

Для цитирования: Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Имянитов Е.Н. Лечение солидных опухолей ингибиторами контрольных точек на фоне сопутствующей ВИЧ-инфекции: стоит ли рисковать? Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 141–150. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-141-150

For citation: Degtiareva E.A., Protsenko S.A., Imyanitov E.N. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of solid tumors in HIV-infected patients: is it worth the risk? Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 141–150. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-141-150

ЛЕЧЕНИЕ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: СТОИТ ЛИ РИСКОВАТЬ?

Е.А. Дегтярёва, С.А. Проценко, Е.Н. Имянитов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru.

Аннотация

Цель исследования – представить имеющиеся данные о переносимости ингибиторов контрольных точек (ИКТ) у онкологических пациентов,отягощенных ВИЧ-инфекцией. **Материал и методы.** Проведен поиск литературных источников, опубликованных в базах данных PubMed, Cochrane Library и UpToDate по февраль 2022 г. **Результаты.** В статье изложены предпосылки и опыт применения ИКТ для лечения злокачественных опухолей у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. **Заключение.** До недавнего времени наличие вирусных заболеваний, в т.ч. ВИЧ-инфекции, являлось одним из ключевых противопоказаний для назначения иммунотерапии. Однако последние научные публикации демонстрируют эффективность и хорошую переносимость ИКТ у онкологических пациентов, отягощенных ВИЧ-инфекцией. Дальнейшие проспективные исследования позволят определить потенциал иммунотерапии в клинической практике у данной категории больных.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, ВИЧ, Т-клеточное истощение, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, иммуноопосредованные нежелательные явления.

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF SOLID TUMORS IN HIV-INFECTED PATIENTS: IS IT WORTH THE RISK?

E.A. Degtiareva, S.A. Protsenko, E.N. Imyanitov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia,
St. Petersburg, Pesochny, Russia
68, Leningradskaya St., 197758, St. Petersburg, Pesochny, Russia. E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru.

Abstract

Objective. To present the available data regarding the tolerance of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients with concurrent HIV. **Material and Methods.** A literature search was conducted in the electronic databases PubMed, Cochrane Library and UpToDate up to February 2022. **Results.** The article outlines the background and experience of using ICIs for the treatment of malignant tumors in patients with concomitant HIV infection. **Conclusions.** Until recently, the presence of chronic infections, including HIV infection, was one of the key contraindications for prescribing immunotherapy. However, the recent scientific publications demonstrate the efficacy and good tolerability of ICIs in cancer patients with concurrent HIV. Future prospective clinical trials will help to predetermine the potential of immunotherapy in clinical practice in this patients.

Key words: cancer, HIV, T-cell exhaustion, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events.

Введение

Лечение злокачественных опухолей у пациентов, инфицированных ВИЧ, представляет особо сложную проблему с учетом низкой эффективности стандартных режимов терапии на фоне прогрессирующей ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии, потенциального взаимодействия между противоопухолевыми и противовирусными препаратами. Кроме того, наличие активного вирусного процесса в целом может являться препятствием для инициации противоопухолевого лечения. Проблема усугубляется и сравнительно небольшой долей таких больных, что не позволяет проводить крупномасштабные проспективные клинические исследования и определить оптимальный алгоритм лечения.

ВИЧ-позитивный статус больного до последнего момента являлся ограничением и для применения революционной иммунотерапии из-за опасений развития более тяжелых нежелательных явлений и возможной реактивации ВИЧ-инфекции или любого другого инфекционного процесса. Тем не менее появляются новые данные, свидетельствующие в пользу ИКТ как эффективного и безопасного метода противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов со стойким выраженным нарушением иммунной системы. Более того, блокирование иммунных контрольных точек позволяет влиять на персистенцию ВИЧ путем воздействия на латентные резервуары вируса и ВИЧ-специфический иммунитет, и поэтому в настоящее время рассматривается в контексте стратегии лечения ВИЧ-инфекции.

ВИЧ и Т-клеточный иммунитет

Инфекция ВИЧ вызывается РНК-содержащими ретровирусами (ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2). Последний вариант встречается значительно реже и считается менее вирулентным. Уникальное взаимодействие ВИЧ с иммунной системой приводит к стойкому, прогрессирующему иммунодефициту и, как следствие, развитию вторичных инфекционных и некоторых онкологических заболеваний [1].

Повреждение иммунной системы при ВИЧ-инфекции является системным, но главным образом затрагивает Т-клеточное звено иммунитета [1]. Как известно, своеобразными «воротами» для ВИЧ являются рецепторы CD4, которые экспрессируются в первую очередь на поверхности Т-хелперов, а также моноцитов, макрофагов, клеток Лангерганса, микроглии, тимоцитов и ряда других клеток [2]. После проникновения вируса внутрь клетки-мишени происходит реверсия вирусной РНК в провирусную ДНК, которая затем встраивается в хромосомную ДНК клетки-хозяина, формируя латентные резервуары ВИЧ и тем самым обеспечивая пожизненное носительство инфекции. Дальнейший сценарий патогенеза ВИЧ-инфекции зависит от типа инфицированной клетки, степени ее активности и

состояния иммунной системы. В CD4+ Т-клетках ВИЧ долгое время может находиться в латентном состоянии. В таком виде вирус не распознается иммунной системой, не обнаруживается стандартными иммунологическими методами исследования и не чувствителен к действию антиретровирусной терапии (АРВТ). При активации Т-лимфоцитов, например при воздействии другого патогена, происходит репликация вируса с образованием множества вирионов, при этом сама клетка подвергается апоптозу. В макрофагах и моноцитах репликация вируса происходит постоянно, но достаточно медленно. Такие клетки в отличие от Т-хелперов не гибнут, однако обеспечивают гиперсекрецию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), активирующих зараженные клетки. Хроническая персистенция ВИЧ при отсутствии АРВТ приводит к массовому функциональному истощению зараженных и незараженных Т-лимфоцитов, апоптозу здоровой популяции CD4+ Т-клеток и, как результат, снижению иммунорегуляторного индекса (ИРИ) CD4/CD8, что ведет к дальнейшей иммунной дисфункции и дисрегуляции и невозможности полной элиминации вируса [1, 3].

