



HIVreo: HIV Related Oncology

Raccomandazioni sulla gestione delle persone che vivono con HIV oncologiche

ottobre 2024

Sommario

Premessa	3
Gruppo di lavoro	3
Nota metodologica	4
Bibliografia	5
1. Epidemiologia.....	7
HIV in Italia.....	7
Tumori AIDS e non-AIDS definenti o diagnostici	7
Bibliografia.....	8
2. Gestione multidisciplinare	9
Raccomandazioni	9
Bibliografia	9
3. Test HIV nei pazienti oncologici	9
Raccomandazioni	10
Bibliografia	10
4. Terapia antiretrovirale e antineoplastica.....	11
Timing terapia antiretrovirale.....	11
Bibliografia	12
Monitoraggio Viroimmunologico	12
Raccomandazioni.....	13
Bibliografia	13
Terapia di combinazione antiretrovirale ed antineoplastica	14
Raccomandazioni.....	16
Bibliografia	16
Interazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche	17
Raccomandazioni.....	19
Bibliografia	19
5. Trattamento antineoplastico	20
Raccomandazioni.....	23
Bibliografia	23
Focus sul carcinoma squamocellulare del canale anale	24
Raccomandazioni.....	25
Bibliografia	25
6. Terapia di supporto	26
La profilassi anti-infettiva.....	26
Profilassi delle infezioni opportunistiche	26
Raccomandazioni.....	27
Bibliografia	27
Vaccinazioni.....	28
Raccomandazioni.....	29
Bibliografia.....	29
Profilassi delle riattivazioni virali	29
Raccomandazioni.....	30
Profilassi antifungina	30
Raccomandazioni.....	30
Profilassi antibiotica	31

Raccomandazioni	31
Bibliografia	31
Neutropenia e uso di G-CSF.....	31
Raccomandazioni.....	32
Bibliografia.....	32
7. Screening/prevenzione secondaria dei tumori in persone che vivono con l’HIV	35
HIV e screening del carcinoma anale.....	35
Bibliografia.....	36
Raccomandazioni.....	37
HIV e screening del cancro polmonare	37
Raccomandazioni.....	38
Bibliografia	38
HIV e screening del carcinoma della cervice uterina	39
Raccomandazioni.....	40
Bibliografia	40
HIV e screening dell’epatocarcinoma	40
Raccomandazioni.....	41
Bibliografia	41
8.Prevenzione primaria dei tumori in persone che vivono con l’HIV	41
Ruolo delle ART	41
Raccomandazioni.....	42
Bibliografia	42
Infezione da HCV e HBV	44
Raccomandazioni.....	45
Bibliografia	45
Infezione da HPV	46
Raccomandazioni.....	47
Bibliografia	47
Fumo&alcool	48
Raccomandazioni.....	49
Bibliografia	49

Premessa

Fondazione The Bridge e Fondazione AIOM, con la partnership di SIMIT e SITA, hanno avviato una riflessione condivisa nata dalla considerazione che oggi i tumori stanno diventando comorbidità prevalenti per le persone che vivono con HIV. Nasce così la rete HIVREO, HIV Related Oncology.

Per comprendere quali siano le modalità di gestione delle persone che vivono con HIV con patologia oncologica, si è avviato un lavoro di stesura di raccomandazioni da parte di un board di clinici infettivologi e oncologi, e di rappresentanti degli Enti del Terzo Settore, oggetto del presente documento.

Gruppo di lavoro

Coordinatore:

Davide Dalu, SS Oncologia ad Indirizzo Infettivologico, SC Oncologia Medica, PO Luigi Sacco - Polo Universitario ASST Fatebenefratelli Sacco

Estensori:

Davide Dalu, SS Oncologia ad Indirizzo Infettivologico, SC Oncologia Medica, PO Luigi Sacco - Polo Universitario ASST Fatebenefratelli Sacco

Margherita Digaetano, Infettivologo, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Modena

Cristina Mussini, Vice Presidente SIMIT, Professore Ordinario di Malattie Infettive, Università di Modena e Reggio Emilia

Angioletta Lasagna, S.C. Oncologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia

Alberto Giovanni Leone, Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Emanuela Vaccher, Già Responsabile della SOSI di Malattie Infettive e Tumori presso l'Oncologia Medica e dei Tumori Immunocorrelati. Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS

Gruppo metodologico:

Michela Cinquini, Biostatistico/Metodologo, Capo Laboratorio di Metodologia delle Revisioni Sistematiche e Produzione di Linee Guida Dipartimento di Oncologia Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Revisori:

Matteo Bassetti, Presidente SITA, Professore Ordinario di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Direttore Clinica Malattie Infettive, Ospedale Policlinico San Martino - IRCCS, Genova

Giordano Beretta, Past President Fondazione AIOM, Direttore UOC Oncologia Medica ASL Pescara P.O. Pescara, Direttore f.f. Dipartimento Oncologico-Ematologico ASL Pescara

Saverio Cinieri, Presidente Fondazione AIOM, Direttore dell'UOC Oncologia Medica e Breast Unit dell'ASL di Brindisi

Antonio Di Biagio, Professore Associato di Malattie Infettive, Università degli Studi di Genova, Policlinico Ospedale San Martino, IRCCS Genova

Andrea Gori, Direttore UOC Malattie Infettive, Ospedale Sacco, Università di Milano

Rosaria Iardino, Presidente Fondazione The Bridge

Nicla La Verde, Direttore UO Oncologia presso la ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale Sacco di Milano

Claudio Mastroianni, Past President SIMIT, Professore Ordinario di Malattie Infettive Sapienza Università Roma

Membri dei panel di esperti:

Letizia Attala, Malattie Infettive 1, Azienda USL Toscana Centro, Ospedale Santa Maria Annunziata, Firenze.

Mario Cascio, Quality of life program chair, European AIDS Treatment Group

Benedetto Maurizio Celesia, Dirigente Medico UOC Malattie Infettive università di Catania, PO Garibaldi Nesima Arnas Garibaldi, Catania

Giovanni Cenderello, Direttore Malattie infettive ASL 1 Sanremo

Domenico Corsi, Direttore UOC Oncologia Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli Isola Tiberina Roma. Coordinatore Regione Lazio Associazione Italiana di Oncologia Medica

Maria Vittoria Cossu, Dirigente Medico - Malattie Infettive 1 - Medico dell'ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Elke Maria Erne, UOC Malattie Infettive Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano

Marialuisa Lentini Graziano, UOC Oncologia Azienda Ospedaliera dei Colli, Napoli

Alessandra Merlini, Dipartimento di Oncologia, /o A.O.U. San Luigi Gonzaga Regione Gonzole, Orbassano

Donatella Mainieri, Direttore Operativo Anlaids Lombardia ETS

Ada Moznich, Presidente NPS Italia Onlus APS

Silvia Negri, Psicologa Anlaids Lombardia ETS

Simona Pisegna, Dirigente Medico UOC Oncologia AOU Sant'Andrea, Roma Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, Roma

Giuliano Rizzardini, Direttore Dip. Malattie Infettive ASST Fatebenefratelli Sacco Polo Universitario Milano, Responsabile scientifico Fondazione The Bridge

Diego Serraino, Direttore Epidemiologia oncologica Centro di Riferimento Oncologico di Aviano

Michele Spina, Direttore Oncologia Medica e Tumori Immunocorrelati –Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS

Segretario:

Eva Massari, Centro Studi Fondazione The Bridge

Nota metodologica

Il processo di consenso è iniziato utilizzando una metodologia Estimate-Talk-Estimate (ETE) [Fig.] (1,2). Il raggiungimento del consenso è fortemente correlato agli aspetti motivazionali (la volontà di impegnarsi nel processo decisionale) e cognitivi (il modo in cui le informazioni vengono elaborate) degli individui coinvolti nel gruppo di consenso, nonché agli aspetti delle dinamiche sociali che si sviluppano all'interno del gruppo di consenso. Le riunioni che mettono direttamente in interazione questi individui sono quindi influenzate dalle dinamiche socio-emotive che regolano il funzionamento del gruppo (3,4). Il metodo ETE è un mezzo formale per raggiungere il consenso che è stato sviluppato proprio nel tentativo di superare alcuni degli aspetti negativi delle dinamiche di gruppo e di facilitare il processo decisionale di gruppo (5,6), combinando attività che limitano le interazioni verbali con riunioni faccia a faccia (7).

È stato selezionato un panel multidisciplinare di 28 professionisti della salute coinvolti nella modalità di gestione delle PLWH oncologiche, che comprende 10 oncologi medici, 15 infettivologi, una psicologa, un metodologo e un rappresentante dei pazienti. A ciascun panelista è stato chiesto di

suggerire in cieco le domande cliniche (o gli argomenti) più rilevanti relative alla gestione del paziente oncologico con o a rischio di HIV, che meritano attenzione e discussione.

Questi temi sono stati poi armonizzati e raggruppati da un metodologo esperto, addestrato a sviluppare il consenso di gruppo (il facilitatore), in 8 macroaree suddivise in 19 punti che sono stati proposti ai membri del comitato in una riunione faccia a faccia. Le voci armonizzate sono state discusse per raggiungere un accordo tra il lavoro del facilitatore e le opinioni degli esperti. Successivamente, i membri del Consiglio hanno redatto individualmente una o più dichiarazioni relative a ciascuno dei 19 punti concordati.

