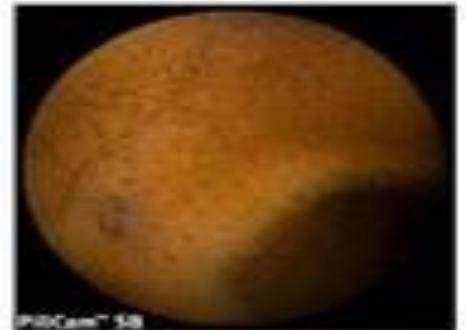


ΣΑΡΚΟΜΑ ΚΑΠΟΪ

Kaposi sarcoma Cutaneous



Visceral



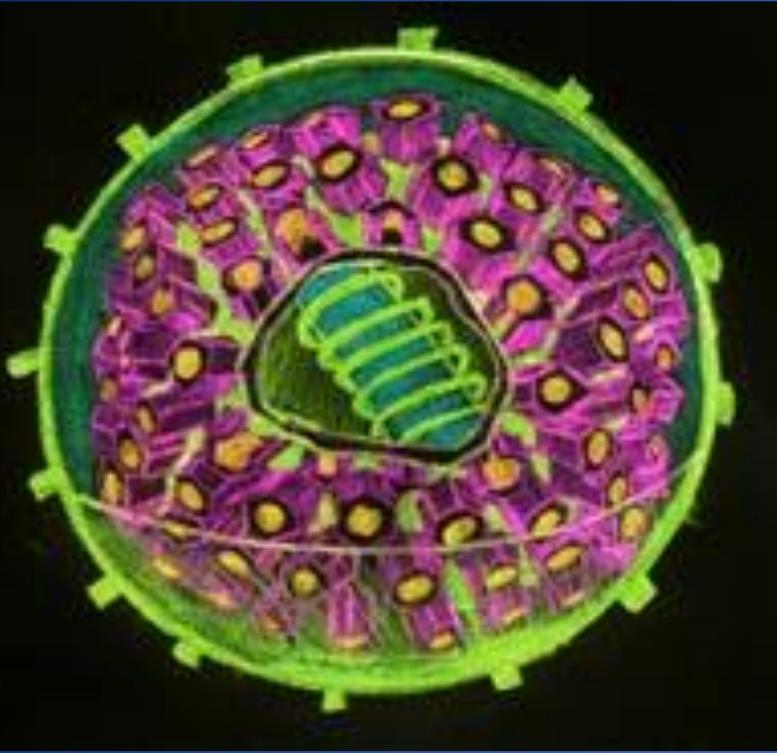
Саркома Капоши (ангиосаркома Капоши)

1874 г., Мориц Капоши



многоочаговая злокачественная опухоль,
которая поражает весь организм,
происходит из эндотелия сосудов и
обладает различным клиническим
течением

ЭТИОЛОГИЯ



Возбудитель: **ВИРУС ГЕРПЕСА 8 типа** (Human Herpes Virus 8 type)

В английской литературе - KSHV (Kaposi Sarkoma Herpes Virus) - вирус герпеса, ассоциированный с Саркомой Капоши.

Краткое название: HHV-8, ВГЧ-8, KSHV, ВАСК.

Семейство: Герпесвирусы

Подсемейство: γ - герпесвирусы (гамма герпес-вирусы).

Свойства вируса: растёт очень медленно в Т и В лимфоцитах своего естественного хозяина.

ВГЧ-8 передается со слюной, кровью и половым путем

ВГЧ-8 всегда выявляется в ткани опухоли и уровень виремии в плазме возрастает на фоне прогрессирования СК

Эпидемиология

- ВГЧ-8 широко распространен в популяции, обнаруживается у больных с любой формой СК. Чаще болеют мужчины.
- Распространенность ВГЧ-8 в:
 - Африке к югу от Сахары - 32-100%
 - Страны Средиземноморья – 20%
 - США, Россия, страны СНГ – 10%
 - Северная Европа, Япония – 1-5%
- Распространенность ВГЧ-8 среди:
 - МСМ - 12-30%
 - гетеросексуальных мужчин и женщин - 6%
 - потребителей инъекционных наркотиков - 3%
 - доноров крови - от 0 до 5%
- Показатели заболеваемости (США):
 - 1973-1978 гг. – 0,3/100 тыс.человек
 - 1987 г. – 32,1/100 тыс.человек
 - 1989-1991 гг. – 8,9/100 тыс.человек
 - 1998 г. – 2,8/100 тыс.человек

•1980
•1982
•1987

Патогенез

В патогенезе саркомы Капоши у больных ВИЧ-инфекцией лежит обусловленное действием ВИЧ повышение чувствительности к цитокинам, регулирующим процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза, а также влияние вирусного белка Tat на рост элементов опухоли

Классификация

До появления первых случаев ВИЧ-ассоциированной СК существовали различные классификации клинических форм этого заболевания.

