

参考資料

HIV 関連悪性リンパ腫 治療の手引き Ver 2.0

味澤 篤¹⁾, 永井 宏和²⁾, 小田原 隆³⁾, 照井 康仁⁴⁾, 上平 朝子⁵⁾
 四本美保子⁶⁾, 萩原将太郎⁷⁾, 田沼 順子⁸⁾, 岡田 誠治⁹⁾

「HIV 感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた
 全国規模多施設共同研究の展開」研究班

¹⁾ 都立駒込病院感染症科, ²⁾ 名古屋医療センター臨床研究センター,

³⁾ 東京大学医科学研究所感染免疫内科, ⁴⁾ 癌研究会有明病院癌化学療法センター,

⁵⁾ 大阪医療センター免疫感染症科, ⁶⁾ 東京医科大学臨床検査医学科,

⁷⁾ 国立国際医療研究センター血液内科, ⁸⁾ 国立国際医療研究センターエイズ治療研究開発センター,

⁹⁾ 熊本大学エイズ学研究センター,

この手引きの対象者は human immunodeficiency virus (HIV) 感染症に合併した悪性リンパ腫の経験のない血液科医師および HIV 感染症担当医師である。British HIV Association の「HIV Associated Malignancies」, National Cancer Institute のホームページ「AIDS-Related Lymphoma Treatment」, National Comprehensive Cancer Network の「Non Hodgkin's Lymphoma」および「UpToDate」を参考にしている。

1. はじめに

HIV 感染症に合併した悪性リンパ腫は、Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 指標疾患である全身性の非ホジキンリンパ腫 (systemic NHL), 原発性脳リンパ腫および原発性滲出液リンパ腫と非 AIDS 指標疾患であるホジキンリンパ腫に大別される。Systemic NHL はさらに、びまん性大細胞型リンパ腫, バーキットリンパ腫, 形質芽球性リンパ腫, T 細胞リンパ腫, 再発性低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫に分類される¹⁾。AIDS に伴う悪性リンパ腫 (AIDS related lymphoma, ARL) は HIV 感染症の進行した状態で生じる疾患である。CD4 陽性リンパ球数 (CD4) < 200/μL あるいは AIDS の既往を持つ患者に生じることが多い²⁾。また節外性の NHL から HIV 感染が判明する症例も国内で増加してきている。

2. 診断

確定診断は生検である。組織所見により治療方針が異なってくるので、ARL の診断は熟練した病理医へのコンサルテーションが望ましい³⁾。HIV 感染者に見られる悪性リンパ腫の分類を表 1 に示す。

3. 症状

非 HIV 感染者に比べ診断時の病期が進行している。発熱, 夜間盗汗および 10% 以上の体重減少などの B 症状を 75~85% に認める。中枢神経, 消化管, 骨髄, 肝臓, 肺,

著者連絡先: 味澤 篤 (〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22 都立駒込病院感染症科)

副腎など節外臓器に高頻度に発生する。骨髄および中枢神経系への浸潤も, 非 HIV 感染者の悪性リンパ腫に比べ高率である^{4,5)}。

4. 検査・病期分類

検査は表 2 を, 病期分類は表 3 を参照する。

5. 予後

ARL の予後不良因子として

① CD4 < 100/μL

② 病期 Stage III or IV

③ 年齢 35 歳以上

④ Performance Status (PS) 不良

⑤ AIDS 発症

⑥ 静脈麻薬常用者

⑦ LDH 高値

⑧ Highly active antiretroviral therapy (HAART) への反応不良がある^{6,7)}。

最近では, 国際予後指標 (IPI) に CD4 を合わせたものもよく使用される。予後は HAART 以降改善している (IPI については表 4 を参照)。

6. 治療法

1) びまん性大細胞型リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)

(1) 推奨治療法

・ CHOP, CDE, EPOCH が推奨される。非 HIV 感染者における R-CHOP といった「gold-standard-therapy」がない。

表 1 HIV 感染者に見られる悪性リンパ腫の分類

1. 免疫正常者でもみられるリンパ腫 (lymphomas also occurring in immunocompetent patients)	
Burkitt lymphoma	
Classical	
With plasmacytoid differentiation	
Atypical	
Diffuse large B-cell lymphoma	
Centroblastic	
Immunoblastic	
Extranodal marginal zone B-cell-lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type ; MALT lymphoma (rare)	
Peripheral T-cell lymphoma (rare)	
Classical Hodgkin lymphoma	
2. HIV 感染者により生じやすいリンパ腫 (lymphomas occurring more specifically in HIV+ patients)	
Primary effusion lymphoma	
Plasmablastic lymphoma of the oral cavity	
3. 免疫不全状態でもみられるリンパ腫 (lymphomas also occurring in immunodeficiency states)	
Polymorphic B-cell lymphoma (PTLD-like)	

表 2 エイズ関連非ホジキンリンパ腫の際に行うべき検査

	検査項目	意義
NHL 関連	CBC	
	生化学	
	sIL-2	
	HBV, HCV	HBV の合併が多い
	頸部から骨盤 CT	PCP や MAC 症の鑑別にも必要
	頭部造影 MRI	トキソプラズマや中枢神経系のリンパ腫の鑑別にも必要
	FDG-PET	
ARNHL 関連	髄液検査	ARNHL では中枢浸潤が高率
	骨髄検査	ARNHL では骨髄浸潤が高率
HIV 関連	CD4 陽性リンパ球数	必須検査
	HIV-RNA	必須検査
	梅毒	合併が多い
	クリプトコッカス抗原	日和見感染症の検索として
	トキソプラズマ IgG	日和見感染症の検索として
	CMV-Ag	日和見感染症の検索として
	発熱時抗酸菌血液培養	日和見感染症の検索として
	Ga シンチグラフィ	PCP や MAC を疑う際にも有用
	眼科	CMV 網膜炎などの検索

