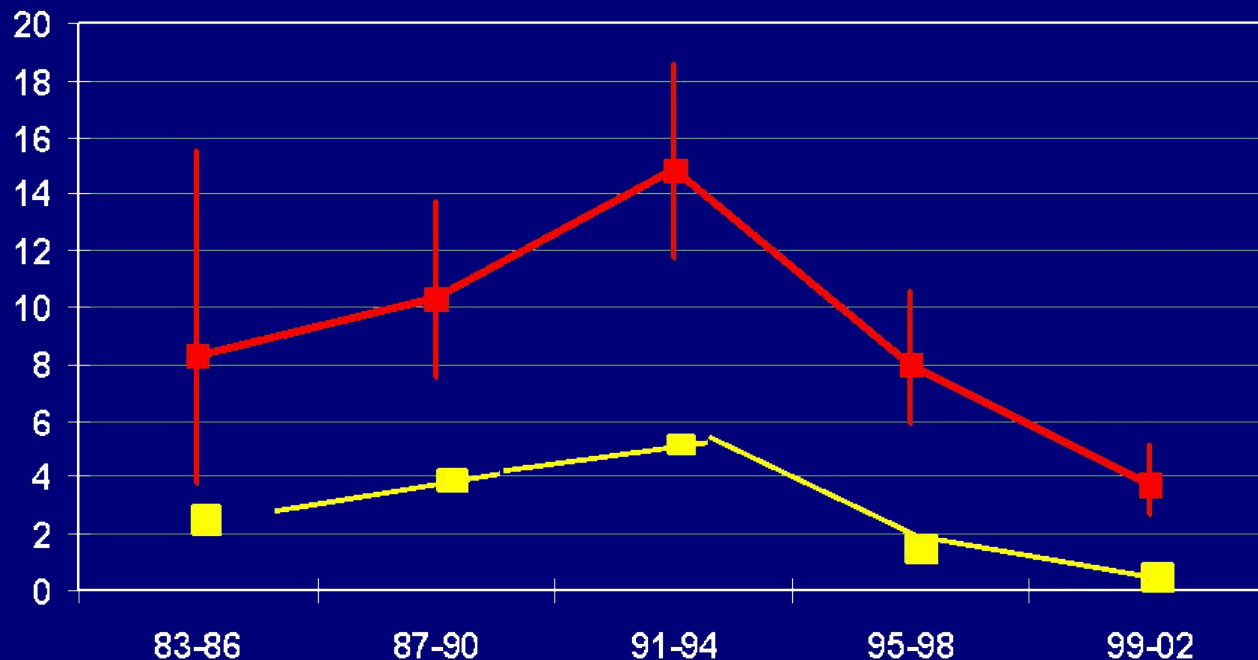
**Цель:** Изучить факторы риска и эпидемиологические аспекты лимфопролиферативных заболеваний при ВИЧ-инфекции, классификацию и типы лимфом, диагностику, клиническое течение и лечение лимфопролиферативных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов

- Эпидемиология неходжкинских лимфом
- Влияние ВААРТ на риск развития лимфом
- Классификация лимфом
- Клинические проявления и диагностика
- Лечение неходжкинских лимфом
- Лимфогранулематоз
- Многоочаговая болезнь Кастанеллана

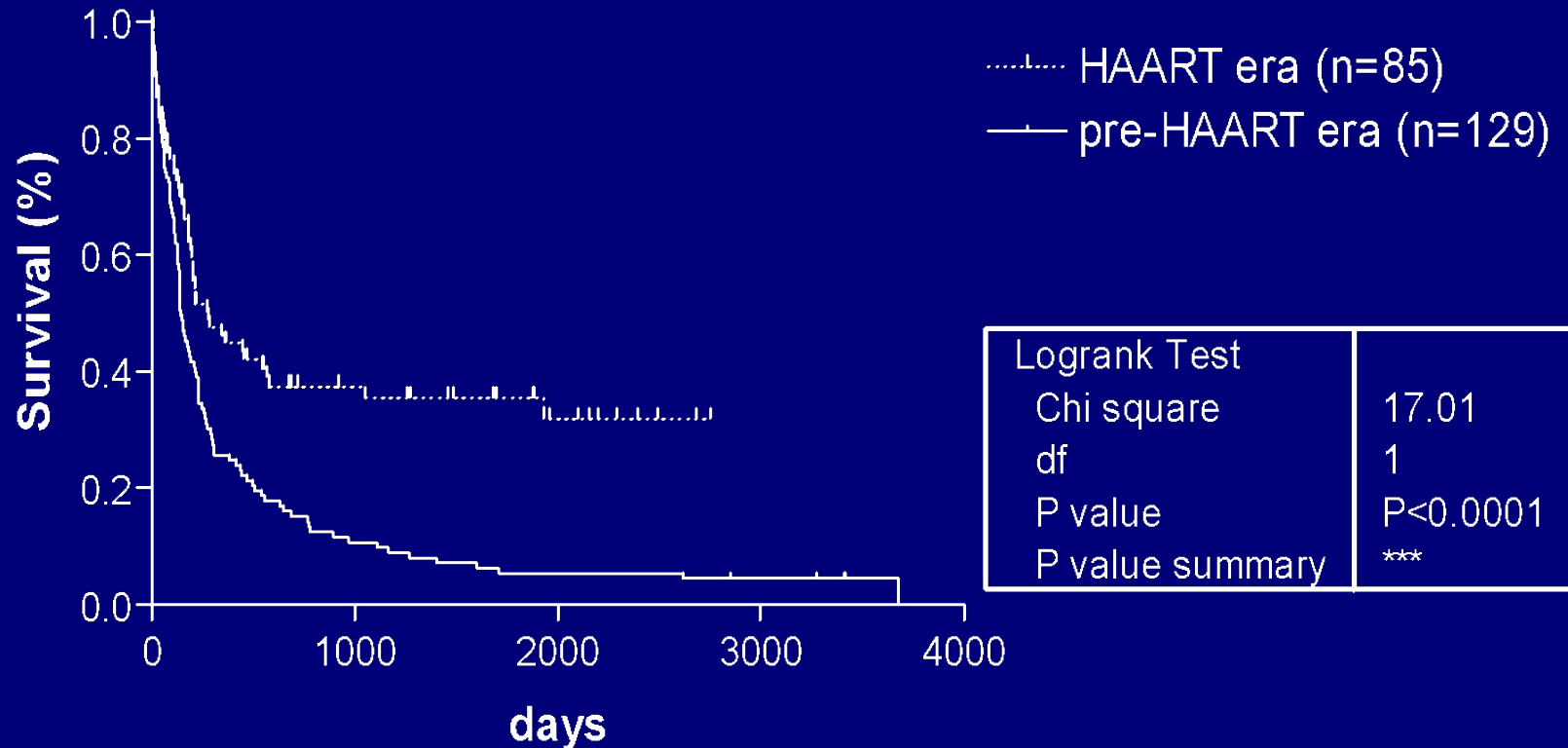
# Частота неходжкинских лимфом по данным Франкфуртской

## КОГОРТЫ

	83-86	87-90	91-94	95-98	99-02	all
<b>пациенты</b>	<b>852</b>	<b>2045</b>	<b>2360</b>	<b>2861</b>	<b>3384</b>	
год	1092	4388	5058	5872	9463	
среднее кол-во посещений/год	1,28	2,145	2,144	2,05	2,796	
<b>лимфом</b>	<b>9</b>	<b>45</b>	<b>75</b>	<b>47</b>	<b>35</b>	<b>211</b>
/ 1000 пациентов в год	<b>8,24</b>	<b>10,26</b>	<b>14,83</b>	<b>8</b>	<b>3,7</b>	
лимфом ЦНС	3	18	27	9	3	60