Обобщая данные отечественных и зарубежных исследователей Молочков А.В. (2006) выделяет четыре основных варианта СК:

1. Классический (идиопатический)
2. Эндемический (африканский)
3. Иммуносупрессивный (ятрогенный)
4. Эпидемический (ВИЧ-ассоциированный)

Сравнительная характеристика вариантов саркомы Капоши

Вариант	Больные	Клиническая характеристика	Течение
Классический (идиопатический)	Преимущественно европейцы старше 60 лет	В основном поражается кожа нижних конечностей	Наиболее частая - хроническая форма, с доброкачественным и медленным течением
Эндемический (африканский)	Жители Центральной Африки, в возрасте 25-40 лет	Локализация процесса изменчива; характеризуется обширными агрессивно протекающими экзофитными опухолями, которые способны проникать в кости нижних конечностей.	Хроническая форма, не отличающийся от классической формы, и стремительная (молниеносная) с летальным исходом в течение 2-3 месяцев.
Иммуносупрессивный (ятрогенный)	Преимущественно евреи и жители средиземноморья, в возрасте 35-50 лет	Внезапное начало заболевания, появление ограниченных или множественных пятнисто-узелковых элементов, быстро трансформирующихся в опухолевые узлы, частым поражением внутренних органов.	Летальный исход чаще связан с осложнениями основного заболевания, по поводу которого было начато иммуносупрессивное лечение.

Сравнительная характеристика форм саркомы Капоши

Признаки	Классическая форма	При ВИЧ-инфекции
Возраст	Старше 60 лет	Моложе 60 лет (в основном до 40)
Начало болезни	Постепенное	Острое
Первичная локализация	Область нижних конечностей	Лицо, слизистая оболочка полости рта, перианальная область и гениталии
Преобладающие элементы	Эритематозные пятна, мелкие узелки без тенденции к росту	Эритематозные пятна с геморрагиями, узелки, трансформирующиеся в бляшки
Многоочаговость	Не характерна	Характерна
Поражение слизистых	Не характерно	Характерно
Изъязвления	Не характерно	Характерно
Генерализация	Отсутствует	Характерно
Лимфаденопатия	Не характерно	Характерно
Течение	Спокойное	Агрессивное, злокачественное
Темпы развития	Медленные	Быстрые
Спонтанное	Возможно	Отсутствует

Поражение кожи

Частота: более 95% случаев

Элементы - пигментированные пятна, бляшки, папулы или узелки

Размеры элементов - от нескольких миллиметров в диаметре до обширных сливающихся очагов. Чаще 1-3 см.

Цвет элементов — от розового до красного или пурпурного. Со временем элементы темнеют. Могут быть окружены желто-зеленым ободком.

