

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616-006.441:616.9:615.277.3

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ВИЧ

Ковальская В. Ю., Фалалеева Н. А., Терехова А. Ю.,  
Даниленко А. А., Богатырева Т. И.

Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба — филиал  
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский  
исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, Обнинск, Россия

### Контактная информация:

Терехова Алена Юрьевна,  
Медицинский радиологический научный  
центр им. А. Ф. Цыба,  
ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская  
область, Россия, 249036.  
E-mail: aterekhova2014@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 17.07.2023  
и принята к печати 14.08.2023.

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Среди злокачественных новообразований у ВИЧ-инфицированных пациентов лимфомы занимают особое место вследствие высокой заболеваемости, особенностей течения и сложностей, возникающих при диагностике и проведении противоопухолевой лекарственной терапии. Лимфома Ходжкина (ЛХ) не относится к СПИД индикаторным заболеваниям, однако риск ее развития у лиц, инфицированных ВИЧ, в 5–25 раз превышает показатели заболеваемости ЛХ в общей популяции. До применения антиретровирусной терапии (АРТ) результаты стандартной химиотерапии (ХТ) у ВИЧ-инфицированных больных ЛХ были существенно хуже, чем у ВИЧ-негативных пациентов. Одним из главных требований при лекарственном лечении пациентов этой категории является одновременное применение АРТ и химиотерапии. **Цель.** Изучить клиническую характеристику больных и результаты лечения ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции. **Материалы и методы.** В анализ вошли 24 больных ЛХ с ВИЧ-инфекцией, получавших лечение в Отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба в период с 2018 по 2022 гг. Пациентам назначалась программа терапии в соответствии с протоколом лечения ЛХ, разработанным в нашем Центре. С учетом стадии заболевания, общепринятых для больных ЛХ факторов риска, терапия проводилась по схемам ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) в количестве 4–6 циклов или BEACOPP-14 (блеомицин, вепезид, доксорубин, циклофосфан, винкристин, дакарбазин, преднизолон) — 6 циклов. Ответ на терапию оценивали в соответствии с критериями Lugano-2014. Применяли методы описательной статистики. Анализ общей выживаемости (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) проводили с использованием метода Каплана–Мейера. **Результаты.** ЛХ, протекающая на фоне ВИЧ, наиболее часто представлена распространенным нодальным и экстра-

нодальным поражением в сопровождении симптомов интоксикации (В-симптомы). Использование стандартных режимов химиотерапии (ХТ) в качестве индукционной терапии ЛХ на фоне ВИЧ позволяет получить удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты лечения. В нашем исследовании полные и частичные ответы достигнуты у 94,1 %. При медиане наблюдения 12 месяцев БПВ и ОВ составили 75 % и 100 % соответственно.

**Ключевые слова:** ВИЧ, лекарственная противоопухолевая терапия, лимфома Ходжкина.

*Для цитирования:* Ковальская В.Ю., Фалалеева Н.А., Терехова А.Ю., Даниленко А.А., Богатырева Т.И. Опыт лечения лимфомы Ходжкина, протекающей на фоне ВИЧ. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(5):60-73. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-60-73. EDN: BBVLLV

## EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF HODGKIN'S LYMPHOMA ASSOCIATED WITH HIV

**Kovalskaya V. Y., Falaleeva N. A., Terekhova A. Yu., Danilenko A. A., Bogatyreva T. I.**

The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

### Corresponding author:

Terekhova Alena Yu.,  
The Tsyb Medical Radiological Research  
Center,  
Korolev str., 4, Obninsk, Kaluga region,  
Russia. 249036.  
E-mail: aterekhova2014@yandex.ru

Received 17 July 2023; accepted 14 August 2023.

### ABSTRACT

**Background.** Among malignant neoplasms in HIV-infected patients lymphomas occupy a special place due to the high incidence, course characteristics, and difficulties that arise during diagnosis and during antitumor drug therapy. Hodgkin's lymphoma (HL) is not an AIDS indicating disease, but the risk of its development in people infected with HIV is 5–25 times higher than the incidence of HL in the general population. Prior to the use of antiretroviral therapy, the results of standard chemotherapy in HIV-infected patients with HL were significantly worse than in HIV-negative patients. One of the main requirements for drug treatment of this group of patients is the simultaneous use of antiretroviral therapy and chemotherapy. **The aim** was to study the clinical characteristics and results of treatment of HL in the presence of HIV infection. **Materials and methods.** The analysis included 24 HL patients with HIV infection who received treatment

in the Department of Radiation and Drug Therapy of Hemoblastoses of the MRRC in the period from 2018 to 2022. Treatment program selection was in accordance with the HL treatment protocol developed at our Center. Patients received 4–6 cycles of ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) or 6 cycles of BEACORP (bleomycin, vepesid, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine, prednisolone) chemotherapy according to the stage of the disease and the risk factors generally accepted for patients with HL. The response to therapy was assessed according to the Lugano-2014 criteria. Descriptive statistics methods were used. Overall survival and progression-free survival were analyzed using the Kaplan-Meier method.

**Results.** HL occurring against the background of HIV is most often represented by a widespread nodal and extranodal lesion, accompanied by symptoms of intoxication (B-symptoms). The use of standard CT regimens as induction therapy for HL in the presence of HIV makes it possible to obtain satisfactory immediate and long-term results of treatment. In our study complete and partial responses were achieved in 94.1 %. With a median follow-up of 12 months survival without progression and overall survival were 75 % and 100 % respectively.

**Key words:** drug anticancer therapy, HIV, Hodgkin's lymphoma.

*For citation: Kovalskaya VY, Falaleeva NA, Terekhova AY, Danilenko AA, Bogatyreva TI. Experience in the treatment of Hodgkin's lymphoma associated with HIV. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(5):60-73. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-60-73. EDN: BBVLLV*

**Список сокращений:** АРТ — антиретровирусная терапия, БПВ — беспрогрессивная выживаемость, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, ЛХ — лимфома Ходжкина, ОВ — общая выживаемость, ПО — полный ответ, ХТ — химиотерапия, ЧО — частичный ответ, BCR — В-клеточный рецептор.

## ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации продолжает возрастать количество людей, инфицированных ВИЧ. Ежегодно регистрируется более 100 тыс. новых случаев, а к 2021 г. кумулятивное число этих пациентов составило 1 122 879 человек. По сравнению с другими злокачественными новообразованиями, развивающимися у ВИЧ-инфицированных пациентов, лимфомы занимают особое место вследствие высокой заболеваемости, особенностей течения и сложностей, возникающих при диагностике и проведении противоопухолевой лекарственной терапии. В настоящее время доля лимфом среди онкологических заболеваний в группе пациентов с ВИЧ составляет 32 % [1]. Если на протяжении последних лет в результате внедрения АРТ наблюда-

ется уменьшение заболеваемости ВИЧ-ассоциированными неходжкинскими лимфомами, то частота новых случаев ЛХ на фоне ВИЧ не только не снижается, но имеет тенденцию к возрастанию [2–4]. Хотя ЛХ не относится к СПИД-индикаторным заболеваниям, тем не менее, риск ее развития у лиц, живущих с ВИЧ, в 5–25 раз превышает показатели заболеваемости ЛХ в общей популяции [5].

