



МОСКОВСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
Центральный Научно-Исследовательский Институт Гастроэнтерологии ДЗМ

Лечение лимфопролиферативных заболеваний у ВИЧ- инфицированных пациентов. Опыт работы одного центра

ГБУЗ МКНЦ ДЗМ имени А.С.Логинова

Г.Москва

зав гематологическим отд.к.м.н. Дудина Г.А.
Руководитель научного отд.проф.д.м.н.Пивник .А.В.

Маршрутизация пациентов в гематологическое отделение ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

- **Все больные** госпитализируются в отделение в плановом порядке по направлению гематологов города или различных лечебных учреждений города и страны с гистологическим **и/или** иммуногистохимическим установленным диагнозом лимфомы.
- **Все московские больные** проходят исследования в московском городском центре СПИДа и КИБ2, где устанавливается диагноз ВИЧ инфекции с подтверждением по реакции иммуноблот, определению вирусной нагрузки в ПЦР и подсчету уровня CD4-лимфоцитов в крови.
- **Все больные** получают АРТ при поступлении в стационар.
- **Все больные** проходят стадирование лимфомы по Ann Arbor, Costwolds и выполнением эндоскопических исследований (ФГДС и колоноскопия, бронхоскопия), МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ брюшной полости.
- **Всем больным** в соответствии с морфологическим и иммуногистохимическим диагнозом, стадией лимфомы назначаются курсы ПХТ на фоне **АРТ**.

Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт- Петербурга от 6 июня 2013 г. №223-р

- Обеспечить направление в первичный онкологический кабинет в течение 1-3-х дней
- Прием пациентов врачом-онкологом в течение 3-х рабочих дней
- Направление пациентов в учреждения 2-го уровня в течение 1-го рабочего дня для уточнения или подтверждения диагноза

- **ДИАГНОЗ ЗНО должен быть подтвержден или снят в течение 10 дней**

Некрасова А.В., Рассохин В.В.,
2017

Дифференциальная диагностика лимфоаденопатии (ЛАП)

- 3 - Латентная стадия (субклиническая) – Фазу латентной инфекции нельзя называть бессимптомной, т.к. очень частым, хотя и единственным типичным клиническим проявлением ВИЧ-инфекции в этой стадии может быть увеличение лимфатических узлов.
- “Персистирующая генерализованная лимфоаденопатия: увеличение не менее двух л/у более чем до 1 см, в двух и более группах, кроме переднешейных и паховых в течение не менее 3 мес”
- **НО!!!** у большинства ВИЧ-инфицированных наблюдаются 1-3 увеличенных л/у (преимущественно заднешейных, надключичных, подмышечных, локтевых, затылочных, подколенных, переднешейных и паховых) Увеличение л/у свидетельствует лишь об активации иммунитета в ответ на появление ВИЧ и в частности о значительной продукции антител. Морфологически в лимфатических узлах увеличиваются активные зоны фолликулов. Фолликулярные дендритические клетки фильтруют и «ловят» свободный вирус и инфицированные клетки

Дифференциальная диагностика лимфоаденопатий (ЛАП) ПРИ ВИЧ/СПИД

- **Цель исследования.** Гистологический диагноз, соотнесенный с клинико-лабораторной картиной.
- **Материалы и методы.** С 2002 по 2005 гг. наблюдали 80 ВИЧ-инфицированных больных с прицельной биопсией периферического лимфоузла. Гистологический диагноз поставлен всем больным методом световой микроскопии, у части больных при иммуногистологическом исследовании.
- **Результаты и обсуждения.** У подавляющего большинства больных содержание CD4 лимфоцитов периферической крови составило менее 200 клеток в мкл, вирусная нагрузка – сотни тысяч копий в мкл. Распределение больных по диагнозам: туберкулёз у 33 больных (41%), лимфомы – у 23 (29%) и лимфогранулематоз – у 5 (6%), реактивная лимфаденопатия – у 15 (19%), герминогенные опухоли – у 3 (4%), саркоидоз – у 1 (1%). Гистологическая картина реактивной лимфаденопатии представлена: фолликулярной гиперплазией – 9, инволюцией – 2, бактериальным лимфаденитом с некрозом – 4 больных. Заключение. Биопсия периферических лимфоузлов служит ранним, безопасным, надежным и не требующим больших затрат методом диагностики лимфаденопатии у больных СПИД.

Пивник А.В. И соавт. 2006 г.