In un secondo incontro virtuale, i membri del Coordinamento e il facilitatore hanno rivisto e discusso ulteriormente le dichiarazioni armonizzate, concordando infine un totale di 50 dichiarazioni. Le affermazioni così generate sono state poi presentate ai 27 membri del panel multidisciplinare di esperti, che hanno espresso il loro consenso.

Tutti i membri del gruppo multidisciplinare e multiprofessionale di esperti hanno espresso il loro grado di consenso per ogni affermazione.

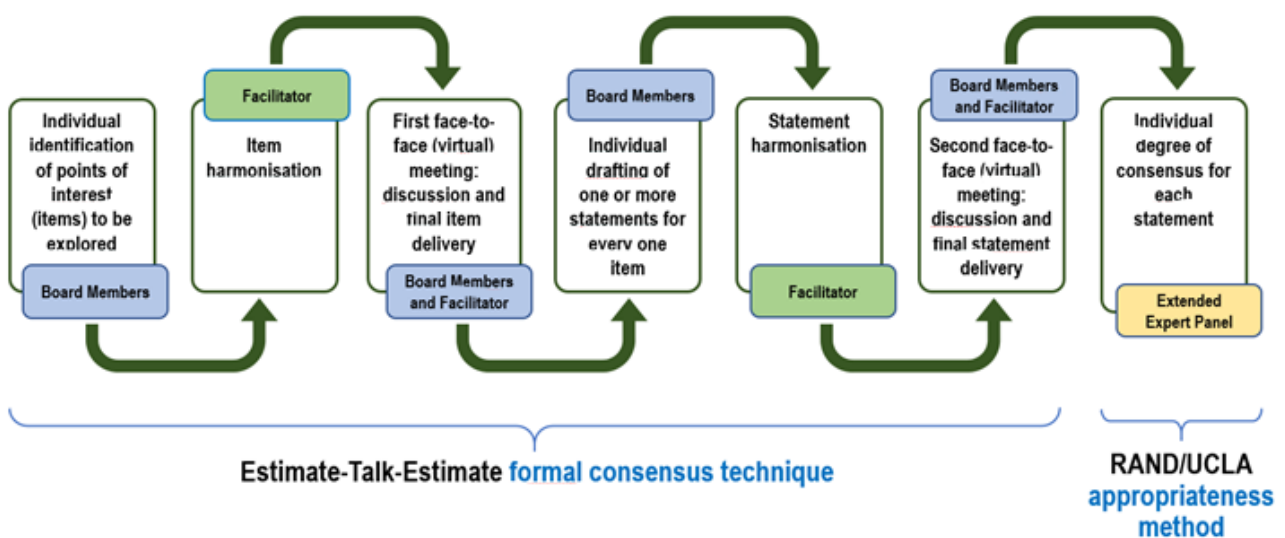


Figura 1. Il flusso di lavoro del processo di consenso

Bibliografia

1. Gustafson DH, Shukla RK, Delbecq A, Walster GW. A comparative study of differences in subjective likelihood estimates made by individuals, interacting groups, Delphi groups, and nominal groups. *Organizational Behavior and Human Performance* 1973;9:280–91. [https://doi.org/10.1016/0030-5073\(73\)90052-4](https://doi.org/10.1016/0030-5073(73)90052-4).
2. Rowe G, Wright G. Expert Opinions in Forecasting: The Role of the Delphi Technique. In: Armstrong JS, editor. *Principles of Forecasting: A Handbook for Researchers and Practitioners*, Boston, MA: Springer US; 2001, p. 125–6. https://doi.org/10.1007/978-0-306-47630-3_7.
3. Burnstein E, Vinokur A. What a person thinks upon learning he has chosen differently from others: Nice evidence for the persuasive-arguments explanation of choice shifts. *Journal of Experimental Social Psychology* 1975;11:412–26. [https://doi.org/10.1016/0022-1031\(75\)90045-1](https://doi.org/10.1016/0022-1031(75)90045-1).

4. Maass A, Clark RD. Hidden impact of minorities: Fifteen years of minority influence research. *Psychological Bulletin* 1984;95:428–50. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.95.3.428>.
5. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376–80. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7001.376>.
6. Kaplan MF. The influencing process in group decision making. *Group processes*, Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc; 1987, p. 189–212.
7. Gallego D, Bueno S. Exploring the application of the Delphi method as a forecasting tool in Information Systems and Technologies research. *Technology Analysis & Strategic Management* 2014;26:987–99. <https://doi.org/10.1080/09537325.2014.941348>.

1. Epidemiologia

HIV in Italia

Il notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, relativo all'aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia, riporta, per il 2022, 1.888 nuove diagnosi di infezione da HIV pari a 3,2 nuovi casi per 100.000 residenti (1). Dal 2012 si osserva una diminuzione delle nuove diagnosi HIV, che appare più evidente dal 2018 al 2020, con un leggero aumento negli ultimi due anni post-COVID-19. Dal 2015 è aumentata la quota di persone a cui viene diagnosticata tardivamente l'infezione da HIV (persone in fase clinicamente avanzata, con bassi CD4 o in AIDS). Nel 2022, il 40,6% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV è stato diagnosticato tardivamente con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ μ L e il 58,1% con un numero inferiore a 350 cell/ μ L.

Nel 2022, inoltre, quasi la metà delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test per sospetta patologia HIV o presenza di sintomi HIV correlati (41,2%).

Tumori AIDS e non-AIDS definenti o diagnostici

L'introduzione della terapia antiretrovirale combinata (ART) nel 1996 ha profondamente modificato non solo la morbilità e mortalità correlate all'infezione da HIV ma anche lo spettro delle differenti neoplasie a essa connesse (2). L'aumento di sopravvivenza ottenuto con la nuova terapia antiretrovirale di combinazione (combined antiretroviral therapy, ART) non è in grado di giustificare da solo l'aumentato rischio di tumori nella popolazione con infezione da HIV. Vari fattori hanno contribuito all'incremento dell'incidenza dei tumori non-AIDS-definienti:

- l'infiammazione, la stimolazione antigenica cronica e la disregolazione nella produzione di citochine sostenuta dall'infezione da HIV;
- il maggior tasso di infezioni da onco-virus trasmissibili per via ematica o sessuale (KSHV/HHV8, HPV, HBV e HCV);
- la maggiore prevalenza di fattori di rischio oncologici (quali il fumo).

Tra i tumori AIDS-definienti si è assistito, con la diffusione della ART, a una riduzione dell'incidenza di sarcoma di Kaposi da 32 a 3/1000 PY (person year) con un rischio (SIR: rischio di incidenza standardizzato) circa 500 volte superiore rispetto alla popolazione generale; anche la prevalenza dei linfomi non Hodgkin è diminuita da 8,6 a 2,8/1000 PY pur continuando a manifestarsi 11,2 volte più frequentemente nelle persone che vivono con HIV. Inaspettatamente, l'incidenza di carcinoma invasivo della cervice uterina si è mantenuto stabile negli anni 1,1/1000PY con un rischio comunque 10 volte superiore nei soggetti con infezione da HIV.

Tra le neoplasie non-AIDS definienti il rischio di ammalarsi di linfoma di Hodgkin è aumentato da 5 a circa 25 volte; il meccanismo che sta alla base è il probabile incremento del numero di linfociti CD4+ in grado di sostenere la crescita e la progressione delle cellule maligne (cellule di Reed Sternberg) (3).

L'incidenza di carcinoma spinocellulare dell'ano (malattia come il carcinoma della cervice fortemente associato a sottotipi oncogeni di HPV) è aumentata nelle persone che vivono con l'HIV da 10 a 39,6/1000PY, con un rischio che si è mantenuto stabilmente circa 20 volte maggiore che nella popolazione generale (4).

Rispetto alla popolazione HIV- negativa le neoplasie polmonari hanno una prevalenza maggiore (SIR 2,0), si presentano in età più precoce e sono più frequentemente associate a tabagismo.

Altri tumori non AIDS-definienti maggiormente frequenti nelle persone che vivono con l'HIV sono quelli del distretto cervico-facciale (SIR 1,6-2.3), l'epatocarcinoma (SIR 3,3-10.9), le neoplasie della cute non-melanomi.

Per quanto riguarda il carcinoma della mammella, l'incidenza estremamente bassa nell'era pre-ART sta aumentando raggiungendo quella della popolazione generale e rappresenta attualmente il 23% dei casi di tumore tra le donne con infezione da HIV. Medesime considerazioni possono essere estese al carcinoma del colon-retto.

Numerosi sono gli studi clinici che hanno riportato una mortalità per cancro più elevata nelle persone che vivono con l'HIV se comparata alla popolazione generale (5, 6, 7). Le ragioni di questi numeri sono da ricercarsi nel ritardo diagnostico, nello stadio più avanzato alla presentazione, nel maggior numero di comorbidità e complicanze infettive correlate allo stato di immunodepressione. È sicuramente da annoverare tra queste cause anche una evidente disparità nell'accesso alle cure oncologiche (8).