Феномен Т-клеточного истощения подразумевает изменения как Т-хелперов, так и Т-киллеров, которые заключаются в угнетении продукции цитокинов, снижении пролиферативной активности, потере функционального потенциала и повышении восприимчивости к апоптозу. Характерной особенностью истощенных Т-клеток является повышенная экспрессия на их мембране коингибирующих иммунных контрольных точек. Белок PD-1 является основным маркером истощения, коррелирующим с повышенной вирусной нагрузкой и пониженным пулом CD4+ Т-лимфоцитов [4, 5]. По мере увеличения степени Т-клеточного истощения повышается уровень других коингибирующих молекул, включая CTLA-4, TIM3, LAG3, Т-клеточный иммунорецептор с Ig и ITIM доменами (TIGIT), В- и Т-лимфоцитарный аттенуатор (BTLA), 2B4 (CD244) и CD160 [6, 7]. Причем высокая экспрессия этих белков, как и в случае с PD-1, также положительно коррелирует с прогрессированием заболевания и отрицательно – с уровнем CD4+ Т-клеток [8]. Считается, что после начала АРВТ и не определяемой на этом фоне вирусной нагрузки уровень экспрессии иммунных контрольных точек на Т-клетках постепенно снижается, хотя остается повышенным по сравнению с не инфицированными ВИЧ лицами [3].

Блокада иммунных контрольных точек как метод терапии ВИЧ-инфекции

Недавние исследования показали, что различные коингибирующие белки-рецепторы преимущественно экспрессируются на латентно инфицированных клетках [8]. Таким образом, можно предположить, что блокада этих рецепторов

либо их лигандов позволит: 1) реверсировать латентное состояние ВИЧ в CD4+ Т-клетках и затем реактивировать репликацию ВИЧ и 2) подавить признаки Т-клеточного истощения и тем самым перезапустить противовирусный иммунитет с целью элиминации реактивированных клеток с ВИЧ-резервуарами.

Действительно, ряд исследований, проведенных *in vitro* на зараженных ВИЧ клеточных культурах, подтвердил, что блокирование PD-1/PD-L1 сигнального пути способствует увеличению количества CD4+ Т-лимфоцитов и снижению вирусной нагрузки [4, 5]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в экспериментах *in vivo* на моделях нечеловекообразных приматов, зараженных вирусом иммунодефицита обезьян (SIV) [9]. Эффективность иммунотерапии была отмечена как на ранней (10-я нед), так и на поздней (90-я нед) стадиях хронической инфекции даже в условиях выраженной лимфопении. Усиление противовирусной функции CD8+ Т-клеток и более быстрое подавление вирусной нагрузки у SIV-инфицированных макаков наблюдались при сочетанном применении анти-PD-1 препаратов и стандартной АРВТ [10]. Более многообещающие результаты отмечены на моделях *ex vivo* при использовании одновременно всех 4 моноклональных антител к PD-1, CTLA-4, TIM-3 и TIGIT [7].

Иммунотерапия у больных солидными опухолями с ВИЧ

Обнадёживающие результаты, показывающие связь между персистенцией ВИЧ и экспрессией иммунных контрольных точек, побудили инициировать исследования *in vivo* по применению ИКТ у онкологических пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Ниже представлены некоторые из них (таблица). Результаты текущих испытаний доказывают перспективность применения ИКТ у онкологических больных с иммунодефицитом. Стоит сразу отметить, что большинство пациентов получали АРВТ до старта иммунотерапии, хотя в ряде случаев лечение проводилось на фоне глубокого иммунодефицита или неконтролируемой вирусной инфекции, но тем не менее это не ухудшило общие результаты лечения. Вместе с тем, частота и профиль нежелательных явлений существенно не отличались от общей популяции.

Например, удовлетворительная переносимость пембролизумаба при наличии сопутствующей ВИЧ-инфекции отмечена в исследовании T. Uldrick et al. [17]. Авторами зарегистрировано всего 13 случаев иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ): гипотиреоз (n=6), пневмонит (n=3), сыпь (n=2), повышение печеночных трансаминаз (n=1) и миалгия (n=1), т.е. типичных иоНЯ для данного препарата. Только у 1 (3,3 %) больного выявлена токсичность ≥ 2 -й степени (гепатит 3-й степени тяжести). Все пациенты про-

должали получать АРВТ, и ни у одного из них не было отмечено неконтролируемой ВИЧ-инфекции. Обновленные данные об эффективности лечения в этой когорте пациентов были представлены в 2022 г. [20]. Частота достижения контроля над заболеванием составила 59,4 % (полный ответ – 1, частичный ответ – 4, стабилизация заболевания – 14). Наиболее высокая активность пембролизумаба была установлена при НМРЛ, саркоме Капоши и неходжкинской лимфоме. Авторы также подтвердили реверсию латентности ВИЧ после 1 дозы пембролизумаба, поддерживая тем самым идею использовать этот препарат в сочетании с другими методами противовирусной терапии для уменьшения резервуаров ВИЧ [20].

В 2019 г. свои результаты опубликовала группа экспертов из CANCERVIN – французской междисциплинарной комиссии по борьбе с онкологическими заболеваниями у людей, живущих с ВИЧ [16]. Нежелательные явления зарегистрированы у 6/23 (26,1 %) пациентов, получивших PD-1 ингибиторы (ниволумаб либо пембролизумаб) по поводу НМРЛ, меланомы или рака головы и шеи. Тяжелые осложнения 3-й степени тяжести отмечены только у 2 больных: у одного – в виде отсроченного интерстициального заболевания легких иммуноаллергического генеза, у другого – в виде увеита, который позже был расценен как проявление нейросифилиса.

N. Shah et al. (2019) провели ретроспективное исследование с включением 50 пациентов с различными злокачественными новообразованиями и сопутствующей хронической вирусной инфекцией [21]. Среди них 16 имели ВИЧ, 29 – вирусный гепатит В (ВГВ) и/или С (ВГС), 5 – ВИЧ, ВГВ и/или ВГС. Даже при наличии нескольких коинфекций наблюдалась схожая переносимость лечения, как и у неинфицированных пациентов. Так, иоНЯ любой степени тяжести развились в 24 % случаев в когорте больных с ВИЧ (n=21) и в 44 % – в когорте больных с ВГВ/ВГС (n=34); а иоНЯ ≥ 3 -й степени тяжести – у 14 и 29 % больных соответственно. Иммунотерапия не привела к значимым изменениям в вирусной нагрузке и уровне CD4, так же как и к реактивации ВГВ/ВГС. Вместе с тем, частота объективного ответа составила 28 % в 1-й когорте пациентов и 21 % – во 2-й, ответ наблюдался даже при выраженном иммунодефиците (при уровне CD4 40 клеток/мкл).