ЛХ, возникающая на фоне ВИЧ-инфекции, характеризуется следующими клиническими особенностями: наличием симптомов интоксикации, преобладанием смешанно-клеточного морфологического варианта, частым распространением на экстранодальные структуры, в том числе костный мозг [6], причем последнее является уникальной особенностью. Поражение костного мозга в 40–50 % случаев сопровождается развитием цитопенического синдрома, который часто бывает первым признаком заболевания [7]. Кроме того, реже наблюдается контактное распространение опухоли лимфатических узлов на соседние органы, реже встречается поражение органов средостения.

При ВИЧ-позитивной ЛХ отмечается высокая частота коинфицирования вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Патологическая роль ВЭБ при ЛХ

подтверждается экспрессией специфичных белков этого вируса в клетках Рид-Штернберга. Предполагается, что взаимодействие между ВЭБ и ВИЧ играет в патогенезе ЛХ важную роль, способствуя иммунной дисрегуляции, развитию хронического воспаления, хронической антигенной стимуляции [8]. За счет хронической антигенной стимуляции некоторые белки, кодируемые ВИЧ, а также сам вирус стимулируют пролиферацию и активацию В-клеток. В-клеточная пролиферация создает дополнительные риски приобретения генетических изменений, следствием которых в итоге может быть злокачественная трансформация и развитие лимфомы [9]. Роль ВЭБ при ВИЧ-инфекции заключается в запуске механизма иммунной дисрегуляции и опосредовании развития злокачественного новообразования. Практически все случаи ЛХ, протекающей на фоне ВИЧ, связаны с ВЭБ в фазе его латентности II типа. ВЭБ продуцирует вирусные белки, такие как ядерный антиген (EBNA-1), латентные мембранные белки (LMP-1, LMP-2 и LMP-2A), а также РНК EBERS и BARTs [9, 10]. Основными онкогенными трансформирующими белками ВЭБ являются EBNA-2 и LMP-1. По-видимому, решающую роль в развитии классической ЛХ, связанной с EBV, играет экспрессия белков LMP-1 и LMP-2A [11]. Белок LMP-1, экспрессирующийся на поверхности инфицированных клеток, вызывает образование молекул клеточной адгезии, активирует антиапоптотические белки BCL2, A20, может также имитировать активированный рецептор типа CD40, а через белки TRADD и TRAF запустить сигнальный путь NF- $\kappa$ B стимуляции пролиферации В-клеток [12]. Интересно, что вирионы ВИЧ из клеток CD4<sup>+</sup> содержат лиганды CD40 и CD40L, которые могут дополнять эффекты, обусловленные белком LMP-1 [13]. В свою очередь, белок LMP-2A блокирует апоптоз, имитируя передачу сигналов В-клеточного рецептора (BCR). Аналогичным образом критическую роль в предотвращении гибели клеток играет белок EBNA-2 путем усиления экспрессии каскада генов сигнального пути NOTCH. Кроме того, в большинстве случаев ЛХ ВЭБ вызывает гиперэкспрессию белка PD-L1, что приводит к эффекту иммунного ускользания, способствуя пролиферации инфицированных ВЭБ клеток Рид-Штернберга и прогрессированию опухоли [8].

До применения АРТ эффективность стандартной ХТ у ВИЧ-инфицированных больных ЛХ была существенно хуже по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на более агрессивное течение, при адекватной АРТ результаты лечения ЛХ, протекающей на фоне

ВИЧ-инфекции, сопоставимы с таковыми при отсутствии ВИЧ. Одним из главных требований при проведении лекарственного лечения этой группы пациентов является одновременное использование АРТ и ХТ. Стандартные схемы лечения, такие как ABVD и Stanford V, показали в ряде исследований высокую эффективность у ВИЧ-инфицированных пациентов [14, 15].

Французские исследователи Besson С. и соавторы показали, что в группе больных ЛХ, сочетающейся с ВИЧ-инфекцией, были достигнуты обнадеживающие результаты 2-летней ОБ и безрецидивной выживаемости — 94 % и 89 % соответственно [6].

В другом ретроспективном клиническом исследовании оценивалась эффективность схемы ABVD в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов. Полученные результаты оказались сопоставимыми: показатели полного ответа составили 74 % и 79 %, а 5-летняя ОБ — 81 % и 88 % соответственно [16].

В свою очередь, Yotsumoto М. и соавторы сравнили результаты лечения больных ЛХ в зависимости от ВЭБ-статуса. У больных, получивших лечение по схеме ABVD (с лучевой терапией или без нее), не было обнаружено существенных различий в частоте объективного ответа, ОБ и БПВ у ВЭБ + ВИЧ-положительных и ВЭБ + ВИЧ-отрицательных пациентов [17].

Схожие результаты были получены и в небольшом американском исследовании [18]. Однако при детальном анализе, с учетом распространенности опухоли, результаты лечения у больных с III–IV и II (с наличием массивных опухолевых образований) стадиями оказались неудовлетворительными — рецидив ЛХ после лечения по программе ABVD развивался у каждого 3-го пациента.

Таким образом, использование более интенсивных схем терапии в целях повышения эффективности лечения для группы ВИЧ-позитивных пациентов с поздними стадиями и неблагоприятным прогнозом, преобладающими у этой категории больных, стали предметом ряда исследований в последние годы. В некоторых работах были продемонстрированы успешные результаты лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с распространенными стадиями по схеме BEACOPP [19, 15].

В немецкое исследование (Hentrich М. и др.) были включены 108 больных ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение по схеме ABVD при ранних стадиях и BEACOPP для больных с поздними стадиями. В результате частота достижения полных ремиссий у пациентов с ранними благоприятными, ранними неблагоприятными и позд-



ними стадиями составила 96 %, 100 % и 86 % соответственно. В исследовании сообщалось о достижении 2-летней ОВ и безрецидивной выживаемости 90,7 % и 97 % соответственно. Авторы работы пришли к заключению, что риск-адаптированная терапия с включением схемы ВЕАСОРР для ВИЧ-положительных пациентов с поздними стадиями и неблагоприятным прогнозом не уступает по эффективности терапии больных этой же категории с отсутствием ВИЧ [15].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что стандартные режимы ХТ у больных ЛХ на фоне ВИЧ вполне безопасны и обладают приемлемой токсичностью [18].