Infatti, anche aggiustando i dati per quelle variabili associate a tale discriminazione anche nella popolazione generale (copertura sanitaria, appartenenza a minoranza etnica o di genere, numero di comorbidità), la popolazione con HIV risulta più frequentemente non ricevere trattamenti antiblastici in indicazione, per tutti i tipi di neoplasia ad eccezione del carcinoma anale (adjusted Odd Ratio, aOR range 1.48–2.81).

Le ragioni a monte di tale differenza sono da ricercarsi tra fattori legati tanto al paziente quanto al personale sanitario.

Tra le variabili cliniche e sociodemografiche del paziente si annoverano la maggior frequenza di assenza di copertura sanitaria e basso livello socioeconomico, di abuso di sostanze stupefacenti, di stadio di malattia più avanzato alla diagnosi, di scarsa compliance ai trattamenti. Tra le variabili legate al medico oncologo sono state segnalate l'assenza di appropriata conoscenza e formazione sulle tematiche HIV-related, la conseguente preoccupazione per gli effetti avversi dei trattamenti antiblastici, per le interazioni farmacologiche e per una potenziale assenza di efficacia delle terapie persone che vivono con l'HIV, ed infine la frequente esclusione dai trials clinici.

Bibliografia

1. Notiziario Istituto Superiore di sanità volume 36, numero 11, novembre 2023
2. Spano JP, Costagliola D, Katlama C, Mounier N, Oksenhendler E, Khayat D. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 10;26(29):4834-42. doi: 10.1200/JCO.2008.16.8252. Epub 2008 Jun 30. PMID: 18591544.
3. Vaccher E, Serraino D, Carbone A, De Paoli P. The evolving scenario of non-AIDS-defining cancers: challenges and opportunities of care. *Oncologist.* 2014 Aug;19(8):860-7. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0024. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24969164; PMCID: PMC4122480.
4. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med.* 2018 Mar 15;378(11):1029-1041. doi: 10.1056/NEJMra1615896. PMID: 29539283; PMCID: PMC6890231.
5. Biggar RJ, Engels EA, Ly S, Kahn A, Schymura MJ, Sackoff J, Virgo P, Pfeiffer RM. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Jul 1;39(3):293-9. doi: 10.1097/01.qai.0000164033.02947.e3. PMID: 15980688.
6. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States. *J Clin Oncol.* 2015 Jul 20;33(21):2376-83. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5967. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26077242; PMCID: PMC4500831.
7. Marcus JL, Chao C, Leyden WA, Xu L, Yu J, Horberg MA, Klein D, Towner WJ, Quesenberry CP Jr, Abrams DI, Silverberg MJ. Survival among HIV-infected and HIV-uninfected individuals with common non-AIDS-defining cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Aug;24(8):1167-73. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1079. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25713023; PMCID: PMC4526437.

8. Suneja G, Lin CC, Simard EP, Han X, Engels EA, Jemal A. Disparities in cancer treatment among patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*. 2016 Aug 1;122(15):2399-407. doi: 10.1002/cncr.30052. Epub 2016 May 17. PMID: 27187086.

2. Gestione multidisciplinare

La multidisciplinarietà è il tratto distintivo di una gestione di alta qualità per la cura delle patologie oncologiche, caratterizzate dall'alta complessità.

Essa assicura una maggiore tempestività di decisione, migliora i tempi, il coordinamento e riduce i rischi di errore medico e di inappropriatazza perché applica i principi della evidence-based medicine.

L'uso di percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) e la gestione del paziente mediante Gruppi Multidisciplinari Oncologici sono riconosciuti come strumenti efficaci per fronteggiare la complessità della gestione dei pazienti affetti da tumore. La complessa interazione fra l'infezione da HIV e la patologia oncologica ad esso associata, rende necessaria una stretta collaborazione multidisciplinare fra gli specialisti delle varie discipline dell'Oncologia e delle Malattie Infettive.

In letteratura sono in costante aumento gli studi che documentano nella popolazione generale un miglioramento significativo dell'outcome del paziente gestito da un team multidisciplinare versus una gestione monospecialistica(1). Ad oggi non esiste alcun studio nelle persone che vivono con l'HIV con tumori. Uno degli obiettivi principali del Gruppo di lavoro "Onco-HIV" è quello di creare le basi per l'attivazione di un'intensa collaborazione multidisciplinare fra tutte le discipline coinvolte nella gestione della patologia oncologica HIV.

Raccomandazioni

- Il paziente con HIV e cancro deve essere gestito in ambito multidisciplinare e con l'uso di PDTA condivisi tra oncologi e infettivologi.
- In particolare, devono essere oggetto di discussione con l'infettivologo le possibili interazioni della terapia antiretrovirale con il trattamento antineoplastico, la profilassi antivirale, antifungina e antipneumocisti, le vaccinazioni a cui sottoporre il paziente e una gestione del caso al di fuori dalle linee guida/EBM (trattamenti personalizzati).

Bibliografia

1. Miren Taberna, Francisco Gil Moncayo, Enric Jané-Salas, Maite Antonio, Lorena Arribas Esther Vilajosana, Elisabet Peralvez Torres, and Ricard Mesía. The Multidisciplinary Team (MDT) Approach and Quality of Care, 2020 Mar 20, doi: 10.3389/fonc.2020.00085. PMID: 32266126

3. Test HIV nei pazienti oncologici

Negli USA è stato stimato che circa il 16-20% delle persone HIV positive non sia consapevole della propria infezione. Tale percentuale aumenta negli stati dell'Africa Sub-Sahariana e tra gli individui che occupano una posizione emarginata nella società (1,2).

Per tale ragione il Centers for Disease Control (CDC) statunitense nel 2006 ha revisionato le raccomandazioni per il test HIV, consigliando di proporlo in qualsiasi setting di cura in tutti i pazienti di età compresa tra 13 e 65 anni, senza necessità di apposito consenso informato e counseling pre-test (3).

A oggi, fatta eccezione che per le malattie linfoproliferative, nessuna società di oncologia ha suggerito chiare indicazioni riguardo il test HIV nei pazienti affetti da tumori solidi.

Nonostante sia noto ormai che i soggetti con infezione da HIV siano gravati da un maggior rischio di sviluppare neoplasie, i dati sulla prevalenza dell'infezione da HIV nei pazienti oncologici sono molto limitati o addirittura assenti, come ad esempio sul territorio italiano. Questi studi mostrano che anche per i casi di tumori AIDS-definienti il test per HIV non viene eseguito di routine: circa l'11-41% dei pazienti oncologici viene sottoposto a test; tale range sale fino a 60-62% nei casi di tumori AIDS-definienti, e la prevalenza dell'infezione HIV nei pazienti oncologici sottoposti al test è due volte quella della popolazione generale e varia dal 1,2% negli USA al 10,6% dell'Africa Sub-Sahariana (Kenya) (5).

È evidente che l'infezione da HIV ha un impatto prognostico e predittivo sulla patologia oncologica ad essa associata. Un'infezione HIV misconosciuta potrebbe contribuire, in pazienti verosimilmente immunodepressi, a una maggiore morbilità e mortalità associata a trattamenti chirurgici, radioterapici e citotossici sistemici, e a un peggior outcome a questi ultimi (ritardi e riduzione dell'intensità e densità di dose per tossicità ed interferenze farmacologiche).

I benefici di un inizio precoce del trattamento antiretrovirale dell'infezione da HIV, oltre a limitare tali danni, comportano anche una riduzione del rischio di trasmissione secondaria(6-12).

Raccomandazioni

- Il test HIV dovrebbe essere proposto al momento della diagnosi di una malattia linfoproliferativa, di un tumore AIDS definente, di un tumore non AIDS definente, in particolare nel carcinoma dell'ano, linfoma di Hodgkin, carcinoma del distretto testa-collo, epatocarcinoma, carcinoma del polmone e carcinomi della cute non melanoma

Bibliografia

1. Galletly CL, Pinkerton SD, Petroll AE. CDC recommendations for opt-out testing and reactions to unanticipated HIV diagnoses. *AIDS Patient Care STDS*. 2008 Mar;22(3):189-93. doi: 10.1089/apc.2007.0104. PMID: 18290754; PMCID: PMC2728134.
2. Calkins A, Stehman FB, Bundy B, Benda JA, Mannel RS, Seago P, Cappuccini F, Alvarez RD, Monk BJ, Maiman M. Human immunodeficiency virus testing in patients with invasive cervical carcinoma: a prospective trial of the gynecologic oncology group. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Mar-Apr;16(2):660-3. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00395.x. PMID: 16681743.
3. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, Engert A, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv19-iv29. doi: 10.1093/annonc/mdy080. PMID: 29796651.
4. Li J, Thompson TD, Tai E, Zhao G, Oster AM. Testing for human immunodeficiency virus among cancer survivors under age 65 in the United States. *Prev Chronic Dis*. 2014 Nov 13;11:E200. doi: 10.5888/pcd11.140274. PMID: 25393748; PMCID: PMC4232332.
5. Sengayi M, Babb C, Egger M, Urban MI. HIV testing and burden of HIV infection in black cancer patients in Johannesburg, South Africa: a cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2015 Mar 18;15:144. doi: 10.1186/s12885-015-1171-7. PMID: 25884599; PMCID: PMC4434805.
6. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-

cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304. PMID: 26314773.

