

ReAdfiles

Numero 4

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

editoriale

Epidemiologia dei tumori HIV-associati

Diego Serraino

I primi studi nei trapiantati, compiuti a partire dal 1969, avevano dimostrato che il sarcoma di Kaposi ed i linfomi venivano diagnosticati con inusuale alta frequenza tra le persone immunodepresse. Per gli epidemiologi che si occupavano di tumori non è stata quindi una grande sorpresa scoprire, nei primi anni dell'epidemia, una fortissima associazione tra sarcoma di Kaposi, alcuni tipi di linfomi non-Hodgkin ed immunodepressione causata dall'infezione da HIV. Di seguito, cercherò di sintetizzare i principali avanzamenti fatti in questo settore dell'epidemiologia dei tumori dopo circa 25 anni dalla segnalazione dei primi casi di AIDS.

Il rischio cumulativo di cancro nelle persone con infezione da HIV è circa il doppio di quello della popolazione generale, con notevoli differenze nella dimensione dei rischi relativi tra i tipi di tumore. Nella popolazione generale, il sarcoma di Kaposi, il tumore associato all'infezione da HIV più studiato, è raro nelle donne e nelle persone di età inferiore ai 50 anni. Nei primi anni dell'epidemia il rischio di sarcoma di Kaposi nelle persone HIV-positive è risultato da 1.000 a 20.000 volte superiore a quello della popolazione generale. Poiché la probabilità di sviluppare il sarcoma di Kaposi è legata al grado di immunodepressione, l'incidenza del sarcoma di Kaposi è notevolmente diminuita (fino all'80%) dopo l'introduzione delle HAART, con un rischio di molto in-

percorsi
ragionati

3

- 3** Acquisizioni in materia di oncogenesi virale
L. CHIECO-BIANCHI
- 11** La Malattia di Castleman nei pazienti con infezione da HIV
M. CORBELLINO
- 15** Nuovi protocolli di terapia nel Sarcoma di Kaposi
E. VACCHER
- 18** Patogenesi dei linfomi HIV-correlati
21 Patogenesi del Sarcoma di Kaposi HIV-correlato
C. PARRAVICINI
- 24** Nuovi protocolli nella terapia dei linfomi
M. SPINA
- 27** Chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di cellule emopoietiche nel linfoma HIV-associato
L.D. KAPLAN
- 32** Tumori non AIDS-definienti nei pazienti HIV-positivi: strategie terapeutiche
N. TOSCA, A. RADICE
- 35** Dati recenti sulle neoplasie non AIDS-correlate in corso di infezione da HIV
A.L. RIDOLFO, A. FOSCHI
- 39** Diagnostica dei tumori HIV-associati del Sistema Nervoso Centrale
A. DALLA PRIA, S. BOSSOLASCO, P. CINQUE
- 44** La Vaccinazione Universale contro l'epatite B
M. PIAZZA
- 47** Epatocarcinoma nel paziente coinfecto: epidemiologia, diagnosi e terapia
R. BRUNO, R. LISSANDRIN

meeting
report

50

hot
news

57

feriore a quello delle persone non trattate (120 e 548 volte, rispettivamente, in uno studio condotto in Italia e Francia). Anche il rischio di linfoma non-Hodgkin è fortemente influenzato dal grado di immunodepressione, in particolar modo lo sono i linfomi primitivi cerebrali, la cui incidenza è drasticamente calata dopo l'introduzione delle HAART.

Al contrario, il trattamento con le HAART non sembra in grado di modificare il rischio di altri tipi di cancro, sia quelli attribuibili ad infezioni virali (p.es., carcinoma della cervice) che a stili di vita (carcinoma del polmone). Nella relazione tra infezioni croniche persistenti, immunodepressione e sviluppo di tumori il grado di immunodepressione sembra, quindi, aver effetti diversi sui vari tipi di virus.

Mentre lo spettro dei tumori associati all'infezione da HIV è stato ben definito, non altrettanta luce è stata fatta sul ruolo dei co-fattori. Poiché il virus HIV esercita la sua azione di carcinogenesi in modo indiretto - attraverso la depressione del sistema immunitario - la presenza di altri fattori è necessaria per lo sviluppo dei tumori. Il ruolo di alcuni di questi co-fattori è ben noto, mentre per altri il quadro è meno chiaro. Due esempi possono servire ad illustrare il problema: il cancro del polmone e l'epatocarcinoma, due tumori per cui gli studi più recenti concordano nel riportare aumenti significativi del rischio senza chiarire il ruolo di HIV. Nel cancro del polmone, le persone HIV-positive potrebbero essere ad aumentato rischio di cancro soltanto per una maggiore frequenza di fumatori tra di loro, ed HIV essere solo uno spettatore innocente. Allo stesso modo, l'epatocarcinoma potrebbe essere più frequente nelle persone con infezione da HIV semplicemente perché tra di loro le infezioni da HBV e/o da HCV sono più diffuse che nel resto della popolazione.

I tumori riducono notevolmente la sopravvivenza delle persone HIV-positive, e questo fatto è vero anche in era HAART. Ai linfomi primitivi cerebrali è associata la peggior prognosi (mediana di sopravvivenza: 4 mesi), seguita dai linfomi non-Hodgkin di tipo immunoblastico (16 mesi) e Burkitt (38 mesi). Al contrario, la sopravvivenza dopo la diagnosi di sarcoma di Kaposi è migliorata dalla HAART (80% a cinque anni dalla diagnosi), probabilmente per un effetto sulla presentazione clinica (a prognosi più favorevole) della malattia. La ridotta sopravvivenza (56% a cinque anni) delle donne con carcinoma invasivo della cervice mette in luce i limiti dello *screening* del cancro della cervice nelle donne HIV-positive in Italia.

In conclusione, ritengo utile sottolineare come l'epidemia di immunodepressione causata dall'infezione da HIV abbia offerto l'opportunità di ampliare di molto le nostre conoscenze sui tumori. Questa opportunità, a mio giudizio, è stata colta ed i ricercatori italiani impegnati nello studio dei tumori associati all'infezione da HIV si sono particolarmente distinti a livello internazionale. Essi hanno contribuito ad identificare tempestivamente (p.es., linfoma di Hodgkin e cancro invasivo della cervice uterina) i tumori significativamente associati all'infezione da HIV e a svelare molti meccanismi di cancerogenesi (p.es., sarcoma di Kaposi). Questi risultati sono stati raggiunti tramite un'azione comune di ricercatori di molteplici discipline, ed un investimento nazionale reso possibile dal grande sforzo finanziario e gestionale confluito nel Progetto Nazionale AIDS.

Acquisizioni in materia di oncogenesi virale

Luigi Chieco
Bianchi

Dipartimento di
Scienze Oncologiche
e Chirurgiche, Università
degli Studi di Padova

E' comunemente ammesso che il 15% di tutti i tumori umani è legato ad una infezione virale. In realtà, virus con capacità oncogene sono largamente diffusi nella popolazione umana e tumori ad eziologia virale si rinvencono in tutte le specie di vertebrati, il che suggerisce che questi agenti infettivi possiedono caratteristiche di cancerogeni ambientali ancestrali. D'altra parte, anche per la cancerogenesi virale è valido il dogma secondo cui lo sviluppo del tumore è un processo multifattoriale e multifasico: il virus è causa necessaria ma non sufficiente per la neoplasia e questa insorge attraverso più fasi temporali durante le quali altri agenti cancerogeni di natura fisica o chimica possono agire sulle cellule inizialmente trasformate dal virus, accrescendo la loro invasività fino alla completa autonomia proliferativa. La comparsa del tumore clinicamente apprezzabile è, dunque, un evento relativamente raro: si può ritenere infatti che, come caratteristica costante, solo una piccola frazione di individui infettati sviluppi il tumore e dopo una latenza di molti anni, spesso decenni. Fattori insiti nell'ospite possono, inoltre, facilitare la cancerogenesi e, segnatamente, il *background* genetico e la compromissione del sistema immunitario, come ben dimostrato dall'infezione con virus di Epstein-Barr (EBV) in soggetti portatori di mutazioni costitutive del gene SAP localizzato nella regione Xq25 (sindrome linfoproliferativa di Duncan X-associata) e, rispettivamente, dai tumori associati ad AIDS.

Meccanismi di cancerogenesi

Dal punto di vista operativo si suole distinguere tra virus con azione cancerogena diretta e virus che causano l'insorgenza del tumore con meccanismo indiretto (1). Perchè un virus possa essere definito cancerogeno diretto è necessario che il suo genoma, o parte di esso, persista nella popolazione cellulare neoplastica con carattere di clonalità e alcuni suoi geni vengano trascritti con espressione di proteine precoci (oncoproteine) virali. Diverse dimostrazioni sperimentali (uso di mutanti temperatura-sensibili, silenziamento genico) indicano che l'attività continua di specifici geni virali è necessaria per il mantenimento del fenotipo cellulare trasformato. Ulteriori prove sul diretto rapporto causale scaturiscono ancora da indagini di laboratorio (trasformazione cellulare *in vitro* a seguito di transfezione di acido nucleico virale; induzione di neoplasia in appropriati modelli di animali) e da studi di epidemiologia analitica (caso-controllo), che mettono chiaramente in evidenza come il maggiore fattore di rischio per l'insorgenza del tumore sia rappresentato dall'infezione virale. Applicando questi criteri, i virus del papilloma umano (HPV), i virus erpetici EBV e HHV-8, il virus dell'epatite B (HBV) e il retrovirus T-linfotropico umano (HTLV-1), possono essere definiti cancerogeni diretti (tabella 1).

Nella cancerogenesi indiretta il virus non è di solito dimostrabile nelle cellule neoplastiche: l'infezione virale contribuisce allo sviluppo del tumore con meccanismi molteplici, stimolando la replicazione cellulare o inducendo immunodepressione.

Il virus dell'HIV promuove la cancerogenesi con modalità indirette: la compromissione dei CD4+, unita a iperplasia dei linfociti B e alterata produzione chemochinica e di fattori di crescita, promuove la formazione di alcuni tumori tipici

In questi pazienti il linfoma non-Hodgkin, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma della cervice uterina vengono indotti da EBV, HHV-8 e HPV, che agiscono come agenti cancerogeni "prossimali"

Tabella 1 Virus oncogeni umani e neoplasie maligne associate

VIRUS	NEOPLASIE
<ul style="list-style-type: none"> ● Papillomavirus (HPV) ("alto rischio": 16, 18, 31, 33, 45) 	<ul style="list-style-type: none"> ● carcinoma ano-genitale ● carcinoma delle vie urinarie ● carcinoma delle prime vie aeree e digestive
<ul style="list-style-type: none"> ● Poliomavirus (McPyV) 	<ul style="list-style-type: none"> ● carcinoma cutaneo a cellule di Merkel
<ul style="list-style-type: none"> ● Herpesvirus Virus di Epstein-Barr (EBV) 	<ul style="list-style-type: none"> ● linfoma di Burkitt (BL) ● carcinoma rino-faringeo (NPC) ● linfoma non-Hodgkin (NHL) e sindrome linfoproliferativa (in soggetti immunodeficienti) ● linfoma di Hodgkin ● carcinoma gastrico
<ul style="list-style-type: none"> ● Virus Herpetico Umano-8 (HHV-8) o Virus Herpetico associato al Sarcoma Kaposi (KSHV) 	<ul style="list-style-type: none"> ● sarcoma di Kaposi (KS) ● linfoma primitivo delle cavità sierose (PEL) ● malattia multicentrica di Castleman (MCD)
<ul style="list-style-type: none"> ● Hepadnavirus Virus dell'epatite B (HBV) 	<ul style="list-style-type: none"> ● carcinoma epatocellulare (HCC)
<ul style="list-style-type: none"> ● Retrovirus Virus Umano T Linfotropico-1 (HTLV-1) 	<ul style="list-style-type: none"> ● leucemia/linfoma a T cellule dall'adulto (ATLL)
<ul style="list-style-type: none"> ● Flavivirus Virus dell'epatite C (HCV) 	<ul style="list-style-type: none"> ● carcinoma epatocellulare (HCC) ● linfoma non-Hodgkin (NHL)

Questa evenienza è illustrata paradigmaticamente dall'infezione con il virus umano dell'immunodeficienza (HIV): la grave compromissione numerica e funzionale dei linfociti T CD4+, associata alla iperplasia dei linfociti B e alla sregolata produzione di citochine e chemochine infiammatorie e di fattori di crescita facilita lo sviluppo dei tumori tipici dell'AIDS, e cioè linfoma non-Hodgkin (NHL), sarcoma di Kaposi (KS) e carcinoma della cervice uterina, indotti rispettivamente da EBV, HHV-8 e HPV, quali agenti cancerogeni "prossimali". In accordo con quanto sopradetto, il genoma di HIV non si riscontra in tutte le cellule di questi tumori. Oltre l'HIV, il virus dell'epatite C (HCV) sembra promuovere la cancerogenesi con modalità indirette (iperplasia epatocellulare riparativa, alterazione del ciclo cellulare e della riparazione del danno del DNA, interferenza con le vie di trasduzione di segnali mitotici).

L'assenza di marcatori molecolari virali nelle cellule neoplastiche è stata talvolta spiegata come dovuta ad un fenomeno "hit and run"; in altre parole il virus, dopo aver provocato l'evento mutageno trasformante la cellula ospite, potrebbe essere escisso e quindi non più dimostrabile nel tumore. Chiare prove per tale meccanismo non sono state tuttavia fornite. Senza entrare nei dettagli delle complesse modalità con le quali i geni virali interferiscono nelle funzioni della cellula ospite, verranno di seguito descritti alcuni dei più importanti e ben accertati meccanismi di oncogenicità dei virus umani, fatta eccezione per il virus poliomavirus associato al carcinoma cutaneo di Merkel (2), per la mancanza dei dati a causa della sua dimostrazione molto recente e per l'HCV per il quale si ritiene, come già detto, molto probabile un meccanismo indiretto di cancerogenesi.

I papillomavirus (HPV)

I papillomavirus sono ubiquitari e molto diffusi; si distinguono oltre 100 tipi, sulla base delle differenze del DNA genomico. La maggior parte di HPV provoca lesioni epiteliali benigne (verruche, papillomi) (HPV "a basso rischio"), mentre alcuni tipi, e principalmente HPV16 e 18 ("ad alto rischio") sono responsabili di carcinomi delle mucose e, più raramente, della cute (3).

Le proteine E6 e E7, codificate dai rispettivi geni virali sono responsabili della capacità trasformante del virus: la loro espressione induce l'immortalizzazione e trasformazione di cheratinociti *in vitro* e carcinomi in modelli di topi transgenici *in vivo* (tabella 2).

E6 interagendo con la proteina cellulare AP lega e degrada per ubiquitinazione la p53 bloccandone l'attività oncosoppressoria; la E6 lega ed inattiva funzionalmente anche la p21 e la p27, proteine inibitrici delle chinasi ciclino-dipendenti essenziali per la regolazione del ciclo cellulare. La perdita di funzione della p53 provoca il superamento del blocco del ciclo replicativo in fase G1 e la resistenza all'apoptosi, eventi entrambi che consentono l'ulteriore accumulo di danno del DNA nel genoma cellulare. Ne risulta, quindi, una prolungata sopravvivenza delle cellule infettate e una loro maggiore capacità proliferativa. Un'altra importante funzione di E6 risiede nel suo dominio carbossi-terminale PDZ che consente l'interazione con altre proteine che possiedono il medesimo dominio, producendo la loro degradazione mediante l'attività ubiquitino-ligasica. Una conseguenza di ciò è costituita dall'attivazione della telomerasi che a sua volta si traduce nell'immortalizzazione cellulare.

La funzione principale di E7 è quella di formare complessi con la proteina pRb, codificata dal gene retinoblastoma (Rb). Questa funge da oncosoppressore poiché, allo stato defosforilato, forma complessi con il fattore trascrizionale E2F; se, a seguito di uno stimolo proliferativo, la pRb viene fosforilata da chinasi ciclino-dipendente (Cdk 4/6) il complesso si dissocia e il fattore E2F, libero di agire, promuove la replicazione del DNA. Analogamente alla E6, anche E7 blocca la funzione di p21 e p27, proteine inibitrici di cicline. Inoltre, E7 interagisce con le deacetilasi istoniche (HDACs) che inattivano funzionalmente il fattore E2F: quindi, il legame tra E7 e HDAs ha lo stesso effetto del complesso tra E7 e pRb poiché libera E2F con trascrizione di geni necessari per la progressione nel ciclo replicativo cellulare. Fra le altre funzioni di E7 è da ricordare la capacità di rendere silente, attraverso il reclutamento di HDACs, il gene per il fattore regolatore dell'interferone-1 (IRF-1): ciò si traduce in una perdita dell'immunosorveglianza soprattutto per quanto riguarda i geni inducibili dall'interferone alfa, con il risultato di rendere persistente l'infezione da HPV. Va, infine, notato che le molteplici funzioni di E6 e E7 sono peculiarità dei tipi virali "ad alto rischio" (ad es. HPV16, HPV18). L'affinità di legame per le diverse proteine cellulari è molto minore o assente per E6 e E7 dei tipi virali "a basso rischio".

Virus di Epstein-Barr (EBV)

■ **LMP1** - Tra le diverse oncoproteine codificate dal genoma EBV, LMP1 (*latent membrane protein 1*) è quella particolarmente dotata di potere trasformante e di effetti pleiotropici (1). LMP1 agisce come un recettore funzionante costitutivamente, simile al CD40 appartenente alla superfamiglia dei recettori del *Tumor Necrosis Factor* (TNF) e *marker* dell'attivazione dei linfociti B coinvolti nella regolazione della produzione di anticorpi e nello "switching" isotipico. In assenza di ligando, LMP1 inserita nei "raft" li-

La maggior parte di HPV provoca lesioni epiteliali benigne (verruche, papillomi), mentre alcuni tipi ad alto rischio e principalmente HPV16 e 18 sono responsabili di carcinomi delle mucose e, più raramente, della cute

Le oncoproteine virali prodotte da virus oncogeni a DNA sono in grado di indurre instabilità genetica nelle cellule infettate, interferendo con la funzione normalmente svolta dai fattori cellulari che regolano la divisione cellulare

Tabella 2 Oncoproteine virali e loro funzioni principali

VIRUS	ONCOPROTEINE	FUNZIONI PRINCIPALI
HPV (16,18)	E6	<ul style="list-style-type: none"> • lega e degrada p53, p21 e p27: blocco del riparo del danno al DNA, instabilità cromosomica; inibizione dell'apoptosi; perdita del controllo del ciclo cellulare; attivazione della telomerasi, immortalizzazione cellulare
	E7	<ul style="list-style-type: none"> • lega pRb con dissociazione del complesso con E2F, lega p21 e p27: perdita di controllo del ciclo cellulare; inattiva IRF-1, risposta immune ridotta
EBV	LMP1	<ul style="list-style-type: none"> • simula il CD40 con attivazione di molteplici vie di segnali proliferativi e anti-apoptotici; attivazione della telomerasi e immortalizzazione cellulare; attività trasformante in <i>vitro</i>
	LMP2a	<ul style="list-style-type: none"> • favorisce la persistenza del virus in fase latente; blocca i segnali apoptotici, favorisce la proliferazione e sopravvivenza dei linfociti B
	EBNA1	<ul style="list-style-type: none"> • espressa continuamente durante la fase latente del virus (latenza I); necessaria per la persistenza del virus in forma episomica; inibisce la presentazione di peptidi antigenici con molecole MHC - classe I
	EBNA2	<ul style="list-style-type: none"> • transattivatore di geni virali e cellulari; necessaria per l'immortalizzazione cellulare
	EBNA3A	<ul style="list-style-type: none"> • altera il controllo del ciclo cellulare; necessaria per l'immortalizzazione cellulare
	EBNA3C	<ul style="list-style-type: none"> • coopera con il RAS per la trasformazione cellulare; interagisce e inattiva funzionalmente pRb
HHV-8 (KSHV)	K1	<ul style="list-style-type: none"> • contiene motivi ITAM con attivazione di molteplici vie di segnali proliferativi e anti-apoptotici; capacità trasformante in <i>vitro</i>
	LANA	<ul style="list-style-type: none"> • persistenza del virus in forma episomale; interazione con p53 e pRb con loro perdita di funzione; aumenta l'espressione di β-catenina, facilita la progressione della cellula nel ciclo replicativo; coopera con Ras nella trasformazione cellulare
	K12 (kaposina)	<ul style="list-style-type: none"> • riorganizza l'actina; regola l'attività integrinica; capacità trasformante in <i>vitro</i>
HBV	HBx	<ul style="list-style-type: none"> • capacità transattivante molteplici geni cellulari, con effetti proliferativi cellulari e inibenti l'apoptosi; come transgene induce tumori epatici in modelli murini
HTLV-I	Tax	<ul style="list-style-type: none"> • capacità transattivante la trascrizione del genoma virale e di molteplici geni cellulari con effetti proliferativi cellulari e inibenti l'apoptosi; alterato riparo del danno del DNA con aneuploidia; induce IL-2Ra e sintesi di IL-2 facilitando la proliferazione e immortalizzazione di linfociti T; indispensabile per la immortalizzazione ma non necessaria per il mantenimento del fenotipo trasformato; come transgene induce tumori in modelli murini

pidici della membrana cellulare attiva tutte le vie di trasduzione del segnale proprie del CD40, incluse quelle mediate del fattore trascrizionale NFκB, la cascata delle MAP chinasi, della JAK/STAT e P13 K/Akt. Ne risulta una iper-regolazione delle proteine anti-apoptotiche (Bcl-2 e A20) e la stimolazione della produzione di citochine che promuovono la proliferazione dei linfociti B. LMP1 trasforma in *in vitro* fibroblasti murini che, iniettati in topi "nudi" immunodeficienti, generano tumori multipli. Di recente è stato dimostrato che LMP1 accresce autonomamente l'attività telomerasica nei linfociti B, fenomeno essenziale per la loro immortalizzazione (4). Nelle cellule epiteliali LMP-1 induce l'espressione di fattori pro-angiogenici (VEGF e bFGF) e di metalloproteinasasi, facilitando quindi lo sviluppo e la progressione del carcinoma naso-faringeo.

- **LMP2A** - Questa proteina virale si inserisce a livello di membrana citoplasmica dei linfociti B ed epitelii infettati. LMP2A contrasta la riattivazione del ciclo litico virale interferendo nelle vie di segnale, e favorisce pertanto la persistenza del virus in fase latente bloccando i segnali pro-apoptotici attraverso l'attivazione della via PI3k/Atk. Sebbene la proteina non sia necessaria per l'immortalizzazione dei linfociti B, accresce la proliferazione e inibisce la differenziazione di cellule epiteliali e quindi sembra avere un ruolo importante nella patogenesi delle neoplasie epiteliali associate ad infezione con EBV.
- **EBNA** (EBV *nuclear antigens*) - Le 5 proteine codificate da questi geni virali espressi in fase latente sono molto importanti in relazione alle capacità oncogene del virus. EBNA1 è l'unica espressa continuamente nelle cellule del linfoma di Burkitt ed ha un ruolo centrale nella persistenza del genoma virale in forma episomica. Per mezzo di un dominio amminoacidico ripetitivo (glicina-glicina-alanina) inibisce la presentazione di peptidi virali antigenici con molecole del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) classe I bloccandone la ubiquitinazione e la degradazione proteasomica. Ciò spiega perché, nonostante l'espressione di EBNA1, non si verifica l'attivazione di linfociti CD8+ citotossici per le cellule del linfoma di Burkitt che possono quindi proliferare eludendo l'attacco immune dell'ospite. L'EBNA2 ha funzione di transattivatore "promiscuo" inducendo la trascrizione di geni sia virali che cellulari. La sua espressione è determinante per la immortalizzazione linfocitaria B poiché EBV con delezione del gene EBNA2 (ceppo P3HR-1) perde tale capacità. Tra i geni cellulari attivati sono CD21 (recettore dell'EBV), CD23 e c-fgr che promuovono la proliferazione linfocitaria B.

Tra le proteine EBNA3, l'EBNA3A e C sono importanti per l'oncogenesi perché la delezione dei rispettivi geni altera il potere trasformante di EBV. L'EBNA3A sembra interferire sui sistemi di blocco del ciclo cellulare, mentre l'EBNA3C coopera con il proto-oncogene RAS per immortalizzare i fibroblasti di roditori rendendoli tumorigeni *in vivo* e interagisce con la pRB inattivandone l'azione oncosoppressoria.

Herpes virus umano-8 o herpes virus associato al sarcoma di Kaposi (HHV-8 o KSHV)

Come illustrato per EBV, anche il genoma di HHV-8 comprende numerosi geni che, espressi sia in fase latente che durante il ciclo litico, inducono proliferazione e trasformazione cellulare neoplastica. Le proprietà dei principali geni virali e loro prodotti proteici sono descritte in prosieguo (1).

- **K1** - Il gene codifica una glicoproteina transmembrana il cui dominio citoplasmico ha funzione di immuno-recettore tirosinico attivato (ITAM) trasducendo segnali di mobi-

Il virus di Epstein-Barr agisce mediante le oncoproteine LMP e EBNA sullo sviluppo delle forme tumorali associate

I numerosi geni del genoma di HHV-8 sono in grado di indurre proliferazione e trasformazione cellulare neoplastica; l'HHV-8 è in grado di eludere la risposta immune dell'ospite, inibendo la produzione dei linfociti T citotossici CD8+ mediante le proteine MIR1 e MIR2

lizzazione del calcio, di fosforilazione di chinasi tirosiniche cellulari e di attivazione del NFκB. Analogamente al LMP1 di EBV, la sua attivazione non richiede ligando e protegge la cellula da apoptosi prevenendo la induzione di FAS-ligando. K1 è espressa nelle cellule del KS, del linfoma primitivo delle sierose (PEL) e della malattia multicentrica di Castleman (MCD): nelle cellule endoteliali provoca la iper-produzione di VEGF e MMP-9 e quindi contribuisce alla crescita e progressione tumorale anche con meccanismo paracrina. D'altro canto, K1 ha anche capacità trasformante e oncogena diretta come dimostrato *in vitro* e *in vivo* con fibroblasti di roditori.

- **K15** - Presenta analogie con LMP2A di EBV: nei linfociti B la proteina ha funzione modulante la trasmissione di segnale, attiva le vie Ras- e NFκB-dipendenti e interferisce con la funzione immunorecettoriale del BCR.
- **LANA** - E' simile ad EBNA1 di EBV: il prodotto proteico, una fosfoproteina nucleare, è indispensabile per mantenere l'episoma collegato al cromosoma della cellula ospite. La proteina interagisce con p53 e pRB con conseguente perdita di funzione di questi due prodotti oncosoppressori; inoltre può aumentare l'espressione della beta-catenina, stabilizzandola attraverso il sequestro del suo inibitore - la chinasi glicogeno-sintetasi 3b (GSK-3b) - così stimolando la cellula ad entrare in fase S del ciclo replicativo. La proteina LANA coopera con H-ras nel trasformare fibroblasti primari di ratto.
- **K12 o kaposina** - La proteina è espressa in fase di latenza in cellule KS e PEL e durante il ciclo litico. La funzione principale è quella di riorganizzare l'actina e regolare l'attività integrinica. Ha capacità trasformante cellule di ratto.

Molti altri geni virali che, per le omologie molecolari e funzionali esistenti, sembrano acquisiti dalle cellule ospiti durante l'evoluzione del virus collaborano all'insorgenza e progressione delle neoplasie associate ad infezione con HHV-8: sono i geni che codificano per recettori, per citochine e chemochine, per fattori di crescita, per cicline, per molecole immunomodulanti. Si rimanda per brevità alle estese trattazioni esistenti. E' forse solo il caso di ricordare che HHV-8, in conformità con quanto detto per EBV, è in grado di eludere la risposta immune dell'ospite inibendo la presentazione di antigeni in MHC classe I - e quindi la generazione di linfociti T citotossici CD8+ - per mezzo delle proteine MIR1 e MIR2 (*modulator of immune recognition*) codificate rispettivamente dai geni K3 e K5.

Virus dell'epatite B (HBV)

Come già accennato, è stato ipotizzato che la cancerogenesi da HBV e HCV sia di tipo indiretto. Tuttavia, mentre ciò appare assai probabile per quanto concerne HCV, numerose osservazioni cliniche e sperimentali sui modelli animali di topi transgenici depongono per una tumorigenicità diretta di HBV (1). Infatti il genoma del virus si rinviene integrato nel DNA ospite e nei casi di carcinomi epatici (HCC): il sito di integrazione, però, varia da caso a caso e il genoma virale può essere variamente frammentato. Le sequenze virali sembrano agire con un meccanismo di mutagenesi inserzionale attivando in cis proto-oncogeni cellulari (myc, H-ras, K-ras), geni che codificano fattori di crescita (IGF-2) e recettori ormonali (glicocorticoidi, estrogeni). L'inserzione del DNA virale può anche operare delezioni e discontinuità in geni onco-soppressori (Rb, Tp53, WT) con perdita della loro funzione. Inoltre, la proteina HBx, codificata dal gene X di HBV, ha funzione trans attivante analogamente alla proteina tax di HTLV-1. Pertanto numerosi geni cellulari distanti dal sito di integrazione del virus possono essere attivati o modulati con il risultato di un'alterata proliferazione cellu-

lare unita a un difetto di apoptosi. Va ricordato, infine, che nei Paesi asiatici ed africani ad alta prevalenza di infezione da HBV e con elevata incidenza di HCC si riscontra una frequente esposizione ad aflatoxina. Questo potente cancerogeno epatico induce una mutazione con perdita di funzione nel codone 249 del gene TP53 con perdita di funzione dello stesso gene e tale marcatore molecolare si riscontra spesso associato alla presenza di HBV nel HCC, il che suggerisce un'azione sinergica tra virus e cancerogeno chimico.

Virus umano T-linfotropico 1 (HTLV-1)

E' il primo, e finora unico, retrovirus oncogeno umano isolato (5). Il suo DNA provirale è svelabile in tutte le cellule neoplastiche della leucemia indotta, anche se spesso si tratta di provirus difettivi. Il sito d'integrazione ha carattere di clonalità nelle singole leucemie ma varia da caso a caso: la oncoproteina trasformante Tax, codificata dall'omonimo gene, è una proteina regolatoria non strutturale con funzione transattivante pleiotropica, promuovendo la trascrizione del genoma virale e attivando o modulando a distanza numerosi geni cellulari. Tax è necessaria per la trasformazione cellulare, tuttavia solo una metà dei casi di ATLL esprime la proteina e ciò fa ritenere che la proteina non sia necessaria per il mantenimento del fenotipo trasformato. D'altra parte topi transgenici per Tax sviluppano tumori solidi e leucemie. Poiché la proteina Tax è antigenica e suscita una robusta risposta immune umorale e cellulare dell'ospite, la sua assenza o basso livello di espressione nelle cellule leucemiche consente a queste di eludere le difese immunitarie provocando più o meno rapidamente la morte. La proteina Tax utilizza le vie Akt-PI3K, JAK-STAT e JNK-MAPK per agire sui bersagli cellulari attraverso l'attivazione dei fattori trascrizionali NFκB, CREB, SRF, AP-1. Gli effetti sono molteplici, spesso ridondanti, e sono essenzialmente rappresentati da una accelerata progressione G1-S del ciclo replicativo, dalla soppressione dell'apoptosi, da una marcata instabilità genomica ed aneuploidia causata da un deficiente riparo del danno del DNA. Va ricordato, tra l'altro, che Tax induce l'espressione costitutiva della catena alfa del recettore per IL-2 (CD25) che rappresenta un marcatore per i linfociti T CD4+ infettati e che, grazie alla contemporanea attivazione della trascrizione di IL-2, instaura un circuito autocrino e paracrino di stimolazione alla proliferazione linfocitaria T. E' da segnalare, infine, che l'effetto favorente la tumorigenesi operato da Tax sembra essere controbilanciato da un'altra proteina regolatoria virale, la p13. Questa proteina ha come *target* cellulare la membrana interna mitocondriale e, attraverso complessi eventi biochimici, sembra facilitare l'apoptosi *in vitro* e contrastare *in vivo* lo sviluppo di tumori in modelli murini (6).

Considerazioni conclusive

L'avvento della terapia antiretrovirale con combinazione di farmaci inibitori della trascrittasi inversa e delle proteasi (HAART) ha ridotto marcatamente l'incidenza non solo delle infezioni opportunistiche abituali dell'AIDS ma anche dei tumori, in particolare KS e NHL immunoblastici e cerebrali. Questo risultato, che ha prolungato di molto la durata e la qualità di vita delle persone affette da AIDS, è evidentemente dovuto in massima parte alla restaurazione della reattività immunitaria come dimostrato dalla diminuzione della viremia HIV e del recupero numerico e funzionale dei linfociti CD4+ nella maggior parte dei pazienti trattati. E' stato ipotizzato che il benefico effetto sul decremento della comparsa dei tipici tumori associati all'AIDS sia anche imputabile all'azione diretta dei farmaci sul tes-

Altri virus oncogeni sono HBV (per tumorigenicità indiretta) e HTLV-1, unico retrovirus oncogeno umano

Nei tumori associati ad infezioni virali, la vaccinazione è il mezzo più efficace di prevenzione primaria, come dimostrato dalla vaccinazione contro l'HBV nei riguardi di epatiti e cirrosi e di epatocarcinoma

suto neoplastico ma prove dirette a suffragio di questa possibilità non sono state finora prodotte. In realtà, i vari farmaci anti-virali hanno scarso potere terapeutico per le relative forme neoplastiche in fase clinicamente avanzata, eccezion fatta forse per il KS (7).

La ricerca per identificare nuove molecole in grado di inibire onco-proteine virali o le vie di trasmissione del segnale irregolarmente attivate o modulate è peraltro molto attiva. Un settore particolarmente promettente sembra essere costituito dai cosiddetti piccoli RNA non codificanti (miRNAs), regolatori post-trascrizionali dell'espressione genica negli eucarioti pluricellulari. Sono stati identificati miRNAs di origine cellulare e virale ed entrambi possono alterare sia la replicazione virale che la fisiologia della cellula ospite (8). Ad esempio, un miRNA trascritto dal genoma di EBV - EBV BART miRNA - deprime l'espressione di LMP1 e, pertanto, agisce riducendo la capacità trasformante del virus e facilitando l'apoptosi della cellula infettata. Un gruppo di 12 miRNAs è espresso da cellule PEL durante l'infezione latente di HHV-8: il bersaglio cellulare di questi miRNAs sembra essere la proteina THBS1 che è dotata di attività antiangiogeniche, antiproliferative e antitumorali e, di conseguenza, una sua ridotta o assente funzione potrebbe favorire lo sviluppo del PEL e del KS. Sempre per quanto riguarda HHV-8, il miRNA-K12-11 è ortologo del miRNA-155 cellulare, definito "oncomir" perché la sua espressione costitutiva, è caratteristica di linfomi B. Questa area di ricerca è dunque in rapida espansione e, auspicabilmente, potrà contribuire nei prossimi anni allo sviluppo di nuove molecole in grado di inibire il processo di trasformazione cellulare causato da virus.

Per molti tumori umani causati dall'esposizione ad un agente cancerogeno la prevenzione primaria rappresenta il mezzo più efficace per ridurre l'incidenza. Anche nel caso dei tumori associati ad infezioni virali, la prevenzione primaria, realizzata attraverso la vaccinazione su larga scala con immunogeni virali, può costituire un'ottimale modalità di difesa. Ciò è paradigmaticamente dimostrato dalla vaccinazione contro l'HBV che non solo ha ridotto drasticamente l'insorgenza di epatiti e di cirrosi, ma anche sembra operare una notevole riduzione di HCC in accordo con quanto si sta osservando in Taiwan e in Gambia. Il vaccino contro HPV, di più recente introduzione, potrà anche costituire una valida arma contro il cancro della cervice uterina, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo ove tale neoplasia presenta alti tassi di incidenza e di letalità. Vaccini contro HCV e EBV sono in fase di avanzata sperimentazione clinica: se la loro efficacia sarà provata, un'altra consistente frazione di neoplasie potrà essere evitata.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **zur Hausen H.** Infections Causing Human Cancer. Wiley - VCH, 2006.
2. **Feng H, et al.** Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008, 319:1096-1100.
3. Human Papillomaviruses, IARC Monograph n. 90, 2007.
4. **Terrin L, et al.** Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus activates the hTERT promoter and enhances telomerase activity in B lymphocytes. *J Virol* 2008, in corso di stampa.
5. **Lairmore MD, Franchini G.** Human T-cell Leukemia Virus types 1 and 2. In: *Fields Virology*, V ed. 2007, vol 2, pp 2071 - 2106, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
6. **D'Agostino DM, et al.** Mitochondria as functional targets of proteins coded by human tumor viruses. *Adv. Cancer Res.* 2005, 94:87-142.
7. **Cattelan AM, et al.** Long term clinical outcome of AIDS-related Kaposi's sarcoma during highly active anti-retroviral therapy. *Int J Oncol* 2005, 27:779-785.
8. **Gottwein E, et al.** Viral and cellular microRNAs as determinants of viral pathogenesis and immunity. *Cell Host & Microbe* 2008, 3:375-387.

La Malattia di Castleman nei pazienti con infezione da HIV

Mario Corbellino

Clinica di Malattie Infettive, Ospedale "Luigi Sacco" Azienda Ospedaliera - Polo Universitario, Milano

La Malattia di Castleman Multicentrica (MCD) nei pazienti HIV-1 positivi è un raro disordine linfoproliferativo associato invariabilmente al virus HHV-8/KSHV (1). Si tratta di una malattia ad esordio acuto che può avere un andamento caratterizzato da fasi spontanee di remissione e esacerbazione ma anche decorso fulminante. Sebbene sia di più frequente riscontro in soggetti con profonda immunodepressione, la MCD può manifestarsi a qualunque stadio dell'infezione da HIV-1, indipendentemente dai valori dei linfociti T CD4 positivi o dalla soppressione della carica virale di HIV nel plasma indotta dalla terapia antiretrovirale di combinazione (cART).

Caratteristiche cliniche della MCD KSHV-correlata

Clinicamente, la MCD KSHV-correlata in fase attiva si presenta con un quadro clinico ad andamento tumultuoso che evoca il linfoma o la sindrome da risposta infiammatoria sistemica severa (SIRS), con improvvisa comparsa di sintomi costituzionali accompagnati da linfadenopatia generalizzata, epato-splenomegalia, pancitopenia (eg, anemia, piastrinopenia e/o leucopenia, variamente combinate). Di riscontro comune sono, inoltre, il deficit di sintesi epatica, fenomeni autoimmuni (eg, anemia emolitica o piastrinopenia autoimmuni), valori elevati della ferritina e della proteina C reattiva (PCR) nel siero.

Nel 40% dei casi, i pazienti con MCD hanno una diagnosi precedente o concomitante di sarcoma di Kaposi (KS), mentre tale percentuale si eleva a quasi il 70% quando si considera il decorso completo della malattia. Inoltre, i pazienti con MCD hanno un rischio circa 20 volte superiore rispetto ai soggetti HIV-positivi, di sviluppare linfoma non-Hodgkin AIDS-correlato (*Primary Effusion Lymphoma* o linfoma solido), che risulta invariabilmente essere associato a KSHV.

Diagnosi di MCD KSHV-correlata

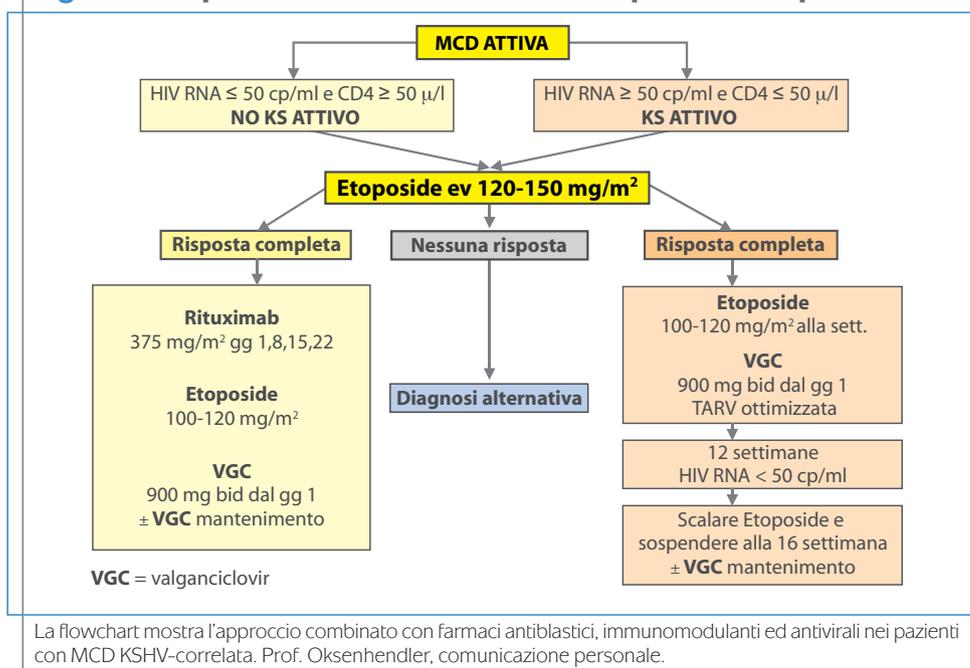
La diagnosi di Malattia di Castleman KSHV-correlata è istopatologica, richiede l'esecuzione di una biopsia linfonodale e si basa sul riscontro di caratteristiche alterazioni strutturali (ie, iperplasia follicolare, involuzione dei centri germinativi, iperplasia della *mantle zone* e spiccata iperplasia plasmocitaria degli spazi inter-follicolari). I soli quadri morfologici, tuttavia, non sono specifici della malattia secondaria a infezione da KSHV. Per tale motivo, l'esame istopatologico deve essere completato da indagini immunostochimiche che dimostrino la presenza di cellule infettate tipicamente localizzate nella *mantle zone* dei follicoli linfoidi (2).

Tutti i pazienti con MCD KSHV-correlata in fase attiva presentano elevati livelli di HHV-

Durante il decorso clinico, il 70% dei pazienti con MCD riceve una diagnosi di sarcoma di Kaposi, tutti i pazienti con MCD KSHV-correlata in fase attiva hanno livelli elevati di HHV-8

La terapia della Malattia di Castleman KSHV-correlata nel paziente HIV-positivo ha obiettivi anti-blastici, antivirali ed immunomodulanti

Figura 1 Terapia della MCD KSHV-correlata nel paziente HIV-positivo



8 nel sangue periferico (3). La viremia da KSHV nelle fasi di attacco della malattia è da 100 a 10,000 volte superiore di quanto rilevabile in soggetti con le altre patologie KSHV-associate (ie, KS e linfomi HHV-8 positivi) e correla in maniera direttamente proporzionale con i livelli sierici di PCR e delle citochine pro-infiammatorie interleuchina-6 e interleuchina-10 (4).

Terapia della MCD KSHV-correlata

Gli approcci terapeutici finora impiegati nella MCD sono di natura anti-blastica, antivirale e immuno-modulante (figura 1).

La chemioterapia antiblastica singola (con etoposide o ciclofosfamida o vincristina) o di combinazione (doxorubicina-bleomicina-vincristina oppure ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina-prednisone) è assai efficace nell'indurre in tempi rapidi (ie, 48-72 ore) la remissione clinica della MCD in fase acuta. Tuttavia, la risposta clinica è regolarmente di natura temporanea, palliativa e per essere mantenuta nel tempo richiede la cronica somministrazione del (i) farmaco (i).

Dal punto di vista della terapia anti-erpetica, sia cidofovir che foscarnet non sembrano avere attività né dal punto di vista clinico né tantomeno sui livelli di viremia di HHV-8 nei pazienti con MCD. Tuttavia, ganciclovir o valganciclovir (VGC), da soli o in associazione con altri agenti, sono stati impiegati con successo in alcuni casi di MCD (5).

Figura 2 MCD KSHV-correlata con insufficienza multipla d'organo

Nei pazienti con MCD complicato da quadri di insufficienza d'organo, è indicato l'uso in fase acuta di antitumorali a rapida attività

Per quanto concerne la terapia antiretrovirale, deve essere introdotta immediatamente nei pazienti *naïve* alla cART oppure modificata adeguatamente nei pazienti con MCD e carica virale di HIV non soppressa, pur ricordando il rischio di sindrome da immunoripristinazione e conseguente riacutizzazione di malattia descritto in alcuni casi (6).

L'approccio immuno-modulante riguarda l'impiego dell'interferone-alfa, della talidomide e l'uso di anticorpi monoclonali specifici per il recettore dell'interleukina-6 umana (altizumab) e per la glicoproteina di membrana dei linfociti B CD20 (rituximab).

Di tutti questi agenti, rituximab si è rilevato il più promettente nell'indurre remissioni durature della MCD sia in pazienti stabilizzati dopo trattamento chemioterapico cronico a 60 giorni dall'ultima somministrazione dell'anticorpo ($n = 22/24$, pari al 92%) (7), che in una serie consecutiva di 21 pazienti con MCD all'esordio clinico in cui si è documentato nel 95% dei casi una risposta clinica, ematologica e virologica (8). È da notare che in 3 casi nei quali si era assistito a ripresa della MCD post-rituximab, un successivo ciclo di 4 somministrazioni dell'anticorpo è stato efficace nell'indurre nuovamente remissione clinica di malattia (9).

Va, tuttavia, sottolineato che l'impiego di rituximab nei pazienti con MCD non è scevro da effetti collaterali. Sono, infatti, state documentate riaccensioni e/o progressioni di

Vanno ricordati il rischio di sindrome da immunocostituzione dopo HAART e di riaccensione/progressione di SK pre-diagnosi di MCD

Malattia di Kaposi preesistente alla diagnosi di MCD (7, 10). Inoltre, nei pazienti con MCD ad andamento fulminante o complicato da quadri di insufficienza d'organo, l'impiego di rituximab in prima linea può essere inefficace o addirittura rischioso e non va pertanto considerato un'opzione terapeutica raccomandabile (11). In questi casi appare più prudente l'impiego in fase acuta dei chemioterapici antitumorali a rapida attività (eg, etoposide) allo scopo di ottenere la remissione clinica della malattia e solo in un secondo tempo, a quadro clinico stabilizzato, si potrà programmare l'impiego di rituximab. Nella [figura 2](#) è mostrato un quadro di insufficienza d'organo multipla, causata dalla mancata assunzione di etoposide. Sono evidenti lo stato anasarcatico e le lesioni disseminate di AIDS-KS.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Soulier J, et al.** Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86:1276-1280.
2. **Parravicini C, et al.** Differential viral protein expression in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-infected diseases: Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman's disease. *Am J Pathol* 2000; 156: 743-749.
3. **Marcelin AG, et al.** Relationship between the quantity of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in peripheral blood and effusion fluid samples and KSHV-associated diseases. *J Infect Dis* 2007; 196: 1163-1166.
4. **Oksehnendler E, et al.** High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric Castleman disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000; 96: 2069-2073.
5. **Casper C, et al.** Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004; 103: 1362-1364.
6. **Zietz C, et al.** An unusual cluster of cases of Castleman's disease during antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1923-1924.
7. **Gérard L, et al.** Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent Human Immunodeficiency Virus-associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3350-3356.
8. **Bower M, et al.** Rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 2007; 147:836-839.
9. **Powels T, et al.** Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2007; 110: 4132-4133.
10. **Marcelin AG, et al.** Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood* 2003; 102:2786-2788.
11. **Buchler T, et al.** Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure: report of two cases. *AIDS* 2008; 22:1685-1687.

Nuovi protocolli di terapia nel Sarcoma di Kaposi

Emanuela
Vaccher

Divisione di Oncologia
Medica A,
Centro di riferimento
Oncologico, Aviano (PN)

In questa forma tumorale, molto frequente nei pazienti HIV-positivi, i risultati terapeutici più consistenti sono stati ottenuti dall'associazione tra HAART e chemioterapia

Il sarcoma di Kaposi (SK) costituisce a tutt'oggi una delle neoplasie più comuni associate all'infezione da HIV. L'incidenza della neoplasia è progressivamente diminuita nel tempo, con un rapido decremento dopo la diffusione dell'HAART. Il rischio di SK fra i pazienti HIV-positivi in terapia antiretrovirale resta comunque almeno 25 volte superiore a quello della popolazione generale dello stesso sesso e fascia di età. L'immunodepressione influenza negativamente la storia naturale del SK, con un aumento dell'aggressività biologica ed un aumento della mortalità, che correla con l'entità del deficit immunitario stesso.

La terapia antiretrovirale di combinazione è in grado di modificare favorevolmente la storia naturale del SK ed è attualmente un presidio terapeutico essenziale per tutti gli stadi di malattia. Essa può costituire l'unica forma di terapia antitumorale negli stadi iniziali della neoplasia. La terapia della neoplasia in stadio avanzato e/o rapido-proliferante è stata fino ad oggi di tipo puramente palliativo. Nessun regime chemioterapico è stato, infatti, in grado di modificare favorevolmente la sopravvivenza di questi pazienti. Risultati più incoraggianti sono emersi dagli studi più recenti, che prevedono l'associazione della chemioterapia (CT) convenzionale con l'HAART o l'impiego di nuovi antitumorali, sempre in associazione ai farmaci antiretrovirali.

Terapia sistemica

HAART come terapia antitumorale

I risultati degli studi prospettici in cui l'HAART viene somministrata come terapia "antineoplastica" primaria in pazienti con malattia in I-III stadio, evidenziano un tasso di remissioni globali (RG) del 66-86%, con un tasso di remissioni complete (RC) che si aggira intorno al 35%. Il tempo mediano per ottenere una risposta è in genere compreso tra 2 e 4 mesi e nella maggior parte dei casi la risposta antineoplastica si correla con il recupero immunologico del paziente e lo stadio iniziale T0 di malattia, secondo l'*AIDS Clinical Trials Group*. Studi condotti su modelli sperimentali *in vitro* ed *in vivo* sul topo atimico hanno, inoltre, dimostrato che l'HAART, ed in particolare gli inibitori della proteasi, sono dotati di attività antitumorale diretta. Studi prospettici non hanno tuttavia documentato una differenziale riduzione dell'incidenza del SK nei pazienti trattati con IP o NNRTI. L'efficacia "antineoplastica" di regimi antiretrovirali comprendente IP versus regimi comprendenti NNRTI, potrà essere chiarita definitivamente solo con uno studio randomizzato.

Chemioterapia

Viene riservata ai pazienti con malattia rapidamente progressiva, malattia viscerale sintomatica, localizzazione polmonare e/o cospicuo linfedema.

Trova, inoltre, indicazione nei pazienti che presentano progressione del SK durante la HAART. Numerosi chemioterapici usati singolarmente dimostrano attività nel SK: adriamicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, bleomicina, taxolo, taxotere que-



Negli stadi T0 o nelle forme lente proliferanti l'HAART può essere l'unica terapia; in stadio T1 o malattia rapida proliferante si consiglia chemioterapia seguita da un mantenimento con sola HAART

sti farmaci consentono di ottenere RG variabili dal 30 al 70%, in gran parte remissioni parziali. Le antracicline liposomiali (L) ed in particolare adriamicina-L rappresentano attualmente la CT di prima linea nel Kaposi in stadio avanzato di malattia.

Combinazione HAART-chemioterapia

Le RG migliori ottenute sono comprese nel *range* del 76-82% con HAART ed adriamicina-L, con RC del 26-40%, di durata superiore all'anno.

La tossicità principale dose-limitante rimane ancora la leucopenia, ma di entità apparentemente inferiore rispetto ai controlli storici dell'era pre-HAART, trattati con sola CT. Le altre tossicità dell'associazione CT-HAART sono costituite da epatotossicità (8-22%), in genere lieve-moderata, e da cardiotoxicità (7%), rilevata all'ecocardiogramma in soggetti completamente asintomatici. La neuropatia periferica ha una prevalenza simile (circa 13%) a quella ottenuta con la sola CT, ma nell'associazione con gli antiretrovirali essa in genere è più grave e di maggiore durata. Infine, il recupero immunologico indotto dalla terapia antiretrovirale non viene compromesso dall'immunodepressione della chemioterapia.

Nella terapia di salvataggio, l'associazione taxolo-HAART fornisce uno spettro di tossicità qualitativamente e quantitativamente sovrapponibile a quello della monochemioterapia con taxolo. Il tasso di risposta è simile fra i pazienti trattati con taxolo-HAART rispetto a quelli trattati con solo taxolo, ma il tempo mediano alla progressione (superiore all'anno) e la sopravvivenza globale (superiore ai due anni), sono significativamente migliori nei pazienti trattati con entrambi.

La strategia terapeutica che comprende una terapia d'induzione con chemioterapia ed HAART seguita da una terapia di mantenimento con sola HAART, ha la potenzialità di guarire il Kaposi in fase rapida-proliferante e/o in stadio avanzato di malattia. Uno studio di fase II ha dimostrato che dopo citoreduzione da CT, l'HAART di mantenimento è in grado di indurre RC nel 65% dei pazienti. A 5 anni, la sopravvivenza libera da malattia e cancro-specifica sono del 98% e del 100%, in tutti gli stadi di malattia.

Strategia consigliata

La HAART può costituire l'unica forma di terapia antineoplastica negli stadi iniziali di malattia (T0) e/o in presenza di neoplasia lento-proliferante, quando cioè è presente un modesto carico tumorale e/o il ritmo di crescita del tumore è compatibile con la lunga latenza di comparsa dell'attività antineoplastica dell'HAART. Nei pazienti con malattia in stadio T1 e/o neoplasia rapido-proliferante, la terapia di elezione è la CT associata alla terapia antiretrovirale, seguita dall'HAART di mantenimento, sia nella terapia di prima linea che nella terapia di salvataggio.

Prognosi

Nell'era pre-HAART i fattori prognostici sulla sopravvivenza sono risultati anzitutto lo stato immunitario (I) del paziente e, in minor misura, lo stadio iniziale (T) della neoplasia. Nei pazienti trattati con antiretrovirali, lo stato immunitario (I) perde il suo valore prognostico sulla sopravvivenza, mentre acquistano maggiore rilevanza prognostica lo stadio del tumore e la presenza di sintomi sistemici/scadute condizioni generali dell'ospite.

Grazie al contributo della HAART nel miglioramento prognostico, per valutare l'outcome risultano oggi rilevanti stadio tumorale e sintomi sistemici

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Bower M, et al.** Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999. 13:2105-2111.
2. **Bower M, et al.** Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005. 23:5224-5228.
3. **Cattelan AM, et al.** Acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma regression after highly active antiretroviral therapy: biologic correlates of clinical outcome. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001. 28:44-49.
4. **Chiao EY, et al.** Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2008. 26:474-479.
5. **Esdale B, et al.** The immunological effects of concomitant highly active antiretroviral therapy and liposomal anthracycline treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2002. 16:2344-2347.
6. **Krown SE.** Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2004. 22:399-402.
7. **Lichterfeld M, et al.** Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. 2005. *Infection* 33:140-147.
8. **Martin-Carbonero L, et al.** Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2004. 18:1737-1740.
9. **Nasti G, et al.** AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. *J Clin Oncol* 2003. 21:2876-2882.
10. **Sgadari C, et al.** Use of HIV protease inhibitors to block Kaposi's sarcoma and tumour growth. *Lancet Oncol* 2003. 4:537-547.
11. **Srirangam A, et al.** Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on Akt-regulated cell proliferation in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006. 12:1883-1896.
12. **Tulpule A, et al.** Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2002. 95:147-154.
13. **Vaccher E, et al.** HAART is effective as anti-Kaposi's sarcoma therapy only after remission has been induced by chemotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 22:407-408.
14. **Vaccher E, et al.** In: Tumori ed infezione da HIV. Un modello di studio della cancerogenesi. Ed. Biomedica, Milano. Novembre 2005, pp. 75-90.

Carlo Parravicini

Servizi di Anatomia ed
Istologia Patologica,
Ospedale "Luigi Sacco"
Azienda Ospedaliera -
Polo Universitario,
Milano

Per linfomi non-Hodgkin, linfomi di Burkitt, linfomi diffusi a grandi cellule (DLBCL) e plasmablastici è stata dimostrata una forte associazione con virus oncogeni (EBV)

Patogenesi dei linfomi HIV-correlati

Rispetto alla popolazione generale, i pazienti con infezione da HIV hanno un rischio 60-200 volte maggiore di sviluppare linfomi non-Hodgkin (NHL) (1, 2). Analogamente a quanto avviene in altre situazioni di compromissione congenita o acquisita (trapianti) dell'immunità cellulo-mediata, i linfomi del paziente HIV-positivo coinvolgono preferenzialmente le cellule B e sono frequentemente associati a virus oncogeni linfotropi (EBV e KSHV). Per queste caratteristiche i linfomi non-Hodgkin del paziente HIV-positivo possono essere a tutti gli effetti considerati come neoplasie opportunistiche e rientrano nelle cosiddette "patologie AIDS-definienti".

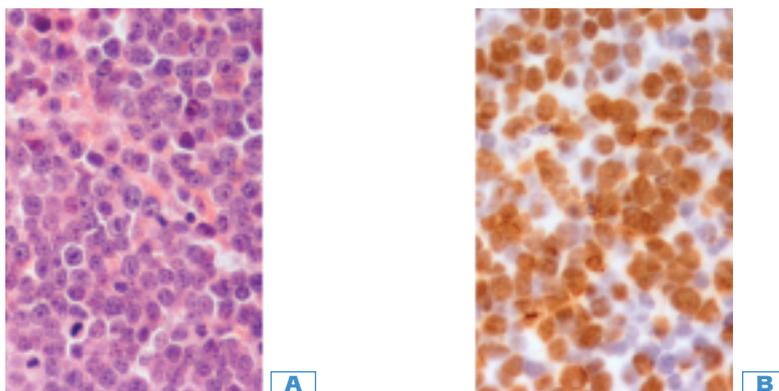
I linfomi AIDS-correlati sono eterogenei per tipo istologico e presentazione clinica. I più comuni sono il linfoma di Burkitt (30% dei casi) e il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) centroblastico e/o immunoblastico (40% dei casi). Meno comuni ma tipici del paziente HIV-positivo sono i linfomi plasmablastici, sia nella forma KSHV-correlata primitiva delle sierose che nella forma EBV-correlata tipica del cavo orale (3). A parte, perché esplicitamente escluso dalla lista delle patologie AIDS-definienti, occorre considerare il linfoma di Hodgkin, che nei pazienti HIV-positivi ha un'incidenza 5-20 volte superiore a quella della popolazione generale (4).

Gli studi di patogenesi centrati sul ruolo di specifici oncogeni o sulla caratterizzazione dei profili di espressione molecolare non hanno dimostrato nei linfomi AIDS-correlati alterazioni sostanzialmente differenti da quelle presenti in tumori omologhi insorti in soggetti senza infezione da HIV (5). Nel corso degli anni, le chiavi di lettura patogeneticamente più rilevanti si sono dimostrate la stretta associazione con virus oncogeni e l'evoluzione cui lo spettro dei tumori AIDS-associati è andato incontro per effetto delle terapie antiretrovirali.

Con l'introduzione e l'uso generalizzato dell'HAART il rischio per i pazienti HIV-positivi di sviluppare un NHL si è grandemente ridotto e l'incidenza per 1000 persone/anno è passata dal 8,6 del 1993/94, al 4,3 del 1996/97, al 2,8 del 2006 (6, 7). Parallelamente, la mortalità è calata del 75% (8, 9). I dati globali mostrano una stretta correlazione tra calo di incidenza e più alti livelli di CD4, sottolineando la natura opportunistica dei linfomi AIDS-associati (8, 10). Tuttavia, un esame più dettagliato delle modificazioni epidemiologiche indotte dall'HAART mette in evidenza significative differenze tra i diversi tipi istologici dei NHL AIDS-correlati che riflettono verosimilmente un'eterogeneità dei meccanismi patogenetici implicati nella linfomagenesi.

In epoca post-HAART i cambiamenti più significativi sono stati osservati nel gruppo dei DLBCL e sono legati a un drammatico calo della forma primitiva cerebrale (6) e ad un aumento relativo delle forme a differenziazione centroblastica (dal 21 al 44%) accompagnato da una corrispondente riduzione di quelle immunoblastiche (5). I linfomi primitivi cerebrali e i DLBCL immunoblastici sono patologie strettamente associate a

Figura Sezioni istologiche di un linfonodo con subtotale sostituzione da linfoma di Burkitt. In B), positività nucleare (marrone) delle cellule tumorali per EBV/EBER RNA, un marker espresso in vivo da tutte le cellule infettate da EBV, indipendentemente dal tipo di latenza. A) Ematossilina-Eosina; B) Ibridazione in situ per EBV/EBER (perossidasi/Dab, Ematossilina); Ingrandimento 600X



Lo spettro di queste forme tumorali è evoluto in epoca post-HAART, con riduzione dei linfomi NHL e DLBCL, mentre l'incidenza del linfoma di Burkitt è rimasta invariata

EBV (rispettivamente 100% e 90% dei casi), ed è verosimile che il loro decremento sia secondario al recupero e/o mantenimento del controllo esercitato dal sistema immunitario su EBV. Questa interpretazione è apparentemente contraddetta dai dati relativi al linfoma di Burkitt, che riportano un'incidenza del tumore sostanzialmente invariata in epoca post-HAART (7). Nei pazienti HIV-positivi due terzi dei casi di linfoma di Burkitt ha differenziazione linfoplasmocitoide che è caratterizzata da un'associazione con EBV (50-70% dei casi) doppia rispetto a quella presente nelle forme classiche (3). Occorre tuttavia considerare che nel linfoma di Burkitt, sia classico che plasmocitoide, il *pattern* di latenza di EBV (tipo 1) è diverso da quello riscontrato nei DLBCL immunoblastici (tipo 3), dove vengono espressi oncogeni virali come LMP1 e EBNA2, ed è sostanzialmente simile a quello espresso nei DLBCL centroblastici (tipo 1) (11). Pertanto, nel caso del linfoma di Burkitt e dei diversi tipi di DLBCL è verosimile che le modificazioni epidemiologiche legate alla diffusione trattamento con HAART siano correlate al *pattern* di latenza virale che condiziona la suscettibilità al controllo esercitato dall'immunità cellulomediata.

In questo contesto un'attenzione particolare merita il linfoma di Hodgkin, una neoplasia che nei pazienti HIV-positivi è fortemente associata ad EBV (98% dei casi) (3) con un *pattern* di latenza (tipo 2) caratterizzato dall'espressione nelle cellule di Sternberg di

Nella linfomagenesi nel paziente HIV-positivo intervengono fattori come l'aumento dell'età media e dell'aspettativa di vita e la disponibilità dei nuovi ARV

LMP1 in assenza di EBNA2 (11). In epoca post-HAART l'incidenza del linfoma di Hodgkin ha registrato un aumento inatteso con un rischio di malattia maggiore per pazienti con livelli di CD4 relativamente elevati (9, 10). Queste caratteristiche non solo sono difficilmente conciliabili con una natura strettamente opportunistica della neoplasia, ma suggeriscono l'esistenza di meccanismi patogenetici alternativi legati all'interazione tra linfociti T CD4+ e cellule di Sternberg (o loro precursori) infettati da EBV (12). Nel corso degli anni un'attenta osservazione clinica ed epidemiologica si è dimostrata una chiave di lettura importante per inquadrare il problema della linfomagenesi nel paziente HIV-positivo. Innalzamento dell'età media, allungamento dell'aspettativa di vita e disponibilità di nuovi farmaci antiretrovirali sono fattori la cui influenza sui linfomi AIDS-correlati dovrà essere valutata in un prossimo futuro.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Biggar RJ, et al.** Risk of other cancers following Kaposi's sarcoma: relation to acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol.* 1994 ;139 (4): 362-8.
2. **Rabkin CS.** Epidemiology of AIDS-related malignancies. *Curr Opin Oncol.* 1994 ;6(5):492-6.
3. **Raphael M, et al.** Lymphomas associated with HIV infection. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition, pg 340 - 342; Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW editors, IARC, Lyon 2008.
4. **Biggar RJ, et al.** Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood.* 2006; 108 (12):3786-91.
5. **Grogg KL, et al.** HIV infection and lymphoma. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60: 1365-1372.
6. **Besson C, et al.** Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood.* 2001; 98 (8): 2339-44.
7. **INSERM U720.** Retour d'informations Clinico Epidemiologiques. Septembre 2007, <http://www.ccde.fr>
8. **Diamond C, et al.** Presentation and outcomes of systemic non-Hodgkin's lymphoma: a comparison between patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) treated with highly active antiretroviral therapy and patients without AIDS. *Leuk Lymphoma* 2007; 47(9): 1822-9.
9. **Engels EA, et al.** for the HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006; 20 (12): 1645-54.
10. **Biggar RJ, et al.** HIV/AIDS Cancer Match Study. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99 (12): 962-72.
11. **Küppers R.** B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3 (10): 801-12.
12. **Levine AM.** Hodgkin lymphoma: to the HAART of the matter *Blood* 2006;108: 3630.

Patogenesi del sarcoma di Kaposi HIV-correlato

Carlo Parravicini

Servizi di Anatomia ed Istologia Patologica, Ospedale "Luigi Sacco" Azienda Ospedaliera - Polo Universitario, Milano

L'ultimo virus erpetico identificato - chiamato Kaposi sarcoma-associato herpesvirus (KSHV) o 'Human herpesvirus 8' (HHV8) è stato dimostrato essere specificamente associato al sarcoma di Kaposi e a due patologie linfoproliferative, linfomi primitivi delle sierose e malattia di Castleman multicentrica plasmacellulare, che frequentemente si manifestano in pazienti a rischio per sarcoma di Kaposi (1). Questo virus, originariamente identificato a partire da lesioni di sarcoma di Kaposi HIV-associato, è costantemente presente anche in tutte le altre forme epidemiologicamente distinte di malattia, quali il Kaposi classico/mediterraneo, il Kaposi africano/endemico e il Kaposi che insorge nei pazienti trapiantati in corso di trattamento immunosoppressivo (2).

I pazienti con sarcoma di Kaposi hanno una viremia intermittente e sviluppano anticorpi specifici contro HHV8 prima dell'esordio clinico della malattia (3). Studi di epidemiologia molecolare e sieropidemiologici concordano nell'indicare una scarsa diffusione del virus nella popolazione generale dei paesi a bassa endemia per sarcoma di Kaposi (Europa del Nord e Nord America), a fronte di un'alta prevalenza nelle aree endemiche (bacino del Mediterraneo, Africa Sub-sahariana) (4, 5). In Italia è presente un gradiente Nord-Sud della sieroprevalenza, con punte più alte nelle Isole (6, 7, 8).

Nei gruppi a rischio la sieroprevalenza per KSHV/HHV8, decisamente maggiore tra omosessuali e *sex-workers* rispetto ai tossicodipendenti, riflette una trasmissione prevalentemente sessuale dell'infezione (9).

A livello lesionale, indipendentemente dalla forma di Kaposi considerata e dal tipo istologico, il virus si localizza nelle cellule endoteliali e fusate che in massima parte presentano caratteri di infezione latente (figura 1), con solo focali evidenze di trascrizione replicativa (10). Nelle cellule del sarcoma di Kaposi il virus induce una reprogrammazione trascrizionale condizionando l'acquisizione di un fenotipo endoteliale intermedio con caratteri sia vascolari che linfatici (11).

Studi sulla distribuzione extralesionale del virus hanno dimostrato in pazienti con sarcoma di Kaposi AIDS-associato un interessamento generalizzato degli organi linfoidi ed una costante localizzazione del virus a livello dei gangli paravertebrali e della prostata, con infezione replicativa a livello ghiandolare; inoltre, il virus può essere presente nel midollo osseo e nella cute sana (5, 12).

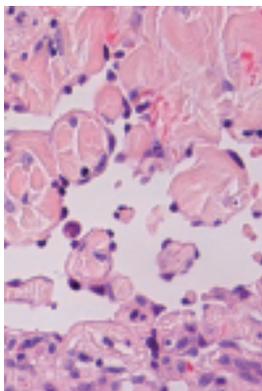
L'identificazione del virus

La scoperta di KSHV/HHV8 ha profondamente mutato l'approccio allo studio della patogenesi del sarcoma di Kaposi indicando nel nuovo virus il fattore di rischio biologico e nell'interazione tra virus ed ospite i meccanismi da indagare. La nostra conoscenza della fisiopatologia dell'infezione, tuttavia, è largamente incompleta e frammentaria, anche se i dati molecolari e sierologici sono concordi nell'indicare che l'infezione da

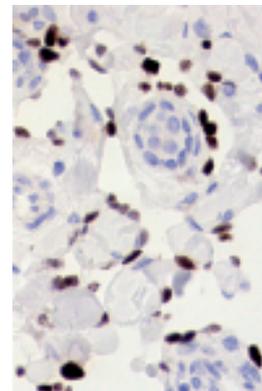
Lo sviluppo di sarcoma di Kaposi è secondario ad una riattivazione di una infezione latente favorita da eventi che determinano una compromissione del sistema immune (infezione da HIV, terapia immunosoppressiva)

Restano da chiarire la distribuzione selettiva di KSHV nei diversi organi, così come i determinanti virali dello stato di latenza

Figura Sezioni istologiche di lesione cutanea di sarcoma di Kaposi. Le cellule che rivestono gli spazi vascolari del tumore sono infettate da KSHV/HHV8 ed esprimono -marcaggio marrone in B)- l'antigene nucleare di latenza KSHV/Orf73. **A)** Ematossilina - Eosina. **B)** Marcaggio immunohistochimico per KSHV/Orf73 (perossidasi/Dab, Ematossilina); Ingrandimento 400X



A



B

KSHV è sotto stretto controllo immunologico e che lo sviluppo di sarcoma di Kaposi è secondario ad una riattivazione di una infezione latente favorita da eventi che determinano una compromissione del sistema immunitario (infezione da HIV, terapia immunosoppressiva) (13, 14). A tutt'oggi non è noto un equivalente clinico di prima infezione e manca una definizione del tropismo virale che renda ragione della distribuzione selettiva di KSHV nei diversi organi. Inoltre, benchè il virus sia stato isolato e sequenziato, i determinanti virali implicati nel mantenimento di uno stato di latenza o coinvolti nello sviluppo del sarcoma di Kaposi e delle altre malattie KSHV-correlate sono solo parzialmente caratterizzati (5).

Nei pazienti con infezione da HIV il sarcoma di Kaposi ha caratteristiche cliniche simili a quelle della malattia nel paziente trapiantato, con decorso aggressivo, lesioni che compaiono a *crops* e con distribuzione metamERICA, frequente localizzazione viscerale (13). Il decorso clinico appare strettamente legato alla compromissione dell'immunità cellulo-mediata. Nei trapiantati una sospensione del trattamento immunosoppressivo anti-rietto porta frequentemente ad una totale regressione delle lesioni (15).

Il ruolo della HAART

Analogamente, nel paziente con infezione da HIV il trattamento con HAART induce un recupero dell'immunità cellulo-mediata specifica per KSHV/HHV8, un aumento del titolo anticorpale contro gli antigeni litici virali e una progressiva diminuzione e scomparsa della viremia (16). Anche in assenza di specifiche terapie antineoplastiche, l'immunoricostruzione può essere accompagnata da regressione e/o scomparsa delle lesioni. La generalizzata disponibilità dell'HAART ha coinciso con un drammatico declino nell'incidenza del sarcoma di Kaposi AIDS-associato, che è passata da 32 casi per 1000 persone/anno nel 1993/94 a 3 casi per 1000 persone/anno dopo il 1999 (17, 18).

Ciononostante, il sarcoma di Kaposi rimane la seconda più frequente neoplasia del paziente HIV-positivo, con un'elevata incidenza nei pazienti AIDS-*presenter* (19, 20, 21). Questi dati suggeriscono future opportunità per strategie di prevenzione basate sull'applicazione clinica di *screening* sierologici per KSHV nei pazienti con infezione da HIV e/o appartenenti ai gruppi a rischio.

Il beneficio prognostico ottenuto con l'introduzione della terapia anti-retrovirale altamente attiva apre nuove opportunità di prevenzione nei pazienti a rischio, mediante programmi di screening per KSHV

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Chang Y, et al.** Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994 Dec 16; 266 (5192): 1865-9.
2. **Ablashi DV, et al.** Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Jul; 15 (3): 439-64.
3. **Moore PS, et al.** Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection prior to onset of Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 1996 Feb; 10 (2): 175-80.
4. **Gao SJ, et al.** KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med*. 1996 Aug; 2 (8): 925-8.
5. **Chatlynne LG, Ablashi DV.** Seroepidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV). 1999; *Semin. Cancer Biol*. 9:175-185.
6. **Whitby D, et al.** Human herpesvirus 8 seroprevalence in blood donors and lymphoma patients from different regions of Italy. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Mar 4; 90 (5): 395-7.
7. **Serraino D, et al.** Human herpesvirus 8 seroprevalence in Sardinia. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jul 1; 90 (13): 1012-3. No abstract available.
8. **Calabrò ML, et al.** Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 in several regions of Italy. *J Hum Virol*. 1998 Mar-Apr; 1 (3): 207-13.
9. **Engels EA, et al.** Risk Factors for Human Herpesvirus 8 Infection among Adults in the United States and Evidence for Sexual Transmission. *J Infect Dis*. 2007; 196: 2, 199-207.
10. **Laurent C, et al.** Human herpesvirus 8 infections in patients with immunodeficiencies. *Hum Pathol*. 2008 Jul; 39 (7): 983-93.
11. **Wang HW, et al.** Kaposi sarcoma herpesvirus-induced cellular reprogramming contributes to the lymphatic endothelial gene expression in Kaposi sarcoma. *Nat Genet*. 2004.
12. **Corbellino M, et al.** 1996. Restricted tissue distribution of extralesional Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 12: 651-657.
13. **Sullivan RJ, et al.** HIV/AIDS: epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castlemans disease. *Clin Infect Dis*. 2008 Nov 1; 47 (9): 1209-15.
14. **Parravicini C, et al.** 1997. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients. *Blood* 90: 2826-2829.
15. **Lebbé C, et al.** Kaposi sarcoma in transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008 Oct; 22 (4): 252-61.
16. **Bourboulia D, et al.** Short- and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus immune responses and viraemia. *AIDS*. 2004 Feb 20; 18(3):485-93. Jul; 36 (7):687-93.
17. **Spano JP, et al.** AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 10; 26 (29): 4834-42.
18. **Grabar S, et al.** Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 20; 24 (21): 3408-14.
19. **Franceschi S, et al.** Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer*. 2008 Sep 2; 99 (5): 800-4.
20. **Gingues S, Gill MJ.** The impact of highly active antiretroviral therapy on the incidence and outcomes of AIDS-defining cancers in Southern Alberta. *HIV Medicine* (2006), 7, 369 - 377.
21. **Silverberg MJ, et al.** Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*. 2007 Sep 12; 21 (14):1957 - 63.

Michele Spina
Divisione di Oncologia
Medica A, Centro di
Riferimento Oncologico,
Aviano (PN)

Nuovi protocolli nella terapia dei linfomi

Nel linfoma non-Hodgkin sono in corso studi sul consolidamento con chemioterapia ad alte dosi e rein-fusione di cellule staminali

Circa il 30-40% dei pazienti con infezione da HIV sviluppa una neoplasia nel corso della sua malattia. Con il miglioramento della sopravvivenza legata all'introduzione della terapia antiretrovirale (HAART), si assisterà nei prossimi anni ad un incremento della patologia tumorale in questi pazienti, soprattutto di quelle neoplasie non diagnostiche di AIDS.

Linfomi non-Hodgkin

L'incidenza di linfomi non-Hodgkin (NHL) associati all'infezione da HIV è aumentata sin dal 1981, e prima dell'introduzione dell'HAART rappresentavano la seconda neoplasia più frequentemente associata all'AIDS, dopo il sarcoma di Kaposi. L'introduzione dell'HAART ha portato ad una diminuzione significativa dell'incidenza del linfoma primitivo cerebrale, e recentemente anche dei NHL sistemici, e a presentazioni cliniche che si avvicinano sempre più a quelli della popolazione generale, con una significativa riduzione dell'incidenza di sedi extranodali come le meningi ed il midollo osseo, ed un significativo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con NHL ed infezione da HIV. Ciò è probabilmente legato a diversi fattori quali una significativa riduzione delle comorbidità infettive durante la chemioterapia, una migliore condizione clinica del paziente che permette trattamenti chemioterapici più aggressivi, una maggiore efficacia delle terapie di salvataggio con la possibilità di eseguire alte dosi di chemioterapia con il supporto di cellule staminali e, non ultimo, un possibile impatto dell'HAART tramite il miglioramento dell'immunodeficienza sottostante sulla durata della risposta alla chemioterapia (1). Notevoli successi sono stati ottenuti negli ultimi anni nella terapia dei NHL nei pazienti con infezione da HIV, anche se alcuni punti rimangono ancora controversi e in fase di studio. Prima dell'introduzione dell'HAART il quesito principale era quello di stabilire se i pazienti con NHL-HIV erano in grado o no di ricevere schemi chemioterapici normalmente usati nella popolazione HIV negativa. I due più ampi studi portano a risultati contrastanti. Nel primo studio, americano, con il regime M-BACOD a basse dosi, il tasso di remissioni complete (RC) (46-56%) e la sopravvivenza mediana (6.5-8 mesi) sono stati sovrapponibili a quelle ottenute con M-BACOD a dosi *standard* (RC oltre il 50%, sopravvivenza mediana 7.8 mesi), ma la tossicità grave è inferiore nelle basse dosi in confronto a quella delle dosi *standard* di chemioterapia (51% vs 70%, $p < 0.008$) (2). Lo schema CHOP considerato lo *standard* per i NHL della popolazione generale, è risultato nel secondo studio il regime migliore anche nei pazienti con NHL-HIV (3).

L'introduzione dell'HAART è stata seguita a distanza di breve tempo dall'introduzione dell'anticorpo monoclonale anti CD20 rituximab, che si è dimostrato in grado, in associazione alla CHOP, di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con linfoma aggressivo HIV negativi (4-5). Pertanto, nel corso degli ultimi anni, diversi studi hanno dimostrato che la combinazione rituximab + chemioterapia rappresenta lo *standard* nei pazienti con NHL-HIV, anche se comporta un lieve rischio di aumento delle infezioni durante la chemioterapia, senza comunque compromettere nella maggior parte degli studi la sopravvivenza dei pa-

zienti (6-10). Rimane ancora da chiarire se schemi di chemioterapia infusionale (es. R-CDE o R-EPOCH) siano superiori rispetto agli schemi classici (R-CHOP). La **tabella 1** sintetizza i risultati ottenuti con l'utilizzo di rituximab in associazione alla chemioterapia.

Nella terapia di salvataggio dei pazienti recidivati o refrattari, tutti i dati disponibili dimostrano la fattibilità della chemioterapia ad alte dosi con cellule staminali da sangue periferico con un'efficacia e una tossicità pari a quella della popolazione HIV-negativa (11). E' in corso nell'ambito del Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori (GICAT) uno studio di fase II per valutare il ruolo di un consolidamento con alte dosi di chemioterapia e reinfusione di cellule staminali in pazienti in remissione da NHL ad alto rischio di recidiva. L'HAART ha migliorato la prognosi di tutti i pazienti con NHL-HIV positivi, con la sola eccezione dei pazienti affetti da linfoma di Burkitt e, quindi, sono in corso studi per valutare se schemi chemioterapici aggressivi migliorino i risultati in questo particolare sottotipo istologico (12-13).

Tabella 1 Rituximab e chemioterapia in pazienti con NHL-HIV: revisione della letteratura

Trattamento	R-CDE (6)	R-CHOP (7)	R-CHOP (9)	R-CHOP (8)	R-EPOCH (10)
N. di pazienti	74	61	95	60	51
Stadio III-IV (%)	70	69	80	63	70
IPI > 2 (%)	57	48	58	64	69
Mediana dei CD4/ μ l	161	172	128	152	181
Remissioni complete	70%	77%	57%	66%	69%
Neutropenia febbrile	31%	25%	32%	NA	16%
Morti da infezione	7%	2%	11%	5%	10%

R-CDE= rituximab-ciclofosfamide, adriamicina, etoposide; R-CHOP= rituximab-ciclofosfamide, vincristina, adriamicina, prednisone; R-EPOCH= rituximab- ciclofosfamide, adriamicina, etoposide, vincristina, prednisone

Nel linfoma di Hodgkin l'associazione HAART con lo schema Stanford V ottiene un alto tasso di remissione completa, con una sopravvivenza libera da progressione del 60%

Malattia di Hodgkin

Nella popolazione HIV-positiva, la malattia di Hodgkin (HD) è il tumore non-diagnostico per AIDS che mostra l'aumento più marcato e consistente nel corso degli ultimi anni (8-10 volte). L'HD HIV-associato è caratterizzato da istotipi a prognosi sfavorevole, stadi avanzati di malattia all'esordio e, nonostante una buona risposta alla chemioterapia, una sopravvivenza globale di 12-18 mesi a causa delle frequenti recidive. La terapia ottimale di questo linfoma rimane ancora controversa. La risposta ai regimi di tipo convenzionali quali MOPP, ABVD (14) è lievemente ridotta rispetto a quella riportata nell'HD della popolazione generale. Il tasso di RC è intorno al 60% e la sopravvivenza mediana non è ancora paragonabile all'HD degli HIV negativi. In uno studio GICAT, l'associazione fra HAART e Stanford V si è dimostrata fattibile, con un alto tasso di RC (81%). La sopravvivenza a 3 anni è stata del 51% con una sopravvivenza libera da progressione del 60% (15). Attualmente, è in atto uno studio di fase II che utilizza lo schema VEBEP + HAART e nel quale sono stati arruolati 71 pazienti con un tasso di RC del 67% ed una sopravvivenza a 2 anni del 69%. La **tabella 2** riassume i principali risultati ottenuti nell'HD-HIV. In conclusione, negli ultimi anni si è assistito ad un miglioramento del *management* dei pazienti con linfoma HIV-correlato e la prognosi di questi pazienti è al momento simile a quella della popolazione HIV negativa.

L'analisi della letteratura mostra un miglioramento importante della prognosi dei pazienti HIV-positivi con linfomi, con sopravvivenze simili a quelle dei soggetti HIV-negativi

Tabella 2 Chemioterapia in pazienti con HD-HIV: revisione della letteratura

Trattamento	EBVP (14)	ABVD (15)	Stanford V (17)	BEACOPP (16)	VEBEP (18)
N. di pazienti	35	62	59	12	71
Risposte globali	91%	87%	81%	100%	79%
Remissioni Complete	74%	87%	81%	100%	67%
Sopravvivenza globale	16 mesi	76% a 5 anni	68% a 2 anni	83% a 2 anni	69% a 2 anni
Sopravvivenza libera da malattia	53% a 2 anni	71% a 5 anni	70% a 2 anni	83% a 2 anni	86% a 2 anni

EBVP = epirubicina, bleomicina, vinblastina, prednisone; ABVD = adriamicina, bleomicina, vinblastina, decarbazina; Stanford V = adriamicina, mecloretrammina, vinblastina, vincristina, bleomicina, etoposide, prednisone; BEACOPP = ciclofosfamide, adriamicina, etoposide, vincristina, bleomicina, procarbazine, prednisone; VEBEP = ciclofosfamide, epirubicina, vinorelbina, bleomicina, prednisone

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Vaccher E, et al.** Improvement of sistemyc Human Immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 37: 1556-1564, 2003.
- Kaplan LD, et al.** Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 336: 1641-1648, 1997.
- Mounier N, et al.** AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood* 107 (10): 3832-3840, 2006.
- Coiffier B, et al.** 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.
- Habermann TM, et al.** Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 24 (19): 3121-3127, 2006.
- Spina M, et al.** Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (R-CDE) in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: pooled results from three phase II trials. *Blood* 105 (5): 1891-1897, 2005.
- Boue F, et al.** Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 24: 4123-4128, 2006.
- Ribera JM, et al.** Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol*. 140 (4): 411-419, 2008.
- Kaplan LD, et al.** Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*, 106: 1538-1543, 2005.
- Levine AM, et al.** Efficacy and toxicity of concurrent rituximab plus infusional EPOCH in HIV-associated lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Trial 034. Proceeding of the 44th American Society of Clinical Oncology, Chicago May 30th - June 3rd 2008. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15S): 460s, abs. 8527.
- Re A, et al.** High-dose Therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*, 21 (23): 4423-4427, 2003.
- Wang ES, et al.** 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.
- Oriol A, et al.** High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients. *Cancer*, 113 (1): 117-125, 2008.
- Errante D, et al.** Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: an experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. *Ann Oncol*, 10 (2): 189-195, 1999.
- Xicoy B, et al.** Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 92 (2): 191-198, 2007.
- Hartmann P, et al.** BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol*, 14 (10): 1562-1569, 2003.
- Spina M, et al.** Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood*. 100 (6): 1984-1988, 2002.
- Chimienti E, et al.** VEBEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients (pts) with HD and HIV infection (HD-HIV). Proceeding of the 10th National Congress of Medical Oncology. *Ann Oncol* 19 (suppl. 9): 2008, abs. A 13.

Chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di cellule emopoietiche nel linfoma HIV-associato

Lawrence D. Kaplan
University of California,
San Francisco, USA

Grazie al recupero immunologico garantito della HAART, è stato possibile aumentare l'outcome dei pazienti trattati con la chemioterapia a dosi standard

Il trattamento del linfoma associato ad HIV e il suo *outcome* clinico sono stati profondamente modificati dall'introduzione della HAART. Gli studi precedenti avevano indicato che una risposta completa alla terapia si verificava solo nel 40-50% dei casi e meno del 20% dei pazienti sopravvivevano a 2 anni. Il trattamento era frequentemente complicato da infezioni opportuniste e da una scarsa riserva midollare. La sopravvivenza era bassa sia quando venivano scelti approcci *standard* sia quando venivano utilizzate dosi ridotte di farmaci (1).

Con l'introduzione dell'HAART, la possibilità di somministrare dosi standard di regimi di chemioterapia *CHOP-like* è aumentato e questo aumento ha comportato un miglioramento dell'*outcome* come è stato documentato in confronti di tipo retrospettivo (2, 3). Inoltre, l'introduzione di regimi di chemioterapia ad infusione continua, quali EPOCH (etoposide, prednisone, oncovirina, ciclofosfamide, doxorubicina) e CDE (ciclofosfamide, doxorubicina, etoposide), sono stati associati con *outcome* particolarmente favorevoli nella fase II dello studio EPOCH per i linfomi DLBCL (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*) associati ad HIV; in questo studio la sopravvivenza senza progressione di malattia era documentata nel 73% dei casi con un *follow-up* mediano di 53 mesi (4). L'aggiunta di rituximab agli schemi chemioterapici del DLBCL ha verosimilmente ulteriormente migliorato l'*outcome* terapeutico.

Tabella 1 Confronti retrospettivi del trattamento del linfoma in HIV-positivi in epoca pre- e post-HAART

	HAART no		RC, %, HAART		p	OS, mesi, HAART		p	Commenti
	No	Si	No	Si		No	Si		
Vaccher et al	80	24	36	50	NS	7	NR	-	Meno OI con HAART
Navarro et al	54	39	39	60	.02	22%	60%	-	OS 2 anni
Hoffmann et al	142	61	48	71	.006	9	NR	-	
Besson et al	63	42	NR	NR	-	6.3	21	.004	
Gerard et al	131	115	55	69	.04	9.5	NR	.001	

NR = non raggiunto; OI = infezioni opportuniste; OS = sopravvivenza globale



Per gli scarsi risultati ottenuti con il trapianto allogenico o singenico, è forte l'interesse per gli schemi di CT ad alte dosi con trapianto di cellule staminali

Anche se un trial randomizzato aveva dimostrato un'elevata incidenza di decessi per cause infettive associata all'uso di rituximab nei pazienti con $CD4 < 50$ cellule/ mm^3 (5), questo studio ed altri studi successivi hanno suggerito che con rituximab si otteneva una riduzione delle morti correlate a linfoma; ulteriori trial di fase II in cui i pazienti ricevevano una profilassi enterica non mostravano una maggiore incidenza di complicanze infettive (6, 7).

I risultati nel trapianto di midollo allogenico o singenico

La valutazione dell'utilità del trapianto di midollo allogenico o singenico nel paziente con infezione da HIV aveva dato scarsi risultati negli anni '80. Gli eventi avversi erano frequenti e il beneficio era difficile da dimostrare.

Nei primi anni '90 sono stati pubblicati diversi casi clinici di trapianto allogenico per il trattamento dell'anemia aplastica, della leucemia linfoblastica acuta (ALL) e del linfoma non-Hodgkin (NHL) in pazienti HIV positivi e come trattamento primario dell'infezione da HIV sintomatica (8-10).

I risultati di questi studi avevano mostrato che il trapianto allogenico poteva essere condotto in sicurezza anche se la sua efficacia era limitata. Il primo caso di terapia con cellule ematopoietiche autologhe riportato in letteratura comportava isolamento *in vitro*, stimolazione ed espansione di cellule CD8 autologhe con reinfusione condotta 5 volte nel corso di terapia con IL-2 (11). Il risultato clinico è stato tuttavia modesto. In tutti questi trial, occorre sottolineare che o i farmaci antiretrovirali non sono stati usati *in toto* oppure sono stati utilizzati solo analoghi nucleosidici, frequentemente la zidovudina (ZVD) da sola.

La chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali

L'aumentata possibilità dei pazienti di tollerare una chemioterapia *standard* e di avere una sopravvivenza libera da malattia a lungo termine ha rinnovato l'interesse nella possibilità di utilizzare schemi di chemioterapia ad alte dosi in quei pazienti nei quali il trattamento del linfoma non aveva avuto successo con la chemioterapia *standard* di prima linea.

La casistica più numerosa è rappresentata da una analisi retrospettiva riportata dal EBMT Lymphoma Working Party al meeting del 2006 dell'*American Society of Hematology* (12), che contava 34 NHL, 10 HL, 22 dei quali erano in risposta completa (CR) (13 in particolare CR1) e 18 con risposta parziale (PR) chemosensibili e 4 resistenti. La quasi totalità dei pazienti avevano assunto varianti del regime preparativo BEAM ovvero BCNU (carmustina)/etoposide/ara C/melphalan. Il tempo mediano di attecchimento era 11 giorni per i neutrofili ($> 0.5 \times 10^9/L$), 14 giorni per le piastrine ($> 20 \times 10^9/L$). Il trattamento era stato ben tollerato e, dopo un *follow-up* mediano di 36 mesi, la sopravvivenza è stata del 60.2% globalmente e del 85% per i pazienti in CR1 al momento del trapianto.

I trial prospettici con chemioterapia ad alte dosi e trapianto

La **tabella 2** riporta i risultati dei trial prospettici relativi all'uso di alte dosi di chemioterapia con trapianto di cellule staminali autologhe in pazienti con linfomi, associati ad HIV, recidivanti o refrattari alla terapia precedente (13-16). In tutti gli studi erano stati utilizzati regimi preparatori *standard*. Tutti i pazienti avevano ricevuto profilassi antibiotiche *standard* (chinoloni), per infezioni fungine (azoli), per infezioni erpetiche (aciclovir) e per *Pneumocystis jirovecii* (cotrimossazolo, dapsonsone, pentamidina aerosol). G-CSF è stato utilizzato in tutti gli studi per favorire la frequenza del attecchimento midollare.

Il più completo di questi studi con il *follow-up* più prolungato è stato riportato dal City of Hope Medical Center (14). Nei dati riportati sono inclusi solo quelli relativi ai pazienti trapiantati. Venti pazienti con linfoma (18 NHL e 2 HL), 16 dei quali aveva una malattia ricorrente o refrattaria, avevano ricevuto il regime preparativo ad alte dosi di CBV ovvero ciclofosfamide, BCNU (carmustina) e etoposide a cui si era fatta seguire la re-infusione di cellule ematopoietiche staminali autologhe. Diciassette pazienti avevano una carica virale non rilevabile all'inizio dello studio e l'HAART era mantenuta durante il trattamento del linfoma.

Tutti i pazienti hanno avuto un attecchimento midollare con un tempo mediano di 11 giorni per la conta assoluta dei neutrofili (ANC, *absolute neutrophil count*) ($0.5 \times 10^9/L$)

Gli studi prospettici riportano risultati soddisfacenti, con tempi di attecchimento simili ai pazienti HIV-negativi

Tabella 2 Trial prospettici di trapianto autologo di cellule staminali nel linfoma associato ad HIV

	N	Istologia	Stato malattia	CT preoperatoria	Tempo attecchimento	Follow-up mediano	OS
Re (13)	16	8 HL 8 NHL	6 refrattario 9 ricadute 1 PR	BEAM	ANC 10 g Plat 13 g	12 mesi	55% 9 mesi
Krishnan (14)	20	2 HL 18 NHL	16 ricadute, refrattario 4 1°CR	CBV (17) TBI/Cy/etop (3)	ANC 11 g Plat 10 g	32 mesi	85% 32 mesi
Spitzer (15)	27	5 HL 15 NHL	6 CR 2 PR 12 CS	Bu/Cy	ANC 11 g Plat 13 g	6 mesi	50% 6 mesi
Serrano (16)		3 HL 11 NHL	6 CR1 4 CR2 4 PR	BEAM (10) BEAC (1)	ANC 16 g Plat 20 g	30 mesi	65% 32 mesi

PR= risposta parziale, CR= risposta completa CS= chemio-sensibile (>25% ma < 50% riduzione); ANC= conta neutrofili; plat= conta piastrinica; BEAM, BCNU (carmustina)/etoposide/ara C/melphalan; CBV= ciclofosfamide/carmustina/etoposide; TBI= radioterapia; Cy= ciclofosfamide; Bu= busulfan

Negli studi condotti sul trapianto di cellule staminali, la HAART ha assunto un ruolo chiave nei regimi terapeutici, con un buon profilo di tollerabilità

e 10 giorni per le piastrine ($> 20 \times 10^9/L$). Questi tempi di attecchimento sono uguali a quelli osservati nei pazienti HIV-negativi. Sei infezioni batteriche documentate hanno rappresentato le complicanze del trattamento. Questo studio è il solo che ha segnalato 2 casi di polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Altre infezioni opportuniste correlate ad HIV erano rare. Un paziente è deceduto per miocardiopatia. La sopravvivenza globale era dell'85% al 32° mese mediano di *follow-up*.

Nel trial AMC del National Cancer Institute, i pazienti erano stati arruolati al momento della mobilitazione delle cellule staminali (15).

Dei 27 pazienti, 20 hanno potuto sottoporsi a trapianto autologo di cellule staminali; da 2 soggetti non è stato possibile raccogliere quantità adeguate di cellule staminali, 4 hanno avuto una progressione di malattia e 1 è stato escluso per patologia cardiaca. I tempi di attecchimento anche in questo studio non differivano da quelli osservati nella popolazione generale. Si è verificata una morte correlata al trattamento dovuta ad trombosi venosa occlusiva portale. A 6 mesi la sopravvivenza globale e quella libera da malattia erano rispettivamente del 50% e del 74%.

Non sono chiare le ragioni dei tempi di attecchimento apparentemente più lunghi riportati nel *trial* di Serrano (16).

Globalmente le complicanze infettive in questi *trial* sono state le stesse osservate nella popolazione HIV-negativa, la maggioranza erano rappresentate da batteriemie da gram positivi o gram negativi.

Nel trial del City of Hope sono state riportate solo 1 polmonite da infezione fungina documentata e solo 2 casi di polmoniti da *Pneumocystis jirovecii* (14) e ciò può essere dovuto all'uso come profilassi di pentamidina aerosol piuttosto che cotrimossazolo. Le infezioni virali sono state osservate in un certo numero di casi (8 individui con viremia/polmonite/retinite da CMV e 7 con zoster) e ciò raccomanda l'opportunità di continuare la profilassi con aciclovir e monitorare regolarmente l'antigenemia di CMV. Nella grande maggioranza dei casi l'ingresso nel *trial* richiedeva una conta dei CD4 di almeno 50 cellule/mm³ e una carica virale non rilevabile o stabile. La terapia antiretrovirale veniva mantenuta durante il regime chemioterapico e nel periodo di attecchimento post-trapianto anche se zidovudina non veniva utilizzata a causa del rischio di mielosoppressione ad essa associato. In tutti i *trial*, ad eccezione di quello del City of Hope, solo un numero molto limitato di pazienti ha brevemente interrotto gli anti-retrovirali a causa della tossicità gastroenterica. Tuttavia nel trial del City of Hope, solo 9 su 20 pazienti sono stati in grado di continuare l'HAART. Ciò può essere dovuto all'uso di un regime contenente CBV (ciclofosfamide/carmustina/etoposide), in qualche misura più tossico degli altri regimi impiegati. In tutti i casi l'HAART veniva re-iniziata entro 2 mesi. Il nadir dei CD4 si verificava attorno al 3° mese dopo il trapianto ed era solo al 6° mese che sembrava iniziare il recupero immunologico (13, 14).

Non sono stati osservati specifici e ripetibili andamenti della carica virale e la maggior parte dei pazienti sono rimasti con una carica virale non rilevabile durante il trattamento antiretrovirale.

Sulla base dei risultati promettenti osservati in questi studi, il trapianto allogenico di

cellule staminali dovrebbe essere considerato come *standard* di cura nei pazienti HIV-positivi con linfomi non-Hodgkin aggressivi o Hodgkin recidivanti o non responsivi. I regimi preoperatori *standard* sono generalmente ben tollerati e l'HAART nella maggioranza dei casi può essere mantenuta durante la chemioterapia.

Non dovrebbero essere usati regimi antiretrovirali contenenti ZDV. Il recupero immunitario viene generalmente osservato tra i 6 e i 12 mesi dopo il trapianto. E' raccomandabile continuare la profilassi per la pneumocistosi fintanto che i linfociti CD4 non superano le 200 cellule/mm³ e la profilassi con aciclovir per un anno dopo il trapianto.

Gli studi indicano la fattibilità del trapianto come standard di cura nelle forme aggressive, recidivanti o non responsive

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Navarro W and Kaplan L.** AIDS-Related Lymphoproliferative Disease. *Blood*. 2006; 107: 13-20.
2. **Besson C, et al.** Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*. 2001; 98: 2339-2344.
3. **Gerard L, et al.** Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30: 478-484.
4. **Little RF, et al.** Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. 2003; 101: 4653-46.
5. **Kaplan LD, et al.** 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*. 2005; 106: 1538-1543.
6. **Boué F, et al.** Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4123-8.
7. **Levine AM, et al.** Efficacy and toxicity of concurrent rituximab plus infusional EPOCH in HIV-associated lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Trial 034. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8527).
8. **Contu L, et al.** Allogeneic bone marrow transplantation combined with multiple anti-HIV-1 treatment in a case of AIDS. *Bone Marrow Transplant*. 1993; 12: 669-671.
9. **Giri N, et al.** Failure of allogeneic bone marrow transplantation to benefit HIV infection. *J Paediatr Child Health*. 1992; 28: 331-333.
10. **Torlontano G, et al.** AIDS-related complex treated by antiviral drugs and allogeneic bone marrow transplantation following conditioning protocol with busulphan, cyclophosphamide and cyclosporin. *Haematologica*. 1992; 77: 287-290.
11. **Ho M, et al.** A phase 1 study of adoptive transfer of autologous CD8+T lymphocytes in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related complex or AIDS. *Blood*. 1993; 81: 2093-2101.
12. **Balsalobre P, et al.** Autologous stem cell transplantation (ASCT) in HIV associated lymphoma (HIV-Ly) patients: The EBMT Lymphoma Working Party (EBMT-LWP) experience. *Blood* 2006; 108: abstract 3042.
13. **Re A, et al.** High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21:4423-4427.
14. **Krishnan A, et al.** Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 2005; 105:874-878.
15. **Spitzer TR, et al.** Dose-reduced busulfan, cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 020. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14: 59-66.
16. **Serrano D, et al.** HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2005; 33: 487-4.

Nicoletta Tosca

Dipartimento di Oncologia,
Ospedale "Luigi Sacco"
Azienda Ospedaliera - Polo
Universitario, Milano

Anna Radice

Clinica di Malattie Infettive,
Ospedale "Luigi Sacco"
Azienda Ospedaliera - Polo
Universitario, Milano

Per la maggiore sopravvivenza in era HAART, nei pazienti HIV-positivi è aumentato il rischio di sviluppare neoplasie non AIDS-definienti, come carcinoma anale, polmonare, linfoma di Hodgkin, epatocarcinoma

Tumori non AIDS-definienti nei pazienti HIV-positivi: strategie terapeutiche

L'HAART ha drammaticamente ridotto incidenza e mortalità correlate ad infezioni e neoplasie definienti AIDS: è ormai ben documentato che i soggetti HIV-positivi hanno un rischio aumentato di sviluppare neoplasie non AIDS-definienti rispetto alla popolazione generale, e che in epoca HAART i tassi di incidenza di tali tumori sono significativamente aumentati (1, 2).

Il ruolo della prolungata immunodepressione e i vantaggi derivanti da una precoce introduzione della HAART non sono stati chiariti (3, 4). Nella patogenesi di questi tumori si ipotizza pertanto il ruolo preminente dell'invecchiamento fisiologico, di alcuni fattori di rischio tradizionali per neoplasia quali tabacco e alcool, e delle coinfezioni con virus oncogeni (HPV, HHV8, EBV, HBV e HCV).

Verranno qui analizzate dal punto di vista patogenico, clinico ed epidemiologico le neoplasie statisticamente prevalenti (secondo la letteratura: ano, polmone, linfoma di Hodgkin-HD ed epatocarcinoma-HCC), con particolare riguardo ad approccio terapeutico, *outcome* e tossicità dei trattamenti.

Carcinoma anale (5, 6, 7)

Nello sviluppo di tale neoplasia giocano un ruolo fondamentale i ceppi di HPV ad alto rischio oncogeno. Nei soggetti HIV-positivi la prevalenza dell'infezione da HPV è stimata globalmente 3-5 volte superiore rispetto alla popolazione generale, più elevata nei soggetti omosessuali recettivi; la persistenza dell'infezione da HPV, la prevalenza di ceppi virali ad alto rischio oncogeno e il tasso di progressione delle lesioni risultano aumentati e sono stati correlati con la severità del *deficit* immunitario.

Il carcinoma anale (insieme al tumore del polmone) rappresenta la neoplasia non AIDS-definiente più frequente nelle casistiche 1997-2005: prevale nei soggetti maschi omosessuali, con età mediana pari a 45-50 anni. L'istotipo più frequente risulta il carcinoma squamoso. Nel 50% dei casi lo stadio alla diagnosi è T2-T3 secondo la classificazione UICC 2001.

La terapia di elezione, come per la popolazione sieronegativa, è costituita da chemioterapia (CT) con cisplatino (o mitomicina) e fluorouracile, associata a radioterapia (RT) ad alte dosi. La tossicità osservata è severa (ematologica di grado 4 nel 40% dei casi, diarrea di grado 3-4 nel 30%, cutanea di grado 3-4 nel 25% dei casi); i tassi di risposta complessivi risultano paragonabili a quelli della popolazione generale (83%) con controllo sfinterico conservato nel 70% dei casi, ma la sopravvivenza mediana a 5 anni è inferiore (65% vs 85%), sia per il maggior tasso di recidiva locoregionale, sia per la maggior tossicità che comporta in un terzo dei pazienti l'interruzione della RT e in un quarto dei pazienti una riduzione di dosaggio della CT.

La remissione del tumore superiore al 50% dopo un singolo ciclo di trattamento sembra costituire il fattore prognostico più importante per la sopravvivenza libera da malattia.

Carcinoma polmonare (8)

Il fumo di tabacco è il principale cancerogeno coinvolto nella patogenesi delle neoplasie polmonari. Considerando che tra i pazienti HIV-positivi l'abitudine tabagica ha una maggior prevalenza e che le neoplasie del polmone si manifestano in condizioni immunovirologiche buone, la relazione tra infezione da HIV e questi tumori resta controversa. Più frequenti nel sesso maschile, nei soggetti HIV-positivi tendono a presentarsi ad un'età mediana inferiore (38-49 anni vs 55-65 anni della popolazione generale).

L'istotipo più frequente è rappresentato dall'adenocarcinoma e nel 75-90% dei casi la diagnosi viene posta ad uno stadio avanzato (IIIb-IV), in oltre la metà dei casi inoperabile. Nei rari stadi precoci il trattamento di elezione è chirurgico; in alternativa o in aggiunta a questo è indicata la CT con cisplatino. Negli stadi avanzati la CT ha solo valenze palliative. La tossicità prevalente risulta quella ematologica (anemia e neutropenia di grado 3-4 nel 70% dei casi); le sopravvivenze mediane sono inferiori rispetto alla popolazione HIV negativa con diagnosi di tumore a pari stadio (6-7 mesi vs 12-18 mesi). Non sono ancora disponibili dati relativi all'utilizzo di nuove *target therapies* (ad es erlotinib) in pazienti HIV-positivi.

Linfoma di Hodgkin (9, 10)

L'HD risulta al terzo posto per prevalenza tra neoplasie non definenti AIDS nel decennio 1994-2005. Il rischio di HD nella popolazione HIV-positivi è di 8-10 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Il linfoma di Hodgkin prevale nei maschi con età media di 39 anni, viene in genere diagnosticato in condizioni immunitarie relativamente buone: alcuni studi descrivono una relazione diretta tra aumentata incidenza dell'HD e più elevati livelli di linfociti CD4 e suggeriscono una possibile associazione tra incidenza ed effetti immuno-modulanti indotti dalla HAART.

La localizzazione extranodale è più frequente rispetto alla popolazione generale e nel 70% dei casi la diagnosi viene posta in stadio III o IV.

La CT è il trattamento di elezione: le schedule utilizzate sono le stesse dei pazienti sieronegativi (schema ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina, o regime Stanford V: mecloretamina, doxorubicina, vinblastina/vincristina, etoposide, bleomicina e prednisone).

Nonostante il ruolo della HAART sia ancora poco chiaro, nei pazienti che ricevono HAART in associazione alla CT vengono riportati tassi di risposta elevati (70-91% dei casi), sopravvivenza mediana di 39 mesi, tempo mediano alla progressione di malattia di 30 mesi. L'ottenimento di una risposta completa dipende dall'attuazione di un corretto schema CT e risulta fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza.

Epatocarcinoma (8)

I principali fattori responsabili dello sviluppo di HCC sono le infezioni virali del fegato e l'abuso di alcool. L'incidenza di HCC nella popolazione HIV-positivi risulta almeno 4 volte superiore a quella riportata nella popolazione generale, sia per la maggior frequenza di infezioni virali da HBV e/o HCV (in considerazione delle stesse vie di trasmissione dei virus epatitici e di HIV) sia per la maggior prevalenza di abuso alcolico.

La cronicizzazione dell'epatopatia HBV-correlata e la progressione verso la cirrosi nei pazienti HCV-positivi sono più frequenti nei soggetti coinfecti con HIV, e il rischio di svi-

Il miglioramento prognostico garantito dalla HAART ha permesso il trattamento di questi pazienti con modalità simili a quelle utilizzate nei soggetti sieronegativi

In questi pazienti, il profilo di tollerabilità della chemioterapia viene amplificato dalle condizioni scadenti di salute e la prognosi è inferiore, come confermano i dati ottenuti dalla casistica milanese

luppate un HCC sembra maggiore quando il deficit immunitario è più severo; anche la possibile epatotossicità correlata alla HAART potrebbe contribuire ad una maggior incidenza di HCC.

Il trattamento non differisce da quello proposto ai pazienti HIV-sieronegativi e dipende dallo stadio di malattia.

Nei rari stadi precoci con malattia limitata (secondo la classificazione di Milano), la resezione epatica ha valenze curative. Negli ultimi anni il trapianto di fegato può essere proposto anche a pazienti HIV-positivi in base a criteri selettivi prestabiliti presso centri specialistici. Quando la chirurgia è controindicata per cause generali, la scelta terapeutica si orienta verso trattamenti locoregionali quali la termoablazione con sopravvivenze mediane che superano i 36 mesi. Nei casi di malattia avanzata, la chemioembolizzazione epatica può migliorare la sopravvivenza mediana (fino a 24 mesi); la CT sistemica con fluorouracile o adriamicina ha esclusivamente valenze palliative.

Attualmente la letteratura non riporta dati relativi ai nuovi farmaci biologici *target* (ad esempio, sorafenib), utilizzati in *trial* clinici nei pazienti sieronegativi.

Conclusioni

L'incidenza delle neoplasie è globalmente in aumento nei pazienti HIV-positivi. La migliorata prognosi correlata all'utilizzo della HAART consente di trattare questi pazienti con un approccio sovrapponibile a quello della popolazione generale: tuttavia, la tossicità della CT sistemica è in genere amplificata e la prognosi è generalmente più sfavorevole.

La pratica clinica presso il nostro centro, seppur con i limiti di una casistica ristretta, conferma le considerazioni esposte: tuttavia secondo la nostra esperienza, i tassi di risposta e sopravvivenza sembrerebbero inferiori rispetto a quanto riportato in letteratura, in particolare per i casi di HD e di carcinoma anale.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Palella F, et al.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
2. **Herida M, et al.** Incidence of non-AIDS defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3447-53.
3. **Hessol NA, et al.** The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol.* 2007; 165: 1143-53.
4. **Lim ST, Levine AM.** Non-AIDS-defining cancers and HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005; 2:146-53.
5. **Levine AM.** Non-AIDS-defining cancers in the era of HAART. *HIV/AIDS Update* 2008.
6. **Dal Maso L, et al.** Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer.* 2003; 89:94-100.
7. **Frisch M, et al.** Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1500-1510.
8. **Lewden C, et al.** ANRS EN19 Mortalité Study Group and Mortavic. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalité 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 590-8.
9. **Engels EA, et al.** Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006; 20: 1645-1654.
10. **Grulich AE, et al.** Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:59-67.

Dati recenti sulle neoplasie non AIDS-correlate in corso di infezione da HIV

Anna Lisa Ridolfo,
Antonella Foschi
Dipartimento di Scienze
Cliniche, Sezione Malattie
Infettive e Tropicali,
Ospedale L. Sacco, Milano

Definizione delle neoplasie non AIDS-correlate

L'alta incidenza di sarcoma di Kaposi (KS) e linfomi non-Hodgkin (NHL) (circa 1000 e 100 volte superiore a quella della popolazione generale) ha rappresentato la prima evidenza dell'elevato rischio neoplastico associato all'infezione da HIV. Fin dai primi anni '80 KS e NHL rientrano a tutti gli effetti tra le patologie opportuniste indicative di AIDS in relazione alla loro stretta associazione con la progressione del *deficit* immunitario. Ad essi si è aggiunto nel 1993 anche il carcinoma invasivo della cervice uterina che, seppur meno strettamente correlato con il grado di immunodepressione, è circa 10 volte più frequente nelle donne con infezione da HIV rispetto a quelle HIV-negative. Il rischio neoplastico nei soggetti con infezione da HIV non si limita tuttavia ai tumori AIDS-correlati. Studi di *coorte* e di *linkage* fra registri AIDS e registri tumori hanno, infatti, rilevato che il rischio di sviluppare altre neoplasie solide ed ematologiche (non AIDS-correlate o NAC) è 2-3 volte più elevato rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso (1-5).

La frequenza e la tipologia dei tumori NAC varia tra le diverse casistiche anche in relazione alla composizione della popolazione studiata relativamente a fattori comportamentali, ambientali e genetici. Complessivamente, il linfoma di Hodgkin e i carcinomi anale, del polmone e del fegato sono quelli che, anche negli studi più recenti, risultano caratterizzati dai tassi di incidenza standardizzati più elevati (tabella 1).

I tumori NAC si presentano in pazienti più giovani rispetto alla popolazione generale e mostrano un andamento più aggressivo e una prognosi peggiore

Tabella 1 Tassi di incidenza standardizzati (SIR) dei principali tumori non AIDS-correlati

Autore (ref.)	Numero persone	Periodo di follow-up	Tumori NAC	Linfoma di Hodgkin	Carcinoma dell'ano	Carcinoma del polmone	Epatocarcinoma
Frisch et al. (1)	302.834	1980-1996	2.7 (2.6-2.8)	11.5 (10.6-12.5)	33.8 (29.5-38.6)	4.5 (4.2-4.8)	7.7 (6.2-9.5)
Grulich et al. (2)	13.067	1985-1999	1.6 (1.4-1.9)	7.9 (4.4-13.0)	37.0 (17.8-68.3)	1.4 (0.8-2.3)	2.7 (0.6-8.0)
Dal Maso et al. (3)	12.104	1985-1998	2.3 (1.9-2.6)	16.2 (11.8-21.7)	33.3 (12.2-72.5)	2.4 (1.5-3.7)	1.9 (0.4-5.5)
Clifford et al. (4)	7.304	1985-2002	2.8 (2.3-3.3)	18.0 (10.7-28.4)	50.0 (16.2-116.7)	3.2 (1.7-5.3)	7.1 (2.3-16.8)
Newman et al. (5)	33.190	1985-2001	2.5 (2.3-2.7)	5.6 (3.9-7.7)	23.1 (13.3-35.6)	2.2 (1.6-3.0)	5.6 (3.0-9.7)



Il virus, il sistema immunitario, la presenza di coinfezioni con virus oncogeni e alcuni fattori predisponenti interagiscono in modo complesso nell'aumentare il rischio tumorale negli HIV-positivi

A questi si aggiungono, con frequenze inferiori e/o variabili nei diversi studi, alcune patologie ematologiche (mielomi e leucemie) e tumori solidi quali melanoma, carcinomi cutanei, delle labbra, della vulva/vagina, del pene e della alte vie respiratorie, tumori del testicolo e tumori primitivi dell'encefalo.

Caratteristiche salienti dei tumori NAC sono quelle di presentarsi in una fascia di età più giovane rispetto a quella della popolazione generale e con un andamento clinico più aggressivo (6). Sono, inoltre, aspetti clinici peculiari l'elevata prevalenza di stadi avanzati di malattia all'esordio e una prognosi globalmente peggiore di quella osservata in pazienti HIV-negativi affetti dallo stesso tumore e allo stesso stadio di malattia.

Fattori implicati nella patogenesi dei tumori NAC

L'aumentato rischio di tumori NAC è verosimilmente il risultato di complesse interazioni tra HIV, assetto immunitario, coinfezioni con virus a potenziale oncogeno e fattori comportamentali predisponenti (7). Sebbene non vi siano dimostrazioni circa un ruolo diretto di HIV, è stato ipotizzato che proteine virali possano intervenire nei processi di oncogenesi mediante la transattivazione o l'inibizione di geni cellulari o proto-oncogeni. HIV può essere, inoltre, causa di instabilità genica: studi *in vitro* su cellule di pazienti HIV-positivi con carcinoma polmonare hanno dimostrato, ad esempio, una frequenza di alterazioni dei microsattelliti sei volte superiore a quella riscontrata in pazienti HIV-negativi affetti dallo stesso tumore. Secondo alcuni autori, HIV potrebbe essere implicato anche in un'aumentata sensibilità tissutale ai carcinogeni e nella produzione di fattori angiogenici a livello endoteliale in grado di favorire la crescita tumorale.

Controverso è anche il ruolo dell'immunodeficienza indotta da HIV nella patogenesi dei tumori NAC. Diversamente da quanto osservato per il KS e i LNH, nella maggior parte degli studi non è emersa una correlazione lineare tra aumentato rischio di tumori NAC e riduzione del numero dei linfociti CD4 (4, 8). In mancanza di adeguati studi caso-controllo, risulta difficile definire al momento il ruolo specifico dell'immunodeficienza sul rischio di alcuni tumori quali, carcinomi anogenitali, epatocarcinoma e carcinoma polmonare, fortemente associati a cancerogeni e fattori predisponenti (infezione da HPV, infezioni croniche da virus epatitici, alcol e fumo di tabacco) altamente prevalenti nella popolazione HIV positiva. Tuttavia, vi sono evidenze che il rischio di sviluppare il linfoma di Hodgkin, neoplasia correlata all'infezione da EBV, è significativamente più alto nei pazienti con immunodepressione moderata, mentre si riduce con l'aggravarsi del *deficit* immunitario (9). Al riguardo è stato ipotizzato che la profonda alterazione del *milieu* cellulare che circonda le cellule di Sternberg conseguente all'immunodepressione grave possa inibire o ritardare lo sviluppo del tumore.

Neoplasie non AIDS-correlate nell'era della HAART

Nell'ultimo decennio l'uso su ampia scala della HAART ha portato ad una drastica riduzione dell'incidenza e della mortalità associate ad infezioni e neoplasie opportunistiche AIDS-correlate (segnatamente, sarcoma di Kaposi e linfoma primitivo cerebrale). Il quadro epidemiologico dei tumori NAC presenta, invece, caratteristiche in controtendenza. Studi che hanno valutato l'incidenza dei tumori NAC nei primi otto anni di HAART (4,10-14) hanno infatti registrato un *trend* in aumento di alcuni tumori, in particolare del linfoma di Hodgkin e del carcinoma dell'ano (tabella 2). Contestualmente, la mortalità globale attribuita a tumori NAC è passata da meno dell'1% negli anni pre-HAART ad oltre il 13% negli anni post-HAART (15-16). E' altamente probabile che questo nuovo scenario sia influenzato da variazioni delle caratteristiche demografiche della popolazione HIV-positiva secondarie all'aumentata sopravvivenza favorita dall'uso delle terapie antiretrovirali. Con l'invecchiamento della popolazione e la riduzione della mortalità competitiva per patologie AIDS-correlate stanno infatti venendo alla luce problematiche relative a comorbidità (EBV, virus epatitici, HPV) e stili di vita (fumo, alcool, promiscuità sessuale) i cui danni a lungo termine, non osservabili in passato, producono oggi effetti epidemiologicamente rilevanti e verosimilmente destinati ad aumentare nel tempo.

Lo stimolo cronico di carcinogeni virali e/o ambientali in presenza di un'immunosoppressione parziale rappresenterebbe una condizione critica per lo sviluppo di tumori

Tabella 2 Trend di incidenza dei tumori non AIDS-correlati in epoca HAART

Autore (ref.)	Periodo di follow-up	Tipo di studio	Incidenza post-HAART
Herida et al. (10)	1992-1999	Pre-HAART vs post-HAART	↑ Linfoma di Hodgkin, carcinoma del polmone
Bedimo et al. (11)	1989-2002	Pre-HAART vs post-HAART	↑ Tumori cutanei
Clifford et al. (4)	1985-2003	Pazienti trattati con HAART vs non trattati	↑ Linfoma di Hodgkin, carcinoma anale
Hessol et al. (12)	1990-2000	{ - Pre-HAART vs post-HAART - Pazienti trattati con HAART vs non trattati	{ ↑ Carcinoma anale, ↑ epatocarcinoma
Engels et al. (13)	1991-2002	Pre-HAART vs post-HAART	↑ Linfoma di Hodgkin, ↓ epatocarcinoma
Patel et al. (14)	1992-2003	Pre-HAART vs post-HAART	↑ Linfoma di Hodgkin, carcinoma anale, della prostata, del colon-retto, melanoma

Per la mancanza di dati sull'efficacia della HAART di ottenere un'immunosostituzione completa, è necessario implementare programmi di screening e prevenzione tumorale negli HIV-positivi

Tempi di osservazione più prolungati sono necessari per definire il ruolo della HAART sul rischio di comparsa di patologie a lunga latenza, come le neoplasie NAC. Secondo il parere di molti esperti lo stimolo cronico di carcinogeni virali e/o ambientali in presenza di un'immunosostituzione parziale rappresenterebbe una condizione critica per lo sviluppo di tumori. Al momento non vi sono dimostrazioni certe circa la capacità degli attuali regimi di terapia antiretrovirale di indurre una ricostituzione immunologica completa, condizione necessaria per il ripristino di un'adeguata immunosorveglianza antitumorale. Gli attuali *trend* epidemiologici suggeriscono pertanto l'opportunità di un'attenta valutazione del rischio oncologico nei pazienti HIV-positivi e sollecitano la messa a punto di programmi di sorveglianza e prevenzione.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Frisch M, et al.** AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001; 285: 1736-45.
2. **Gulich AE, et al.** Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS*. 2002; 16:1155-61.
3. **Dal Maso L, et al.** Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer*. 2003; 89:94-100.
4. **Clifford GM, et al.** Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:425-32.
5. **Newnham A, et al.** The risk of cancer in HIV-infected people in southeast England: a cohort study. *Br J Cancer*. 2005; 92 :194-200.
6. **Spano JP, et al.** AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4834-42.
7. **Mitsuyasu RT.** Non-AIDS-defining malignancies in HIV. *Top HIV Med*. 2008;16:117-21.
8. **Mbulaiteye SM, et al.** Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 32: 527-33.
9. **Biggar RJ, et al.** Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006; 108: 3786.
10. **Herida M, et al.** Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranet J, Poizot-Martin I, Rabaud C, Plaisance N, Tissot-Dupont H, Boue F, Lang JM, Costagliola D. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3447-53.
11. **Bedimo R, et al.** Chen RY, Accortt NA, Raper JL, Linn C, Allison JJ, Dubay J, Saag MS, Hoesley CJ. Trends in AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients: 1989-2002. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 1380-4.
12. **Hessol NA, et al.** Pipkin S, Schwarcz S, Cress RD, Bacchetti P, Scheer S. The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol*. 2007 ;165: 1143-53.
13. **Engels EA, et al.** Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, Grigg R, Hylton T, Pawlish KS, McNeel TS, Goedert JJ. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 2008; 123: 187-94.
14. **Patel P, et al.** Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*. 2008; 148:728-36.
15. **Stein M, et al.** Causes of death in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1992; 93: 387-90.
16. **Bonnet F, et al.** Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2004; 101: 317-24.

Diagnostica dei tumori HIV-associati del Sistema Nervoso Centrale

Alessia Dalla Pria,
Simona Bossolasco,
Paola Cinque

Dipartimento di Malattie
Infettive, Istituto Scientifico
San Raffaele, Milano

Le principali patologie oncologiche del Sistema Nervoso Centrale (SNC) nei pazienti con infezione da HIV sono rappresentate dai linfomi cerebrali primitivi (PCNSL), dai linfomi non-Hodgkin (NHL), sistemici con localizzazione secondaria al SNC e dalle metastasi da altri tumori solidi. Queste ultime non verranno trattate, non essendo una patologia specificamente HIV-associata, ma vanno considerate nella diagnosi differenziale di masse cerebrali, poichè anche le neoplasie non AIDS-correlate sono oggi una patologia rilevante nei pazienti che assumono la terapia antiretrovirale di combinazione (HAART).

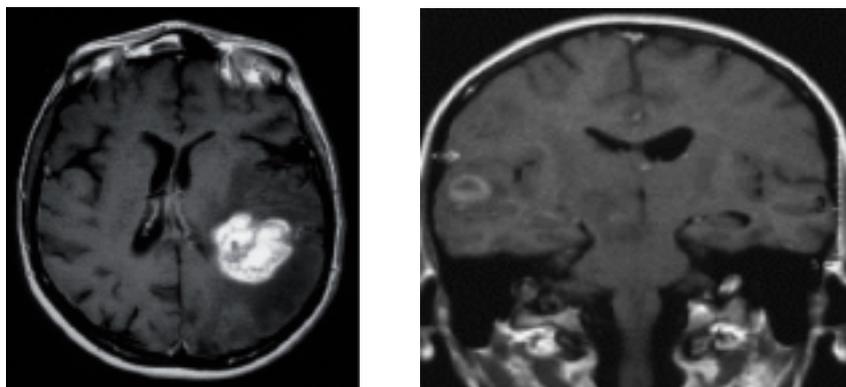
Linfomi primitivi del SNC

Background

Prima dell'introduzione della HAART, circa il 6% dei pazienti con infezione da HIV svilupparono PCNSL nel corso della loro vita (1). La HAART ha ridotto drasticamente l'incidenza di questa neoplasia, che si presenta oggi quasi esclusivamente nei cosiddetti AIDS-presenters. La grande maggioranza dei PCNSL sono classificati come linfomi a grandi cellule B di tipo immunoblastico. Il virus di Epstein Barr (EBV) è presente nelle cellule tumorali nel 100% dei

La RMN è più sensibile della TAC nella valutazione di lesioni multiple e infratentoriali, e nel documentarne l'eventuale diffusione ependimale o subaracnoidea, caratteristiche che possono aiutare nella diagnosi di PCNSL

Figura 1 Linfoma cerebrale primitivo HIV-correlato: RMN encefalo



Sequenza assiale, pesata in T1, ottenuta dopo iniezione del mezzo di contrasto. L'immagine mostra un'estesa lesione parenchimale di morfologia rotondeggiante, situata profondamente nella sostanza bianca dell'emisfero sinistro. E' presente importante reazione edemigena interessante in larga parte la sostanza bianca dello stesso emisfero. La lesione è caratterizzata da un segnale isointenso rispetto a quello della sostanza grigia in tutte le pesature. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto si nota la comparsa di marcato enhancement sia centrale che periferico in parte disomogeneo. La lesione determina un effetto compressivo sulle strutture profonde, in particolare sul ventricolo laterale sinistro e sui solchi delle convessità che appaiono appianati a sinistra.

La scintigrafia cerebrale con Tallio 201 aiuta a distinguere il PCNSL, metabolicamente attivo con captazione del tracciante radioattivo, dalla toxoplasmosi o da altre patologie infettivo/inflammatorie, metabolicamente inattive e senza captazione del tracciante

Figura 2 Scintigrafia cerebrale con Tallio-201 di linfoma cerebrale primitivo HIV-correlato



Scintigrafia cerebrale con Tallio-201 in paziente con linfoma cerebrale primitivo HIV-correlato. Si evidenzia un'area di accumulo del tracciante in sede temporo-parietale profonda destra, nella sede di lesione segnalata dall'esame RMN, che depone per presenza di lesione altamente proliferativa. E' apprezzabile normale captazione del tracciante in sede controlaterale.

casi suggerendo un suo ruolo da protagonista nella linfomagenesi, coadiuvato dalle alterazioni quantitative e qualitative dell'immunità cellulo-mediata indotte da HIV (2).

Diagnosi

La valutazione del quadro clinico rappresenta il primo approccio alla malattia, che si può presentare con differenti modalità, sia con *deficit* neurologici focali che con alterazioni delle funzioni cognitive, in relazione alla sede delle lesioni.

La diagnosi neuroradiologica si avvale della tomografia assiale computerizzata (TAC), delle tecniche di risonanza magnetica nucleare (RMN) e della scintigrafia con Tallio (TI-201 SPECT, *Single Photon Emission Tomography*).

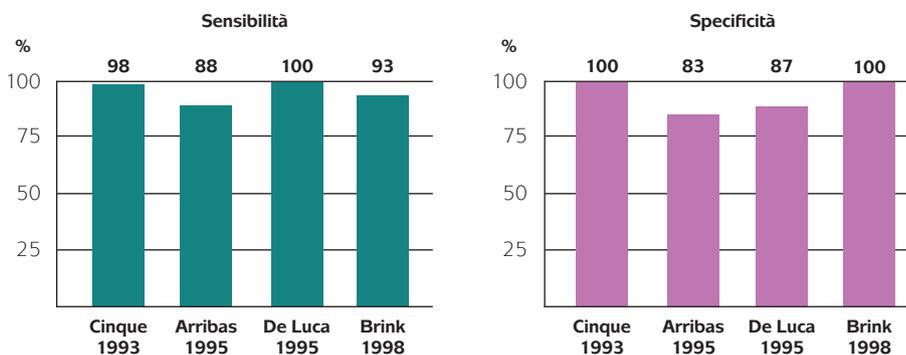
La RMN (**figura 1**) è più sensibile rispetto alla TAC nella valutazione di lesioni multiple e infratentoriali, e nel documentarne l'eventuale diffusione ependimale o subaracnoidea, caratteristiche che possono aiutare nella diagnosi di PCNSL.

La spettroscopia con tecnica di risonanza magnetica (MRS) consente di ottenere informazioni metaboliche del tessuto in esame. Nei PCNSL la MRS mostra picchi di metaboliti che indicano perdita di tessuto cerebrale normale, aumento del *turn-over* cellulare e necrosi di parte della neoplasia (3).

La TI-201 SPECT (**figura 2**) aiuta a distinguere il PCNSL, metabolicamente attivo con captazione del tracciante radioattivo, dalla toxoplasmosi o altre patologie infettivo/inflammatorie, che in genere sono metabolicamente inattive e mostrano nessuna o ridotta captazione del tracciante (4).

Tra gli esami di laboratorio, l'identificazione di EBV DNA nel liquor tramite *polymerase chain reaction* (PCR) rappresenta un marcatore sensibile e specifico di PCNSL (5-8) (**figura 3**). Questa analisi è inoltre risultata particolarmente utile nella diagnosi non invasiva quando eseguita insieme alla TI-201-SPECT (9). Studi più recenti, tuttavia hanno mostrato una riduzione del valore predittivo positivo (10-67%) (10, 11) di tale marcatore tumorale, da mettere

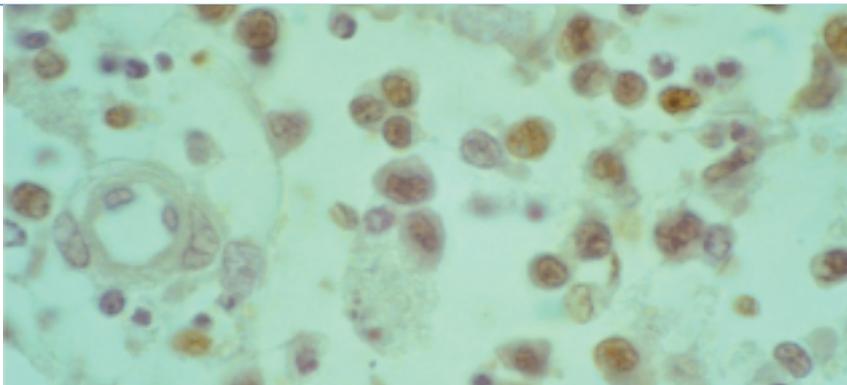
Figura 3 Sensibilità e specificità della PCR per EBV DNA su liquor per la diagnosi di linfoma cerebrale primitivo del SNC nei principali studi pubblicati in epoca pre-HAART



Tra gli esami di laboratorio, l'identificazione di EBV DNA nel liquor (PCR) è un marcatore sensibile e specifico di PCNSL ed è risultata particolarmente utile nella diagnosi non invasiva quando eseguita insieme alla TI-201-SPECT

verosimilmente in relazione alla bassa prevalenza (4%) dei PCNSL nell'era HAART rispetto all'era pre-HAART (16%) (12). A questo proposito, l'utilizzo di metodiche quantitative può aiutare a discriminare risultati falsamente positivi, in genere associati a livelli di EBV DNA inferiori a quelli riscontrati nei pazienti con PCNSL (12). D'altra parte, pazienti con PCNSL in terapia con ganciclovir, farmaco attivo sulla replicazione di EBV, possono risultare falsamente negativi o mostrare bassi livelli di EBV DNA liquorale (11, 14).

Figura 4 Immunocistochimica per EBER in linfoma cerebrale primitivo HIV-correlato. Si osserva la positività nucleare (marrone) delle cellule linfomatose a sede parenchimale e perivascolare





L'utilizzo esteso della HAART, riducendo i linfomi cerebrali primitivi, ha fatto emergere come prima causa di coinvolgimento neurologico i linfomi non-Hodgkin

Nella pratica clinica, in caso di sospetto PCNSL, viene in genere istituita la terapia antitossoplasmica, poiché i quadri neuroradiologici sono spesso simili a quelli della toxoplasmosi cerebrale. È indicato eseguire contemporaneamente sia la TI-201 SPECT che la ricerca di EBV DNA nel liquor. Nel caso di positività per EBV DNA nel liquor, ipercaptazione alla SPECT e mancata risposta alla terapia antitossoplasmica, può essere posta una diagnosi presuntiva di PCNSL. Nei casi dubbi tuttavia, è indicata l'esecuzione della biopsia cerebrale. All'esame istologico la grande maggioranza dei PCNSL sono classificati come linfomi a grandi cellule B di tipo immunoblastico. Mediante ibridazione *in situ* per EBER (*small EBV encoded RNA*) è possibile dimostrare la presenza di EBV nelle cellule tumorali (figura 4).

Linfomi sistemici con localizzazione secondaria al SNC

Background

In seguito all'introduzione della HAART, ed alla drastica riduzione di incidenza dei PCNSL, i NHL rappresentano la prima causa di coinvolgimento del SNC da parte di una patologia linfomatosa. Il coinvolgimento del SNC in questi casi è rappresentato da leptomeningite o da una massa intracranica.

Diagnosi

I linfomi che si localizzano al SNC sono solitamente aggressivi ed accompagnati da sintomi costituzionali e/o neurologici. I linfomi a localizzazione meningea sono difficilmente identificabili mediante TAC o RMN. Quando il linfoma presenta un'invasione del parenchima cerebrale, questo è più comunemente a localizzazione sovratentoriale e multifocale senza coinvolgimento leptomeningeo. In questi casi le caratteristiche neuroradiologiche sono simili a quelle del PCNSL e anche l'esame con SPECT mostra una captazione del tracciante radioattivo.

In caso di interessamento leptomeningeo, l'esame citologico del liquor mostra in genere la presenza delle cellule tumorali maligne. Anche l'analisi del liquor mediante PCR per EBV DNA rappresenta un importante strumento diagnostico per valutare un interessamento cerebrale, tuttavia solo circa metà dei NHL sistemici è associata all'infezione con EBV delle cellule tumorali, per cui EBV DNA viene riscontrato in una proporzione limitata dei casi rispetto ai PCNSL (15).

Conclusioni

La diagnosi di PCNSL e di localizzazione cerebrale di NHL si avvale oggi di diverse metodologie che possono facilitare il raggiungimento di una diagnosi, anche non invasiva, in tempi brevi. Ai fini diagnostici, è fondamentale interpretare i risultati degli esami radiologici e di laboratorio in base al contesto clinico e all'assunzione di HAART.

Ringraziamenti

Si ringraziano la dr.ssa Simonetta Gerevini, Unità di Neuroradiologia, Ospedale San Raffele, Milano, e la dr.ssa Manuela Nebuloni, Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale Luigi Sacco, Milano, per l'aiuto fornito con la documentazione iconografica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Cingolani A, et al.** Changing pattern of primary cerebral lymphoma in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol.* 2005;11 Suppl 3: 38-44.
2. **MacMahon EM, et al.** Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet.* 1991; 338: 969-73.
3. **Chang L, et al.** MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging in focal brain lesions in AIDS. *Neuroimaging Clin N Am.* 1997; 7 (3): 409-26.
4. **Ruiz A, et al.** Primary central nervous system lymphoma in patients with AIDS. *Neuroimaging Clin N Am.* 1997; 7 (2): 281-96.
5. **Cinque P, et al.** Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet.* 1993 14; 342: 398-401.
6. **Arribas JR, et al.** Detection of Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of AIDS-related central nervous system lymphoma. *J Clin Microbiol.* 1995; 33: 1580-3.
7. **De Luca A, et al.** Evaluation of cerebrospinal fluid EBV-DNA and IL-10 as markers for in vivo diagnosis of AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol.* 1995; 90: 844-9.
8. **Brink NS, et al.** Detection of Epstein-Barr virus and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA in CSF from persons infected with HIV who had neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 Aug; 65 (2): 191-5.
9. **Antinori A, et al.** Value of combined approach with thallium-201 single-photon emission computed tomography and Epstein-Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 554-60.
10. **Ivers LC, et al.** Predictive value of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid for detection of Epstein-Barr virus to establish the diagnosis of HIV-related primary central nervous system lymphoma. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 1629-32.
11. **Corcoran C, et al.** Rebe K, van der Plas H, Myer L, Hardie DR. The predictive value of cerebrospinal fluid Epstein-Barr viral load as a marker of primary central nervous system lymphoma in HIV-infected persons. *J Clin Virol.* 2008;42:433-6.
12. **Cinque P, et al.** Positive predictive value of Epstein-Barr virus DNA detection in HIV-related primary central nervous system lymphoma. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1396-7.
13. **Bossolasco S, et al.** Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid and plasma of patients with AIDS-related lymphoma. *J Neurovirol.* 2002; 8: 432-8.
14. **Bossolasco S, et al.** Ganciclovir is associated with low or undetectable Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid of patients with HIV-related primary central nervous system lymphoma. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(4): e21-5.
15. **Cingolani A, et al.** Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3325-30.

Nella diagnosi dei linfomi cerebrali primitivi e di linfomi non-Hodgkin a localizzazione cerebrale è fondamentale applicare le metodiche neurologiche e gli esami di laboratorio nel contesto della HAART

Marcello Piazza
Cattedra di Malattie
Infettive, Università
Federico II, Napoli

**Poichè il virus
HBV utilizza la via
parenterale inap-
parente, solo la
Vaccinazione Uni-
versale può ri-
durre l'infezione**

La Vaccinazione Universale contro l'epatite B

Il vaccino contro l'epatite B e strategie per la utilizzazione

Negli anni 1982/83 divenne disponibile il vaccino contro l'epatite B. Le autorità sanitarie di quasi tutti i Paesi scelsero la strategia di vaccinare solo i gruppi a rischio di infettarsi: familiari o *partners* di soggetti infetti, chirurghi, tossico-dipendenti, ecc. Piazza si oppose con fermezza a tale strategia, sostenendo che sarebbe stata un fallimento. Ritenne, invece, che solo la Vaccinazione Universale dei nuovi nati avrebbe ridotto i casi di epatite.

Per quale motivo impiegare la Vaccinazione Universale dei nuovi nati?

Il soggetto che diffonde l'infezione è il portatore di virus che nella maggioranza dei casi gode apparente ottima salute, non sa di essere infetto e può inconsapevolmente trasmettere il virus. Negli ambienti in cui vivono i portatori, il virus B (HBV), che può raggiungere livelli di molti miliardi di copie/ml di sangue ed è enormemente resistente ai fattori ambientali, è stato trovato su giocattoli, bottiglie, piatti, bicchieri, tavoli, ambiente odontoiatrico, ecc. Esso può penetrare nel soggetto sano soprattutto attraverso microlesioni spesso difficilmente individuabili presenti sulla cute o sulle mucose. Tale nuova via di trasmissione (1, 2) chiamata via parenterale inapparente (*inapparent parenteral route*), fu confermata sperimentalmente dai CDC-USA (3). Esistendo queste premesse solo la Vaccinazione Universale dei nuovi nati (e dei gruppi a rischio) sarebbe stata utile per ridurre l'infezione anche considerando che nei neonati la cronicizzazione si verifica in oltre il 90%.

HBV non si trasmette per via enterica poiché è inattivato da una potente sostanza presente nell'intestino umano. Si trasmette solo per via parenterale (inoculazione di materiale infetto). Per spiegare l'infezione in assenza di inoculazioni parenterali fu evidenziata la via parenterale inapparente.

Realizzazione dello schema

Nel 1983 in Italia erano obbligatorie le vaccinazioni contro difterite, tetano e poliomielite. Piazza ritenne che sarebbe stato utile e più accettabile dalla popolazione somministrare il vaccino contro l'epatite B negli stessi tempi in cui i bambini ricevevano tali vaccinazioni. Purtroppo, nessuno dei vaccini contro l'epatite B poteva essere somministrato agli stessi tempi dei vaccini obbligatori sopra menzionati. Attraverso una lunga serie di studi fu dimostrato che, per ciascuno dei vaccini antiepatite B, la somministrazione delle tre dosi negli stessi tempi della somministrazione dei vaccini obbligatori determinava la comparsa in quasi tutti i bambini di alti titoli di anticorpi neutralizzanti (anti-HBs), non interferiva con gli altri vaccini né provocava effetti collaterali.

Successivamente questo schema fu studiato sul campo in una popolazione di 130mila abitanti, con circa 2300 nati ogni anno: tutto funzionò benissimo con elevata accettazione (4-7). Basandosi sui questi studi, lo Stato Italiano nel maggio 1991 promulgò la legge per cui per la vaccinazione contro l'epatite B *“si esegue lo Schema Piazza che prevede l'immunizzazione al terzo, quinto ed undicesimo mese di vita contemporanea alle altre vaccinazioni obbligatorie (poliomielite-difterite-tetano)”*. La legge ha imposto la vaccinazione contro l'epatite B anche ai dodicenni dal 1991 al 2003 (8).

Risultati della vaccinazione

Molti milioni di bambini sono stati vaccinati senza alcun rilevante effetto collaterale (9). L'incidenza di epatite acuta in Italia è diminuita da 12 casi/100 mila abitanti nel 1985 a 1,3 casi /100 mila abitanti nel 2005 (10). La prevalenza di portatori cronici di HBsAg è diminuita dal 3% (1980) a circa lo 0,9% (1997) (11). In una cittadina di 70mila abitanti (inclusa nello studio sul campo) la prevalenza di HBsAg è diminuita dal 13,4 % (1978) allo 0,9% (2006) (10). Anche l'epatite delta è consistentemente diminuita (12).

Nei Paesi che avevano impiegato la strategia di vaccinare solo i gruppi a rischio non si è verificata alcuna riduzione dei casi di infezione anzi talvolta l'aumento di essi (13). Tali Paesi hanno successivamente adottato la stessa strategia italiana. Nel 1992 l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda a tutti i Paesi l'integrazione della vaccinazione contro l'epatite B nei programmi di vaccinazione dell'infanzia (14). **Nel 2005 il numero di Paesi che adotta questa strategia è di 168** (15-17). In Italia prima dell'inizio della vaccinazione morivano ogni anno per eventi causati dal virus B circa 10 mila persone (ISS). Oggi questo numero è grandemente diminuito e va progressivamente riducendosi.

La Vaccinazione Universale nel 2008

The Lancet Infectious Diseases ha di recente, in un lungo editoriale, vivacemente criticato otto Nazioni del Nord Europa (Inghilterra, Svezia, Norvegia, ecc.) che ancora impiegano la strategia di vaccinare solo i soggetti a rischio (16). Dopo un acceso dibattito i più autorevoli Esperti del settore del Mondo e le più importanti Autorità Politiche Europee hanno fortemente raccomandato a tali Paesi di integrare senza ulteriori ritardi (*without further delay*) la Vaccinazione Universale contro l'epatite B nelle vaccinazioni dell'infanzia (17).

La Vaccinazione Universale a Taiwan

Agli inizi degli anni 80 a Taiwan il 15-20% della popolazione era infettata con il virus B (in Italia circa il 3%) con drammatiche conseguenze: altissima incidenza di epatite acuta, cirrosi ed epatocarcinoma. Allorché il vaccino divenne disponibile fu introdotta la Vaccinazione Universale contro l'epatite B ma **con un rationale diverso da quello italiano**. Mentre quest'ultimo si basava su uno schema realizzato al fine di integrare il vaccino contro l'epatite B con i vaccini dell'infanzia, a Taiwan il rationale era quello di vaccinare **tutta la popolazione**. Nel 1984 iniziarono a vaccinare i nati da madri infette, nel 1986 i nuovi nati e successivamente i bambini dell'asilo e delle scuole elementari (1988-1991), poi gli adolescenti e gli adulti. Si è verificata una drastica e progressiva diminuzione dei casi di epatite acuta, cirrosi ed in particolare di epatocarcinoma HBV-correlati (ad es. dopo solo 6 anni i casi si dimezzarono) (18).

La strategia di integrare il vaccino anti-epatite B con i vaccini dell'infanzia ha ridotto l'incidenza di epatite acuta e cronica B, con una diminuzione importante dell'epatite delta; questa strategia è stata adottata da 168 Paesi e di recente è stata raccomandata nei Paesi che vaccino solo i soggetti a rischio



Gli importanti benefici garantiti dalla Vaccinazione Universale vanno considerati alla luce delle importanti modificazioni epidemiologiche oggi in atto

Qualche considerazione

Venticinque anni dopo la sua introduzione, la vaccinazione contro l'epatite B deve essere considerata un importante *goal* per l'Umanità. I casi di epatite acuta, cirrosi, epatocarcinoma (è il primo vaccino contro un tipo di cancro), come anche il numero dei morti, sono grandemente diminuiti. Abbiamo assistito, ad esempio in Italia, alla quasi totale scomparsa dell'infezione tra i bambini e gli adolescenti ed i nuovi casi di infezione colpiscono i giovani adulti non vaccinati.

Il vaccino ha migliorato la qualità della vita, basta ad esempio solo ricordare il dramma delle donne infette le quali avevano elevatissime probabilità di dare alla luce un bambino infetto che in oltre il 90% dei casi avrebbe avuto poi una epatite cronica con evoluzione verso la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma.

Certamente esistono oggi importanti problemi: numerosi soggetti già infetti che possono trasmettere l'infezione (in Italia oltre 600.000); il problema dei flussi migratori provenienti da Paesi ad alta endemia, gli scambi turistici e commerciali verso tali Paesi ecc. Per tali motivi occorre non abbassare la guardia e considerare che il pericolo di contrarre la malattia è ancora esistente e reale.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Piazza M, et al.** Di Stasio G, Maio G, Marzano LA. Hepatitis B antigen inhibitor in human faeces and intestinal mucosa. *Br Med J.* 1973; 2: 334-7.
2. **Piazza M, et al.** Cacciatore L, Molinari V, Picciotto L. Hepatitis B not transmissible via fecal-oral route. *Lancet* 1975; 2 ii: 706-07.
3. **U.S Department of Health, Education and Welfare.** Hepatitis surveillance III. In: hepatitis B transmission modes: evidence against enteric transmission, report 41. Atlanta (GA): Centers for Disease Control, 1977; 20-22.
4. **Piazza M, et al.** Hepatitis B immunisation with a reduced number of doses in newborn babies and children. *Lancet* 1985; i: 949-51.
5. **Piazza M, et al.** Two-dose hepatitis B immunisation regimen for infants. *Lancet* 1985; 2 ii: 1120-21.
6. **Piazza M, et al.** Mass vaccination against hepatitis B in infants in Italy. *Lancet* 1988; 2 ii: 1132.
7. **Da Villa G, et al.** A pilot study of vaccination against Hepatitis B Virus suitable for mass vaccination campaigns in hyperendemic areas. *J Med Virol* 1992; 36: 274-78.
8. **Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.** Serie generale n. 251 del 25.10.1991. Legge n. 165 del 27 maggio 1991. Obbligatorietà della vaccinazione contro l'epatite B.
9. **Bonanni P, et al.** Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. *Vaccine* 2003; 21: 685-91.
10. **Da Villa G, et al.** Impact of hepatitis B vaccination in a highly endemic area of South Italy and long-term duration of anti-HBs antibody in two cohorts of vaccinated individuals. *Vaccine* 2007; 25: 3133-36.
11. **Squarcione S, et al.** Morbidity from hepatitis B after introduction of nationwide immunization in Italy. *Lancet* 1997; 350:114.
12. **Mele A, et al.** SEIEVA collaborating group. Acute hepatitis Delta virus infection in Italy: incidence and risk factors after the introduction of the universal anti-hepatitis B vaccination campaign. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 17-24.
13. **Alter MJ.** Protecting future generations through immunization against hepatitis B. *Ann Intern Med* 2001; 135: 835-36.
14. **Centers for Diseases Control.** Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination, 2003. *MMWR* 2003; 52: 868-70.
15. **Piazza M.** Universal hepatitis B vaccination. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 88-9.
16. **Zuckerman J, et al.** Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 410-19.
17. **Zuckerman J, et al.** Universal hepatitis B vaccination-Author's reply. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 90.
18. **Huang K, Lin S.** Nationwide vaccination: a success story in Taiwan. *Vaccine* 2000; 18 (Suppl. 1): S35-S38.

Epatocarcinoma nel paziente coinfecto: epidemiologia, diagnosi e terapia

Raffaele Bruno,
Raffaella Lissandrin
*U.O. Divisione di Malattie
Infettive e Tropicali, Università
degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo*

Oltre l'80% dei casi di carcinoma epatocellulare (HCC) sono preceduti da cirrosi, che a sua volta è causata, nella maggior parte dei casi, da un'infezione cronica da parte dei virus epatitici B e C (HBV e HCV). A livello mondiale, l'infezione da HBV è più comune di quella da HCV perché è endemica in alcune regioni dell'Asia orientale e dell'Africa. Nei paesi più sviluppati, l'infezione da HCV è il fattore eziologico principale per lo sviluppo di epatocarcinoma, e l'incidenza di HCC in questi paesi è relativamente inferiore. Negli ultimi venti anni, tuttavia, il numero di casi di HCC è aumentato negli Stati Uniti, in Giappone e in alcuni paesi europei. Negli Stati Uniti, la percentuale di casi di HCC correlati all'infezione da HCV in soggetti con più di 65 anni, è aumentata negli anni novanta dall'11 al 21%, mentre la percentuale di casi di HCC correlati all'infezione da HBV è aumentata dal 6 all'11%.

Fattori di rischio per lo sviluppo di HCC

La cirrosi epatica correlata all'infezione cronica da virus HBV e HCV è il principale fattore di rischio per HCC. Altri importanti fattori di rischio sono il diabete, l'eccessivo consumo d'alcool, la malattia del fegato grasso non alcool-correlata (NAFLD). Un fattore di rischio aggiuntivo ipotetico nella popolazione HIV-positivi potrebbe essere il gene Tat di HIV-1.

Infezione da HBV manifesta od occulta

È stato ben dimostrato che i portatori cronici di HBV hanno un rischio da 5 a 15 volte maggiore di sviluppare HCC rispetto alla popolazione generale. Circa il 5-10% dei pazienti HIV-positivi sono portatori cronici di HBV. Anche l'infezione occulta da HBV sembra aumentare il rischio di sviluppo del tumore. L'infezione occulta da HBV, cioè priva dell'antigene di superficie HBsAg, è stata correlata alla cirrosi in soggetti con infezione cronica da HCV.

Livelli di replicazione persistentemente bassi e una trascrizione continua, con produzione di proteine pro-oncogeniche, potrebbero contribuire alla formazione del tumore. Inoltre l'infezione occulta da HBV, è stata osservata in un *range* compreso tra il 10% (nella coorte ACTG di pazienti HIV-positivi con anticorpi IgG anticore) e l'89,5% (coorte svizzera).

Infezione cronica da HCV

L'HCC, in associazione con l'infezione da HCV, sembra svilupparsi più lentamente rispetto a quello correlato all'infezione da HBV. Al momento della diagnosi di HCC, i soggetti con infezione da HCV sono generalmente più anziani, 60-70 anni, rispetto a quelli con infezione da HBV. Il danno epatico nei soggetti con epatocarcinoma HCV-correlato, sembra verificarsi in modo indiretto, in particolare sembra essere causato dalla distruzione immuno mediata degli epatociti.

Nei pazienti coinfecti lo sviluppo di epatocarcinoma è legato soprattutto alla presenza di infezione cronica da HCV, presente in percentuali variabili dal 30 al 75% nei pazienti HIV-positivi

Nei pazienti HIV-positivi lo screening per epato-carcinoma deve essere più frequente dei 6 mesi raccomandati per i soggetti HIV-negativi, per la prognosi peggiore

Diabete

Studi epidemiologici non hanno confermato l'esistenza di una relazione tra diabete e HCC o di una relazione temporale tra i due. Il diabete tuttavia è associato con patologie epatiche croniche, in particolare con la malattia del fegato grasso non alcool-correlata (NAFLD) e con una forma grave, steato-epatite non alcolica, che può portare alla cirrosi e all'HCC. Una recente relazione ha indicato l'esistenza di un rischio maggiore per lo sviluppo di HCC tra i pazienti con diabete. La diagnosi di diabete duplica il rischio di malattia del fegato grasso non alcool-correlata ed HCC e precede la loro comparsa. L'insulino resistenza è frequente tra i sieropositivi e può rappresentare un fattore di rischio aggiuntivo nello sviluppo di patologia epatica non alcolica.

Ruolo della Tat di HIV-1

La proteina Tat di HIV sembrerebbe giocare un ruolo negli individui HIV-positivi, contribuendo allo sviluppo dei tumori più frequenti nell'AIDS.

Storia naturale dell'HCC nell'ambito della coinfezione con HIV

Nei soggetti coinfezti lo sviluppo di HCC è da attribuirsi principalmente all'infezione cronica da HCV, presente in circa il 30% dei pazienti HIV-positivi. Il tasso di coinfezioni può raggiungere il 75% nei tossicodipendenti per via endovenosa. L'incidenza di HCC nei soggetti con coinfezione HIV/HCV sembra essere in aumento. Un ampio studio francese, sulle cause di morte nei sieropositivi, ha descritto l'aumento della prevalenza di carcinoma epatocellulare come causa di morte non AIDS definente: dal 4,7% nel 1995, all'11% nel 1997 fino al 25% nel 2000. Il decorso clinico dell'HCC nel gruppo dei sieropositivi non è stato ben descritto e sono stati svolti solo piccoli studi. La maggior parte dei dati indica che i soggetti con coinfezione HIV/HCV progrediscono verso la cirrosi più rapidamente di quelli senza infezione da HIV e che l'HCC è più aggressivo. In uno studio di 7 pazienti con coinfezione HIV/HCV, 6 hanno sviluppato HCC prima dei 45 anni d'età. Un ampio studio caso-controllo, condotto recentemente in pazienti con infezione da HIV ben controllata, ha confermato quest'osservazione. L'epatocarcinoma era diagnosticato ad un'età inferiore nei soggetti HIV-positivi rispetto a quelli non HIV, e si trovava ad uno stadio più avanzato (metastatico o infiltrante) al momento della diagnosi. Lo sviluppo di HCC non sembra essere correlato allo stadio della malattia da HIV.

Screening per HCC

Le linee guide dell'EASL descrivono la selezione dei pazienti e gli intervalli di sorveglianza. Al momento non esiste un protocollo di *screening* ottimale. In breve i pazienti che possono essere classificati come classe A di Child-Pugh per la cirrosi dovrebbero essere sottoposti a *screening* così come quelli in classe B.

I pazienti in classe C di Child-Pugh per la cirrosi sono potenziali candidati al trapianto di fegato e così devono essere sottoposti a *screening*. È stato stabilito un intervallo di *screening* di 6 mesi per permettere l'individuazione di tumori di diametro < 3 cm. L'ecografia e il dosaggio dell'alfa-fetoproteina (AFP) sono i due metodi più comuni utilizzati nello *screening* per HCC dei pazienti con cirrosi. Metodiche d'immagine migliori per il riconoscimento dei tumori di dimensioni inferiori comprendono l'ecografia con contrasto, la tomografia computerizzata e la RMN.

I pazienti HIV-positivi devono essere sottoposti a *screening* più frequentemente, rispetto ai 6 mesi dei soggetti non HIV, per via del più rapido decorso dell'HCC.

La terapia

I trattamenti sono generalmente classificati come curativi o palliativi. I trattamenti curativi comprendono le resezioni chirurgiche, il trapianto di fegato e l'ablazione percutanea nei pazienti che non possono essere candidati alla resezione. Le terapie ablative locali comprendono radiofrequenza, alcolizzazione percutanea, l'embolizzazione arteriosa.

HCC in stadio precoce

Lo stadio precoce di HCC comprende un unico nodulo < 5 cm o 3 noduli < 3 cm, in pazienti con una funzionalità epatica ben osservata. I pazienti con malattia in stadio precoce possono essere trattati con successo con terapie curative, sebbene il tasso di risposta e il vantaggio per la sopravvivenza possano essere variabili. La resezione chirurgica e il trapianto consentono una sopravvivenza del 60-70% in 5 anni. Recidive possono essere frequenti fino al 50% a 3 anni e al 70% a 5 anni. I pazienti con tumori multipli o insufficienza epatica dovrebbero essere sottoposti a trapianto di fegato piuttosto che a resezione chirurgica. La scarsità di donatori, insieme all'aumento di criteri d'idoneità per il trapianto, rendono il trapianto solamente una possibilità. L'alcolizzazione percutanea induce una completa risposta in circa l'80% dei pazienti con tumori di dimensione < 3 cm. I tassi di risposta sono inferiori se il tumore è di grandi dimensioni o sono multipli. La sopravvivenza a cinque anni è del 50% nei pazienti che ottengono una risposta completa, e i tassi di recidiva sono paragonabili a quelli ottenuti dopo resezione chirurgica. Per tumori fino a 5 cm, normalmente è utilizzata l'ablazione con radiofrequenza.

HCC in stadio avanzato

La chemioembolizzazione arteriosa è l'unica terapia palliativa che ha dimostrato, in pazienti attentamente selezionati, di aumentare la sopravvivenza. Del tutto recentemente è stato impiegato sorafenib nell'HCC multifocale in fase di "rescue". Al momento non esistono dati sui pazienti HIV-positivi.

La terapia dell'epatocarcinoma comprende la resezione, il trapianto e l'ablazione percutanea negli stadi precoci, e in stadio avanzato la chemioembolizzazione arteriosa

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Bruno R, et al.** Management of hepatocellular carcinoma in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Hepatol.* 2006; 44 (1 Suppl): S146-50.
2. **Puoti M, et al.** HIV HCC Cooperative Italian-Spanish Group. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS.* 2004 Nov 19;18 (17): 2285-93.
3. **Bruix J, Sherman M.** Management of hepatocellular carcinoma Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2005 Nov; 42 (5): 1208-36.
4. **Llovet JM, Bruix J.** Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol.* 2008; 48 Suppl 1: S20-37.

XVII International AIDS Conference

Franco Maggiolo USC di Malattie Infettive, US di Terapia Antivirale, Ospedali Riuniti, Bergamo

La revisione delle linee guida IAS considera un inizio più aggressivo della terapia ed esclude per la prima volta un derivato timidinico tra i farmaci di prima linea

Da dove incominciare a raccontare l'International AIDS Conference di Città del Messico? Forse il modo più chiaro è partire dalle sue naturali conclusioni tenendo, però, conto che, se è possibile pensare ad una parola chiave della conferenza, questa è: controversia. Ritengo che il messaggio finale della conferenza possa riassumersi nella revisione delle linee guida per l'utilizzo della terapia antiretrovirale elaborate dalla IAS (*International AIDS Society*). La revisione prende in considerazione sia quando iniziare la terapia sia come (tabella 1). Il primo cambiamento sostanziale riguarda quando iniziare la terapia ARV, con un netto spostamento verso un atteggiamento più aggressivo che non consenta ai pazienti di scendere a livelli di CD4 < a 350 cell/μL. Questa impostazione è sicuramente derivata dai risultati e dalle suggestioni sollevate dallo studio SMART, ma anche da ulteriori dati presentati alla conferenza. Taiwo e coll. (*Taiwo B. abstract TUPE0090*) hanno riportato i risultati della coorte MACS secondo i quali il rischio di morte (hazard ratio) rispetto a pazienti in terapia che presentassero valori di CD4 < 200 cell/μL era ridotto a 0.22 (P = 0.004) per valori di CD4 compresi tra 201 e 350 cell/μL e a 0.09 (P < 0.001) per valori di CD4 > 350 cell/μL. Analogamente un'analisi condotta su un gruppo di pazienti omosessuali olandesi (*Smit C. abstract TUPE0091*) ha mostrato come il rischio di morte entro tre anni si riduceva di circa il 20% per i pazienti che iniziavano la HAART con valori di CD4 ≥ 400 cell/μL. Per quanto riguarda come iniziare, ritengo che le novità più rilevanti siano legate alla impostazione del *backbone* nucleosidico. Per la prima volta nelle linee guida internazionali un derivato timidinico non appare più tra i farmaci di prima scelta. Questa decisione è sicuramente legata all'effetto di questi farmaci sui parametri metabolici e al rischio di selezionare TAMs in caso di fallimento terapeutico. La stessa scelta, in modo un po' paradossale, fa però sì che proprio all'aumentare delle molecole disponibili, di fatto, si riducano le associazioni di prima scelta nei pazienti *naive*. Questo fenomeno è ulteriormente acuito dal fatto che alcuni dei farmaci indicati presentano comunque delle limitazioni o avvertenze d'uso.

Le più controverse sono quelle connesse all'utilizzo di abacavir che a Città del Messico hanno sicuramente tenuto banco.

Lo studio ACTG 5202 (*Sax PE abstract THAB0303*) è uno studio controllato e randomizzato in doppio cieco che ha arruolato 797 pazienti arruolati in 4 bracci di trattamento. I pazienti, *naive* per la terapia antiretrovirale, ricevevano o 3TC + ABC o TDF + FTC in associazione o a EFV o a ATV/rtv. Nello studio sono stati utilizzati criteri di efficacia in parte diversi da quelli solitamente impiegati. E', infatti, stata definito un fallimento virologico precoce (HIV-RNA ≥ 1000 copie/ml dopo 16-24 settimane) ed un fallimento virologico tardivo (HIV-RNA > 200 copie dopo tale tempo). Il comitato per la sicurezza dello studio (DSMB) dopo una revisione dei ri-

Tabella 1 Linee guida IAS 2008

Anno	Raccomandazione a iniziare subito la terapia	Raccomandazione a considerare subito la terapia	Raccomandazione a ritardare la terapia
2006	<ul style="list-style-type: none"> • AIDS attivo • No AIDS attivo, ma CD4+ ≤ 200 cell/mm³ 	<ul style="list-style-type: none"> • No AIDS attivo, ma CD4+ 200 - 350 cell/mm³ • CD4 + > 350 cell/mm³ ma declino rapido conta CD4+, HIV-RNA > 100,000 copie/mL, pazienti ad alto rischio CV, altri fattori di rischio non AIDS-correlati* 	<ul style="list-style-type: none"> • CD4 + > 350 cell/mm³
2008	<ul style="list-style-type: none"> • AIDS attivo • No AIDS attivo, ma CD4+ ≤ 350 cell/mm³ 	<ul style="list-style-type: none"> • CD4+ > 350 cell/mm³ ma declino rapido conta CD4+, HIV-RNA > 100,000 copie/mL, pazienti ad alto rischio CV, altri fattori di rischio non AIDS-correlati* 	<ul style="list-style-type: none"> • CD4 + > 350 cell/mm³

Si riducono le opzioni farmacologiche di prima scelta nei pazienti naive e le indicazioni più controverse riguardano abacavir

Schemi raccomandati dalle linee guida IAS-USA

Schema basato su NNRTI	EFV*		
Schema basato su PI	LPV/RTV ATV/RTV FPV/RTV DRV/RTV SQV/RTV	+	TDF/FTC [†] ABC [‡] /3TC [§]

*Tranne durante il primo trimestre di gravidanza o in donne potenzialmente gravide.

[†]O 3TC.

[‡]Aumento possibile di rischio CV; aumento possibile di fallimento se alti livelli HIV-RNA.

[§]O FTC.

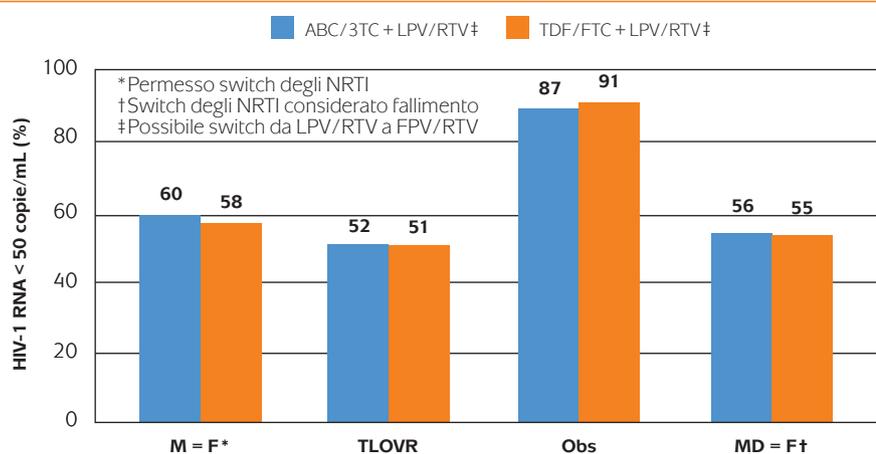
Hammer SM, et al. JAMA. 2008;300:555-570

sultati preliminari ha emesso un comunicato di cautela avendo riscontrato un eccesso di fallimenti virologici nei pazienti trattati con 3TC + ABC (indipendentemente dal 3° farmaco associato) che presentassero al *baseline* una viremia > 100.000 copie/ml. In questi pazienti l'*hazard ratio* per fallimento, in confronto a quelli trattati con TDF + FTC è risultata pari a 2.33 (P = 0.0003).

Per contro, è stata presentata una ri-analisi di diversi studi che utilizzavano 3TC+ABC basata sugli stessi criteri virologici dello studio ACTG 5202 (Pappa K, abstract THAB0304) che non ha evidenziato sostanziali differenze nella risposta virologica tra i pazienti che al basale avevano una viremia superiore o inferiore a 100.000 copie/ml e che erano stati trattati nell'ambito degli studi CNA30021; CNA30024; ESS30009 (3° farmaco un

Nell'analisi delle differenze nella risposta osservate negli studi con abacavir è importante valutare le diverse variabili metodologiche utilizzate e le dimensioni del campione

Figura 1 Studio HEAT: ABC/3TC non inferiore a TDF/FTC alla sett. 96



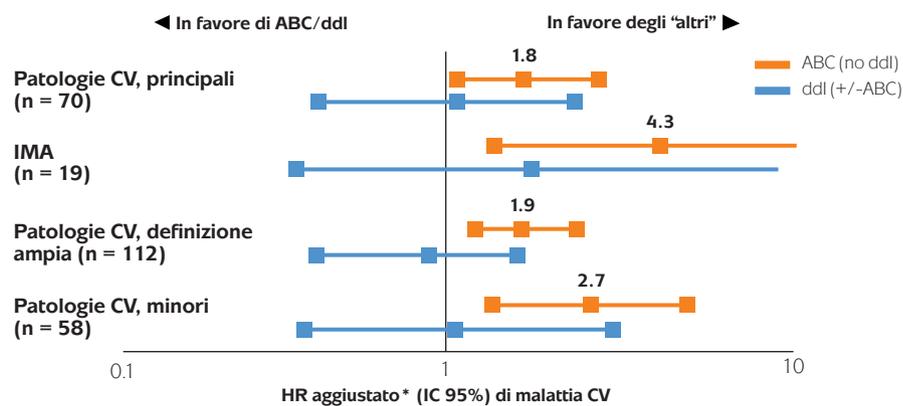
- * Il fallimento si è manifestato nel 14% dei pazienti in ogni braccio terapeutico secondo la definizione conservativa (fallimento con VL < 200 copie/ml o conferma VL ≤ 200 copie/ml dopo 24 settimane)
- † Aumento mediano CD4 simile nei bracci ABC/3TC e TDF/FTC: +250 vs +247 cell/mm³ da basale a settimana 96 rispettivamente

Smith KY, et al. IAC 2008. Abstract LBPE1138

PI) KLEAN; HEAT; SHARE (3° farmaco un NNRTI). In particolare sono stati presentati i risultati a 96 settimane dello studio HEAT (Smith KY, abstract LBPE1138) che compara ABC + 3TC e TDF + FTC in associazione a LPV/rtv che dimostrano come la risposta virologica a tale follow-up sia sovrapponibile nei due bracci (figura 1).

La spiegazione delle differenze osservate in questi trials non è univoca e probabilmente in futuro si sentirà spesso trarre conclusioni opposte basate su questi risultati in funzione di cosa in realtà si vorrà dimostrare. A parte il fatto che è sempre difficoltoso comparare risultati di studi diversi tra loro, a mio parere molteplici variabili possono giocare un ruolo, almeno parziale, nel determinare questa variabilità di outcome. Alcune di queste variabili sono, secondo me, meno rilevanti e tra queste includerei la durata del follow-up (mediamente più lungo nello studio ACTG che negli altri, ma tuttavia sovrapponibile per quanto riguarda lo studio HEAT; il terzo farmaco utilizzato, che però non ritengo abbia un peso così preponderante in quanto le classi principali (PI e NNRTI) sono ampiamente rappresentate. Piuttosto credo che le differenze siano da imputare a variabili metodologiche quali i diversi modi di valutare il fallimento virologico (viremia inferiore a 50 copie/ml, a 200 copie/ml, risposta virologica precoce) e probabilmente, ancora di più, alle dimensioni del campione sperimentale (e quindi al potere del trial) più ampie nello studio ACTG e quindi in grado di rilevare differenze meno marcate. La seconda limitazione che viene posta dalle linee guida all'utilizzo di ABC si riferisce al rischio di patologia cardiovascolare.

Figura 2 Studio SMART: uso di ABC ma non di ddl associato all'aumento di rischio CV



■ L'aumento degli eventi CV con ABC è rappresentato interamente dai pazienti con ≥ 5 fattori di rischio CV al basale (HR 3.1), mentre non si osserva nei pazienti senza ≥ 5 fattori di rischio, malgrado la differenza di rischio tra i pazienti con e senza questi fattori di rischio non è significativa

Lundgren J, et al. IAC 2008. Abstract THAB0305

Dalle presentazioni a Città del Messico non giungono conclusioni sull'aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti trattati con abacavir

Tutti sono a conoscenza dello scalpore sollevato dalla comunicazione dei risultati della coorte D:A:D all'ultimo CROI. Gli stessi autori di tale comunicazione hanno riproposto un'analisi identica su un diverso data-base, intesa a confermare i risultati precedenti. Per questa analisi è stato scelto il braccio di terapia attiva dello studio SMART che, in quanto a dimensioni si prestava (sebbene sottodimensionato) al bisogno. L'analisi è stata per ciò condotta su circa 2700 pazienti (Lundgren J, abstract THAB0305) ed ha sostanzialmente confermato quanto proposto in precedenza (figura 2).

Perché si osserva un rischio aumentato di patologia cardiovascolare nei pazienti trattati con ABC, specialmente se gli stessi sono già a rischio per tale patologia? Una possibile spiegazione potrebbe risiedere in un'alterazione di parametri immunologici/infiammatori indotta dal farmaco. Per testare questa ipotesi nello studio SMART e nello studio HEAT sono stati studiati due possibili *markers* infiammatori (la PCR ad alta sensibilità e la IL-6).

Nello studio SMART si sono osservati nei pazienti trattati con ABC livelli di PCR e di IL-6 incrementati rispettivamente del 27% e del 16% ($P = 0.02$) rispetto ai pazienti che non ricevevano ABC. Non essendo però disponibili controlli basali di questi *markers* non è possibile verificare come eventualmente i valori siano variati nel tempo. Per contro nello studio HEAT, in cui i controlli basali erano disponibili, nell'arco di 96 settimane, si è assistito ad un decremento dei valori di PCR e IL-6 (rispetto al basale) simile sia nei pazienti trattati con ABC che in quelli che ricevevano altri NRTI.

E' importante tentare di correggere le variabili coinvolte nel rischio cardiovascolare, e indipendenti dalla terapia, nei pazienti HIV-positivi naive a rischio, evitando di scegliere abacavir in questi pazienti

Tabella 2 Analisi retrospettiva di ABC e rischio CV in trial clinici

- Analisi retrospettiva di 54 trials (N = 14.683 pazienti naive e pretrattati con ≥ 24 settimane di FU dal 1995 al 2006)
 - 13 studi randomizzavano pazienti adulti a ABC vs controlli
 - 33 includevano ABC negli schemi background
 - 8 non comprendevano ABC
- E' stata fatta una query del database MedDRA per gli eventi codificati come "disturbi coronarici" o "disturbi coronarici ischemici":
 - i termini più usati erano aterosclerosi coronarica, malattia delle arterie coronariche, occlusione coronarica, infarto miocardico acuto, angina pectoris, angina instabile, infarto miocardico, ischemia miocardica
- Sono stati rivisti esternamente i casi fatali per ogni causa
- Dati basali incompleti precludevano il calcolo del rischio di Framingham

Outcome	Pretrattati con ABC (n = 1570)		No ABC (n = 1692)	
	Frequenza, %	%/1000 Persona-anno	Frequenza, %	%/1000 Persona-anno
Infarto miocardico (qualsiasi o acuto)	0.127	2.15	0.355	4.1
Malattia o disturbo ischemico	0.318	4.3	0.768	7.64

- RR di qualsiasi IMA con ABC: 0.863 (95% CI: 0.40 - 1.86)
- RR di qualsiasi CAD ischemico con ABC: 0.593 (95% CI: 0.35 - 1.01)

Cutrell A, et al. IAC 2008. Abstract WEAB0106

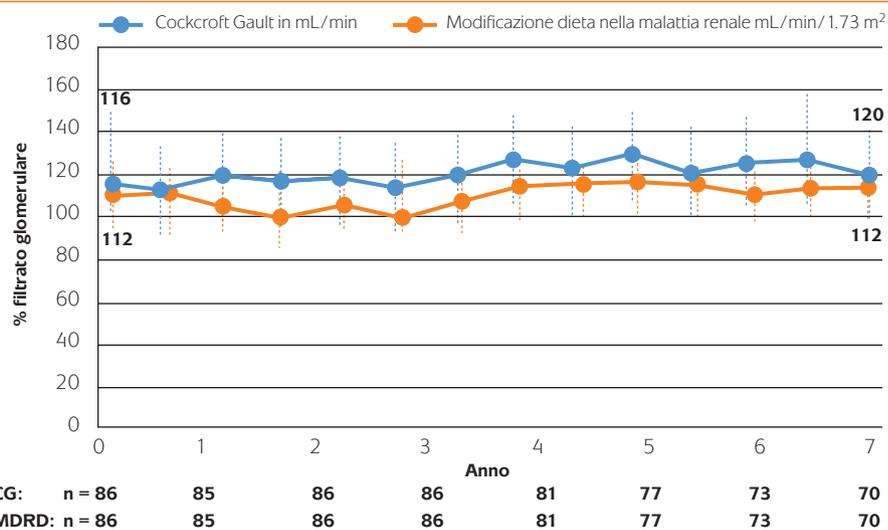
D'altra arte un'analisi retrospettiva di 54 trials clinici che includevano più di 14.000 pazienti è giunta a conclusioni diametralmente opposte a quelle dello studio SMART (tabella 2). Lo studio presentato (Cutrell A, abstract WEAB0106) se da un lato presentava il limite di un follow-up piuttosto corto (non superiore alle 48 settimane), dall'altro ha trovato un rinforzo alle sue argomentazioni da parte dei risultati della coorte americana HOPS (Lichtenstein K, abstract THPE0236) che non ha rilevato alcun aumento di rischio nei pazienti trattati con ABC.

Anche in questo caso ritengo che l'unica conclusione possibile è che non abbiamo conclusioni. I risultati della coorte D:A:D e dello studio SMART devono essere intesi come interlocutori e in grado di generare unicamente domande, che è lecito porsi, ma alle quali ancora mancano risposte. Rimane il fatto di come gestire l'uso di ABC nei nuovi pazienti naive o nei pazienti già in trattamento con tale farmaco.

Ritengo opportuno sottolineare che, se questi pazienti presentano un elevato rischio cardiovascolare, sarebbe estremamente opportuno tentare di correggere tutti quelle variabili (indipendenti dalla terapia) che contribuiscono all'aumentato rischi).

Un approccio ragionevole potrebbe, poi, essere quello di evitare l'utilizzo di ABC, premesso che esistano alternative terapeutiche altrettanto valide sul piano antiretrovirale.

Figura 3 Studio GS 903E: nessuna variazione della funzione renale nei pazienti trattati con TDF + 3TC + EFV



Cassetti I, et al. IAC 2008. Abstract TUPE0057

Le nuove indicazioni delle linee guida IAS per la terapia di prima linea hanno recepito i risultati sul profilo di tollerabilità di tenofovir generati dagli studi clinici

Infine a sostanziare le indicazioni delle linee guida IAS credo abbiano contribuito anche i risultati a lungo termine, in tema di tollerabilità, generati dallo studio GS903E (Cassetti I, abstract TUPE0057) (figura 3).

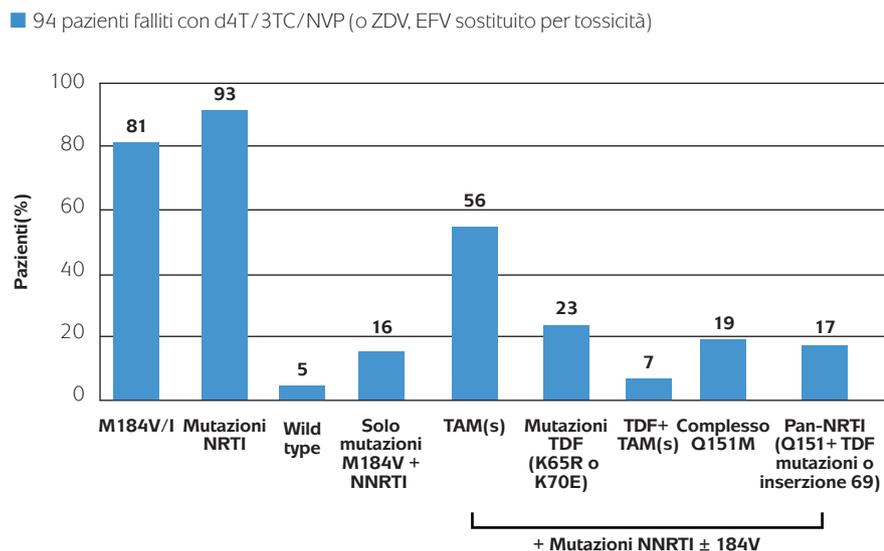
In questo studio che riportava i dati a 7 anni dell'esperienza registrativa di TDF + FTC non è stata osservata una sostanziale modificazione nel tempo della funzionalità renale. Ritengo che le informazioni fornite dal congresso di Città del Messico per quanto riguarda la terapia antiretrovirale nei pazienti *experienced*, siano state molto meno interessanti e decisamente meno innovative. Diversi studi hanno presentato sotto-analisi di importanti esperienze precedentemente pubblicate (ad es. studi DUET, MOTIVATE etc). Queste sotto analisi permettono forse di raffinare il giudizio su questi farmaci, ma hanno tuttavia una scarsa rilevanza anche perché da intendersi sostanzialmente come descrittive non essendo gli studi originali dimensionati in modo adeguato per dimostrare in senso statistico questi aspetti particolari.

A completamento di questo *report*, vorrei solamente riprendere un paio di dati epidemiologici provenienti dai Paesi del cosiddetto terzo mondo.

Il primo, tratto dai dati UNAIDS, suona ancora come un atto d'accusa a distanza di anni dalla conferenza di Ginevra che si prefiggeva di "bridging the gap". Una previsione di 22 milioni di infetti nell'anno 2008 per la sola Africa sub-sahariana sembra ben lontana da qualsiasi risultato positivo sia nel campo della prevenzione che in quello terapeutico. Il secondo dato è, a mio parere, ancora più preoccupante.

I preoccupanti dati sull'emergenza delle resistenze nei pazienti falliti alle prime linee terapeutiche nei paesi in via di sviluppo fanno presagire lo sviluppo di un'epidemia "da virus farmaco-resistenti"

Figura 4 Alta percentuale di resistenza nei pazienti che falliscono gli schemi di prima linea in Malawi



Hosseini pour M, et al. IAC 2008. Abstract TUAB0105

Il dato si riferisce ad un'esperienza in Malawi (*Hosseini pour M, abstract TUAB0105*) (figura 4) e fa riflettere, a mio parere, sui rischi connessi all'esecuzione della terapia antiretrovirale utilizzando, come avviene spessissimo in Africa sub-equatoriale, schemi di trattamento più antiquati e, quindi, più facilmente coinvolti nella generazione di resistenze di classe.

Inoltre, il dato pone in evidenza come la gestione della HAART in assenza di adeguati supporti di laboratorio (CD4, HIV-RNA) comporti ritardi nella diagnosi del fallimento terapeutico e facilita, quindi, l'accumulo di resistenze virali.

Ciò espone ad un doppio rischio. Il primo, di tipo personale, implica la difficoltà di trattare efficacemente i singoli pazienti soprattutto tenendo conto delle limitazioni esistenti in molti Paesi circa l'accesso alle seconde linee di terapia. Il secondo, di tipo sociale ed epidemiologico, è ancora più fosco e induce la domanda se, nel prossimo futuro dovremo assistere al manifestarsi di una epidemia da virus farmaco-resistenti e, quindi, ancor più difficilmente controllabili? A mio parere, il tempo d'agire nell'Africa sub-sahariana e in molti altri Paesi in via di sviluppo è adesso; domani potrebbe essere, davvero, troppo tardi.

“Early start” della terapia antiretrovirale e focus sullo studio ACTG 5142

Massimiliano Lanzafame Unità Semplice di Diagnosi e Terapia dell'infezione da HIV, U.O. di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Verona

“Time to hit HIV, early and hard”: sono passati 13 anni da questo famoso editoriale, pubblicato sul NEJM (1), durante i quali le strategie di trattamento dell'infezione da HIV si sono via via modificate ma, oggi più che mai questa strategia terapeutica sta tornando prepotentemente d'attualità. Infatti, alla fine del 2007, le linee guida sul trattamento dell'infezione da HIV hanno portato il valore-soglia del numero di linfociti T CD4/mm³, per l'inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti asintomatici, a 350 cellule/mm³ (2). Questa inversione di tendenza, confermata nell'ultima revisione delle linee guida DHHS (3) (rispetto alle precedenti versioni delle suddette linee guida) deriva più da risultati di ampi studi osservazionali di coorte che da dati di studi randomizzati atti a valutare il miglior momento per l'inizio della terapia in pazienti HIV-positivi asintomatici con più di 200 cellule/mm³. In epoca di HAART, numerosi studi osservazionali hanno evidenziato che il rischio di sviluppare patologie non “AIDS-defining” (patologie cardiovascolari, renali, epatiche e tumorali) era maggiore del rischio di avere patologie “AIDS-defining” nei pazienti con una conta di linfociti T CD4 superiore a 200 cellule/mm³ (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Molte informazioni sulle complicanze correlate all'infezione da HIV, ci sono state fornite dagli studi sull'interruzione strutturata della terapia antiretrovirale, ed in particolare dallo studio “SMART” (10, 11). L'analisi di un sottogruppo di pazienti dello studio “SMART” (12), nel quale i pazienti naïve alla terapia antiretrovirale con più di 350

linfociti T CD4 per mm³ erano randomizzati a ricevere immediatamente la terapia o solo dopo aver raggiunto un valore di linfociti T CD4 inferiore a 250/mm³, ha dimostrato che il rischio di infezioni opportunistiche e patologie non “AIDS-defining” era più alto nel gruppo di pazienti che rimandavano l'inizio della terapia. Dati, comunque, in favore di un inizio più precoce della terapia (in pazienti con più di 350 linfociti TCD4 per mm³) sono ancora pochi e, nonostante l'evidenza dei benefici in termini di riduzione del rischio di AIDS o morte (13,15) o in termini di recupero immunologico (16, 17), non tali da raccomandare un inizio più precoce della terapia antiretrovirale. Tale orientamento deriva, inoltre, dalla fondamentale considerazione che, sebbene le più recenti opzioni terapeutiche per i trattamenti di prima linea siano più sicure e tollerate, la tossicità dei farmaci antiretrovirali e l'aderenza a lungo termine rimangono ancora importanti ostacoli nei confronti di un inizio più precoce della terapia antiretrovirale.

Per concludere, un breve commento sullo studio ACTG 5142, pubblicato sul NEJM (18) e fonte di interessanti e sorprendenti risultati.

Lo studio ACTG 5142 è uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico atto a valutare, da un punto di vista immuno-virologico, di sicurezza e di tossicità metabolica tre regimi di terapia antiretrovirale per i pazienti naïve con infezione da HIV. Lo studio ha coinvolto 753 pazienti posti in terapia con due nucleosidici ed efavirenz (EFV) o lopinavir/ritonavir (LPV/r) o in

Molte evidenze cliniche suggeriscono un inizio precoce e aggressivo della HAART, ma le linee guida non raccomandano un inizio più precoce della terapia antiretrovirale

Dallo studio ACTG5142 emerge la complessità dell'approccio di prima linea all'infezione da HIV, una scelta che deve considerare, oltre a potenza, tollerabilità e sicurezza degli antiretrovirali

terapia senza i nucleosidici (EFV + LPV/r). I risultati da un punto di vista virologico hanno documentato la netta superiorità di EFV vs LPV/r in termini di efficacia virologica (a 96 settimane l'89% dei pazienti trattati con EFV + 2NRTI aveva una viremia plasmatica < 50 copie/ml rispetto al 77% dei pazienti in LPV/r + 2NRTI). Da un punto di vista immunologico, a 96 settimane, il recupero era maggiore per i pazienti in trattamento con LPV/r (287 cellule/mm³ vs 230 cellule/mm³). Da un punto di vista metabolico, il regime più "friendly" era EFV + 2 NRTI con incrementi di colesterolo totale, colesterolo HDL e non HDL simili al gruppo in LPV/r + 2NRTI, ma con valori sierici di trigliceridi nettamente infe-

riori. Il dato sorprendente emerso da questo studio era la più frequente comparsa di lipootrofia tra i pazienti in terapia con 2 NRTI ed EFV (32% vs 18%). Tale dato è comunque "inquinato" dall'uso di nucleosidici altamente lipoatrofizzanti quali stavudina e zidovudina e di fatto, ormai, sostituiti in tutte le linee guida dai cosiddetti regimi "TAM-sparing" (tenofovir/emtricitabina e abacavir/lamivudina). Ancora una volta i risultati di questo studio sottolineano tutta la complessità nella scelta di un regime di prima linea, che deve tenere in considerazione una serie di fattori (potenza, tollerabilità, sicurezza etc) fondamentali nella gestione di una terapia cronica qual è la terapia dell'infezione da HIV.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Ho D.** Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995; 333: 450-451.
2. **Highleyman L.** When to start antiretroviral treatment: A changing equation. *BETA* 2008 Summer; 20: 17-26.
3. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139 <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed (November 2008).
4. **Weber R, et al.** Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006. 166 (15): 1632-41.
5. **Phillips AN, et al.** Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. *AIDS.* 2007. 21 (13): 1717-21.
6. **Smit C, et al.** Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS.* 2006. 20 (5): 741-9.
7. **Palella FJ Jr, et al.** Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006. 43 (1): 27-34.
8. **Lau B, et al.** Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm³. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007. 44 (2):179-87.
9. **Monforte A, et al.** HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and nonAIDS-defining malignancies. *AIDS.* 2008. 22 (16): 2143-53.
10. **Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, et al.** CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006. 355 (22): 2283-96.
11. **Silverberg MJ, et al.** Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS.* 2007. 21 (14): 1957-63.
12. **Emery S, et al.** Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 2008. 197 (8): 1133-44.
13. **Egger M, et al.** Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet.* 2002. 360 (9327): 119-29.
14. **May M, et al.** Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS.* 2007. 21 (9): 1185-97.
15. **Baker JV, et al.** CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008; 22: 841-48.
16. **Gras L, et al.** CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007. 45 (2): 183-92.
17. **Moore RD, et al.** CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis.* 2007. 44 (3): 441-6.
18. **Riddler SA, et al.** Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 2095-106.

La farmacocinetica di etravirina, NNRTI di seconda generazione

Andrea Calcagno Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

TMC125 (Etravirina, ETR), a breve in commercio con il nome di Intelence®, costituisce una novità per la terapia antiretrovirale in quanto inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) di seconda generazione. Le caratteristiche chimico-fisiche consentono al farmaco di mantenere efficacia nei confronti di virus resistenti a efavirenz e nevirapina.

Le caratteristiche farmacocinetiche di etravirina sono state analizzate in diversi studi. Il dosaggio nelle fasi I-II prevedeva l'assunzione di 800 mg due volte al giorno; negli studi di fase III è stata utilizzata una formulazione differente, che ottiene i medesimi livelli plasmatici e riduce l'interazione col cibo (2 compresse da 100 mg bid). Il farmaco deve essere comunque somministrato a stomaco pieno (si osserva una riduzione del 50% nell'AUC a digiuno) (1). Assunto per via orale, la concentrazione massima viene raggiunta in 2.5-4 ore: nella sua distribuzione nell'organismo è legato per il 99.9% alle proteine plasmatiche (principalmente albumina). Solo una piccolissima frazione del farmaco è libera (0.01%) ed è, quindi, farmacologicamente attiva e, influenzando ciò il passaggio ai siti santuario, è ipotizzabile una non elevata penetrazione della molecola nei *reservoir*.

Etravirina è metabolizzata dagli isoenzimi del citocromo P450 (3A4, 2C9, 2C19) e attraverso la via della glucuronazione; *in vivo* è un induttore del CYP3A4 e un inibitore di CYP2C9 e CYP2C19 nonché, parzialmente, della glicoproteina-P. Una delle interazioni storicamente limitanti l'uso degli NNRTI nei pazienti tossicodipendenti è quella con metadone: uno studio su volontari sani (4) ha di-

mostrato, invece, la possibile cosomministrazione di ETR con l'oppiaceo.

Etravirina può essere somministrata senza modificazioni di dosaggio insieme a N(t)RTIs, a PI/r (ad eccezione di TPV/r) e a inibitori dell'integrasi (nessuna interazione con raltegravir ed elvitegravir). Negli studi DUET il farmaco è stato somministrato con darunavir/r (600/100 mg bid) e non si è evidenziata un'alterata esposizione plasmatica del PI: AUC, Cmax e Cmin di TMC125 sono, invece, risultate ridotte rispettivamente del 37%, 32% e 49%. Data l'efficacia dimostrata in questi *trial* e livelli plasmatici al di sopra della EC50 non è raccomandata alcuna modifica del dosaggio.

La mediana di AUC e Ctrough è risultata rispettivamente essere 4450 ng·h/ml (IQR = 3091.3-6315) e 298.8 ng/ml (IQR = 188.5-462.3).

E', invece, sconsigliata la combinazione con altri NNRTI e con tipranavir/r: essendo potenti induttori enzimatici, si generano ridotte concentrazioni di etravirina (5, 6). L'uso di PI senza ritonavir (atazanavir, indinavir, saquinavir) è sconsigliato, in quanto ad un lieve aumento nelle concentrazioni di TMC125 corrisponde una significativa riduzione dei parametri del PI (AUC, Cmax e Cmin di atazanavir ridotte del 47%, 3%, 17%) (7). Per alcuni farmaci, una modifica della dose ed un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche sono consigliati: per maraviroc è indicato un aumento di dose a 600 mg bid, mentre l'aggiunta di darunavir/r a tale combinazione consente di mantenere un dosaggio *standard* dell'inibitore del CCR5 (300 mg bid). La contemporanea assunzione di etravirina e fosamprenavir/r determina

Etravirina può essere somministrata senza modificazioni di dosaggio insieme a N(t)RTIs, a PI/r (ad eccezione di TPV/r) e a inibitori dell'integrasi

Etravirina è un farmaco efficace, ben tollerato e con un profilo farmacocinetico peculiare che ne caratterizza elementi di forza, come la "somministrabilità" una volta al giorno, con concentrazioni al di sopra della EC50

aumentate concentrazioni di amprenavir (AUC, Cmax e Cmin rispettivamente aumentate del 62%, 69%, 67%).

Il farmaco viene escreto nelle feci (93.7%) e solo in parte nelle urine (1.2%); viene eliminato per la maggior quantità (81.2-86.4%) senza subire modificazioni chimico-strutturali. L'emivita risulta di circa 41 ore (\pm 20); tale parametro ne consente, quindi, la somministrazione una volta al giorno. In uno studio su 76 volontari sani il dosaggio "once daily" (400 mg qd) si è dimostrato garantire la medesima esposizione plasmatica (AUC simili) di quello bid (200 mg bid) ma una maggiore Cmax (1393 vs. 959 ng/ml) e una minore Ctrough [364 vs. 469 ng/ml, ben al di sopra della EC50 corretta per le proteine plasmatiche (in vitro 4 ng/ml)]. Recentemente è stato riportato il profilo PK di etravirina (con o senza darunavir *once daily*) in mono-somministrazione giornaliera in pazienti *naïve*: le concentrazioni ottenute erano non inferiori ai controlli storici, l'aggiunta di TMC114 non ne ha modificato il profilo farmacologico e si è confermata la buona tollerabilità della molecola (3). Gli esperimenti effettuati su animali non hanno dimostrato, a dosaggi equipollenti a quelli utilizzati in terapia, tossicità sulla riproduzione né teratogenesi: mancano però dati negli esseri

umani. La buona tollerabilità è stata confermata in pazienti epatopatici nei quali si sono evidenziate non significative elevazioni degli indici di citolisi epatica in corso di terapia (1, 2). Uno studio ha dimostrato concentrazioni solo lievemente alterate in pazienti con Child-Pugh 5-9 rispetto ai volontari sani: nei pazienti epatopatici non è, dunque, raccomandata alcuna modifica nel dosaggio di etravirina.

Nei pazienti pediatriche (8) è stata utilizzato un dosaggio di 4 mg/Kg bid: i risultati hanno evidenziato Cmax, Cmin e AUC comparabili con gli adulti ma una maggiore variabilità intraindividuale per cui sono in corso studi in cui il farmaco viene somministrato ad un dosaggio di 5.2 mg/Kg bid.

Etravirina è, dunque, un farmaco efficace, ben tollerato e con un profilo farmacocinetico peculiare che ne caratterizza elementi di forza ("somministrabilità" una volta al giorno, concentrazioni al di sopra della EC50) e punti deboli (altissimo legame alle proteine plasmatiche, interazioni). L'efficacia dimostrata nei confronti di virus resistenti agli NNRTI di prima generazione e l'elevata barriera genetica caratterizzano un profilo farmacodinamico simile, per certi versi, agli inibitori delle proteasi e di potenza antiretrovirale elevata.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Kakuda TN, et al.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC125 in HIV-infected patients with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and protease inhibitor resistance: TMC125-C223. 7th IWCPHT. Lisbon, April 2006; poster 80.
2. **Schöller-Gyüre M, et al.** 47th ICAAC. Chicago September 2007; poster A-1427.
3. **Lalezari J, et al.** Pharmacokinetics of Once-Daily Etravirine (ETV) Without and With Once-Daily Darunavir/Ritonavir (DRV/r) in Antiretroviral-Naïve HIV-1 Infected Adults. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, November 2008; poster O413.
4. **Schöller-Gyüre M, et al.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the concomitant administration of methadone and TMC125 in HIV-negative volunteers. J Clin Pharmacol, 2008; 48, pp. 322-9.
5. **Scholler M, et al.** Significant decrease in TMC125 exposures when co-administered with tipranavir boosted with ritonavir in healthy subjects. 3th CROI. Denver February 2006; abstract 583.
6. **Baede P, et al.** Drug interactions with TMC125, a potent next generation NNRTI. 42nd ICAAC. San Diego September 2002; abstract A-1827.
7. **Scholler-Gyüre M, et al.** Pharmacokinetics of TMC125 with atazanavir and atazanavir/ritonavir. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow November 2006; abstract 278.
8. **Kakuda TN, et al.** Pharmacokinetics of the Next-generation NNRTI TMC125 in HIV-infected Children between 6 and 17 Years of Age. 15th CROI Boston February 2008 abstract 578.

Lopinavir/r e immunoricostruzione

Antonella d'Arminio Monforte Clinica di Malattie infettive e Tropicali, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Azienda Ospedaliera - Polo Universitario San Paolo, Milano

L'immunoricostruzione in corso di HAART è l'evento cardine per la prevenzione delle patologie opportunistiche. È stato, inoltre, dimostrato che il recupero immunologico, in termini di incremento di CD4+ circolanti, è essenziale anche nel ridurre le patologie non HIV correlate, e/o l'esito infausto delle stesse (1, 2). L'entità della immunoricostruzione è fortemente dipendente dal grado di immunodepressione all'inizio della terapia (3). Inoltre, a successo virologico ottenuto, la potenza dei diversi regimi in termini immunologici sembrerebbe essere differente, maggiore in regimi comprendenti PI *boosterati* rispetto a non nucleosidici, e maggiore in regimi TAM-*sparing* rispetto a regimi TAM-*including* (4, 5). Nello specifico, tra i PI *boosterati* il farmaco più studiato e che sicuramente ha mostrato una potenza immunologica è lopinavir/ritonavir (LPV/r). Diversi studi randomizzati ne hanno dimostrato la potenza immunologica sia nei confronti di NNRTI che nei confronti di altri PI *boosterati*.

Lo studio ACTG 5142 ha confrontato tre diversi regimi, uno comprendente LPV/r e 2 NRTI, uno comprendente efavirenz (EFV) e 2 NRTI, e uno NRTI-privato, comprendente l'associazione EFV e LPV/r in soggetti *naïve*, senza limitazioni sul numero di CD4+ all'arruolamento. Lo studio ha dimostrato la superiorità immunologica di LPV/r + 2 NRTI: a 96 settimane in un'analisi *intention to treat* il recupero immunologico era di 239 cellule CD4+/mmc nel braccio EFV + 2 NRTI vs 285/mmc nel braccio LPV/r + 2 NRTI e 268/mmc nel braccio EFV + LPV/r ($p = .01$), nonostante una superiorità virologica di EFV+2 NRTI vs le altre due combinazioni (4). Tali dati sono stati riconfermati da uno studio succes-

sivo, presentato alla recente *World Conference* di Mexico City, in cui soggetti *naïve* con CD4 < 200/mmc sono stati randomizzati a un regime contenente EFV vs LPV/r in associazione con ZDV/3TC. I pazienti randomizzati a LPV/r presentavano una minore risposta virologica e una maggiore risposta immunologica rispetto ai soggetti randomizzati a EFV (6). Anche da studi osservazionali emerge la maggior potenza immunologica di regimi comprendenti lopinavir/r (7). Lo studio Castle, che prevedeva il confronto con atazanavir boosterato (ATV/r) in associazione a TDF/FTC, in soggetti *naïve* senza limitazioni sul numero di CD4+ all'arruolamento, ha dimostrato ugual potenza virologica delle due combinazioni ma maggior potenza immunologica della combinazione contenente LPV/r, con un incremento medio delle cellule CD4+ di +203 cellule/mmc (ATV/r) vs +219 cellule/mmc (LPV/r) a 48 settimane di terapia (8).

Anche il confronto con fosamprenavir boosterato (FPV/r), nello studio Klean, ha evidenziato la superiorità immunologica di LPV/r come regime di prima linea in relazione all'incremento dei linfociti CD4+ a 48 settimane: +191 cellule/mmc per il braccio contenente LPV/r vs +176 cellule/mmc per il braccio contenente FPV/r (9). Diversamente da altri PI, darunavir/r (DRV/r), invece, si è mostrato di pari potenza a LPV/r in termini di recupero delle conte di CD4+ unitamente a superiorità virologica in soggetti pretrattati, nello studio TITAN (10). I trial clinici randomizzati mostrano una risposta sulla potenza immuno-virologica nel breve-medio termine; l'importanza del mantenimento del controllo immuno-virologico nel tempo è cruciale

Diversi studi randomizzati hanno evidenziato la potenza immunologica di lopinavir/r nei confronti di NNRTI e di altri PI boosterati

L'importanza del mantenimento del controllo immunovirologico nel tempo è cruciale nell'outcome a lungo termine dei pazienti HIV-positivi: è stato dimostrato che le associazioni contenenti lopinavir/r determinano una risposta immunologica che persiste per almeno 6 anni

nell'outcome a lungo termine dei pazienti HIV positivi. È stato dimostrato che le associazioni contenenti lopinavir/r determinano una risposta immunologica che persiste per almeno 6 anni (11). L'importanza di un'efficace risposta immunologica emerge come elemento chiave nell'efficacia clinica a lungo termine dei differenti regimi. Del tutto recentemente, segnalazioni da studi di coorte correlano gli *slope* (incrementi/decrementi) di CD4+ con eventi clinici AIDS-definienti o HIV-correlati anche in soggetti con buona risposta virologica alla terapia antiretrovirale (12). A tale riguardo, emerge come di fondamentale importanza il momento di inizio della terapia: i soggetti che iniziano tardivamente la terapia

presentano un recupero immunologico meno importante dei soggetti che iniziano con conte di CD4+ più elevate (13). Infine, diversi studi di coorte (14, 15, 16) dimostrano che sia il *nadir* dei CD4+ che i CD4+ in corso di terapia sono correlati non solo ad eventi AIDS-correlati, ma anche a eventi non AIDS-correlati, quali patologie cardiovascolari, epatiche, e tumori non AIDS-definienti. Appare, però, importante sottolineare che il recupero immunologico è solo una delle variabili da considerare; la potenza virologica, e soprattutto la tollerabilità e la tossicità a lungo termine, nonché la maneggevolezza del regime terapeutico, costituiscono elementi di altrettanta primaria importanza.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. **Grulich AE, et al.** Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67.
2. **Weber R, et al.** Liver-related deaths in persons infected with the human Immunodeficiency Virus. *Arch Intern Med* 2006; 166:1632-41.
3. **Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration.** Importance of Baseline Prognostic Factors With Increasing Time Since Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy: Collaborative Analysis of Cohorts of HIV-1-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 46: 607-615.
4. **Riddler SA, et al.** AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection.
5. **Arribas JR, et al.** Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 47 (1): 74-8.
6. **Madero JS, et al.** A prospective, randomized, open label trial of efavirenz vs lopinavir/ritonavir based HAART, among HIV infected naïve individuals presenting for Care with CD4 + cell counts < 200 cell/mm³ in Mexico IAC 2008. Abstract TUAB0104.
7. **Bedimo RJ, et al.** Differences in CD4 count increases in veterans starting antiretroviral therapy with lopinavir/ritonavir or efavirenz *J Int AIDS Soc* 2008, 11 (Suppl 1): P9.
8. **Molina JM, et al.** Efficacy and safety of once-daily atazanavir/ritonavir compared to twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects: the CASTLE study, 48-week results. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston. Abstract 37.
9. **Eron J Jr, et al.** **KLEAN study team.** The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2006; 368: 476-82.
10. **Madruca J, et al, on behalf of the TITAN study group.** Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet.* 2007; 370: 49-58.
11. **Landay A, et al.** Evidence of ongoing immune reconstitution in subjects with sustained viral suppression following 6 years of lopinavir-ritonavir treatment. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 749-54.
12. **Mocroft A, et al.** Rate of change in Cd4 counts in patients with stable HIV viremia. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Glasgow 2008.
13. **Byakwaga H, et al.** Evolution of CD4 + T-cell count in HIV-1 infected adults receiving antiretroviral therapy with sustained long-term virological suppression *J Int AIDS Soc* 2008, 11 (Suppl 1): P70.
14. **Marin B, et al, on behalf of the CASCADE Collaboration.** Association between CD4 and HIV RNA with non AIDS-related causes of death in the era of combination Antiretroviral Therapy (cART). 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Sydney July 2007 [WEPEB0 19].
15. **Weber R, et al.** Liver-related deaths in persons infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1632-41.
16. **d'Arminio Monforte A, et al.** HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: the D:A:D Study. *AIDS* 2008; 22 (16): 2143-53.

Faculty

direttore scientifico

M. Moroni, Milano

direttore responsabile

F. Tacconi
Effetti srl, via Gallarate, 106
20151 Milano
tel. 02.3343281

comitato di redazione

A. Antinori, Roma
C. Balotta, Milano
S. Bonora, Torino
A. Castagna, Milano

F. Maggiolo, Bergamo
L. Meroni, Milano
L. Monno, Bari
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
S. Rusconi, Milano

comitato scientifico

M. Andreoni, Roma
G. Angarano, Foggia
A. Antinori, Roma
S. Antinori, Milano
C. Balotta, Milano
S. Bonora, Torino
C. Boucher, Utrecht (NL)
L. Calza, Bologna
A. Cargnel, Milano
G. Carosi, Brescia
A. Castagna, Milano
R. Cauda, Roma
M. Clementi, Milano
R.T. D'Aquila, Nashville (USA)
A. d'Arminio Monforte, Milano
A. De Luca, Roma
A. De Rossi, Padova
F. Dianzani, Roma
G. Di Perri, Torino
R. Esposito, Modena
G. Filice, Pavia
M. Galli, Milano
J. Gatell, Barcellona (ES)
C. Giaquinto, Padova
G. Ippolito, Roma

C. Katlama, Parigi (FR)
D.R. Kuritzkes, Boston (USA)
J. Lange, Amsterdam (NL)
B. Larder, Cambridge (UK)
A. Lazzarin, Milano
S. Lo Caputo, Firenze
F. Maggiolo, Bergamo
F. Mazzotta, Firenze
L. Meroni, Milano
L. Minoli, Pavia
L. Monno, Bari
J.S.G. Montaner, Vancouver (CA)
C. Mussini, Modena
L. Palmisano, Roma
C.F. Perno, Roma
M.B. Regazzi, Pavia
G. Rezza, Roma
D.D. Richman, San Diego (USA)
S. Rusconi, Milano
F. Starace, Roma
F. Suter, Bergamo
C. Torti, Brescia
L. Valera, Milano
S. Vella, Roma
V. Vullo, Roma
M. Zazzi, Siena

Norme per gli Autori

Gli articoli, di lunghezza massima di 5.500 battute, corredati da elementi iconografici e dai riferimenti bibliografici essenziali (massimo 10), dovranno essere inviati esclusivamente via e-mail, alla Redazione di **ReAd files** a Claudia Balotta o a Luca Meroni (readfiles@effetti.it).
Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata.

ReAdfiles

Resistenza e Adesione alle terapie nella cura dell'AIDS

MAJOR SPONSOR:



We Innovate Healthcare

ALTRI SPONSOR:

Boehringer Ingelheim