

LE NEOPLASIE IN CORSO DI INFEZIONE DA HIV

Umberto Tirelli, Marcello Tavo

Divisione di Oncologia Medica ed AIDS, C.R.O. - Aviano - PN

INTRODUZIONE

Le neoplasie correlate all'infezione da HIV sono in continuo aumento. Le più comuni neoplasie che interessano i soggetti sieropositivi sono il Sarcoma di Kaposi (KS) e i linfomi non-Hodgkin (NHL), mentre altri tipi di neoplasie occorrono con minor frequenza. Fra di esse è tuttavia importante segnalare il carcinoma invasivo della porzione uterina che i CDC statunitensi hanno recentemente inserito fra le malattie indice di AIDS nell'ultima revisione del sistema di sorveglianza (1). Altri tumori in cui è sotto sorveglianza il possibile ruolo come malattia indicativa di AIDS sono il linfoma di Hodgkin e il tumore del polmone.

Nel complesso, la storia naturale delle neoplasie che colpiscono i soggetti sieropositivi è abbastanza differente da quelle che colpiscono la popolazione generale.

Il decorso aggressivo dei tumori, la leucopenia, le infezioni opportunistiche e i preesistenti problemi correlati all'AIDS rendono il trattamento estremamente complicato e difficile.

Ma non è impossibile: anche nei pazienti con AIDS conclamata è possibile ottenere con un trattamento appropriato risposte obiettive e durature e probabilmente, anche se i dati sono ancora preliminari, delle vere e proprie guarigioni.

SARCOMA DI KAPOSI

Epidemiologia e Clinica

Il Sarcoma di Kaposi (KS) è la più comune neoplasia nei pazienti con AIDS. Questo tumore si sviluppa in maniera predominante negli omosessuali e con minor frequenza an-

Le neoplasie in corso di infezione da HIV

che negli altri gruppi a rischio.

Negli USA la percentuale dei casi di AIDS che esordivano con un KS è passata da circa 50% dei casi nel 1981 a meno del 20% nel 1987 (2).

Nei paesi Europei dove l'epidemia di AIDS ha un ritardo di circa due anni rispetto agli USA, l'incidenza del KS va dal 22% (1987) al 13% (1988) (3,4)

Recenti studi indicano che la diminuzione del rischio di contrarre il KS potrebbe essere attribuita alla diminuzione dei comportamenti sessuali a rischio degli omosessuali, con una conseguente minor diffusione di un non ben identificato agente causale del KS (2).

Nonostante le recenti numerose acquisizioni sulla patogenesi del KS, non c'è ancora unanimità di giudizio sulla cellula di origine. Le cellule fusate che caratterizzano la neoplasia originano probabilmente da una cellula precursore mesenchimale (di possibile pertinenza della muscolatura liscia).

Il KS è una neoplasia multifocale capace di sorgere simultaneamente in diversi siti, come possibile conseguenza di una produzione locale di uno specifico fattore di crescita. La causa del KS in pazienti infetti da HIV non è ben conosciuta, ma c'è un'alta probabilità che un agente infettivo trasmesso prevalentemente per via sessuale possa essere associato al KS in presenza di immunodeficienza (5,6).

Il KS è usualmente caratterizzato da lesioni multifocali disseminate fin dall'inizio della malattia. Queste lesioni possono colpire la cute, la mucosa orale, i linfonodi e i visceri come il tratto gastrointestinale (GI), il polmone, il fegato e la milza. A due anni, la sopravvivenza è più dell'80% in pazienti senza infezioni opportunistiche e meno del 20% nei pazienti con infezioni opportunistiche.

La maggior parte dei pazienti mostra lesioni cutanee che sono placche piane o rialzate, da pochi millimetri a 2-3 cm., e vanno dal violaceo al rosso-marrone (ocra).

Le lesioni del KS possono essere abbastanza sfumate nello stadio iniziale. Coloro che seguono le persone a rischio di AIDS dovrebbero prendere in considerazione nella diagnosi differenziale il KS ogni qualvolta si presenti una nuova lesione cutanea.

I linfonodi sono frequentemente interessati. La precisa incidenza dell'interessamento linfonodale primitivo dal KS è difficile da stabilire perchè molte altre patologie frequenti in questi soggetti possono interessare le catene linfonodali.

L'interessamento dei visceri, particolarmente del tratto gastrointestinale, colpisce circa la metà dei casi riportati. Stomaco, duodeno, colon e retto possono essere coinvolti contemporaneamente, oppure in un'unica sede in un determinato momento.

Comunque l'interessamento del GI può essere asintomatico, e solo nello stadio avanzato della malattia si possono manifestare perdite di sangue, diarrea, perdita di peso, crampi addominali o perfino dolore rettale.