Продолжаются клинические исследования I/II фаз (NCT02408861, NCT04514484, NCT02595866, NCT03094286, NCT03354936, NCT04499053) по оценке эффективности и безопасности применения ИКТ отдельно или в сочетании с другими препаратами для лечения злокачественных опухолей у ВИЧ-позитивных больных. Их результаты позволят определить потенциал иммунотерапии в рутинной клинической практике.

Избранные клинические исследования по применению ИКТ для лечения злокачественных опухолей у ВИЧ-позитивных пациентов

Selected clinical trials on the use of ICI for the treatment of malignant tumors in HIV-positive patients

Исследование/ Clinical trial	Гистотип опухоли/ Cancer histotype	Класс ИКТ/ Class of ICI	№ больных/ № of patients	ВИЧ-статус до иммунотерапии/ HIV status before immunotherapy			иоНЯ >2 ст./ irAEs >2 grade
				CD4, клет-ток/мкл/ CD4, cells/ mcL	Вирусная нагрузка, копий/мл/ Viral load, copies/ml	APBT/ ARVT	
Herpt M.V. et al., 2017 [11]	Меланома/Melanoma (9), Карцинома Меркеля/Merkel cell carcinoma (1)	анти-PD-1/anti-PD-1 (4), анти-CTLA-4/anti-CTLA-4 (3), анти-PD-1 + анти-CTLA-4/anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (3)	10	76–870	6/8 – HO/UD	9/10	2/10: колит и миозит/colitis and myositis
Chang E. et al., 2018 [12]	Несколько гистотипов/ Multiple histotypes	анти-PD-1/anti-PD-1	16	63–915	10/16 – HO/UD; 6/16 – 10-100	15/16	4/15: пневмонит/pneumonitis
Galanina N. et al., 2018 [13]	Саркома Капоши/ Kaposi sarcoma	анти-PD-1/anti-PD-1	9	4/9 – <200	5/9 – HO/UD; 4/9 – 22-549704	9/9	0/15
Ostios-Garcia L. et al., 2018 [14]	НМРЛ/ NSCLC	анти-PD-1/anti-PD-1	7	57–1147	6/7 – HO/UD; 1/7 – 12589	6/7	0/7
Cook M.R. et al., 2019 [15]	Несколько гистотипов/ Multiple histotypes	анти-PD-1/anti-PD-1 (62), анти-CTLA-4/anti-CTLA-4 (6), анти-PD-1 + анти-CTLA-4/anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (4), анти-CTLA-4, затем анти-PD-1/anti-CTLA-4, then anti-PD-1 (1)	73	57–1147	31/37 – HO/UD	69/73	6/70: СД, колит, миозит и гепатит/DM, colitis, myositis and hepatitis
Spano J.P. et al., 2019 [16]	НМРЛ/NSCLC (21), Меланома/Melanoma (1), ОГШ/HNC (1)	анти-PD-1/anti-PD-1	23	125–1485	21/23 – HO/UD	23/23	0/23
Uldrick T.S. et al., 2019 [17]	Саркома Капоши/ Kaposi sarcoma (6), НХЛ/NHL (5), Опухоли, не ассоциированные с ВИЧ/Non-AIDS-related cancers (19)	анти-PD-1/anti-PD-1	30	132–966	26/30 – HO/UD; 4/30 – <200	30/30	1/30: гепатит/hepatitis
Gonzalez-Cao M. et al., 2020 [18]	Несколько гистотипов/ Multiple histotypes	анти-PD-L1/anti-PD-L1	20	20/20 – >100	20/20 – HO/UD	20/20	0/20
Lavole A. et al., 2021 [19]	НМРЛ/ NSCLC	анти-PD-1/anti-PD-1	16	187–778	16/16 – <200	16/16	1/16: зуд, онихолизис и пемфигоид/pruritus, onycholysis and pemphigoid

Примечание: иоНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; HO – не определяется; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; СД – сахарный диабет; ОГШ – опухоли головы и шеи; НХЛ – неходжкинская лимфома.

Note: irAEs – immune-related adverse events; UD – undetectable; NSCLC – non-small cell lung cancer; DM – diabetes mellitus; HNC – head and neck cancer; NHL – non-Hodgkin lymphoma.

Иммунотерапия и реактивация ВИЧ

Данные о возможности реактивации ВИЧ на фоне иммунотерапии пока противоречивы. Например, A. Guihot et al. представили клинический случай временного повышения вирусной нагрузки с последующим ее снижением у больного метастатическим НМРЛ и сопутствующей ВИЧ-инфекцией, получающего терапию ниволумабом [22]. Причем пик виремии пришелся на 45-й день противоопухолевого лечения, а возврат к почти исходным показателям – к 120-му дню. Вместе с этим, к 30-му дню снизилось количество PD-1 позитивных Т-лимфоцитов, а к 120-му дню – уровень ДНК ВИЧ в мононуклеарных клетках периферической крови. Авторы предполагают, что ниволумаб в данном случае сработал по принципу «shock-and-kill», подразумевающему преходящую реактивацию репликации вируса и последующее его уничтожение.

Транзиторный всплеск виремии отмечен в другой серии клинических случаев, однако лишь у 1 из 7 больных с той же нозологией и после 1 введения пембролизумаба [14]. Одновременно с этим в ряде других небольших исследований с использованием пембролизумаба было показано, что уровень РНК ВИЧ и CD4+ Т-лимфоцитов в крови оставался стабильным как до лечения, так и после [14, 17, 23].

Недавно опубликованы обнадеживающие результаты системного обзора [15]. Только у 2 (7,1 %) из 28 онкологических пациентов с ранее неопределяемой сывороточной РНК ВИЧ после начала иммунотерапии выявлена реактивация ВИЧ-инфекции; в то же время у 5 (83,3 %) из 6 больных с изначально определяемым уровнем виремии отмечено снижение вирусной нагрузки, причем у 4 (80,0 %) из них вирус не определялся даже после завершения противоопухолевого лечения. Кстати, частота иоНЯ ≥ 3 -й степени тяжести была сопоставима с обычной группой пациентов и составила 8,6 %. Не менее важно, что ни в одном из анализируемых исследований не было отмечено развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС) во время иммунотерапии. Исходя из этих данных, реактивация ВИЧ-инфекции на фоне терапии ИКТ встречается редко и обычно носит временный характер и поэтому не должна быть причиной для прерывания или полной отмены иммунотерапии [15, 24].