Включение препарата брентуксимаб-ведотин в схему АВВД (АВВД-ВВ) или в схему АДВ (АДВ-ВВ) с заменой блеомицина на брентуксимаб-ведотин у пациентов с распространенными стадиями ЛХ было оценено в рандомизированном многоцентровом исследовании, показав высокую эффективность при низкой токсичности программы АДВ-ВВ по сравнению с АВВД-ВВ. К настоящему времени известны результаты первой фазы международного исследования эффективности АДВ-ВВ у ВИЧ-инфицированных больных ЛХ II–IV стадий при отсутствии сильных ингибиторов СУР3А4 (ClinicalTrials.gov ID: NCT01771107). Продemonстрирована безопасность схемы АДВ-ВВ в стандартной дозировке брентуксимаба (1,2 мг/кг). Ответ на лечение также был обнадеживающим — 83 % пациентов достигли полной ремиссии уже после 2-го цикла лекарственного лечения, при этом к концу терапии у всех была зарегистрирована полная ремиссия, а БПВ при медиане наблюдения 25 месяцев составила 100 %. Специфичные для ВИЧ проблемы для этой комбинации по сравнению с АВВД включают повышение риска развития неврологической токсичности [20].

Применение ПЭТ-КТ является важным обстоятельством, позволяющим повысить эффективность и снизить токсичность терапии. В ряде исследований сообщается об эффективности использования промежуточной ПЭТ-КТ для прогнозирования исходов у больных ЛХ. Так, в работе Okosun J. и соавторов сообщалось о 100% и 50% 2-летней БПВ в группе 23 больных ЛХ на фоне ВИЧ с ПЭТ-негативным и ПЭТ-позитивным статусом соответственно по результатам промежуточной ПЭТ-КТ. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что промежуточная ПЭТ-КТ является эффективным инструментом для определения больных, нуждающихся в интенсификации терапии [21].

Тем не менее, следует помнить, что у пациентов с ВИЧ трактовка положительных результатов ПЭТ

требует учитывать необходимость в ряде случаев дифференциальной диагностики между проявлениями опухолевого процесса и инфекциями или другими неопухолевыми процессами, характерными для ВИЧ.

Лечение рецидивов ЛХ на фоне ВИЧ в эпоху АРТ проводится по тем же схемам, что и ВИЧ-негативных пациентов. Оптимальным методом лечения таких больных является высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. В ряде исследований было продемонстрировано, что результаты терапии спасения второй линии с последующей высокодозной химиотерапией с поддержкой трансплантацией стволовых клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов сопоставимы с результатами аналогичного лечения больных ЛХ с отсутствием ВИЧ [22].

Применение ингибиторов контрольных иммунных точек стало новым эффективным методом лечения больных рецидивирующей или рефрактерной ЛХ. Однако сведения о безопасности и эффективности ниволумаба и пембрулизумаба относительно ЛХ на фоне ВИЧ отсутствуют, так как пациенты с ВИЧ-инфекцией в подобные клинические исследования не включались. Научным обоснованием для использования ингибиторов контрольных иммунных точек у больных этой группы является экспрессия рецептора PD-L1. В последнее время интерес исследователей направлен также на изучение роли ВЭБ в формировании микроокружения опухоли при ЛХ на фоне ВИЧ. В ряде работ продемонстрирована роль EBV в индукции экспрессии PD-L1 у больных лимфомами на фоне иммунодефицита. В то же время и непосредственно ВИЧ вызывает опосредованную PD-1 иммуносупрессию. У пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией CD8+ Т-клетки со временем усиливают экспрессию PD-1, что приводит к подавлению эффекторных функций CD8+ Т-клеток. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что ВЭБ и ВИЧ активируют экспрессию PD-L1, что способствует ослаблению иммунного надзора над опухолью. В настоящее время проводится клиническое исследование первой фазы, в котором оценивается безопасность комбинации ниволумаба и ипилимумаба — моноклонального антитела против CTLA-4 (NCT02408861) у пациентов с сочетанием ЛХ и ВИЧ; результаты исследования еще не опубликованы. В библиотеках публикаций найдены два сообщения с описанием успешного применения ниволумаба при рецидиве ЛХ на фоне ВИЧ [22, 23].

Сообщалось также об увеличении количества CD4+ лимфоцитов во время терапии анти-PD-1,

что подтверждает предположение о способности ниволумаба оказывать положительное влияние на иммунный дисбаланс, связанный с ВИЧ.

**Цель исследования** — изучить клиническую характеристику больных ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции и оценить результаты лечения больных этой категории.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ вошли 24 больных ЛХ с ВИЧ-инфекцией, получавших лечение в Отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба в период с 2018 по 2022 гг.

Обследование проводилось в объеме, предусмотренном для пациентов с лимфоопролиферативными заболеваниями. Диагноз верифицирован результатом морфологического и иммуногистохимического исследований образцов опухолевой ткани. Морфологические варианты ЛХ и иммунофенотип опухолевых клеток были определены в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2017 г. [24]. У части пациентов осуществлялось исследование экспрессии ВЭБ, которое выполняли с использованием ИГХ-метода для выявления II и III типов латентности — антител к латентному мембранному протеину ВЭБ (клон LMP1, цитоплазматическая экспрессия), и метода хромогенной *in situ* гибридизации с зондами к малым РНК EBV (EBER — Epstein-Barrvirus-encoded small RNAs) для определения всех типов латентности (ядерная реакция).

Стадирование ЛХ осуществлялось в соответствии с критериями классификации Ann-Arbor в модификации Cotswold. Перед началом лечения у каждого пациента оценивались факторы риска для определения прогностической группы. Позитронная эмиссионная томография с 2-дезоксид-2-фтор-18-D-глюкозой, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), проводилась на этапах стадирования у большинства пациентов ( $n = 22$ ), за исключением двух, которые при первичном обращении в клинику находились в тяжелом состоянии, обусловленном объемом поражения ЛХ, что требовало безотлагательного начала противоопухолевой терапии.

Пациентам назначалась программа терапии в соответствии с протоколом лечения ЛХ, разработанным в нашем Центре. С учетом стадии заболевания, общепринятых для больных ЛХ факторов риска, терапия проводилась по схемам ABVD (4–6 циклов) или BEACOPP-14 (6 циклов). В ряде случаев, при наличии тяжелого соматического статуса, сопутствующих осложнений, связанных как

с опухолевой нагрузкой, так и с ВИЧ, лечение начинали с предфазы, включавшей, как правило, 1–2 введения цитостатиков по схеме ABVD. У 5 пациентов первая линия терапии проводилась без учета факторов риска в связи с тем, что начало лечения осуществлялось в другом медицинском учреждении.