7. Hwang JP, Granwehr BP, Torres HA, Suarez-Almazor ME, Giordano TP, Barbo AG, Lin HY, Fisch MJ, Chiao EY. HIV Testing in Patients With Cancer at the Initiation of Therapy at a Large US Comprehensive Cancer Center. *J Oncol Pract.* 2015 Sep;11(5):384-90. doi: 10.1200/JOP.2015.005116. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26243649; PMCID: PMC4575402.
8. Bender Ignacio R, Ghadrshenas M, Low D, Orem J, Casper C, Phipps W. HIV Status and Associated Clinical Characteristics Among Adult Patients With Cancer at the Uganda Cancer Institute. *J Glob Oncol.* 2018 Sep;4:1-10. doi: 10.1200/JGO.17.00112. Epub 2017 Nov 16. PMID: 30241139; PMCID: PMC6181185.
9. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Linfomi.pdf
10. Modesto Dos Santos JL, Aguinaga Perez A, Eransus Garzarón M, Adelantado Lacasa M, Martín Salas C, Sánchez Alvarez J. HIV Testing In Patients Diagnosed With Community Acquired Pneumonia Or Primary Lung Cancer From 2014 To 2018 In A Teaching Hospital In Spain. *Eur J Intern Med.* 2020 Sep;79:130-131. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.027. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32336613.
11. Granwehr BP, Merriman KW, Chiao EY, Grimes RM. Cancer Patient Acceptance of HIV Screening at a Large Tertiary Cancer Center. *JNCI Cancer Spectr.* 2022 Aug 9;6(4):pkac055. doi: 10.1093/jncics/pkac055. Epub ahead of print. PMID: 35944228; PMCID: PMC9390220.
12. Muturi D, Mwanzi SN, Riunga FM, Shah J, Shah R. HIV Prevalence and Characteristics Among Patients With AIDS-Defining and Non-AIDS-Defining Cancers in a Tertiary Hospital in Kenya. *JCO Glob Oncol.* 2023 Apr;9:e2200360. doi: 10.1200/GO.22.00360. PMID: 37018633; PMCID: PMC10281410.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 6.2023 — October 10, 2023

4. Terapia antiretrovirale e antineoplastica

Timing terapia antiretrovirale

Come ampiamente dimostrato dalla letteratura e riportato nelle principali linee guida di trattamento dell'infezione da HIV (1–4), la ART va iniziata il prima possibile alla diagnosi di infezione da HIV e indipendentemente dai valori immunovirologici (numero di linfociti CD4+ e carica virale HIV).

L'obiettivo della ART è ottenere la soppressione virologica di HIV favorendo in tal modo non solo il recupero dei valori di linfociti CD4+, con netto impatto sull'incidenza di AIDS e sulla trasmissibilità, ma anche con la riduzione dell'immunoattivazione cronica (nei casi di inizio precoce della terapia antiretrovirale).

Quest'ultima, individuabile tramite mediatori pro-infiammatori quali un basso rapporto linfociti CD4/CD8 (5) e la presenza di linfociti T e monociti esausti (6), è correlata all'insorgenza di malattie cardiovascolari e tumori non AIDS-definienti, che rappresentano crescenti cause di mortalità e morbilità nelle persone che vivono con HIV (7).

Attualmente la terapia antiretrovirale si compone di farmaci molto ben tollerati, con scarsa tossicità e anche in grado di garantire un'ottima qualità di vita per le persone che vivono con l'HIV.

I farmaci della ART agiscono a vari livelli del ciclo replicativo del virus HIV: inibizione della trascrizione dell'RNA virale in DNA (inibitori nucleosidici e non nucleosidici della trascrittasi inversa, NRTI e NNRTI, e i nuovi inibitori della traslocazione nucleosidica della trascrittasi inversa), blocco della produzione di

proteine virali (inibitori della proteasi, PI), blocco dell'integrazione del DNA virale nel DNA dell'ospite (inibitori dell'integrasi, INI), inibizione dell'ingresso del virus nella cellula (inibitori del CCR5, inibitori della fusione, anticorpi monoclonali).

La terapia è costituita da una combinazione di farmaci (dual o triplice) che deve essere efficace nel controllare la replicazione virale e non consenta lo sviluppo di resistenze (1–4).

La ART ha permesso di raggiungere il traguardo di parificare l'aspettativa di vita delle persone che vivono con HIV a quella della popolazione generale (8).

Anche in caso di diagnosi di neoplasia in un paziente con nuova diagnosi di HIV, o con un HIV noto non in trattamento, l'inizio della ART deve essere immediato e concomitante alle terapie antineoplastiche, in quanto tale approccio migliora l'efficacia della terapia antineoplastica migliorandone la tollerabilità e riducendo l'incidenza di infezioni opportunistiche.

Bibliografia

1. SIMIT, Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la, Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario del Ministero della Salute. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 [Internet]. 2017. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf
2. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines version 11.1 [Internet]. 2022. Disponibile su: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>.
3. Waters L, Winston A, Reeves I, Boffito M, Churchill D, Cromarty B, et al. BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022. *HIV Med.* dicembre 2022;23(S5):3–115.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. Department of Health and Human Services; Disponibile su: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>
5. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastrì E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV.* marzo 2015;2(3):e98–106.
6. De Biasi S, Bianchini E, Nasi M, Digaetano M, Gibellini L, Carnevale G, et al. Th1 and Th17 proinflammatory profile characterizes invariant natural killer T cells in virologically suppressed HIV+ patients with low CD4+/CD8+ ratio. *AIDS.* 13 novembre 2016;30(17):2599–610.
7. Hunt PW, Lee SA, Siedner MJ. Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection. *J Infect Dis.* 1 ottobre 2016;214(suppl 2):S44–50.
8. Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, Anderson AN, Hechter RC, Hu H, et al. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000–2016. *JAMA Netw Open.* 15 giugno 2020;3(6):e207954.

Monitoraggio Viroimmunologico

Bisogna considerare che una terapia antineoplastica di qualsiasi tipo comporta certamente immunodepressione che va a sommarsi a una condizione preesistente nella persona che vive con HIV, e che il significato clinico delle modifiche nei valori immunovirologici durante una terapia antineoplastica dipende dal tipo di terapia, dalla sua durata e dai valori di viremia e CD4 basali.

Le linee guida NCCN riguardo la gestione delle PLWH con diagnosi di neoplasia (1) suggeriscono di eseguire controlli più frequenti di carica virale HIV durante una chemioterapia: ogni mese per i primi 3 mesi e successivamente ogni 3 mesi.

Per quanto riguarda la conta CD4 si suggerisce di eseguirla più frequentemente ma senza raccomandare precise tempistiche.

La letteratura si compone principalmente di studi osservazionali retrospettivi e con scarsa numerosità, il periodo di osservazione inoltre è in genere molto ampio (per includere più pazienti possibile) e in tal modo risente dei cambiamenti occorsi negli ultimi 20 anni nell'evoluzione dello spettro clinico di HIV, della sua terapia, del progressivo miglioramento della profilassi e della terapia di supporto.

Lo studio più recente e comprendente un campione di persone HIV-positivo più omogeneo alla popolazione attuale, è stato eseguito su una coorte di 196 pazienti (2) e gli autori hanno evidenziato un calo iniziale dopo qualsiasi trattamento antineoplastico del valore di CD4 di 203 cell/μL in media (95%CI, 92-306 cells/μL) nei pazienti con valore basale >500 cell/μL, HIV RNA non appare intaccata dalle terapie antineoplastiche concomitanti risultando anzi addirittura in calo durante il trattamento nei viremici al baseline (che iniziano quindi concomitantemente anche ART).

Tali risultati sono comparabili con quanto osservato in studi precedenti eseguiti su casistiche meno numerose (3–8). Da segnalare che, negli studi che hanno considerato tale trattamento (5,8), l'utilizzo della radioterapia è stato associato a un calo di cellule CD4 maggiore e più prolungato nel tempo che con sola chemioterapia.

Con tutti i già menzionati limiti della letteratura, si suggerisce pertanto di eseguire un controllo di conta CD4 e carica virale HIV prima di iniziare qualsiasi terapia antineoplastica e di ripeterlo 1 volta al mese per i primi 3 mesi e successivamente ogni 3 mesi. Il rationale di tale raccomandazione, valida anche per il trattamento chirurgico, sta nell'individuare precocemente un calo di CD4 < 200 cell/μL che pone il paziente a rischio di infezioni opportunistiche, ma anche nel verificare l'efficacia della ART che può essere inficiata da DDI con chemioterapici, o farmaci di supporto utilizzati anche in corso di trattamenti chirurgici o radioterapici oppure da una ridotta aderenza.

Si raccomanda inoltre di eseguire monitoraggi mensili della conta CD4 nei pazienti che eseguono radioterapia (9) o che presentano prima del trattamento antineoplastico valori CD4 <350 cell/μL.