Злокачественные опухоли и сопутствующие вирусные заболевания при ВИЧ-инфекции

ВИЧ-ассоциированные

- Саркома Капоши
- Неходжкинские лимфомы (системные и ЦНС)
- Инвазивный рак ШМ

Вирус

HHV-8*

EBV**, HHV-8

HPV***

ВИЧ-неассоциированные

- Анальный рак
- Лимфома Ходжкина
- Лейомиосаркома (дети)
- Сквамозный рак полости рта
- Карцинома из клеток Меркеля
- Гепатоцеллюлярная карцинома

HPV

EBV

EBV

HPV

MCV****

HBV, HCV

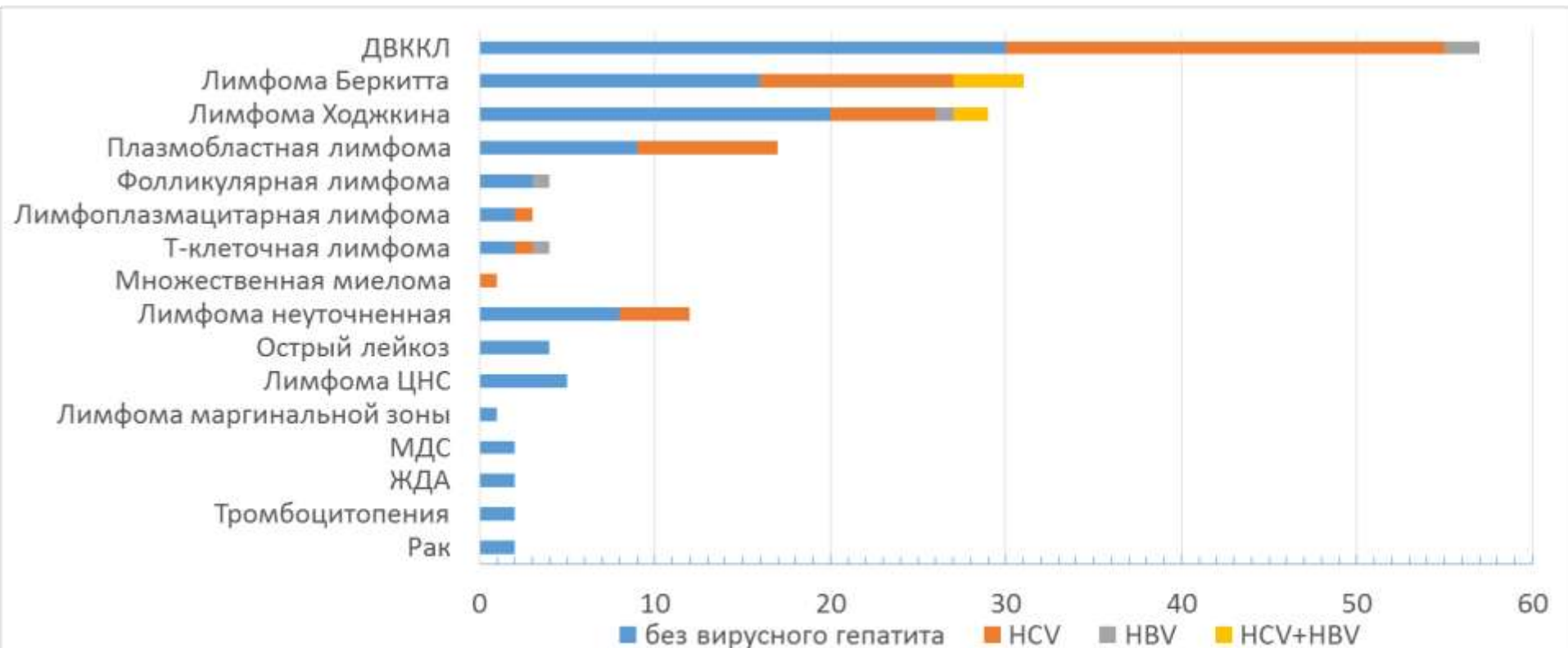
Динамика количества больных ВИЧ инфекцией 4В стадией в сочетании с гемобластозами

	2013 г	2014 г	2015 г	2016г	2017 г	Всего за 5 лет
Всего пролечено больных ВИЧ-инфекцией	110	109	111	169	178	677
Количество физических лиц, больных ВИЧ-инфекцией	40	37	36	52	58	223
Из них впервые госпитализировано больных ВИЧ-инфекцией	15	18	22	29	39	115
Распределение ВИЧ-инфицированных в зависимости от нозологии (физич. лиц/госпит)						
ДВКЛ	16/55	14/45	12/41	12\40	16/41	57/211
Лимфома Беркитта	11/31	8/21	4/15	6/14	13\27	31/110
Лимфома Ходжкина	4/17	5/21	4/22	12/36	12/63	29/158
Плазмобластная лимфома	6/10	4/9	3/13	1/3	7/19	17/55
Лимфома ЦНС	2/6	2/2	-	1/1	-	5/9
Т-клеточная лимфома	1/5	1/1	1/1	-	4/9	4/16
Фолликулярная лимфома	1/4	-	1/1	2/2	-	4/7
Острый лейкоз	1/2	-	-	1/3	2/5	4/10
Лимфоплазмацитарная лимфома	2/8	2/4	1/7	-	-	3/19
Лимфома н/уточненная	3/10	3/5	5/13	3/6	1/2	12/35
Множественная миелома	-	-	-	-	1/2	1/2
МДС	-	2/2	-	-	-	2/2
Лимфома маргинальной зоны	-	-	-	1/1	-	1/1
Умершие	11	4	6	14	6	41