Anche se il coinvolgimento a livello polmonare è meno frequente della localizzazio-

ne a livello del tratto gastroenterico può anch'esso presentarsi con un ampio spettro di manifestazioni cliniche. Le lesioni polmonari del KS possono essere riscontrate casualmente durante l'esecuzione di una broncoscopia richiesta per valutare una polmonite. In alternativa l'interessamento polmonare del KS può produrre anomalie radiografiche (bilaterali, con interessamento misto interstiziale ed alveolare, infiltrati nodulari bilaterali, versamenti pleurici) con tosse, dispnea e febbre.

Lesione da KS sono state osservate in corso di autopsia in tutti gli organi, incluso il cervello, il pancreas, il cuore e i vasi. Queste lesioni rimangono generalmente asintomatiche, comunque in alcuni casi i pazienti presentano cefalea o occlusione intestinale (7,8).

Nonostante l'andamento generalmente progressivo del KS si può osservare una ampia variabilità di progressione della malattia nei differenti pazienti.

Un rapido andamento della neoplasia con una relativa bassa sopravvivenza è stato visto nei pazienti con infezioni opportunistiche, sintomi sistemici (febbre, sudorazione notturna, o perdita di peso) e in quelli con una significativa deplezione dei linfociti CD4+. Al contrario, una sopravvivenza prolungata con minima malattia è stata notata in quei pazienti con KS che avevano un sistema immunitario relativamente intatto. La prognosi di sopravvivenza nei pazienti con KS appare dipendere dalla severità dell'immunosoppressione e dall'infezione da HIV, più che dalla proliferazione neoplastica o dalla massa tumorale (9). La localizzazione polmonare tuttavia, quando documentata e significativa anche sotto l'aspetto radiologico, si associa a una bassa sopravvivenza e a un alto rischio di decesso altrimenti piuttosto basso a causa del KS. Questa localizzazione costituisce quindi un'indicazione clinica assoluta al trattamento chemioterapico.

Non esiste una classificazione universalmente accettata per questa patologia. Le più comuni classificazioni usate sono quelle di Krigel (Tabella 1) e quella di Mitsuyasu (Tabella 2) (7-10).

Inoltre, recentemente Krown et al. hanno pubblicato i criteri per la valutazione del KS. Questa nuova stadiazione offre uniformi e precisi criteri per la valutazione della malattia, la risposta al trattamento e la stadiazione clinica. La classificazione unisce misure che mostrano la gravità del tumore, dell'immunodeficienza dal punto di vista laboratoristico e la presenza di sintomi clinici (Tabella 3) (11). Le procedure per determinare la stadiazione e l'estensione del KS sono riportate in Tabella 4.

E' opinione generale, che la stadiazione completa non è necessaria in tutte le circostanze ma solo se indicata dalla presenza di segni obiettivi o dagli esami di laboratorio.

E' chiaro comunque che la determinazione e l'accurata documentazione (esempio delle fotografie) dell'estensione della malattia è essenziale per una valutazione delle nuove possibili attività farmacologiche.

Le neoplasie in corso di infezione da HIV

Tabella 1 : Sistema di stadiazione di Krigel

Stadio 1	Cutaneo, localizzato indolente
Stadio 2	Cutaneo, localizzato aggressivo ma senza linfonodi regionali interessati.
Stadio 3	Generalizzato-cutaneo e/o con coinvolgimento linfonodale *
Stadio 4	Coinvolgimento viscerale.

* generalizzato include anche lesioni minime a livello GI

Tabella 2 : Sistema di stadiazione secondo Mytsuyasu

Stadio 1	Limitato a lesioni cutanee (< a 10 lesioni o una lesione anatomica)
Stadio 2	Cutaneo disseminato (> a 10 lesioni o più di una lesione anatomica)
Stadio 3	Solo viscerale (GI, LN)
Stadio 4	Cutaneo o viscerale, o KS polmonare.

Sottotipi

- A Non sintomi sistemici
- B Febbre superiore a 37,8°, non correlata ad una infezione identificata per due settimane o perdita di peso (10%)

Tabella 3 : Raccomandazioni riguardanti la stadiazione (Krown, MetroKa, and Wernz)

	prognosi buona	prognosi negativa
tumore	confinato alla cute e/o ai linfonodi	associato ad edema o ulcerazione e/o a lesioni lesione KS gastrointestinale KS in altri visceri (non linfonodi)
Sistema immunitario	CD4+ > 200/uL	CD4+ < 200/uL
Patologia Sistemica	Non storia di infezione opportunistica o candidosi Non sintomi sistemici ** La performance > 70 (Karnofsky)	Storia di I.O. e/o di candidosi Sintomi sistemici presenti ** Karnofsky < 70 Altre patologie correlate all'HIV (linfomi - patologia neurologica)
<p>* Si intendono lesioni non nodulari del KS confinate al palato.</p> <p>** Sono la febbre, le sudorazioni notturne, la perdita involontaria del 10% del peso, o la diarrea presente da più di due settimane.</p>		

Terapia

Visto che il corso naturale del KS e la sua progressione è altamente variabile, la valutazione a lungo termine dell'efficacia del trattamento sistemico è stata difficoltosa. Infatti, né il trattamento locale né quello sistemico del KS sono atti a modificare l'andamento ultimo della malattia.

