

Il linfoma di Hodgkin nei soggetti con infezione da HIV.

Hodgkin Lymphoma in patients with HIV infection.

Marzo Franzetti, Alessandro Pandolfo, Chiara Molteni, Gioacchino Castaldo, Ernesto Longoni, Paolo Bonfanti

Struttura Complessa di Malattie Infettive, Ospedale Alessandro Manzoni, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale di Lecco

Riassunto

L'avvento della terapia antiretrovirale combinata (cART) ha ridotto in maniera significativa l'incidenza degli eventi AIDS, inclusi i tumori maligni AIDS-definienti. Ciononostante, diversi studi di coorte condotti nel periodo post cART hanno riportato un aumento del rischio di tumori non AIDS-definienti. Nei pazienti immunosoppressi, il linfoma di Hodgkin (HL) si verifica più frequentemente che nella popolazione generale. HL è associato con il virus di Epstein-Barr nella maggior parte dei pazienti con HIV, ma le osservazioni cliniche sull'effetto dell'immuno-ricostituzione sul suo sviluppo sono contrastanti. Il ruolo della cART concomitante è stato chiaramente dimostrato nel contesto della chemioterapia per HL, con un aumento significativo dei tassi di risposta completa, sopravvivenza complessiva e libera da eventi, quando cART e chemioterapia venivano usate insieme. Nella popolazione HIV, a confronto con la popolazione generale, negli ultimi decenni si è osservato un miglioramento, dovuto soprattutto alla disponibilità di adeguati trattamenti, che ha condotto a tassi di risposta comparabili.

Abstract

The advent of combined antiretroviral therapy (cART) has significantly reduced the incidence of AIDS events, including AIDS-defining malignancies. Nevertheless, several cohort studies conducted in the post cART period have reported an increasing risk of non-AIDS-defining cancers. In immunosuppressed patients, Hodgkin Lymphoma (HL) occurs more frequently than in the general population. HL is associated with Epstein-Barr Virus in most HIV-patients, but inconsistent clinical observations support both a beneficial and detrimental effect of immune restoration on its development. The role of concomitant antiretroviral treatment was clearly demonstrated in the context of HL chemotherapy, with significant improvement in complete response, overall survival and event-free survival rates when cART and chemotherapy were combined. In the HIV population, as compared to the general population, an improvement has been reported over the last decades, mainly thanks to more available and adequate treatment chances, leading to comparable outcomes.

Autore per la corrispondenza:

Marco Franzetti
Struttura Complessa di Malattie Infettive, Ospedale A. Manzoni, ASST Lecco
Via dell'Eremo 9/11
23900 Lecco
Italy

franzetti.marco@gmail.com

Keywords:
HIV infection, Hodgkin Lymphoma, review, epidemiology, risk factors.

Potenziali conflitti di interesse:
nessuno.

JHA 2020; 5(1): 11-14

DOI: 10.19198/JHA31489

Introduzione

Negli ultimi venti anni, l'introduzione della terapia antiretrovirale combinata (cART) ha condotto alla diminuzione dell'incidenza di morbilità e mortalità AIDS-correlate nei soggetti che vivono con l'infezione da HIV nei paesi sviluppati (1). In particolare, studi di coorte riportano l'invecchiamento progressivo dei pazienti HIV e un aumento, in proporzione, delle comorbilità non AIDS-correlate, come l'epatite B e C, le malattie cardiovascolari e neuro-comportamentali, disturbi iatrogeni, e tumori maligni (2,3).

Il peso di questo fenomeno è stato evidente negli ultimi anni, visto il drammatico cambiamento nelle cause di morte. Prima dell'uso della cART, i tumori non-AIDS definienti rappresentavano meno dell'uno per cento delle cause di morte (4,5).

Poco tempo dopo l'introduzione della cART, la proporzione di tumori non AIDS-relati ha iniziato ad aumentare stabilmente nel tempo come causa di morte nei pazienti HIV (6,7), e non sembra influenzata dalla immuno-ricostituzione dovuta alla cART (8-10).

In questa revisione, valutiamo i fattori di rischio e l'incidenza di uno dei tumori che nei pazienti con infezione da HIV risultano più frequenti che nella popolazione generale.