Иммунотерапия и оппортунистические инфекции

Немаловажная проблема при проведении терапии ИКТ – активация хронических или развитие *de novo* оппортунистических инфекций. В первую очередь в группу риска входят пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию по поводу развившихся иоНЯ [25]. Установлено, что данные инфекционные осложнения возникают в 7–20 % случаев на фоне длительной терапии ГКС

и/или ингибиторами ФНО- α (инфликсимабом), преимущественно после комбинированной иммунотерапии [26, 27]. Поэтому с целью снижения риска подобных осложнений больным, длительно (>3 –4 нед) получающим преднизолон в дозе ≥ 20 –30 мг/сут либо другие иммуносупрессоры, необходимо дополнительно назначать антибиотики широкого спектра действия и антимикотики (например, флуконазол) [28–30].

Случаи развития оппортунистических инфекций встречаются и у больных без иоНЯ, т.е. у пациентов, не получающих иммуносупрессивные препараты [31–33]. В основном сообщается о реактивации туберкулеза на фоне терапии анти-PD-1 моноклональными антителами, но только в эндемичных регионах [34, 35]. Например, частота выявления туберкулеза в Южной Корее составляет 0,3 % среди всех онкологических пациентов, которым проводится терапия ИКТ, в Японии – 1,7 %, а в таких неэндемичных странах, как США и Германия, – 0 % [36]. Некоторые авторы предполагают, что пусковым механизмом оппортунистической инфекции является парадоксальное воздействие ИКТ не только на опухолевую ткань, но и на микроорганизмы, что сходно с ВСВИС, присущим для АРВТ. В пользу этой теории говорит тот факт, что во всех опубликованных клинических случаях наблюдался выраженный регресс опухоли, пациенты не находились в состоянии явной иммуносупрессии, и, наконец, реактивация инфекции не была отмечена на фоне предыдущих линий терапии цитостатиками, для которой свойственно подавление иммунитета [31–33].

Риск развития оппортунистических инфекций у лиц, живущих с ВИЧ, зависит от их вирусно-иммунологического статуса: вероятность ниже при подавленной вирусной нагрузке и уровне CD4 >200 клеток/мкл на фоне приема АРВТ. Однако следует учитывать, что у 40 % ВИЧ-позитивных пациентов в течение первых 3 мес АРВТ может возникнуть временное клиническое ухудшение или появление новых вторичных заболеваний (например, туберкулеза, криптококкоза, саркоидоза, саркомы Капоши), несмотря на увеличение количества CD4+ Т-лимфоцитов и снижение виремии в плазме крови [37]. Данное состояние расценивается как ВСВИС и не является основанием для отмены/прерывания АРВТ или смены линии лечения [37, 38]. К такому парадоксальному синдрому чаще привержены пациенты с тяжелым иммунодефицитом, сопутствующими инфекциями или злокачественными новообразованиями с выраженным воспалительным компонентом, а также больные с коротким интервалом времени между лечением оппортунистического заболевания и началом АРВТ [39, 40]. Интересно, что ВСВИС чаще наблюдается при неходжкинских лимфомах и саркоме Капоши и реже – при других солидных опухолях [39].

Понимание исходно высокого риска развития различных оппортунистических заболеваний у онкологических пациентов с ВИЧ-инфекцией может стать препятствием для проведения иммунотерапии, однако подобных случаев в литературе еще не описано. Возможно, это связано с тем, что терапия ИКТ пока не применяется широко у этой иммуноскомпрометированной популяции пациентов.

Межлекарственное взаимодействие

У онкологических больных сопутствующий прием препаратов как в рамках сопроводительной терапии, так и по поводу коморбидных заболеваний является обычным явлением, что сопряжено с высоким риском нежелательного межлекарственного взаимодействия, последствиями которого могут стать недостаточная реализация эффекта или развитие тяжелых токсических реакций [41–43]. И хотя в большинстве стран онкологи, к сожалению, не проводят рутинную проверку на совместимость лекарственных средств, мировая статистика показывает, что у 27–58 % онкологических пациентов возникают межлекарственные взаимодействия, причем в 20 % случаев требуется активное медицинское вмешательство [44].

Системная противоопухолевая терапия у пациентов, инфицированных ВИЧ, представляет особые трудности [45–48]. В целом, рекомендуется избегать совместного назначения стандартных противоопухолевых и антиретровирусных препаратов ввиду того, что большинство из них являются конкурентными ингибиторами или индукторами цитохрома P450 либо других ферментов, участвующих в биотрансформации лекарственных средств, что, в свою очередь, может привести к изменениям экспозиции и активности соответствующих терапевтических агентов [45, 49].

Официальных исследований лекарственного взаимодействия ИКТ с препаратами, направленными на лечение ВИЧ-инфекции, не проводилось, однако предполагается, что данный класс лекарственных средств имеет низкий потенциал влияния на фармакокинетику и фармакодинамику других препаратов, поскольку его метаболизм задействует неспецифические катаболические пути и не затрагивает систему CYP450 [45, 47, 48, 50, 51].

Стоит отдельно подчеркнуть, что существует целый ряд сопутствующих лекарственных веществ, которые могут изменять иммунный баланс еще до начала иммунотерапии, например, за счет нарушения гомеостатического баланса в микробиоме кишечника или лекарственно-индуцированной иммуносупрессии. К таким препаратам, согласно исследованию A. Cortellini et al., относятся глюкокортикостероиды, антибиотики, ингибиторы протонной помпы, антикоагулянты и опиоидные анальгетики [43]. Сочетанное применение подобных препаратов с ИКТ ухудшает клинический эффект последних и снижает пока-

затели выживаемости. При совместном назначении иммунотерапии и АРВТ такого негативного иммуномодулирующего воздействия не отмечено, что также оправдывает применение ИКТ у людей, живущих с ВИЧ [52].