Ma entrambi i trattamenti, comunque, risultano utili nella riduzione dell'estensione delle specifiche lesioni cutanee e in conseguenza di ciò alleviano i disturbi associati alla malattia. Comunque non ci sono dati che dimostrino che il trattamento migliori la sopravvivenza.

Tabella 4 : Procedure per la stadiazione del KS

- Esame obiettivo completo (incluso l'esame del cavo orale e della zona rettale).
- Biopsia delle lesioni cutanee e/o dei linfonodi.
- Radiografie
- Gastrosopia e colonscopia. (Broncosopia*)
- Tac dell'Addome
- Esami laboratoristici: l'emocromo completo, i comuni controlli ematici , la sierologia riguardante l'HIV, la conta dei linfociti T4 e T8

* Nei pazienti con anomalie segnalate alla radiografia del torace.

Il trattamento locale include diverse modalità: l'escissione chirurgica, elettrocuzione, e la radioterapia locale. Spesso la chirurgia è comunemente usata nel porre diagnosi. Il KS è generalmente molto responsivo alla radioterapia. Una buona palliazione può essere ottenuta con dosi intorno a 2000 cGy (12).

La maggior parte delle esperienze riguardanti la radioterapia è stata fatta sulle lesioni cutanee del KS. Le lesioni orali o faringee sono egualmente radiosensibili ma è meno frequente che la terapia abbia successo nel controllo delle lesioni.

La tabella 5 mostra i risultati di singoli o multipli agenti chemioterapici usati nel KS. I singoli trattamenti chemioterapici possono controllare la malattia approssimativamente nel 30% dei casi dei pazienti trattati, mentre la combinazione di chemioterapici produce una risposta di circa il 70% dei pazienti (13-22).

L'ampia variazione nella risposta al trattamento risente della selezione dei pazienti più che dalla differente chemiosensibilità. I singoli trattamenti chemioterapici non hanno mostrato essere costantemente superiori alle terapie combinate. Quello che si guadagna in efficacia, per ogni singolo farmaco, si perde in tossicità e viceversa. Anche se la chemioterapia è efficace nel KS, tuttavia essa può ulteriormente compromettere la risposta immunitaria nel paziente con AIDS. Diversi studi hanno confermato l'efficacia di alte dosi di alfa-2 interferone ricombinante (IFN) seguite da terapia di mantenimento di 3 dosi alla settimana. La percentuale di risposte all'IFN nei pazienti senza infezioni opportunistiche è stata dal 30 al 50%; al contrario se i pazienti avevano una storia di infezioni opportunistiche o di sintomi sistemici, la percentuale di risposta si abbassava al 20%. (23,24). In generale, il trattamento con IFN è ben tollerato, ma non si è osservato una diminuzione di incidenza delle infezioni opportunistiche. La combinazione dell'IFN con chemioterapia non ha mostrato benefici rispetto ai singoli trattamenti. Incoraggianti ri-

Tabella 5 : Singoli o multipli agenti chemioterapici utilizzati nel KS.

AUTORI	ANNO	FARMACO	% DI RISPOSTE AL TRATTAMENTO
Volberding P.A.	1985	Vinblastina (VLB)	26%
Mintzer D.A.	1985	Vincristina (VCR)	61%
Werber	1986	Bleomicina (BLM)	77%
Laubenstein L.	1984	VP 16	76%
Bakker P.J.M.	1988	VP 16	0%
Gill P.	1988	Adriamicina (ADM)	53%
Kaplan L.	1986	VLB/VCR	43%
Wernz J.	1986	VLB/BLM	62%
Laubenstein L.	1984	ADM/BLM/VLB	86%
Gill P.	1986	ADM/BLM/VCR	67%
Minor D.R.	1988	VLB/VCR/Methotrexate	81%

sultati sono stati ottenuti con l'associazione di IFN e azidothymidine (AZT) (16).

In conclusione, non è stato dimostrato alcun significativo impatto dei trattamenti disponibili sulla sopravvivenza dei pazienti con KS. Poiché la terapia ottimale di tutti gli stadi si trova ancora in una fase iniziale di sviluppo, i pazienti dovrebbero essere trattati con protocolli di studio ogni qualvolta è possibile. Questo è soprattutto raccomandabile nei pazienti che ricevono anche AZT, a causa della possibile mielotossicità sovrapposta di questo agente quando è combinato con agenti mieloproliferativi.

Anche se un paziente non è trattato con protocolli stabiliti, le raccomandazioni generali riportate nella Tabella 6 dovrebbero essere tenute in adeguata considerazione.

Tabella 6 : Trattamento del sarcoma di Kaposi secondo Kriegel R.

Estensione della malattia	Trattamento preferito *
Localizzato Indolente disseminato Cutaneo e/o Linfadenopatia	Escissione chirurgica o terapia radiante Immunoterapia e/o singolo agente chemioterapico
Aggressivo, disseminato o con sintomi sistemici	Chemioterapia combinata.

* Protocolli terapeutici quando è possibile.

Infine il trattamento ideale per il KS sarebbe una combinazione di un farmaco antiretrovirale che contrasta i difetti immunologici con un farmaco antitumorale che controlli lo sviluppo del tumore e fattori di crescita emopoietici per un miglior controllo della tossicità causata dal trattamento.

LINFOMI NON-HODKING (NHL)

Epidemiologia e Clinica

C'è un aumento dei NHL parallelamente al passare del tempo nell'epidemia di AIDS. In tutti gli studi epidemiologici, la morbilità ha avuto un aumento proporzionale significativo al di sopra dei livelli osservati nel periodo prima dell'epidemia AIDS, sebbene, in modo meno cospicuo del KS.

Questi tumori appaiono più frequentemente alla fine della storia clinica dell'AIDS, quando il sistema immunitario è gravemente colpito.

Con i sempre migliori trattamenti verso le infezioni opportunistiche, i pazienti con AIDS possono sperare in una sopravvivenza più lunga, ma la distruzione, correlata all'HIV, del loro sistema immunitario sarà sempre più progressiva. Come conseguenza della più lunga sopravvivenza e del miglioramento di una precoce diagnosi, l'incidenza dei linfomi nei pazienti con AIDS sarà probabilmente aumentata nel prossimo futuro a meno che le terapie non pongano uno stop o facciano regredire la progressiva immunodepressione provocata dall'HIV (2).

La maggior parte dei linfomi correlati all'infezione da HIV sono linfomi non-Hodking a alto grado di malignità, con fenotipo di tipo B; i tipi istologici più rappresentati sono il linfoma di Burkitt, il linfoma immunoblastico e altri tipi non specifici "indifferenziati".

Dal 1987 (in occasione della penultima revisione di caso di AIDS conclamata) il linfoma cerebrale primitivo e gli NHL ad alto grado di malignità costituiscono malattie indice (25).

La patogenesi di questi linfomi è stata collegata all'infezione da Epstein Barr Virus (EBV), latente nei B linfociti e all'anormale regolazione di queste cellule infette. L'attivazione di un oncogene da parte dell'EBV, latente nel DNA della cellula B infetta, può condurre alla trasformazione neoplastica (26).

Le manifestazioni cliniche nei pazienti HIV con linfoma sono straordinariamente uniformi in tutte gli studi riportati, e sono elencati nelle tabelle 7A, 7B, 8 (27-43).

La prevalenza degli istotipi ad alto grado di malignità vanno dal 60% al 98% nei principali casi descritti in America, e dal 75% al 100% dei casi descritti in Europa. La malattia largamente disseminata è diagnosticata al momento della presentazione, con linfonodi

di coinvolti dal 65% al 98% dei pazienti. Inoltre, comune in tutti gli articoli è la descrizione di localizzazioni inusuali della malattia linfoproliferativa.

Le lesioni linfomatose sono state descritte nel miocardio, nei surreni, nelle mascelle, nella cistifellea, nelle orbite, nel retto, e in altre sedi.

A parte queste sedi inusuali di malattia, la maggior parte dei lavori è stata coerente nella descrizione del coinvolgimento del midollo osseo, che capita approssimativamente nel 20-46% dei casi, del tratto gastroenterico (GI), nel 7-45% dei casi, e del Sistema Nervoso Centrale, che si presenta o come linfoma primario del SNC, o linfoma delle leptomeningi nei pazienti con malattia sistemica. La localizzazione primaria del linfoma a livello cerebrale mostra un'incidenza che va dal 3% al 36% nei vari lavori riportati. La malattia appare come singola o multipla, lesione che si localizza preferibilmente nella sostanza bianca paraventricolare, nei gangli della base, nel talamo, nel corpo calloso e nel cervelletto (44). Distinguere tra coinvolgimento primario di un linfoma e un'infezione opportunistica che colpisca il SNC è estremamente difficile con i soli criteri clinici e senza l'ausilio della biopsia: infatti le caratteristiche cliniche e radiologiche sono spesso simili. D'altro canto procedure diagnostiche invasive, quali la biopsia stereotassica o la biopsia a cielo aperto dopo craniotomia, possono presentare dei problemi pratici nel paziente con scarsa performance generale e in cattive condizioni generali. Queste considerazioni spiegano perché la diagnosi di un elevato numero di casi di linfomi che coinvolgono il SNC è solitamente fatto solo all'autopsia.

In un terzo dei casi l'inizio dei linfomi è preceduto dalla persistenza di linfadenopatia generalizzata (PGL)

L'ingrandimento di preesistenti linfonodi richiede una biopsia per escludere il sospetto ad una evoluzione verso una forma linfoproliferativa. Le procedure per la stadiazione dei linfomi-AIDS correlati dovrebbero essere idealmente sovrapponibili a quelle usate per la stadiazione dei NHL che colpiscono la popolazione generale. Benché le cattive condizioni generali e una scarsa performance possano rappresentare un ostacolo per una completa stadiazione, comunque, la biopsia ossea, le radiografie del torace, la TAC del torace ed addome, l'esofagogastroduodenoscopia (nei casi di sospetto interessamento gastrointestinale), la puntura lombare e la consulenza ORL sono raccomandate in tutte le circostanze.

Terapia

Il trattamento dei linfomi non-Hodking correlati all'AIDS presenta notevoli problemi.

Il primo è che la maggior parte dei pazienti che si presentano all'osservazione si trovano in uno stadio avanzato della malattia (solitamente lo stadio IV).

Il secondo problema è che il linfoma ad alto grado di malignità frequentemente coinvolge il Midollo Osseo e il SNC.

Le neoplasie in corso di infezione da HIV

Terzo, l'immunodeficienza e la storia di precedenti infezioni opportunistiche complica la chemioterapia che è a sua volta immunosoppressiva. Quarto, la leucopenia comunemente vista nei pazienti sieropositivi rende l'uso dei convenzionali agenti chemioterapici assai difficoltoso.

Nei casi descritti da Ziegler e collaboratori che riportano il risultati ottenuti con le diverse combinazioni di schemi chemioterapici (CHOP, ProMACE MOPP, M-BACOD con o senza terapia radiante), mostra che una completa remissione (CR) non era superiore al 53%, le ricadute erano del 54% e la sopravvivenza mediana era di soli sei mesi (43).

Risultati comparabili in termini di risposta e di sopravvivenza sono stati riportati da Lowenthal e collaboratori con le medesime combinazioni terapeutiche. In questo lavoro i pazienti che hanno mostrato una CR era di circa il 50%, comunque, 41% delle ricadute avvenivano dopo una media di 4 mesi (2,26,36). Negli studi di Gill e coll. la CR con M-BACOD era del 54% (7 su 13 pazienti); la sopravvivenza media comunque non era più di 11 mesi (23). Con un nuovo regime chemioterapico (COMET-A Ciclofosfamide, vincristina, metotrexate, VP16, I.T.) Kaplan e collaboratori hanno ottenuto una remissione completa in 58% dei casi con un 31% di ricadute (32).

Questi dati sono sovrapponibili a quelli ottenuti con la sopramenzionata chemioterapia convenzionale.

In questi studi, fattori prognostici negativi per la sopravvivenza, erano il basso valore dei CD4+, la presenza di infezioni opportunistiche, la bassa performance (karnofsky) e la somministrazione di alte dosi di ciclofosfamide (più di un grammo/m²).

Al oggi, si può concludere che mentre la maggior parte dei pazienti con linfoma-AIDS correlati non avranno una sopravvivenza a lungo termine libera da malattia in seguito alla polichemioterapia, una bassa percentuale di questi pazienti, vivrà probabilmente con una media di 1 o 2 anni in completa remissione.

I pazienti senza una storia precedente di AIDS, con una più alta performance fisica e con un più basso stadio della malattia sono quelli per cui è più probabile prevedere una tolleranza delle terapia intensiva.

Nuovi tipi di regimi terapeutici che usano un breve trattamento di chemioterapia, fattori stimolanti le colonie dei granulociti (G-CSF) o di fattori che stimolano le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) e la terapia antivirale, hanno aumentato le speranze che tali misure guideranno un miglioramento della risposta alla terapia e alla sopravvivenza nei pazienti con NHL-HIV correlati.

LINFOMA DI HODGKIN

Epidemiologia e Clinica

Il linfoma di Hodgkin (HD) è una delle più frequenti neoplasie descritte nei pazienti con HIV dopo il KS e NHL. Dal momento che HD capita tipicamente nei giovani non è chiaro se i casi descritti nella letteratura sono l'espressione di un aumentata incidenza della malattia o più probabilmente espressione di una coincidenza. Comunque la sindrome clinica dell'HD nei pazienti infetti da HIV si sta modificando. Vi è un'alta percentuale (80-86%) degli stadi III e IV. Inoltre è stata descritta una presentazione atipica di sviluppo della malattia nelle sedi linfonodali non tipiche, coinvolgenti solitamente le localizzazioni mediastinica e ilare.

Il quadro istopatologico osservato con maggior frequenza nella serie più consistente (45) è la cellularità mista (48%) seguita dalla deplezione linfocitaria (22%) e dalla sclerosi nodulare (21%). E' importante sottolineare l'alta prevalenza di stadi III e IV alla presentazione. Questi dati sembrano suggerire la presenza di una maggiore aggressività della malattia quando HIV-correlata. Anche questo elemento, e non solo l'eventuale maggiore frequenza della malattia nell'infezione da HIV, entra a pieno titolo nella discussione sull'opportunità di inserire HD tra le malattie indice di AIDS.

Terapia

Il trattamento con la terapia standard (MOPP, MOPP+ABVD, ABVD) ha dato risultati in remissioni a lungo termine, ma la chemioterapia è tollerata male e le infezioni opportunistiche sono aumentate. La sopravvivenza è diminuita per la refrattarietà alla malattia e alle complicanze correlate all'AIDS (32,33,36,46,47).

Tabella 7a : Principali pubblicazioni sui linfomi correlati all'HIV negli USA.

<i>Autore</i>	<i>N°pazienti</i>	<i>Gruppi a rischio</i>	<i>caratteristiche clinico patologiche</i>
Ziegler J.L.	90	Omosessuali	alto grado 62%, Intermedio 29%, stadio III-IV 58% siti extralinfonodali (SNC, M.osseo, GI, localizzazioni mucocutanee) 6 mesi di sopravvivenza media
Di Carlo E.F.	29	28 Omosessuali 1 Politrasmuso	alto grado 28%, Intermedio 45% siti extralinfonodali nel 90% dei casi fenotipo B, 6 mesi di sopravvivenza per l'intermed., 3 mesi di sopravv. per l'alto grado
Ioachim H.L.	31	30 Omosessuali 1 Tossicodipendenti	alto grado di malignità nel 97% Siti extralinfonodali 48% (SNC, cuore, cistifellea, rene, testicolo) bassa risposta in media alla terapia.
Levine A.M.	68	59 Omosessuali 6 Tossicodipendenti 2 non conosciuti	alto grado 87%, Stadio IV 63% siti extralinfonodali: SNC 32%, Tratto gastrointestinale 26%, M.Osseo 25% sopravvivenza media inf. ad un anno, infezioni Opportunistiche dopo intesa chemioterapia.
Markowitz M.	8	5 Omosessuali 3 Tossicodipendenti	stadio IV nel 100% dei casi severa citopenia dopo dosi convenzionali di CT bassa sopravvivenza

Tabella 7b : Principali pubblicazioni sui linfomi non Hodgkin correlati all'HIV negli USA.			
<i>Autore</i>	<i>N°pazienti</i>	<i>gruppi a rischio</i>	<i>caratteristiche cliniche-patologiche</i>
Knowles D.M.	89	71 Omosessuali 17 Tossicodipendenti	alto grado di malignità 69% Stadio III-IV nel 53% dei casi Siti extralinfonodali 87% dei casi fenotipo B, policlonalità sopravvivenza media 5 mesi
Kaplan L.D.	84	78 Omosessuali 4 Tossicodipendenti 2 Eterosessuali	alto grado di malignità 77% stadio III-IV 82% siti extralinfonodali (31% M.osseo, fegato 26%, SNC 12%) sopravvivenza media inf.4,3 mesi
Egert D.A.	31	Omosessuali	alto grado 98% stadio I 68% (SNC 43%) fenotipo B
Lowenthal D.A.	43	41 Omosessuali 2 Tossicodipendenti 1 Omo-TD	intermedio alto grado 93% Stadio IV 49% siti extralinfonodali 65% dei casi M.osseo 46%, SNC 40% Polmone 25% sopravvivenza media di sei mesi

Tabella 8 : Raccolta bibliografica dei linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin HIV correlati in Europa.			
<i>Autore</i>	<i>N° pazienti</i>	<i>Gruppi a rischio</i>	<i>Caratteristiche clinicopatologiche</i>
Raphael M.	16	?	linfoma immunoblastico 69% linfoma di Burkitt 19% siti extralinfonodali 69% sopravv. media 9 mesi
Skinhoj P.	3	2 Omosessuali 1 Emofilico	alto grado 3 su 3 stadio III-IV 3 su 3
Jara C.	5	?	alto grado 5/5 5/5 stadio III-IV mediamente ridotta risposta alla terapia
Huhn D.	16	?	Intermedio-alto grado 75% stadio II-IV 100% siti extralinfonodali 81% (SNC 38%, M.Osseo 31%, fegato 31%) fenotipo B
Andrieu J.M.	92	65 Omosessuali 8 Tossicodipendenti 8 Eterosessuali 6 Politrasfusi 4 Omo-TD 8 non conosciuti	alto grado 96% stadio III-IV 52% RC dopo CT + RT 37% alta mortalità 54%
Schmid	17	?	?
Oksendler E.	53	?	alto grado 100% stadio III-IV 58%
Gruppo Italiano Cooperativo AIDS e Tumori	150	96 Tossicodipendenti 31 Omosessuali 23 altri	alto grado 100% stadio III-IV 58%
Tirelli Umberto (55)	92	7 Omosessuali 75 Tossicodipendenti 5 Eterosessuali 5 Omo-TD	linfomi di Hodgkin con istotipo: cellularità mista 48% sclerosi nodulare 21% deplezione linfocitaria 22% predominanza linfocitaria 1% stadio: I 7%, II 13%, III 27%, IV 53%

RC = Remissione Completa
CT = chemioterapia
RT = radioterapia

Bibliografia

1. MMWR December 18, 1992, vol 41, NO RR 17
2. Biggar R.J. Cancer in acquired immunodeficiency syndrome: an epidemiological assessment. *Semin. Oncol.* 17 (3): 251, 1990.
3. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Situation in WHO region as of 31 December 87. *Wkly Epidem. Rec.* 63: 105, 1988
4. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Situation in WHO region as of 31 Marzo 88. *Wkly Epidem. Rec.* 64: 221, 1989
5. Beral V., Peterman T., Berkelman R., Jaffe H. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted? *Lancet* 335: 168, 1990.
6. Nakamura S., Salahuddin S.Z., Biberfeld P. et al. Kaposi's sarcoma cells: long term culture with growth factor from retrovirus infected CD4+ T cells. *Science* 242 (4877): 425, 1988.
7. Krigel R.L., Friedman-Kien A.E. Kaposi's sarcoma in AIDS: diagnosis and treatment. In: *AIDS etiology, diagnosis, treatment and prevention*. De Vita V., Hellman S., Rosenberg S.A., 2nd Edition. ed. by Lippincott J.B. Company, Philadelphia, London, Mexico City, New York, S. Louis, San Paulo, Sydney, 245-261, 1988.
8. Safai B. Pathology and epidemiology of epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin. Oncol.* 14 (2-suppl. 3): 7, 1987.
9. Chachova A., Krigel R., Lafleur F. et al. Prognostic factors and staging classification of patients with epidemic Kaposi's sarcoma. *J.Clin. Oncol.* 7(6): 724, 1989.
10. Mitsuyasu R.T., Clinical variants and staging of Kaposi's sarcoma. *Semin. Oncol.* 14(2-suppl. 3): 17, 1987.
11. Krown S., Metroka C., Wernz J.C. Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response and staging criteria. *J. Clin. Oncol.* 7: 1201, 1989.
12. Hill D.R. The role of radiotherapy for epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol.* 14 (2-suppl.): 19, 1987.
13. Balcer P.J.M., Danner S.A., Lange J.M.A., et al. Etoposide for epidemic Kaposi's sarcoma: a phase II study. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 24(6): 1047, 1988
14. Gill P., Krailo M., Slater L., et al. Randomized trial of ABV (Ariamycin, Bleomycin, Vincristine) vs A in advanced Kaposi's sarcoma (KS). Preliminary results. *Proceedings of ASCO* 7(3), Abstract 11.
15. Gill P., Deyton L.R., Rorich M., et al. Treatment of Epidemic Kaposi's sarcoma (EKS) with vincristine, bleomycin and low dose adriamycin. *Blood* 68 (suppl. 1) Abstract 126a, 1986.
16. Kaplan L., Abrams D., Volberding P.A. Treatment of Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome with an alternating vincristine vinblastine regimen. *Cancer Treatment Rep.* 70: 1121, 1986.
17. Laubenstein L.J., Krigel R.L., Odajuk C.M. Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with etoposide or a combination of doxorubicin and vinblastine. *J. Clin. Oncol.* 2: 1115, 1984.
18. Minor D.R. Vinblastine-methotrexate, vincristine chemotherapy for epidemic Kaposi's sarcoma. *Proceedings of ASCO* (4), Abstract 16, 1988.
19. Mintser D.M., Real F.X., Jovino L. et al. Treatment of Kaposi's sarcoma and thrombocytopenia with vincristine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Int. Med.* 102: 200, 1985.
20. Volberding P.A. The role of chemotherapy for epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol.* 14 (2-suppl. 3): 23, 1987.
21. Volberding P.A., Abrams D.I., Conant M. et al. Vinblastine therapy for Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome. *Ann. Int. Med.* 103: 335, 1985.
22. Wernz J., Laubenstein L., Hymes K. et al. Chemotherapy and assessment of response in epi-

- demic Kaposi's sarcoma with Bleomycin/ Velban. Proceedings of ASCO 5, abstract 4, 1986.
23. Groopman J.E., Scadden D.T. Interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Ann. Int. Med.* 110 (5): 335, 1989.
24. Mitsuyasu R.T., Groopman J.E. Biology and therapy of Kaposi's sarcoma. *Semin. Oncol.* 11: 53, 1984.
25. World Health Organization. Acquired Immunodeficiency syndrome (AIDS), 1987 revision of CDC/WHO cases definition for AIDS. *WHO Epidem. Rec.* 63: 1, 1988.
26. List A.F., Greco F.A., Vogler L.B. Lymphoproliferative disease in immunocompromized hosts: the role of Epstein-Barr virus. *J. Clin. Oncol.* 5 (19): 1673, 1987.
27. Andrieu J.M., Raphael M., Binet J.A., et al. HIV-associated NHL in France. XIII. Congress of ESMO. Lugano 9, abstract 5, 1988.
28. Di Carlo E.F., Amberson L.B., Metroka C.E., et al. Malignant lymphomas and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 110: 1012, 1986.
29. Egert D.A., Beckstead J.H. Malignant lymphomas in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Additional evidence for a B-cell origin. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 112: 602, 1988.
30. Huhn D., Serke M. Malignant lymphomas and HIV infection. In: *AIDS-related neoplasias. Recent results in cancer research.* Edited by Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 63-68, 1988.
31. Iochim N.L., Cooper M.C., Hellman G.C. Lymphomas associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a study of 35 cases. *Cancer. Det. Prev. suppl.* 1., 557, 1987.
32. Jara C., Flores E., Alfonso P.G. et al. Presentation of 7 patients with human immunodeficiency virus infection and associated neoplasms. Proceedings ECCO-4. Madrid, Abstract 1000.
33. Kaplan L.D., Abrams D.I., Feigal E. et al. AIDS- associated non Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 261 (5): 719, 1989.
34. Knowles D.M., Chamulak G.A., Subar M. et al. Lymphoid neoplasia associated with the AIDS. The New York Medical Center Experience with 105 patients (1981-1986). *Ann. Int. Med.* 108: 744, 1988.
35. Levine A., Gill P., Rarick M., et al. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: clinical, immunologic and pathologic characteristics in 68 patients from one institution. IV International Conference on AIDS. Stockholm 327, Abstract 7609, 1988.
36. Lowenthal D.A., Straus D.J., Campbell S.W. et al. AIDS-related lymphoid neoplasia. The Memorial Hospital Experience. *Cancer* 61: 2325, 1986.
37. Markowitz M., Alonso G., Spicehandler D. et al. HIV-related lymphoma: a recent experience. IV International Conference on AIDS. Stockholm 326, Abstract 7607, 1988.
38. Monfardini S., Vaccher E., Foà R., Tirelli U. for the GICAT. AIDS-associated non - Hodgkin's lymphomas in Italy: intravenous drug users vs homosexual men. *Ann. Oncol.* 1: 203, 1990.
39. Oksendler E., Molina T.H., Gisselbrecht C. et al. Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and human immunodeficiency virus (HIV) infection. III International Symposium on Immunobiology in Clinical Oncology. Nice. 161, Abstract 342: 25, 1989.
40. Raphael M., Tulliez M., Bellefqih S., et al. Les lymphomas et la SIDA. *Ann. Pathol.* 6: 278, 1986.
41. Schmid E. AIDS-related neoplasias in Switzerland. Proceedings ECC-4 Madrid, Abstract 1000, 1987.
42. Skinhoj P., Ersbal J., Nissen. N.I. Human immunodeficiency virus (HIV) associated non-Hodgkin's lymphomas in Denmark: report of three cases. *Eur. J. Hematol.* 38: 71, 1987.
43. Ziegler J.L., Beckstead A.J., Volberding P.A. et al. Non-Hodgkin's lymphomas in 90 homosexual men. *N.E.J Med.* 311: 565, 1984.
44. Gill P.S., Levine A.M., Meyer P.R. et al. Primary central nervous system lymphoma in ho-

- mossexual men. Am. J. Med. 78: 742, 1985.
45. U. Tirelli, D. Errante, et al. GICAT (Italian Cooperative Group on AIDS e Tumors) Hodgkin's disease in 92 patients with HIV infection: The Italian experience Annals of Oncology 3 (suppl. 4) 1992 pag. 69-72
 46. Levine A.M., Lymphoma in acquired immunodeficiency syndrome. Sem. oncol. 17 (1): 104, 1990.
 47. Monfardini S., Tirelli U., Vaccher E. et al. for the GICAT. Malignant lymphomas in patients with or at risk for AIDS. JNCI 80: 855, 1988.