Epidemiologia

Il linfoma di Hodgkin (LH) è una delle patologie neoplastiche più frequenti nella popolazione con infezione da HIV, nell'ambito di uno spettro di tumori che pur non definendo la condizione

di AIDS si presentano con un rischio relativo elevato rispetto alla popolazione generale (11). Tra questi, alcune neoplasie sono maggiormente correlate a coinfezioni virali (carcinoma anale, carcinoma epatocellulare, LH), altre a condizioni epidemiologiche maggiormente rappresentate nei soggetti con infezione da HIV (tumore polmonare) (12). Nei pazienti con infezione da HIV, il LH raggiunge tassi di incidenza che variano nelle casistiche tra 22 e 82 nuovi casi per 100.000 persone all'anno, con un rischio 10-20 volte superiore rispetto alla popolazione generale (11,12).

Per quanto dopo l'introduzione della cART sia stato riscontrato un incremento dell'incidenza di tutte le neoplasie non incluse nella definizione di AIDS (13), il trend dell'incidenza di LH non è chiaro. In buona parte degli studi che hanno valutato l'andamento nel tempo di tale patologia è emerso infatti un incremento di incidenza dopo l'introduzione della cART, in linea con quanto osservato per gli altri tumori nei soggetti con infezione da HIV (13); in altri studi, nonostante non sia stato registrato un incremento di incidenza, l'aumento della popolazione con infezione da HIV ha comportato un incremento nel numero assoluto di casi di linfoma di Hodgkin nella popolazione con infezione da HIV (HIV-HL) (14). Tuttavia, uno studio americano (US HIV/AIDS Cancer Match Study) ha registrato un calo di incidenza del 4% all'anno dal 1996 al 2012 (15) ed un altro studio condotto negli USA in una coorte di veterani con infezione da HIV ha mostrato delle SIR (Standardized Incidence Ratios) di HIV-LH in riduzione con tassi di calo del 3% all'anno dal 1996 (16). Inoltre, la riduzione della carica virale osservata in corso di cART sembrava associata in questo studio ad una minore incidenza di HIV-LH, suggerendo un ruolo benefico del controllo della replicazione virale sull'insorgenza di questa patologia (16).

Fattori di rischio

HIV-LH è associato in più del 90% dei casi ad una coinfezione con Epstein-Barr virus (EBV), a differenza di quanto accade nella popolazione generale, in cui tale prevalenza varia tra il 20% e il 50% a seconda del tipo istologico e dell'età alla diagnosi (17). Inoltre, EBV è frequentemente rilevabile nella sede di HIV-LH, presentandosi in circa l'80% degli esami istologici su biopsia (17). Ciò ha suggerito che EBV possa giocare un ruolo rilevante nella patogenesi del LH.

A questo proposito è stato ipotizzato che l'espressione di una proteina codificata da EBV, LMP1 (latent membrane protein 1), rilevata nella maggior parte di questi pazienti, possa influire sui fisiologici processi cellulari, attivando segnali coinvolti nella promozione dell'attivazione, della crescita e della sopravvivenza cellulare (18).

D'altra parte, non è ancora chiaro il ruolo giocato dalle caratteristiche viro-immunologiche del soggetto con infezione da HIV, come la viremia residua e il deterioramento del sistema immunitario. Contribuiscono a complicare il quadro a tale riguardo alcune peculiarità della patogenesi, come il sequestro dei linfociti nel sito di HIV-LH; inoltre a tale riguardo i dati della letteratura non sono facilmente interpretabili. Se da un lato è emerso un rischio aumentato di HIV-LH in soggetti con basso rapporto CD4/CD8, suggerendo un possibile effetto benefico del ripristino di adeguate condizioni immunologiche (19), dall'altra parte alcuni studi clinici sembrano avallare l'ipotesi che l'attivazione immunitaria ottenuta in corso di cART possa aumentare la stimolazione dei linfociti B, la popolazione di linfociti infettati da EBV e il conseguente rischio di progressione a LH (20). Inoltre, si è osservata una minor frequenza di HIV-LH nei soggetti con grave immunodepressione, attribuita ad una alterazione del milieu cellulare implicato nella proliferazione delle cellule neoplastiche di Reed-Sternberg, che sembrerebbero necessitare di segnali cellulari da parte dei linfociti CD4 e di altre cellule infiammatorie (21).

Le caratteristiche patogenetiche si manifestano in alcune peculiarità cliniche. Infatti, i pazienti con HIV-LH presentano tipicamente la variante istologica a cellularità mista, molto più frequente che nella popolazione generale. Inoltre, la presentazione della patologia sembra prevedere una più frequente diffusione extranodale (soprattutto midollo osseo, fegato e milza) e una maggiore frequenza di sintomi B (22).

Prognosi

La prognosi dell'HIV-LH è determinata dalla differenza di accesso alle cure, sia chemioterapiche sia antiretrovirali, determinata dalle condizioni cliniche ma anche alle peculiarità sociali ed epidemiologiche correlate alla patologia (23). Uno studio americano che ha valutato la somministrazione del trattamento chemioterapico in soggetti con infezione da HIV ha mostrato un

accesso alle cure inferiore in questa popolazione rispetto alla popolazione generale (24); un altro studio ha mostrato che nella popolazione con infezione da HIV gli stadi più avanzati di patologia, l'acquisizione dell'infezione mediante consumo di sostanze per via endovenosa e l'età più elevata risultano correlati ad un minor accesso alle terapie (25).

L'efficacia del trattamento con lo schema standard di prima linea a base di doxorubicina, cleomicina, vinblastina e decarbazina (ABVD) ha mostrato un outcome comparabile a quello ottenuto nei soggetti senza infezione da HIV (26).

Anche il trapianto di cellule staminali è praticato nei soggetti con infezione da HIV con risultati ed effetti collaterali che ne incoraggiano l'utilizzo per il trattamento delle forme non responsive alle chemioterapie di prima linea (27), per quanto con peculiarità determinate dalla preesistente compromissione immunologica, con conseguenze sulla necessità di profilassi e monitoraggio delle possibili infezioni opportunistiche intercorrenti (*P. jirovecii*, *Herpesviridae*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) (27).

Il ruolo della terapia antiretrovirale concomitante è chiaramente dimostrato nel contesto dei soggetti con HIV-LH in corso di chemioterapia. Infatti, la terapia standard secondo schema ABVD in assenza di cART ottiene scarsi risultati in termini di risposta completa (RC) e sopravvivenza (28). Al contrario, la strategia attualmente in uso che combina cART e chemioterapia ha permesso di ottenere un netto miglioramento del tasso di risposta completa e tassi di sopravvivenza senza recidive a 5 anni dell'80% circa (26).

Un'attenzione speciale merita il possibile ruolo di interazione tra farmaci chemioterapici e antiretrovirali, che possono comportare l'incremento di potenziali

tossicità neurologiche e cardiologiche indotte dai farmaci chemioterapici. Per tale ragione occorre in questi pazienti valutare attentamente l'opportunità di switch a farmaci con minori potenziali interazioni e monitorare nel tempo l'eventuale insorgenza di tossicità dose-correlata (29).

Negli ultimi anni si è così giunti ad ottenere dei tassi di sopravvivenza comparabili con quelle osservate nei casi di LH nella popolazione senza infezione da HIV, attraverso una strategia di combinazione tra cART e chemioterapia con o senza radioterapia secondo le linee guida più aggiornate, l'accesso a trattamenti di seconda linea (chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto autologo di cellule staminali), strategie per supportare il recupero delle citopenie post-chemioterapia (ad esempio l'impiego di fattori di crescita granulocitaria) e le procedure di profilassi per i comuni agenti opportunistici (30).

Conclusioni

L'importante miglioramento della prognosi dei pazienti con HIV-LH dovrebbe indurre ad incrementare anche in questa popolazione gli sforzi per favorire la diagnosi precoce e l'accesso alle cure, sia di prima sia di seconda linea. In questi campi occorrerebbe anche orientare la ricerca clinica, fra l'altro, a valutare anche nei soggetti con infezione da HIV l'efficacia delle terapie più innovative promettenti secondo quanto riportato da studi effettuati nella popolazione generale affetta da LH (31, 32): si tratta in particolare di farmaci come il brentuximab vedotin in associazione con lo schema ABVD e di approcci immunomodulatori che prevedono l'utilizzo di inibitori del checkpoint mediante agenti anti-PD1. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Fabrice B, Charlotte L, Thierry M, *Malignancy-Related Causes of Death in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy*. *Cancer* 2004; 101: 317-24.
2. Costagliola D, May M. *Survival in individuals living with HIV*. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11: 451-4.
3. Wong C, Gange SJ, Moore RD, et al. *Multimorbidity Among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States*. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1230-8.
4. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, 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.
5. Vandentorren S, Mercie' P, Marimoutou C, et al. *Trends in causes of death in the Aquitaine cohort of HIV-infected patients, 1995-1997*. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 7-10.
6. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA. *The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients*. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1228-35.

7. Brugnaro P, Morelli E, Cattelan F, *Non-acquired immunodeficiency syndrome defining malignancies among human immunodeficiency virus positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era.* World J Virol 2015; 4(3): 209-18.
8. Hessel NA, Ma D, Scheer S, et al. *Changing temporal trends in non-AIDS cancer mortality among people diagnosed with AIDS: San Francisco, California, 1996-2013.* Cancer Epidemiol 2018; 52: 20-7.
9. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. *Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration.* Lancet 2014; 384: 241-8.
10. Hessel NA, Whittemore H, Vittinghoff E, et al. *Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985-2013: a population-based, registry linkage study.* Lancet HIV 2018; 5: e647-55.
11. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. *A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals.* Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 52: 611-22.
12. Franceschi S, Lise M, Clifford GM et al. *Changing patterns of cancer incidence in the early and late-HAART periods: The Swiss HIV Cohort Study.* Br J Cancer 2010; 103: 416-22.
13. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. *Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection.* J Clin Oncol. 2009; 27: 884-90.
14. Vaughan J, Perner Y, McAlpine E. *HIV-associated Hodgkin lymphoma involving the bone marrow identifies a very high risk sub-population in the era of widescale Anti-retroviral therapy use in Johannesburg, South Africa.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 Jan 3. doi: 10.1097/QAI.0000000000002276.
15. Hernandez-Ramirez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. *Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study.* Lancet HIV. 2017; 4: 495-504.
16. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. *Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States.* AIDS. 2014; 28: 881-90.
17. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. *Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS.* Blood 2006; 108: 3786-91.
18. Rezk SA, Weiss LM. *Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders.* Hum Pathol 2007; 38: 1293-304.
19. Clifford GM, Rickenbach M, Lise M et al. *Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study.* Blood 2009;113: 5737-42.
20. Kowalkowski MA, Mims MP, Amiran ES *Effect of immune reconstitution on the incidence of HIV-related Hodgkin lymphoma.* PLoS One 2013; 8: e77409.
21. Taylor JG, Liapis K, Gribben JG. *The role of the tumor microenvironment in HIV-associated lymphomas.* Biomark Med 2015; 9: 473-82.
22. Grogg KL, Miller RF, Dogan A. *HIV infection and lymphoma.* J Clin Pathol 2007; 60: 1365-72.
23. Maso LD, Suligoi B, Franceschi S, et al. *Survival after cancer in Italian persons with AIDS, 1986-2005: a population-based estimation.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2014; 66: 428-35.
24. Suneja G, Boyer M, Yehia BR, et al. *Cancer treatment in patients with HIV infection and non-AIDS-defining cancers: a survey of US oncologists.* J Oncol Pract 2015; 11: e380-e7.
25. Suneja G, Shiels MS, Angulo R, et al. *Cancer treatment disparities in HIV-infected individuals in the United States.* JCO 2014; 32: 2344-50.
26. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. *HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era.* J Clin Oncol 2012;30: 4111-6.
27. Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y, et al. *Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial.* Blood. 2016; 128: 1050-8.
28. Levine AM, Li P, Cheung T, et al. *Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colonystimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: A prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149).* J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 24: 444-50.
29. Corona G, Vaccher E, Spina M, et al. *Potential hazard drug-drug interaction between boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV patients with Hodgkin's lymphoma.* AIDS 2013; 27: 1033-5.
30. Sorigué M, García O, Tapia G, et al. *HIV-infection has no prognostic impact on advanced-stage Hodgkin lymphoma.* AIDS 2017; 31: 1445-9.
31. Rubinstein PG, Moore PC, Rudek MA, et al.; *AIDS Malignancy Consortium (AMC). Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma.* AIDS. 2018; 32: 605-11.
32. Chang E, Rivero G, Patel NR, et al. *HIV-related Refractory Hodgkin Lymphoma: A Case Report of Complete Response to Nivolumab.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018; 18: 143-6.