Характерно появление новых элементов после



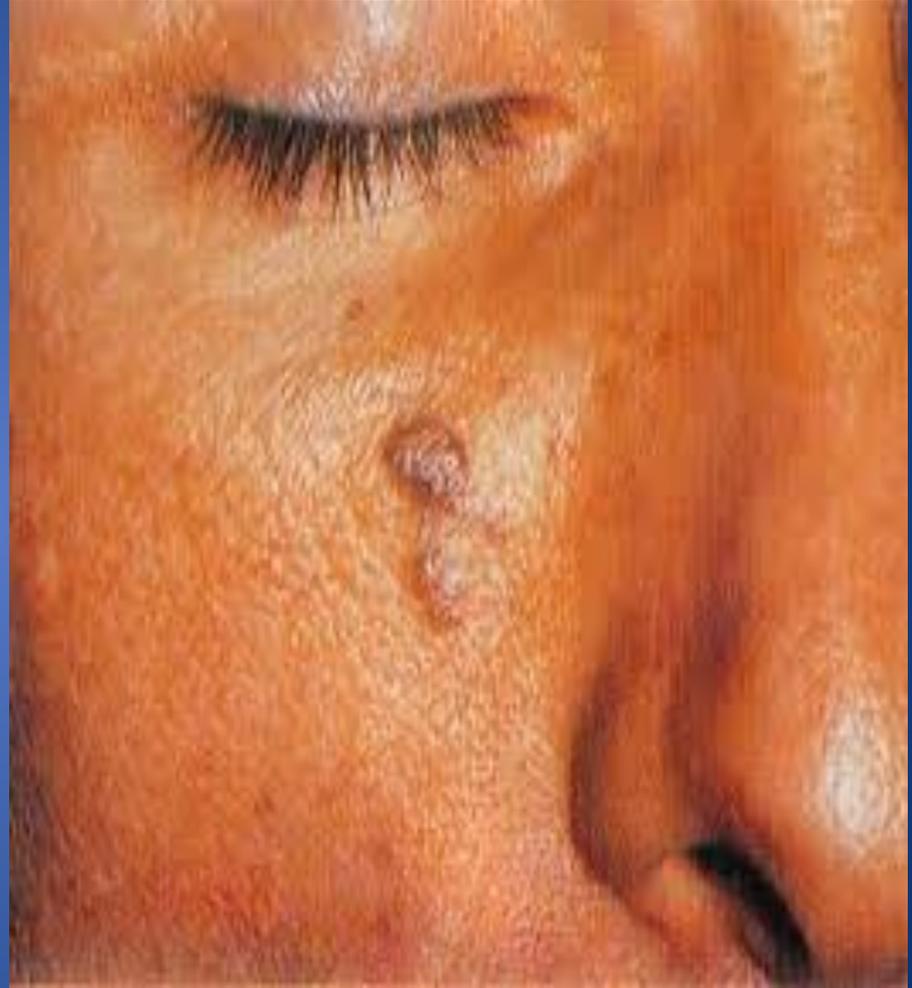
Элементы саркомы Капоши
в виде пятен

Элементы саркомы Капоши,
сливающиеся между собой

















Саркома Капоши

(собственное наблюдение сотрудников ФНМЦ ПБ СПИД)



Поражение полости рта

Частота: 30% случаев

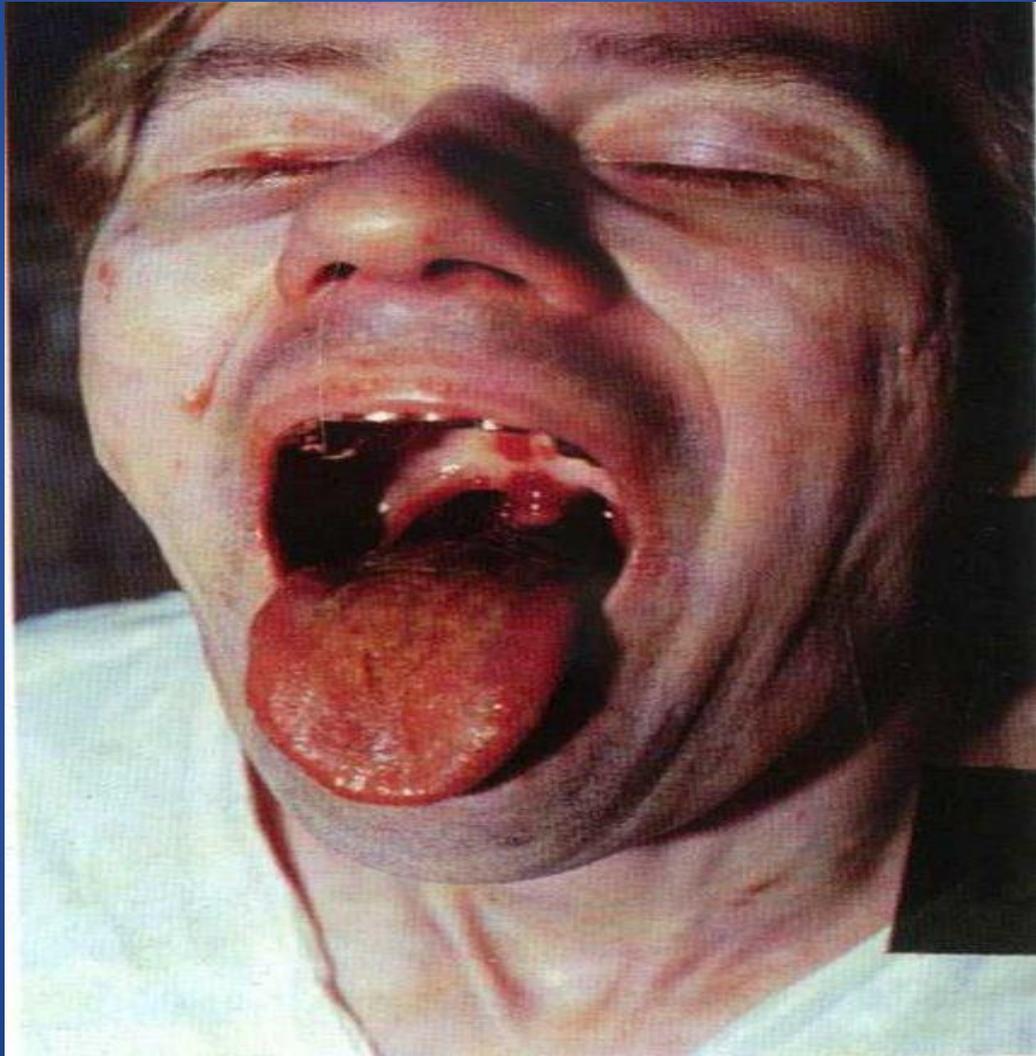
Локализация: часто - твердое небо. Редко - десна, язык, небный язычок, миндалины, стенки глотки и трахеи.