Динамика количества больных ВИЧ инфекцией 4В стадией в сочетании с гемобластозами у пациентов старше 50 лет

	2013 г	2014 г	2015г	2016г	2017 г	Всего за 5 лет
Всего пролечено больных ВИЧ-инфекцией	13	6	4	25	24	79
Количество физических лиц, больных ВИЧ-инфекцией	4	4	1	8	8	23
Из них впервые госпитализировано больных ВИЧ-инфекцией	3	4	1	4	7	19
Распределение ВИЧ-инфицированных в зависимости от нозологии (физич. лиц/госпит)						
ДВКЛ	1/3	-	1/4	-	1/5	3/12
Лимфома Беркитта				1/3	2/8	3/11
Лимфома Ходжкина					1/3	1/3
Плазмобластная лимфома				1/4		¼
Лимфома ЦНС						
Т-клеточная лимфома						
Фолликулярная лимфома	-	-	-	1/3	1/5	2/8
Острый лейкоз	1/2	-	-	2/5	1/2	4/9
Лимфоплазмацитарная лимфома	2/8	2/4	-	1/7	-	3/19
Хронический миелолейкоз	-	-	-		1/1	1/1
Множественная миелома	-	-	-	1/2		1/2
МДС	-	2/2	-	-	-	2/2
Лимфома маргинальной зоны	-	-	-	1/1	1/4	2/5
Умершие	3	5	1	5	4	18

Больные ВИЧ-ассоциированными гематологическими заболеваниями, находившиеся на лечении в отделении онкогематологии МКНЦ с 2013 по 2017 г



Пивник А.В., Дудина Г.А. 2017.

ВИЧ-ассоциированные лимфопролиферативные заболевания

ВИЧ-лимфомы — гетерогенная группа лимфоидных опухолей, различающихся гистологическим строением, первичной локализацией.

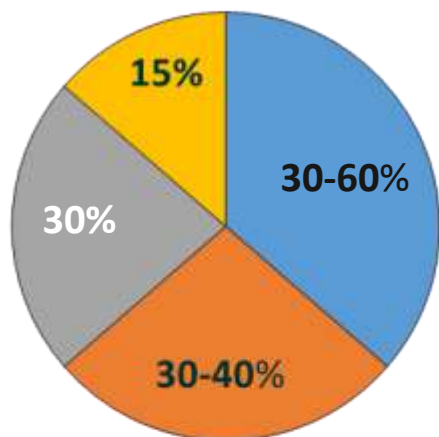
Подавляющее большинство среди них составляют В-клеточные клиничко-морфологические формы

ВИЧ напрямую не участвует в опухолевой трансформации лимфоидных клеток. Нуклеотидные последовательности этого вируса не обнаружены в составе генома клеток лимфом. Среди патогенетических механизмов лимфомогенеза при СПИДе наиболее существенными представляются хроническая антигенная стимуляция, нарушение цитокиновой регуляции и ВПГ-инфекция (ВЭБ,)

Риск развития лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивается по мере снижения числа лимфоцитов CD4+ в крови . ВИЧ-лимфомы в большинстве случаев локализуются экстранодально: в органах ЖКТ, в ЦНС (особенно часто до широкого внедрения АРТ), в печени и костном мозге.

Первичная локализация в лимфатических узлах отмечена примерно у 1 /3 больных. Среди специфических особенностей ВИЧ-лимфом указывают на первичную локализацию в серозных полостях и ротовой полости .

ВИЧ/Лимфома



- ДВККЛ
- Беркита
- Некласифицируемые
- Другие

Относительный риск развития различных лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении со здоровой популяцией	
Общее количество злокачественных НХЛ	165
НХЛ высокой степени злокачественности	348
Иммунобластная лимфома(ВГЧ-8, ВЭБ)	652
Лимфома Беркитта (ВЭБ)	261
Некласифицированные лимфомы (ВГЧ-8)	580
Первичная лимфома ЦНС (ВЭБ, низкое количество CD4+)	> 1000
НХЛ низкой степени злокачественности	14
Плазмоцитома	5
Л. Ходжкина (ВЭБ)	8

Оценка коморбидности у пациентов ВИЧ+онкогематологическое заболевание.

Общее состояние онкологического больного рекомендовано оценивать по **шкале Карновского (0-100%)** или **шкале ECOG (0-4 балла)**

- Стадия
- ЛДГ
- ECOG
- Экстранодальные поражения
- Уровень CD4+
- Вирусная нагрузка ВИЧ
- СПИД в анамнезе (длительность заболевания)

0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100% по шкале Карновского)
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80% по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50-60% по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20% по шкале Карновского)

Лечение лимфом с ВИЧ

Лечение лимфом + ВИЧ

- По стандартным схемам
- Вопрос использования ритуксимаба не закрыт

Да	Нет
CD4 > 200 кл/мкл, ХГС	CD4 < 200 кл/мкл, ХГВ

- Терапия первой линии при первичной лимфоме ЦНС – АРТ

Лечение ВИЧ + лимфома

- Каждый ВИЧ-инфицированный пациент с установленным диагнозом НХЛ нуждается в АРТ.
- Уже осуществляемая эффективная АРТ должна быть по возможности продолжена на фоне химиотерапии.

РЕЖИМЫ ХИМОТЕРАПИИ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ФН БОЛЕЕ 80%

Неходжкинские лимфомы В-клеточные лимфомы

СНОР-14: циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон +/- ритуксимаб

ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) – диффузные В-клеточные лимфомы, +ритуксимаб

RICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид)

DHAP (цисплатин, цитарабин, дексаметазон) +/- ритуксимаб

MINE (месна, ифосфамид, новантрон, этопозид)

ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, цисплатин, цитарабин)+/-ритуксимаб

HyperCVAD+ритуксимаб (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон+ритуксимаб)

mNHL BFM90 + ритуксимаб

Лимфома Ходжкина

BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон), ABVD, DHAP,

Сопроводительная терапия:

Инфузионно-метаболическая до 2-2,5 литров

- Профилактика дефицита фолината - Лейковорин 50 мг 2 раза в сутки в\в стр 2-5 день + 25 мг per os 4 раза в сутки 2-5 день (через 12 час после введения метотрексата)
- Профилактика геморрагического цистита Месна 800 мг в\в капельно в сутки с 1 по 5 день
- Колониестимулирующий фактор - филграстим 300 мкг (лейкостим)
- Антикоагулянты - эноксапарин 0,4 мл раз в сутки во время введения цитостатических препаратов
- Гастропротекторная терапия - омепразол 20 мг 2 раза в день
- Профилактика мочекислрой нефропатии - аллопуринол 300 мг/д
- Противогрибковая терапия – флуконазол 150 мг через день
- Профилактика бронхолегочных осложнений,энтеропатий) – бисептол 480 мг 2 раза в день, ципрофлоксацин 0,5 мг 2 раза в день

Постоянно принимают лечение ВИЧ-инфекции АРТ

Количество пациентов с агранулоцитозом при проведении химиотерапии ВИЧ+ЛЗ

	2011	2012	2013	2014	2015
Всего госпит с ХТ/агранулоцитоз	136/91 (67%)	97/56 (57,7%)	96/52 (54%)	101/52 (51,5%)	<u>170/59 (33%)</u>
ДКВЛ всего/нейтропения 3-4ст (%)	40/23 (57,5%)	40/23 (57,5%)	30/9 (30%)	41/34 (82,9%)	40/11 (27,5%)
ЛБ всего/агранулоцитоз (агранулоцитоз %)	27/19 (70,4%)	19/11 (58%)	14/10 (71,4%)	13/9 (69%)	23/12 (49%)
Плазмобластная всего/агранулоцитоз (агранулоцитоз %)	10/9 (90%)	9/7 (78,8%)	11/7 (63,6%)	3/2 (66,7%)	19/5 (28%)
Лимфогранулематоз всего/агранулоцитоз (агранулоцитоз %)	17/16 (94%)	20/3 (15%)	21/14 (66,7%)	35/10 (26,4%)	60/26 (46.%)
Другие (фоллик, Т-клет, ЦНС, неуточнен, лимфоплазматитарная, миелома) всего/агранулоцитоз (агранулоцитоз %)	42/24 (57%)	13/6 (46%)	20/8 (40%)	9/3 (33%)	17/5 (29%)

Исследование иммуноглобулина G у пациентов с ВИЧ+лимфопролиферативное заболевание в 2015 г. при проведении Ритуксимабсодержащих курсов химиотерапии

Среднее значение уровня иммуноглобулина G до начала лечения :

1035мг/дл

Среднее значение уровня иммуноглобулина G после проведения 3-4 курса

– 715 мг/дл

* Норма – (700-1600 мг/дл)

Результаты лечения ВИЧ лимфом +/- вирусный гепатит

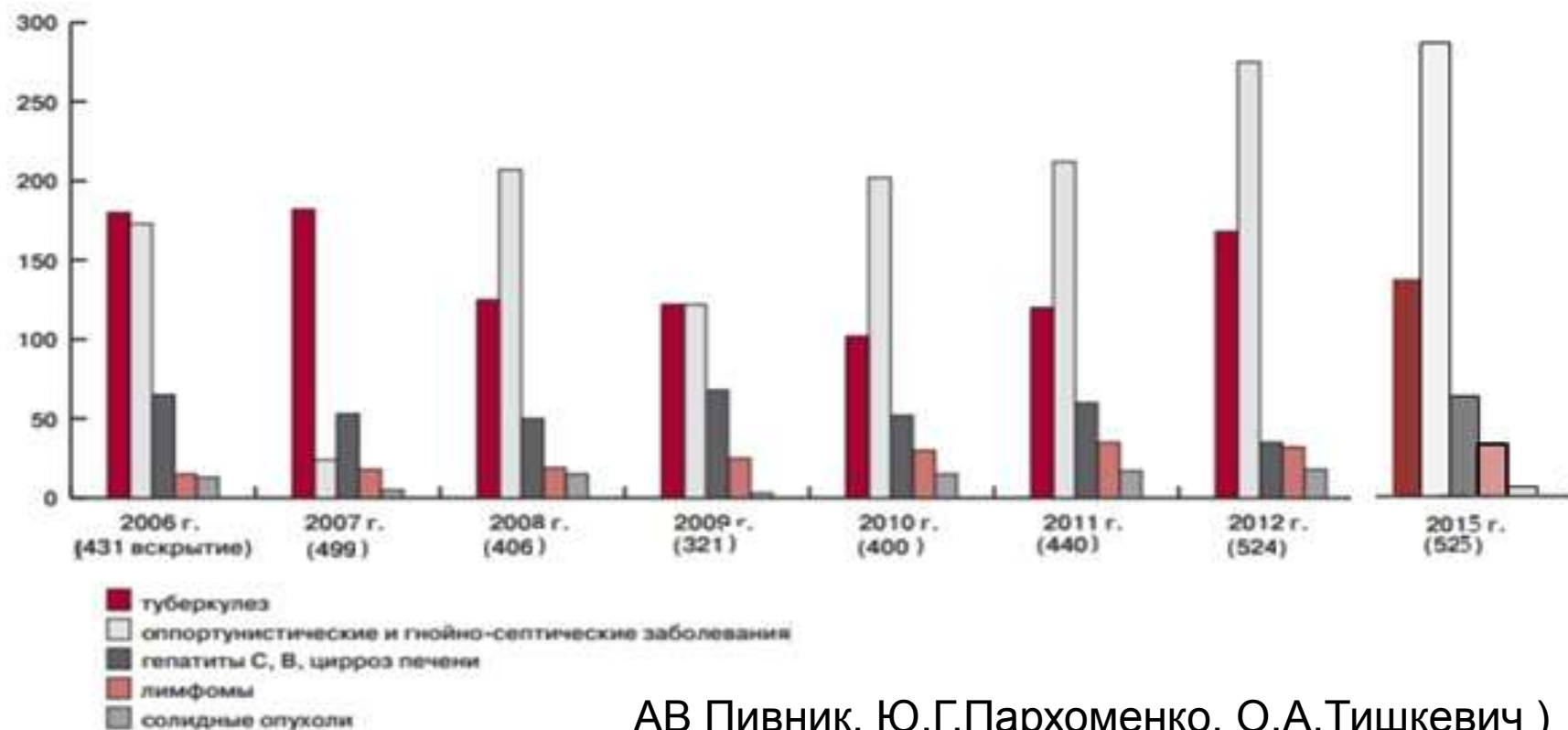
Общая выживаемость ЛХ - 70% при сроке наблюдения от 3 до 50 месяцев (в среднем – 12 месяцев)

Общая выживаемость НХЛ - 45% при сроке наблюдения от 3 до 50 месяцев (в среднем – 18 месяцев)

- Пятилетняя безрецидивная выживаемость:
 - 1) СНОР и СНОР-подобные схемы - 35 %.
 - 2) Блоковая терапия NHL-BFM-90, ЛБ-М-04 (ГНЦ РАМН) - 33 %.

Пивник А.В., 2014.

Причины смерти больных ВИЧ инфекцией в стадии вторичных заболеваний 4В по г. Москве 2006-2015гг



АВ Пивник, Ю.Г.Пархоменко, О.А.Тишкевич)

Демонстрация клинического случая

Пациент Б.А., 29 лет, находился на стационарном лечении в отделении гематологии МКНЦ в периоды с 29.09.2015г.-15.10.2015г., 29.10.2015г.-20.11.2015г., 03.12.2015-14.12.2015г., 25.01.2016-02.02.2016г.

с диагнозом:

ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта с поражением мягких тканей левой щеки и нижней челюсти слева, II стадии. Состояние после предфазы и 4 курсов R-NHL-BFM-блок А+блокС+блок А+ R-DHAP. ВИЧ-инфекция 4В стадия. СПИД.

История болезни - анамнез

Анамнез	Лечение
<p>Август 2015- воспалительные явления в нижнечелюстной области (после удаления 8 нижнего зуба слева)</p>	
<p>•03.08 -13.08 (ГКБ№36) одонтогенный абсцесс подчелюстной области слева</p>	<p>В стационаре сделана операция-вскрытие абсцесса</p>
<p>•Одонтогенная флегмона поднижнечелюстного, подъязычного, окологлоточного, подбородочного пространства слева. (ГКБ№1 с 15.08)</p>	<p>Санация гнойного очага, антибактериальная терапия. В связи с появлением объемного образования в левой височно-скуловой области выполнена биопсия с иммуногистохимическим исследованием.</p>

История болезни - анамнез

Анамнез	Лечение
Сентябрь 2015- Выполнены анализы крови ВИЧ	
•03.09 -2015 Абсолютное содержание CD4 в 1 МКЛ крови	CD4 – 212 клеток/1 мкл
03.09.2015 Определение РНК ВИЧ методом PCR	Вирусная нагрузка – 19739 копий

История болезни - обследования

- ИГХ исследование: **картина соответствует лимфоме Беркитта** (клетки опухолевого инфильтрата диффузно позитивны CD20+, CD79a+, bcl2, bcl6. Часть клеток CD30+, ki-67-80%)
- MPT от 08.09 - **объемное образование** локализуется слева по наружной и внутренней поверхности ветви нижней челюсти. Наружная часть максимальными размерами составляет 27x40x70мм, достаточно четкими наружными контурами, инфильтрирующая прилежащие мышцы с отеком клетчатки. Образование распространяется в подчелюстную область, вверх вдоль внутренней поверхности ветви нижней челюсти в крылонебную ямку, окологлоточное пространство и выше на височную область. Границы образования четко не дифференцируются. Ротоглотка смещена вправо. Просвет компремирован. Структура левой половины нижней челюсти изменена.

Обследования в МКНЦ

- РГОГК от 17.09.2015г. - *патологии не выявлено.*
- ЭФДС от 23.09 - *поверхностный антральный гастрит*
- УЗИ ОБП от 18.09.2015 – *патологии не выявлено*
- ФКС от 23.09.2015 – *патологии не выявлено*
- Фтизиатр от 15.09.2015 – *данных за туберкулез нет*
- МРТ головного мозга от 19.09 – *без патологии*
- Трепанобиопсия от 30.09.2015 (гистологическое заключение ГНЦ РАМН – картина вторичных изменений гемопоэза гипоплазии трехростковой).
Данных за лимфомное поражение не выявлено.
- Вирусологическое исследование от 8.10.15: ДНК HBV, РНК HCV – не определяется., ДНК ЦМВ, парвовируса В19 – не определяется. ДНК ЭБВ в клетках и сыворотке – положит

Обследования (продолжение)

- Гистологическое заключение от 30.09.2015 ФГБУ ГНЦ РАМН - *Морфологическая картина характеризует лимфому Беркитта* (в готовом препарате фрагменты опухоли с включением волокон поперечно-полосатой мышечной ткани представленной лимфоидным пролифератом из мономорфных клеток среднего размера с бластной структурой хроматина формирующих «тканевые слепки» с выраженными морфологическими признаками апоптоза с формированием участков так называемого звездного неба, высокой митотической активностью). Рекомендуется FISH – исследование для выявления реанжировки с MYC.
- FISH от 30.09.2015 с блока опухоли: *выявлена транслокация с вовлечением локуса гена с MYC8q24*

Диагноз и лечение в МКНЦ

ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта с поражением мягких тканей левой щеки и нижней челюсти слева 2 ст по Murphy.

лечение:

- С **30.09.2015** проведена предфаза программной химиотерапии циклофосфан 200 мг с 1 по 5 дни в/в стр
- С **06.10.2015** – 3 курса ПХТ по схеме проведен 1 курс ПХТ по схеме Блок А,С,А mNHL BFM90.

Сопроводительная терапия:

Инфузионно-метаболическая до 2-2,5 литров

- Профилактика дефицита фолината - Лейковорин 50 мг 2 раза в сутки в\в стр 2-5 день+ 25 мг per os 4 раза в сутки 2-5 день (через 12 час после введения метотрексата)
- Профилактика геморрагического цистита Месна 800 мг в\ в капельно в сутки с 1 по 5 день
- Колониестимулирующий фактор - лейкостим 300 мкг
- Антикоагулянты - клексан 0,4 мл раз в сутки во время введения цитостатических препаратов
- Гастропротекторная терапия - омепрозол 20 мг 2 раза в день
- Профилактика мочекислрой нефропатии - аллопуринол 300 мг/д
- Противогрибковая терапия – флуконазол 150 мг через день
- Профилактика бронхолегочных осложнений,энтеропатий) – бисептол 480 мг 2 раза в день, ципрофлоксацин 0,5 мг 2 раза в день

Постоянно принимает лечение ВИЧ-инфекции АРТ (калетра 2 табл х2р,д 100 мг лопинавир +25мг ритоновир 200мг+50мг)

Результаты клинико-диагностических исследований

ОАК	30.09.2015	05.10.2015	12.10.2015	15.10.2015	31.10.2015	05.11.2015	10.11.2015	16.11.2015	31.11.2015	04.12.2015	09.12.2015	26.01.2016	05.02.2016
HGB	116	127	117	120	117	98	100	111	119	125	118	110	100
RBC	3.64	3.9	3.05	3.0	3.3	3.2	2.26	2.8	2.8	3.34	3.2	3.4	3.0
Plt	210	187	220	168	172	128	101	98	104	108	181	78	82
WBC	6.3	10.2	5.6	2.6	3.6	1.9	0.2	1.5	3.9	4.1	0.7	4.2	1.0
NEU	49	70	88.7	45	52	36	8	84	65.6	52	11	52	28
СОЭ	17	27	23	17	12	18	41	16	21	25	17	12	28
		ХТ		КС	ХТ	КС	КС		ХТ		КС	ХТ	КС



ХТ- программная химиотерапия
КС-колониестимулирующие факторы (лейкостим 300 мкг)

Динамика состояния в МКНЦ (2015г)

До лечения



После 3
курса



Исследование иммунного статуса. РСР ВИЧ

От 03.09.2015: CD4-212 клеток/мкл ВН* - **19739** коп/мл

От 10.10.2015: CD4 – 612 клеток/мкл ВН - **10431**коп/мл

От 05.12.2015: CD4-824 клетки/мкл ВН - **321** коп/мл

От 18.01.2015: CD4-328 клетки/мкл ВН - **11754** коп/мл

* ВН (вирусная нагрузка)

Алло-ТГСК у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным универсальным методом, позволяющим добиться излечения от ряда наследственных, гематологических и моногенные заболеваний

- 1983 – 2014 (опубликовано)
50 пациентов: алло-ТГСК у ВИЧ +/- злокачественная опухоль
- 2014 (CIBMTR)
27 пациентов: алло-ТГСК у ВИЧ + злокачественная опухоль
- 2015 (EBMT)
111 пациентов: алло-ТГСК у ВИЧ + злокачественная опухоль



Verdonck et al., Furlini et al., Lane et al., Mitsuyasu et al., Vilmer E et al.; Contu L et al., Holland et al., Saral & Holland, Lane et al., Angelucci et al., Aboulafia et al., Giri et al., Torlontano et al., Turner et al., Campbell et al.; Schlegel et al., Kang et al., Sora et al., Shamansky et al., Tomonari et al., Binaghi et al., Wolf et al., Avettand-Fenoel et al., Bryant & Milliken, Woolfrey et al., Hamnadani et al., Hütter et al., Polizzotto et al., Henrich at al., Serrano D et al. , Kwon M et al.; Устный доклад. Duarte et al. EBMT, 2015

Инфекционные осложнения и смертность после трансплантации аутологичной трансплантации стволовой клетки при лимфомах: сравнение между ВИЧ-положительными и ВИЧ-отрицательными пациентами

Медиана наблюдения по состоянию на июль 2016 года составляла 82 месяца для группы ВИЧ + и 70 месяцев для контрольной группы: 57% и 61% пациентов в каждой когорте все еще живы, соответственно. Общая выживаемость: 1 год 75% против 84% ; 5 лет 66,3% против 74,6% .

Вывод: доказано, что аутологичная трансплантация стволовых клеток является осуществимой и эффективной в отношении лимфомы, связанной с ВИЧ, но, несмотря на большие успехи в лечении и вирусологическом контроле, у пациентов с ВИЧ + высокий риск оппортунистических инфекций и, это может повлиять на выживание после проведенной (АТСК). Необходимо сосредоточиться на профилактических и поддерживающих мероприятиях и тщательно выбирать оптимальные сроки трансплантации.

Кай Хюбель, Алессандро Ре, Ариан Бомэндил, Эрве Финел, Маркус Хентрих, Мариагразия Мичизли, Эдвард Канфер, Хосе Луис Диез-Мартин, Паскуаль Бальзалобр, Лоу Винсент, Вилфрид Шройенс, Хосеп Мария Рибера Сантасусана, Николаус Крёгер, Ксавер Шиэль, Кирсти Дж Томсон , Хорхе Сьерра, Аида Ботельо Соуза, Сильвия Монтото и Питер Дрегер
Blood 2016 128: 2257

Обязательная информация о ВИЧ-инфицированном пациенте

- Уровень CD4, вирусной нагрузки
- ПЦР ВЭБ, ЦМВ
- Маркеры вирусных гепатитов.
- Учет лекарственных взаимодействий
- Посевы с миндалин, мочи (возможно выполнение в условиях химиотерапевтического отделения)
- При CD20+ лимфомах, получение рецепта по программе «7 нозологий» на Ритуксимаб
- Для госпитализации на отделение химиотерапии: справка от инфекциониста, ЭПИД № по ВИЧ, гепатиты, уровень CD4, вирусной нагрузки, схема АРВТ, может находиться в многопрофильном стационаре

Комплексное лечение: онколог/гематолог и инфекционист

- Применение стандартных режимов противоопухолевой терапии, новых лекарств и методов, включение в клинические исследования, программы раннего доступа; трансплантация костного мозга и стволовых клеток
- Начало противоопухолевой терапии при уровне CD4-лимфоцитов не меньше 200 кл/мкл – рекомендовано, но решение принимается абсолютно индивидуально
- Учет межлекарственных взаимодействий
- При проведении АРТ: минимальная токсичность, удобство приема, при необходимости – замена препаратов
- При уровне CD4-лимфоцитов <200 кл/мкл – первичная профилактика туберкулеза желательна, но возможна отсрочка до 2-3 межкурсового интервала, обязателен учет эпиданамнеза, контакты, социальность
- Для инфекционистов нужно помнить - в период проведения химиотерапии и в течение 3 мес. после ее окончания необходима деконтаминация кишечника, прием бисептола, ацикловира, флуконазола

Общие задачи:

- **Эффективность** – Вирусная нагрузка (ПЦР) – к 4-8 неделе снижение ВН не менее чем в 10 раз (1 log), к 24-48 неделе снижение ВН до неопределяемого уровня – CD4+ клетки – повышение уровня в среднем на 10 клеток/мкл за 4 недели. Первые 3 месяца – быстрый прирост 50-120 клеток/мкл. К конце 48 недели (1 год) уровень должен повыситься не менее чем на 50 клеток/мкл

- **Резистентность** –

Генотипирование – Фенотипирование

Побочные эффекты АРВ препаратов – Симптоматика –
Лабораторные показатели

Лекарственные взаимодействия между иммуносупрессантами/цитостатиками и АРВ-препаратами (ИП, ИИ, ССR5 рецепторов)

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	MVC	DTG	RAL
Азатиоприн	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Циклофосфан ¹	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-
Циклоспорин ²	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+
Цитарабин	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Доцетаксел	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+
Доксорубин ⁴	+/-	+/- ⁴	+/- ⁴	+/- ⁴	+/- ⁴	+	+/-	+	+/-
Этопозид ³	+/- ⁴	+/- ⁴	+/- ⁴	+/- ⁴	+/- ⁴	+/- ⁴	+/-	+	+/-
IFN-а, ИЛ-2	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Иринотекан ³	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/- ⁴	+	+	+
Метотрексат	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Микофенолат	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Паклитаксел ⁷	+/- ⁷	+/- ⁷	+/- ⁷	+/- ⁷	+/- ⁷	+/- ⁷	+/-	+/-	+/-
Сиролимус ²	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+	+
Такролимус ²	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+	+
Тамоксифен	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+
Винбластин/ винкрестин ⁸	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-/+	+/-/+	+/-/+

+ отсутствие клинически значимого взаимодействия

- препараты вместе не применять

+/- возможно потенциальное взаимодействие, при котором может потребоваться изменение дозы или тщательный мониторинг

1. Циклофосфамид ↓ на фоне приема ИП

2. Циклоспорин, сиролимус и такролимус ↑-↑↑↑ на фоне приема ИП, во всех случаях требуется ТЛМ, обязательна коррекция дозы

3. Этопозид ↑

4. Выраженные колебания концентрации ИП, требуется ТЛМ

5. Возможно повышение токсичности иринотекана на фоне приема ИП

6. Возможно усиление нефротоксичности

7. Паклитаксел ↓

8. Винбластин/винкрестин ↑

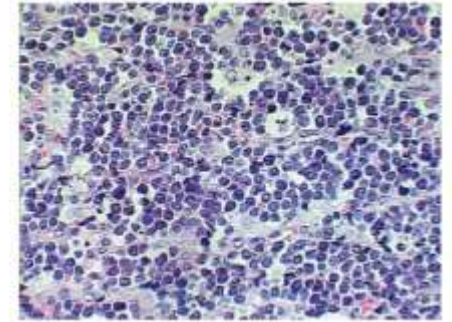
Федеральное государственное учреждение
«МНЦК «Клинический центр по ВИЧ-инфекции»
Тел. 8 495 304 30 39
www.mknc.ru

www.hiv-druginteraction.org

Пациентки до лечения/после лечения



Лимфогранулематоз



**Благодарю за
внимание**

dudina_gal@mail.ru

