



ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Плазмобластная лимфома у пациентов с ВИЧ-инфекцией: обзор литературы и результаты российского многоцентрового ретроспективного исследования

Plasmablastic Lymphoma in HIV-Positive Patients: A Literature Review and Results of a Russian Multi-Center Retrospective Study

М.О. Попова¹, И.В. Цыганков¹, Я.В. Гудожникова¹,
Ю.А. Рогачева¹, Н.П. Волков¹, К.В. Лепик¹,
М.В. Демченкова², М.В. Григорьева², А.Ю. Ефиркина²,
Т.В. Шнейдер³, Ю.В. Копейкина³, С.А. Степанова³,
В.Г. Потапенко⁴, А.В. Климович⁴, Н.В. Медведева⁴,
М.А. Колесникова⁵, Т.И. Поспелова⁵, Н.Б. Михайлова¹,
В.В. Байков¹, А.Д. Кулагин¹

MO Popova¹, IV Tsygankov¹, YaV Gudozhnikova¹,
YuA Rogacheva¹, NP Volkov¹, KV Lepik¹,
MV Demchenkova², MV Grigoreva², AYU Efirkina²,
TV Shneider³, YuV Kopeikina³, SA Stepanova³,
VG Potapenko⁴, AV Klimovich⁴, NV Medvedeva⁴,
MA Kolesnikova⁵, TI Pospelova⁵, NB Mikhailova¹,
VV Baikov¹, AD Kulagin¹

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

¹RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», ул. Фрунзе, д. 32, Иркутск, Российская Федерация, 664035

²Irkutsk Regional Cancer Center, 32 Frunze str., Irkutsk, Russian Federation, 664035

³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

³Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 bld. 2A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

⁴Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

⁵Городской гематологический центр, ул. Ползунова, д. 21, Новосибирск, Российская Федерация, 630051

⁵Municipal Center for Hematology, 21 Polzunova str., Novosibirsk, Russian Federation, 630051

РЕФЕРАТ

Актуальность. Плазмобластная лимфома (ПБЛ) относится к редким вариантам лимфопролиферативных заболеваний и встречается почти исключительно на фоне иммунодефицитных состояний. Наибольший опыт химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при данном варианте лимфомы накоплен именно у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Цель. Представить современные подходы к диагностике и терапии ПБЛ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также результаты первого многоцентрового ретроспективного исследования эпидемиологии и эффективности терапии ПБЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов в Российской Федерации.

Материалы и методы. В исследование включено 26 пациентов с ПБЛ и ВИЧ-инфекцией, получавших лечение или наблюдавшихся в 2012–2019 гг. в 5 российских центрах. Настоящее исследование является частью многоцентрового ретроспективного исследования по изучению эпидемиологии лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в России.

Результаты. ПБЛ составила 9,5 % всех лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в многоцен-

ABSTRACT

Background. Plasmablastic lymphoma (PBL) is a rare lymphoproliferative disease which is almost exclusively associated with immunodeficiency. Most ample experience of chemotherapy and hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) in this lymphoma variant has been accumulated in HIV-positive patients.

Aim. To describe the current approaches to PBL diagnosis and treatment in HIV-positive patients as well as to provide the results of the first multi-center retrospective study on PBL epidemiology and therapy efficacy in HIV-positive patients in the Russian Federation.

Materials & Methods. The study included 26 HIV-positive patients with PBL who were treated and followed-up at 5 Russian centers during 2012–2019. The present study is a part of multi-center retrospective study on lymphoma epidemiology in HIV-positive patients in Russia.

Results. PBL accounted for 9.5 % of all lymphomas in HIV-positive patients enrolled in multi-center retrospective study on lymphoma epidemiology in HIV-positive patients in Russia. Epidemiological characteristics of these patients corresponded to those described in previously published literature: the disease being diagnosed mainly at late sta-

тровое ретроспективное исследование по изучению эпидемиологии лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в России. Эпидемиологические характеристики включенных пациентов соответствовали ранее опубликованным работам: диагностика преимущественно на поздних стадиях заболевания (88 %), поражение слизистых оболочек полости рта и носа, часто с вовлечением костей лицевого скелета (65 %), отсутствие оптимального контроля ВИЧ-инфекции (66,7 %). В качестве первой линии пациентам чаще всего проводилась EPOCH-подобная терапия (50 %). Однако эффективность первичной терапии была неудовлетворительная. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение 1 года после начала первой линии терапии составили 57 и 46 % соответственно. Включение бортезомиба в первую линию терапии связано с тенденцией к более благоприятному прогнозу. У половины пациентов регистрируется рецидив или прогрессирование лимфомы после первичного лечения. Наиболее часто используемым режимом второй линии терапии была схема DHAP. Общий ответ на терапию второй линии 38,5 %. После начала второй линии терапии 1-летние ОВ и ВБП составили 26 и 15 % соответственно.

Заключение. Пациенты с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции имеют неблагоприятный прогноз. Усилия по улучшению прогноза пациентов с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции должны быть направлены на повышение эффективности первой линии терапии и предполагают включение интенсивных схем химиотерапии с использованием бортезомиба. Место аутоТГСК и аллоТГСК в терапии ПБЛ четко не определено, однако пациентов с ПБЛ, несмотря на ВИЧ-инфекцию, следует рассматривать как кандидатов на аутоТГСК в первой ремиссии и на аллоТГСК в случае развития рецидива. Необходимы проспективные многоцентровые исследования с целью оптимизировать лечение пациентов с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: плазмобластная лимфома, ВИЧ-инфекция, вирус Эпштейна—Барр, MYC, PD-1/PD-L1/2, аутоТГСК, аллоТГСК, бортезомиб, ниволумаб, иммунотерапия.

Получено: 20 июля 2021 г.

Принято в печать: 27 ноября 2021 г.

Для переписки: Марина Олеговна Попова, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(911)711-39-77; e-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Для цитирования: Попова М.О., Цыганков И.В., Гудожникова Я.В. и др. Плазмобластная лимфома у пациентов с ВИЧ-инфекцией: обзор литературы и результаты российского многоцентрового ретроспективного исследования. Клиническая онкогематология. 2022;15(1):28–41.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-28-41

ges (88 %), oral and nasal mucosa lesions with a common involvement of facial bones (65 %), and lack of optimal HIV-infection control (66.7 %). Most commonly, the patients received EPOCH-like treatment as first-line therapy (50 %). However, the efficacy of primary therapy appeared to be low. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) during a year after first-line therapy onset was 57 % and 46 %, respectively. Bortezomib included in first-line therapy was associated with a trend to a more favorable prognosis. Half of patients showed a lymphoma relapse or progression after first-line therapy. Most used second-line regimen was DHAP. Overall response to second-line therapy was 38.5 %. After second-line therapy onset, 1-year OS and PFS were 26 % and 15 %, respectively.

Conclusion. HIV-positive patients with PBL have poor prognosis. Efforts to improve the prognosis for HIV-positive patients with PBL should be aimed at increasing the efficacy of first-line therapy and should involve the use of intensive chemotherapy regimens with bortezomib. The role of auto- and allo-HSCTs in the treatment of PBL has not been clearly determined, however, PBL patients, despite their HIV-infection, should be regarded as auto-HSCT-eligible in the first remission and allo-HSCT-eligible in case of relapse. Further prospective multi-center studies are needed to optimize the treatment of HIV-positive patients with PBL.

Keywords: plasmablastic lymphoma, HIV-infection, Epstein-Barr virus, MYC, PD-1/PD-L1/2, auto-HSCT, allo-HSCT, bortezomib, nivolumab, immunotherapy.

Received: July 20, 2021

Accepted: November 27, 2021

For correspondence: Marina Olegovna Popova, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(911)711-39-77; e-mail: marina.popova.spb@gmail.com

For citation: Popova MO, Tsygankov IV, Gudozhnikova YaV, et al. Plasmablastic Lymphoma in HIV-Positive Patients: A Literature Review and Results of a Russian Multi-Center Retrospective Study. Clinical oncohematology. 2022;15(1):28–41. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-28-41

ВВЕДЕНИЕ

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) встречается крайне редко и ассоциируется в большинстве случаев с иммунодефицитными состояниями различного про-

исхождения, наиболее часто — вторичным иммунодефицитом, связанным с ВИЧ. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. в мире 37,6 млн человек были инфицированы ВИЧ, 1,5 млн заразились ВИЧ и 690 000 человек умерли в связи с ВИЧ-инфекцией [1]. Доступность и совершенство-

вание антиретровирусной терапии (АРТ), улучшение профилактики и лечения оппортунистических инфекций привели к увеличению продолжительности жизни, вследствие чего актуальность проблем лечения вторичных заболеваний у пациентов, живущих с ВИЧ, возрастает.

Одной из самых актуальных проблем у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются злокачественные опухоли. Они возникают у более 9 % пациентов, длительно живущих с ВИЧ [1, 2], и среди основных причин смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 45–64 года занимают 1-е место [3]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у пациентов с ВИЧ-инфекцией опухоли лимфатической ткани (лимфомы) занимают 2-е место после саркомы Капоши. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) высокой степени злокачественности встречаются чаще, чем лимфома Ходжкина [2], некоторые из них (лимфома Беркитта, иммунобластная лимфома, первичная лимфома головного мозга) относят к группе так называемых ВИЧ-индикаторных опухолей [4]. В патогенез лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов вовлечен ряд других вирусов, вызывающих хронические персистирующие инфекции. В частности, подтверждена роль вирусов Эпштейна—Барр (ВЭБ), герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) и гепатита С. Хотя частота таких НХЛ значительно снизилась после широкого внедрения АРТ, заболеваемость среди пациентов с ВИЧ-инфекцией остается примерно в 10 раз выше, чем среди населения в целом [5]. Лимфома Ходжкина значительно чаще встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией, чем в среднем в популяции, и частота ее не снижается параллельно со снижением заболеваемости НХЛ. Однако накопленные данные долгосрочного наблюдения показывают, что длительное использование АРТ действительно уменьшает риск развития лимфомы Ходжкина [6].

Одной из самых необычных и редко встречающихся НХЛ в популяции в целом и у пациентов с ВИЧ-инфекцией в частности является плазмобластная лимфома (ПБЛ). Стандарты терапии ПБЛ не разработаны, ее исходы остаются неудовлетворительными, поэтому анализ опыта лечения таких пациентов особенно актуален. Целью настоящей работы является анализ опубликованных данных, а также изучение эпидемиологии и оценка результатов терапии ПБЛ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в РФ.

Обзор данных литературы

ПБЛ впервые описана при ВИЧ-инфекции в 1997 г. [7]. У большинства пациентов лимфома локализовалась в ротовой полости. Лишь спустя несколько лет в классификации ВОЗ 2008 г. этот вариант лимфомы из крупных клеток выделили как отдельную нозологию (клинико-патологический подтип) НХЛ [8]. Ранее эта опухоль, по-видимому, диагностировалась как иммунобластная лимфома с плазмоцитоидной дифференцировкой [9].