Рекомендации по проведению терапии ИКТ у онкологических пациентов с ВИЧ-инфекцией

Согласно современным рекомендациям по лечению ВИЧ-инфицированных пациентов с наличием злокачественных опухолей, АРВТ рекомендовано начинать как можно раньше, не откладывая при этом противоопухолевую терапию [53, 54]. Если пациент уже получает АРВТ, ее следует продолжить во время лечения онкологического заболевания, при этом может потребоваться модификация схем и доз антиретровирусных препаратов ввиду возможного межлекарственного взаимодействия или совпадающих нежелательных явлений, но только если назначена химиоиммунотерапия или комбинация ИКТ и таргетных препаратов. Прерывать АРВТ не рекомендуется во избежание иммуносупрессии, развития оппортунистических инфекций и лекарственной резистентности [54, 55].

Первочередность мероприятий для пациентов, которым еще не назначено специализированное лечение, не определена. В этой ситуации, согласно рекомендациям NCCN, АРВТ можно начать либо как минимум за 7 дней до старта противоопухолевой лекарственной терапии, либо через достаточный промежуток времени после ее начала, чтобы в случае возникновения побочного эффекта можно было определить, какой препарат его вызвал [54].

Согласно рекомендациям по иммунотерапии у пациентов с хроническими инфекциями и иммуносупрессией, разработанным испанской группой по меланоме (GEM) совместно с вирусологами и иммунологами, терапию ИКТ желательнее начинать при неопределяемой вирусной нагрузке (либо при вирусемии <50 копий/мл, что обычно достигается спустя 4 нед после начала АРВТ) и уровне CD4 >200 клеток/мкл; при иных показателях ВИЧ-статуса необходим индивидуальный подход [55]. Авторы рекомендуют использовать монотерапию анти-PD-1/PD-L1 моноклональными антителами, учитывая данные системных обзоров и нерандомизированных клинических исследований [55].

До начала и во время лечения обязательно должен проводиться мониторинг вирусной нагрузки, количества CD4+ Т-лимфоцитов, ИРИ по соотношению CD4/CD8 в соответствии с обычным графиком, предусмотренным в клинических рекомендациях по лечению ВИЧ-инфекции [38, 54, 55]. Преходящие всплески вирусемии до 400 копий/мл не являются клинически значимыми и не требуют коррекции режимов терапии [55]. Однако если в процессе лечения вирусная нагрузка становится

определяемой в нескольких последовательных анализах, рекомендуется провести терапевтический лекарственный мониторинг с определением концентрации препаратов и/или генетическое тестирование на лекарственную устойчивость [55].

С целью снижения риска нежелательных явлений или неконтролируемой вирусной инфекции перед началом курса иммунотерапии дополнительно рекомендуется провести скрининг на вирусные гепатиты и при необходимости назначить противовирусную терапию [29, 54]. Кроме того, у лиц повышенного риска до начала иммунотерапии и перед назначением препаратов с иммуносупрессивным действием (преимущественно инфликсимаба) необходимо выполнить скрининг на туберкулез и другие оппортунистические инфекции, особенно если пациент ранее их перенес, и при необходимости рассмотреть вопрос о профилактической терапии латентно существующих инфекций [56].

Точный алгоритм ведения данной когорты больных при возникновении нежелательных явлений пока не разработан. Рекомендуется в качестве дифференциальной диагностики приостановить иммунотерапию, провести стандартный объем обследований при подозрении на наличие иоНЯ, выполнить серологические исследования на предмет выявления вирусных заболеваний, а также исключить связь развития токсичности с приемом антиретровирусных препаратов, особенно если у пациента появились такие осложнения, как сыпь, тошнота/рвота, диарея, повышение уровня трансаминаз, миалгия, артралгия или лихорадка, что входит в перечень самых частых перекрестных побочных эффектов АРВТ [28, 30, 46, 57].

Решение о возобновлении иммунотерапии должно приниматься коллегиально с привлечением инфекционистов. Уже имеющийся опыт свидетельствует в пользу того, что после реактивации вирусного заболевания и назначения соответствующей этиотропной терапии можно продолжить иммунотерапию без особого риска, однако для подтверждения данной гипотезы требуется проведение проспективных исследований на больших выборках пациентов.

Заключение

На основании представленных данных можно сделать вывод о том, что лечение злокачественных опухолей ИКТ у ВИЧ-позитивных пациентов яв-

ляется перспективным направлением. Такой подход открывает новые возможности для больных, ранее считавшихся инкурабельными. Клинические исследования показывают обнадеживающие результаты: вне зависимости от гистотипа опухоли и количества CD4 отмечается хороший объективный ответ при удовлетворительной переносимости с точки зрения приемлемых иоНЯ. Кроме того, ВИЧ-инфицированные пациенты имеют дополнительную пользу от использования ИКТ в качестве терапевтического инструмента для уничтожения вирусного резервуара, другими словами, иммунотерапия, вероятно, позволяет лечить вирусную инфекцию как таковую за счет реверсии Т-клеточного истощения.

«Подводные камни» иммунотерапии связаны с трудным дифференциально-диагностическим поиском при появлении нового симптома либо клиническом ухудшении, что не всегда является признаком иоНЯ. Такая клиническая ситуация также может быть обусловлена: побочным эффектом противовирусного препарата; восстановлением вирусной нагрузки ВИЧ; развитием ВСВИС; активацией оппортунистических заболеваний или коинфекций; возникновением так называемого синдрома диффузного инфильтративного лимфоцитоза. Последний обычно встречается при неконтролируемой или нелеченой ВИЧ-инфекции и характеризуется увеличением количества CD8⁺ Т-лимфоцитов в различных тканях и органах, имитируя ревматологические заболевания, что может приводить к диагностическим ошибкам и неправильному назначению иммуносупрессивных препаратов вместо антиретровирусных [58, 59]. Все изложенное подчеркивает необходимость постоянного тесного взаимодействия между онкологической и инфекционной службами с целью выбора наиболее оптимальной стратегии ведения таких больных.