Для консолидации ремиссии при ранних стадиях ЛХ проводили лучевую терапию зон исходного поражения с подведением суммарной очаговой дозы 20 или 30 Гр в зависимости от степени регрессии опухолевых очагов, при поздних стадиях — облучение резидуальных опухолевых масс (размеры лимфатических узлов более 2,5 см) или зон исходно массивного поражения в суммарной очаговой дозе 30 Гр.

Оценка ответа на терапию проводилась в соответствии с критериями Lugano-2014 с учетом степени метаболического ответа после 2 циклов ABVD или 4 циклов BEACOPP-14, а также по завершении терапии. Полный ответ (ПО) оценивался как ПЭТ-отрицательный статус (Deauville  $\leq 3$ ) даже при сохраняющихся резидуальных массах. Частичный ответ (ЧО) констатировался при регрессии 6 наиболее крупных опухолевых очагов не менее чем на 50 % при отсутствии появления новых очагов поражения и хотя бы одного ПЭТ-положительного опухолевого очага. Прогрессированию соответствовало появление новых опухолевых очагов более 1,5 см или увеличение на 50 % суммы диаметров, по крайней мере, одного из опухолевых очагов, или увеличение на 50 % в одном измерении ранее существовавшего очага размером более 1 см, или появление новых ПЭТ-положительных опухолевых очагов (Deauville  $> 3$ ) [25].

Наличие ВИЧ-инфекции было подтверждено у всех пациентов серологическим исследованием крови с использованием иммуноферментного анализа, метода иммунного блоттинга, сопровождалось определением количества копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови методом полимеразной цепной реакции (вирусная нагрузка) и количества CD4+ лимфоцитов в крови путем иммунофенотипирования. Информацию получали на основании сведений, предоставленных специалистами «Центр СПИД» в соответствии с данными базы эпидемиологического учета по ВИЧ-инфекции.

Для диагностики и лечения ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний до начала противоопухолевого лечения все пациенты были консультированы инфекционистом с целью определения стадии СПИД и связанных с ним заболеваний, анализа используемых схем АРТ, сопутствующей терапии, оценки эффективности применения АРТ и уровня иммунодефицита.

Противоопухолевое лечение всех больных ЛХ осуществлялось на фоне АРТ. При необходимости проводилась коррекция АРТ с учетом межлекарственных взаимодействий; изменения терапии согласовывались при совместном обсуждении с инфекционистом.

Также проводились исследования для выявления возможных сопутствующих оппортунистических инфекций.

На протяжении всего курса ХТ проводилась полноценная профилактика и тщательный мониторинг инфекционных осложнений. Сопроводительная терапия включала в себя профилактику пневмоцистной пневмонии (триметоприм/суфаметаксозол — 480 мг/сутки) в течение всего периода ХТ. Обязательным являлось назначение колоние-стимулирующих факторов Г-КСФ в стандартной дозе, через 24–48 часов после завершения каждого цикла ХТ до восстановления показателей нейтрофилов. В целях профилактики герпетической инфекции пациенты принимали в течение всего периода противоопухолевого лечения ацикловир 400–800 мг 2 раза в день или валацикловир 500 мг 2 раза в день. Профилактика инфицирования *Mycobacterium avium* проводилась при количестве CD4+ клеток < 50 кл/мкл азитромицином по 1 200 мг 1 раз в неделю. При развитии нейтропении проводилась профилактика грибковой инфекции препаратами из группы азолов в течение всего периода нейтропении, для деконтаминации кишечника назначался ципрофлоксацин, применявшийся для нормализации уровня нейтрофилов.

Для определения вирусной нагрузки ВЭБ, цитомегаловируса проводилось исследование методом ПЦР, а также мониторинг маркеров вирусных гепатитов и других возможных оппортунистических инфекций.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для оценки выживаемости применяли метод Каплана–Майера. Данные анализировались с использованием статистического пакета SPSS 13. Для построения кривых ОВ продолжительность жизни рассчитывалась от начала терапии до смерти по любой причине. Для построения кривых БПВ рассчитывалось время от начала терапии до прогрессирования опухоли, развития рецидива или смерти от любой причины.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В течение периода с 2018 по 2022 гг. в Отделении лучевой и лекарственной терапии гемоб-

ластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба лечение получили 24 больных ЛХ, протекающей на фоне ВИЧ. Особенностью этой когорты больных является подавляющее преобладание лиц мужского пола (табл. 1).

Подтверждением факта поздней диагностики ЛХ у ВИЧ-пациентов с более агрессивным течением на фоне ВИЧ является преобладание распространенных стадий с неблагоприятными факторами прогноза ко времени установления диагноза: III–IV стадии были установлены в 81 %, IV стадия — в 67 % случаев. Экстранодальное поражение выявлено у 75 % больных, более 2 локализаций — у 56 %, вовлечение селезенки — у 63 %, костей/костного мозга — у 63 %, печени — у 31 % больных. МПИ  $\geq 3$  баллов было у 85 % пациентов с III–IV стадиями ЛХ.

Период времени от выявления ВИЧ до установления диагноза ЛХ составил от 0 мес. до 20 лет (медиана — 2 года).

Ко времени установления диагноза ЛХ АРТ получали 20 человек, непосредственно перед началом химиотерапии — все пациенты. Продолжительность приема АРТ до начала химиотерапии составила от 6 дней до 7 лет (медиана — 12 мес.).

Исследование вирусной нагрузки непосредственно перед началом противоопухолевой терапии показало, что ВИЧ был подавлен (менее 50 копий/мкл) у 12 (50 %) пациентов, у 5 (19 %) — уровень РНК ВИЧ превышал 400 копий/мкл, у 7 (31 %) находился в диапазоне 50–400 копий/мкл.

К началу терапии ЛХ количество CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл не было ни у одного больного, уровень CD4+лимфоцитов до 200 клеток/мкл был у 1 (4 %) пациента, превышение уровня 500 клеток/мкл имелось у 1 (4 %) пациента. Медиана уровня CD4+ лимфоцитов составила 299 клеток/мкл.