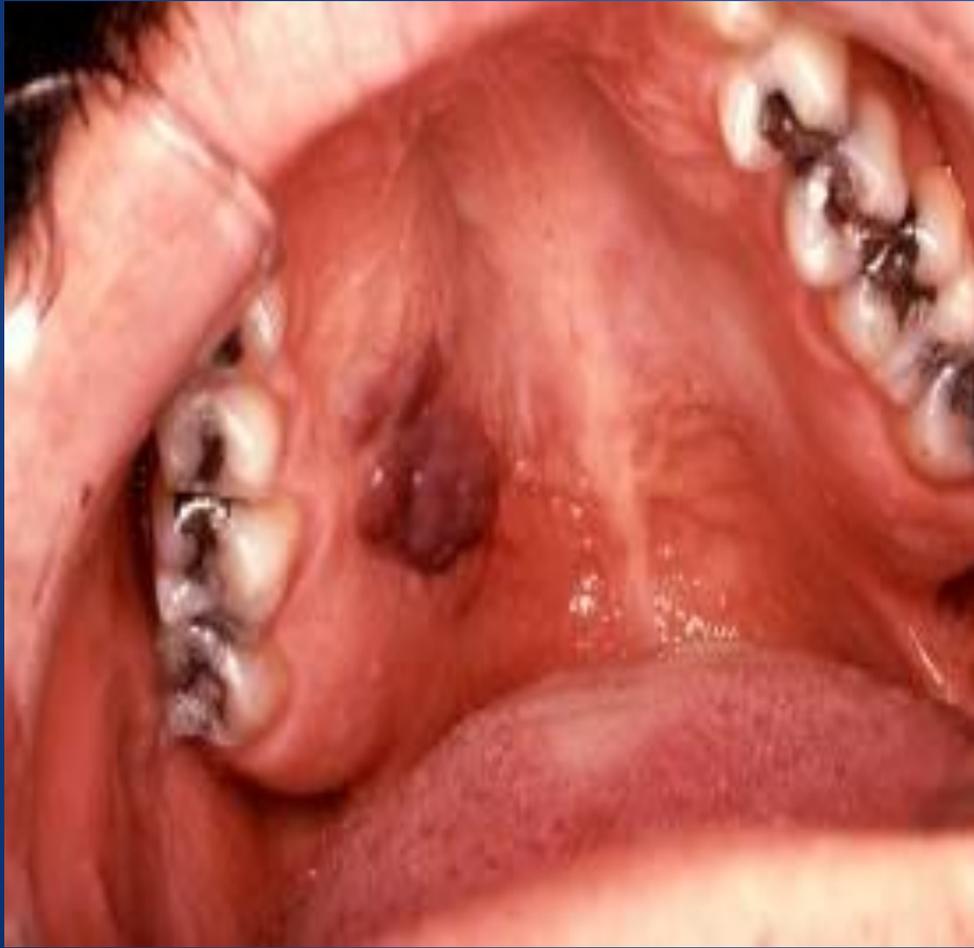
Элементы: Плоские красные или пурпурные бляшки, расположенные близко друг к другу или разбросанные по всему твердому небу.

Клинические проявления: изъязвление и кровоточивость более крупных узлов, трудность при приеме пищи и/или разговоре, выпадение зубов, обструкция дыхательных путей.









Саркома Капоши

(собственное наблюдение сотрудников ФНМЦ ПБ СПИД)



Поражение желудочно-кишечного тракта

Частота: 40% случаев

Элементы могут возникать в любом отделе ЖКТ. В большинстве случаев у пациентов есть элементы и на коже. Но поражение ЖКТ может наблюдаться и при отсутствии кожных элементов СК.

Клинические проявления: в большинстве случаев отсутствуют.

Редко – боль, кровотечение, непроходимость.

Поражение легких

Частота: 20-50% случаев. Наблюдается у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции.

Локализация: паренхима легких, трахея, бронхиальное дерево, плевра.

Клинические проявления: одышка, кашель, свистящее дыхание, кровохарканье

Рентгенография грудной клетки: диффузная интерстициальная пневмония, может быть плевральный выпот

Поражение лимфатических узлов

- У ВИЧ-инфицированных с СК, как и у ВИЧ-инфицированных без СК, часто наблюдается умеренное увеличение лимфатических узлов.
- Поскольку причиной увеличения лимфоузлов у ВИЧ-инфицированных больных могут быть лимфома или другие оппортунистические заболевания, рекомендуется диагностическая биопсия при отсутствии других очагов СК.