Таким образом, несмотря на возможные сложности и риски, онкологических пациентов, инфицированных ВИЧ, можно рассматривать как кандидатов для терапии ИКТ. Более того, согласно последним рекомендациям NCCN, наличие ВИЧ-инфекции не является противопоказанием для назначения иммунотерапии [54]. Дополнительные проспективные исследования позволят получить более убедительные данные о преимуществах и недостатках применения подобного метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Puroton C.E., Ford E.S., Uldrick T.S. Immunotherapy in People With HIV and Cancer. *Front Immunol.* 2019; 10: 2060. doi: 10.3389/fimmu.2019.02060.
2. Douek D.C., Brenchley J.M., Betts M.R., Ambrozak D.R., Hill B.J., Okamoto Y., Casazza J.P., Kuruppu J., Kunstman K., Wolinsky S., Grossman Z., Dybul M., Oxenius A., Price D.A., Connors M., Koup R.A. HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells. *Nature.* 2002; 417(6884): 95–8. doi: 10.1038/417095a.
3. Fenwick C., Joo V., Jacquier P., Noto A., Banga R., Perreau M., Pantaleo G. T-cell exhaustion in HIV infection. *Immunol Rev.* 2019; 292(1): 149–63. doi: 10.1111/immr.12823.
4. Jubel J.M., Barbati Z.R., Burger C., Wirtz D.C., Schildberg F.A. The Role of PD-1 in Acute and Chronic Infection. *Front Immunol.* 2020; 11: 487. doi: 10.3389/fimmu.2020.00487.
5. Cockerham L.R., Jain V., Sinclair E., Glidden D.V., Hartogenesis W., Hatano H., Hunt P.W., Martin J.N., Pilcher C.D., Sekaly R., McCune J.M., Hecht F.M., Deeks S.G. Programmed death-1 expression on CD4⁺ and CD8⁺ T cells in treated and untreated HIV disease. *AIDS.* 2014; 28(12): 1749–58. doi: 10.1097/QAD.0000000000000314.
6. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(8): 486–99. doi: 10.1038/nri3862.

