

Неходжкинские лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных

Эпидемиология

У ВИЧ-инфицированных пациентов лимфомы составляют 6-18% от всех вторичных заболеваний. Лимфомы при ВИЧ преимущественно встречаются у молодых пациентов, чаще у мужчин. В большинстве случаев диагностируются агрессивные В-клеточные лимфомы: диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), лимфома Беркитта, первичная лимфома серозных полостей и плазмобластная лимфома. Достаточно часто наблюдаются лимфома Ходжкина, первичная лимфома ЦНС.

В 70-90% случаев выявляют генерализованные стадии заболевания. Наиболее часто поражаются экстранодальные органы (желудочно-кишечный тракт, ЦНС, печень), характерно вовлечение в опухолевый процесс костного мозга. Из других экстранодальных органов нередко поражаются ротовая полость, челюсти, плевра, яички, молочные железы, легкие, кожа. Периферические лимфоузлы вовлекаются в опухолевый процесс в половине всех случаев.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза, стадирование

Диагноз лимфомы у ВИЧ-инфицированных пациентов устанавливается по тем же критериям, что и у неинфицированных ВИЧ больных. Стадия заболевания определяется на основании принятой для данного варианта лимфомы системы стадирования (Ann Arbor для ДВКЛ, Murphy для лимфомы Беркитта и т.д.). Формулировка диагноза, кроме стандартного развернутого диагноза лимфомы, должна включать в себя стадии ВИЧ-инфекции с указанием количества CD4, вирусной нагрузки, наличие сопутствующего гепатита В и/или С (с определением вирусной нагрузки и генотипа), информацию о высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

2. Обследование

Помимо стандартного обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями, ВИЧ-инфицированным больным следует выполнять следующие исследования:

1. При сборе анамнеза необходимо узнать, как долго пациент пребывал в группе риска (незащищенные половые контакты, групповое употребление внутривенных наркотиков). Уточняется дата первого положительного анализа на анти-ВИЧ антитела с подтверждением в иммуно-блоте, количество CD4 лимфоцитов и вирусной нагрузки в ПЦР, динамика этих показателей по годам, начало ВААРТ, препараты, эффективность терапии, дата последнего анализа на CD4 и вирусная нагрузка.
2. Оценка степени расстройств в когнитивно-мнестической (речь, память, гнозис, праксис, внимание) и психической сферах.
3. Осмотр всех кожных покровов и слизистых, включая подошвы ног, с целью выявления элементов саркомы Капоши, признаков имеющегося или перенесенного герпеса, гнойно-

воспалительных поражений кожи и мягких тканей в местах инъекции наркотических препаратов, включая локтевые сгибы, кисти рук, паховые области, шею, ягодицы и бёдра. Осмотр полости рта позволяет выявить кандидоз, элементы саркомы Капоши волосатую лейкоплакию, признаки лимфомы полости рта и пазух носа. Осматривают слизистые оболочки гениталий и ануса, перианальную область с целью выявления остроконечных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека, первичных проявлений сифилиса. Глазное дно осматривают с целью исключения цитомегаловирусного ретинита. Иктеричность склер свидетельствует о текущем гепатите, циррозе печени.

4. Определение количества CD4 и CD8 в крови методом проточной цитометрии. Определение вирусной нагрузки методом ПЦР: РНК ВИЧ в сыворотке крови, ДНК ВИЧ в мононуклеарах крови; ДНК гепатита С с определением генотипа, ДНК гепатита В, ДНК парвовируса В19, ЦМВ, Эпштейн-Барр и HHV8 при саркоме Капоши.
5. Определение α -фетопroteина(АФП) и β -хорионического гормона человека (β -ХГЧ) для исключения внегонадных герминогенных опухолей средостения и головного мозга.
6. Консультация гинеколога всем пациенткам; консультация уролога и проктолога по показаниям
7. Консультация офтальмолога
8. Проведение люмбальной пункции в случаях лимфомы ЦНС, лимфомы Беркитта и ДВКЛ.

В лечении больного должен участвовать врач-инфекционист, который целиком отвечает за диагностику и стадирование ВИЧ-инфекции, а также назначение ВААРТ, которую больной принимает непрерывно.

Выявление лимфомы на фоне ВИЧ является показанием для назначения ВААРТ вне зависимости от количества CD4 лимфоцитов.

По показаниям могут быть необходимы консультации невролога, психиатра и нарколога.

Лечение

Выбор ПХТ зависит от иммуногистохимического варианта лимфомы и состояния больного. В большинстве случаев предпочтительные режимы лечения ВИЧ-инфицированных больных как в первой линии, так и при рецидивах не отличаются от стандартных режимов, рекомендуемых для данного варианта лимфомы. При агрессивных лимфомах у соматически сохраненных больных отдается предпочтение более интенсивным программам лечения. При ЛБ проводят лечение по программам CODOX-M/IVAC (modified)±R, R-Hyper-CVAD, ЛБ-M-04±R, R-DA-EPOCH, R-CDE, SC-EPOCH-RR. Для плазмобластной лимфомы ПХТ по программе CHOP малоэффективна; наиболее целесообразными является использование режимов CODOX-M/IVAC (модифицированный), Hyper-CVAD, DA-EPOCH. При ДВКЛ, лимфоме серозных полостей, лимфоме, ассоциированной с болезнью Кастлемана предпочтительна иммунотерапия по программе R-DA-EPOCH, возможно проведение курсов по протоколам R-CHOP, R-CDE. Всем больным при ДВКЛ, ЛБ проводят профилактику нейтролейкемии интратекальным введением трёх препаратов (цитарабин 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг) 1 раз в курс. Диагностика и лечение первичных лимфом ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных осуществляется по стандартным протоколам терапии первичных лимфом ЦНС (ПЛЦНС).

Показания к применению ритуксимаба у ВИЧ-инфицированных больных определяются в зависимости от количества у больного CD4+ клеток: при наличии более 100 CD4+ клеток в мкл риск развития нежелательных явлений не увеличен, что позволяет использовать иммунохимиотерапию. При снижении уровня CD4+ клеток <100/мкл ритуксимаб вводить не рекомендуется в связи с увеличением риска развития инфекционных осложнений и высокой летальностью.

Наличие маркёров гепатита В является противопоказанием для назначения ритуксимаба.

При сочетании туберкулёза, лимфомы и ВИЧ-инфекции назначение ВААРТ до начала лечения туберкулеза может привести к обострению туберкулеза. В связи с этим в такой клинической ситуации лечение начинают с противотуберкулезной терапии, а затем как можно быстрее (в первые 8 недель лечения) назначают ВААРТ. Следует помнить о том, что при числе лимфоцитов CD4+ менее 50 кл./мкл ВААРТ назначают в течение первых 2 недель **после** начала лечения туберкулеза. Во время проведения курсов ПХТ рекомендуется регулярное выполнение КТ грудной полости для исключения прогрессирования или обострения туберкулёза.

Библиография

1. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.) http://arvt.ru/sites/default/files/WHO_Europ_clinical_protocols_4_2013.pdf
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 6/23/2014
3. EACS European AIDS Clinical Society Guidelines, version 7.0, oct. 2013 http://arvt.ru/sites/default/files/EACS_Guidelines_v7_ENG.pdf
4. Petrich AM, Sparano JA, Parekh S. Paradigms and controversies in the treatment of HIV-related Burkitt lymphoma. Adv Hematol. 2012;403648
5. Rodrigo JA, Hicks LK, Cheung MC, et al. HIV-Associated Burkitt lymphoma: good efficacy and tolerance of intensive chemotherapy including CODOX-M/IVAC with or without rituximab in the HAART Era. Adv Hematol. 2012;735392
6. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. Blood. 2012;119(14):3245-3255
7. Ota Y, Hishima T, Mochizuki M et al. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. Cancer Med. 2014;3(1):143-153
8. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. Cancer. 2003;98(6):1196-205
9. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Ann Oncol. 2011;22(8):1859-64
10. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(20):1915-25

11. Little RF, Pittaluga S, Grant N. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. 2003;101(12):4653-9
12. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2012;118(16):3977-83
13. Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, Stefanovic A, Lossos IS. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol*. 2011;101(2):257-65
14. Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2383-9
15. Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1491-500
16. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD et al. AIDS Malignancy Consortium. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;115(15):3008-16
17. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood*. 2005;105(5):1891-7
18. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone, and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer*. 2002;94: 1492-1499
19. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005;106(5):1538-43