Описаны случаи поражения внутренних органов – печени, селезенки, сердца, перикарда, костей и костного мозга, однако очаги СК в этих органах обнаруживаются редко.

Отеки

Лимфедема — частое осложнение Саркомы Капоши.

Отек плотный, чаще располагается на стопах и голенях, внутренней поверхности бедер, наружных гениталиях и периорбитальной клетчатке.

Частое осложнение - флегмон



Дифференциальный диагноз

Проводят с заболеваниями, для которых характерно появление пигментированных образований на коже:

бациллярный ангиоматоз,

неходжкинская лимфома,

гематома,

невус,

гемангиомой,

пиогенной гранулемой,

меланома,

красный плоский лишай,

саркоидозом Бенье_Бека_Шауманна и др.

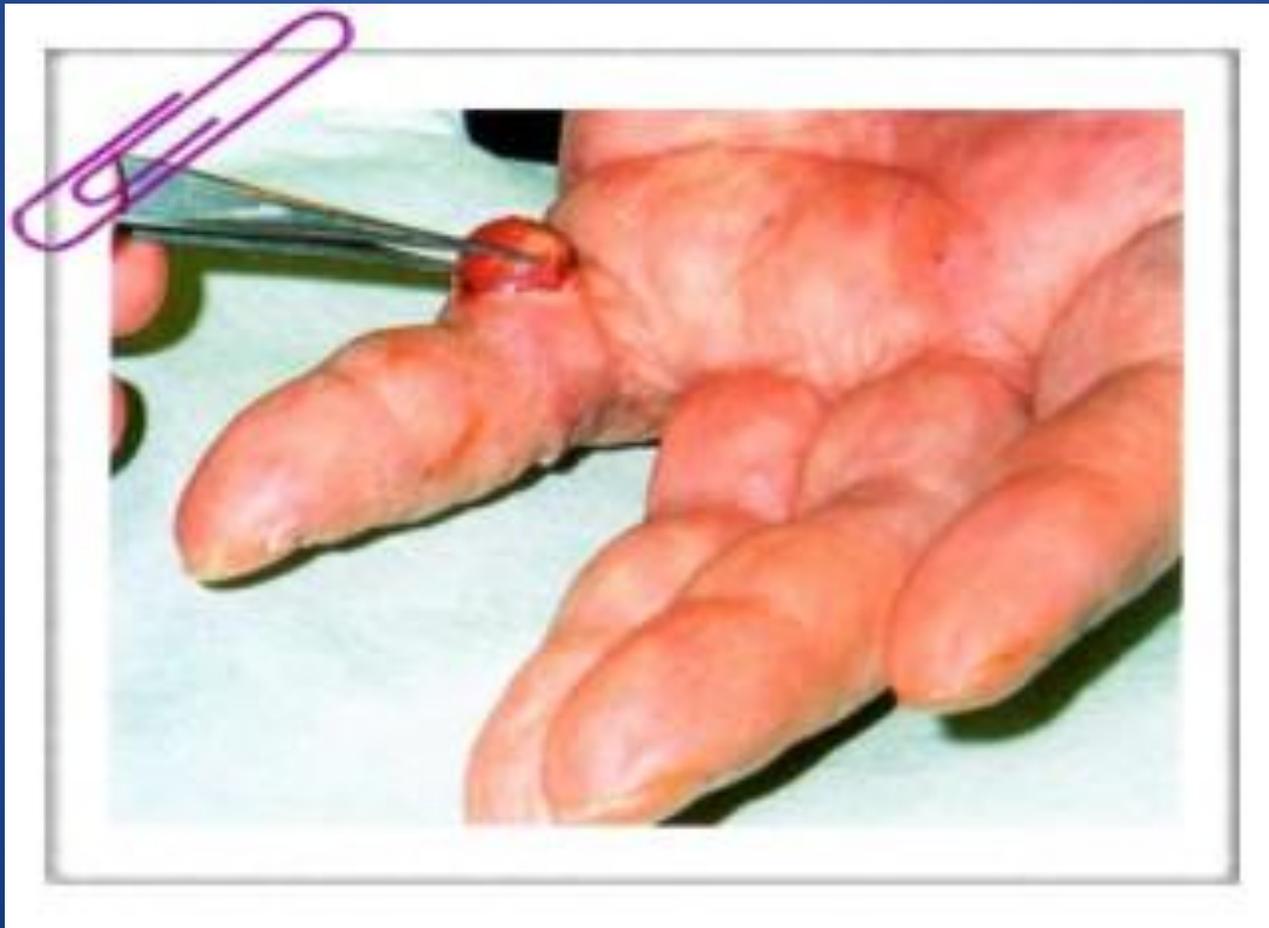
Дифференциальный диагноз. Пример.