- ・ Rituximab は、CD4 > 50/μL の場合には併用する。CD4 < 50/μL では治療関連死亡が生じやすくなるので通常は併用しない。
- ・ HAART を併用する。

(2) CHOP (doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)

CHOP およびその類似したレジメンは、HAART が使用される前から ARL に広く用いられていたが、完全寛解率 (CR) は 30~50% で 2 年生存率も 20% 以下であった^{8~10)}。生存

表 3 病期分類

病期 I	単独リンパ節領域の病変 (I)。またはリンパ節病変を欠く単独リンパ外臓器または部位の限局性病変 (IE) (ホジキンリンパ腫では稀)
病期 II	横隔膜の同側にある 2 つ以上のリンパ節領域の病変 (II)。または所属リンパ節病変と関連している単独リンパ外臓器または部位の限局性病変で、横隔膜の同側にあるその他のリンパ節領域の病変はあってもなくてもよい (IIE)。病変のある領域の数は下付きで、たとえば II3 のように表してもよい
病期 III	横隔膜の両側にあるリンパ節領域の病変 (III)。それはさらに隣接するリンパ節病変と関連しているリンパ外進展を伴ったり (IIIE), または脾臓病変を伴ったり (IIIS), あるいはその両者 (IIIE, S) を伴ってもよい
病期 IV	1 つ以上のリンパ外臓器の瀰漫性または播種性病変で、関連するリンパ節病変の有無を問わない。または隣接する所属リンパ節病変を欠く孤立したリンパ外臓器病変であるが、離れた部位の病変をあわせもつ場合。後出の「解剖学的病期診断規準」に該当する肝臓または骨髄のいかなる病変、あるいは肺の小結節性病変も IV 期とする。病期 IV の病変の場所は、ホジキンリンパ腫の部分で記述されている表に記載された表記法に従ってその部位をさらに特定することによって確認される

初回治療前に解剖学的な病変の広がりについて定型書式を用い評価を行い、臨床病期を決定する。再発した場合は、再発時点での解剖学的な病変の広がりを記録することは勧められるが、再治療時の病期分類 (r 病期) については初発時の病期分類とその臨床的意味を混同してはならない。

表 4 国際予後指標 (IPI)

1. 年齢 (≤ 60 vs. > 60)	
2. 病期 I または II (限局性) vs. III または IV (進行性)	
3. 節外病変数 (0 または 1 vs. ≥ 2)	
4. 患者の一般状態 (PS) (0 または 1 vs. ≥ 2)	
5. 血清 LDH レベル (正常 vs. 正常上限をこえる)	
Low risk	0~1
Low-intermediate risk	2
High-intermediate risk	3
High risk	4~5

国際非ホジキンリンパ腫予後因子プロジェクトは、アグレッシブ非ホジキンリンパ腫の転帰予測モデルを開発するため、ドキシソルピシンを基本とする併用化学療法で治療された数千人のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫患者集団の治療前予後因子を用いた。上記のデータセットの多変量解析で認定された因子に基づき、IPI が提唱された。IPI では上記の 5 つの治療前特性が独立した統計学的に有意な因子であることがみいだされている。これら 5 つの因子は、非ホジキンリンパ腫の場合 Ann-Arbor の病期分類を補うものと考えられている。

期間が短い原因としては悪性リンパ腫自体のコントロールが十分できないこと (HIV 感染症に伴う潜在的な骨髄障害により、化学療法後の骨髄回復が遅れることも重要な要因) に加えて、HIV 感染症に伴う日和見感染症の合併が高率に生じることがあげられた⁵⁾。しかし HAART と CHOP の併用が行われるようになると 2 年生存率が 50% 前後にまで改善した^{11~13)}。The German ARL study group は IPI スコアで調整した 72 例で CHOP と HAART の併用を行い、安全かつ有用であったと報告している¹⁴⁾。HAART 以前と以

後を比較したケースコントロール研究でも HAART 以後、CHOP の生存率が改善した¹⁵⁾。

Rituximab と CHOP との併用、R-CHOP (図 1) は、非 HIV 感染者の DLBCL の生存率を明らかに改善した¹⁶⁾。しかし HIV 感染者における CHOP と R-CHOP との比較試験では、完全寛解率や生存期間に有意差がなかったが、R-CHOP 群で有意に感染症による死亡が多く見られた (14% と 2%, $p = 0.027$)。特に死亡例の 60% が、 $CD4 < 50/\mu L$ の症例であった¹⁷⁾。Boue らの 2 相試験では、61 例の ARL に R-CHOP を

day	1	2	3	4	5
Rituximab 375mg/m ² 点滴静注	↓				
Cyclophosphamide 750mg/m ² 点滴静注	↓				
Doxorubicin 50mg/m ² 静注	↓				
Vincristine 1.4mg/m ² 静注	↓				
Prednisone 100mg 経口	↓	↓	↓	↓	↓

- Rituximabは生理食塩水で10倍に希釈して最終濃度1mg/mlとし、点滴静注投与する。CHOPの1-2日前でも可、初回投与は入院が必要である。薬物有害反応 (infusion-related toxicity) を予防するため、毎回のRituximab投与時には点滴開始30分前に経口で下記あるいはこれに類似した薬効をもつ薬剤の組合せ(1)非ピリン系解熱鎮痛剤:アセトアミノフェン(カロナール)(200mg)2錠、(2)抗ヒスタミン剤:d-マレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン)(2mg)1錠またはジフェンヒドラミン(レスタミン)(10mg)3錠で前投薬を行う。
- Cyclophosphamideは生理食塩水250mlに溶解して1.5時間あるいは500mlに溶解して2.5時間で点滴投与
- Doxorubicinは生理食塩水100mlに溶解して30分で点滴投与
- Vincristineは生理食塩水20mlに溶解して静注するがmaximum 2.0 mg

図 1 R-CHOP 療法のレジメ

day	1	2	3	4
Cyclophosphamide 200mg/m ² /day 24hr持続静注	4日間			
Doxorubicin 12.5mg/m ² /day 24hr持続静注	4日間			
Etoposide 60mg/m ² /day 24hr持続静注	4日間			

- 骨髄浸潤あるいは組織形がバーキットリンパ腫であれば、頭蓋内照射を行う
- 日和見感染予防としてST合剤およびフルコナゾールを用いる
- G-CSFは day 6 に5 μ g/kg/日で開始し、好中球が10000/ μ L以上になるまで継続する
- 3週間毎に6コース繰り返す

図 2 CDE 療法のレジメ

施行したが、特に感染症の増加なく有用性を示した¹⁸⁾。しかしこの研究のクライテリアでは進行したHIV感染症例は除外することになっており、CD4<50/ μ Lの例は4例のみにすぎなかった。

(3) CDE (cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide)

CDE (図2)はCD4低値、PS不良などにもかかわらず優れたCRおよび生存期間延長がみられた。HIV関連悪性リンパ腫107例に施行され、48例はddI単独投与で、59例はHAARTを併用した¹⁹⁾。両群ともCR率(44%)には変化なかったが、HAART群で9カ月の生存期間延長を認めた。

CDE療法にrituximabを組み合わせ、HAARTおよびG-CSFを併用した3件のII相治験によると、74例中CRは

70%、24カ月で59%の生存を認めたが、20例は原病で、4例は日和見感染症で、2例は敗血症で死亡した²⁰⁾。

(4) EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin)

EPOCH (図3)でのARL治療効果は53カ月(中央値)の経過観察で全生存率は60%、CRを達成した症例の無病生存率が92%であった。しかし化学療法施行中は、HAARTを中断したためか、CD4陽性リンパ球数が100/ μ L未満の症例の生存率は16%と100/ μ L以上の症例の87%と比べ不良であった²¹⁾。また化学療法後のHAART再開でCD4が元に戻るには12カ月を要した。副作用としてはgrade IVの白血球減少が29%にみられ、12%は発熱を認めた。AIDS Ma-

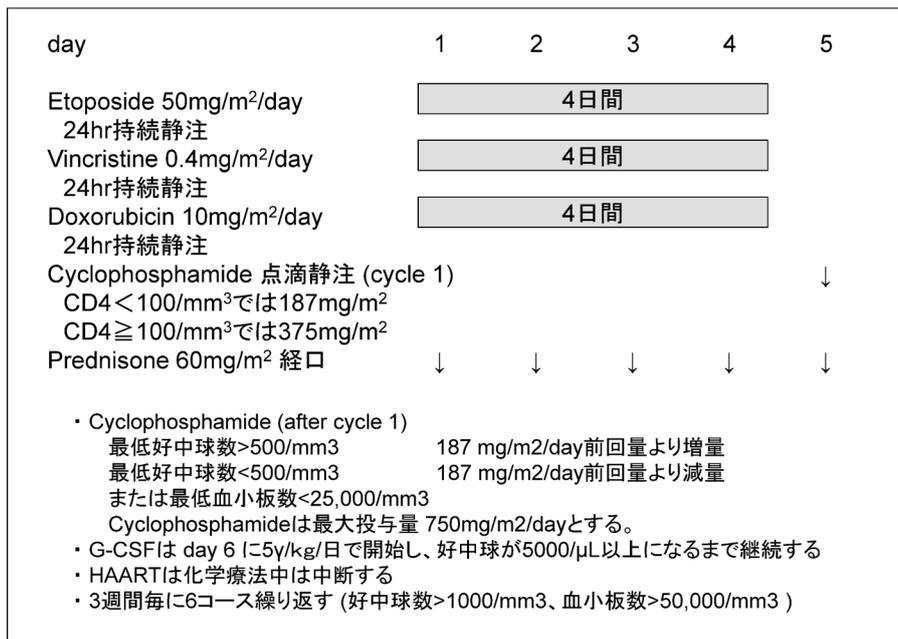


図 3 Dose adjusted EPOCH 療法のレジメ

表 5 EPOCH と rituximab 同時投与群と、EPOCH 終了後 rituximab 投与群の比較

	EPOCH と rituximab 同時投与群	EPOCH 終了後 rituximab 投与群
CR (%)	77	55
2年間無病生存率 (%)	66	63
全生存率 (%)	70	67
治療関連死 (人)	5	4

lignancies Consortium による多施設共同治験では R-EPOCH が 101 例 (DLBCL 71%, Burkitt lymphoma 29%) に導入され、EPOCH と rituximab 同時投与群と、EPOCH 終了後 rituximab 投与群の比較が行われた (表 5)。結果は同時投与群の CR が高かった。現在 CD4 > 50 μ/L で、①非常に速い増殖が示唆される病理所見 (Ki 67 標識指標 > 80%) および②形質芽細胞性リンパ腫の組織所見など治療抵抗性が予想される場合には R-EPOCH が R-CHOP より好まれる²²⁾。その際は十分な 1 次予防を行う。

(5) 化学療法と 1 次予防

Infectious Diseases Society of America (IDSA) のガイドライン²³⁾では好中球 100 個/μL 未満が 7 日以上続くことが予測される場合にフルオロキノロン、抗真菌薬、抗ヘルペス薬などの抗菌薬を予防薬として使用することが推奨されている。また腸内滅菌を行った際には耐性菌の出現が高率にみられるので、適切にモニターする必要がある。

(6) Rituximab

Rituximab は B リンパ球の表面にある CD20 を標的とし

たモノクローナル抗体である。初回投与時は、infusion reaction や腫瘍崩壊症候群が生じることがあるので注意が必要である。

ARL における rituximab については十分な結論が出ていない。UpToDate の「AIDS-related lymphomas : Treatment of systemic lymphoma ; last updated 8 13, 2012」²⁴⁾ SUMMARY AND RECOMMENDATIONS をみると、DLBCL の治療として、① CD4 > 50 μ/L では R-CHOP を推奨 (Grade 2B = ランダム化比較試験によるエビデンスはあるが弱い推奨)、② CD4 < 50 μ/L では個々の症例で検討が必要であるが、多くの場合 CHOP を推奨 (Grade 2B)、③悪性度が高く、CD4 > 50 μ/L の場合は R-daEPOCH を推奨 (Grade 2C = 観察研究によるエビデンスがあるが弱い推奨)、と記載されている。BHA の「HIV Associated Malignancies」²⁵⁾では 2008 年以降ガイドラインは改定されておらず「少なくとも CD4 < 50 μ/L の場合は、rituximab の併用は行わない」に変わりはない。NCI のホームページ「AIDS-Related Lymphoma Treatment」²⁶⁾では、rituximab の併用に関しては、コクランのメタアナリ

シス²⁷⁾をあげて、CD4数と関係なく結論は出ていないとしている。NCCNの「Non Hodgkin's Lymphoma Version 3.2012」²⁸⁾では、HAART使用にもかかわらずCD4<100/ μ Lの症例では、rituximabの併用で感染死が高くなることが記載されている。R-EPOCHに関しても、EPOCHとrituximab同時投与群とが、EPOCH終了後rituximab投与群と比べCR率が高く、グレード3または4の感染症発生率は同等と報告されているが²²⁾、両群でover allの生存率に変わりがないこと、rituximab同時投与群におけるCD4<50/ μ Lの感染死が高いことも併記されている点に注意する必要がある。

(7) サルベージ療法

治療抵抗性あるいは再発したARLに対する有効な治療法は確立していない。ESHAP (etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin)の有効率は54%を示したが、全例骨髄障害を認め、さらに生存率の中央値は7ヵ月にすぎなかった²⁹⁾。治療抵抗例に対して、欧米では自家幹細胞移植は考慮すべき治療として推奨となっているが^{25,26)}、国内ではわずかな経験しかないので限られた施設で行うことが望ましい。Krishnanによると20例中6例に日和見感染症が見られたがARLの無増悪生存率85% (95% CI 69-100)で、全生存率も85%であった(観察期間は31.8ヵ月)³⁰⁾。同様な報告も多い^{31,32)}。

2) バーキットリンパ腫

(1) 推奨治療法

- ・ HIV感染症に合併したBurkitt lymphomaの第一選択は、CODOX-M/IVACあるいはhyperCVADと思われるが、比較試験はなく、DLBCLと同様「gold-standard-therapy」がない。
- ・ HAARTを併用する。
HIV-Burkitt lymphomaの予後は、HIV-NHLのなかでも予

後が最も悪い²¹⁾。2つの小規模のレトロスペクティブな研究しかないが、非HIV感染者のBurkitt lymphomaと同様にCODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methotrexate/ifosfamide, etoposide, cytarabine)³³⁾あるいはhyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone, methotrexate, cytarabine)が有用である³⁴⁾。副作用の程度も非HIV感染者と同様であった。CODOX-Mにおける本邦でのMTXの投与量は1日総投与量が3.0g/m²に減量する(原法は6.72g/m²)。R-EPOCHも考慮する価値はある²⁵⁾。

(2) 中枢神経予防

- ・ 中枢神経への予防はBurkitt lymphomaおよび高頻度で髄膜播種が予想されるタイプのDLBCLで行わなければならない。

プロスペクティブあるいはランダムマイズされた研究は2つしかない^{10,17)}が、多くの施設で一般的なプロトコールとして中枢神経予防が行われており、予防法もほぼ統一されている(図4参照)。Small noncleaved cell lymphoma, 骨髄浸潤, 副鼻腔病変, 精巣病変および硬膜病変では中枢神経予防が必要である¹⁷⁾。

3) 原発性滲出液リンパ腫(primary effusion lymphoma, PEL)

PELは、ARLの5%未満にしかみられないまれな疾患でHHV8感染およびEBV(70~80%陽性)の共感染と関連している³⁵⁾。PELの腫瘍細胞はモノクローナルなB細胞で表面マーカーとしてCD38が認められ、また遺伝子内にHHV-8およびEBV由来の遺伝子をもっている。PELの臨床症状はPELの広がりや分布によって決まってくる。胸膜が最も多く、ついで腹膜、心外膜の順番となる。HIVでは体腔内に生じる古典的なPELに加え、体腔外に病変が見られるsolid PELと呼ばれる病態もとり大腸、皮膚、肺およびリンパ節などにも進展する⁴³⁾。画像診断で体液貯

day	1
Methotrexate 10mg ± Cytarabine 40mg 水溶性PSL 20mg 生理食塩液 5mL 髄注	↓
<ul style="list-style-type: none"> ・ Small noncleaved cell lymphoma ・ 骨髄浸潤 ・ 副鼻腔病変 ・ 精巣病変 ・ 硬膜病変 上記では中枢神経予防が必要で3週間毎(全身化学療法時)に投与する	
<ul style="list-style-type: none"> ・ Burkittではcytarabineを併用する 	

図4 中枢神経予防のレジメ

留があると PEL が疑われるが、確定診断は穿刺液でなされる。HIV 感染者では、PEL に対する標準治療は定まっていない。無治療では 2~3 カ月以内に死亡する。初期治療としては HAART のみか HAART + 化学療法が選択される^{36,37)}。PEL と新たに診断され HAART が導入されていない患者では HAART を開始する。すでに HAART が導入されている場合は化学療法との相互作用を考え、HAART の一部変更と化学療法 (通常は CHOP など) を考慮する。HAART 単独でコントロールに失敗した場合も化学療法を行う^{38,39)}。

4) 形質芽球性リンパ腫 (plasmablastic lymphoma, PBL)

口腔内に生じる EBV と強い関係がある HIV 特有の NHL である。しかし、最近では肛門や副鼻腔、皮膚、精巣および骨などに病変が生じる例も報告されている^{40,41)}。CD20 は陰性であることが多く CD138 の強い発現をみる。従来は CHOP が使われていたが、Burkitt lymphoma 同様に悪性度は高く予後不良である⁴²⁾。CODOX-M/IVAC⁴³⁾ が有効な可能性はあるがエビデンスは少ない。代替として EPOCH も考えられる²²⁾。

5) 原発性脳リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL)

原発性脳悪性リンパ腫は AIDS 指標悪性腫瘍で、EB ウイルスとの関連が深い。HIV 感染者では非 HIV 感染者に比べ罹患率は 1,000 倍高い⁴⁴⁾。臨床症状は腫瘍による占拠部位で巣症状は異なるが、非 HIV 感染者に比べけいれんや意識状態の変化がよくみられる^{45,46)}。画像診断で疑われることが多いが、確定診断は困難である。所見としては不整で不均一なエンハンズメントを認め、非 HIV 感染者における所見と異なっている。この原因としては HIV 感染者に見られる PCNSL は腫瘍がより進行性のために中心壊死を生じるためである。したがって脳膿瘍を呈するトキソプラズマ脳炎に対する診断的治療や髄液 EBV-DNA の検出が PCNSL 診断に有用とされる。確定診断は脳生検である。

HIV 感染者では、PCNSL に対する標準治療は定まっていない。HAART 以前の報告では放射線療法 + 副腎皮質ステロイドホルモンによる完全寛解率 (CR) は 20~50% とされるが、日本における HAART 以降の症例では 3 年生存率が 64% と報告されている⁴⁷⁾。化学療法としては methotrexate (MTX), thiotepa, procarbazine による報告があり CR 率は高かったが median survival は 9 カ月にすぎなかった⁴⁸⁾。また MTX 大量投与では、CR が 47%, median survival 19 カ月と報告されている⁴⁹⁾。

6) ホジキンリンパ腫

HIV 関連ホジキンリンパ腫の頻度は増加傾向にある⁵⁰⁾。その発生頻度は CD4 と逆相関する^{27,51,52)}。HIV 関連ホジキンリンパ腫の 75~100% に EB ウイルスの合併感染がみられる。HAART 以降、ホジキンリンパ腫の有病率は急速に

増加、HAART との関連も示唆されている。

患者は B 症状を呈しやすく、診断時のステージは進行している。また節外性の病変節外性病変が 75~90% にみられ、骨髄浸潤も 50% に認めるが臨床的に明確なものは 20% にすぎない^{50,53~55)}。組織型は mixedcellularity と lymphocyte-depleted variants が非 HIV 感染者に比べ多い^{55,56)}。

標準治療はない。HAART 以前の ABVD 療法では骨髄障害が強く、生存期間は 1.5 年しかなかったが HAART 以後は生存期間が延長した⁵⁷⁾。ABVD 療法で 87% が CR となり、71% が 39 カ月生存を示した (HAART 併用 62 例)。日本においては治療例の 87% が CR となったが、生存期間の中央値は 17 カ月にすぎなかった⁵⁸⁾。British HIV Association の「HIV Associated Malignancies」²⁵⁾ では ABVD + HAART が推奨されている。Stanford V レジメン (doxorubicin, vinblastine, meclorothamine, etoposide, vincristine, bleomycin, prednisone, and involved-field radiation for initial bulky disease) では 81% の完全寛解率を得ているが、重篤な骨髄抑制および神経障害が生じる⁵⁹⁾。

7. HAART

HAART 導入以前には標準的な投与量で化学療法を行っても、重篤な骨髄障害および日和見感染症の合併により十分な治療効果を得ることができなかった。DLBCL の予後も Burkitt lymphoma と同レベルで不良であった。HAART 導入後は、HAART への良好な反応 (HIV-RNA が 200 copies/mL 以下にコントロールされ、かつ CD4 + 30% 以上増加) が、悪性リンパ腫の完全寛解率 (CR) と有意に関係していることが明らかとなった⁶⁰⁾。さらに多変量解析を行ったところ悪性リンパ腫の CR の有無、HAART への良好な反応および化学療法の投与量の 3 つが各々独立に、患者の生存と関与していた。HAART の併用は有用であり、HAART 導入により標準的な投与量でも骨髄障害および日和見感染症の合併をコントロールすることができるようになった^{12,61)}。

ARL 化学療法併用時の HAART

ガイドライン⁶²⁾ における HAART の推奨療法、代替療法を表 6 に示す。これらのすべてが ARL の化学療法時に推奨されるわけではない。Ritonavir は CYP3A の阻害作用が強く、vincristine の副作用が生じやすいため併用しない。表にはないが以前は多く使われた zidovudine は、骨髄障害を生じるために、化学療法時には変更する必要がある。そこで表 7 に ARL 治療時に併用しやすい HAART を提示する。Raltegravir が rifampicin 以外の薬物相互作用を気にせず使用できるので、化学療法時の HAART として最も使用しやすい。一方、efavirenz (EFV) は CYP3A の誘導作用を持つために Prednisone の効果が減少する可能性があること、また EFV 自体の半減期が 96 時間と長いこと、HIV-

RNA がコントロールされていない状態で、化学療法の副作用でやむを得ず中断した場合に、耐性が誘導されやすいなどの問題が生じうる。抗 HIV 薬の併用に関しては HIV の専門家へのコンサルトが重要である。

HIV 感染者は半数以上に B 型肝炎の既往をもち、慢性 B 型肝炎合併例の頻度も高い。したがって化学療法に伴う B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化が大きな問題となる。ガ

イドラインで推奨されている tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) はともに強力な抗 HBV 作用を有し、B 型肝炎合併 HIV 感染症治療の際にも用いられる⁶²⁾。一方、abacavir/lamivudine (ABC/3TC) は 3TC が抗 HBV 作用を有するので、HBV の再活性化を抑制する。しかし慢性 B 型肝炎合併例では TDF/FTC に比べ HBV への耐性が生じやすいので entecavir の併用が必要である。

表 6 HAART DHHS ガイドライン 2012/03/27

推奨療法
・ EFV + TDF/FTC
・ ATV/r + TDF/FTC
・ DRV/r + TDF/FTC
・ RAL + TDF/FTC
代替療法
・ EFV + ABC/3TC
・ RPV/TDF/FTC
・ RPV + ABC/3TC
・ ATV/r + ABC/3TC
・ DRV/r + ABC/3TC
・ FPV/r + TDF/FTC or ABC/3TC
・ LPV/r + TDF/FTC or ABC/3TC
・ RAL + ABC/3TC

EFV, efavirenz ; TDF, tenofovir ; FTC, emtricitabine ; ATV, atazanavir ; r = RTV, ritonavir ; DRV, darunavir ; RAL, raltegravir ; ABC, abacavir ; 3TC, lamivudine ; RPV, rilpivirine ; FPV, fosamprenavir ; LPV, lopinavir. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents March 28, 2012. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

8. 日和見感染症

通常 ARL は CD4 < 200/μL で発病することが多いので、他の AIDS 指標疾患を合併している可能性も高い。また通常の HIV 感染症と異なる基準での日和見感染症予防が、化学療法を継続するために重要である (表 8)。また全体的な診断・治療の流れを図 5 に示す

表 7 ARL と併用しても問題の少ない HAART DHHS ガイドライン 2012/03/27

推奨療法
・ EFV + TDF/FTC
・ RAL + TDF/FTC
代替療法
・ EFV + ABC/3TC
・ RAL + ABC/3TC

EFV, efavirenz ; TDF, tenofovir ; FTC, emtricitabine ; RAL, raltegravir ; ABC, abacavir ; 3TC, lamivudine. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents March 28, 2012. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

表 8 ARL 化学療法時における日和見感染症予防

日和見感染症	適応	予防法	付記
ニューモシステイス肺炎	全例 CD4 > 200/μL でも行う	ST 合剤 ペンタミジン吸入など	HIV 感染症のみでは CD4 < 200/μL で通常行う HIV 感染症では、ST 合剤は高率にアレルギーが生じる
播種性 MAC 症	CD4 < 100/μL で行う	アジスロマイシン クラリスロマイシン	HIV 感染症のみでは CD4 < 50/μL で通常行う
トキソプラズマ症	トキソプラズマ IgG 抗体陽性であれば行う	ST 合剤	HIV 感染症では、ST 合剤は高率にアレルギーが生じる
サイトメガロウイルス症	血液疾患、移植などと異なり CMV 血症陽性のみでは治療しない		HAART 未施行の HIV 感染者では、骨髄障害により化学療法が継続できなくなる可能性あり

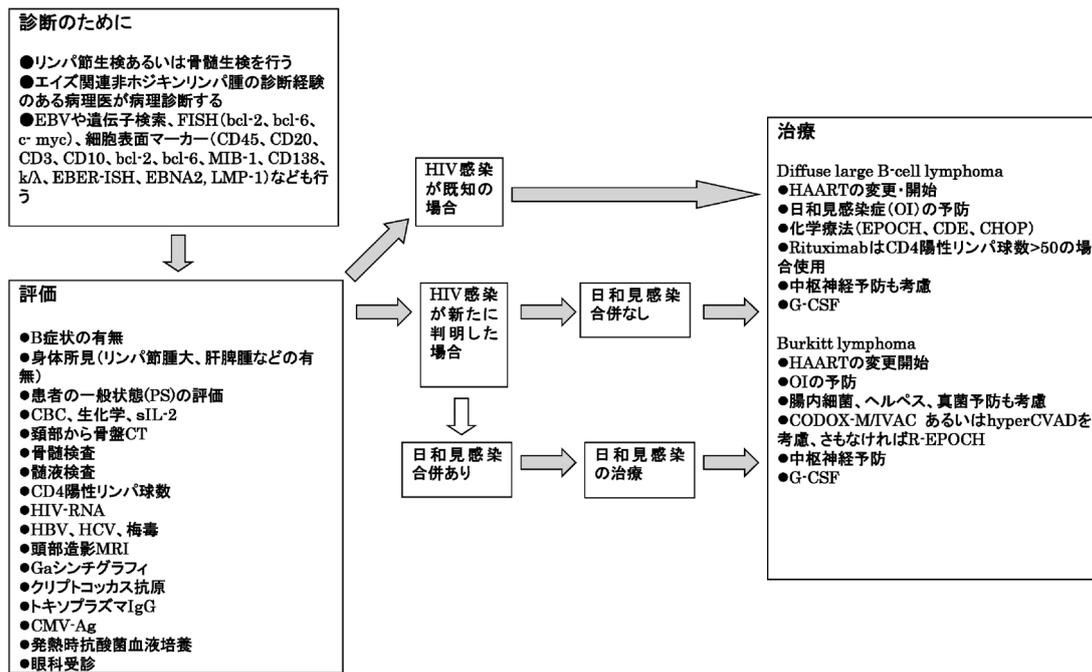


図5 エイズ関連非ホジキンリンパ腫の診断・治療の流れ

9. 評価

治療終了後の評価はPET scanで行う。

10. おわりに

ARLの治療にはNHLへの経験のみならずHIV感染症に対する理解が必要である。NHLの専門医とHIVの専門医がチームを作り対処していくことが重要である。

推奨のグレード：

A 少なくとも1つの無作為割付試験が行われており、十分推奨できるエビデンスがある。

B 少なくとも1つのよくデザインされた試験が行われているあるいは、比較研究、症例研究より得られた推奨してもよいエビデンスがある。

C 専門家の報告あるいは意見、権威者の臨床経験によるエビデンスがある。

謝辞

本症例検討会は厚生労働科学研究費エイズ対策研究事業「HIV感染症に合併するリンパ腫発症危険因子の探索と治療法確立に向けた全国規模多施設共同研究の展開」(研究代表者 岡田誠治, H22-エイズ—一般-002)により行われました。

文献

- 1) Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, Jaffe ES : World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press, 2008.
- 2) Matthews GV, Bower M, Mandalia S, Powles T, Nelson MR, Gazzard BG : Changes in acquired immunodeficiency syndrome related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. Blood 96 : 2730-2734, 2000.
- 3) 大田泰徳, 比島恒和, 望月眞, 児玉良典, 片野晴隆 : エイズ関連リンパ腫の病理診断. 病理と臨床 30 : 195-203, 2012.
- 4) Grulich AE, Wan X, Law MG, Millikenc ST, Lewisd CR, Garsiae RJ, Goldf J, Finlaysong RJ, Coopera DA, Kaldora JM : B cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. AIDS 14 : 133-140, 2000.
- 5) AMLevone : Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. Blood 80 : 8-20, 1992.
- 6) Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, Kaplan LD : Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma : analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142— low-

- dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 16 : 3601-3606, 1998.
- 7) Antinori A, Cingolani A, Alba L, Adriana A, Serraino D, Cianciob BC, Palmieria F, LucabAD, Laroccac LM, Rucoa L, Ippolitoa G, Caudab R : Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 15 : 1483-1491, 2001.
 - 8) Weiss R, Huhn D, Mitrou P, Nerl C, Schürmann D, Scheidegger C, Knauf W, Trenn G, Kronawitter U, Lunzen JV, Arastéh K, Herbst H : HIV-related non-Hodgkin's lymphoma : CHOP induction therapy. *Leuk Lymphoma* 29 : 103-118, 1998.
 - 9) DeMario MD, Liebowitz DN : Lymphomas in the immunocompromised patient. *Semin Oncol* 25 : 492-502, 1998.
 - 10) Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Dezube BJ, Cooley TP, Herndier B, Northfelt DW, Huang J, Tulpule A, Levine AM : National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 336 : 1641-1648, 1997.
 - 11) Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, Scadden D, Kaplan L, Ambinder R, Levine A, Harrington W, Grochow L, Flexner C, Tan B, Straus D : Chemotherapy for HIV associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active anti-retroviral therapy. *J Clin Oncol* 19 : 2171-2178, 2001.
 - 12) Vaccher E, Spina M, di Gennaro G : Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 91 : 155-163, 2001.
 - 13) Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Chatelet FP, Katlama C, Charlotte F, Dupont B, Brousse N, Huerre M, Mikol J, Camparo P, Mokhtari K : Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 98 : 2339-2344, 2001.
 - 14) Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, Schuermann D, Hentrich M, Duehrsen U, Sudeck H, Schmidt-Wolf IG, Anagnostopoulos I, Huhn D : Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma : simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival. *Cancer* 106 : 1560-1568, 2006.
 - 15) Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassarib A, Serraino D, Cianciob BC, Palmieria F, Lucab AD, Laroccac LM, Rucoa L, Ippolitoa G, Caudab R : Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 15 : 1483-1491, 2001.
 - 16) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht A, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Neste E, Salles G, Philippe P, Reyes F, Gisselbrecht C : CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 : 235-242, 2002.
 - 17) Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM, Scadden DT. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV associated non Hodgkin's lymphoma : AIDS malignancies consortium trial 010. *Blood* 24 : 1538-1543, 2005.
 - 18) Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, Billaud E, Raphael M, Lancar R, Costagliola D : Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 24 : 4123-4128, 2006.
 - 19) Sparano JA, Lee S, Chen MG, Nazeer T, Einzig A, Ambinder RF, Henry DH, Manalo J, Li T, Von Roenn JH : Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma : An eastern cooperative oncology group trial (E1494). *J Clin Oncol* 22 : 1491-1500, 2004.
 - 20) Spina M, Jaeger U, Sparano JA, Talamini R, Simonelli C, Michieli M, Rossi G, Nigra E, Berretta M, Cattaneo C, Rieger AC, Vaccher E, Tirelli U : Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma : pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 105 : 1891-1897, 2005.
 - 21) Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, Franchini G, Gutierrez M, Raffeld M, Jaffe ES, Shearer G, Yarchoan R, Wilson WH : Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH : impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 101 : 4653-4659, 2003.
 - 22) Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, Wachsman W, Aboulafia D, Noy A, Henry DH, Roenn JV, Dezube BJ, Remick SC, Shah MH,

- Leichman L, Ratner L, Cesarman E, Chadburn A, Mitsuyasu R : Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 115 : 3008–3016, 2010.
- 23) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JAH, Wingard JR : Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 52 : e56–e93, 2011.
- 24) Kaplan LD, Behler CM : AIDS-related lymphomas : Treatment of systemic lymphoma. UpToDate, 2012.
- 25) Bower M, Collins S, Cottrill C, Cwynarski K, Montoto S, Nelson N, Nwokolo N, Powles T, Stebbing J, Wales N, Webb A : British HIV association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Medicine* 9 : 336–388, 2008.
- 26) National Cancer Institute : AIDS-Related Lymphoma Treatment. (online) [http : //www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/AIDS-related-lymphoma/HealthProfessional/page5](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/AIDS-related-lymphoma/HealthProfessional/page5).
- 27) Martí-Carvajal AJ, Cardona AF, Lawrence A : Interventions for previously untreated patients with AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* (3) : CD005419, 2009.
- 28) NCCN : National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Non Hodgkin's Lymphoma Version 3 2012. (online) [http : //www.nccn.org/clinical.asp](http://www.nccn.org/clinical.asp).
- 29) Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM : High-dose cytosine arabinoside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 28 : 416–421, 2001.
- 30) Krishnan A, Molina A, Zaia J, Smith D, Vasquez D, Kogut N, Falk PM, Rosenthal J, Alvarnas J, Forman SJ : Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 105 : 874–878, 2005.
- 31) Gabarre J, Marcelin AG, Azar N, Choquet S, Lévy V, Lévy Y, Tubiana R, Charlotte F, Norol F, Calvez V, Spina M, Vernant JP, Autran B, Leblond V : High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for human immunodeficiency virus (HIV)-related lymphoma : results and impact on HIV disease. *Aematologica* 89 : 1100–1108, 2004.
- 32) Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, Allione B, Nosari A, Schiantarelli C, Vigano M, Izzi I, Ferremi P, Lanfranchi A, Mazzuccato M, Carosi G, Tirelli U, Rossi G : 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* 21 : 4423–4427, 2003.
- 33) Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, Qin J, Portlock C, Moskowitz C, Goy A, Hedrick E, Zelenetz AD, Noy A : Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 98 : 1196–1205, 2003.
- 34) Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, Brien SO, Jeha S, Faderl S, Kantarjian H : Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 94 : 1492–1499, 2002.
- 35) Komanduri KV, Luce JA, McGrath MS, Herndier BG, Ng VL : The natural history and molecular heterogeneity of HIV-associated primary malignant lymphomatous effusions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13 : 215–226, 1996.
- 36) Simonelli C, Spina M, Cinelli R, Talamini NV, Tedeschi R, Gloghini A, Vaccher E, Carbone A, Tirelli U : Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients : a single-institution study. *J Clin Oncol* 21 : 3948–3954, 2003.
- 37) Boulanger E, Gérard L, Gabarre J, Molina JM, Rapp C, Abino JF, Cadranet J, Chevret S, Oksenhendler E : Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol* 23 : 4372–4380, 2005.
- 38) Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E : Primary effusion lymphoma. *Oncologist* 12 : 569–576, 2007.
- 39) Carbone A, Gloghini A. KSHV/HHV8-associated lymphomas. *Br J Haematol* 140 : 13–24, 2008.
- 40) Chetty R, Hlatswayo N, Muc R, Sabaratnam R, Gatter K : Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients : an expanding spectrum. *Histopathology* 42 : 605–609, 2003.
- 41) Schichman SA, McClure R, Schaefer RF, Mehta P : HIV and plasmablastic lymphoma manifesting in sinus, testicles, and bones : a further expansion of the disease spectrum. *Am J Hematol* 77 : 291–295, 2004.

- 42) Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milanid C, Colvin G, Buterab JN : Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated plasmablastic lymphoma. *Oncologist* 15 : 293-299, 2010.
- 43) Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, Lin O, Comenzo R, Coleman M, Portlock C, Noy A : CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features : a clinically heterogeneous spectrum in both HIV-positive and - negative patients. *Ann Oncol* 15 : 1673-1679, 2004.
- 44) Flinn IW, Ambinder RF : AIDS primary central nervous system lymphoma. *Curr Opin Oncol* 8 : 373-376, 1996.
- 45) Fine HA, Mayer RJ : Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 119 : 1093-1104, 1993.
- 46) Maher EA, Fine HA : Primary CNS lymphoma. *Semin Oncol* 26 : 346-356, 1999.
- 47) Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchiumi H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kambe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Okada S : Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Eur J Haematol* 84 : 499-505, 2010.
- 48) Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W : Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 11 : 1725-1730, 1997.
- 49) Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, LaRocca R, Grant B, DeAngel LM, Abrey LE : Combined immunochemotherapy with reduced wholebrain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 25 : 4730-4735, 2007.
- 50) Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, Craig FE, DiGiuseppe JA, Dorfman RF, Mann RB, Ambinder RF : Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988-1998. *Cancer* 98 : 300-309, 2003.
- 51) Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ : AIDS-related malignancies. Emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 10 : 412-426, 2005.
- 52) Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F : HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Blood* 118 : 44-49, 2011.
- 53) Doweiko J, Dezube BJ, Pantanowitz L : Unusual sites of Hodgkin's lymphoma : Case 1. HIV-associated Hodgkin's lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol* 22 : 4227-4228, 2004.
- 54) Vaccher E, Spina M, Tirelli U : Clinical aspects and management of Hodgkin's disease and other tumours in HIV infected individuals. *Eur J Cancer* 37 : 1306-1315, 2001.
- 55) Spina M, Berretta M, Tirelli U : Hodgkin's disease in HIV. *Hematol Oncol Clin North Am* 17 : 843-858, 2003.
- 56) Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, Gloghini A, Serraino D : Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection : clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 13 : 1758-1767, 1995.
- 57) Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, Faetkenheuer G, Stellbrink HJ, Lunzen JV, Jaeger H, Stoehr A, Plettenberg A, Wasmuth JC, Rockstroh J, Mosthaf F, Horst HA, Brodt HR : Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 125 : 455-462, 2004.
- 58) Yotsumoto M, Hagiwara S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Nagai H, Fujikawa Y, Maeda S, Kitano K, Arima N, Uno K, Iwai T, Hongo I, Ota Y, Fukutake K, Okada S : Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. *Int J Hematol* 96 : 247-253, 2012.
- 59) Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, Mena M, Antinori A, Ammassari A, Talamini R, Vaccher E, Gennaro GD, Tirelli U : Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 100 : 1984-1988, 2002.
- 60) Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, Palmieri F, De Luca A, Larocca LM, Ruco L, Ippolito G, Cauda R : Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 15 : 1483-1491, 2001.
- 61) Hoffmann C, Wolf E, Faetkenheuer G : Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 17 : 1521-1529, 2003.
- 62) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 2012, March 28.