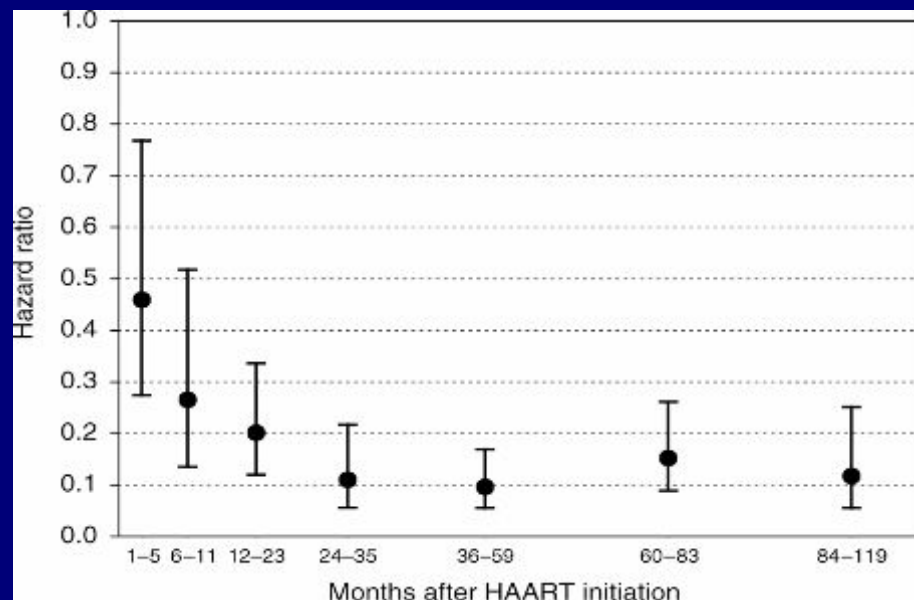


# Продолжительность жизни пациентов до и после начала эры ВААРТ

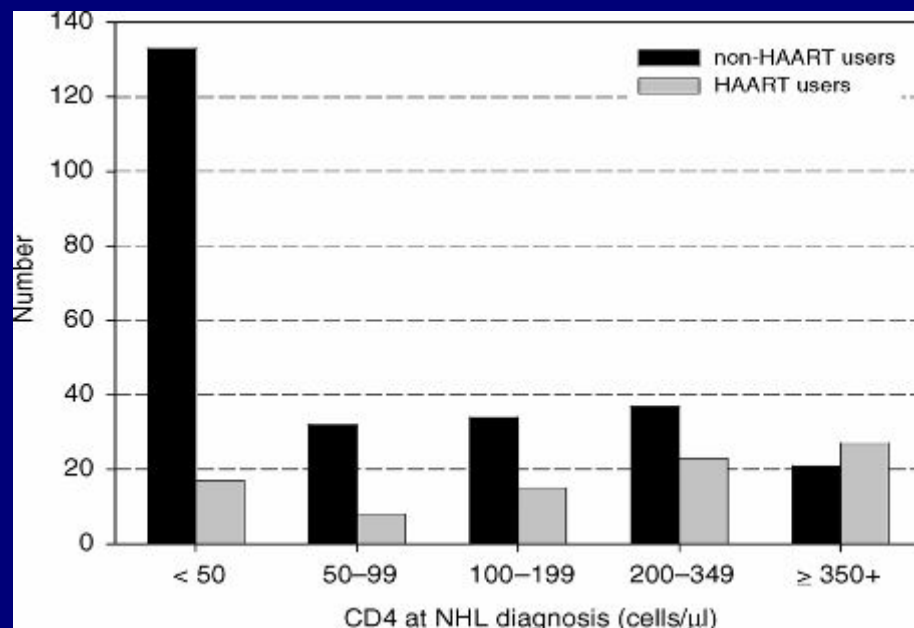


**Средняя продолжительность жизни:**

- до ВААРТ      **135,0 дней**
- ВААРТ        **276,0 дней**



Риск развития лимфом уменьшается в течение первых 12 месяцев ВААРТ (Swiss cohort)



У всех пациентов на ВААРТ уменьшается риск, но больше при высоком уровне CD4-лимфоцитов (Swiss cohort)

# Влияние ВААРТ на риск развития лимфом

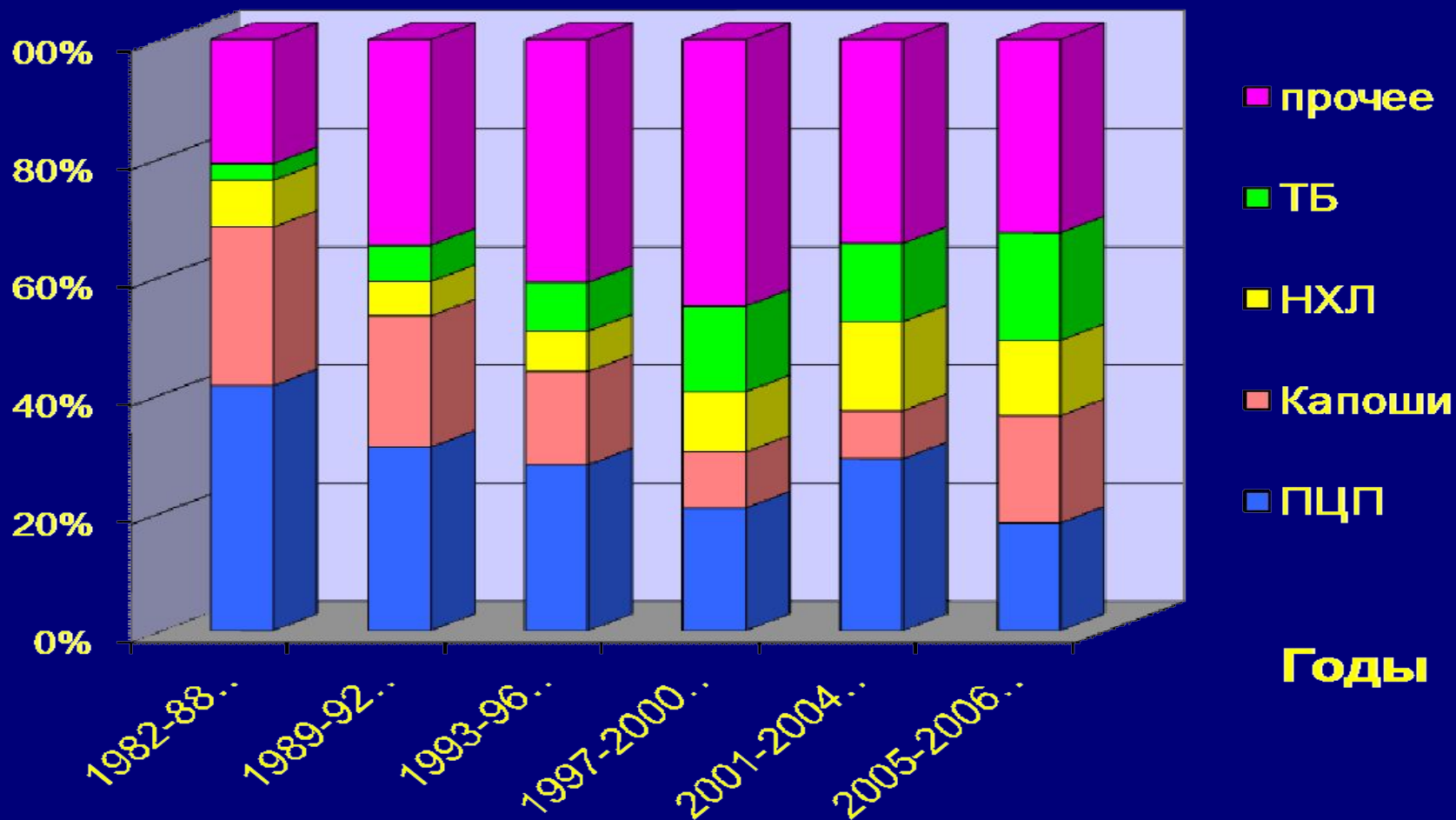
- Снижение частоты и положительное влияние на течение
- Снижение частоты менингеальных проявлений  
(Navarro et al. *Haematologica* 2008;93:149-50)
- Двукратное повышение CD4 лимфоцитов связано с двукратным снижением риска СПИД-ассоциированных опухолей
- Риск в 20 раз выше при CD 4 < 50 /мкл
- Другие риски СПИД-ассоциированных опухолей: МСМ, возраст, другие проявления СПИД  
(D:A:D.AIDS 2008:2143-2153)
- Недостаточное подавление ВН является дополнительным риском по данным German CLINSURV когорты и EUROSida