Для красного плоского лишая характерно наличие пупкообразного вдавления на поверхности папул, сильного зуда, монотропности и симметричности высыпаний, а также отсутствие отеков конечности в местах локализации очагов поражения, склонности к росту и трансформации элементов в узлы.



Дифференциальный диагноз. Пример.

При наличии одного очага поражения необходимо проводить дифференциальную диагностику с узловой меланомой, для последней характерен коричневый или черный цвет.



Сочетание БА (на носу) и СК (на щеке)
Оба поражения подтверждены гистологически



Диагностика кожные покровы и слизистые оболочки

осмотр + биопсия одного типичного очага

- наличие пятна, бляшек или узлов фиолетового цвета
- распространение очагов вдоль линии Лангера
- желто-зеленое окрашивание кожи вокруг очага вследствие кровоизлияний
- отек окружающих тканей
- появление новых очагов на коже и/или слизистых оболочках

Диагностика легкие

Предварительный диагноз: очаги на коже
+легочные проявления

Рентгенограмма или КТ – двусторонние
сетчато-узелковые инфильтраты в
прикорневой зоне нижних долей.

Подтверждение диагноза: бронхоскопия
для обнаружения красных выпуклых или
плоских элементов. Биопсия не
проводится.

Диагностика желудочно-кишечный тракт

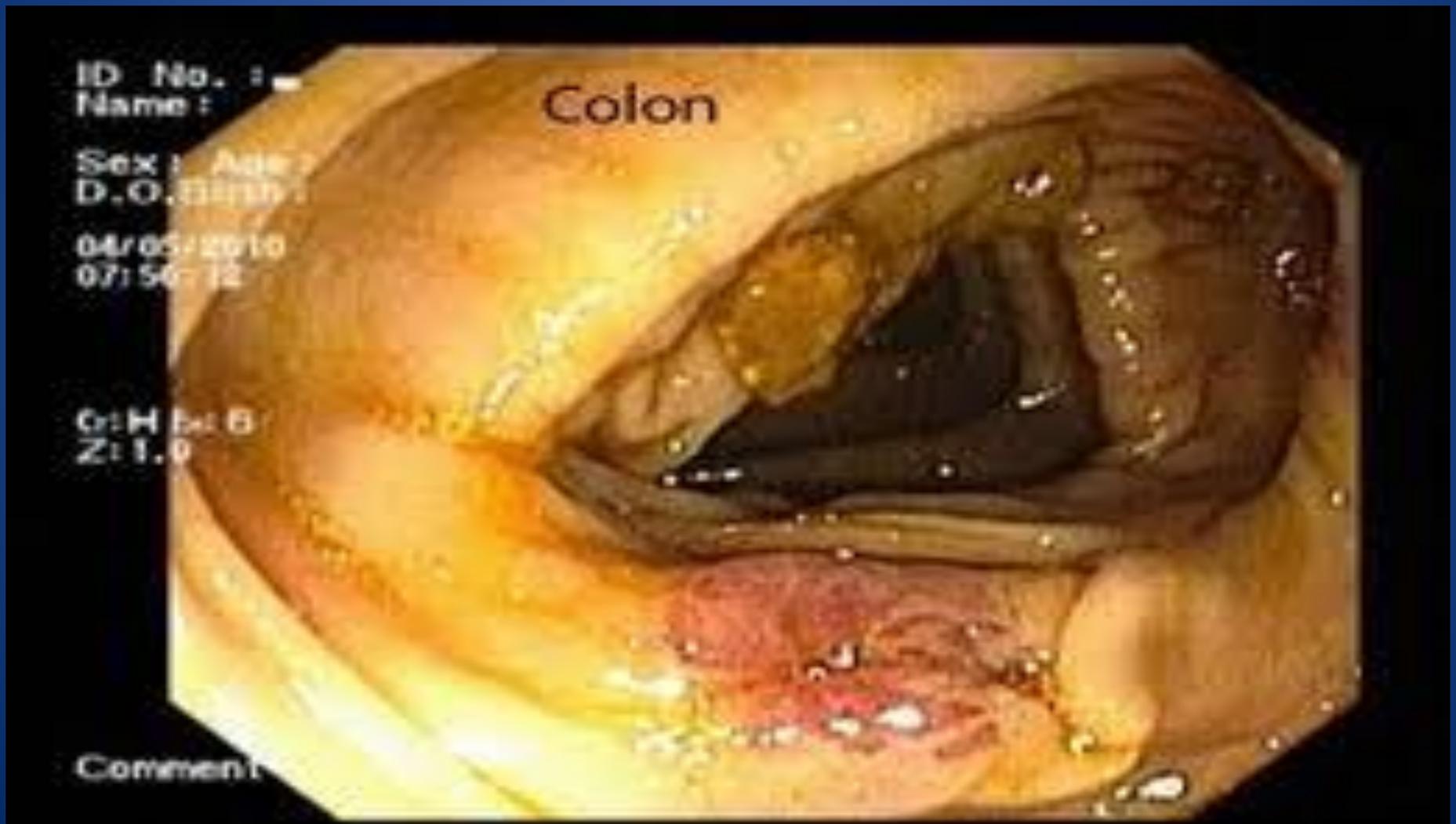
Предварительный диагноз: очаг на коже
+ симптомы со стороны ЖКТ

