

Treatment of HIV-associated lymphomas: results of a multicenter retrospective study

Popova M.¹, Shneyder T.², Karaygin I.², Zuyzgin I.^{2,10}, Ryabykina O.², Ruzhinskaya O.², Uspenskaya O.², Medvedeva N.³, Klimovich A.³, Potapenko V.³, Kotova N.³, Zinina E.⁴, Popova N.⁴, Zhurba Y.⁴, Myasnikov A.⁵, Moshnina S.⁵, Evseev A.⁵, Kaplanov K.⁶, Ksenzova T.⁷, Karyagina E.⁸, Stolykina Zh.⁸, Dzola S.⁹, Levanov A.⁹, Mel'sitova K.¹, Borzenkova E.¹, Mikhaylova N.¹, Zubarovskaya L.¹ and Afanasyev B.¹

¹ Raisa Gorbacheva Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, The First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russia

² Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia

³ City Clinical Hospital №31, St. Petersburg, Russia

⁴ Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

⁵ Republican Clinical Hospital, Petrozavodsk, Russia

⁶ Volgograd Regional Clinical Oncological Hospital, Volgograd, Russia;

⁷ Regional Clinical Hospital, Tumen, Russia

⁸ City Clinical Hospital №15, St. Petersburg, Russia

⁹ Clinic of Protopathology and Hematology, Saratov State Medical University, Saratov, Russia

¹⁰ Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Marina O. Popova, Raisa Gorbacheva Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russia
E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Introduction

Since the beginning of AIDS epidemic, almost 70 million of human population have been infected with HIV, and about 35 million have died of AIDS. 35 millions of people around the world were living with HIV by the end of 2013. The HIV-infected patients are at risk of cancer, including lymphomas, despite a widespread accessibility of highly active antiretroviral therapy (HAART). In parallel with increasing number of people living with HIV, the number of patients suffering from HIV-associated malignancies of hematopoietic and lymphoid tissues has increased as well, as a result of their immunodeficiency state.

Methods

We have performed a retrospective multicenter study. Diagnosis of lymphoma in a HIV infected patient was the inclusion criterion. This study focuses on the outcomes in HIV-infected patients with lymphomas. Forty-seven patients were enrolled within the period from May 2006 to February 2015. We have analyzed the data on medical history, results of laboratory testing as well as treatment in hematological departments and AIDS-centers, as based on the established practice of Russian health care. The median follow-up of patients was 24 (3 to 106) months.

Results

The patients' characteristics are depicted in Table 1. In 78% of the patients, HIV infection was detected before the diag-

nosis of lymphoma. CD4+ cell counts and viral load at the diagnosis of lymphoma were assessed only in 30% of cases. The levels of CD4+ cell counts were <200 cells/mm (50-420) in 70% of patients. The viral loads in 50% of the patients were <1000 RNA copies/mL (0-800 thousand copies/mL). The HIV-infected persons with lymphoma received 1 to 8 cycles of chemotherapy (ChT); 50% patients underwent > 5 ChT cycles. The lymphoma treatment regimens are shown in Table 2. Generally, cytostatic ChT in combination with Rituximab and HAART was not associated with excessive toxicity. Overall survival in HIV-infected patients with lymphomas was 70% at 2 years of observation. Appropriate rates for specific entities are as follows: HL, 80%; BL, 78,6%; DLBCL, 68,4%; intermediate BL/DLBCL lymphoma, 33,3%; undifferentiated aggressive B-cell lymphoma, 33,3%, and a patient with follicular lymphoma is still alive. Significant improvement of the overall survival rate is associated with administration of ChT in combination with HAART (75% vs 43%, p=0,024), and application of adequate ChT (83,3% vs 47,1%, p=0,013). Usage of ChT plus Rituximab improves overall survival (81,5% vs 33,3%, p=0,01) and reduces the probability of progression (11% vs 44,4%, p=0,02) of CD20+ B-cell lymphoma (n=36). LDH level above 500 U/l was a poor prognostic factor (56% vs 86,4%, p=0,01). The patient's age, ECOG status, disease stage, presence of B symptoms and International Prognostic Index (IPI) had no impact on the outcome, thus suggesting influence of other factors that may include HIV-state (CD4+ cell levels and viral load).

Conclusions

HIV-infected patients were more often affected with DLBCL which was characterized by aggressive clinical course. The 2-year overall survival of the HIV-infected lymphoma patients with HIV was 70%. ChT in combination with HAART (75%) and adequate to diagnosis ChT (81.5%) improved overall survival. Usage of Rituximab reduced the probability of progression and improved overall survival of CD20+ B cell lymphoma in HIV infected individuals. The levels of LDH above 500 U/l are associated with unfavorable prognosis. HIV status seems to play an important prognostic role.

Keywords

Lymphoma, HIV infection, HAART, polychemotherapy, rituximab, LDH activity.

Patients and chemotherapy characteristics	n=47
Age, median	37 (22-66)
Male/female	27/20
ECOG 3-4	17%
Ann Arbor 3-4	78%
B symptoms	45%
↑ LDH (>2X)	56%
Extra lymphatic diseases	98,5%
Number of CT courses, median	5 (1-8)
ABVD	2
BEACOPP	3
CHOP like	21
EPOCH	10
Hyper-CVAD / BFM	11
CT +R	27
CT without R	9
CT +HAART	40
CT without HAART	7

Table 1. Characteristics of the lymphoma patients under study

Лечение ВИЧ-ассоциированных лимфом: результаты многоцентрового ретроспективного исследования

Попова М.¹, Шнейдер Т.², Карягин И.², Зюзгин И.^{2,10}, Рябыкина О.², Ружинская О.², Успенская О.², Медведева Н.³, Климович А.³, Потапенко В.³, Котова Н.^{3,10}, Зинина Е.⁴, Попова Н.⁴, Журба Ю.⁴, Мясников А.⁵, Мошнина С.⁵, Евсеев А.⁵, Капланов К.⁶, Ксензова Т.⁷, Карягина Е.⁸, Столыпина Ж.⁸, Дзола С.⁹, Леванов А.⁹, Мельситова К.¹, Борзенкова Е.¹, Михайлова Н.¹, Зубаровская Л.¹ и Афанасьев Б.¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург

² Ленинградская областная клиническая больница, отделение онкогематологии №1 и №2, Санкт-Петербург

³ Городская больница №31, отделение онкогематологии, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Сургутская окружная клиническая больница, отделение гематологии, Сургут, Россия

⁵ Республиканская клиническая больница, отделение гематологии, Петрозаводск;

⁶ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, отделение гематологии, Волгоград

⁷ Областная клиническая больница №1, отделение гематологии, Тюмень

⁸ Городская больница №15 отделение гематологии, Санкт-Петербург

⁹ Клиника профпатологии и гематологии СГМУ, Саратов

¹⁰ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, химиотерапевтическое отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, Санкт-Петербург

Введение

У пациентов с ВИЧ-инфекцией риск развития злокачественных опухолей, в том числе лимфом, значительно выше, чем в общей популяции. С учетом роста инфицированных ВИЧ, доступности антиретровирусной терапии (АРВТ) увеличивается количество пациентов живущих с ВИЧ и возрастает актуальность проблемы диагностики и лечения лимфом на фоне ВИЧ-инфекции. Мы представляем данные многоцентрового ретроспективного исследования по изучению клинико-эпидемиологических характеристик и определение прогноза у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции, получавших помощь в гематологических стационарах.

Методы

В исследование включено 47 пациентов, у которых были диагностированы лимфомы на фоне ВИЧ в 9 гематологических отделениях стационаров Санкт-Петербурга (ЛОКБ, ГБ№31, ГБ№15, НИИДОГиТ), Сургута (СОКБ), Петрозаводска (РБ им. В. А. Баранова), Волгограда (ВОКОД), Тюмени (ОКБ№1) и Саратова (Клиника профпатологии и гематологии СГМУ) в период с мая 2006 года по февраль 2015 года. Проводился анализ данных анамнеза, результатов обследования и лечения в гематологических стационарах и «СПИД-центрах» на основании сложившейся практики. Медиана наблюдения составила 2 года.

Результаты

Группу исследования составили 5 пациентов (10,5%) с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и 42 пациента (89,5%) с неходжкинскими лимфомами (НХЛ): диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – 45%,

плазмобластная лимфома – 7%, лимфома Беркитта (ЛБ) – 36%, лимфома «серой зоны», промежуточная между ДВККЛ и ЛБ – 7%, недифференцированная лимфома высокой степени злокачественности – 7%, и 1 пациент с фолликулярной лимфомой 2 степени. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. ВИЧ был обнаружен до установления диагноза лимфомы – 78% пациентов. Только у части пациентов (30%) проведена оценка уровня CD4+ клеток и вирусной нагрузки на момент установления диагноза лимфомы. Пациенты получили от 1 до 8 курсов ПХТ, характеристика курсов химиотерапии представлена в табл. 1. В большинстве случаев (89%) ПХТ проводилась вместе с АРВТ. Не было зарегистрировано проявлений тяжелой токсичности при использовании ритуксимаба и/или АРВТ в сочетании с ПХТ. Общая выживаемость в течение 2х лет у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомами составила 70%: ЛХ – 80%, ЛБ – 78,6%, ДВККЛ – 68,4%, промежуточная лимфома между ЛБ и ДВККЛ – 33,3%, недифференцированная лимфома 33,3%, пациент с фолликулярной ОВ жив. Проведение ПХТ в сочетании с АРВТ (75% vs 43%, $p=0,024$) и назначение ПХТ, соответствующей диагнозу и стадии заболевания (83,3% vs 47,1%, $p=0,013$) достоверно улучшает ОВ и уменьшает вероятность прогрессирования заболевания. Проведение ПХТ в сочетании с ритуксимабом ($n=36$) улучшает ОВ (81,5% vs 33,3%, $p=0,01$) и уменьшает вероятность прогрессирования заболевания у пациентов с CD20+ НХЛ. Уровень ЛДГ выше 500 U/L является прогностически неблагоприятным фактором (56% vs 86,4 %, $p=0,011$). Возраст пациента, общесоматический статус, стадия заболевания, наличие В-симптомов и международный прогностический индекс (IPI) не оказывали влияния на исход лечения пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ, что свидетельствует о наличии других факторов, к которым относится, вероятно ВИЧ-статус (уровень CD4+ клеток и вирусная нагрузка).

Заключение

У пациентов с ВИЧ чаще диагностируют ДВККЛ, которые характеризуются агрессивным течением. Общая выживаемость пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ в течение 2х лет составляет 70%. Проведение АРВТ в сочетании с ПХТ, соответствующей диагнозу и стадии заболевания обеспечивает благоприятный прогноз. ВИЧ-статус, по-видимому, играет важную прогностическую роль, для уточнения требуются проспективные исследования.

Ключевые слова

Лимфомы, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, полихимиотерапия, ритуксимаб, активность ЛДГ.

Patients and chemotherapy characteristics	n=47
Age, median	37 (22-66)
Male/female	27/20
ECOG 3-4	17%
Ann Arbor 3-4	78%
B symptoms	45%
↑ LDH (>2X)	56%
Extra lymphatic diseases	98,5%
Number of CT courses, median	5 (18)
ABVD	2
BEACOPP	3
CHOP like	21
EPOCH	10
Hyper-CVAD / BFM	11
CT +R	27
CT without R	9
CT +HAART	40
CT without HAART	7

Table 1. Characteristics of the lymphoma patients under study