Raccomandazioni

- Nei pazienti oncologici con nuova diagnosi di HIV o con un HIV noto non in trattamento, l'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (ART) deve essere immediato e indipendente dai valori immunovirologici (numero di linfociti CD4+ e carica virale HIV) poiché tale approccio migliora l'efficacia e la tolleranza della terapia antineoplastica e riduce lo sviluppo di infezioni opportunistiche.
- L'uso di regimi contenenti inibitori delle integrasi (INI), quali raltegravir, dolutegravir e bictegravir è da preferire in corso di terapia antineoplastica
- Nel caso di utilizzo di inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs), si raccomanda l'utilizzo dei farmaci di seconda generazione quali Etravirina, Rilpivirina e Doravirina.
- Si raccomanda di eseguire un controllo dei parametri di HIV (conta CD4 e carica virale HIV) al basale prima di iniziare qualsiasi terapia antineoplastica (compresa chirurgia e radioterapia) e di ripeterlo 1 volta al mese per i primi 3 mesi e successivamente ogni 3 mesi.
- Nei pazienti candidati a trattamenti radioterapici o con un valore di CD4 basale < 350cell/μL candidati a qualsiasi trattamento antineoplastico, la conta CD4 e la carica virale devono essere controllati al basale del trattamento e successivamente una volta al mese.

Bibliografia

1. Reid E, Suneja G, Ambinder RF, Ard K, Baiocchi R, Barta SK, et al. Cancer in People Living With HIV, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. agosto 2018;16(8):986–1017.

2. Calkins KL, Chander G, Joshu CE, Visvanathan K, Fojo AT, Lesko CR, et al. Immune Status and Associated Mortality After Cancer Treatment Among Individuals With HIV in the Antiretroviral Therapy Era. *JAMA Oncol.* 1 febbraio 2020;6(2):227.
3. Powles T, Imami N, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma: *AIDS.* marzo 2002;16(4):531–6.
4. Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, Tait D, Newsom-Davis T, Gazzard B, et al. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann Oncol.* gennaio 2012;23(1):141–7.
5. Sankatsing SUC, Hillebregt MMJ, Gras L, Brinkman K, Van Der Ende M, De Wolf F, et al. Prolonged Decrease of CD4+ T Lymphocytes in HIV-1–Infected Patients After Radiotherapy for a Solid Tumor. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 15 aprile 2013;62(5):546–9.
6. Alfa-Wali M, Tait D, Allen-Mersh T, Tekkis P, Nelson M, Stebbing J, et al. Colorectal cancer in HIV positive individuals: The immunological effects of treatment. *Eur J Cancer.* novembre 2011;47(16):2403–7.
7. Fraunholz IB, Haberl A, Klauke S, Gute P, Rödel CM. Long-term Effects of Chemoradiotherapy for Anal Cancer in Patients With HIV Infection: Oncological Outcomes, Immunological Status, and the Clinical Course of the HIV Disease. *Dis Colon Rectum.* aprile 2014;57(4):423–31.
8. Le Moal G, Prazuck T, Saberan-Roncato M, Julien J, Pasdeloup T, Descamps JM, et al. Immunovirological and clinical impacts of treating cancer in patients living with HIV. *J Antimicrob Chemother.* 1 gennaio 2015;70(1):249–56.
9. SIMIT, Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la, Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario del Ministero della Salute. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 [Internet]. 2017. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf

Terapia di combinazione antiretrovirale ed antineoplastica

L'immunodepressione influenza negativamente la storia naturale dei tumori in pazienti con infezione HIV. La disponibilità della ART ha reso razionale la sua associazione con la terapia antineoplastica ma ha sollevato problemi legati alle potenziali interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche fra le due classi di farmaci.

La controversia fra somministrazione concomitante (sostenuta dai ricercatori europei) e sequenziale (promossa dai ricercatori americani) era stata alimentata dai risultati di uno studio di fase II in pazienti HIV-positivi con linfoma non-Hodgkin (NHL) e conta mediana di $198/\mu\text{L}$, trattati con il regime infusionale dose-adjusted (DA)-EPOCH in cui la terapia antiretrovirale veniva sospesa durante la chemioterapia e ripresa alla fine del trattamento.

A favore della sequenzialità c'erano l'elevato tasso di remissioni complete (RC) (74%), i dati favorevoli sull'outcome con una sopravvivenza libera da malattia a 4,4 anni del 92%, una sopravvivenza globale del 60% e il recupero immunologico entro 12 mesi dalla ripresa della ART. Comunque degno di nota era il dato (non enfatizzato dagli Autori) di una sopravvivenza a 4,4 anni del solo 16% nei pazienti con una bassa conta dei CD4 ($< 100/\mu\text{L}$) all'esordio (1).

Lo studio più importante che sottolinea la necessità di non interrompere mai la somministrazione della terapia antiretrovirale è lo studio SMART che ha arruolato 5472 persone con HIV asintomatico con conta dei CD4 $>350/\mu\text{L}$ e li ha randomizzati fra ART continua ed interruzione strutturata della terapia (sospensione intermittente fra 350 e 250 CD4) (2).

Nel gruppo con interruzione è stato documentato un aumento significativo del rischio di morte per ogni causa con un Hazard Ratio (HR) 1.8 (95% IC 1.2-2.9, p 0.007) e un aumento del rischio di infezioni opportunistiche di ogni tipo (HR 3.6, 95% CI 2.1-6.1, p<0.001) ed in particolare di infezioni opportunistiche gravi (HR 6.6, 95%IC 1.5-29.1, p0.01). Degno di nota è risultato l'aumento del rischio di morte per comorbidità cardiovascolare, epatica e renale di 1.7 (95% IC 1.1-2.5) p 0.009, che studi successivi hanno determinato essere legato all'aumento dell'immunoattivazione cronica.

Il limite principale dello stato dell'arte anche su questo problema è l'assenza di studi randomizzati. La ART concomitante alla chemioterapia aumenta il tasso di risposte complete (RC) alla terapia neoplastica, riduce la mortalità determinata dalla replicazione di HIV nei primi 6 mesi dopo la diagnosi neoplastica, riduce la morbidità da infezioni opportunistiche e migliora in modo significativo il recupero immunologico nel post-terapia.

L'analisi cumulativa su 1542 pazienti con NHL arruolati in 19 studi prospettici di fase 2 (18) e 3 (1), ha documentato un aumento significativo dei tassi di RC con un Odd Ratio (OR) di 1.89 (3) e ha confermato i risultati di un piccolo studio osservazionale italiano (4) in cui era emerso nei pazienti in risposta virologica alla ART (verso i non responder) un miglioramento della dose intensity della chemioterapia, probabilmente per riduzione della dismielopoesi da HIV, e un aumento consensuale dei tassi di RC (71 vs 30%).

L'importanza di una terapia antiretrovirale precoce ed efficace nelle persone che vivono con l'HIV e con una neodiagnosi di NHL, è emersa dallo studio osservazionale della coorte CNICS (5) in cui i pazienti con NHL senza ART o con terapia antiretrovirale non efficace presentavano rispetto ai pazienti in ART efficace un aumento del rischio di morte nel corso del follow-up post-chemioterapia (da 6 mesi a 5 anni post-terapia) pari al 35% per ogni aumento cumulativo di 1 log₁₀ della viremia HIV documentata nei primi 6 mesi post-diagnosi del linfoma (HR aggiustato per sesso, età, conta dei CD4, stadio del linfoma, 1.35 (95% CI 1.11-1.65, p0.003). La sopravvivenza globale a breve e lungo termine (a 6 mesi-5 anni post-chemioterapia) è risultata del 54% (95% IC 57-71%) e del 70% (95% IC 61-79%) nei pazienti con viremia cumulativa a 6 mesi rispettivamente al di sopra o al di sotto della mediana (2.2 log₁₀ cp x 6 mesi/mL).

La riduzione della morbidità da infezioni opportunistiche nel post-chemioterapia (18% vs 52%, p 0.05), associata ad una riduzione significativa della mortalità per ogni causa (38% vs 85%, p 0.001), è stata documentata da una pooled analysis di 2 trials clinici condotti in Italia fra il 1988 ed il 1998, in persone infette da HIV con NHL trattati con ART e chemioterapia secondo schema CHOP o sola chemioterapia. Uno dei bias più importanti di questo studio è il lungo periodo di arruolamento (1988-1998), durante il quale c'è stato un progressivo miglioramento della terapia di supporto. Uno dei pregi è quello di aver documentato per la prima volta un aumento della tossicità ematologica, in particolare anemia G3-G4 nei pazienti trattati con chemioterapia e ART contenente la zidovudina ed un aumento della tossicità neurologica (ileo paralitico 17% vs zero) nei pazienti trattati gli alcaloidi della vinca ed inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir (5).

La dinamica delle sottopopolazioni linfocitarie durante e post-chemioterapia associata a ART è stata studiata per la prima volta da Powles T (6) su 20 pazienti con NHL: la diminuzione dei linfociti CD4, CD8 (linfociti T), CD19 (linfociti B) e CD16/56 (cellule NK) diventa significativa (-50%) nei primi 3 mesi di chemioterapia, il recupero immunitario in corso di ART è molto rapido, i CD4 e i NK recuperano entro un mese dalla fine della terapia antineoplastica, quello dei CD8 e dei linfociti B entro 3 mesi.