ПБЛ составляет около 2 % всех ВИЧ-ассоциированных лимфом [10]. В дальнейшем выяснилось, что эта опухоль встречается и у пациентов с иммунодефицитными состояниями, не связанными с ВИЧ: при аутоиммунных или хронических воспалительных системных заболеваниях, после трансплантации

органов и тканей, при наличии предшествующих лимфопролиферативных заболеваний (трансформация индолентной лимфомы или плазмоцитомы), а также у пожилых людей [11, 12]. Большинство авторов сообщают о крайней редкости ПБЛ у пациентов с сохранным иммунным статусом [13, 14], но в некоторых исследованиях больные с этой опухолью без (диагностированного!) иммунодефицита составили около 30 % [15]. Фактическая частота ПБЛ у инфицированных и не инфицированных ВИЧ неизвестна из-за малого числа наблюдений и отсутствия эпидемиологических исследований.

Этиопатогенез ПБЛ, связанной с ВИЧ-инфекцией, изучен недостаточно, однако имеется ряд доказательств, которые расцениваются как факторы, способствующие развитию опухоли.

В первую очередь это вторичный, обусловленный ВИЧ, иммунодефицит. На момент постановки диагноза среднее количество лимфоцитов CD4⁺ у ВИЧ-инфицированных пациентов обычно составляет менее 200 кл./мкл, а вирусная нагрузка — 250 000 копий/мл [16, 17]. Дефицит Т-клеточного контроля обуславливает неспособность иммунной системы распознать и элиминировать трансформированные клетки, а также инфицированные клетки при активации персистирующих вирусных инфекций. В развитии лимфом при ВИЧ-инфекции также играет роль гиперактивация В-клеток с накоплением ошибок в ходе гипермутации, что может иметь критическое значение для возникновения опухолевого клона на фоне нарушения репарации ДНК и блокады апоптоза, вызванного ВЭБ или другими факторами. Кроме того, вирусные белки ВИЧ, такие как gp120 и p17, которые могут накапливаться даже на фоне АРТ, способствуют клональной пролиферации [18, 19].

Частым генетическим событием является транслокация или амплификация гена *MYC*: она встречается не менее чем в 50 % случаев ПБЛ и связана с худшим прогнозом [18]. Подтверждена роль гена *PRDM1*, кодирующего белок BLIMP-1, который действует как опухолевый супрессор и контролирует дифференцировку плазматических клеток. Обнаружено, что нарушение регуляции гена *MYC* может нейтрализовать эффект BLIMP-1 и тем самым способствовать превращению зрелых В-клеток в плазмобласты. Этот процесс блокирует терминальную дифференцировку плазматических клеток и позволяет В-клеткам избежать физиологического апоптоза, которому способствует BLIMP-1 [20, 21].

Связь ВИЧ-ассоциированной ПБЛ с ВЭБ-инфекцией подтверждается в более 75 % наблюдений [14, 22, 23], при иммунодефиците другого происхождения — примерно в 65 % случаев, у лиц без иммунодефицита — в около 50 % [24]. У здоровых людей ВЭБ после инфицирования, обычно в детском или подростковом возрасте, сохраняется во фракции В-клеток в течение всей жизни. Вирус меняет активность на разных этапах дифференцировки В-клеток, в связи с чем выделяют несколько типов латенции, каждый из которых характеризуется накоплением в инфицированных клетках различных вирусных продуктов. Для вируса, находящегося в клетках ПБЛ, характерен 1-й тип латенции. Он проявляется синтезом очень ограниченного спектра РНК и белков: в клетках обнаруживают лишь неко-

дирующие короткие вирусные РНК (EBER1, EBER2), BamA-транскрипт РНК (BART) и ядерный антиген-1 (EBNA1). Другие вирусные продукты, в частности LMP-1, LMP-2, EBNA-3A, EBNA-3C, выявляются только при латенции 2-го и/или 3-го типа. Именно с этими продуктами обычно связывают трансформирующие способности ВЭБ, поскольку они подменяют собой рецепторные функции, модифицируют микроокружение, активируют внутриклеточные сигнальные каскады в В-клетках, что приводит к пролиферации, торможению апоптоза и нарушению репарации ДНК.

На литическом/прелатентном этапе ВЭБ продуцирует ряд белков, оказывающих влияние на клеточный цикл (интерлейкин-10- и bcl-2-подобные белки) [25]. Эти молекулы могут иметь значение в процессе трансформации клеток в определенные моменты жизненного цикла ВЭБ [26]. Однако и EBNA1 имеет трансформирующий потенциал, поскольку вызывает образование избытка свободных радикалов кислорода, повреждающих ДНК [24, 27]. У здоровых людей реактивация ВЭБ может быть устранена цитотоксическими Т-лимфоцитами. Однако у пациентов с ВИЧ-инфекцией реактивация ВЭБ может способствовать возникновению лимфомы. Дополнительный предполагаемый путь влияния ВЭБ — блок гипометилирования. Этот механизм приводит к иммортализации ВЭБ-инфицированных В-клеток [28].

Патологическая анатомия

ПБЛ — это опухоль с диффузным ростом, состоящая из крупных В-клеток, которые прошли этапы соматической гипермутации и переключения классов иммуноглобулинов. Клетки имеют вид центробластов, иммунобластов, в части случаев (особенно при локализации за пределами полости рта и носа) — с признаками плазмоцитарной дифференцировки (плазмобласты и, иногда, более зрелые клетки). В опухолях часто обнаруживаются очаги и поля некроза, скопления апоптозных телец, в ряде случаев наблюдается картина «звездного неба» (примесь крупных макрофагов с широкой светлой цитоплазмой, содержащих апоптозные тельца). Опухолевые клетки экспрессируют плазмоклеточные маркеры (CD138, CD38, MUM1/IRF4, Vs38c/p63, Blimp1), однако иногда часть этих маркеров не выявляется. Как правило, утрачена экспрессия CD45 и антигенов зрелых В-клеток (CD20, CD19, PAX5), хотя изредка утрата указанных маркеров может быть неполной [20, 29, 30]. Гетерогенная экспрессия CD79a, а также ЕМА и CD30 определяется в значительной части наблюдений. Возможна aberrantная экспрессия CD10, CD56 и Т-клеточных маркеров CD2, CD4 и CD43 [14]. Индекс пролиферации (Ki-67) во всех случаях выше 80 %, обычно составляет 90–100 %. В цитоплазме опухолевых клеток в большинстве случаев (но далеко не во всех!) обнаруживаются тяжелые (не М, чаще G) и/или легкие цепи иммуноглобулинов, последние, как правило, с отчетливыми признаками рестрикции [6, 11, 12, 14].

Как уже упоминалось, ВЭБ выявляется в подавляющем большинстве ВИЧ-ассоциированных ПБЛ. Поскольку вирус находится в состоянии латенции 1-го типа, наиболее распространенный и доступный морфологический тест на ВЭБ — иммуноокрашивание с антителами к латентному мембранному белку-1 (LMP-1) — чаще всего оказывается неинформативным.

Необходимо использовать гибридизацию *in situ* с зондами к малым РНК ВЭБ (EBER). На рис. 1 приведено репрезентативное наблюдение ПБЛ слизистой оболочки ротовой полости у пациента с ВИЧ-инфекцией.

При гистологическом исследовании дифференциальный диагноз включает В-клеточные лимфомы с плазмцитомой дифференцировкой, а также плазмобластную миелому. Исключить варианты В-клеточных лимфом (лимфому Беркитта, диффузную В-крупноклеточную лимфому [ДВКЛ], лимфому серозных полостей, ALK+ ДВКЛ, ВЭБ+ ДВКЛ и ВГЧ-8+ ДВКЛ) в большинстве случаев легко на основе данных иммуногистохимического анализа (степень сохранности В-клеточной программы, экспрессия маркеров фолликулярной дифференцировки ALK, ВЭБ, ВГЧ-8/LANA-1 и т. д.). Дифференциальный диагноз с плазмобластным вариантом плазмоклеточной (множественной) миеломы крайне сложен, а иногда невозможен, особенно без учета анамнеза и клинико-лабораторных данных. У пациентов с ВИЧ-инфекцией встречаются опухоли с плазмобластной морфологией, протекающие с очагами литических поражений костей и наличием М-градиента. В таких случаях классификация ВОЗ 2017 г. допускает формулировку диагноза «плазмобластная опухоль, соответствующая плазмобластной лимфоме или анапластической плазмцитоме» [8, 31].

По материалам работ, опубликованных в последнее время, складывается впечатление о генетической конструкции ПБЛ. Оказалось, что у большинства пациентов опухоль отличается комплексными генетическими аномалиями. Так, транслокации *MYC* обнаружены у 87 % пациентов, мутации *STAT3* — у 37 %, *NRAS* и *TP53* — по 33 %, *MYC* и *EP300* — по 19 %, *CARD11*, *SOC1* и *TET2* — по 11 %. Избыточный генетический материал выявляется в локусах 1q21.1-q44, 8q23.2-q24.21, 11p13-p11.2, 11q14.2-q25 и 19p13.3-p13.13. Кроме того, встречается удвоение 12p и трисомия 7, утрачивается материал в локусах 1p33, 1p31.1-p22.3, 13q и 17p13.3-p11.2. Комплексный анализ состояния сигнальных каскадов выявил сочетание аномалий *MYC* и элементов систем MAPK (49 %)/JAK-STAT (40 %). Интересно, что ВЭБ-отрицательные опухоли имели большее количество мутаций и избыточных копий, в них более часто встречались мутации *TP53*, *CARD11* и *MYC*, а в ВЭБ-положительных опухолях чаще наблюдали мутации в компонентах сигнального пути JAK-STAT [32].

