

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
неходжкинских лимфом у ВИЧ-инфицированных больных**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко, профессора И.В.Поддубной

Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонов Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молостцова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier B. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

Рекомендации обсуждены на совещании ведущих экспертов (2012г, 2013), заседании Профильной комиссии по гематологии (2013г).

Рекомендации утверждены на II Конгрессе гематологов России (апрель 2014г).

Рекомендации утверждены и рекомендованы для внедрения в клиническую практику ведущими учреждениями и организациями России:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г.Москва

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г.Томск

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», г.Новосибирск

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.

Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.

Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа, д.м.н., проф. Дворниченко В.В.

Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.

Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.

Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капланов К.Д.

Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.

Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.

Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.

Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН, проф. Мационис А.Э.

Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный врач России, д.м.н., проф. Пospelова Т.И.

Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.

Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.

Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.

Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.

Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.

Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

Оглавление

1. Методология	5
2. Эпидемиология	7
3. Диагностика	8
3.1. Критерии установления диагноза, стадирование	8
3.2. Обследование	8
4. Лечение	10
5. Литература	11

Методология написания рекомендаций

В России рекомендации по лечению онкогематологических заболеваний до недавнего времени не были разработаны, хотя быстрое развитие современной онкогематологии требует от специалистов знания актуального алгоритма диагностики и лечения, постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов в практику. В этой связи необходимы клинические рекомендации, которые должны быть динамическим документом, совершенствующимся, развивающимся и обновляющимся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных.

В 2012 году в книге «Программное лечение заболеваний крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г. были опубликованы практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови и выбору оптимальных терапевтических подходов с детализацией сложных клинических ситуаций, критических состояний и возникающих осложнений. В том же году Российское профессиональное общество онкогематологов (под руководством член-корреспондента РАН Поддубной И.В.) и Национальное гематологическое общество (под руководством академика РАН Савченко В.Г.) начали работу по подготовке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены российскими и зарубежными экспертами, одобрены экспертами NCCN, в 2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология» и выложены на сайтах обоих обществ

Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе. Участниками рабочей группы будут как эксперты из ведущих научных центров России, так и специалисты из крупнейших клиник страны.

Уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Степень	Градация
А	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
В	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
С	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
Д	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Неходжкинские лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных

Эпидемиология

На долю лимфом у больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний (СПИД) приходится 6-18%. СПИД-лимфомы в основном встречаются у молодых пациентов, чаще у мужчин. В большинстве случаев диагностируются агрессивные В-клеточные лимфомы без лейкоемизации – диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта и плазмобластная лимфома полости рта. Т-клеточные лимфомы встречаются редко. Хронические лимфопролиферативные заболевания диагностируются значительно реже, в основном у пожилых мужчин и включают В-ХЛЛ, фолликулярные лимфомы, изредка ангиофолликулярную лимфому Кастанана. Миелоидные опухоли (острые миелобластные лейкозы и миелопролиферативные заболевания) у ВИЧ-инфицированных больных почти не встречаются.

В 70-90% случаев выявляют системное поражение, в 10-30% – первичную лимфому ЦНС. Наиболее частая локализация лимфом – желудочно-кишечный тракт с преимущественным поражением желудка, однако могут поражаться все отделы пищеварительной трубки, включая лимфому полости рта, а также лимфому прямой кишки (у 75% больных отмечается коинфекция ВИЧ с гепатитами В и С). К нередким первичным

локализациям относятся медиастинальная лимфома, лимфома яичка, лимфомы гениталий у женщин. Лимфомы желудка, яичников и матки метастазируют в кости черепа, что ведёт к ошибочному предварительному диагнозу первичной лимфомы костей или другой опухоли (например, менингеомы).

Диагностика

1. Критерии установления диагноза, стадирование,

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

2. Обследование

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

1. При сборе анамнеза необходимо узнать, как долго пациент пребывал в группе риска (беспорядочные частые незащищенные половые контакты, групповое употребление внутривенных наркотиков). Уточняется дата первого положительного анализа на анти-ВИЧ антитела с подтверждением в иммуно-блоте, содержание CD4 и вирусной нагрузки в ПЦР, динамика этих показателей по годам, начало ВААРТ, препараты, эффективность терапии, дата последнего анализа на CD4 и вирусная нагрузка.

2. Оценка степени расстройств в когнитивно-мнестической (речь, память, гнозис, праксис, внимание) и психической сферах.
3. Осмотр всех кожных покровов и слизистых, включая подошвы ног, с целью выявления элементов саркомы Капоши, признаков имеющегося или перенесенного герпеса, гнойно-воспалительных поражений кожи и мягких тканей в местах инъекции наркотических препаратов, включая локтевые сгибы, кисти рук, паховые области, шею, ягодицы и бёдра. Осмотр полости рта позволяет выявить кандидоз, элементы саркомы Капоши, сифилитический шанкр, волосатую лейкоплакию, признаки лимфомы полости рта и пазух носа. Осматривают слизистые оболочки гениталий и ануса, перианальную область с целью выявления остроконечных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека, первичных проявлений сифилиса. Осматривают и пальпируют яички. Глазное дно осматривают с целью исключения цитомегаловирусного ретинита. Иктеричность склер свидетельствует о текущем гепатите, циррозе печени.
4. Определение количества CD4 и CD8 в крови методом проточной цитометрии. Определение вирусной нагрузки методом ПЦР: РНК ВИЧ в сыворотке крови, ДНК ВИЧ в мононуклеарах крови; ДНК гепатита С с определением генотипа, ДНК гепатита В, ДНК парвовируса В19, ЦМВ, Эпштейн-Барр и HHV8 при саркоме Капоши.
5. Определение α -фетопротеина(АФП) и β -хорионического гормона человека (β -ХГЧ) для исключения внегонадных герминогенных опухолей средостения и головного мозга.
6. Консультация гинеколога всем пациенткам; консультация уролога и проктолога по показаниям
7. Консультация офтальмолога
8. Проведение люмбальной пункции в случаях лимфомы ЦНС

В ведении больного должен участвовать врач-инфекционист, который целиком отвечает за диагноз и стадию ВИЧ-инфекции, назначение ВААРТ, которую больной принимает непрерывно или между курсами ПХТ.