Risultati estremamente interessanti se confrontati con i dati storici sulla popolazione immunocompetente trattata con la stessa chemioterapia, in cui il recupero incomincia a diventare rilevante dopo 12 mesi dalla fine della chemioterapia.

La post-hoc analisi del trial AMC 034 (PLWH con NHL trattati con rituximab-EPOCH) ha confrontato la dinamica delle sottopopolazioni linfocitarie durante e post-chemioterapia nei pazienti con ART concomitante (Gruppo C) e ART sequenziale (Gruppo S). Il Gruppo C ha confermato i dati di Powles, con

una conta dei CD4 ad 1 mese post-chemioterapia simile al valore del baseline (da 198/ μ L del To a 208/ μ L del T1, p0.38) e a 6 mesi significativamente superiore al baseline (conta mediana da 198/ μ L al T0 a 234/ μ L a T6 mesi, p 0.005), mentre nel Gruppo S la conta dei CD4 ha continuato a cadere al T1 post-chemioterapia (da 188/ μ L del To a 97/ μ L del T1, p0.02), con un ripristino dei valori del baseline a 6 mesi (da 188/ μ L del To a 200/ μ L del T6) (7). I principali limiti di questo studio sono la natura retrospettiva dell'analisi ed il dato che la scelta fra ART concomitante e sequenziale era lasciata al singolo Operatore. Gli studi in vitro hanno documentato un'attività anti-apoptotica della ART con PI (8), ma il dato rimane controverso, perché l'effetto anti-apoptotico si ottiene con concentrazioni di antiretrovirale significativamente più elevate di quelle che si utilizzano nella pratica clinica.

Raccomandazioni

- La ART deve essere somministrata in concomitanza alla terapia antitumorale perché aumenta il tasso di risposte complete alla terapia neoplastica, riduce la mortalità determinata dalla replicazione di HIV nei primi 6 mesi dopo la diagnosi neoplastica, riduce la morbilità da infezioni opportunistiche e migliora in modo significativo il recupero immunologico nel post-terapia.

Bibliografia

1. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. 15 giugno 2003;101(12):4653-9.
2. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group; El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96. doi: 10.1056/NEJMoa062360. PMID: 17135583. Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 7 novembre 2013;122(19):3251-62.
3. Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy: *AIDS*. agosto 2001;15(12):1483-91.
4. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, et al. Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma. *AIDS*. 24 settembre 2013;27(15):2365-73.
5. Vaccher E, Spina M, Di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 1 gennaio 2001;91(1):155-63.
6. Powles T, Imami N, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma: *AIDS*. marzo 2002;16(4):531-6.
7. Tan CRC, Barta SK, Lee J, Rudek MA, Sparano JA, Noy A. Combination antiretroviral therapy accelerates immune recovery in patients with HIV-related lymphoma treated with EPOCH: a comparison within one prospective trial AMC034. *Leuk Lymphoma*. 3 agosto 2018;59(8):1851-60.

8. Phenix BN, Lum JJ, Nie Z, Sanchez-Dardon J, Badley AD. Antiapoptotic mechanism of HIV protease inhibitors: preventing mitochondrial transmembrane potential loss. *Blood*. 15 agosto 2001;98(4):1078–85.

Interazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Le potenziali interazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche con farmaci antineoplastici e i vari farmaci utilizzati per la terapia delle comorbidità, guidano la scelta del regime ART che deve essere ottimizzato nel corso della terapia antineoplastica.

Per quanto riguarda le interazioni farmacocinetiche la letteratura in tale ambito si fonda principalmente sugli studi registrativi dei farmaci in vitro che ne mettono in evidenza le vie di assorbimento, metabolizzazione ed eliminazione (1).

In alcuni contesti è possibile eseguire i dosaggi plasmatici dei farmaci antiretrovirali ma tale esame non è disponibile in tutte le realtà, e considerata l'urgenza e l'eterogeneità dei trattamenti chemioterapici non appare attualmente raccomandabile per l'utilizzo nella pratica clinica di routine ma va riservato a casi selezionati. Questo vale anche per i test farmacogenetici sul citocromo che potrebbero essere in grado di adattare la terapia al singolo paziente (2).

Le interazioni farmacodinamiche nel caso di farmaci antiretrovirali riguardano sostanzialmente le tossicità della ART, effetti collaterali noti e solitamente sottoposti a monitoraggio che possono sommarsi a quelli della concomitante chemioterapia.

Generalmente le classi di antiretrovirali più maneggevoli in corso di chemioterapia comprendono gli inibitori nucleotidici e nucleosidici della trascrittasi inversa (Nt o NRTI) e gli inibitori dell'integrasi (INI) (3).

Gli N(t)RTI rappresentano il backbone di quasi tutte le possibili combinazioni di farmaci antiretrovirali: comprendono farmaci quali tenofovir (nelle sue forme disoproxil fumarato e alafenamide, TDF e TAF), abacavir (ABC), emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC), la ormai poco utilizzata zidovudina (AZT). Inoltre, presentano minime interazioni farmacocinetiche con i principali farmaci chemioterapici in quanto non vengono eliminati tramite il sistema del citocromo P450 e pertanto non inducono né inibiscono tali enzimi. Per quanto riguarda le interazioni farmacodinamiche, i farmaci della classe N(t)RTI possono essere associati principalmente a tossicità mitocondriale (miopatie, neuropatie, lipoatrofia, acidosi lattica e steatosi epatica) e tossicità renale e ossea (TDF). Se raccomanda pertanto l'attenzione al monitoraggio delle suddette tossicità che possono sommarsi a quelle di terapie concomitanti (es alcaloidi della Vinca, metotrexate o platino-derivati).

Il TAF presenta un profilo favorevole in termini di tossicità in quanto tende a concentrarsi nei linfociti CD4+ determinando una esposizione sistemica al farmaco ridotta di oltre il 90% rispetto al TDF.

L'elevato rischio di mielotossicità associato alla AZT ha portato alla raccomandazione di non utilizzarla in concomitanza con chemio o radioterapie (4).

L'uso di regimi contenenti INI quali raltegravir, dolutegravir e bictegravir è da preferire, come terzo agente, in corso di terapia antineoplastica: tali farmaci sono metabolizzati principalmente dal sistema della UDP glucuronil transferasi e non sono induttori o inibitori dei citocromi.

dolutegravir e bictegravir sono in parte anche metabolizzati dal citocromo CYP3A4 e inibiscono il trasportatore UCT1, per alcune associazioni (fluorouracile e platino-derivati) ci sono evidenze che supportano l'uso della TDM del farmaco antivirale. Il cabotegravir (disponibile anche come long acting iniettabile) non è stato studiato nel contesto della chemioterapia, anch'esso viene metabolizzato principalmente dal sistema della UDP glucuronil transferasi e non induce o inibisce il sistema dei citocromi per cui non ci si aspettano interazioni ma il suo uso è limitato dalla scarsa esperienza in classi di persone che vivono con HIV con comorbidità. (5)

Gli INI sono dei farmaci molto tollerati con rari e scarsi effetti collaterali, in associazione a chemioterapia è importante considerare che raltegravir può associarsi a miopatie e rhabdomiolisi, dolutegravir a disturbi neuropsichiatrici (insonnia, cefalea), aumento della creatinina (per un effetto di inibizione della secrezione tubulare al livello renale ma non associato a nefrotossicità).

La maggior parte degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs) invece sono metabolizzati tramite la via del citocromo P450, sono pertanto descritte interazioni con numerosi chemioterapici in particolare per i farmaci di prima generazione (nevirapina ed efavirenz), pertanto si raccomanda l'uso di farmaci di seconda generazione quali etravirina, rilpivirina e doravirina. (6)

Pur essendo una classe di farmaci largamente usata nei pazienti con problemi di resistenze del virus HIV, gli inibitori delle proteasi (PIs) presentano un profilo di interazioni farmacologiche estremamente sfavorevole per l'associazione con i chemioterapici così come con molti altri farmaci che vengono metabolizzati dal sistema dei citocromi ed eliminati tramite la glicoproteina P (P-gp).

Pertanto, si raccomanda di evitare l'utilizzo di PIs boosterati come i regimi ancora attualmente in uso contenenti atazanavir o darunavir con i booster ritonavir o cobicistat. In particolare, non sono raccomandati in concomitanza all'utilizzo di alcaloidi della vinca, taxani e inibitori della tirosin kinasi. I farmaci di questa classe sono associati ad effetti avversi quali neurotossicità, sintomi gastrointestinali, dislipidemia, insulino-resistenza, aumento del rischio di eventi cardiovascolari. L'aumento della bilirubina indiretta legato ad una inibizione dell'enzima UGT1A1 è un effetto estremamente frequente di atazanavir, si raccomanda pertanto si monitorare l'epatotossicità potenziale di alcuni regimi chemioterapici (docetaxel, doxorubicina, etoposide, imatinib, irinotecan, paclitaxel, sorafenib, vincristina e vorinostat) con dosaggio delle transaminasi e della fosfatasi alcalina. Tra le interazioni farmacodinamiche che limitano ulteriormente l'utilizzo dei PIs e degli NNRTIs si segnala anche il potenziale effetto collaterale di allungamento dell'intervallo QTc descritto per atazanavir, ritonavir e rilpivirina, la somministrazione concomitante di chemioterapici o farmaci di supporto noti per questo effetto (antracicline, dasatinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, tamoxifene, antiemetici come l'ondansetron) non è raccomandata.