(Zoufaly et al. Abstract 16, 15th CROI, Boston, 3-6th Feb. 2008 - Kirk O et al. *Blood* 2001;98:3406-12)

**Хорошая новость,  
так ли это?**



# Первичные диагнозы СПИД во Франкфуртской когорте (1982 – 2006)

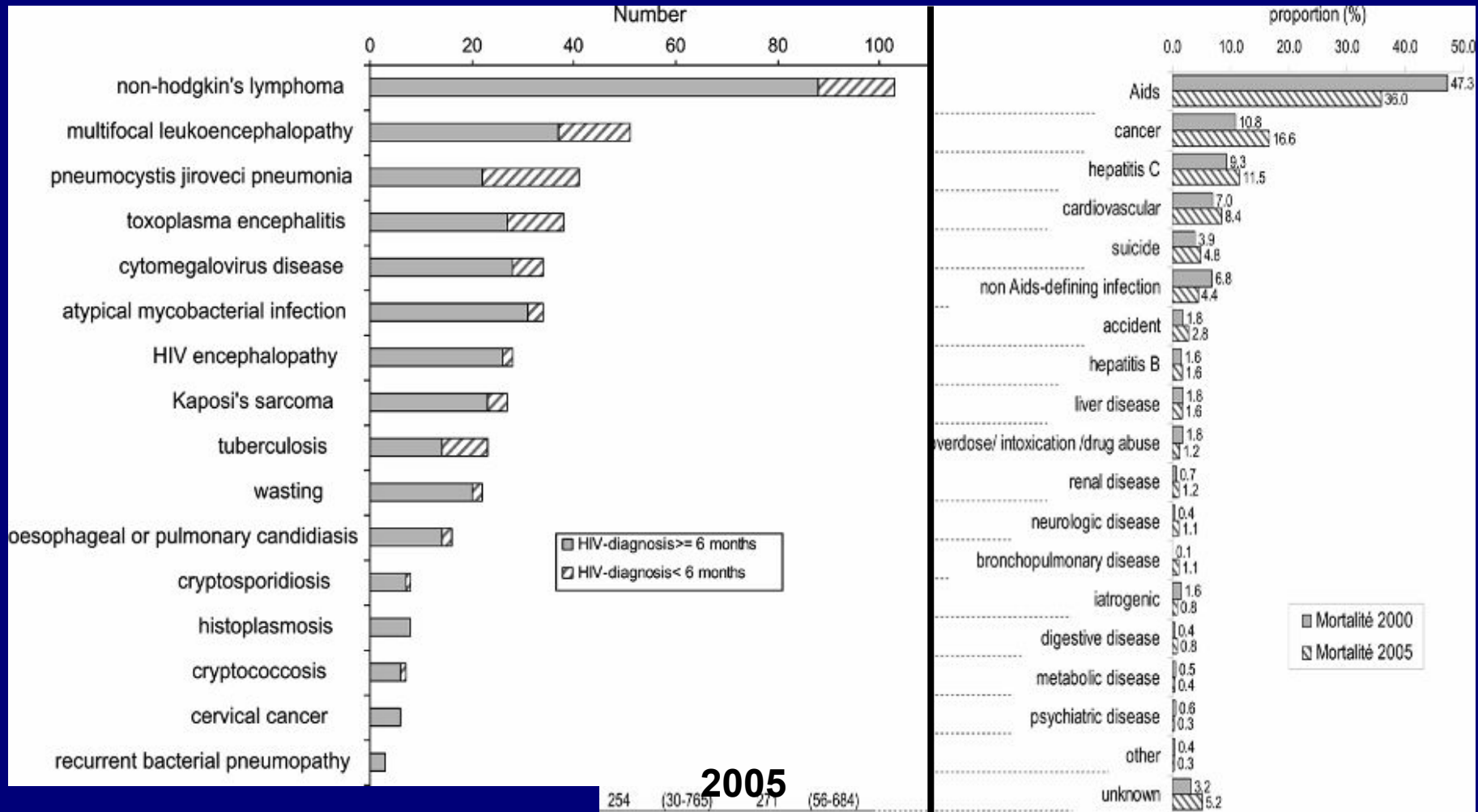


With kind permission of Prof. E.B. Helm



# Смертность при ВИЧ-инфекции во Франции

## „Mortalité 2000 et 2005“



## Относительный риск развития различных лимфом у ВИЧ-инфицированных по сравнению с не инфицированными ВИЧ пациентами

Неходжкинские лимфомы, все	165
Неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности	348
Иммунобластные	652
Лимфома Беркитта	261
Не классифицируемые	580
Первичная лимфома ЦНС	> 1000
Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности	14
Плазмоцитома	5
Лимфогранулематоз	8

# Субтипы СПИД-ассоциированных НХЛ

- 90% В-клеточного происхождения

## 1. 40 – 60% Диффузные крупноклеточные лимфомы



## 2. 30 – 40% Беркитт-подобные

## 3. 1 – 3 % Первичная инфильтрация, полостные НХЛ

# Еще более непонятно ...

## Плазмабластные лимфомы?

- Редкий субтип с частым поражением ротовой полости

Разделяются:

- Ротовой полости и слизистых
  - Полостей тела (Первичная лимфома серозных оболочек) и плотных органов
  - В сочетании с болезнью Кастелмана
- Маркеры плазматических клеток:  
CD38+, MUM1+, EMA +/-, CD30+/-, CD45 +/-
- Часто связь с EBV, HHV8 или обоими вирусами

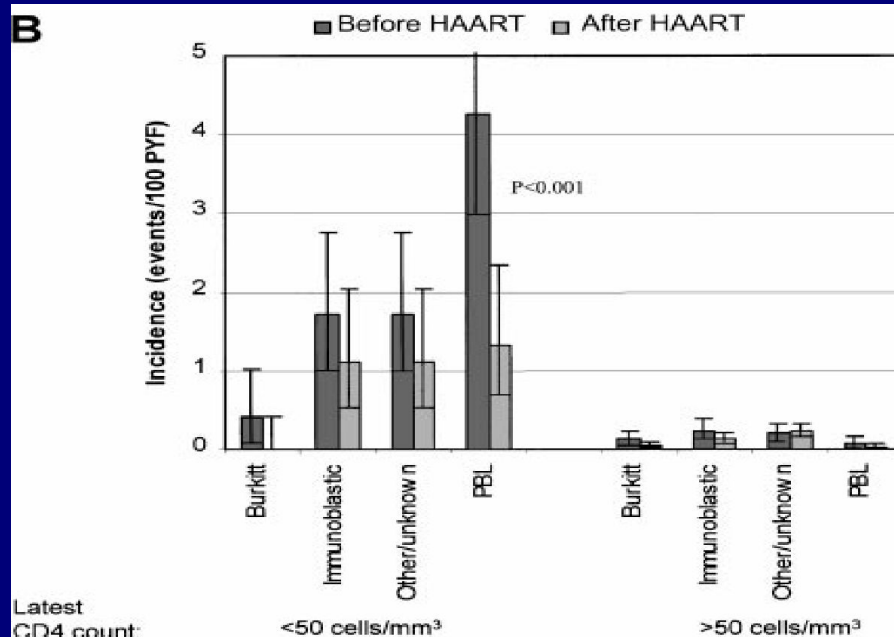


# Исходные характеристики пациентов, Франкфурт

	Все (%)	до ВААРТ (%)	после ВААРТ (%)	<i>p</i>
<b>Популяция</b>	<b>214 (100)</b>	<b>129 (100)</b>	<b>85 (100)</b>	
М/Ж	199/15	121/8 (93.7/6.3)	78/7 (91.8/8.2)	
Возраст	38	36,7	39,4	0.0188
<b>НХЛ 1° СПИД</b>	<b>131 (61.2)</b>	<b>68 (52.7)</b>	<b>63 (74.1)</b>	<b>0.0126</b>
Другие 1° СПИД	83 (38.8)	61 (47.3)	22 (25.9)	0.0213
<b>В-симптомы</b>	<b>105 (49)</b>	<b>54 (41.9)</b>	<b>51 (60)</b>	
А или неизвестно	109 (51)	75 (58.1)	34 (40)	
<b>Анн-Арбор Стадия</b>				
I и II	66 (30.8)	41 (31.8)	25 (29.4)	
III и IV	126 (48.9)	71 (55.1)	55 (64.7)	
Неизвестно	22 (10.3)	17 (13.1)	5 (5.9)	
<b>Гистология</b>				
Т-НХЛ	10 (4.7)	5 (3.9)	5 (5.9)	
Крупноклеточные	162 (75.7)	93 (72.1)	69 (81.2)	
<b>Беркитт</b>	<b>42 (19.6)</b>	<b>31 (24.0)</b>	<b>11 (12.9)</b>	
<b>CD4 среднее</b>	<b>93</b>	<b>66</b>	<b>102</b>	<b>0.0136</b>

# Исходные характеристики

	ответ на ВААРТ	неответ на ВААРТ	все	<i>p</i>
Популяция	30 (100%)	31 (100%)	61	
М/Ж	27/3 (90%/10%)	28/2 (93.3%/6.7%)	55/5	
Возраст	40.6 (23.4-71.0)	39,1 (30.6-60.7%)	39.8 (23.4-71.0)	
<b>В-симптомы</b>	<b>15 (50%)</b>	<b>21 (67.7%)</b>	<b>36 (59%)</b>	
<b>Локализация</b>				
Мин. 1 экстранодальный очаг	<b>18 (60%)</b>	<b>21 (67.7%)</b>	<b>39 (64%)</b>	
<b>Гистология</b>				
Т-НХЛ	0	3 (9.7%)	3 (4.9%)	
Крупноклеточные	25 (83.3%)	25 (80.6%)	50 (82.0%)	
<b>Беркитт</b>	<b>5 (16.7%)</b>	<b>3 (9.7%)</b>	<b>8 (13.1%)</b>	
<b>ЛДГ</b>	<b>220 (125-1503)</b>	<b>261 (147-1770)</b>	<b>239 (125-1770)</b>	
<b>CD4 среднее</b>	184 (8-1228)	83 (2-685)	102 (1-1228)	0.0231

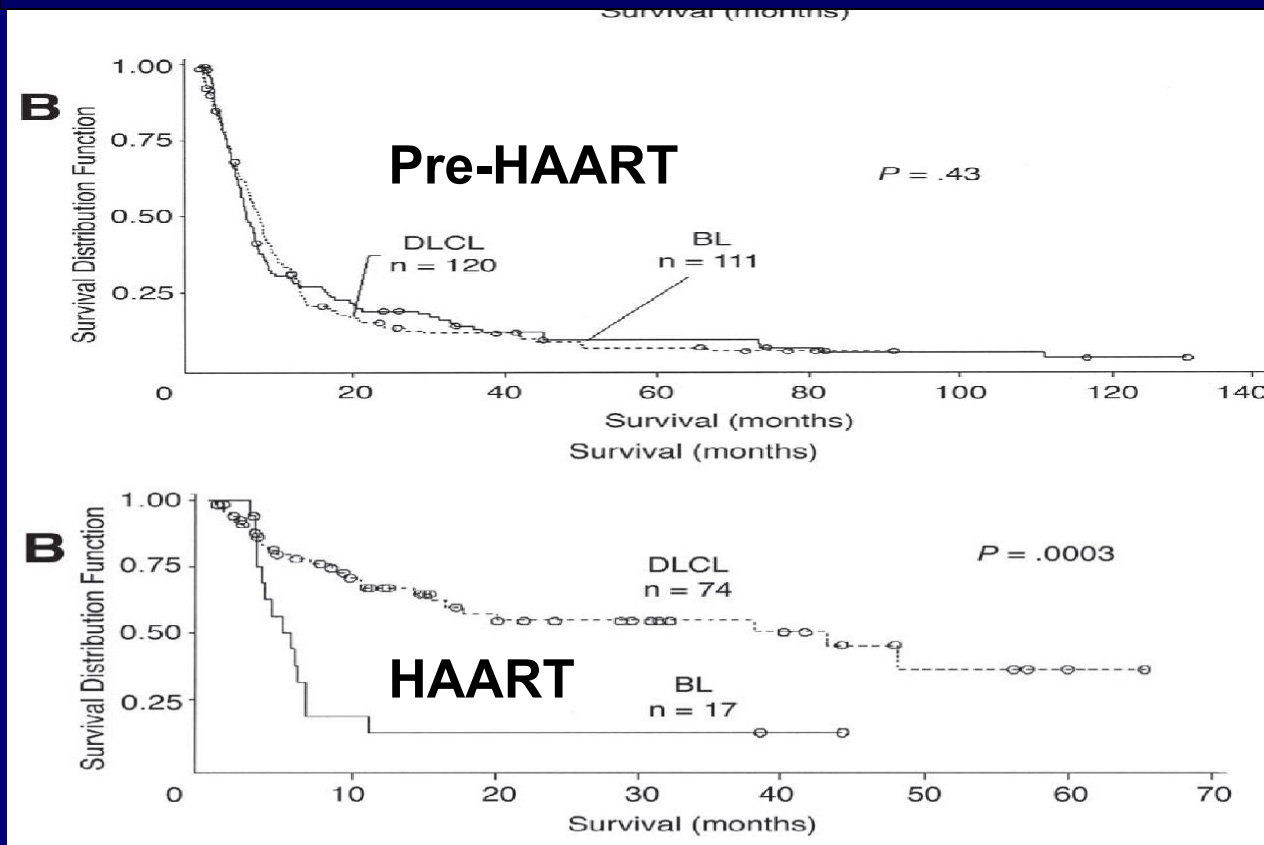


Влияние ВААРТ в меньшей степени относится к Беркитт НХЛ!