Анализируя эти показатели, следует отметить, что к началу противоопухолевой терапии вирусная нагрузка у большинства пациентов была небольшой, 19 (80 %) больных уже получали АРТ. Таким образом, противоопухолевое лечение подавляющего количества пациентов проводилось на фоне относительно небольшого снижения уровня CD4-лимфоцитов.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что увеличение количества заболевших ЛХ на фоне ВИЧ совпадает с ростом числа CD4+ клеток на фоне приема АРТ и сопровождается синдромом восстановления иммунитета. Подтверждением этого факта служит ряд публикаций, в которых сообщалось об увеличении заболеваемости ЛХ среди ВИЧ-инфицированных пациентов в первые месяцы от начала приема АРТ. Чаще всего ко

Таблица 1. Характеристика больных ЛХ с ВИЧ

Категории	Кол-во больных	%
Все пациенты	24	100
Мужчины/женщины	22/2	92/8
Возраст, медиана (диапазон) лет	37 (24–54)	
Морфологический вариант		
лимфоидное преобладание	0	0
нодулярный склероз I типа	15	63
нодулярный склероз II типа	2	8
смешанно-клеточный	7	29
Стадия		
В/А*	17/7	69/31
I–II	5	19
III–IV	19	81
IV	16	67
Экстранодальное поражение	18	75
Поражение более 2 органов	13	56
Поражение селезенки	13	56
Число баллов МПИ $\geq 3$	20/19	85
Схема химиотерапии		
ABVD	17	69
BEACOPP-14	7	31
Количество копий РНК в 1 мкл крови		
менее 50	12	50
50–400	7	31
более 400	5	19
Количество CD4+ лимфоцитов в 1мкл		
менее 100	0	0
100–200	1	4
200–350	15	63
350–500	7	29
более 500	1	4
ВЭБ в биоптатах опухоли		
кол-во исследований	9	100
обнаружен	7	72
не обнаружен	2	28

\* В — наличие симптомов интоксикации. А — отсутствие симптомов интоксикации.

времени установления диагноза ЛХ определялось умеренное снижение количества CD4+ лимфоцитов (150–260 клеток/мкл) [26]. Этот факт может быть объяснен тем, что CD4+ лимфоциты необходимы для формирования микроокружения опу-

холевых клеток [26]. Цитокины, продуцируемые клетками Рид-Штернберга, способствуют привлечению большого количества клеток микроокружения, в том числе активированных CD4+ лимфоцитов. У пациентов с выраженной иммуносупрессией



и низким уровнем CD4+ лимфоцитов нарушаются механизмы формирования микроокружения, что замедляет развитие опухоли [28].

В нашем исследовании ко времени установления диагноза ЛХ у большинства пациентов наблюдалось умеренное снижение CD4+ лимфоцитов (медиана — 299 клеток/мкл), при этом медиана времени приема АРТ на время установления диагноза ЛХ составила не более 12 мес.

Известно, что распределение гистологических подтипов ЛХ у ВИЧ-инфицированных имеет свои особенности — наиболее частым морфологическим подтипом является смешанно-клеточный вариант. Прослежена связь более высокой частоты смешанно-клеточного варианта у пациентов с низким уровнем (менее 50 клеток/мкл) CD4+ клеток, а также ассоциация с ВЭБ [29]. В нашем исследовании подобная закономерность отсутствовала. Распределение по гистологическим вариантам не отличалось от популяции больных ЛХ без ВИЧ, то есть преобладал вариант нодулярного склероза I типа (63 %), смешанно-клеточный вариант составил 29 %, вариант нодулярного склероза II типа был у 8 % пациентов.

Можно предполагать, что соотношение морфологических вариантов у больных нашей серии, характерное для обычной популяции больных ЛХ, обусловлено отсутствием иммуносупрессии.

ВЭБ играет в патогенезе ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов особую роль. Частота возникновения ЛХ, ассоциированной с ВЭБ, значительно выше, чем в общей популяции ВИЧ-негативных пациентов. Во многих работах сообщается

о высоком, до 100 %, уровне ВЭБ-инфицирования больных ЛХ, протекающей на фоне ВИЧ, в то время как среди ВИЧ-негативных больных ЛХ частота инфицирования ВЭБ достигает лишь 30–40 %. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов опухоли ВЭБ-положительными оказались 72 % больных нашего исследования. Сведения о влиянии ВЭБ на выживаемость больных ЛХ, протекающей на фоне ВИЧ, противоречивы. В ряде работ было показано даже благоприятное влияние ВЭБ на показатели ОВ больных ЛХ [30, 31]. Возможно, это связано с тем, что ВЭБ-позитивная ЛХ более чувствительна к цитостатикам. В противоположность этому в других публикациях сообщается об ухудшении общей выживаемости инфицированных ВЭБ больных ЛХ с ранними стадиями заболевания [32–35].

В нашем исследовании в качестве первой линии лекарственного противоопухолевого лечения применялась схема ABVD (4–6 циклов, 17 пациентов) или BEACOPP-14 (6 циклов, 7 пациентов).

Противоопухолевое лечение всех без исключения больных проводилось на фоне АРТ. Пациентам, не получавшим АРТ ко времени установления диагноза, противовирусные препараты были назначены не менее чем за 6 дней до начала ХТ.

При необходимости проводилась коррекция АРТ с учетом межлекарственных взаимодействий; изменения в терапию вносили после консультации с инфекционистом.

Промежуточная оценка эффективности лечения проводилась через 2 месяца от начала противоопухолевой терапии (после 2 циклов по схеме ABVD

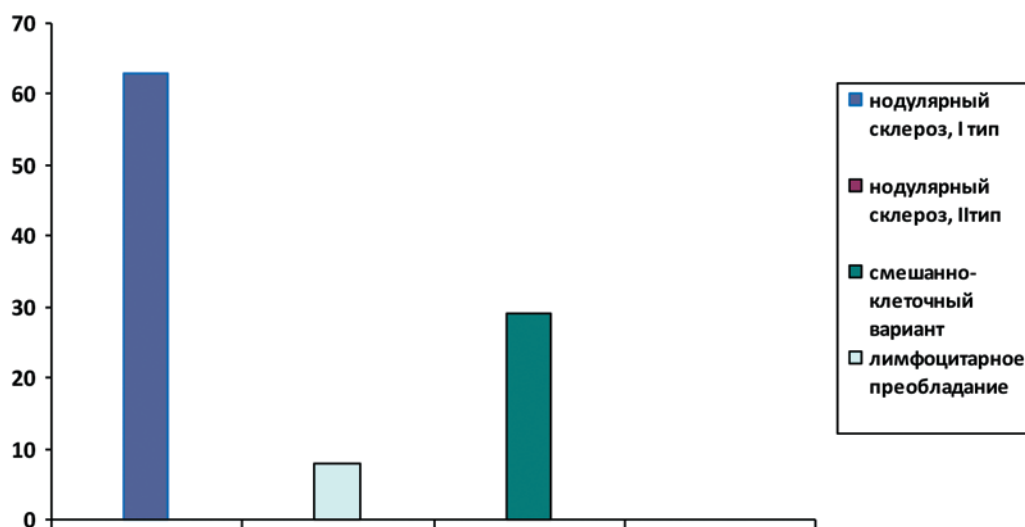


Рис. 1. Гистологические варианты лимфомы Ходжкина на фоне ВИЧ

Таблица 2. Результаты промежуточной ПЭТ/КТ

	Баллы по шкале Deauville 1–3		Баллы по шкале Deauville 4, 5	
Все пациенты (n = 19)				
Стадия при установлении диагноза	n=16	%	n=3	%
В/А*	15/1	79/5	2/1	11/5
I–II	3	15	0	0
III–IV	13	68	3	15
IV	10	53	3	15
Кол-во баллов МПИ ≥ 3	13	68	2	11
Схема химиотерапии:				
ABVD	9	47	3	15
BEACOPP-14	7	38	0	0

\* В — наличие симптомов интоксикации. А — отсутствие симптомов интоксикации.