Подтверждение диагноза:
эндоскопическое исследование верхних
и нижних отделов ЖКТ для обнаружения
типичных выпуклых красных элементов
на слизистой оболочке. Биопсия не
проводится.

Элементы саркомы Капоши в толстом отделе кишечника (1)



Элементы саркомы Капоши в толстом отделе кишечника (1)



Лечение

1. Назначение АРВТ

- наиболее эффективны схемы АРВТ, включающие ИП ВИЧ.

2. Специфическая химиотерапия

- легочная форма СК
- распространенное поражение кожи
- быстро прогрессирующая кожная форма СК
- лимфедема как осложнение СК

3. Местное лечение



Специфическая терапия саркомы Капоши при неэффективности АРВТ (1)

Препарат	Доза	Примечание
Липосомальные антрациклины: пегилированный липосомальный доксорубицин (Келикс TM или Доксил TM)	20 мг/м ² в/в каждые 2-3 недели	Препарат выбор. Полная ремиссия в 80% случаев. Обычно для достижения хорошего клинического эффекта достаточно 6-8 введения. Побочные эффекты: угнетение кроветворения, кардиотоксичность, появление болезненных красных пятен на кистях и стопах (эффект Келикса)
Липосомальные антрациклины: Липосомальный даунорубицин (Даунозом TM)	40 мг/м ² в/в каждые 2 недели	Уступает по эффективности доксорубицину.
Палитаксел (Таксол ^R)	100 мг/м ² в/в каждые 2 недели или 135 мг/м ² в/в каждые 3 недели	Препарат столь же эффективен, как и липосомальные антрациклины, но более токсичен для костного мозга и всегда вызывает полное выпадение волос.

Специфическая терапия саркомы Капоши при неэффективности АРВТ (2)

Препарат	Доза	Примечание
Интерферон-альфа 2a (Роферон [®])	3-6 млн МЕ п/к 3 раза в неделю	Уступает по эффективности липосомальным антрациклинам. Помимо иммуномоделирующего действия, вызывает апоптоз клеток СК. Обладает выраженными побочными эффектами. Применять только при CD4>200 кл/мкл и при ограниченной распространенности очага.
Проспидия хлорид (Проспидин) Россия	в/в и в/м через день в возрастающих дозах от 50 до 150-200 мг/сут. Курсовая доза 2,0-4,0 г.	Характерен высокий тропизм к коже, не свойственен амбивалентный эффект после отмены, не обладает токсическим действием на гемопоэз. Клинически эффективен в сочетании с Даунозоном.

Местное лечение

Инъекции винбластина, местные аппликации геля 9-цис-ретиноевой кислоты (Панретин), прижигание жидким азотом, криохирургическое лечение или лазеротерапия .

Компрессионная терапия - лечения СК в сочетании с лимфедемой .

Лучевая терапия – обширное распространение опухоли.

Хирургическое вмешательство ограничивается диагностической биопсией небольших по объему опухолей. Однако часто наблюдается дальнейший рост опухоли за пределы хирургического вмешательства, поскольку опухоль распространяется далее видимых изменений и локальная травма может вызвать рост новой опухоли (феномен Кебнера) и появление отдаленных рецидивов.

Новые терапевтические подходы

Валганцикловир – возможный вид лечения, подавляет репликацию ВГЧ-8 типа. Однако нет опубликованных данных по клинической эффективности при ВИЧ-ассоциированной СК.

Интерлейкин-12 – получен хороший ответ на терапию во II фазе клинических испытаний в сочетании с липосомальным доксорубицином.

Сиролимус и эверолимус – иммуносупрессивные препараты, которые используются в трансплантологии. Препараты угнетают ангиогенез посредством влияния на продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста.

Ретиноидные соединения - ингибируют пролиферацию клеток СК. Проведены многочисленные исследования, однако была выявлена весьма умеренная эффективность препаратов.