Опухоль отличается высокоагрессивным течением, однако имеются отдельные сообщения об исчезновении новообразования после начала АРТ (или отмены иммунодепрессантов в случае ПБЛ, не связанной с ВИЧ) без применения цитостатических препаратов [33–36]. Такие наблюдения подчеркивают сложность и неоднозначность биологической основы развития новообразований у ВИЧ-инфицированных лиц. Лимфопролиферативные заболевания, возникающие на фоне иммунодефицитных состояний, в современной классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей присутствуют в четырех (!) разделах в зависимости от природы иммунодефицита. В качестве модели диагностики, классификации и номенклатуры таких состояний можно использовать подход, который наиболее разработан в отношении

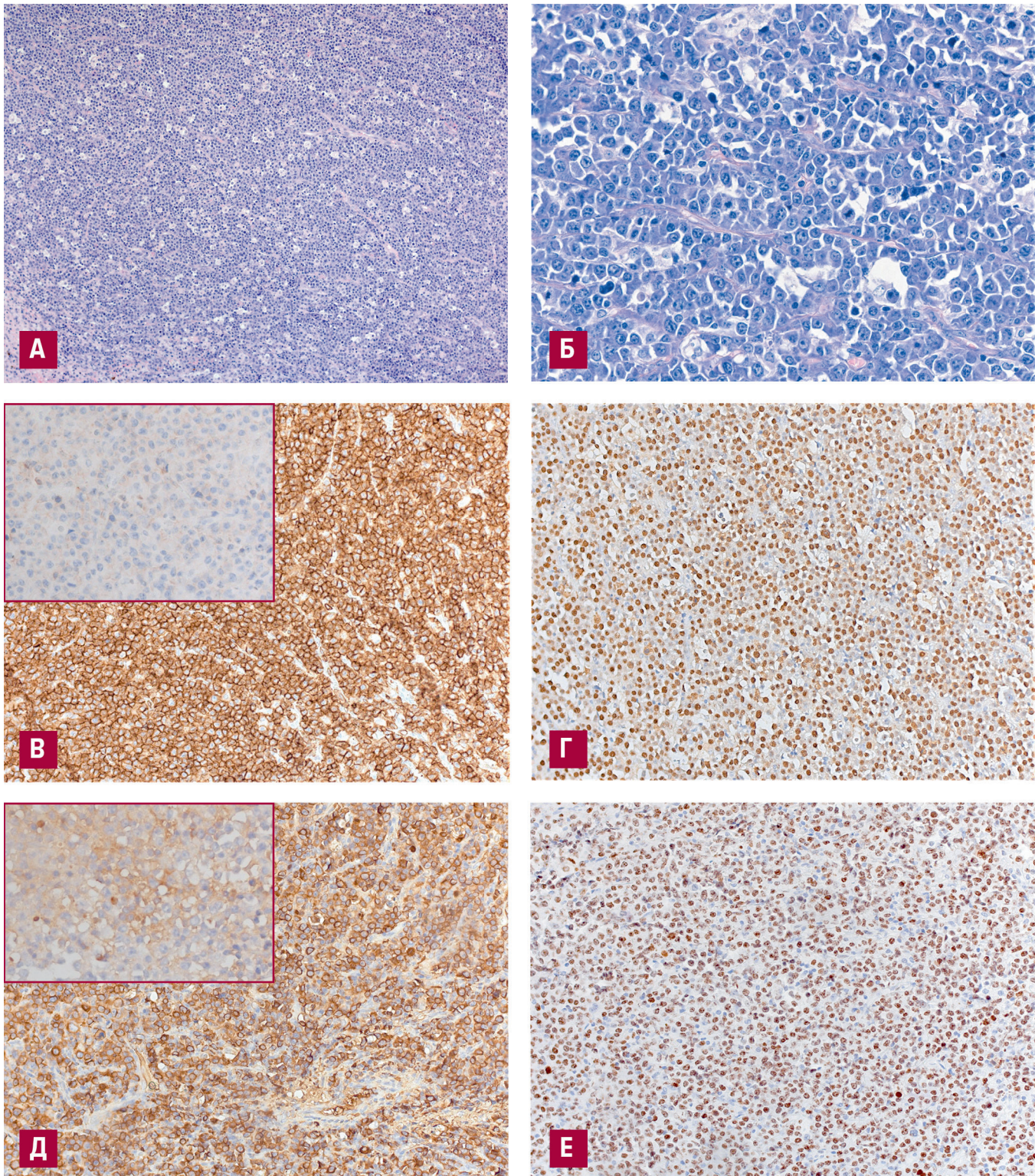


Рис. 1. Репрезентативное наблюдение плазмобластной лимфомы у ВИЧ-инфицированного пациента:

А — диффузные разрастания опухолевых клеток, примесь макрофагов, большое количество сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; Б — крупные опухолевые клетки с округлыми ядрами везикулярного типа, расположенными в центре клетки или эксцентрично, и азурофильной цитоплазмой. Ядра содержат одно крупное или несколько более мелких ядрышек. В цитоплазме части клеток перинуклеарное просветление («дворик», зона Гольджи). Окраска азуром и эозином, $\times 400$; В — экспрессия CD138 при отсутствии экспрессии CD20 (на врезке). Иммуноферментный метод, $\times 200$; Г — наличие малых РНК ВЭБ в ядрах опухолевых клеток. CISH с зондами к EBER, $\times 100$; Д — монотипическая экспрессия IgL λ . Отсутствие экспрессии IgL κ (на врезке). Иммуноферментный метод, $\times 200$; Е — пролиферативный индекс (Ki-67) $> 90\%$. Иммуноферментный метод, $\times 100$

Fig. 1. A representative case of plasmablastic lymphoma in a HIV-positive patient:

А — diffuse tumor cell masses, macrophage contamination, multitude of vessels. H&E stain, $\times 40$; Б — large tumor cells with rounded vesicular-like nuclei located centrally or eccentrically in the cell, and azurophilic cytoplasm. Nuclei with a large and some smaller nucleoli. A perinuclear clearing ("halo", Golgi zone) in cytoplasm of some cells. Azure-eosin stain, $\times 400$; В — CD138 expression with no CD20 expression (on the inset). Immunoassay, $\times 200$; Г — small EBV RNAs in the nuclei of tumor cells. CISH with probes to EBER, $\times 100$; Д — monotypic IgL λ expression. No IgL κ expression (on the inset). Immunoassay, $\times 200$; Е — proliferative index (Ki-67) $> 90\%$. Immunoassay, $\times 100$

посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний. К деструктивным поражениям классификация относит полиморфные и мономорфные лимфопролиферативные заболевания, последние морфологически и иммунофенотипически неотличимы от соответствующих опухолей, и в значительной части этих случаев доказана клональная природа процесса. Тем не менее небольшая часть мономорфных лимфопролиферативных заболеваний (опухолей) подвергается обратному развитию при восстановлении иммунитета. Y. Natkunam и соавт. предлагают в случаях развития лимфоидных опухолей на фоне иммунодефицита, в т. ч. ВИЧ-обусловленного, использовать трехкомпонентную номенклатуру, включающую: 1) название лимфопролиферативного заболевания/опухоли согласно классификации; 2) статус ВЭБ или ВГЧ-8; 3) характеристику иммунодефицитного состояния [37]. В описанных случаях диагноз будет сформулирован следующим образом: плазмобластная лимфома, ВЭБ+, на фоне ВИЧ-инфекции (указать количество клеток CD4+ в момент развития заболевания).

Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией ПБЛ чаще встречается у молодых мужчин (соотношение мужчин/женщин 4:1) со средним возрастом 40 лет [14, 38]. Примерно в 5 % случаев ПБЛ — это первое проявление ВИЧ-инфекции. Клинически она характеризуется агрессивным течением, распространенной стадией заболевания на момент диагностики и выраженными симптомами интоксикации. Преимущественно в опухолевый процесс вовлекается ротовая полость, иногда с инфильтрацией костных структур, но могут поражаться ЖКТ, кожа и мягкие ткани, половые органы, носовые и околоносовые области, ЦНС, костный мозг, легкие, сердце, средостение [13, 17, 39, 40].

Стандарты лечения ПБЛ не разработаны, учитывая редкость и особенности заболевания. Без лечения выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 3–4 мес. [13]. Наиболее часто применяются СНОР и СНОР-подобные режимы химиотерапии, позволяющие достичь медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) 5–7 мес. и общую выживаемость (ОВ) 11–15 мес. [17, 39, 41, 42]. Описаны факторы, влияющие на исход лечения: стадия заболевания, международный прогностический индекс (IPI), достижение ремиссии после химиотерапии, наличие реаранжировки гена *MYC* [17, 39, 43, 44]. У ВИЧ-инфицированных пациентов с ПБЛ реаранжировки гена *MYC* связаны с 6-кратным повышением риска смерти по любой причине [43]. Серия ретроспективных исследований определила, что возраст, уровень лактатдегидрогеназы, а также поражение костного мозга скорее всего не влияли на результаты лечения, но в то же время в других исследованиях эти параметры были связаны с неблагоприятными исходами [17, 39–43]. Прогностическое значение экспрессии антигенов ВЭБ также противоречиво. Некоторые исследования показали, что экспрессия ВЭБ не связана с исходом при ВИЧ-ассоциированной ПБЛ, другие — связывают ВЭБ с лучшими результатами лечения [17, 39–43].

Актуальным вопросом остается интенсификация режимов терапии ПБЛ, однако опубликованные данные также противоречивы. Ретроспективное исследование I.F. Ibrahim и соавт. [45] продемонстрировало

более длительную выживаемость у пациентов, получавших ЕРОСН, по сравнению с теми, кто получал СНОР (17 vs 7 мес.; $p < 0,04$), хотя J.J. Castillo и соавт. [13] не нашли преимуществ применения более интенсивных режимов по сравнению с СНОР при оценке долгосрочной выживаемости [13, 45]. В этом исследовании у пациентов была короткая медиана выживаемости (11 и 14 мес. соответственно), которая не зависела от стратегии лечения. Возможным объяснением полученных результатов может быть особенность принятия решения о выборе терапии: интенсивная терапия была назначена пациентам с более высоким риском заболевания, у которых изначально мог быть худший прогноз. В 2013 г. метаанализ 19 проспективных исследований по терапии В-клеточных лимфом у 1546 ВИЧ-инфицированных пациентов, проведенный S.K. Barta и соавт., продемонстрировал, что схема инфузии с измененной дозой ЕРОСН (ЕРОСН-DA) может быть более эффективной, чем СНОР, при лечении ВИЧ-ассоциированных лимфом [43].

Американские национальные рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) включают более интенсивные режимы противоопухолевой терапии первой линии, такие как ЕРОСН (предпочтительно), Hyper-CVAD, CODOX-M/IVAC, и подчеркивают, что лечение на основе СНОР является недостаточным. Кроме того, предлагают рассматривать высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) как консолидацию первой полной ремиссии у пациентов из группы высокого риска. В соответствии с рекомендациями NCCN пациентов с ПБЛ относят к группе высокого риска при наличии следующих факторов: прогностический индекс aa-IPI > 2 баллов, присутствие реаранжировки гена *MYC* или делеции гена *TP53*, наличие ВИЧ-инфекции. Эксперты NCCN сходятся во мнении, что ПБЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов связана с неблагоприятным прогнозом, и рекомендуют уделять особое внимание оптимальному контролю ВИЧ и применению АРТ [46].

Большинство исследований свидетельствует, что АРТ улучшает прогноз у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомами [47, 48]. И наоборот, прекращение, перерыв или отсрочка начала АРТ может вызвать рецидив заболевания [49]. Все это подчеркивает необходимость обязательного совместного применения АРТ и противоопухолевой терапии. Однако следует помнить о лекарственном взаимодействии и риске токсичности совместного применения антиретровирусных препаратов и химиотерапии, что также может привести к нарушению режима лечения [46].

Роль ВДХТ с аутоТГСК в первой линии терапии была исследована только у ограниченной группы пациентов с ПБЛ и ВИЧ-инфекцией, которые вошли в общую группу больных с ВИЧ-ассоциированными лимфомами. Исследование II фазы итальянской кооперативной группы GISCAT включало 5 пациентов с ПБЛ и ВИЧ-инфекцией, которым была проведена аутоТГСК с целью консолидации первой ремиссии после химиотерапии по схеме СНОР. Исследование показало, что 2-летние ВБП и ОВ в группе из 5 пациентов (малая выборка) составили 73 и 76 % соответственно при медиане наблюдения 19,5 мес. [50, 51]. Итальянская

кооперативная группа пришла к выводу, что ВДХТ с аутоТГСК приносит пользу химиочувствительным пациентам с удовлетворительным соматическим статусом при наличии факторов риска. Наш собственный опыт проведения аутоТГСК пациентам с лимфомами и ВИЧ-инфекцией свидетельствует о сравнимой безопасности и эффективности процедуры у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции и без нее [52].

В период с января 2016 г. по октябрь 2017 г. в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России проведено исследование, включавшее 7 пациентов с различными ВИЧ-ассоциированными лимфомами. В качестве группы сравнения (метод «случай-контроль») включено 28 пациентов без ВИЧ-инфекции, которым проведена аутоТГСК в тот же период времени. Пациенты были сопоставимы по возрасту на момент аутоТГСК, диагнозу, статусу заболевания перед трансплантацией, количеством предшествующих линий химиотерапии. При медиане наблюдения 12 мес. (диапазон 1,2–20,7 мес.) ОВ в течение 1 года в общей когорте составила 97,1 %, в т. ч. в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией 100 % и в контрольной группе 96,4 %. Эти предварительные результаты подтверждают, что ВДХТ с последующей аутоТГСК является безопасной и эффективной процедурой у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами [52]. С момента публикации данных исследования в 2017 г. опыт нашего центра расширился до 12 пациентов с лимфомами и ВИЧ-инфекцией. При сравнении результатов применения трансплантации различий в эффективности и безопасности аутоТГСК у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее не отмечено [53]. Однако большей части пациентов, включенных в исследование, аутоТГСК была проведена при рецидивах/резистентности в целях консолидации второй ремиссии. Для определения места, а также эффективности аутоТГСК в первой линии у пациентов с ПБЛ и ВИЧ-инфекцией требуются больший объем данных и проспективные исследования.

Вопросы безопасности аутоТГСК у пациентов с лимфомами и ВИЧ-инфекцией становятся все более актуальными в контексте применения новых методов генной терапии, включая редактирование генома, направленное на излечение от ВИЧ-инфекции [53–57]. Гемопозитические стволовые клетки являются перспективной мишенью для протоколов генной терапии в лечении множества заболеваний благодаря их тканеспецифичному хоумингу, способности к дифференцировке и пожизненному продуцированию различных клеток крови, а также большому клиническому трансплантационному опыту [53, 58, 59].

Многочисленные исследования показывают, что почти у 60 % пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой заболевание прогрессирует до проведения аутоТГСК [50, 51, 60]. Прогноз у пациентов с рецидивом или рефрактерной ПБЛ остается крайне неблагоприятным [34]. Представляется рациональным продолжать изучать использование аутоТГСК как в терапии рецидива, так и на более ранних этапах, по крайней мере в подгруппе пациентов с заболеванием высокого риска [51]. Стратегия терапии рецидива

ПБЛ особо не отличается от таковой при рецидивах других агрессивных В-клеточных лимфом, в частности ДВКЛ, и включает терапию «спасения», протоколы интенсифицированной химиотерапии DHAP, GDP, ICE, ESHAP, GemOx с последующим выбором тактики в зависимости от ответа на лечение. У пациентов, которым можно выполнить ТГСК, при достижении полной ремиссии рекомендовано проведение ВДХТ с аутоТГСК или аллогенной ТГСК (аллоТГСК) либо включение в клиническое исследование. В случае частичного ответа на терапию «спасения» можно рассматривать CAR T-терапию, аутоТГСК, аллоТГСК или участие в клиническом исследовании [61].

Литературные данные относительно результатов аллоТГСК у ВИЧ-инфицированных пациентов с НХЛ в целом и ПБЛ в частности более ограничены по сравнению с аутоТГСК. Ранний энтузиазм по поводу аллоТГСК у пациентов с ВИЧ-инфекцией сдерживался рядом проблем [61]. Среди них обсуждались значительная частота оппортунистических и сопутствующих инфекций (например, вирусного гепатита), множественные лекарственные взаимодействия между АРТ и препаратами, применяемыми при трансплантации, а также влияние ВИЧ на количество и функцию Т-клеток, костный мозг, микроокружение. Все это отражается на увеличении не только летальности, связанной с трансплантацией, но и летальности, связанной с самой ВИЧ-инфекцией [62].

В эпоху до АРТ попытки проведения аллоТГСК были безуспешными при лечении злокачественных новообразований, связанных с ВИЧ [51]. Однако после увеличения доступности АРТ, а также использования режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью и новых схем профилактики реакции «трансплантат против хозяина» стало возможным иначе взглянуть на возможность применения аллоТГСК у пациентов с ВИЧ-инфекцией и злокачественными опухолями кроветворной и лимфоидной тканей [63, 64]. Суммарно опубликовано несколько случаев аллоТГСК у пациентов с ПБЛ [63, 65–68], что не позволяет оценить эффективность и безопасность этого метода. В настоящее время в США проводится проспективное исследование аллоТГСК для лечения гематологических злокачественных новообразований у пациентов с ВИЧ-инфекцией [69].

С учетом крайне неблагоприятного прогноза у пациентов с ПБЛ разрабатываются новые подходы к терапии с включением новых агентов: бортезомиба, леналидомида, брентуксимаба ведотина и ингибиторов иммунных контрольных точек.

Учитывая плазматическую дифференцировку и экспрессию маркеров плазматических клеток, в настоящее время для лечения ПБЛ применяют ингибитор протеасом бортезомиб. В рамках исследовательских протоколов он используется отдельно или в комбинации как у первичных пациентов, так и при рецидивах/рефрактерном течении, а также в качестве поддерживающей терапии после завершения интенсивной схемы химиотерапии. Применение бортезомиба сопровождается высокой частотой полного ответа, долгосрочной выживаемостью и приемлемой токсичностью. Вероятно, в скором будущем препарат войдет в стандарты первой и/или последующих линий терапии [70–73].

При ПБЛ опухолевые клетки примерно в 30 % случаев экспрессируют CD30 [20, 74]. Брентуксимаб ведотин — это моноклональное анти-CD30-антитело, конъюгированное с монометилауристатином, обладает мощной цитостатической активностью в отношении CD30-позитивных опухолей. Описан случай применения монотерапии брентуксимабом ведотином в дозе 1,8 мг/кг у пациента с ПБЛ и множеством линий полихимиотерапии в анамнезе с выраженной регрессией опухоли [75]. Кроме того, сообщалось о быстром ответе на сочетание брентуксимаба ведотина с леналидомидом у пациента с CD30-экспрессирующей рецидивирующей ПБЛ [76]. Однако в имеющихся в настоящее время 2 публикациях пациенты вскоре умерли из-за осложнений, возникших в ходе распада опухоли [75, 76].

Большой интерес представляет роль ингибиторов иммунных контрольных точек, например ниволумаба. Это моноклональное антитело к рецептору PD-1, который блокирует сигнальный путь PD-1/PD-L1/2, предотвращая ингибирование цитотоксических Т-лимфоцитов, что приводит к противоопухолевому иммунному ответу. С. Laurent и соавт. показали высокую и умеренную экспрессию PD-L1 и PD-1 в клетках микроокружения (60–72 %) и опухолевых клетках ПБЛ (20 %) [77]. Представлен клинический случай успешного применения ниволумаба у ВИЧ-отрицательного пациента с ПБЛ, которому в дальнейшем выполнена аллотГСК, с крайне коротким периодом наблюдения Д+65 [78]. Собственный опыт применения ниволумаба у пациентов с лимфомами и ВИЧ-инфекцией демонстрирует безопасность такого подхода и эффективность, сравнимую с таковой у пациентов без ВИЧ-инфекции [79, 80].

Перспективные методы лечения могут включать новые моноклональные антитела, противовирусные агенты, клеточную иммунотерапию против ВЭБ, применение генетически модифицированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих химерные антигенные рецепторы (CAR) к специфическим опухолевым антигенам, или использование таргетных препаратов в отношении мутации гена *MYC*. Очевидно, что в ближайшем будущем у нас появятся новые возможности терапии ПБЛ, в т. ч. у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что принципиально изменит подходы к оказанию медицинской помощи этой группе пациентов, а также улучшит прогноз. Улучшению прогноза у пациентов способствует накопление данных и опубликованный опыт, поэтому целью настоящей работы является представление российского опыта диагностики и терапии ПБЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Цель исследования — изучить эпидемиологию, применяемую терапевтическую тактику и результаты лечения ПБЛ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В многоцентровое ретроспективное исследование включены пациенты с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции, которые получали лечение в специализированных отделениях гематологии и онкологии Российской Федерации (Санкт-Петербурге, Иркутске, Новосибирске) в период с 2012 по 2019 г. Настоящее исследование

является частью многоцентрового ретроспективного исследования по изучению эпидемиологии лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в России, в которое включено до настоящего времени (июнь 2021 г.) года 272 пациента. Критерием включения в ретроспективное исследование был диагноз лимфомы на фоне ВИЧ-инфекции вне зависимости от исхода лечения. В настоящий анализ включены пациенты с диагнозом ПБЛ. Анализ проводили на основании изучения медицинской документации: выписные эпикризы, результаты исследований. Эффективность терапии оценивалась клинически, по результатам компьютерной томографии (КТ) и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной (ПЭТ-КТ) с использованием ¹⁸F-ФДГ, в соответствии с современными критериями оценки ответа на терапию Лугано для НХЛ [81].

Статистический анализ

Статистический анализ включал описательные характеристики (доли, медианы, диапазон значений). Анализ ОВ и ВБП проводился с помощью метода Каплана—Мейера, сравнения выполняли с использованием лог-рангового теста. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эпидемиология

ПБЛ диагностированы у 26 больных, что составляет 9,5 % от 272 случаев, включенных в многоцентровое ретроспективное исследование по изучению эпидемиологии лимфом на фоне ВИЧ-инфекции в РФ. Медиана возраста пациентов составила 41 год (диапазон 32–61 год). В исследуемой группе было несколько больше лиц женского пола (58,3 %). Общее состояние на момент постановки диагноза в 46,2 % случаев соответствовало оценке по шкале ECOG 1 балл. У большинства пациентов (69,2 %) лимфома диагностирована в IV стадии, В-симптомы в дебюте заболевания зарегистрированы у 65,4 % пациентов. Поражение ЦНС имело место у 8 (30,8 %) пациентов, экстранодальное поражение, преимущественно слизистых оболочек и костей лицевого скелета, — у 65,4 %. Коинфекция, включая вирусные гепатиты и туберкулез, зарегистрирована более чем у половины пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Статус ВИЧ-инфекции на момент начала химиотерапии был следующий: медиана вирусной нагрузки (ПЦР РНК ВИЧ) 53 копии/мл (диапазон 20–2 000 000 копий/мл), медиана уровня клеток CD4+ 153,5/мкл (диапазон 0–374/мкл). Все пациенты получали АРТ, однако на момент начала противоопухолевого лечения у 52,9 % больных вирусная нагрузка не была подавлена, у 66,7 % — число клеток CD4+ было менее 200/мкл. Медиана времени от установления ВИЧ-инфекции до развития ПБЛ составила 25,4 мес. (диапазон 0–210 мес.). Медиана наблюдения за пациентами равна 18,5 мес. (диапазон 3,8–56,5 мес.).

Первая линия терапии

Характеристика первой линии терапии представлена в табл. 2. В качестве первой линии терапии

Таблица 1. Характеристика пациентов с плазмобластной лимфомой и ВИЧ-инфекцией (n = 26)

Показатель	Значение
Медиана (диапазон) возраста, лет	41 (32–61)
Женский пол, n (%)	14 (58,3)
Статус по шкале ECOG, n (%)	
1 балл	12 (46,2)
2 балла	10 (38,4)
3 балла	4 (15,4)
Стадия заболевания, n (%)	
I	1 (3,9)
II	2 (7,7)
III	5 (19,2)
IV	18 (69,2)
Поражение костного мозга, n (%)	8 (36,3)
В-симптомы в дебюте заболевания, n (%)	17 (65,4)
Медиана (диапазон) ЛДГ в дебюте заболевания, ЕД/л	472 (121–3397)*
Медиана (диапазон) времени от установления ВИЧ-инфекции до развития ПБЛ, дни	305 (1–5840)
Медиана (диапазон) числа клеток CD4+ в 1 мкл	151 (13–374)
Коинфекция, n (%)	
Гепатит В	3 (11,5)
Гепатит С	13 (50,0)
Туберкулез	2 (7,6)

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПБЛ — плазмобластная лимфома.
* Известно для ограниченного числа пациентов (n = 10).

чаще всего использовались ЕРОСН и ЕРОСН-подобные режимы (n = 13; 50 %), а также СНОР (n = 10; 38,5 %). У 4 (15,4 %) пациентов в схеме противоопухолевой терапии винкристин был заменен на бортезомиб. Медиана количества курсов полихимиотерапии составила 3 (диапазон 1–6). У 1 пациента проведена ВДХТ по схеме ВеЕАМ (бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) с аутоТГСК в первой ремиссии. Лучевая терапия для консолидации первой ремиссии проводилась 3 (13,6 %) пациентам.

Общий ответ на терапию первой линии составил 55 %: полная ремиссия зарегистрирована у 5 (19,2 %) пациентов, частичная — у 14 (53,8 %) (рис. 2). В группе с содержащими бортезомиб режимами химиотерапии (n = 4) полный и частичный ответы были достигнуты у 2 (50 %) и 1 (25 %) пациента соответственно, в 1 (25 %) случае имело место прогрессирование заболевания.

ОВ пациентов с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции составила 57 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 34–74 %) и 36 % (95% ДИ 15–58 %) в течение 12 и 36 мес. соответственно (рис. 3). Медиана ОВ составила 30,1 мес. Пол (p = 0,58), общесоматический статус (p = 0,1), В-симптомы (p = 0,73), экстранодальное поражение (p = 0,1) и режим химиотерапии (p = 0,46) не влияли на ОВ пациентов. Отмечается тенденция к улучшению 3-летней ОВ у пациентов, получавших бортезомиб (76 vs 49 %), однако эти различия не достигли статистической значимости (p = 0,17) (рис. 4).

ВБП в исследуемой группе пациентов составила 46 % (95% ДИ 25–64 %) в течение 12 мес., 33 % (95% ДИ 14–54 %) в течение 24 мес. и 25 % (95% ДИ 7,5–47,0 %)

Таблица 2. Характеристика первой линии терапии у пациентов с плазмобластной лимфомой и ВИЧ-инфекцией

Показатель	Значение, n (%)
Терапия 1-й линии	26 (100)
ЕРОСН-подобные схемы	13 (50,0)
ЕРОСН с заменой винкристина на бортезомиб	3 (13,6)
СНОР-подобные схемы	10 (38,5)
Hyper-CVAD	1 (3,8)
Velc-CD	1 (3,8)
Только предфаза	1 (3,8)
ВеЕАМ с аутоТГСК в 1-й линии терапии	1 (3,8)
Лучевая терапия в 1-й линии терапии	3 (13,6)
Медиана (диапазон) количества курсов терапии 1-й линии	3 (1–6)
Эффективность терапии 1-й линии	
Полная ремиссия	5 (19,2)
Частичная ремиссия	14 (53,8)
Стабилизация	1 (3,8)
Прогрессирование	6 (23,2)

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

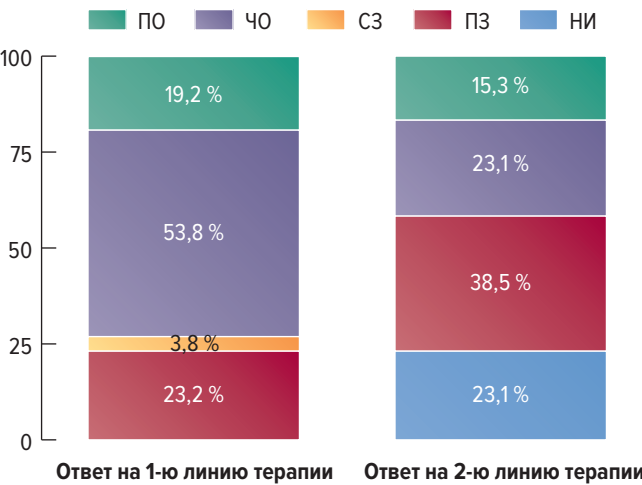


Рис. 2. Структура ответа на противоопухолевую терапию у пациентов с плазмобластной лимфомой и ВИЧ-инфекцией
НИ — неизвестно (не оценивался); ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

Fig. 2. The response of HIV-positive plasmablastic lymphoma patients to chemotherapy
НИ — no data (not assessed); ПЗ — disease progression; ПО — complete response; СЗ — stable disease; ЧО — partial response.

в течение 36 мес. от начала терапии первой линии (см. рис. 3). Медиана ВБП равнялась 10,5 мес. Факторов, влияющих на ВБП, также не обнаружено, тем не менее сохранялась некоторая тенденция к улучшению 2-летней ВБП при использовании бортезомиба (67 vs 27 %; p = 0,2) (рис. 5).

Вторая и последующие линии терапии

У 12 (46 %) пациентов исследования были зарегистрированы рецидив или прогрессирование заболевания после первой линии терапии. 1 пациент отказался от продолжения лечения. 2 больным проводилась терапия второй линии в связи с недо-

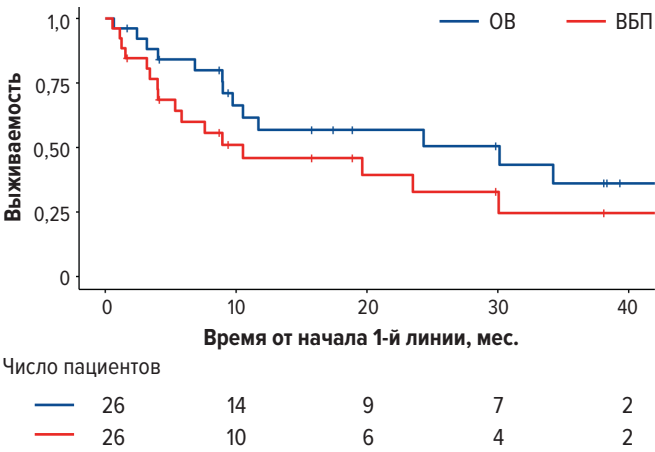


Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с плазмобластной лимфомой и ВИЧ-инфекцией от начала терапии первой линии

Fig. 3. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of HIV-positive plasmablastic lymphoma patients after first-line therapy onset

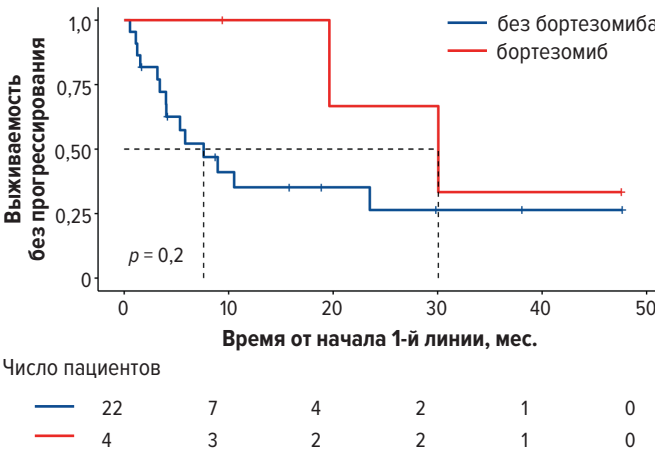


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования пациентов с плазмобластной лимфомой и ВИЧ-инфекцией в зависимости от присутствия бортезомиба в режиме первой линии терапии

Fig. 5. Progression-free survival of HIV-positive plasmablastic lymphoma patients depending on the use of bortezomib in the first-line therapy regimen

статочным эффектом первичного лечения. Таким образом, в анализ терапии второй линии включено 13 пациентов. Характеристика и эффективность второй и последующих линий терапии представлена в табл. 3. Общий ответ на терапию второй линии составил 38,5 % (см. рис. 2).

Самым часто используемым режимом второй линии была схема DHAP ($n = 6$; 46,2 %). BeEAM с аутоТГСК с целью консолидации второй ремиссии удалось провести только 1 пациенту. АутоТГСК планировалась еще у 4 больных, однако не была выполнена в связи с неудачей мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и афереза ($n = 2$) или ранним прогрессированием лимфомы ($n = 2$). В последующем аутоТГСК проведена 1 больному после достижения ответа на химиотерапию третьей линии (бендамустин, гемцитабин и бортезомиб).

При медиане наблюдения от начала второй линии терапии 6,7 мес. (диапазон 0,2–41,8 мес.) под наблюдением оставались 4 больных, ОВ достигла 38

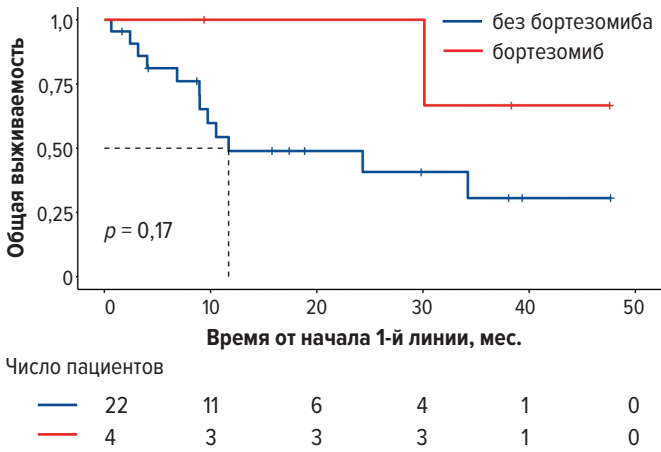


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с плазмобластной лимфомой и ВИЧ-инфекцией в зависимости от присутствия бортезомиба в режиме первой линии терапии

Fig. 4. Overall survival of HIV-positive plasmablastic lymphoma patients depending on the use of bortezomib in the first-line therapy regimen

Таблица 3. Характеристика второй и последующих линий терапии у пациентов с плазмобластной лимфомой и ВИЧ-инфекцией ($n = 26$)

Показатель	Значение, n (%)
Терапия 2-й линии	13 (50,0)
DHAP	6 (46,2)
ICE/R-ICE	4 (30,8)
VBAP	1 (7,7)
EPOCH-RR	1 (7,7)
Только предфаза (дексаметазон)	1 (7,7)
BeEAM с аутоТГСК во 2-й линии терапии	1 (7,7)
Медиана (диапазон) числа курсов терапии 2-й линии	2 (2–4)
Эффективность 2-й линии	
Полная ремиссия	2 (15,3)
Частичная ремиссия	3 (23,1)
Стабилизация	5 (38,5)
Прогрессирование	3 (23,1)
Терапия 3-й линии	7 (26,9)
Бендамустин, гемцитабин, бортезомиб	1 (14,3)
Ифосфамид, гемцитабин, бортезомиб	1 (14,3)
Метотрексат, цитарабин	2 (28,6)
MACOP-B	1 (14,3)
VMCP	1 (14,3)
Ниволумаб	1 (14,3)
BeEAM с аутоТГСК в 3-й линии терапии	1 (14,3)
Терапия 4-й линии	2 (7,7)
Леналидомид	1 (50,0)
Ниволумаб	1 (50,0)

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

(95% ДИ 14–63 %) и 26 % (95% ДИ 5,2–53,0 %) на срок 12 и 36 мес. соответственно. Медиана ОВ была 8,1 мес. Ко времени проведения анализа ответ, полученный на вторую/последующие линии терапии, сохраняется у 4 больных. ВБП составила 31 (95% ДИ 9,5–55,0 %) и 15 % (95% ДИ 1,2–45,0 %) на срок 12 и 36 мес. соответственно. Медиана ВБП равна 5,6 мес. (рис. 6).

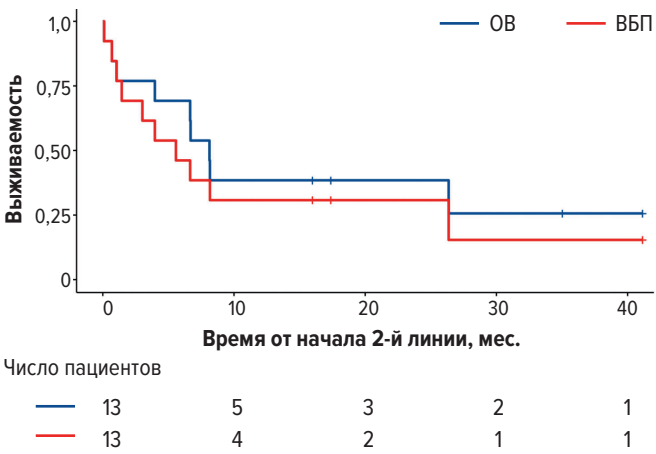


Рис. 6. Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с плазмобластной лимфомой и ВИЧ-инфекцией от начала второй линии терапии

Fig. 6. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of HIV-positive plasmablastic lymphoma patients after second-line therapy onset

У 2 пациентов проводилась иммунотерапия ниволумабом: у одного — монотерапия ниволумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. (ко времени оформления публикации выполнено более 20 введений), достигнута полная ПЭТ-отрицательная ремиссия; у другого — монотерапия ниволумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. (ко времени оформления публикации проведено 4 курса), планируется оценка эффекта терапии. Оба пациента рассматриваются как кандидаты на аллоТГСК. Вторая и последующие линии терапии, исходы и продолжи-

тельность наблюдения за пациентами представлены на рис. 7.

Причиной смерти пациентов с рецидивами/резистентным течением ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции в 6 (66,7 %) из 9 случаев стало прогрессирование заболевания, по 1 случаю — туберкулез, гепатит С и сепсис.

ОБСУЖДЕНИЕ

В изучаемой популяции пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции доля ПБЛ составила 9,5 %. Это в 5 раз выше, чем в ранее опубликованных исследованиях [10], что, вероятно, объясняется ограниченной выборкой и отсутствием доступного для анализа учета пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне ВИЧ-инфекции. Данные о лимфомах у пациентов с ВИЧ-инфекцией отсутствуют в отчетах онкологического регистра и скромно представлены в бюллетене Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом [82, 83]. Остальные эпидемиологические характеристики соответствуют опубликованным ранее работам: частая диагностика на поздних стадиях заболевания, экстра-нодальные поражения слизистых оболочек полости рта, носа и костей лицевого скелета и отсутствие оптимального контроля ВИЧ с помощью АРТ.

У 38,5 % пациентов по-прежнему используется СНОР-подобная схема, которая в настоящее время признается недостаточно интенсивной терапией первой линии при ПБЛ. В то же время более 50 % больных получали интенсивную химиотерапию,

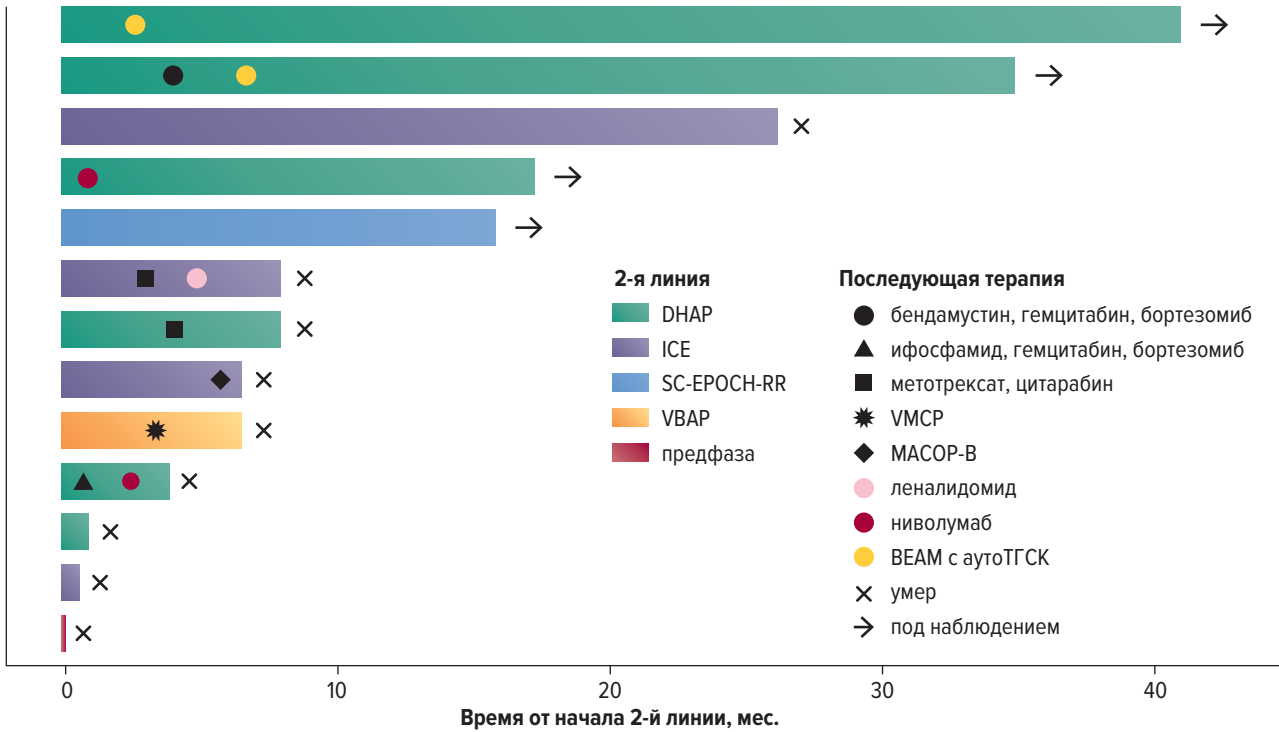


Рис. 7. Продолжительность наблюдения и исходы у пациентов с плазмобластной лимфомой и ВИЧ-инфекцией после второй и последующих линий терапии (n = 13)
аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 7. Follow-up duration and treatment outcomes in HIV-positive plasmablastic lymphoma patients after second- and subsequent-line therapies (n = 13)
аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 4. Результаты первичной терапии плазмобластной лимфомы у ВИЧ-инфицированных пациентов

Автор, год	Число пациентов	ХТ 1-й линии (число пациентов)	Общий ответ, %	Медиана наблюдения, мес.	ОВ, %	ВБП, %
J.J. Castillo et al., 2010 [13]	50	СНОР (n = 25) Интенсивная ХТ (n = 15) АутоТГСК (n = 1)	71	48	5 лет: 24	5 лет: 23
J.J. Castillo et al., 2015 [71]	18	V-EPOCH (n = 16) АутоТГСК (n = 2)	100	62	5 лет: 63	—
C. Dittus et al., 2018 [42]	8	V-EPOCH (n = 8)	100	48	2 года: 50	—
Российское ретроспективное исследование	26	СНОР (n = 10) ЕPOCH (n = 9) АутоТГСК (n = 1)	55	10,5	3 года: 36	3 года: 25
Российское ретроспективное исследование	26	V-EPOCH (n = 4)	75	10,5	3 года: 76	2 года: 67

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ХТ — химиотерапия.

а 15,4 % — с включением бортезомиба, что в целом соответствует современным тенденциям и рекомендациям [43, 46, 73]. Несмотря на это, общий ответ на лечение составил немногим более 50 %, а медиана ОВ — 30,1 мес. Более 40 % пациентов умерли в течение первых 12 мес. от начала первичной терапии, а ВБП составляет менее 50 % в течение 1-го года от начала лечения. Очевидно, что усилия по улучшению прогноза у пациентов с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции должны быть направлены на повышение эффективности именно первой линии терапии. По результатам настоящего и ранее опубликованных исследований интенсивные режимы химиотерапии, контроль ВИЧ-инфекции, а также включение в первичную терапию бортезомиба могут улучшать прогноз ПБЛ [46, 47, 70]. Результаты терапии первой линии представлены в табл. 4. Консолидация первой ремиссии с помощью ВДХТ с аутоТГСК может быть обоснованной рекомендацией при наличии чувствительности к противоопухолевому воздействию и удовлетворительном соматическом статусе [50, 51]. Наши данные подтверждают необходимость проспективных исследований первой линии терапии с включением более интенсивных режимов (ЕPOCH-подобных), бортезомиба и ВДХТ с аутоТГСК с целью консолидации первой ремиссии заболевания.

Эффективность терапии второй линии у пациентов с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции прогнозируемо значительно ниже: общий ответ не достигает 40 %, а выживаемость в течение 1-го года составляет едва ли более 30 %. Однако появление новых методов иммунотерапии (ниволумаб), их комбинаций с химиотерапией, иммуноконъюгатов (брентуксимаб ведотин) позволяет рассчитывать на больший успех, чем ранее [75, 77, 78]. Возможно, эффективность иммунотерапии связана с экспрессией PD-1, PD-L1 на опухолевых клетках и клетках микроокружения. В настоящее время до конца неясно влияние уровня экспрессии этих маркеров на эффект иммунотерапии [11, 80]. Единственным методом с потенциалом излечения, как и для многих других злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, является аллоТГСК. Использование новых лекарственных средств во второй и последующих линиях терапии выглядит как перспективный способ подготовки к аллоТГСК, так называемая мост-терапия. С учетом совершенствования технологии аллоТГСК, накоплен-

ного опыта применения трансплантации у пациентов с другими НХЛ, а также опыта проведения аллоТГСК у пациентов с ВИЧ-инфекцией можно полагать, что ТГСК является перспективным методом лечения пациентов с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции [46, 64, 65]. В случае рецидива или прогрессирования ПБЛ ВИЧ-инфицированного пациента после первой линии терапии следует рассматривать как кандидата для проведения аллоТГСК с использованием новых лекарственных средств в качестве мост-терапии.

Основной недостаток настоящей работы — малое число пациентов, которое не позволило выявить статистически значимые различия выживаемости, частоты ответа в группах сравнения. Однако все обнаруженные тенденции соответствуют опубликованным в литературе данным. К сильной стороне работы можно отнести системный анализ второй линии терапии и успешный опыт проведения иммунотерапии пациентам с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании ПБЛ составляет 9,5 % всех лимфом на фоне ВИЧ-инфекции и имеет неблагоприятный прогноз. Требуются дальнейшие исследования по повышению эффективности первой линии терапии с включением интенсивных схем химиотерапии, бортезомиба, а также консолидации первой ремиссии с применением ВДХТ с аутоТГСК.

Современная терапия рецидивов и резистентной ПБЛ недостаточно эффективна. В настоящее время неизвестна польза аллоТГСК у данной категории пациентов. Однако неудовлетворительные результаты второй и последующих линий терапии заставляют искать новые подходы, не исключающие и иммунотерапию, в т. ч. аллоТГСК. Единичные примеры успешного применения ингибиторов иммунных контрольных точек показали их безопасность и дают новые надежды в лечении рецидивов и резистентных форм ПБЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: М.О. Попова, Н.Б. Михайлова.

Сбор и обработка данных: М.О. Попова, И.В. Цыганков, Ю.А. Рогачева, Н.П. Волков.

Предоставление материалов исследования: М.О. Попова, И.В. Цыганков, Ю.А. Рогачева, К.В. Лепик, М.В. Демченкова, М.В. Григорьева, А.Ю. Ефиркина, Т.В. Шнейдер, Ю.В. Копейкина, С.А. Степанова, В.Г. Потапенко, А.В. Климович, Н.В. Медведева, М.А. Колесникова, Т.И. Поспелова, Н.Б. Михайлова, В.В. Байков.

Анализ и интерпретация данных: М.О. Попова, И.В. Цыганков, Н.П. Волков, К.В. Лепик, М.В. Демченкова, Т.В. Шнейдер, В.Г. Потапенко, Н.В. Медведева, Т.И. Поспелова, Н.Б. Михайлова, В.В. Байков, А.Д. Кулагин.

Подготовка рукописи: М.О. Попова, И.В. Цыганков, Я.В. Гудожникова, Н.Б. Михайлова, В.В. Байков, А.Д. Кулагин.

Окончательное одобрение рукописи: М.О. Попова, М.В. Демченкова, Т.В. Шнейдер, Н.В. Медведева, Т.И. Поспелова, Н.Б. Михайлова, В.В. Байков, А.Д. Кулагин.

Административная поддержка: К.В. Лепик, М.В. Демченкова, Т.В. Шнейдер, Н.В. Медведева, Т.И. Поспелова, Н.Б. Михайлова, В.В. Байков, А.Д. Кулагин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. HIV data and statistics. Available from: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics> (accessed 20.07.2021).
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):753–62. doi: 10.1093/jnci/djr076.
- Heron M. Deaths: Leading Causes for 2017. *Natl Vital Stat Rep.* 2019;68(6):1–77.
- Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, et al. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2014;63(RR-03):1–10.
- Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, et al. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS.* 2014;28(6):881–90. doi: 10.1097/QAD.0000000000000163.
- Goncalves PH, Montezuma-Rusca JM, Yarchoan R, Uldrick TS. Cancer prevention in HIV-infected populations. *Semin Oncol.* 2016;43(1):173–88. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.011.
- Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood.* 1997;89(4):1413–20.
- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117(19):5019–32. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
- Knowles DM, Chadburn A. Lymphadenopathy and the lymphoid neoplasms associated with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). In: Knowles DM, ed. *Neoplastic Hematopathology*. Baltimore: Williams and Walker; 1992. pp. 773.
- Zuze T, Painschab MS, Seguin R, et al. Plasmablastic lymphoma in Malawi. *Infect Agent Cancer.* 2018;13:22. doi: 10.1186/s13027-018-0195-4.
- Liu JJ, Zhang L, Ayala E, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-negative plasmablastic lymphoma: a single institutional experience and literature review. *Leuk Res.* 2011;35(12):1571–7. doi: 10.1016/j.leukres.2011.06.023.
- Tchernonog E, Faurie P, Coppo P, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of plasmablastic lymphoma patients: analysis of 135 patients from the LYSA group. *Ann Oncol.* 2017;28(4):843–8. doi: 10.1093/annonc/mdw684.
- Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al. Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(11):2047–53. doi: 10.3109/10428194.2010.516040.
- Morscio J, Dierickx D, Nijs J, et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(7):875–86. doi: 10.1097/PAS.0000000000000234.
- Loghavi S, Alayed K, Aladily TN, et al. Stage, age, and EBV status impact outcomes of plasmablastic lymphoma patients: a clinicopathologic analysis of 61 patients. *J Hematol Oncol.* 2015;8:65. doi: 10.1186/s13045-015-0163-z.
- Bibas M, Antinori A. EBV and HIV-Related Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2009;1(2):e2009032. doi: 10.4084/MJHID.2009.032.
- Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Hematol.* 2008;83(10):804–9. doi: 10.1002/ajh.21250.
- Dolcetti R, Gloghini A, Caruso A, Carbone A. A lymphomagenic role for HIV beyond immune suppression? *Blood.* 2016;127(11):1403–9. doi: 10.1182/blood-2015-11-681411.
- Valera A, Balague O, Colomo L, et al. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(11):1686–94. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181f3e29f.
- Montes-Moreno S, Martinez-Magunacelaya N, Zecchini-Barrese T, et al. Plasmablastic lymphoma phenotype is determined by genetic alterations in MYC and PRDM1. *Mod Pathol.* 2017;30(1):85–94. doi: 10.1038/modpathol.2016.162.
- Garcia JF, Roncador G, Garcia JF, et al. PRDM1/BLIMP-1 expression in multiple B and T-cell lymphoma. *Haematologica.* 2006;91(4):467–74.
- Liu F, Asano N, Tatematsu A, et al. Plasmablastic lymphoma of the elderly: a clinicopathological comparison with age-related Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorder. *Histopathology.* 2012;61(6):1183–97. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04339.x.
- Boy SC, van Heerden MB, Babb C, et al. Dominant genetic aberrations and coexistent EBV infection in HIV-related oral plasmablastic lymphomas. *Oral Oncol.* 2011;47(9):883–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.06.506.
- Gruhne B, Sompallae R, Masucci MG. Three Epstein-Barr virus latency proteins independently promote genomic instability by inducing DNA damage, inhibiting DNA repair and inactivating cell cycle checkpoints. *Oncogene.* 2009;28(45):3997–4008. doi: 10.1038/ncr.2009.258.
- Price AM, Luftig MA. Dynamic Epstein-Barr virus gene expression on the path to B-cell transformation. *Adv Virus Res.* 2014;88:279–313. doi: 10.1016/B978-0-12-800098-4.00006-4.
- Ma SD, Hegde S, Young KH, et al. A new model of Epstein-Barr virus infection reveals an important role for early lytic viral protein expression in the development of lymphomas. *J Virol.* 2011;85(1):165–77. doi: 10.1128/JVI.01512-10.
- Shannon-Lowe C, Adland E, Bell AI, et al. Features distinguishing Epstein-Barr virus infections of epithelial cells and B cells: viral genome expression, genome maintenance, and genome amplification. *J Virol.* 2009;83(15):7749–60. doi: 10.1128/JVI.00108-09.
- Di Pietro A. Epstein-Barr Virus Promotes B Cell Lymphomas by Manipulating the Host Epigenetic Machinery. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):3037. doi: 10.3390/cancers12103037.
- Montes-Moreno S, Gonzalez-Medina AR, Rodriguez-Pinilla SM, et al. Aggressive large B-cell lymphoma with plasma cell differentiation: immunohistochemical characterization of plasmablastic lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with partial plasmablastic phenotype. *Haematologica.* 2010;95(8):1342–9. doi: 10.3324/haematol.2009.016113.
- Harmon CM, Smith LB. Plasmablastic Lymphoma: A Review of Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(10):1074–8. doi: 10.5858/arpa.2016-0232-RA.
- Grimm KE, O'Malley DP. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Ann Diagn Pathol.* 2019;38:6–10. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2018.09.014.
- Ramis-Zaldivar JE, Gonzalez-Farre B, Nicolae A, et al. MAP-kinase and JAK-STAT pathways dysregulation in plasmablastic lymphoma. *Haematologica.* 2021;106(10):2682–93. doi: 10.3324/haematol.2020.271957.
- Nasta SD, Carrum GM, Shahab I, et al. Regression of a plasmablastic lymphoma in a patient with HIV on highly active antiretroviral therapy. *Leuk Lymphoma.* 2002;43(2):423–6. doi: 10.1080/10428190290006260.
- Lester R, Li C, Phillips P, et al. Improved outcome of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma of the oral cavity in the era of highly active antiretroviral therapy: a report of two cases. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(9):1881–5. doi: 10.1080/10428190410001697395.
- Armstrong R, Bradrick J, Liu YC. Spontaneous regression of an HIV-associated plasmablastic lymphoma in the oral cavity: a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(7):1361–4. doi: 10.1016/j.joms.2005.12.039.
- Yordanova K, Stilgenbauer S, Bohle RM, et al. Spontaneous regression of a plasmablastic lymphoma with MYC rearrangement. *Br J Haematol.* 2019;186(6):e203–e207. doi: 10.1111/bjh.16082.
- Natkunam Y, Gratzinger D, Chadburn A, et al. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: time for reappraisal? *Blood.* 2018;132(18):1871–8. doi: 10.1182/blood-2018-04-842559.
- Vaubell JI, Sing Y, Ramburan A, et al. Pediatric plasmablastic lymphoma: a clinicopathologic study. *Int J Surg Pathol.* 2014;22(7):607–16. doi: 10.1177/1066896914531815.
- Jariwal R, Raza N, Bhandohal J, Cobos E. Non-Hodgkin's Plasmablastic Lymphoma as Initial Presentation of Human Immunodeficiency Virus. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211014689. doi: 10.1177/23247096211014689.