Maraviroc appartiene alla classe degli inibitori del recettore CCR5 ed è metabolizzato dal sistema dei citocromi (in particolare CYP3A) e utilizza il sistema di trasporto ABCB1 essendo pertanto suscettibile di diverse DDI con vari farmaci.

Per quanto riguarda gli inibitori della fusione, l'enfuvirtide (iniettabile) è metabolizzato per idrolisi, non si sono registrate al momento interazioni farmacocinetiche, eventi avversi segnalati sono diarrea, astenia, nausea e reazioni locali del sito d'iniezione. Sono tutt'ora oggetto di studio le interazioni farmacocinetiche di fostemsavir (inibitore di gp120) e islatravir (inibitore della traslocazione nucleosidica della trascrittasi inversa) e gli studi si concentrano su altre associazioni farmacologiche, fostemsavir presenta interazioni con i farmaci induttori dei citocromi mentre islatravir sembra avere un profilo farmacocinetico molto favorevole. (7-8)

Le classi di chemioterapici che hanno meno probabilità di interagire con la ART in quanto non metabolizzate tramite CYP450 sono le antracicline, gli antimetaboliti, gli antibiotici antitumorali, i derivati del platino. Riguardo questi ultimi va segnalata una potenziale interazione farmacocinetica con dolutegravir e bictegravir che potrebbe determinarne una ridotta efficacia antitumorale. Studi in vitro hanno dimostrato che dolutegravir e bictegravir inibiscono il trasportatore OCT2 presente sulle cellule del tubulo renale e responsabile dell'eliminazione di diverse sostanze e farmaci, tra cui anche l'oxaliplatino e il carboplatino (non il cisplatino). L'OCT2 è presente anche sulle cellule tumorali e determina il passaggio dei derivati del platino all'interno delle cellule neoplastiche. L'inibizione di OCT2, pertanto, potrebbe determinare una minore concentrazione di agente citotossico all'interno della cellula tumorale mentre dal punto di vista nefrologico ne potrebbe limitare la tossicità. La co-somministrazione in vivo non è stata studiata ma non è raccomandata (3).

Tra gli autori che hanno valutato in vivo (con studi retrospettivi) la co-somministrazione di ART e chemioterapia, Torres et al hanno descritto la coorte più numerosa: 154 PLWH con neoplasie anche non AIDS definenti (64 con tumori solidi, prevalentemente gastrointestinali) divisi in 4 gruppi a seconda del tipo di classe di antiretrovirali associata al backbone NRTI (NNRTI, PI, INSTI, combinazioni di questi) che sono stati confrontati in termini di efficacia della ART ed incidenza di effetti collaterali: in confronto al PI, le terapie con NNRTI e INSTI sono risultate più efficaci nel mantenere la soppressione virologica e gravate di minore incidenza di effetti collaterali occorsi durante la chemioterapia (9).

Tale risultato è stato confermato da Yang et al che hanno valutato 66 pazienti in ART con dolutegravir e bicitegravir in corso di chemioterapia per carcinoma del colon-retto (10) e da Casado et al. che si sono focalizzati su RAL osservando anche le concentrazioni plasmatiche in corso di chemioterapia (11). La scarsa maneggevolezza dei PI è stata confermata inoltre da uno studio su 156 donne con carcinoma mammario (52 PLWH) in cui il gruppo di pazienti in ART (prevalentemente PI negli anni in cui è stato condotto, 1996-2011) mostrava una maggiore incidenza di riduzioni di dose o ritardi nell'esecuzione di chemioterapia rispetto alle donne non HIV (12).

Raccomandazioni

- Le potenziali interazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche con la terapia antineoplastica, ancillare e delle comorbidità la scelta del regime ART che deve essere ottimizzato nel corso della terapia antineoplastica.
- Si raccomanda di evitare l'utilizzo di antiretrovirali boosterati con ritonavir o cobicistat perché responsabili di "rilevanti" interazioni farmacocinetiche con i farmaci metabolizzati dal sistema del citocromo CYP-450 (in particolare il CYP3A4).
- In caso dell'uso di farmaci metabolizzati dal CYP-450 si consiglia l'utilizzo di regimi antiretrovirali a base di INI, quali raltegravir o dolutegravir o bicitegravir.
- Per la presenza di potenziali interazioni farmacocinetiche, si consiglia un monitoraggio dell'efficacia/sicurezza dei derivati del platino quando somministrati in associazione con ART a base di DTG o BIC (inibitori del trasportatore OCT2).
- Si raccomanda di non utilizzare l'AZT, per elevato rischio di cross-tossicità midollare
- In caso di terapia antineoplastica sistemica si raccomanda l'utilizzo di trattamenti antiretrovirali a base di N(t)RTIs
- In caso di terapia antineoplastica sistemica, tra i NNRTIs è preferibile l'utilizzo degli agenti di seconda generazione (etravirina, rilpivirina e doravirina) piuttosto che quelli di prima generazione (neviraparina, efavirenz).
- Si consiglia il monitoraggio elettrocardiografico dell'intervallo QT nelle associazioni di ART con rilpivirina, atazanavir, ritonavir) e farmaci antineoplastici/ancillari responsabili di un allungamento del QT.

Bibliografia

1. Rudek MA, Flexner C, Ambinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol.* settembre 2011;12(9):905–12.
2. Berretta M, Caraglia M, Martellotta F, Zappavigna S, Lombardi A, Fierro C, et al. Drug–Drug Interactions Based on Pharmacogenetic Profile between Highly Active Antiretroviral Therapy and Antineoplastic Chemotherapy in Cancer Patients with HIV Infection. *Front Pharmacol* [Internet]. 30 marzo 2016 [citato 25 luglio 2024];7. Disponibile su: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2016.00071/abstract>
3. Olin JL, Klivanov O, Chan A, Spooner LM. Managing Pharmacotherapy in People Living With HIV and Concomitant Malignancy. *Ann Pharmacother.* agosto 2019;53(8):812–32.

4. SIMIT, Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la, Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario del Ministero della Salute. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 [Internet]. 2017. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf
5. Hodge D, Back DJ, Gibbons S, Khoo SH, Marzolini C. Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine. *Clin Pharmacokinet.* 2021 Jul;60(7):835-853. doi: 10.1007/s40262-021-01005-1. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33830459; PMCID: PMC8249281.
6. Khalilieh S, Yee KL, Sanchez R, Stoch SA, Wenning L, Iwamoto M. Clinical Pharmacokinetics of the Novel HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Doravirine: An Assessment of the Effect of Patient Characteristics and Drug-Drug Interactions. *Clin Drug Investig.* 2020 Oct;40(10):927-946. doi: 10.1007/s40261-020-00934-2. PMID: 32816220; PMCID: PMC7511279.
7. Moore KP, Mageau AS, Magee M, Gorycki PD, Ackerman P, Llamoso C. 2500. Fostemsavir Drug-Drug Interaction Profile, an Attachment Inhibitor and Oral Prodrug of Tenofovir, for Heavily Treatment Experienced HIV-1-Infected Patients. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Oct 23;6(Suppl 2):S867. doi: 10.1093/ofid/ofz360.2178. PMCID: PMC6810480
8. Bleasby K, Houle R, Hafey M, Lin M, Guo J, Lu B, Sanchez RI, Fillgrove KL. Islatravir Is Not Expected to Be a Victim or Perpetrator of Drug-Drug Interactions via Major Drug-Metabolizing Enzymes or Transporters. *Viruses.* 2021 Aug 7;13(8):1566. doi: 10.3390/v13081566. PMID: 34452431; PMCID: PMC8402619.
9. Torres HA, Mulanovich V. Management of HIV Infection in Patients with Cancer Receiving Chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 1° luglio 2014;59(1):106-14.
10. Yang J, Wei G, Gui F, Zhao Y, Chen T, Tan J. Safety and efficacy of pharmacotherapy containing INSTIs and chemotherapy drugs in people living with HIV and concomitant colorectal cancer. *AIDS Res Ther.* 23 settembre 2022;19(1):45.
11. Casado JL, Machuca I, Bañón S, Moreno A, Moltó J, Rodríguez MA. Raltegravir plus Two Nucleoside Analogues as Combination Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients who Require Cancer Chemotherapy. *Antivir Ther.* ottobre 2015;20(7):773-7.
12. Parameswaran L, Taur Y, Shah MK, Traina TA, Seo SK. Tolerability of Chemotherapy in HIV-Infected Women with Breast Cancer: Are There Prognostic Implications? *AIDS Patient Care STDs.* luglio 2014;28(7):358-64.

5. Trattamento antineoplastico

Secondo l'opinione degli esperti, le PLWH con successo virilologico in ART e affette da patologia neoplastica devono essere trattate con la stessa strategia antineoplastica utilizzata per la popolazione generale.

La ART sta rivoluzionando la terapia dei tumori associati ad HIV. La storia della terapia dei linfomi-HIV ne è un chiaro esempio. Nell'era pre-ART (pre-1996) fattori prognostici sfavorevoli sulla sopravvivenza erano fondamentalmente fattori associati ad HIV: una bassa conta dei CD4 (<100/μL), una pregressa diagnosi di AIDS e le scadute condizioni generali (Performance Status sec. ECOG >2) del paziente.