7. van der Sluis R.M., Kumar N.A., Pascoe R.D., Zerbato J.M., Evans V.A., Dantanarayana A.I., Anderson J.L., Sékaly R.P., Fromentin R., Chomont N., Cameron P.U., Lewin S.R. Combination Immune Checkpoint Blockade to Reverse HIV Latency. *J Immunol.* 2020; 204(5): 1242–54. doi: 10.4049/jimmunol.1901191.
8. Chen H., Moussa M., Catalfamo M. The Role of Immunomodulatory Receptors in the Pathogenesis of HIV Infection: A Therapeutic Opportunity for HIV Cure? *Front Immunol.* 2020; 11: 1223.
9. Velu V., Titanji K., Zhu B., Husain S., Pladevega A., Lai L., Vanderford T.H., Chennareddi L., Silvestri G., Freeman G.J., Ahmed R., Amara R.R. Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade. *Nature.* 2009; 458(7235): 206–10. doi: 10.1038/nature07662.
10. Mylvaganam G.H., Chea L.S., Sharp G.K., Hicks S., Velu V., Iyer S.S., Deleage C., Estes J.D., Bosinger S.E., Freeman G.J., Ahmed R., Amara R.R. Combination anti-PD-1 and antiretroviral therapy provides therapeutic benefit against SIV. *JCI Insight.* 2018; 3(18). doi: 10.1172/jci.insight.122940.
11. Heptt M.V., Schlaak M., Eigentler T.K., Kähler K.C., Kiecker F., Loquai C., Meier F., Tomsitz D., Brenner N., Niesert A.C., Thonke R., Hauschild A., Berkich C. Checkpoint blockade for metastatic melanoma and Merkel cell carcinoma in HIV-positive patients. *Ann Oncol.* 2017; 28(12): 3104–6. doi: 10.1093/annonc/mdx538.
12. Chang E., Sabichi A.L., Kramer J.R., Hartman C., Royse K.E., White D.L., Patel N.R., Richardson P., Yellapragada S.V., Garcia J.M., Chiao E.Y. Nivolumab Treatment for Cancers in the HIV-infected Population. *J Immunother.* 2018; 41(8): 379–83. doi: 10.1097/JCI.0000000000000240.
13. Galanina N., Goodman A.M., Cohen P.R., Frampton G.M., Kurzrock R. Successful Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma with Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol Res.* 2018; 6(10): 1129–35. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0121.
14. Ostios-Garcia L., Faig J., Leonardi G.C., Adeni A.E., Subegdjo S.J., Lydon C.A., Rangachari D., Huberman M.S., Sehgal K., Shea M., VanderLaan P.A., Cheng M.P., Marty F.M., Hammond S.P., Costa D.B., Awad M.M. Safety and Efficacy of PD-1 Inhibitors Among HIV-Positive Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(7): 1037–42. doi: 10.1016/j.jtho.2018.03.031.
15. Cook M.R., Kim C. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With HIV Infection and Advanced-Stage Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2019; 5(7): 1049–54. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6737.
16. Spano J.P., Veyri M., Gobert A., Guihot A., Perré P., Kerjouan M., Brosseau S., Cloarec N., Montaudé H., Helissey C., Flament V., Lavolé A., Poizot-Martin I., Katlama C. Immunotherapy for cancer in people living with HIV: safety with an efficacy signal from the series in real life experience. *AIDS.* 2019; 33(11): 13–9. doi: 10.1097/QAD.0000000000002298.
17. Uldrick T.S., Gonçalves P.H., Abdul-Hay M., Claeys A.J., Emu B., Ernstoff M.S., Fling S.P., Fong L., Kaiser J.C., Lacroix A.M., Lee S.Y., Lundgren L.M., Lurain K., Parsons C.H., Peeramsetti S., Ramaswami R., Sharon E., Szoln M., Wang C.J., Yarchoan R., Cheever M.A.; Cancer Immunotherapy Trials Network (CITN)-12 Study Team. Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer—A Phase 1 Study. *JAMA Oncol.* 2019; 5(9): 1332–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2244.
18. Gonzalez-Cao M., Morán T., Dalmau J., Garcia-Corbacho J., Bracht J.W.P., Bernabe R., Juan O., de Castro J., Blanco R., Drozdowski A., Argilagué J., Meyerhans A., Blanco J., Prado J.G., Carrillo J., Clotet B., Massuti B., Provencio M., Molina-Vila M.A., Mayo de Las Casa C., Garzon M., Cao P., Huang C.Y., Martinez-Picado J., Rosell R. Assessment of the Feasibility and Safety of Durvalumab for Treatment of Solid Tumors in Patients With HIV-1 Infection: The Phase 2 DURVAST Study. *JAMA Oncol.* 2020; 6(7): 1063–7. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0465.
19. Lavole A., Mazieres J., Schneider S., Brosseau S., Kiakouama L., Greillier L., Guihot A., Abbar B., Baron M., Makinson A., Langlais A., Morin F., Spano J.P., Cadranet J.; On behalf the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Assessment of nivolumab in HIV-infected patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy. The IFCT-1602 CHIVA2 phase 2 clinical trial. *Lung Cancer.* 2021; 158: 146–50. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.05.031.
20. Uldrick T.S., Adams S.V., Fromentin R., Roche M., Fling S.P., Gonçalves P.H., Lurain K., Ramaswami R., Wang C.J., Gorelick R.J., Welker J.L., O'Donoghue L., Choudhary H., Lifson J.D., Rasmussen T.A., Rhodes A., Tumpach C., Yarchoan R., Maldarelli F., Cheever M.A., Sékaly R., Chomont N., Deeks S.G., Lewin S.R. Pembrolizumab induces HIV latency reversal in people living with HIV and cancer on antiretroviral therapy. *Sci Transl Med.* 2022; 14(629). doi: 10.1126/scitranslmed.abl3836.
21. Shah N.J., Al-Shbool G., Blackburn M., Cook M., Belouali A., Liu S.V., Madhavan S., He A.R., Atkins M.B., Gibney G.T., Kim C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients with HIV, hepatitis B, or hepatitis C viral infection. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 353. doi: 10.1186/s40425-019-0771-1.
22. Guihot A., Marcelin A.G., Massiani M.A., Samri A., Soulié C., Autran B., Spano J.P. Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(2): 517–8. doi: 10.1093/annonc/mdx696.
23. Abbar B., Baron M., Katlama C., Marcelin A.G., Veyri M., Autran B., Guihot A., Spano J.P. Immune checkpoint inhibitors in people living with HIV: what about anti-HIV effects? *AIDS.* 2020; 34(2): 167–75. doi: 10.1097/QAD.0000000000002397.
24. Le Garff G., Samri A., Lambert-Niclot S., Even S., Lavolé A., Cadranet J., Spano J.P., Autran B., Marcelin A.G., Guihot A. Transient HIV-specific T cells increase and inflammation in an HIV-infected patient treated with nivolumab. *AIDS.* 2017; 31(7): 1048–51. doi: 10.1097/QAD.0000000000001429.
25. Klein N.C., Go C.H., Cunha B.A. Infections associated with steroid use. *Infect Dis Clin North Am.* 2001; 15(2): 423–32. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70154-9.
26. Del Castillo M., Romero F.A., Argüello E., Kyi C., Postow M.A., Redelman-Sidi G. The Spectrum of Serious Infections Among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(11): 1490–3. doi: 10.1093/cid/ciw539.
27. Fujita K., Kim Y.H., Kanai O., Yoshida H., Mio T., Hirai T. Emerging concerns of infectious diseases in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Respir Med.* 2019; 146: 66–70. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.021.
28. Management of Immunotherapy-Related Toxicities [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf. [cited 2022 Apr].
29. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf. [cited 2022 Apr].
30. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., Чубенко В.А., Харкевич Г.Ю., Юдин Д.И. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 10(#3s2). [Protsenko S.A., Antimonik N.Yu., Bershtein L.M., Zhukova N.V., Novik A.V., Nosov D.A., Petenko N.N., Semenova A.I., Chubenko V.A., Harkevich G.Yu., Yudin D.I. Practical Guidelines for the Management of Immune-Mediated Adverse Events. Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO. 2020; 10(#3s2). (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-50.
31. Uchida N., Fujita K., Nakatani K., Mio T. Acute progression of aspergillosis in a patient with lung cancer receiving nivolumab. *Respirol Case Rep.* 2017; 6(2). doi: 10.1002/rccr.2289.
32. Fujita K., Terashima T., Mio T. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(12): 2238–40. doi: 10.1016/j.jtho.2016.07.006.
33. Chu Y.C., Fang K.C., Chen H.C., Yeh Y.C., Tseng C.E., Chou T.Y., Lai C.L. Pericardial Tamponade Caused by a Hypersensitivity Response to Tuberculosis Reactivation after Anti-PD-1 Treatment in a Patient with Advanced Pulmonary Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2017; 12(8): 111–4. doi: 10.1016/j.jtho.2017.03.012.
34. Zaemes J., Kim C. Immune checkpoint inhibitor use and tuberculosis: a systematic review of the literature. *Eur J Cancer.* 2020; 132: 168–75. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.015.
35. Langan E.A., Graetz V., Allerheiligen J., Zillikens D., Rupp J., Terheyden P. Immune checkpoint inhibitors and tuberculosis: an old disease in a new context. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1): 55–65. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30674-6.
36. Stroh G.R., Peikert T., Escalante P. Active and latent tuberculosis infections in patients treated with immune checkpoint inhibitors in a non-endemic tuberculosis area. *Cancer Immunol Immunother.* 2021; 70(11): 3105–11. doi: 10.1007/s00262-021-02905-8.
37. Chang C.C., Sheikh V., Sereti I., French M.A. Immune reconstitution disorders in patients with HIV infection: from pathogenesis to prevention and treatment. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014; 11(3): 223–32. doi: 10.1007/s11904-014-0213-0.
38. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «ВИЧ-инфекция у взрослых» [Internet]. 2020. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “HIV infection in adults” [Internet]. 2020]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1. [cited 2022 Apr].
39. Oseso L.N., Chiao E.Y., Bender Ignacio R.A. Evaluating Antiretroviral Therapy Initiation in HIV-Associated Malignancy: Is There Enough Evidence to Inform Clinical Guidelines? *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16(8): 927–32. doi: 10.6004/jnccn.2018.7057.
40. Боева Е.В., Беляков Н.А. Синдром восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции. *Инфекция и иммунитет.* 2018; 8(2): 139–49.

