

## Неходжкинские лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией

Больные ВИЧ-инфекцией относятся к группе повышенного риска развития злокачественных опухолей, в том числе лимфом. Риск развития неходжкинских лимфом у больных ВИЧ-инфекцией в 1011,8 раз выше, чем в общей популяции, лимфомы Ходжкина – в 34,3 раза. Антиретровирусная терапия (АРТ) в значительной степени влияет на риск развития у них оппортунистических заболеваний, в том числе злокачественных опухолей, и привела к значительному снижению заболеваемости саркомой Капоши и неходжкинскими лимфомами у пациентов, инфицированных ВИЧ, что связано с высокой ассоциацией этих опухолей с уровнем CD4-лимфоцитов. Однако заболеваемость другими видами злокачественных опухолей, напрямую не связанных с уровнем CD4-лимфоцитов, таких, как лимфома Ходжкина, выросла. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention), благодаря внедрению АРТ после 1996 года значительно снизилась летальность, непосредственно связанная с ВИЧ-инфекцией, при этом летальность, ассоциированная со злокачественными опухолями, заняла второе место после случайных причин смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов. Таким образом, проблемы онкологии у пациентов с ВИЧ со временем становятся все более актуальным, и пациенты, инфицированные ВИЧ, все чаще попадают в поле зрения онкологов и гематологов.

### Эпидемиология

ВИЧ-ассоциированные лимфомы, согласно классификации опухолей гемопэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г., – это лимфомы, возникающие у больных ВИЧ-инфекцией. Лимфомы составляют 42% от всех злокачественных опухолей у ВИЧ-инфицированных пациентов: неходжкинские лимфомы – 39%, лимфома Ходжкина – 3%. ВИЧ-ассоциированные лимфомы преимущественно встречаются у молодых пациентов в возрасте от 25 до 55 лет, с медианой 38 лет. Чаще диагностируют агрессивные В-клеточные лимфомы: диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), лимфому Беркитта. Реже встречаются плазмобластная лимфома, лимфома Ходжкина, Т-клеточные лимфомы, первичная лимфома серозных полостей.

В соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10), выделяют семь вариантов исходов ВИЧ-инфекции в злокачественную опухоль, кодирующиеся кодом ВИЧ-инфекции – B21. МКБ-10 представлена в таблице 1. Классификация злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной ткани ВОЗ 2008 г. выделяет пять наиболее часто встречающихся лимфом: лимфома Беркитта, диффузная В-клеточная крупноклеточная, в том числе лимфомы ЦНС, первичная лимфома серозных полостей, плазмобластная лимфома, лимфома Ходжкина. Также дается определение ВИЧ-ассоциированных лимфом – это лимфомы у ВИЧ-инфицированных пациентов, без уточнения обязательных условий ассоциации с ВИЧ. Эти лимфомы описаны в разделе лимфопролиферативные заболевания, связанные с иммунодефицитом. У ВИЧ-ассоциированных лимфом нет специального собственного онкологического кода (ICD-O), кодирование проводится в соответствии с кодом онкологического заболевания.

Таблица 1.

МКБ-10 ВИЧ с исходом в злокачественную опухоль.

B21	ВИЧ-инфекция с исходом в злокачественную опухоль
-----	--

B21.0	ВИЧ-инфекция с исходом в саркому Капоши
B21.1	ВИЧ-инфекция с исходом в лимфому Беркитта
B21.2	ВИЧ-инфекция с исходом в другой тип неходжкинской лимфомы
B21.3	ВИЧ-инфекция с исходом в другую злокачественную опухоль лимфоидной, кроветворной ткани
B21.7	ВИЧ-инфекция с исходом в множественные злокачественные опухоли
B21.8	ВИЧ-инфекция с исходом в другие злокачественные опухоли
B21.9	ВИЧ-инфекция с исходом в неуточненную злокачественную опухоль

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.

## **Диагностика**

### **1. Критерии установления диагноза, стадирование**

Диагноз лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией устанавливается по тем же критериям, что и у неинфицированных ВИЧ пациентов. Стадия заболевания определяется на основании принятой для данного варианта лимфомы системы стадирования (Ann Arbor для ДВКЛ, ЛХ, плазмобластной лимфомы, Mighy для лимфомы Беркитта и т.д.). При формулировке диагноза, кроме стандартного развернутого диагноза лимфомы, должен быть сформулирован диагноз ВИЧ-инфекции, включая указание на стадию и фазу ВИЧ-инфекции, вторичные и сопутствующие заболевания в соответствии с действующими рекомендациями по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Рекомендуется также указать последние результаты исследований количества CD4+ лимфоцитов, вирусной нагрузки, проводится ли АРТ, и если «да», то по какой схеме.