или 4 — BEACOPP-14), осуществлялась с использованием ПЭТ/КТ или КТ в 81 % и 9 % случаев соответственно. Ответ на лечение оценивали по критериям Lugano-2014, с учетом величины метаболического ответа по шкале Deauville и степени регрессии опухолевых очагов.

Результаты промежуточной ПЭТ-КТ у 19 пациентов представлены в таблице 2. ПЭТ-позитивные ответы были получены у 3 пациентов. Эти больные получили терапию по схеме ABVD, распространенность процесса соответствовала IV стадии заболевания с нодальным поражением по обе стороны диафрагмы, у 2 пациентов МПИ был 3. С учетом уменьшения размеров очагов поражения и снижения уровня гликолиза ответ расценен как частичный, а терапия была продолжена по схеме ABVD. Контрольная ПЭТ-КТ после 4-го цикла ABVD показала достижение ПЭТ-негативного ответа. Все 3 пациента находятся в ремиссии на протяжении всего периода наблюдения.

Полный ответ зарегистрирован у 20 (83 %) пациентов, ЧО отмечен у 3 (13 %), что определило наличие объективного ответа на терапию у 23 (96 %) больных. У одного пациента по результатам промежуточного ПЭТ/КТ после 2 циклов ХТ по схеме ABVD было отмечено прогрессирование, что потребовало замены схемы ХТ на BEACOPP-14.

В результате проведенной терапии 1-й линии полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута у 23 (96 %) пациентов. В 1 случае от-

мечен бурный рост опухоли после первых 2 циклов терапии по схеме ABVD. Промежуточная ПЭТ-КТ не выполнялась в связи с очевидной неэффективностью схемы ABVD; терапия была продолжена по схеме BEACOPP-эскалированный, после завершения 4 циклов которой был достигнут полный метаболический ответ; у пациента сохраняется полная ремиссия заболевания в течение 26 месяцев наблюдения.

Таким образом, частота объективного ответа на терапию 1-й линии составила 96 %. Из 23 больных, достигших полного ответа, лучевую терапию области остаточной опухоли получили 6 (25 %) пациентов — с I–II стадиями (n = 5) и 1 пациент с III стадией, с резидуальным исходно массивным образованием подмышечной области.

Все больные живы, находятся в полной ремиссии ко времени проведения анализа. Общая выживаемость составила 100 %.

Рецидивы заболевания развились у 2 (8,8 %) больных. У 1 пациента развился поздний рецидив через 25 месяцев после 4 циклов терапии по схеме ABVD. Противорецидивная терапия проводилась по схемам IGEV, брентуксимаб-ведотин+бендамустин, ниволумаб; достигнут ПЭТ-негативный ответ, сохраняющийся до настоящего времени (период наблюдения — 54 мес.).

Ранний рецидив развился у одного пациента через 12 мес. после завершения 6 циклов терапии по схеме ABVD; после проведения 2 циклов ХТ

по схеме ДНАР достигнут ПЭТ-негативный ответ, выполнена мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток, проведена высокодозная ХТ по программе SEAM с последующей трансплантацией собранных стволовых клеток. Восстановление показателей крови отмечено на +12-й день. В посттрансплантационном периоде осложнений не было. В результате лечения сохраняется ПЭТ-негативный ответ по настоящее время (наблюдение — 37 мес.).

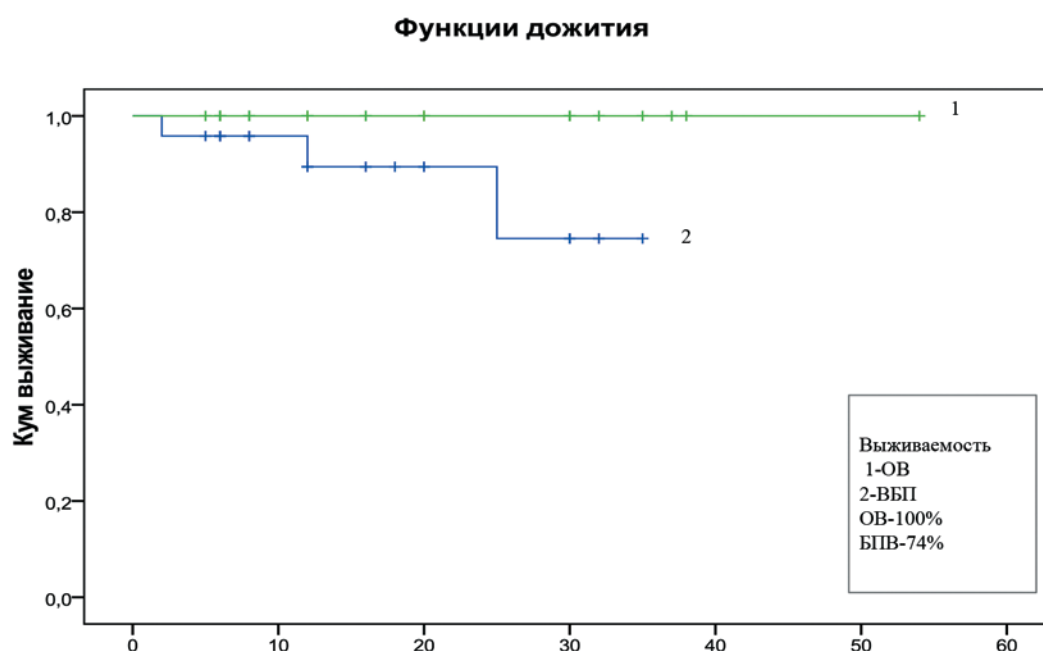
Таким образом, по окончании программы лечения больных всей когорты ( $n = 24$ ) ремиссия была достигнута у 96 %. У 1 пациента была констатирована резистентность заболевания. Рецидивы развились у 2 (8,8 %) больных. У 1 из них после проведения противорецидивного лечения была достигнута ПЭТ-негативная ремиссия, сохраняющаяся по настоящее время. Еще 1 больной находится в процессе выполнения 3-й линии терапии, достигнута ПЭТ-негативная ремиссия, планируется проведение высокодозной ХТ с трансплантацией стволовых клеток. Ко времени анализа (медиана наблюдения — 12 мес.) под наблюдением остаются 24 пациента. У всех сохраняется ремиссия заболевания. БПВ и ОВ — 75 % и 100 % соответственно (рис. 2).