Также в лечении некоторых форм СК используются иматиниб, сорафениб, матричная металлопротеиназа.

Прогноз

Благоприятный при:

CD4 более 200 кл/мкл
небольшой давности заболевания
малом числе высыпаний на коже
отсутствии оппортунистических
инфекций
при назначении АРВТ

Неблагоприятный при:

CD4 ниже 200 кл/мкл
наличие оппортунистической
инфекцией
приеме кортикостероидов
поражениях легких

Клинический пример

Пациент К., 40 лет, обратился за консультацией в ФНМЦ ПБ СПИД в ноябре 2012 года с диагнозом: ВИЧ-инфекция, ст.4В: саркома Капоши, распространенная форма, осложненная лимфедемой левой н/к.

Анамнез заболевания: Впервые антитела к ВИЧ выявлены в марте 2009 года (осень 2008 г. – отриц). В центр СПИД пациент не обратился, регулярное обследование не проходил, АРВТ не получал.

Эпид.анамнез: Употребление в/в наркотиков, переливание крови и кровезаменяющих препаратов, донорство, оперативные вмешательства - отрицает. Незащищенные гомосексуальные контакты в 2008 году.

Хронических заболеваний нет.

С марта 2009 по 2012 г. самочувствие пациента было удовлетворительное, в медицинские учреждения он не обращался.

В январе 2012 года пациент заметил темное пятно на коже пальца левой стопы диаметром 1 см. В марте-апреле 2012 г. подобные пятна разного размера появились на всем теле. В июле 2012 года самочувствие пациента ухудшилось: появилась слабость, стала повышаться температура тела до 39°C . Пациент обратился в центр СПИД по месту жительства.

При обследовании от 02.08.2012 года:

СД4-107 кл/мкл(7%)

ВН ВИЧ – 9 245 798 коп/мл

Был выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, ст.4В: саркома Капоши, распространенная форма. Фаза прогрессирования в отсутствии АРВТ.

С августа 2012 года начата АРВТ по схеме: комбивир 0,3/0,15*2 р/д + калетра 0,4/0,1*2 р/д

Общее самочувствие пациента на фоне АРВТ улучшилось: слабость стала менее выраженной, температура тела не повышалась. Но новые элементы СК продолжали появляться и в октябре 2012 года пациент отметил отек левой голени. Больной обратился за консультацией в ФНМЦ ПБ СПИД.

Жалобы: на высыпания по всему телу, болезненность и отек левой голени.

Объективно: Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски. На коже туловища, верхних и нижних конечностей, лица многочисленные пурпурные пятна диаметром от 1 до 5-6 см, местами сливающиеся между собой, безболезненные. Лимфедема левой голени и стопы. На слизистой твердого неба три пятна темно-красного цвета диаметром до 1 см. В легких выслушивается везикулярное дыхание над всей поверхностью, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. ЧСС=РС =82 уд. в мин. АД – 110/80 мм рт.ст. Температура тела 36,6⁰ С. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации. Печень не увеличена в размерах. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. В сознании, контактен, адекватен. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.













При обследовании: **СД4-126 кл/мкл(9%), ВН ВИЧ – не определяется.** Общеклинический и биохимический анализы крови без клинически значимых изменений.

Учитывая распространенное поражение кожи, появление новых элементов СК на фоне АРВТ и наличие лимфедемы, в декабре 2012 года пациенту начата специфическая химиотерапия пегилированным липосомальным доксорубицином – **Келикс в дозе 20 мг/м² 1 раз в месяц.** Переносимость препарата была удовлетворительная.

Через месяц после 1-й инъекции стала отмечаться положительная динамика: новые элементы саркомы Капоши не появлялись, несколько уменьшился отек левой голени и стопы. СД4-118 кл/мкл (8%), ВН ВИЧ – не определяется. Общеклинический и биохимический анализы крови без клинически значимых изменений.

Через 4 недели после 1-й инъекции Келикса







После 4-й инъекции Келикса исчез отек левой конечности, новые элементы СК не появились, старые - побледнели, мелкие элементы регрессировали. СД4-122 кл/мкл(10%), ВН ВИЧ – не определяется. Показатели общего и биохимического анализов крови в пределах нормы.

После 8-й инъекции самочувствие пациента было хорошее, жалобы отсутствовали, элементы СК значительно побледнели. СД4-205кл/мкл(10%), ВН ВИЧ – не определяется. Общеклинический и биохимический анализы крови без клинически значимых изменений.

Всего пациенту было выполнено 8 инъекций Келикса. В настоящее время самочувствие пациента хорошее. Прием АРВТ по прежней схеме продолжается.

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ**