

ВИЧ-ассоциированные лимфомы

С разрешения д-ра Timo Wolf



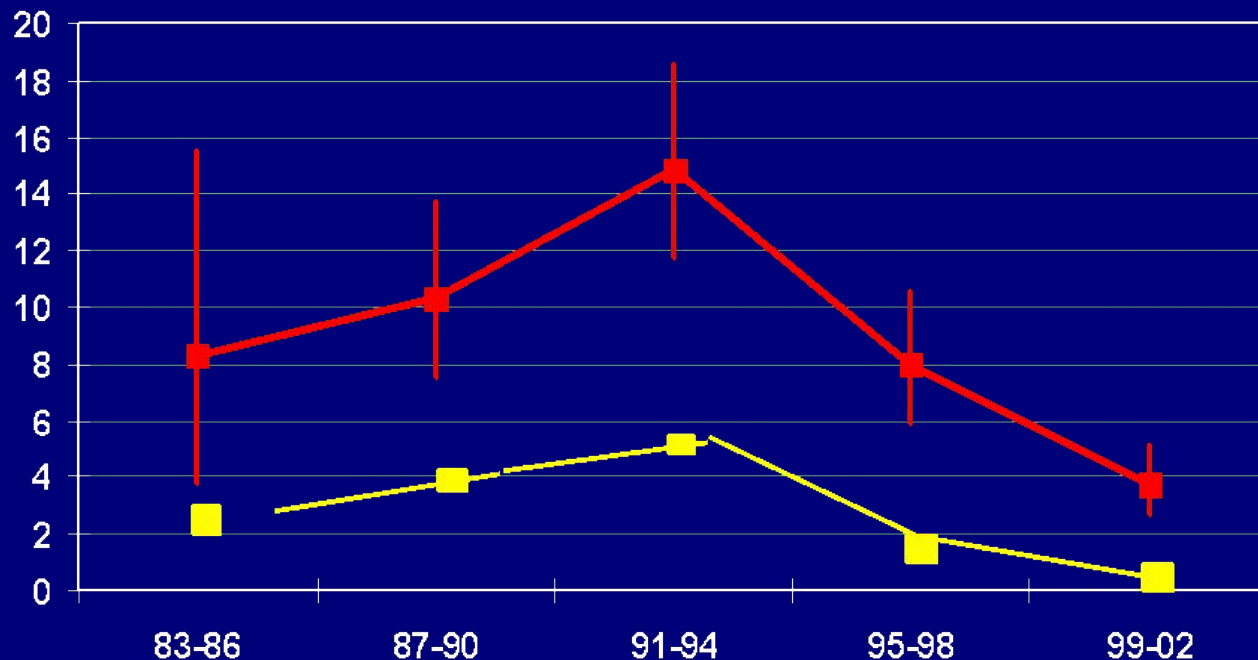
Цель: Изучить факторы риска и эпидемиологические аспекты лимфопролиферативных заболеваний при ВИЧ-инфекции, классификацию и типы лимфом, диагностику, клиническое течение и лечение лимфопролиферативных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов

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

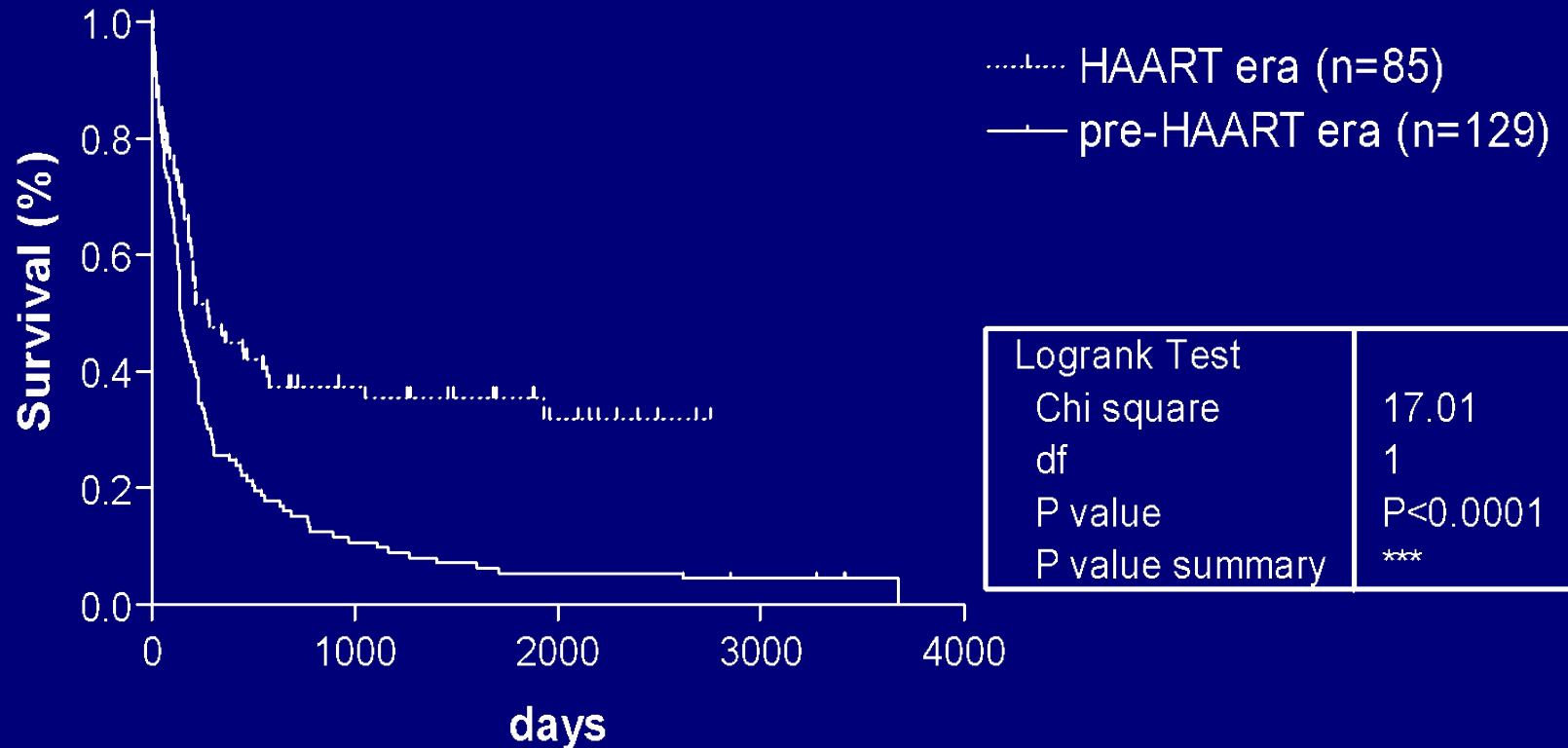
Частота неходжкинских лимфом по данным Франкфуртской

КОГОРТЫ

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

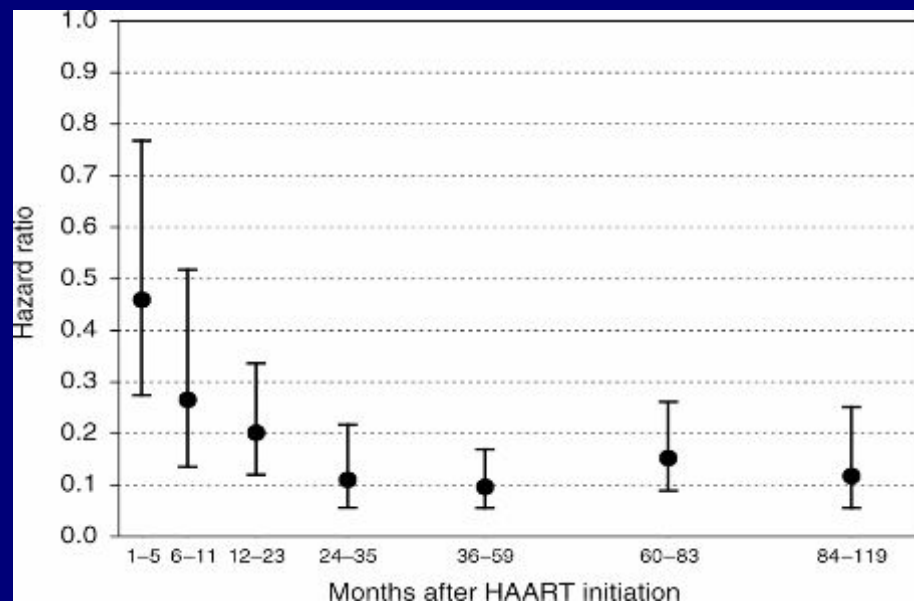


Продолжительность жизни пациентов до и после начала эры ВААРТ

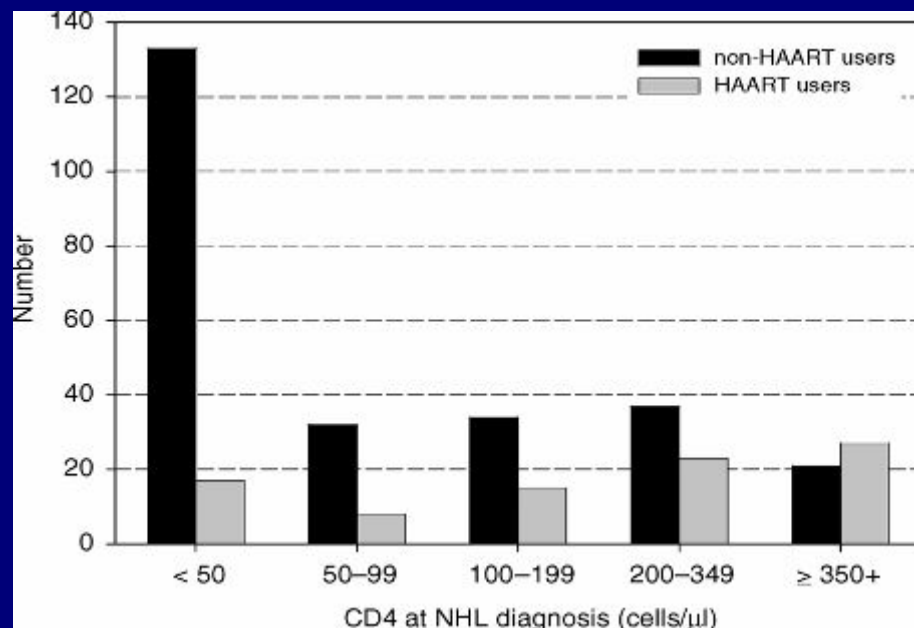


Средняя продолжительность жизни:

- 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

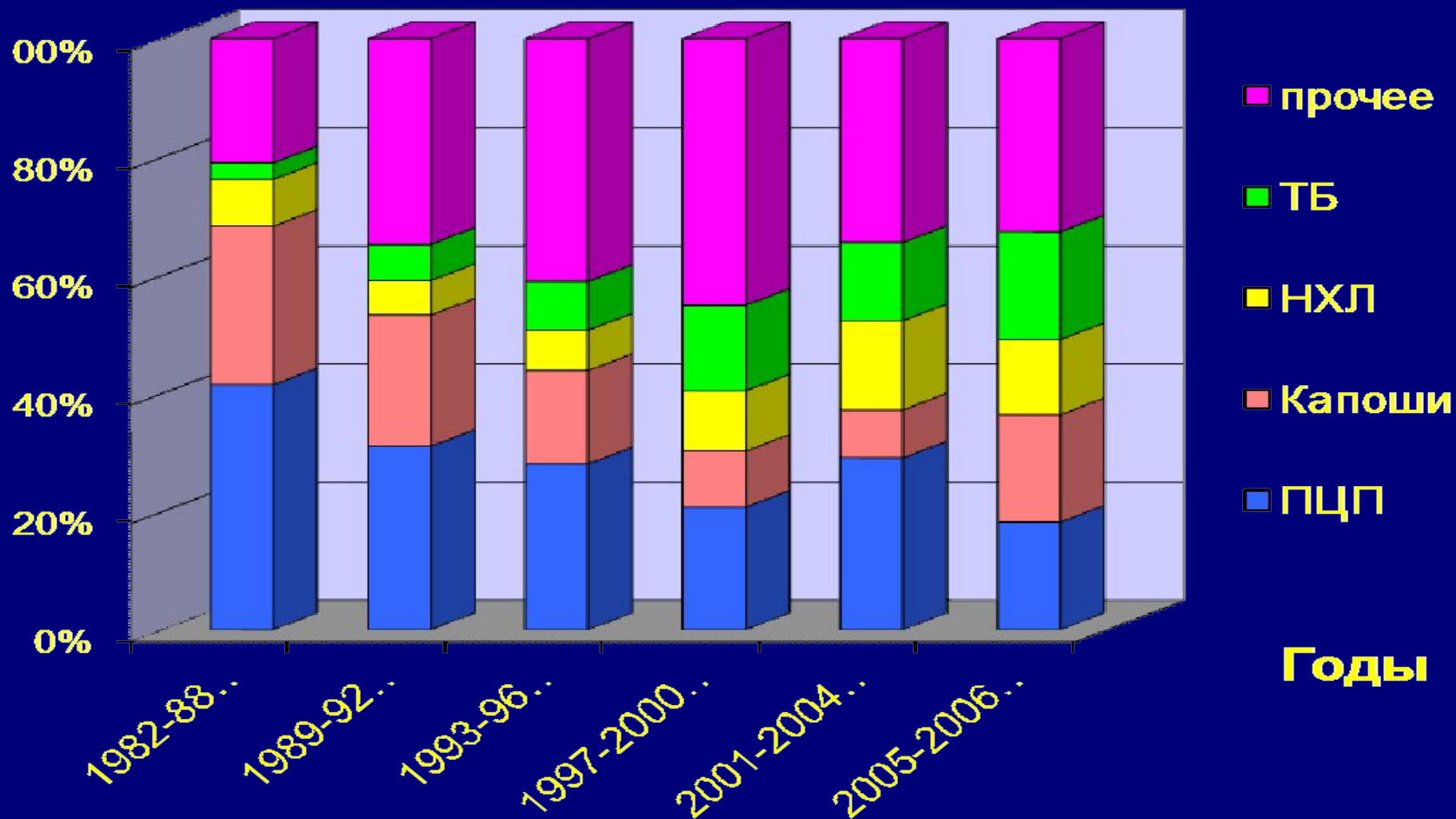
- Снижение частоты и положительное влияние на течение
- Снижение частоты менингеальных проявлений
(Navarro et al. *Haematologica* 2008;93:149-50)
- Двукратное повышение CD4 лимфоцитов связано с двукратным снижением риска СПИД-ассоциированных опухолей
- Риск в 20 раз выше при CD 4 < 50 /мкл
- Другие риски 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?**



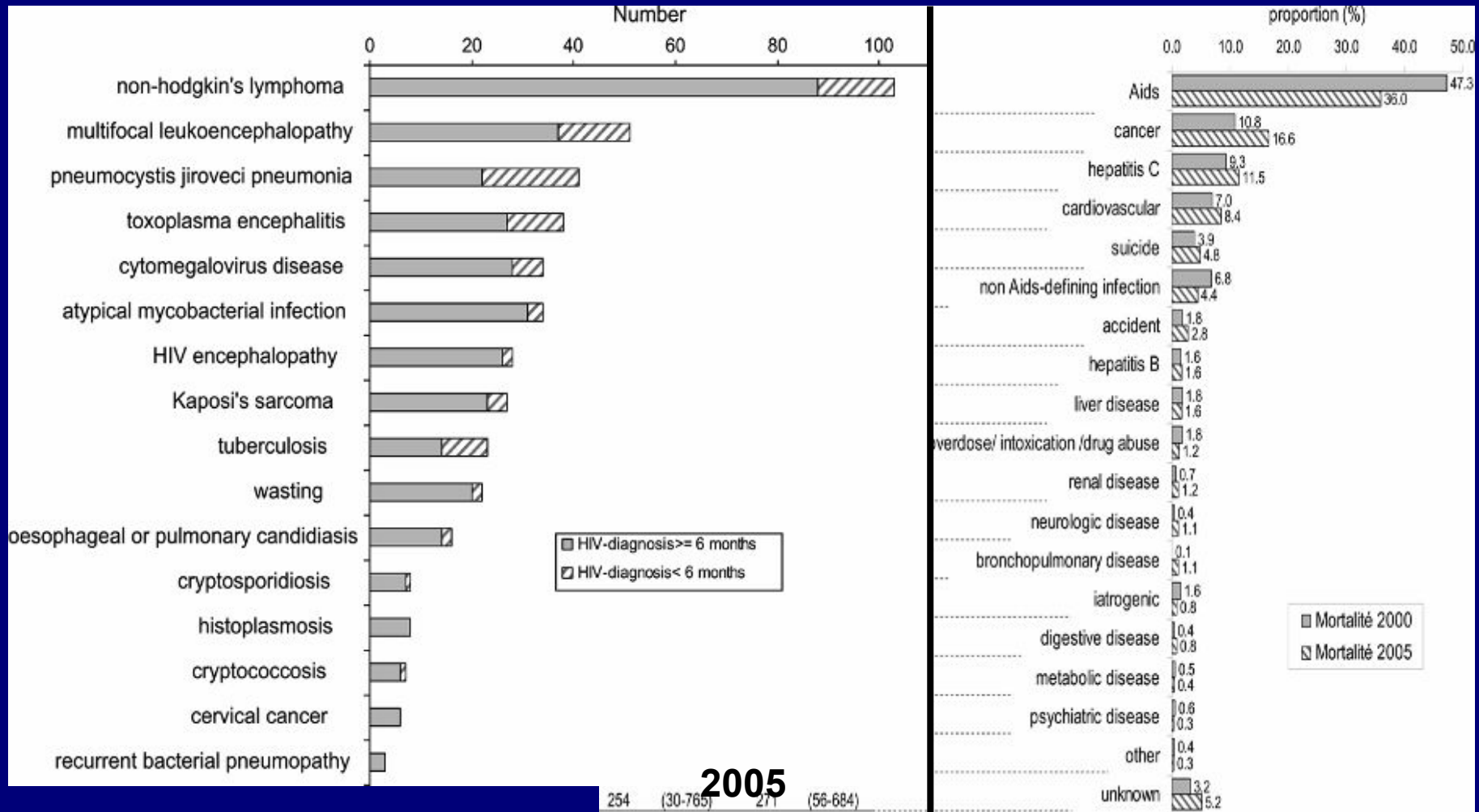
Первичные диагнозы СПИД во Франкфуртской когорте (1982 – 2006)



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

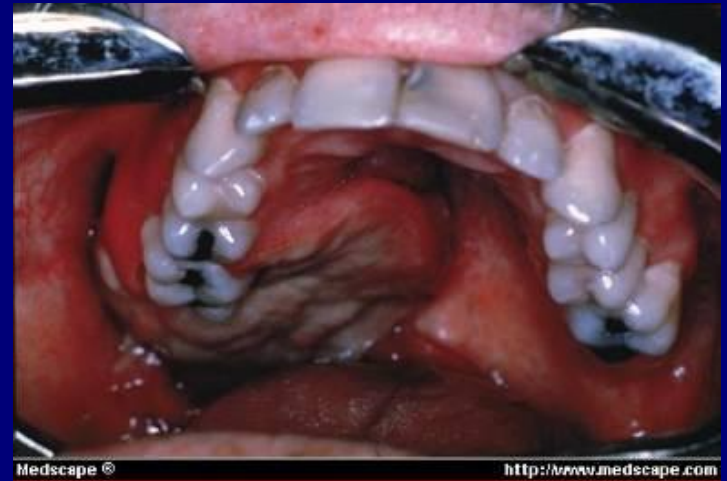
Еще более непонятно ...

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

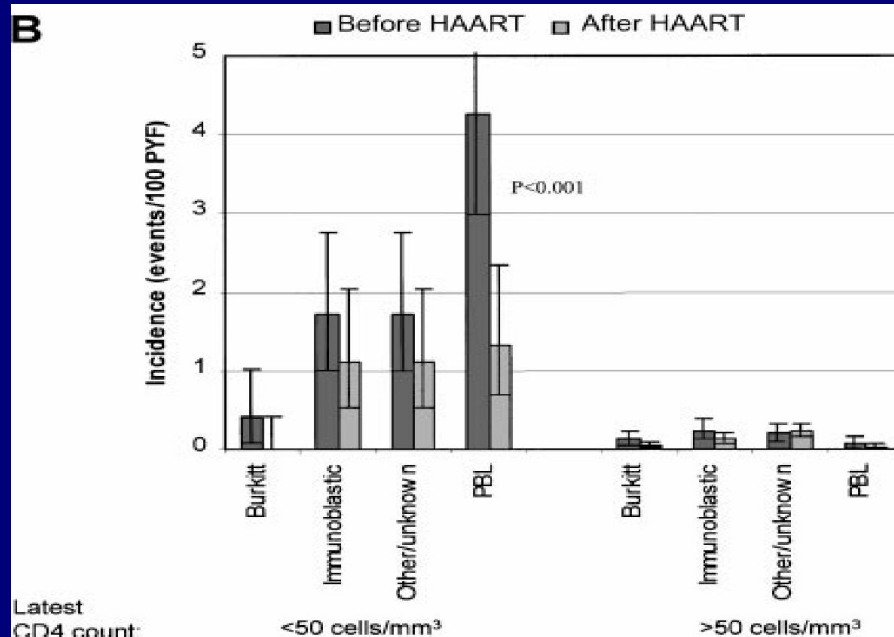


Исходные характеристики пациентов, Франкфурт

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

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)	
В-симптомы	15 (50%)	21 (67.7%)	36 (59%)	
Локализация				
Мин. 1 экстранодальный очаг	18 (60%)	21 (67.7%)	39 (64%)	
Гистология				
Т-НХЛ	0	3 (9.7%)	3 (4.9%)	
Крупноклеточные	25 (83.3%)	25 (80.6%)	50 (82.0%)	
Беркитт	5 (16.7%)	3 (9.7%)	8 (13.1%)	
ЛДГ	220 (125-1503)	261 (147-1770)	239 (125-1770)	
CD4 среднее	184 (8-1228)	83 (2-685)	102 (1-1228)	0.0231

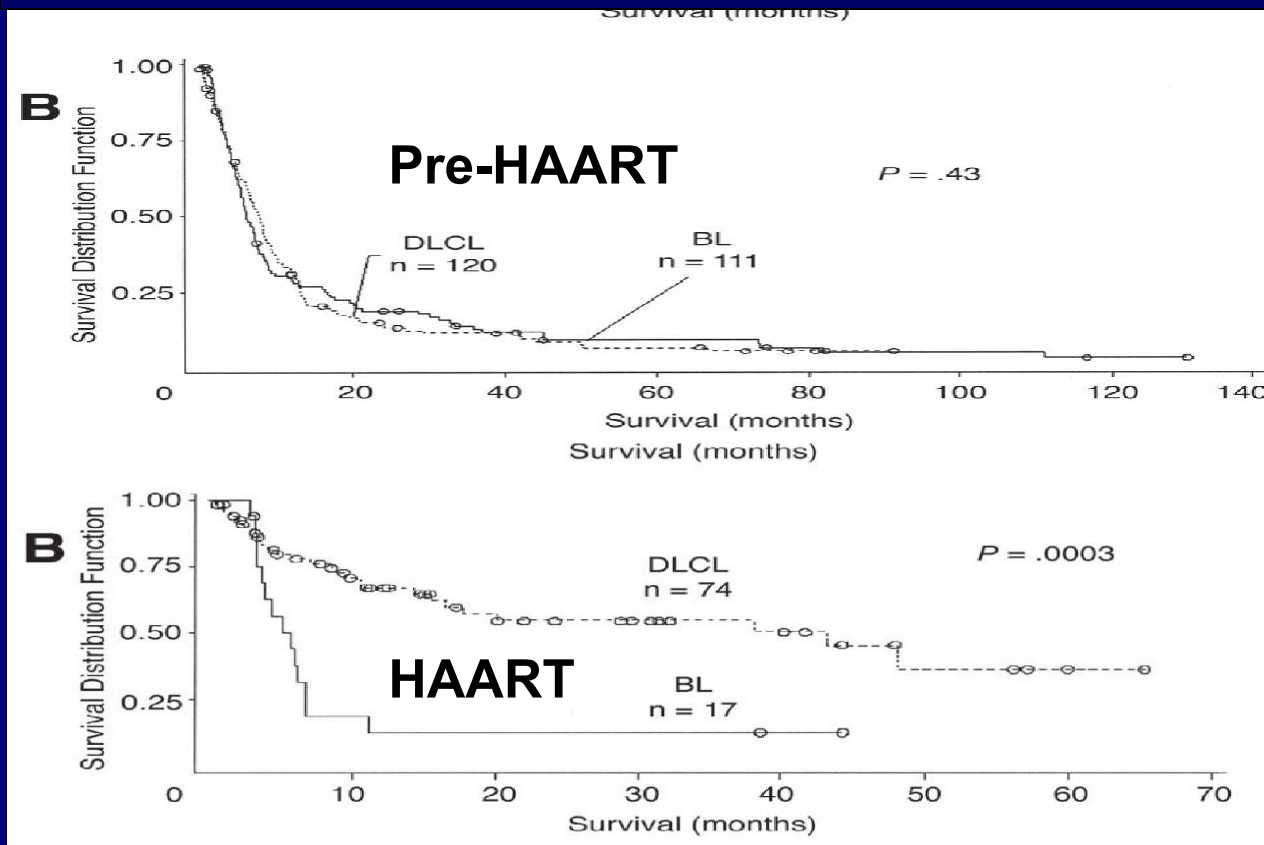


Влияние ВААРТ в меньшей степени относится к Беркитт НХЛ!

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

ТИП	Adjusted IR 1000 pys ⁻¹ (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)

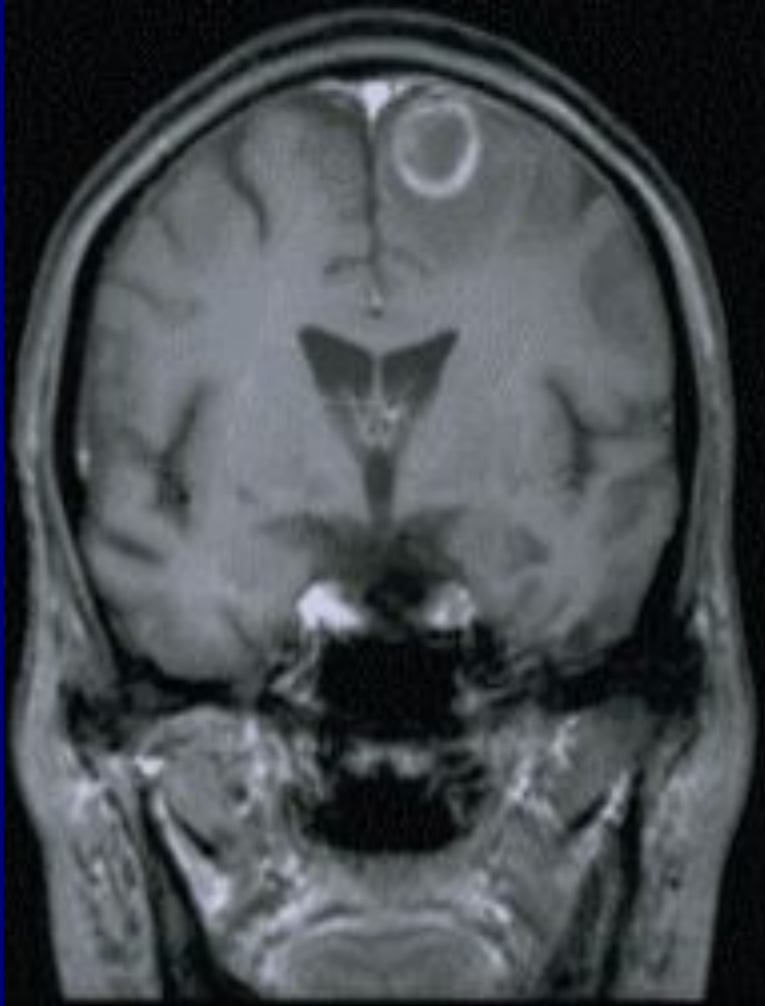
Выживаемость при Беркитт лимфомах хуже, чем при крупноклеточных лимфомах



Медиастинальный объем

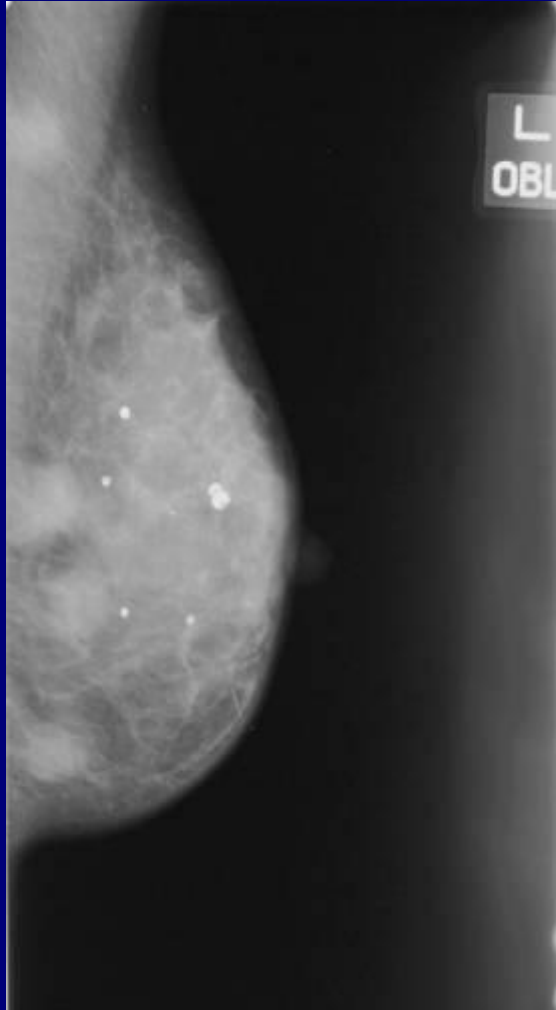


Вовлечение ЦНС



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

НХЛ молочной железы



- Работа совместно с гинекологами!

Анн-Арборская классификация

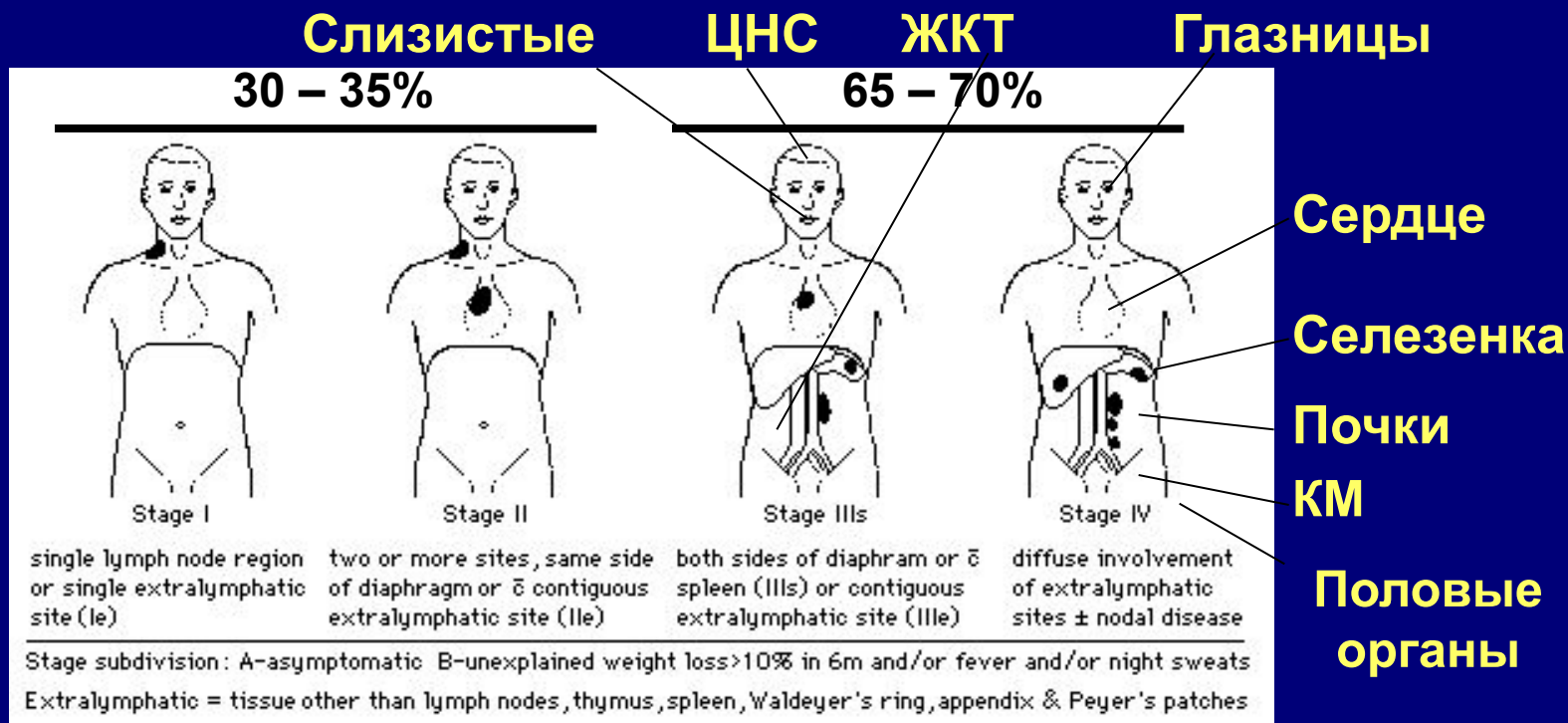
- I Поражение лимфоузлов одной группы (I) или одного экстранодального органа (IE).
- II Поражение лимфоузлов 2 и более групп по одну сторону диафрагмы (II) или поражение экстранодального органа и его регионарных лимфоузлов с поражением или без поражения других лимфоузлов по ту же сторону диафрагмы (IIE).
- 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

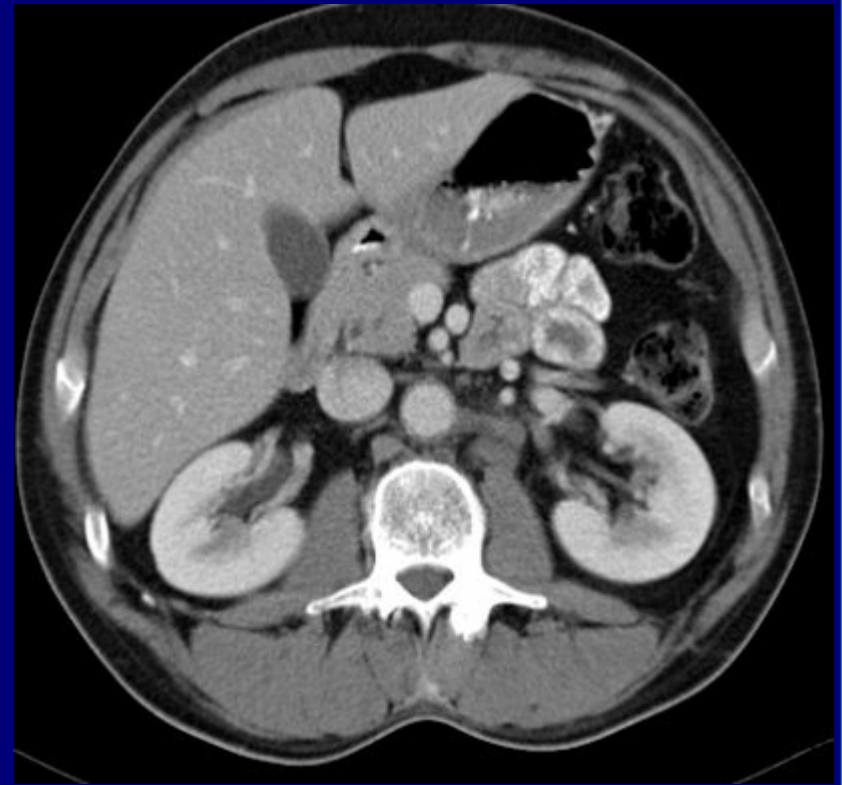
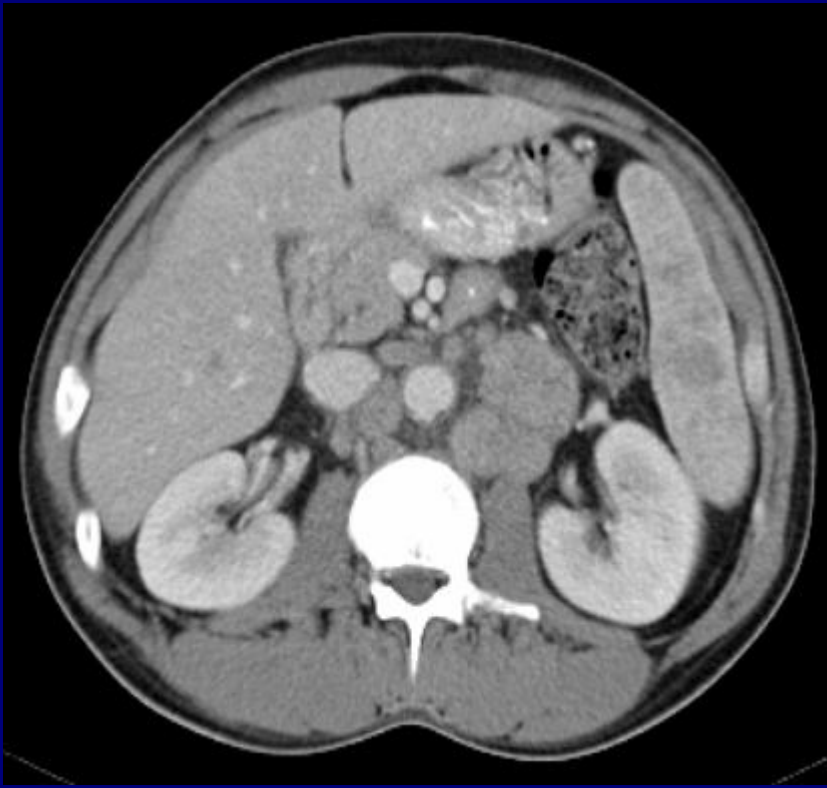
- КТ головного мозга, КТ шеи и грудной полости, КТ УЗИ живота
- Биопсия, лучше хирургическое удаление самых важных ЛУ
- Костномозговая пункция и биопсия!, люмбальная пункция
- Кровь мазки, ЛДГ, креатинин, АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин
- ЭКГ, УЗИ сердца (антрациклины!)
- Функция легких (Блеомицин)
- β 2-микроглобулин, 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

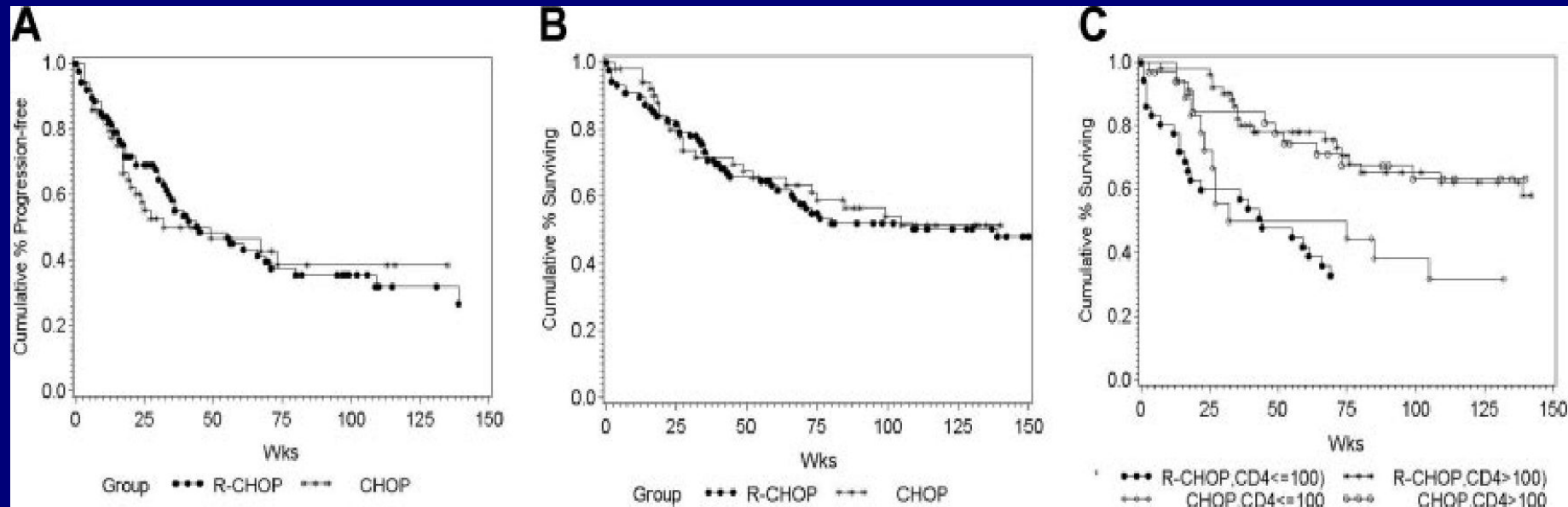


R-CHOP режим

Ритуксимаб	375 mg/m ² , d=0
Циклофосфамид	750 mg/m ² , d=1
Доксорубицин	50 mg/m ² , d=1
Винкристин	1,4 mg/m ² (max. 2 mg) i.v., d=1
Преднизолон	100 mg per day, d = 1-5
Урометиксан	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 ²	d = 7
Dexameth.	10 mg/m ²	d = 8-12
MTX i.v. (24h)	500 mg/m ² , *)	d = 8
Ifosfamid	400 mg/m ²	d = 8-12
Cytarabin	60 mg/m ²	d = 11-12
Etoposide	60 mg/m ²	d = 11-12
MTX i. th.	12 mg	d = 8
G-CSF / PEG		d = 5+

Блок В

Rituximab	375 mg/m ²	d = 7
Dexameth.	10 mg/m ²	d = 8-12
Vincristin	1 mg	d = 8
MTX i.v. (24h)	500 mg/m ² , *)	d = 8-12
Cyclophosph.	200 mg/m ²	d = 11-12
Doxorubicin	25 mg/m ²	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:

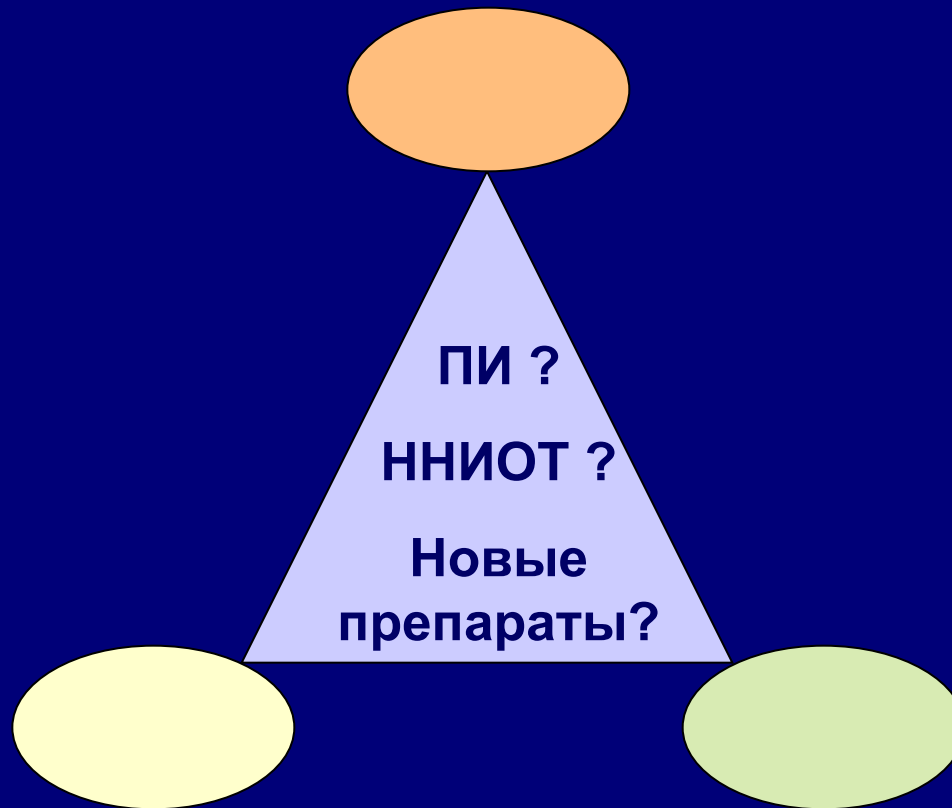
- DDI/D4T, меньше другие НИОТ и винкристин: полинейропатия
- AZT и все химиопрепараты: миелосуппрессия
- ABC в соответствии с HLA: РГЧ и нейтропеническая лихорадка трудноотличимы

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

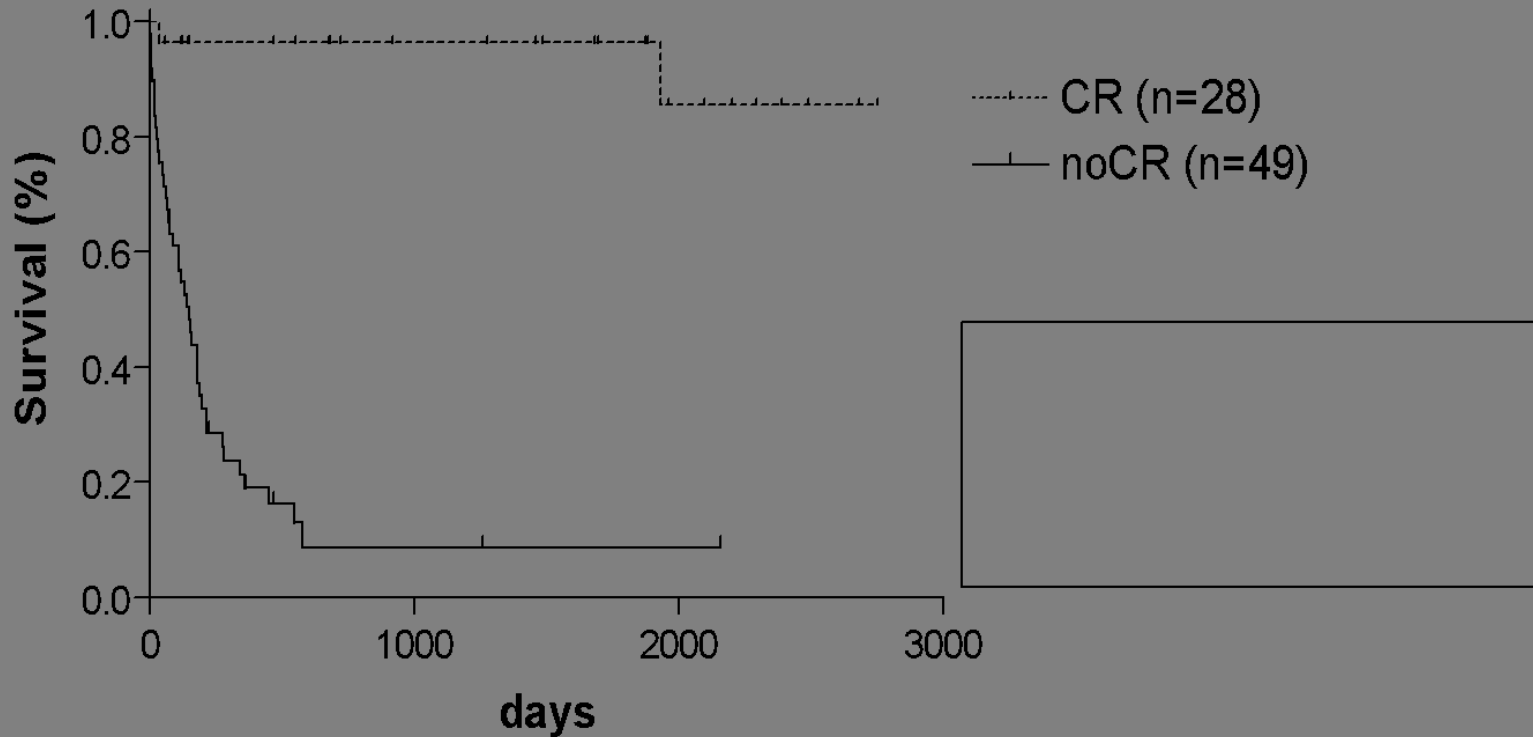
Количество таблеток и мукозит



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 АВVD (4 двойных цикла, повтор с 29-го дня)*

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