40. Little RF, Dunleavy K. Update on the treatment of HIV-associated hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013(1):382–8. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.382.
41. Schommers P, Wyen C, Hentrich M, et al. Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma: results from the German AIDS-related lymphoma cohort study. *AIDS*. 2013;27(5):842–5. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835e069d.
42. Dittus C, Grover N, Ellsworth S, et al. Bortezomib in combination with dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin) induces long-term survival in patients with plasmablastic lymphoma: a retrospective analysis. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(9):2121–7. doi: 10.1080/10428194.2017.1416365.
43. Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013;122(19):3251–62. doi: 10.1182/blood-2013-04-498964.
44. Castillo JJ, Furman M, Beltran BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2012;118(21):5270–7. doi: 10.1002/cncr.27551.
45. Ibrahim IF, Shapiro GA, Naina HVK. Treatment of HIV-associated plasmablastic lymphoma: A single-center experience with 25 patients. *J Clin Oncol*. 2014;32(5 Suppl):8583. doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.8583.
46. NCCN Guidelines Version: 4.2021. B-Cell Lymphomas. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. (accessed 20.07.2021).
47. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15(12):1483–91. doi: 10.1097/00002030-200108170-00005.
48. Guan B, Zhang X, Ma H, et al. Meta-analysis of highly active anti-retroviral therapy for treatment of plasmablastic lymphoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3(1):7–12. doi: 10.1016/S1658-3876(10)50050-5.
49. Francischini E, Martins FM, Braz-Silva PH, et al. HIV-associated oral plasmablastic lymphoma and role of adherence to highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2010;21(1):68–70. doi: 10.1258/ijsa.2008.008476.
50. Re A, Cattaneo C, Micheli M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4423–7. doi: 10.1200/JCO.2003.06.039.
51. Re A, Micheli 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(7):1306–13. doi: 10.1182/blood-2009-02-202762.
52. Popova MO, Rogacheva YA, Nekrasova AV, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of a single center (CIC725) matched case-control study. *Cell Ther Transplant*. 2017;6(4):42–51. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-4-42-51.
53. Popova M, Tsygankov I, Rogacheva Y, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *Annals Oncol*. 2020;31(Suppl 4):S651. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.010.
54. Younan P, Kowalski J, Kiem HP. Genetic modification of hematopoietic stem cells as a therapy for HIV/AIDS. *Viruses*. 2013;5(12):2946–62. doi: 10.3390/v5122946.
55. Mock U, Machowicz R, Hauber I, et al. mRNA transfection of a novel TAL effector nuclease (TALEN) facilitates efficient knockout of HIV co-receptor CCR5. *Nucl Acids Res*. 2015;43(11):5560–71. doi: 10.1093/nar/gkv469.
56. Wang CX, Cannon PM. The clinical applications of genome editing in HIV. *Blood*. 2016;127(21):2546–52. doi: 10.1182/blood-2016-01-678144.
57. Полова М.О., Сергеев В.С., Лепик К.В. и др. Генная клеточная терапия ВИЧ и злокачественных опухолей кроветворной и лимфатической ткани на основе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с использованием сайт-специфического редактирования генома. *Журнал инфектологии*. 2017;9(1):31–9. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-1-31-39.
- [Popova MO, Sergeev VS, Lepik KV, et al. Gene-Cell Therapy of HIV and Hematological Malignancies Based on Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Site-Specific Genome Editing. *Journal Infectology*. 2017;9(1):31–9. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-1-31-39. (In Russ)]
58. Morgan RA, Gray D, Lomova A, et al. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy: Progress and Lessons Learned. *Cell Stem Cell*. 2017;21(5):574–90. doi: 10.1016/j.stem.2017.10.010.
59. Popova MO, Lepik KV, Sergeev VS, et al. Clinical implementation of genome editing for correction of human diseases. *Cell Ther Transplant*. 2017;6(1):37–43. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-1-37-43.
60. Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, et al. Spanish Cooperative Groups GEL-TAMO and GESIDA. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2005;33(4):487–94. doi: 10.1016/j.exphem.2004.12.008.
61. Bowden RA, Coombs RW, Nikora BH, et al. Progression of human immunodeficiency virus type-1 infection after allogeneic marrow transplantation. *Am J Med*. 1990;88(5N):49N–52N.
62. Al-Malki MM, Castillo JJ, Sloan JM, et al. Hematopoietic cell transplantation for plasmablastic lymphoma: a review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):1877–84. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.009.
63. Gupta V, Tomblyn M, Pedersen TL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients with hematologic disorders: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(7):864–71. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.03.023.
64. Hamadani M, Devine SM. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in HIV patients with hematologic malignancies: yes, we can. *Blood*. 2009;114(12):2564–6. doi: 10.1182/blood-2009-06-229666.
65. Afanasyev BV, Popova MO, Bondarenko SN, et al. St. Petersburg experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia and human immunodeficiency virus. *Cell Ther Transplant*. 2015;4(1–2):24–30. doi: 10.18620/1866-8836-2015-4-1-2-24-30.
66. Yoon JH, Jeon YW, Lee SE, et al. Allogeneic stem cell transplantation using lymphoablative rather than myeloablative conditioning regimen for relapsed or refractory lymphomas. *Hematol Oncol*. 2017;35(1):17–24. doi: 10.1002/hon.2201.
67. Rong C, Sheng L, Wu A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with HIV-negative recurrent plasmablastic lymphoma: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(7):e24498. doi: 10.1097/MD.00000000000024498.
68. Lepik KV, Mikhailova NB, Moiseev IS, et al. Nivolumab for the treatment of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma after ASCT and in ASCT-naïve patients. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(9):2316–9. doi: 10.1080/10428194.2019.1573368.
69. Ambinder RF, Wu J, Logan B, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant for HIV Patients with Hematologic Malignancies: The BMT CTN-0903/AMC-080 Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(11):2160–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.06.033.
70. Umeanaeto O, Gamboa J, Diaz J, et al. Incorporating Bortezomib in the Management of Plasmablastic Lymphoma. *Anticancer Res*. 2019;39(9):5003–7. doi: 10.21873/anticancer.13690.
71. Castillo JJ, Reagan JL, Sikov W, et al. Bortezomib in combination with infusional dose-adjusted EPOCH for the treatment of plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. 2015;169(3):352–5. doi: 10.1111/bjh.1330.
72. Cao C, Liu T, Zhu H, et al. Bortezomib-contained chemotherapy and thalidomide combined with CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone) play promising roles in plasmablastic lymphoma: a case report and literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(5):e145–e150. doi: 10.1016/j.clml.2014.03.002.
73. Cencini E, Fabbri A, Guerrini S, et al. Long-term remission in a case of plasmablastic lymphoma treated with COMP (cyclophosphamide, liposomal doxorubicin, vincristine, prednisone) and bortezomib. *Eur J Haematol*. 2016;96(6):650–4. doi: 10.1111/ejh.12732.
74. Colomo L, Loong F, Rives S, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(6):736–47. doi: 10.1097/01.pas.00000126781.87158.e3.
75. Holderness BM, Malhotra S, Levy NB, Danilov AV. Brentuximab vedotin demonstrates activity in a patient with plasmablastic lymphoma arising from a background of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):e197–e199. doi: 10.1200/JCO.2012.46.9593.
76. Pretscher D, Kalisch A, Wilhelm M, et al. Refractory plasmablastic lymphoma—a review of treatment options beyond standard therapy. *Ann Hematol*. 2017;96(6):967–70. doi: 10.1007/s00277-016-2904-7.
77. Laurent C, Fabiani B, Do C, et al. Immune-checkpoint expression in Epstein-Barr virus positive and negative plasmablastic lymphoma: a clinical and pathological study in 82 patients. *Haematologica*. 2016;101(8):976–84. doi: 10.3324/haematol.2016.141978.
78. Damlaj M, Alzayed M, Alahmari B, et al. Therapeutic Potential of Checkpoint Inhibitors in Refractory Plasmablastic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(10):e559–e563. doi: 10.1016/j.clml.2019.06.008.
79. Popova M, Rogacheva Y, Tsygankov I, et al. Immunotherapy in patients with relapsed/refractory HIV-related lymphomas. *Annals Oncol*. 2019;30(11):X122. doi: 10.1093/annonc/mdz449.015.
80. Lepik KV, Mikhailova NB, Kondakova EV, et al. A Study of Safety and Efficacy of Nivolumab and Bendamustine (NB) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma After Nivolumab Monotherapy Failure. *Hemasphere*. 2020;4(3):e401. doi: 10.1097/HS9.0000000000000401.
81. 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):3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
82. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
[Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu. (The state of cancer care in Russia in 2019). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITs radiologii” Publ.; 2020. (In Russ)]
83. Информационные бюллетени Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом: Бюллетень № 40 (электронный документ). Доступно по: http://www.hivru.ru/files/bul_40.pdf. Ссылка активна на 20.07.2021.
- [Information Bulletins of Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS: Bulletin No. 40 (Internet). Available from: http://www.hivru.ru/files/bul_40.pdf. (accessed 20.07.2021) (In Russ)]