Kirk O et al. Blood 2001;98:3406-12

ТИП	Adjusted IR 1000 pys <sup>-1</sup> (no.)		RR (SE)
	1992 - 96	1997 - 99	
ПЛ ЦНС	1.7 (138)	0.7 (24)	0.42 (0.09)
Иммунобластная	3.0 (246)	1.7 (54)	0.57 (0.09)
Беркитт	0.3 (26)	0.4 (13)	1.18 (0.41)

# Выживаемость при Беркитт лимфомах хуже, чем при крупноклеточных лимфомах

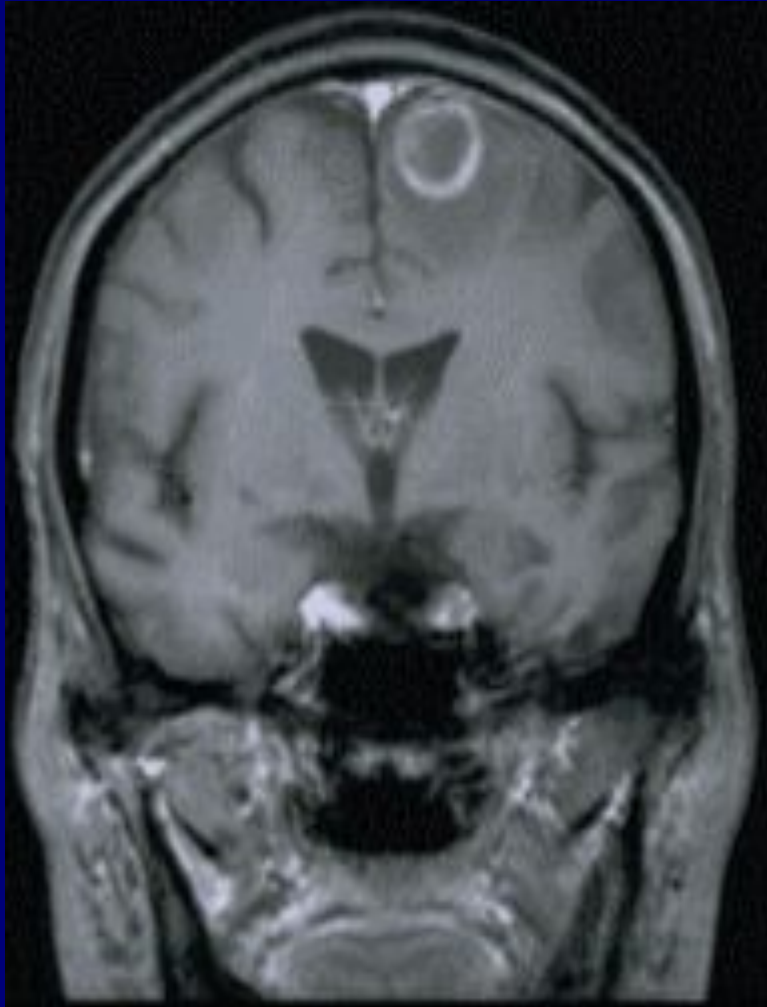




# Медиастинальный объем

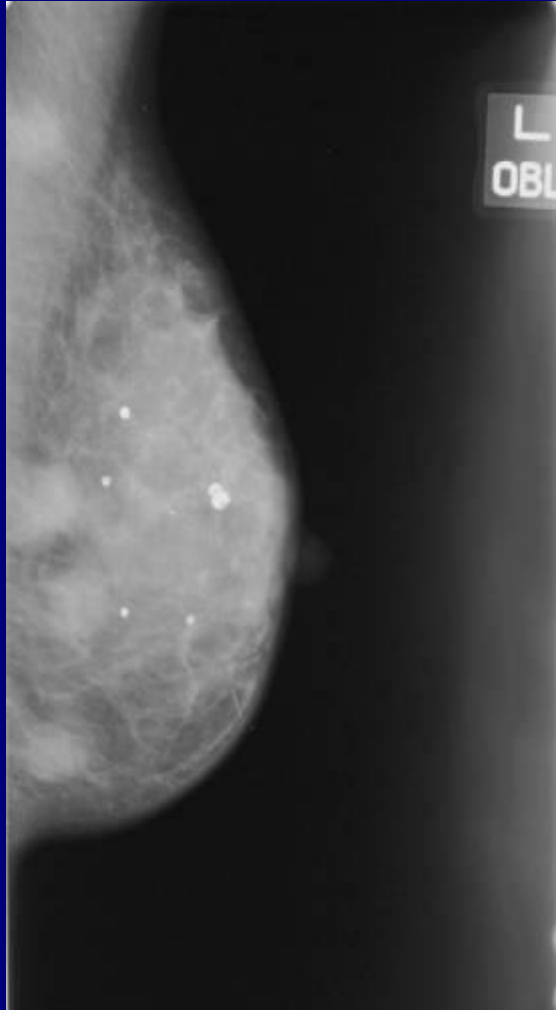


# Вовлечение ЦНС



- Люмбальная пункция необходима для диагностики
- МТХ (метотрексат) 15 мг интратекально для профилактики

## НХЛ молочной железы



- Работа совместно с гинекологами!

# Анн-Арборская классификация

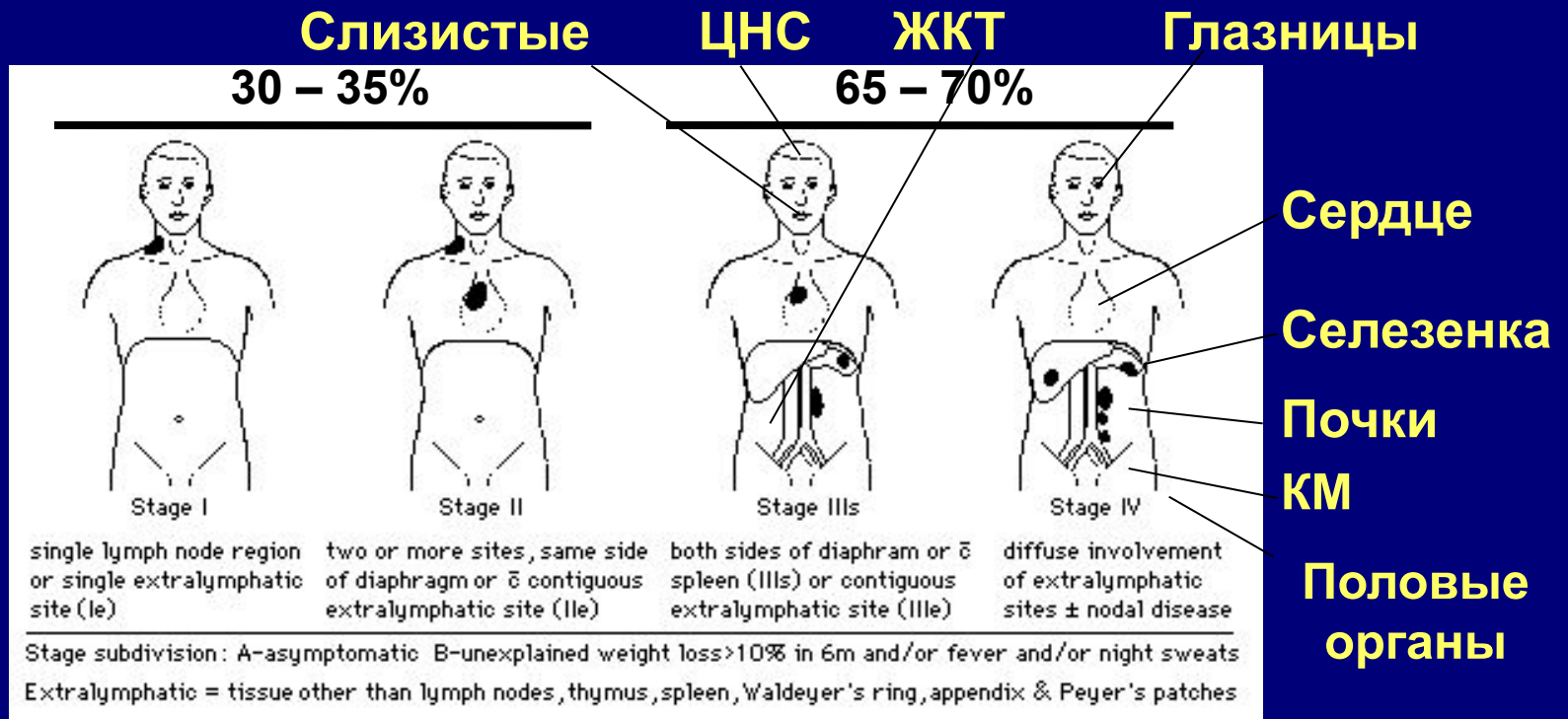
- I Поражение лимфоузлов одной группы (I) или одного экстранодального органа (IE).
- II Поражение лимфоузлов 2 и более групп по одну сторону диафрагмы (II) или поражение экстранодального органа и его регионарных лимфоузлов с поражением или без поражения других лимфоузлов по ту же сторону диафрагмы (IIE).
- III Поражение лимфоузлов по обе стороны диафрагмы (III), возможно, с поражением экстранодального органа (IIIE) или селезенки (IIIS) или селезенки и экстранодального органа (IIIE+S).
- IV Диффузное или диссеминированное поражение одного или более экстранодального органа с поражением или без поражения лимфоузлов; или изолированное поражение экстранодального органа с поражением дистальных (не регионарных) лимфоузлов.