При количестве CD4 менее 350 в 1 мл необходимо назначение ВААРТ вне зависимости от другого заболевания.

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

Лечение

Выбор ПХТ зависит от иммуногистохимического варианта лимфомы и состояния больного. В большинстве случаев предпочтительные режимы лечения ВИЧ-инфицированных больных как в первой линии, так и при рецидивах не отличаются от стандартных режимов, рекомендуемых для данного варианта лимфомы. При агрессивных лимфомах у соматически сохраненных больных отдается предпочтение более агрессивным вариантам лечения (R-СНОЕР для ДВККЛ, блоковое лечение для лимфомы Беркитта и плазмобластной лимфомы). При большом объеме опухоли проводится предфаза: дексаметазон 20 мг/м², циклофосфан 200 мг/м² внутривенно капельно с 1 по 5 день в сочетании с гидратацией и аллопуринолом, гепарином под контролем коагулограммы, деконтаминация кишечника.

Применение ритуксимаба у ВИЧ-инфицированных больных не сопровождается увеличением риска развития нежелательных явлений. Однако наличие маркеров гепатита В (антитела и ПЦР), является противопоказанием для назначения ритуксимаба.

При локализации лимфомы выше диафрагмы, особенно с массивным поражением лимфоузлов шеи, кольца Пирогова-Вальдейера, при вовлечении костного мозга, яичек, необходима профилактика нейтролейкемии стандартным введением трёх препаратов (цитарабин 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг) эндолюмбально раз в курс, включая предфазу. Проводится не менее 5 введений. Диагностика и лечение первичных лимфом ЦНС осуществляется по общим принципам, изложенным отдельно.

При сочетании туберкулёза, лимфомы и ВИЧ-инфекции назначение ВААРТ до начала лечения туберкулеза может привести к усилению симптомов туберкулеза в связи с воспалительным синдромом восстановления иммунитета. В таких случаях сначала проводится лечение лимфомы и туберкулёза, а при достижении положительного результата к терапии присоединяется ВААРТ.

Важнейшая роль в лечении ВИЧ-инфицированных больных отводится сопроводительной терапии. По показаниям проводятся гидратации с контролем водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния и своевременной их коррекцией, назначение аллопуринола, гепарина для

профилактики синдрома массивного лизиса опухоли, свежемороженой плазмы для коррекции гемостаза.

Развитие агранулоцитоза при агрессивных режимах лечения требует введения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. Агранулоцитоз в сочетании с CD4-клеточным иммунодефицитом является показанием для профилактического назначения антибиотиков широкого спектра действия, противовирусных, противогрибковых препаратов. Снижение уровня гемоглобина менее 80 мг/мл требует повторных трансфузий эритроцитарной массы. При глубокой тромбоцитопении показано введение тромбоконцентрата.

Во время проведения курсов ПХТ рекомендуется регулярное выполнение обзорной рентгенографии грудной клетки для исключения возможного туберкулёза.

Литература

1. Фролова О.П., Кравченко А.В., Юрин О.Г. Определение стадии ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом. *Инфекционные болезни*. 2009;7(4):70-74
2. Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика, лечение. М., Гэотар-Мед; 2003
3. Пивник А. В. и соавт. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий при ВИЧ/СПИД. *Терапевтический архив*. 2006;4:28-32
4. Пивник А. В. и соавт. Соматические проблемы ВИЧ- Медицины: онкогематология - СПИД. *Лимфомы-СПИД. Онкогематология* 2007;3:27-37
5. Пивник А. В., Н. В. Серегин, Ю. Г. Пархоменко, и соавт. Герминогенные опухоли у больных СПИД. *Современная онкология* 2008;2:59-66
6. Пивник А.В., Серегин Н.В., Туманова М.В., и соавт. Агрессивные лимфомы полости рта и придаточных пазух носа у больных СПИДом. Описание 9 случаев. *Клиническая онкогематология*. 2009;2(4):349-358
7. Барях Е. А., Кравченко С. К., Кременецкая А. М. Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии, терапевтическая тактика. *Онкогематология*. 2010;2(2):138-143
8. Deeks SG, Barré-Sinoussi F. Public health: Towards a cure for HIV. *Nature*. 2012;487:293-294
9. AIDS-Related cancers and their treatment. Edited by Feigal EG, Levine AM, Biggar RJ. Marcel Dekker. NY, Basel. 2000.
10. Lanoy E, Rosenberg P, Fily F, et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy *Blood*. 2011;118(1):44-49
11. Yang J, Yuan G. Primary intracranial malignant lymphoma: report of 40 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1996;34:102-103

12. Cordoliani YS, Derosier C, Pharaboz C. Primary cerebral lymphoma in patients with AIDS: MR findings in 17 cases. *Am J Roentgenol.* 1992;159:841-847
13. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet.* 1998;351:1833-1839