Различия в выживаемости в зависимости от схемы индукционной ХТ не определяли в связи с небольшим количеством пациентов. Однако следует

заметить, что рецидивы и прогрессирование были отмечены у больных, получивших в качестве терапии 1-й линии ХТ по схеме ABVD, с исходно неблагоприятными прогностическими факторами (наличие IV стадии, симптомов интоксикации, экстранодальных поражений, МПИ > 3). У пациентов, получивших терапию по схеме BEACOPP-14, неудач лечения зарегистрировано не было.

С учетом полученных нами результатов и данных международного опыта можно заключить, что проведение у больных ЛХ с ВИЧ на фоне АРТ стандартной терапии 1-й линии по схеме ABVD или BEACOPP-14, при условии адекватной терапии сопровождения, эффективно и не вызывает серьезных токсических эффектов. Выбор терапии 1-й линии должен осуществляться с учетом общепринятых факторов риска для ЛХ. Учитывая клинические характеристики ВИЧ-инфицированных пациентов, такие как преобладание поздних стадий, наличие неблагоприятных факторов прогноза, подавляющее количество больных в качестве терапии 1-й линии нуждается в проведении схемы BEACOPP-14.

Использование ПЭТ-КТ для оценки ответа на терапию является действенным методом контроля ее эффективности. В нашем исследовании среди пациентов, достигших ПЭТ-отрицательных результатов по данным промежуточной ПЭТ-КТ,



**Рис. 2. Общая и прогрессивная выживаемость пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой Ходжкина от начала терапии 1-й линии**

рецидив заболевания развился лишь у 1 человека. Следует помнить, что получение ПЭТ-положительных результатов может соответствовать как опухолевому процессу, так и проявлению ВИЧ-инфекции, что требует тщательной клинической оценки результатов.

При лечении рецидива заболевания используются те же схемы ХТ, что и у ВИЧ-негативных пациентов. Опыт нашего Центра свидетельствует, что высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток при условии эффективного контроля над вирусом является стандартным этапом терапии для пациентов с химиочувствительным рецидивом ЛХ, протекающей на фоне ВИЧ.

Уникальная биология опухоли, обусловленная ассоциацией ВЭБ и ВИЧ, указывает на важную роль в подавлении опухоли иммунотерапии, обеспечивающей эффективное лечение пациентов ЛХ с ВИЧ. Применение препарата ниволумаба у больных с рецидивирующим течением ЛХ после проведения двух противорецидивных линий терапии позволило добиться ПЭТ-негативного ПО и запланировать в ближайшее время этап высокодозной химиотерапии с поддержкой трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. В связи с ограниченным количеством публикаций, посвященных терапии ЛХ ингибиторами контрольных точек, очевидна необходимость проведения дополнительных исследований для определения рисков и преимущества такой терапии больных этой категории.

## ВЫВОДЫ

Использование стандартных режимов в качестве индукционной терапии ЛХ, протекающей на фоне ВИЧ, позволило добиться удовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов. В нашем исследовании полный/частичный ответы достигнуты у 94,1 %, БСВ и ОВ — 75 % и 100 % соответственно при медиане наблюдения 12 мес.

У ВИЧ-положительных пациентов выбор схемы лекарственной терапии должен осуществляться с учетом стандартных факторов риска, установленных для ЛХ, что требует полноценного обследования с адекватным стадированием опухолевого процесса, оценкой факторов прогноза на основе данных современных методов диагностики, включая ПЭТ/КТ.

Варианты ЛХ и иммунофенотип опухолевых клеток должны быть определены в соответствии с классификацией ВОЗ на основании гистоло-

гического и иммуногистохимического методов исследования. Высокая частота экспрессии ВЭБ в биоптатах опухоли, важная роль ВЭБ в патогенезе и прогнозе ЛХ указывают на необходимость выявления экспрессии ВЭБ при патологоанатомической диагностике ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Схемы ХТ, дозы цитостатиков и количество циклов ХТ у больных ЛХ на фоне ВИЧ не должны отличаться от стандартов, предусмотренных для ВИЧ-негативных пациентов. Для лечения больных ЛХ на фоне ВИЧ возможно использовать любые схемы ХТ, вплоть до высокодозных миелоаблативных режимов с поддержкой трансплантацией гемопоэтических клеток, применяемых у не инфицированных ВИЧ больных. При проведении лекарственной терапии необходимо учитывать особенности межлекарственного взаимодействия между цитостатиками и антиретровирусными препаратами.

ПЭТ-КТ является эффективным методом оценки ответа на терапию. Однако интерпретация результатов ПЭТ у ВИЧ-инфицированных пациентов требует осторожной и взвешенной оценки с учетом высокого риска ложных ПЭТ-положительных результатов.

Непременным условием для осуществления успешного лечения ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов является постоянный прием АРТ и лекарственных препаратов, предназначенных для профилактики основных инфекционных осложнений в процессе ХТ, а также регулярный мониторинг возможных осложнений. Во многом благодаря тому, что подавляющее количество пациентов в нашем исследовании ко времени начала терапии ЛХ получало АРТ, не наблюдалось глубокой иммуносупрессии и существенной вирусной нагрузки, что значительно снизило риски развития инфекционных осложнений в процессе противоопухолевой терапии и позволило провести запланированное лечение, оказав благоприятное влияние на прогноз.

## Конфликт интересов / Conflicts of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. /The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kimani SM, Painschab MS, Horner M-J, et al. Epidemiology of Haematological Malignancies in People Living with HIV. *Lancet HIV*. 2020; 7:e641–e651. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30118-1.
2. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With

HIV in North America: A Cohort Study // *Annals of Internal Medicine*. 2015. Vol. 163, № 7. P. 507–518. DOI: <https://doi.org/10.7326/M14-2768>.

3. Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27, № 6. P. 884–890. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6626>.

4. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS // *Blood*. 2006. Vol. 108, № 12. P. 3786–3791. DOI: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2006-05-024109>.

5. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, et al. Cancer Risk in HIV-Infected People in the USA from 1996 to 2012: A Population-Based, Registry-Linkage Study. *Lancet HIV*. 2017; 4:e495–e504. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30125-X.

6. Besson C, Lancar R, Prevot S, et al. High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-Associated Hodgkin Lymphoma in the Modern CART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. *Clin. Infect. Dis.* 2015;61:1469–1475. DOI: 10.1093/cid/civ627.

7. Corti M, Villafañe M, Minue G, et al. Clinical Features of AIDS Patients with Hodgkin's Lymphoma with Isolated Bone Marrow Involvement: Report of 12 Cases at a Single Institution. *Cancer Biol. Med.* 2015;12:41–45. DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.0024.