A Бессимптомное течение

B Общие симптомы:

- а) необъяснимая потеря веса более, чем на 10% за последние 6 мес, и/или
- б) необъяснимая персистирующая или рецидивирующая лихорадка  $> 38^{\circ}\text{C}$ , и/или
- в) профузные ночные поты.

# Клинические проявления при ВИЧ-инфекции



- В-Симптомы: 60 % (!)

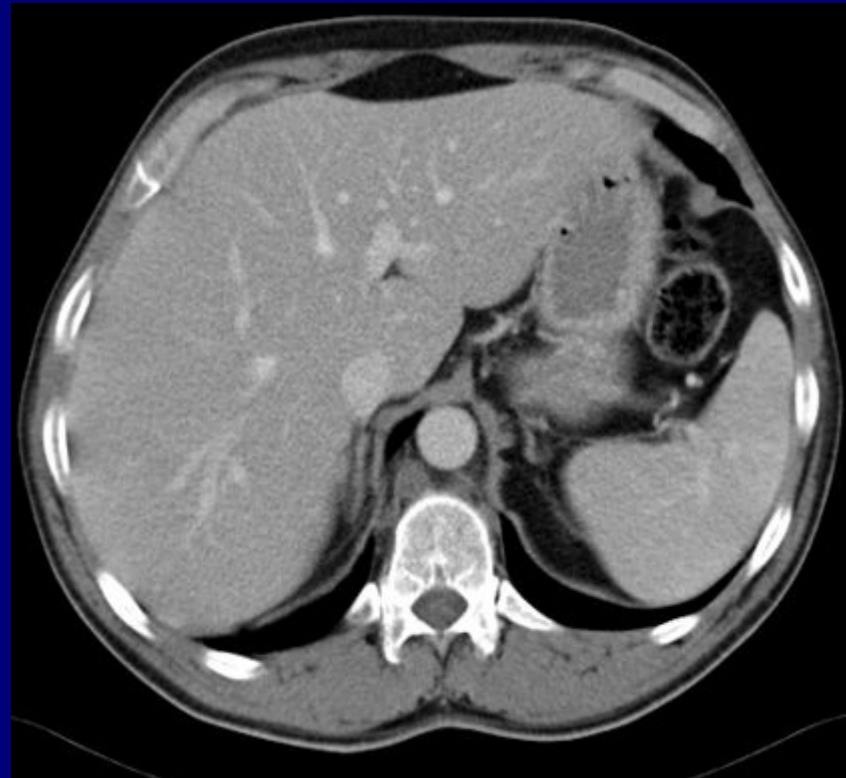
- Как минимум 1 экстранодальный очаг: 60 – 80% (!)

# Диагностический план

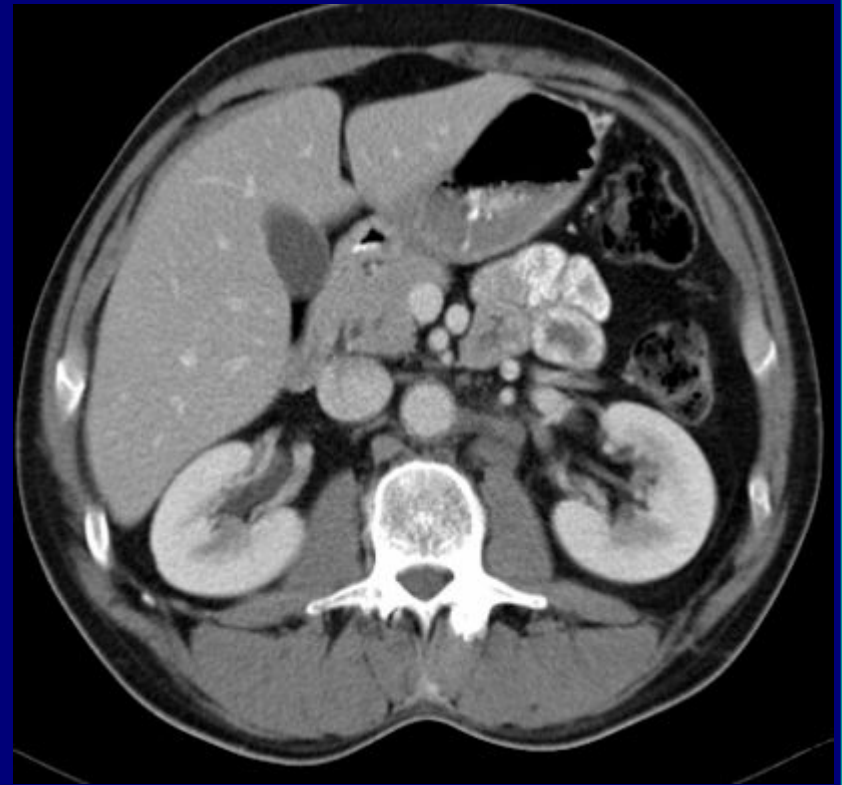
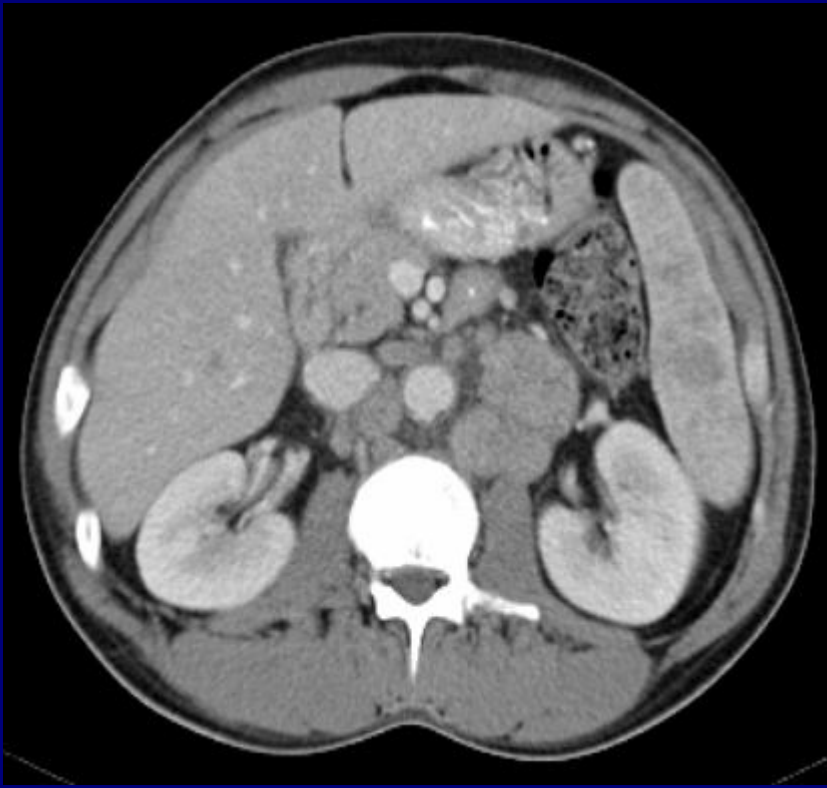
- КТ головного мозга, КТ шеи и грудной полости, КТ УЗИ живота
- Биопсия, лучше хирургическое удаление самых важных ЛУ
- Костномозговая пункция и биопсия!, люмбальная пункция
- Кровь мазки, ЛДГ, креатинин, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин
- ЭКГ, УЗИ сердца (антрациклины!)
- Функция легких (Блеомицин)
- $\beta$ 2-микроглобулин, CD20, CD138
- CD4, Тохо-, Lues-, CMV, гепатиты В и С, ТБ

**.... И все остальное, что бы ни смог придумать зав.отделением на следующем обходе....**

# Инфильтрация селезенки до и после химиотерапии



# Парааортальные ЛУ до и после химиотерапии



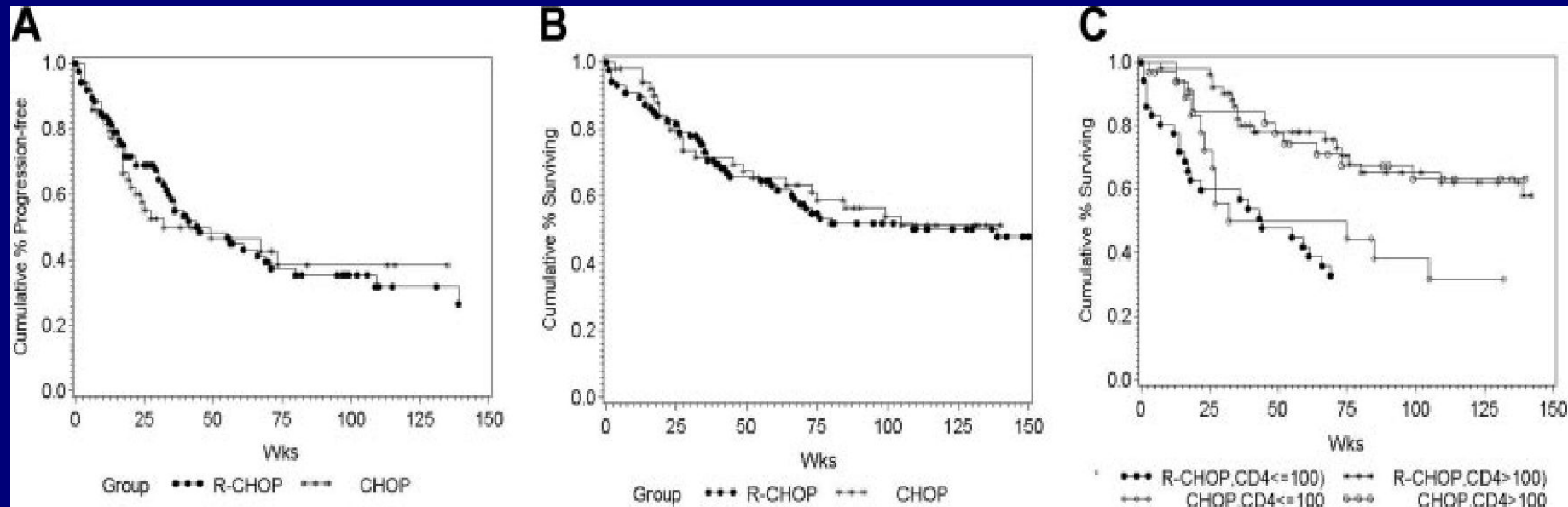


## R-CHOP режим

Ритуксимаб	375 mg/m <sup>2</sup> , d=0
Циклофосфамид	750 mg/m <sup>2</sup> , d=1
Доксорубицин	50 mg/m <sup>2</sup> , d=1
Винкристин	1,4 mg/m <sup>2</sup> (max. 2 mg) i.v., d=1
Преднизолон	100 mg per day, d = 1-5
Урометексан	20% of Cyclo. h = 0, 4, 8

- Циклы повторяются на 21 день (CHOP 21) или на 14 (CHOP 14)
- CHOP 14 лучшая выживаемость у пожилых (*J Clin Oncol 2004;22:6500*)
- CHOP 14 лучше с использованием G-CSF стимуляции  
(гранулоцитарный колониестимулирующий фактор)

# Ретуксимаб при ВИЧ-инфекции - безопасно и эффективно?



- Полная ремиссия: 58% R-CHOP, 50% CHOP ( $p=.371$ )
- Степень  $\frac{3}{4}$  нейтропении: 39% R-CHOP, 17% CHOP ( $p=0.012$ )
- Летальность из-за инфекций: 15% R-CHOP (сепсис = 6), 2% CHOP ( $p=.02$ )
- Среднее количество CD 4 лф : 128/мкл R-CHOP, 158/мкл CHOP
- 8 из 15 смертей из-за инфекций при R-CHOP имели CD4 < 50 /мкл

# Ретуксимаб при ВИЧ-инфекции – безопасно и эффективно?

*Spina et al. Blood 2005;15:1891-7*

- Полная ремиссия 70%, продолжительность жизни 2 года без рецидивов - 59%

*Weiss et al. Cancer 2006;106:1560-8*

- Продолжительность жизни со стандартным риском (CD4>50/мкл нет ОИ) сравнима с не ВИЧ инфицированными (3 года - 60%, CR=79%)

□ **Использовать осторожно, особенно при низких показателях CD4**

# Интенсивная химиотерапия Беркитт и Беркитт-подобных НХЛ

## Блок А

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	d = 7
Dexameth.	10 mg/m <sup>2</sup>	d = 8-12
MTX i.v. (24h)	500 mg/m <sup>2</sup> , *)	d = 8
Ifosfamid	400 mg/m <sup>2</sup>	d = 8-12
Cytarabin	60 mg/m <sup>2</sup>	d = 11-12
Etoposide	60 mg/m <sup>2</sup>	d = 11-12
MTX i. th.	12 mg	d = 8
G-CSF / PEG		d = 5+

## Блок В

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	d = 7
Dexameth.	10 mg/m <sup>2</sup>	d = 8-12
Vincristin	1 mg	d = 8
MTX i.v. (24h)	500 mg/m <sup>2</sup> , *)	d = 8-12
Cyclophosph.	200 mg/m <sup>2</sup>	d = 11-12
Doxorubicin	25 mg/m <sup>2</sup>	d = 11-12
MTX i. th.	12 mg	d = 8
G-CSF / PEG		d = 5+

## Блоки: А1 – В1 – А2 – В2 – А3 – В3

- Лучше ответ (CR 75 vs. 40%) и продолжительность жизни (1 год 65% vs. 44%) чем при СНОР (n=51, 30/31) (Hoffmann C et al. *Leuk Lymph* 2006;47:1872-80)

## ВААРТ и химиотерапия

Избегать кумулятивной токсичности:

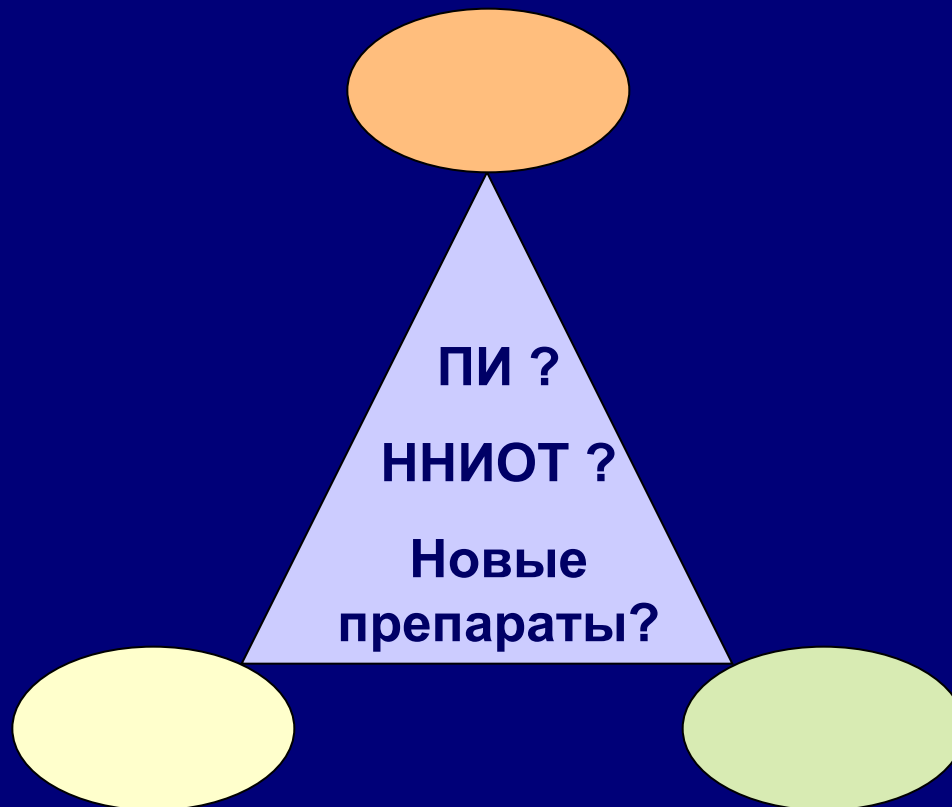
- DDI/D4T, меньше другие НИОТ и винкрестин: полинейропатия
- AZT и все химиопрепараты: миелосуппрессия
- ABC в соответствии с HLA: РГЧ и нейтропеническая лихорадка трудноотличимы

ВААРТ может быть назначена в течение химиотерапии:

Только 5 % пациентов прекращают ВААРТ во время химиотерапии (против 35% при нелеченном заболевании). (*Simcock et al. Antiviral Therapy 12;931-9*)

# ВААРТ и химиотерапия

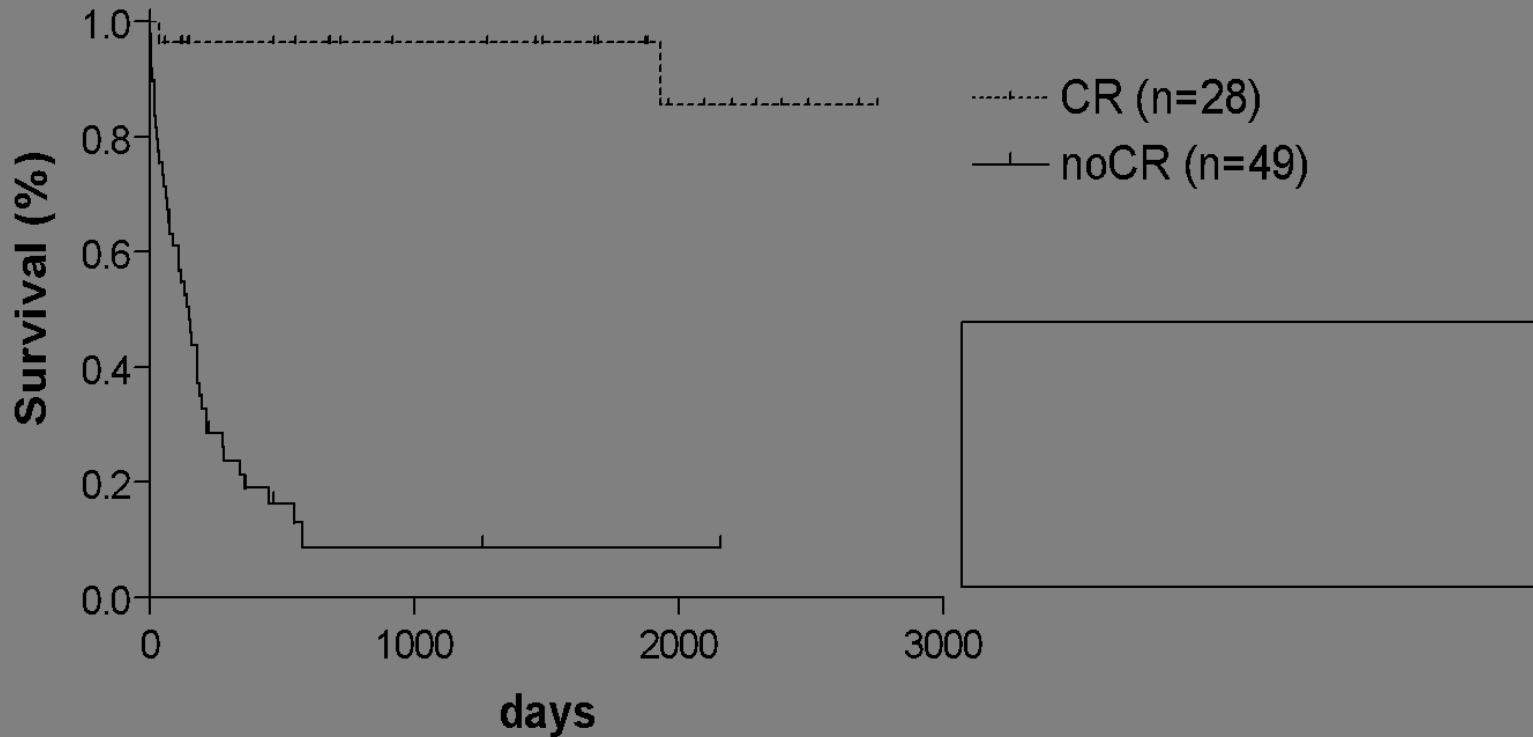
Количество таблеток и мукозит



Мало данных о взаимодействиях

Барьер резистентности

# Продолжительность жизни в зависимости от ремиссии



**Успех - это достижение ремиссии!**

# Лимфогранулематоз



# Отличия лимфогранулематоза у ВИЧ-инфицированных по сравнению с не инфицированными ВИЧ пациентами

- У ВИЧ-инфицированных заболеваемость лимфогранулематозом в 5-10 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных.
- По некоторым подтипам, например, лимфоцитопеническом и смешанноклеточном, относительный риск еще выше
- Поражение средостения встречается значительно реже, чем у ВИЧ-отрицательных
- Преобладание случаев с клетками Рид-Штернберга, а также четкая связь с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, частота которой в разных исследованиях составила 80-100%

## Схема ABVD (4 двойных цикла, повтор с 29-го дня)\*

Адриамицин (=доксорубицин)	Дохо-Cell <sup>®</sup> , Адриабластин <sup>®</sup>	25 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1-й + 15-й
Блеомицин	Блеомицин Гексал <sup>®</sup> , Vleo-Cell <sup>®</sup>	10 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1-й + 15-й
Винбластин	Велбе <sup>®</sup> , Винбластин Гексал <sup>®</sup>	6 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1-й + 15-й
Дакарбазин	Detimedac <sup>®</sup>	375 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1-й + 15-й

# Многоочаговая болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузлов)

- редкое заболевание
- многие клиницисты и патоморфологи плохо с ним знакомы
- связь с герпесвирусом человека типа 8
- значительное увеличение лимфоузлов, В-симптомы, спленомегалия, гепатомегалия (70%), респираторные симптомы (65%) и отеки (55%)
- постоянно повышенный уровень С-реактивного белка, гипергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия, выраженная анемия
- нет четких рекомендаций по лечению