Таблица 2.

Основные варианты лимфом, встречающиеся у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Лимфома	Характеристика	Код МКБ	Классификация (стадирование)
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	Составляет 60% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Связана с низким уровнем CD4-	C83.3	Ann Arbor

	лимфоцитов. АРТ снижает частоту развития на ≈50%.		
Лимфома Беркитта	Составляет 30% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Не зависит от уровня CD4-лимфоцитов. АРТ мало влияет на частоту развития.	C83.7	S.B. Murphy
Периферическая Т-клеточная лимфома	Составляет 5% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Неблагоприятный прогноз.	C 84	Ann Arbor
Плазмобластная лимфома	Системная составляет 2% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Локальное поражение полости рта составляет 2% от всех лимфом у ВИЧ.	C85	Ann Arbor
Первичная лимфома серозных полостей, первичная лимфома ЦНС	Редко встречается у пациентов на фоне АРТ, составляет 1% от всех лимфом у больных ВИЧ-инфекцией. Значительная ассоциация с HHV-8 и ЭБВ. Неблагоприятный прогноз.	C83.8/ C83.7	Не стадируется
Лимфома Ходжкина – Лимфоидное преобладание – Нодулярный склероз – Смешанно-клеточный вариант – Лимфоидное истощение	Частота встречаемости в сравнении с другими лимфомами возрастает на фоне АРТ. Смешанно-клеточный вариант и лимфоидное истощение часто встречаются.	C81 C81.0 C81.1 C81.2 C81.3	Ann Arbor

### Клиническая классификация ВИЧ-инфекции в РФ

В России используется отечественная классификация ВИЧ-инфекции, утвержденная Приказом Минздравсоцразвития России в 2006 г. Стадия и фаза заболевания в этой классификации устанавливаются только на основании клинических проявлений (наличие вторичных заболеваний). Уровень ВН или CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов не является критерием для определения клинической стадии или фазы заболевания.

#### 1. Стадия инкубации.

## **2. Стадия первичных проявлений.**

### **2А. Бессимптомная.**

### **2Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний.**

### **2В. Острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями.**

## **3. Субклиническая стадия.**

## **4. Стадия вторичных заболеваний.**

**4А.** Потеря массы тела < 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы:

- фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

**4Б.** Потеря массы тела > 10%; необъяснимые диарея или лихорадка более 1 мес; повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай:

- фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

**4В.** Кахексия; генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы;

- фаза прогрессирования (на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ);
- фаза ремиссии (спонтанная, после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ).

## **5. Терминальная.**

Характеристика стадий ВИЧ-инфекции и рекомендации по их установлению приведены в Национальных рекомендациях по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол).

## **2. Обследование**

Помимо стандартного обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями, включая ПЭТ, больным с ВИЧ-инфекцией целесообразно выполнять ряд дополнительных исследований, необходимых для определения стадии ВИЧ-инфекции, диагностики связанных с ней заболеваний, для определения выраженности иммунодефицита и эффективности АРТ, если она проводится. Данные исследования проводятся в соответствии с действующими рекомендациями (протоколами) лечения больных ВИЧ-инфекцией. Наибольшее значение для определения тактики ведения пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции имеет определение количества CD4 лимфоцитов в крови и количества копий РНК ВИЧ в сыворотке крови (вирусная нагрузка).

Для более точной диагностики ВИЧ-инфекции, связанных с ней заболеваний и проведения их лечения рекомендуется консультация инфекциониста «Центра СПИД».

Для определения прогноза общей выживаемости пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами может быть использована шкала международного прогностического индекса, адаптированного по возрасту (aaIPI), при ВИЧ-ассоциированных лимфомах (ARL-IPI).

Таблица 3.

Шкала международного прогностического индекса, адаптированного по возрасту (aalPI), при ВИЧ-ассоциированных лимфомах (ARL-IPi).