8. Carbone A, Gloghini A, Caruso A, et al. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis // *International Journal of Cancer*. 2017. Vol. 140, № 6. P. 1233–1245. DOI: <https://doi.org/10.1002/IJC.30473>.

9. Linke-Serinsöz E, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology view point. *Semin Diagn Pathol.* 2017 Jul;34(4):352–363. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.04.003. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28506687.

10. Deacon EM, Pallesen G, Niedobitek G, et al. Epstein-Barr Virus and Hodgkin's Disease: Transcriptional Analysis of Virus Latency in the Malignant Cells. *J. Exp. Med.* 1993; 177:339–349. DOI: 10.1084/jem.177.2.339.

11. Hashmi AA, Hussain ZF, Hashmi KA, et al. Latent membrane protein 1 (LMP1) expression in Hodgkin lymphoma and its correlation with clinical and histologic parameters. *World J Surg Oncol.* 2017;15: 89.

12. Cai Q, Guo Y, Xiao B, et al. Epstein-Barr virus nuclear antigen 3C stabilizes Gemin3 to block P53-mediated apoptosis. *PLoS Pathog* 7:e1002418.

13. Martin G, Roy J, Barat C, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1-Associated CD40 Ligand Transactivates B Lymphocytes and Promotes

Infection of CD4+ T Cells. *J. Virol.* 2007; 81:5872–5881. DOI: 10.1128/JVI.02542-06.

14. Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V Regimen and Concomitant HAART in 59 Patients with Hodgkin Disease and HIV Infection. *Blood*. 2002; 100:1984–1988. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0989.

15. 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; 30:4117–4123. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.8137.

16. 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; 30:4111–4116. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.4193.

17. Yotsumoto M, Ito Y, Hagiwara S, Terui Y, et al. HIV Positivity May Not Have a Negative Impact on Survival in Epstein-Barr Virus-Positive Hodgkin Lymphoma: A Japanese Nationwide Retrospective Survey. *Oncol. Lett.* 2018; 16:3923–3928. DOI: 10.3892/ol.2018.9132.

18. Danilov AV, Li H, Press OW, et al. Feasibility of interim positron emission tomography (PET)-adapted therapy in HIV-positive patients with advanced Hodgkin lymphoma (HL): a sub-analysis of SWOG S0816 Phase 2 trial. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(2):461–465.

19. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, et al. BEACOPP Therapeutic Regimen for Patients with Hodgkin's Disease and HIV Infection. *Ann. Oncol.* 2003; 14:1562–1569. DOI: 10.1093/annonc/mdg408.

20. Rubinstein PG, Moore PC, Rudek MA, et al. Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma // *AIDS* (London, England). 2018. Vol. 32, № 5. P. 605–611. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001729>.

21. Okosun J, Warbey V, Shaw K, et al. Interim Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-PET Predicts Response and Progression-Free Survival in Patients with Hodgkin Lymphoma and HIV Infection. *AIDS.* 2012; 26:861–865. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835213b1.

22. Chang E, Rivero G, Patel NR. HIV-Related Refractory Hodgkin Lymphoma: A Case Report of Complete Response to Nivolumab. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18: e143–e146. DOI: 10.1016/j.clml.2017.12.008.

23. Sandoval-Sus JD, Mogollon-Duffo F, Patel A. Nivolumab as Salvage Treatment in a Patient with HIV-Related Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma and Liver Failure with Encephalopathy. *J. Immunother. Cancer.* 2017; 5:49. DOI: 10.1186/s40425-017-0252-3.

24. Swerdlow SH, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed.



Ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC), 2017.

25. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

26. Jacobson CA, Abramson JS. HIV-Associated Hodgkin's Lymphoma: Prognosis and Therapy in the Era of cART // *Advances in Hematology.* 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/507257>.

27. Carroll V, Garzino-Demo A. HIV-associated lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: shifting the immunological landscape // *Pathogens and Disease.* 2015. Vol. 73, № 7. DOI: <https://doi.org/10.1093/FEMSPD/FTV044>.

28. Goedert JJ, Bower M. Impact of highly effective antiretroviral therapy on the risk for Hodgkin lymphoma among people with human immunodeficiency virus infection // *Current Opinion in Oncology.* 2012. Vol. 24, № 5. P. 531–536. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCO.0B013E3283560697>.

29. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS // *Blood.* 2006; 108(12): 3786–3791. DOI: <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2006-05-024109>.

30. Murray PG, Billingham LJ, Hassan HT, et al. Effect of Epstein-Barr virus infection on response to chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. *Blood* 1999; 94: 442–7.

31. Glavina-Durdov M, Jakic-Razumovic J, Capkun V, et al. Assessment of the prognostic impact of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 expression in Hodgkin's disease. *Br J Cancer.* 2001; 84: 1227–34.

32. Montalban C, Abaira V, Morente M, et al. Epstein-Barr virus-latent membrane protein 1 expression has a favorable influence in the outcome of patients with Hodgkin's disease treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2000; 39: 563–72.

33. Diepstra A, van Imhoff GW, Schaapveld M, et al. Latent Epstein-Barr virus infection of tumor cells in classical Hodgkin's lymphoma predicts adverse outcome in older adult patients. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3815–21.

34. Stark GL, Wood KM, Jack F, et al. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol.* 2002; 119: 432–40.

35. Antel K, Chetty D, Oosthuizen J, et al. CD68-positive tumour associated macrophages, PD-L1 expression, and EBV latent infection in a high HIV-prevalent South African cohort of Hodgkin lymphoma patients. *Pathology.* 2021 Aug;53 (5):628–634. DOI: 10.1016/j.pathol.2020.11.004. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33558066; PMCID: PMC8292177.

### Информация об авторах:

Ковальская Вера Юрьевна, аспирант отделения трансплантации костного мозга МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Фалалеева Наталья Александровна, д.м.н., заведующая отделением лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Терехова Алена Юрьевна, к.м.н., заведующая отделением лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Даниленко Анатолий Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Богатырева Татьяна Ивановна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

### Author information:

Kovalskaya Vera Yu., MD, aspirant of the Bone Marrow Transplantation Department of The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center;

Falaleeva Natalia A., MD, PhD, Head of the Malignant Tumors Drug Therapy Department of The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center;

Terekhova Alena Yu., MD, PhD, Head of the Hemoblastoses Radiation and Drug Therapy Department of The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center;

Danilenko Anatoly A., MD, PhD, senior researcher of the Hemoblastoses Radiation and Drug Therapy Department of The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center;

Bogatyeva Tatiana I., MD, PhD, senior researcher of the Hemoblastoses Radiation and Drug Therapy Department of The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center.