- [Boeva E.V., Belyakov N.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in hiv infection. Russian Journal of Infection and Immunity. 2018; 8(2): 139–49. (in Russian)]. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-139-149.
41. Riechelmann R.P., Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol.* 2009; 20(12): 1907–12. doi: 10.1093/annonc/mdp369.
42. Gazzé G. Combination therapy for metastatic melanoma: a pharmacist's role, drug interactions & complementary alternative therapies. *Melanoma Manag.* 2018; 5(2). doi: 10.2217/mmt-2017-0026.
43. Cortellini A., Tucci M., Adamo V., Stucci L.S., Russo A., Tanda E.T., Spagnolo F., Rastelli F., Bisomi R., Santini D., Russano M., Anesi C., Giusti R., Filetti M., Marchetti P., Botticelli A., Gelibter A., Occhipinti M.A., Marconcini R., Vitale M.G., Nicolardi L., Chiari R., Bareggi C., Nigro O., Tuzi A., De Tursi M., Petragnani N., Pala L., Bracarda S., Macrini S., Inno A., Zoratto F., Veltri E., Di Cocco B., Mallardo D., Vitale M.G., Pinato D.J., Porzio G., Ficorella C., Ascierto P.A. Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(2). doi: 10.1136/jitc-2020-001361.
44. van Leeuwen R.W.F., Jansman F.G.A., van den Bemt P.M.L.A., de Man F., Piran F., Vincenten I., Jager A., Rijnveld A.W., Brugma J.D., Mathijssen R.H.J., van Gelder T. Drug-drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. *Ann Oncol.* 2015; 26(5): 992–7. doi: 10.1093/annonc/mdv029.
45. Olin J.L., Klibanov O., Chan A., Spooner L.M. Managing Pharmacotherapy in People Living With HIV and Concomitant Malignancy. *Ann Pharmacother.* 2019; 53(8): 812–32. doi: 10.1177/1060028019833038.
46. Spano J.P., Poizat-Martin I., Costagliola D., Boué F., Rosmorduc O., Lavolé A., Choquet S., Heudel P.E., Leblond V., Gabarre J., Valantin M.A., Solas C., Guihot A., Carcelain G., Autran B., Katlama C., Quéro L. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. *Ann Oncol.* 2016; 27(3): 397–408. doi: 10.1093/annonc/mdv606.
47. Drug interactions checker [Internet]. URL: https://www.drugs.com/drug_interactions.html. [cited 2022 Apr].
48. HIV drug interactions. [Internet]. URL: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>. [cited 2022 Apr].
49. Bressan S., Pierantoni A., Sharifi S., Facchini S., Quagliariello V., Berretta M., Montopoli M. Chemotherapy-Induced Hepatotoxicity in HIV Patients. *Cells.* 2021; 10(11): 2871. doi: 10.3390/cells10112871.
50. Centanni M., Moes D.J.A.R., Trocóniz I.F., Ciccolini J., van Hasselt J.G.C. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58(7): 835–57. doi: 10.1007/s40262-019-00748-2.
51. Hussain N., Naeem M., Pinato D.J. Concomitant medications and immune checkpoint inhibitor therapy for cancer: causation or association? *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17(1): 55–61. doi: 10.1080/21645515.2020.1769398.
52. Sahin I.H., Kane S.R., Brucher E., Guadagno J., Smith K.E., Wu C., Lesinski G.B., Gunthel C.J., El-Rayes B.F. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer Living With HIV: A Perspective on Recent Progress and Future Needs. *JCO Oncol Pract.* 2020; 16(6): 319–25. doi: 10.1200/JOP.19.00754.
53. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016.
54. Cancer in People Living With HIV [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2022. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hiv.pdf. [cited 2022 Apr].
55. Gonzalez-Cao M., Puertolas T., Riveiro M., Muñoz-Couselo E., Ortiz C., Paredes R., Podzamczar D., Manzano J.L., Molto J., Revollo B., Carrera C., Mateu L., Fancelli S., Espinosa E., Clotet B., Martínez-Picado J., Cerezuela P., Soria A., Marquez I., Mandala M., Berrocal A.; Spanish Melanoma Group (GEM). Cancer immunotherapy in special challenging populations: recommendations of the Advisory Committee of Spanish Melanoma Group (GEM). *J Immunother Cancer.* 2021; 9(3). doi: 10.1136/jitc-2020-001664. Erratum in: *J Immunother Cancer.* 2022; 10(2).
56. Elkington P.T., Bateman A.C., Thomas G.J., Ottensmeier C.H. Implications of Tuberculosis Reactivation after Immune Checkpoint Inhibition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(11): 1451–3. doi: 10.1164/rccm.201807-1250LE.
57. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021.
58. Ghrenassia E., Martis N., Boyer J., Burel-Vandenbos F., Mekinian A., Coppo P. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015; 59: 19–25. doi: 10.1016/j.jaut.2015.01.010.
59. Пономарева Е.Ю., Шульдяков А.А., Анащенко А.В., Ребров А.П. Клиническая манифестация ВИЧ-инфекции, имитирующая ревматические заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56(4): 525–30. [Ponomareva E.Yu., Shuldjakov A.A., Anashchenko A.V., Rebrov A.P. The clinical manifestation of hiv infection simulating rheumatic diseases. *Scientific Practical Rheumatology.* 2018; 56(4): 525–30. (in Russian)].

Поступила/Received 04.04.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 06.07.2022

Принята к публикации/Accepted 27.07.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дегтярёва Екатерина Александровна, врач-онколог, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru. SPIN-код: 2273-1260. ORCID: 0000-0001-8533-1770.

Проценко Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). ORCID: 0000-0002-5026-0009.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия). SPIN-код: 1909-7323. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

Дегтярёва Екатерина Александровна: постановка проблемы, разработка концепции научной работы, написание черновика статьи, поиск и анализ данных литературы.

Проценко Светлана Анатольевна: критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Имянитов Евгений Наумович: критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№21-75-30015).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Degtiareva, MD, Oncologist, postgraduate student of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Pesochny, Russia). E-mail: degtyarevaekaterina@mail.ru_ORCID: 0000-0001-8533-1770.

Svetlana A. Protsenko, MD, DSc, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Pesochny, Russia). ORCID: 0000-0002-5026-0009.

Evgeny N. Imyanitov, MD, DSc, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (St. Petersburg, Pesochny, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHORS CONTRIBUTION

Ekaterina A. Degtiareva: study conception, data analysis, drafting of the manuscript.

Svetlana A. Protsenko: manuscript editing, critical revision of the manuscript for the important intellectual content.

Evgeny N. Imyanitov: manuscript editing, critical revision for the important intellectual content.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation (grant №21-75-30015).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.