Шкала	Факторы	Баллы			
		0	1	2	3
ВИЧ-шкала [HIV-score]	Уровень CD4+ лимфоцитов (клеток/мкл)	≥500	200-499	50-199	<50
	ВИЧ-вирусная нагрузка (копий/мл)	<400	400-9,999	≥10,000	-
	СПИД в анамнезе	нет	да	-	-
МПИ, адаптирован ный по возрасту [aalPI]	ECOG статус	0-1	≥2	-	-
	Стадия лимфомы	0, I, II	III, IV	-	-
	ЛДГ	норма	выше нормы	-	-
Экстранодальные поражения [ENS]		0	1	2	≥3
ARL-IPi (0-15)	Формула расчетов	([aalPI]x2)+[ENS]+[HIV-score]=0-15			
Группы риска ARL-IPi		баллы	Прогноз общей выживаемости (5 лет)		
Низкий риск		0-6	75%		
Промежуточный риск		7-10	52%		
Высокий риск		11-15	42%		

#### Общие принципы терапии лимфом на фоне ВИЧ-инфекции

- Выявление лимфомы на фоне ВИЧ является самостоятельным показанием для назначения АРТ вне зависимости от количества CD4+ лимфоцитов.
- Вопрос об очередности начала АРТ и ПХТ решается в индивидуальном порядке. Предпочтительно, чтобы ПХТ начиналась на фоне стабильно проводимой АРТ, но при срочных показаниях к началу ПХТ у пациента, не получающего АРТ, рекомендуется назначение ПХТ с присоединением к нему АРТ в течение ближайших недель. Одновременного назначения АРТ и ПХТ рекомендуется избегать, так как при развитии побочных эффектов будет сложно установить с чем они связаны.
- Схемы ПХТ на фоне применения АРТ, включая использование моноклональных антител, дозы цитостатиков и продолжительность межкурсовых интервалов у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами не отличаются от таковых в общей популяции больных.
- Возможность применения ритуксимаба у больных ВИЧ-инфекцией зависит от количества у больного CD4+ клеток. При уровне CD4+ клеток более 50/мкл риск развития нежелательных явлений не повышается. При снижении уровня CD4+ клеток <50/мкл риск развития

инфекционных осложнений с высокой летальностью значительно увеличивается и существуют рекомендации ритуксимаб в таких случаях не применять. Если ритуксимаб не был назначен во время первого курса ПХТ, при отсутствии тяжелых осложнений рекомендовано проводить второй курс ПХТ с ритуксимабом. При применении у больных ВИЧ-инфекцией ритуксимаба назначается химиопрофилактика пневмоцистной пневмонии триметопримом/сульфаметаксазоном.

- Использование Г-КСФ обязательно у всех ВИЧ-инфицированных больных лимфомами, получающих ПХТ. Введение Г-КСФ начинают через 24-48 часов после завершения ПХТ и продолжают в течение всего периода нейтропении.
- Больным ВИЧ-инфекцией, получающим ПХТ, помимо плановых обследований, предусмотренных протоколом лечения лимфопролиферативных заболеваний, должны проводиться плановые обследования, предусмотренные протоколами лечения больных ВИЧ-инфекцией.
- При сочетании туберкулёза, лимфомы и ВИЧ-инфекции вопрос об очередности назначения АРТ, ПХТ и противотуберкулезной терапии определяется в индивидуальном порядке в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов, тяжести течения туберкулеза и лимфомы. Для решения этого вопроса рекомендуется проведение консилиума с участием инфекциониста, гематоонколога и фтизиатра.
- Гепатиты и лимфомы, связанные с ВИЧ: больным с лимфомой и ВИЧ, у которых имеется хронический гепатит В, при назначении АРТ используются схемы, включающие в качестве нуклеозидной основы препараты, действующие на ВГВ (тенофовир+ламивудин или тенофовир+эмтрицитабин). Для решения вопроса о назначении лечения ХГС необходима консультация инфекциониста. Выявление вирусных гепатитов не является основанием для отказа от проведения ПХТ с ритуксимабом.
- Сопроводительная терапия включает в себя профилактику пневмоцистной пневмонии (ко-тримоксазол) – 480 мг/сут в течение всего периода химиотерапии и до увеличения CD4+ клеток >200/мкл; профилактику инфицирования *Mycobacterium avium* при количестве CD4<100 кл/мкл (азитромицин 1250 мг в неделю или кларитромицин ежедневно по 500 мг 2 раза в сутки); деконтаминацию кишечника в период нейтропении препаратами из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и т.д.). Профилактика грибковых инфекций включает в себя назначение препаратов из группы азолов в течение всего периода химиотерапии. При использовании азоловых антимикотиков должен соблюдаться 24-часовой интервал с химиопрепаратами, действующими через систему цитохрома P450, гена CYP3A4, кодирующего одноименный белок. У пациентов с герпетическими инфекциями, вызванными ВПГ-1 или ВПГ-2, лечение рецидивов проводят короткими (5 дней) курсами противогерпетических препаратов (ацикловир, валацикловир, фамацикловир). При частых рецидивах следует рассмотреть вопрос о проведении длительной ежедневной противовирусной терапии (например, валацикловир 500 - 1000 мг 1 раз в сутки). У пациентов с наличием ДНК ЦМВ в крови и количеством CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл на фоне приема АРТ целесообразно назначение валганцикловира (900 мг 1 раз в сутки) для профилактики манифестации ЦМВ-инфекции. Длительность приема валганцикловира составляет не менее месяца.

При подборе схем АРТ и ПХТ конкретному пациенту необходимо учитывать возможность взаимодействия антиретровирусных препаратов и препаратов, применяемых для лечения лимфом.

Вопрос о выборе конкретных схем рекомендуется решать совместно онкогематологом и инфекционистом. При этом, как правило, схема антиретровирусной терапии подстраивается под схему ПХТ. Принципы формирования схем АРТ (нуклеозидная основа, третий препарат) не отличаются от таковых у больных ВИЧ-инфекцией без лимфом. В случае необходимости могут использоваться нестандартные схемы.

Таблица 4.

Лекарственное взаимодействие препаратов для проведения АРТ и ПХТ

Схемы противоопухолевой терапии	Препарат АРТ совместим с учетом лекарственных взаимодействий	Препарат АРТ может потребовать тщательного мониторинга, изменения дозы препарата или времени введения (требует согласования с инфекционистами)	Препарат АРТ не совместим с учетом лекарственных взаимодействий
СНОР	Абакавир Долутегравир Ламивудин Мораверок Ралтегравин Тенофовир Эмтрицитабин	Атазанавир Дарунавир Диданозин Зидовудин Индинавир Лопинавир Нелфинавир Ритонавир Ставудин (с осторожностью, усиливает нейротоксичность виналколоидов) Невирапин Фосампренавир Этраверин Эфавиренз	
ЕРОСН	Абакавир Долутегравир Ламивудин Мораверок	Атазанавир Дарунавир Диданозин Зидовудин	

	Ралтегравин Тенофовир Эмтрицитабин	Индинавир Лопинавир Нелфинавир Ритонавир Ставудин (с осторожностью, усиливает нейротоксичность виналколоидов) невирапин (вирамун, невирапин, неврпин) Фосампренавир Этраверин Эфавиренз	
Ритуксимаб	Абакавир Атазанавир Дарунавир Диданозин Долутегравир Индинавир Лопинавир Мораверок Невирапин Нелфинавир Ралтегравин Ритонавир Ставудин Тенофовир Ламивудин Фосампренавир Экстраверин Эмтрицитабин Эфавиренз	Зидовудин	
Бортезомиб	Абакавир Долутегравир Ламивудин Мораверок Ралтегравир Ставудин Тенофовир Эмтрицитабин	Атазанавир Дарунавир Диданозин Зидовудин) Индинавир Лопинавир Нелфинавир Ритонавир Ставудин (с осторожностью, усиливает нейротоксичность виналколоидов) Невирапин Фосампренавир Этраверин Эфавиренз	



ABVD	Абакавир Ламивудин Эмтрицитабин	Атазанавир Дарунавир Диданозин Долутегравир Зидовудин Индинавир Лопинавир Мораверок Нелфинавир Ралтегравин Ритонавир Ставудин (с осторожностью, усиливает нейротоксичность виналколоидов) Невирапин Тенофовир Этраверин Фосампренавир Эфавиренз	
BEACOPP	Абакавир Долутегравир Ламивудин Мораверок Ралтегравир Ставудин Тенофовир Эмтрицитабин	Атазанавир Дарунавир Диданозин Зидовудин Индинавир Лопинавир Нелфинавир Ритонавир Ставудин (с осторожностью, усиливает нейротоксичность виналколоидов) невирапин (вирамун, невирапин, неврпин) Фосампренавир Этраверин Эфавиренз	
DHAP	Абакавир Атазанавир Дарунавир Диданозин Долутегравир Зидовудин Индинавир Лопинавир Мораверок Невирапин Нелфинавир Ралтегравин	Ламивудин Ставудин Тенофовир Эмтрицитабин	

	Ритонавир Фосампренавир Экстраверин Эфавиренз		
--	--	--	--

Как видно из таблицы, наиболее трудно подобрать АРТ при применении схемы ABVD. Подбор схемы АРТ только из препаратов, не имеющих взаимодействия с препаратами схемы лечения лимфомы, невозможно.

### **Лечение неходжкинских лимфом**

Выбор ПХТ зависит от иммуногистохимического варианта лимфомы и состояния больного. В большинстве случаев предпочтительные режимы лечения у больных ВИЧ-инфекцией как в первой линии, так и при рецидивах не отличаются от стандартных режимов, рекомендуемых для данного варианта лимфомы.

При агрессивных лимфомах (лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома) у соматически сохраненных больных отдается предпочтение более интенсивным программам лечения. При ЛБ проводят лечение по программам R-CDE, CODOX-M/IVAC (modified)±R, R-DA-EPOCH, R-Hyper-CVAD, ЛБ-М-04-R.

Для плазмобластной лимфомы ПХТ по программе CHOP является малоэффективной; наиболее целесообразны протоколы CODOX-M/IVAC (модифицированный), Hyper-CVAD, DA-EPOCH.

При ДВКЛ, лимфоме серозных полостей, лимфоме, ассоциированной с болезнью Кастлемана, предпочтительна иммунохимиотерапия по программе R-DA-EPOCH, возможно проведение курсов по протоколам R-CHOP, R-CDE. Всем больным с лимфомами 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 больных ВИЧ-инфекцией осуществляется по стандартным протоколам терапии первичных лимфом ЦНС (ПЛЦНС). Пациентам с плохим соматическим статусом (ECOG 3-4) возможно проведение курса высоких доз метотрексата. При невозможности назначения химиотерапии целесообразно проведение лучевой или паллиативной терапии.

### **Лечение лимфомы Ходжкина**

Лечение пациентов с ЛХ на фоне ВИЧ должно быть стандартным, как в общей популяции пациентов без ВИЧ. Но имеется ряд особенностей, которые следует учитывать при планировании лечения.

При стадировании лимфомы Ходжкина следует учесть факт, получал ли пациент АРТ. Если АРТ не была назначена ранее, и общее состояние пациента позволяет отсрочить начало ПХТ, следует сначала назначить АРТ в течение не менее двух недель. Проводить стадирование лимфомы Ходжкина следует непосредственно перед началом ПХТ, так как на фоне АРТ может измениться количество увеличенных лимфоузлов, и стадия лимфомы может быть пересмотрена.

Прогноз у пациентов с лимфомой Ходжкина не отличается от общей популяции, следует использовать прогностические шкалы, как у общей популяции пациентов: GHSG, EORTC/GELA и т.д.

Пациентам с ВИЧ и лимфомой Ходжкина следует избегать назначения схемы BEACOPP как стартовой терапии, что и риск-адаптированной эскалации. Рекомендовано проведение ABVD химиотерапии, количество циклов определяется стадией и прогнозом (4-6 курсов). Хотя подбор схемы АРТ при этом наиболее сложен.

Протокол BEACOPP в общей популяции пациентов без ВИЧ продемонстрировал большую токсичность. Чаще были зарегистрированы снижение доз и задержки начала очередного курса, а также летальность, связанная с лечением (составила 7%). Особенно значимо для пациентов с ВИЧ, где вероятность развития осложнений выше, чем в общей популяции. Оценка эффективности терапии должна проводиться в соответствии с общими рекомендациями.

#### **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфомами и ВИЧ**

Лечение рецидивов и резистентных форм лимфом у пациентов с лимфомами и ВИЧ должно быть проведено в соответствии рекомендациям у пациентов без ВИЧ. Стандартом терапии второй линии является циторедуктивная ПХТ с обязательным проведением высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). При диагностике рецидива или недостаточной эффективности первой линии терапии следует связаться с центром, где планируется проведение ауто-ТГСК, для совместного планирования второй линии терапии, чтобы избежать перерыва между ПХТ второй линии и ауто-ТГСК. Своевременное проведение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК является обязательным условием успешной терапии рецидивов или резистентных форм лимфом.

Лечение рецидива после ауто-ТГСК может включать новые препараты для лечения лимфом в рамках клинических исследований или апробации, как у популяции без ВИЧ, или аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Эффективность и безопасность ауто-ТГСК у пациентов с ВИЧ и лимфомами была продемонстрирована в серии исследований. Результаты лечения не отличаются от таковых у пациентов без ВИЧ. Алло-ТГСК также является безопасной процедурой для пациентов с ВИЧ-инфекцией и несет потенциал излечения не только от злокачественной опухоли, но и от ВИЧ-инфекции.

## Приложения

### Режим SC-EPOCH-RR

#### SC-EPOCH-RR (режим лечения НХЛ у ВИЧ-инфицированных больных):

- Ритуксимаб
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 5
  - или
  - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 1 введение, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, дни 1, 5
- Этопозид 50 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубин 10 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5
- Г-КСФ 300 мкг подкожно 6-15 дни

Лечение возобновляется на 22 день.

*Дозу циклофосфамида редуцируют*

- *на 25% при снижении нейтрофилов ниже  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $<25 \times 10^9/\text{л}$  в течение 2-4 дней*
- *на 50% при снижении нейтрофилов ниже  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $<25 \times 10^9/\text{л}$  в течение 5 и более дней.*

## 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](http://arvt.ru/sites/default/files/WHO_Europ_clinical_protocols_4_2013.pdf)
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол). Эпидемиология и инфекционные болезни, актуальные вопросы. №6 приложение, 2015, 76 с.
3. Васильева И.А., Покровский В.В., Аксенова В.А. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Российское общество фтизиатров. М. ООО Издательство «Триада», 2014 54 с.
4. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с.
5. Hoffmann C., Rocktrou J.K. HIV 2015/2016. 2015, Medicin focus verlag, Hamburg, 756 p.  
<http://www.hibook.com>
6. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). April 9, 2015.  
<http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines>
7. EACS European AIDS Clinical Society Guidelines, version 8.0, oct. 2015  
<http://www.eacsociety.org>.
8. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. World Health Organization, July 2014. <http://www.who.int>

9. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection - Recommendations for a public health approach - Second edition WHO. June 2016io <http://www.who.int/hiv>
10. Petrich AM, Sparano JA, Parekh S. Paradigms and controversies in the treatment of HIV-related Burkitt lymphoma. *Adv Hematol.* 2012;403648
11. 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
12. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood.* 2012;119(14):3245-3255
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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

25. 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
26. Информационный бюллетень №40 Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом. Москва 2015. [http://www.hivrussia.org/files/bul\\_40.pdf](http://www.hivrussia.org/files/bul_40.pdf)
27. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67
28. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006;20:1645-54
29. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *International Journal of Cancer*. 2008;123(1):187-194
30. Simard EP, Pfeiffer R.M., Engels E.A. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(15):1337-1345
31. Shiels M, Pfeiffer R, Gail M, et al. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:753-762
32. Patel P, et al. Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*. 2008;148(10):728-736.
33. Swerdlow SH, Jaffe ES. International Agency for Research on Cancer., World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008
34. Barta SK, Xue X, Wang D, et al. A new prognostic score for AIDS-related lymphoma in the rituximab era. *Haematologica*. 2014;99:1731-1737
35. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4117-4123
36. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, et al. Limited prognostic value of the International Prognostic Score in advanced stage human immunodeficiency virus infection-related Hodgkin lymphoma treated with the doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine regimen. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(10):1718-1720
37. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4111-4116
38. Levine AM, Li P, Cheung T, et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(5):444-450
39. Ezzat HM, Cheung MC, Hicks LK, et al. Incidence, predictors and significance of severe toxicity in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2390-2396
40. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al; NCIC Clinical Trials Group; Eastern Cooperative Oncology Group. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366(5):399-408
41. Uldrick TS, Little RF. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2015; 125: 1226-1235

42. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood*. 2005;105:874–878
43. Balsalobre P, Díez-Martín JL, Re A, et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2192–2198
44. Re A, Michieli M, Casari S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood*. 2009;114:1306–1313
45. Díez-Martín JL, Balsalobre P, Re A, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV– non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113(23):6011–6014
46. Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA, et al. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(9):1302–1308
47. Hamnadani M, Baiocchi R, Lin T et al. Feasibility of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (ALLO-SCT) following reduced intensity conditioning (RIC) in HIV+ patients with hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:Abstract 314
48. Afanasyev B, Popova M, Bondarenko S, et al. Saint-Petersburg experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia and human immunodeficiency virus. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2015;4:No.1-2
49. Hütter G, Zaia JA. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with human immunodeficiency virus: the experiences of more than 25 years. *Clinical and Experimental Immunology*. 2011;163:284–295
50. Henrich TJ, Hu Z, Li JZ, et al. Long-Term Reduction in Peripheral Blood HIV Type 1 Reservoirs Following Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation. *JID*. 2013;207:1694–702
51. Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360:692–8
52. Hütter G, Thiel E. Allogeneic transplantation of CCR5 deficient progenitor cells in a patient with HIV infection – an update after 3 years and the search for patient. *AIDS*. 2011;25:273–4