Per ridurre il rischio di tossicità (in particolare ematologica) e le complicanze infettive erano state adottate due diverse strategie, la somministrazione di basse dosi di chemioterapia a tutti i pazienti, promossa dalla scuola americana, e la strategia della terapia aggiustata per rischio, promossa dalla scuola Europea. Quest'ultima prevedeva la somministrazione della chemioterapia a dosi piene nei pazienti senza fattori prognostici sfavorevoli e a basse dosi nei pazienti con uno o più fattori prognostici

sfavorevoli. Purtroppo, nessuna delle due strategie è riuscita a migliorare la sopravvivenza delle persone che vivono con l'HIV (1).

La diffusione della ART ha modificato radicalmente l'approccio terapeutico dei tumori associati ad HIV. Il recupero immunologico secondario alla soppressione della replicazione da HIV e alla riduzione dello stato di immunoattivazione cronica/infiemmazione cronica ha reso possibile l'utilizzo di dosi ottimali di chemioterapia e l'aumento della dose-intensity del trattamento antitumorale oltre ad una riduzione significativa delle infezioni opportunistiche nel post-trattamento.

La sopravvivenza delle persone che vivono con l'HIV con tumore, arruolati nei trials clinici dell'era ART è risultata significativamente più elevata rispetto al controllo storico dell'era pre-ART. Tali studi sono principalmente di fase 2 (esiste un solo studio di fase 3 ampiamente criticato per il tipo di immunoterapia proposta e l'assenza di terapia di supporto), e gli esperti consigliano di trattare le persone che vivono con l'HIV con la stessa terapia antineoplastica utilizzata nella popolazione generale (1-6). Esistono comunque delle peculiarità nella popolazione HIV che devono essere considerate, quali le potenziali interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche fra antitumorali ed antiretrovirali (7,8), la necessità di una profilassi anti-infettiva nel corso e dopo il trattamento (9) e l'elevato carico di comorbidità associata all'invecchiamento (10,11).

Il limite principale di molti studi di popolazione è quello di utilizzare gli anni della ART (>1996) come marcatore surrogato di assunzione della terapia antiretrovirale, il grosso limite dei trials clinici è l'assenza di studi randomizzati.

Gli studi che valutano la mortalità riflettono l'evoluzione dell'epidemiologia dei tumori associati ad HIV dopo il recupero immunologico indotto dalla terapia antiretrovirale di combinazione, con una riduzione significativa della mortalità per i tumori diagnostici per AIDS (AIDS Defining Cancers, ADCs) nel confronto early ART (1996-2000) vs pre-ART (pre 1996) ed una successiva stabilizzazione nelle fasi intermedie (2001-2004) e tardive dell'era ART (post 2005), per riduzione dell'incidenza e per miglioramento della sopravvivenza (12-15). Di rilevante, i NHL rimangono comunque la principale causa di morte per le persone che vivono con l'HIV con cancro, anche dopo il 2005 (15). I tumori non diagnostici per AIDS (Non AIDS Defining Cancers, NADCs) presentano un andamento opposto, con un aumento progressivo della mortalità dal pre-ART al ART ed in tutte le fasi dell'era ART (12-15). Lo studio di Trickey (14) ha valutato la proporzione di morti attribuibili al cancro (PAF: proportion of attributable fraction) ADC e NADC nei 5 anni dopo la diagnosi ed ha analizzato le morti per causa specifica. La mortalità per i tumori ADC è diminuita del 30% dalla early alla late ART era, quella dei NADCs virus-associati del 24%, mentre quella dei NADCs non-virus-associati solo del 16%. Inoltre, i pazienti con ADC o con NADCs non-virus-associati sono morti soprattutto per progressione del loro tumore, mentre nei pazienti con NADCs virus-associati le cause di morte sono state più eterogenee ed hanno coinvolto in primis le comorbidità.

Lo studio di coorte di Ramaswani ha confermato il miglioramento significativo della sopravvivenza dei pazienti con NHL dal pre al post-ART, documentato nei trial clinici, con una sopravvivenza globale a 5 anni del 70% nel late ART vs il 13% del pre-ART ($p < 0.0001$) (16), probabilmente determinato sia dal recupero immunologico che dal miglioramento della terapia antitumorale. A favore di una migliore gestione della terapia antitumorale nel tempo sono i dati dello studio di popolazione del SEER (17), che ha documentato nelle persone che vivono con l'HIV con NHL un miglioramento significativo della sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni, dal 9% al 54% nel periodo 1990 -2008.

L'impatto della terapia utilizzata nella popolazione generale, in particolare l'utilizzo del rituximab in associazione a regimi di chemioterapia dotati di maggiore dose-intensity, è evidente nella pooled analysis di Barta (18) su 1542 pazienti con NHL arruolati in trial clinici in Europa ed USA tra il 1989 ed il 2010. Nel passaggio dal pre all'era ART nelle sue varie fasi, la sopravvivenza a 5 anni è progressivamente migliorata in tutti i pazienti con i due principali istotipi di linfoma (diffuso a grandi cellule, DLBCL e Burkitt, BL) come pure quella dei pazienti con bassa conta dei CD4 ($< 50/\mu\text{L}$) ed in parallelo con

l'aumento dei tassi di RC ed il miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival, PFS). Di rilievo la sopravvivenza del BL è migliorata solo dopo il 2005, anno in cui è stato abbandonato il regime CHOP a favore di regimi intensivi di chemio-immunoterapia. L'impatto della terapia antitumorale standard ("standar-of-care, SoC") versus la terapia non-SoC (assenza di terapia/utilizzo di monochemioterapia/polichemioterapia a dosaggi ridotti) è stato di recente valutato in uno studio retrospettivo su 184 persone che vivono con l'HIV con NHL. La terapia SoC ha fornito un vantaggio del 63% sulla sopravvivenza globale e del 66% sulla sopravvivenza cancro-specifica aggiustata per conta dei CD4 e stadio del linfoma.

Tutti gli studi di popolazione hanno documentato anche nell'era ART una prognosi più infausta nei pazienti con tumori associati ad HIV (tumori-HIV) rispetto ai pazienti della popolazione generale con lo stesso tipo di neoplasia, soprattutto se affetti da linfomi o da carcinoma invasivo della cervice. L'eccesso di rischio di morte è molto marcato nei pazienti severamente immunodepressi come le persone che vivono con l'HIV con pregressa diagnosi di AIDS (19) e nei soggetti di età >65 anni (20). Nello studio di Han l'eccesso di morte è stato però documentato in tutti gli istotipi di linfoma e la differenza fra le due popolazioni è stata determinata principalmente dall'assenza di terapia o l'utilizzo di terapie non standardizzate (21).

La mortalità cancro-specifica nello studio della Coghil è risultata simile a quella della popolazione generale per i pazienti con linfoma o carcinoma anale, ma non per i pazienti con tumori "inusuali" come il carcinoma del colon-retto o i carcinomi della prostata e della mammella (22), normalmente gestiti da oncologi non dedicati alla patologia oncologica HIV-relata.

Il gap di sopravvivenza persistente fra tumori-HIV e tumori della popolazione generale è determinato da molteplici cause, la cui tipologia risente molto anche dalla variabilità geografica dei vari modelli di assistenza sanitaria. Fra le cause principali si annoverano la disegualianza all'accesso alle cure, i limiti legati agli operatori sanitari, sprovvisti di adeguate linee guida di gestione, la maggiore prevalenza di stadi avanzati alla diagnosi, la minore tolleranza al trattamento antitumorale nelle persone che vivono con l'HIV con bassa conta dei CD4 e non da ultimo anche la maggiore aggressività biologica della neoplasia, in presenza di un severo deficit immunitario (23,24). Lo scenario delle disparities è aggravato dall'esclusione delle persone che vivono con l'HIV dalla maggior parte dei trials clinici della popolazione, con inevitabile penalizzazione sull'utilizzo di farmaci innovativi.

La Società di Oncologia Americana (ASCO) ha cercato di porre rimedio, suggerendo i criteri di eleggibilità per l'inclusione delle persone che vivono con l'HIV nei trials della popolazione generale, quali la presenza di una ART efficace, l'assenza di infezioni opportunistiche ed una conta dei CD4 di almeno 350 cellule/ μ L per le terapie di I° linea ed <350/ μ L per le terapie di salvataggio (25). Esiste comunque la necessità di attivare anche studi clinici specifici per HIV, per es. nelle patologie neoplastiche da HHV8, molto rare nel paziente immunocompetente, ma questo richiede l'attivazione di trials clinici multicentrici e anche il supporto con adeguati finanziamenti.

I dati contrastanti sulla prognosi dei tumori solidi sono stati determinati in molti studi dall'impossibilità di attivare studi di linkage fra i registri HIV ed i registri tumori (26). Il problema richiede comunque alcune riflessioni, in particolare nella gestione del carcinoma anale, uno dei più frequenti NADC dell'era ART.

Raccomandazioni

- Per ridurre il gap di sopravvivenza ancora esistente fra i pazienti che vivono con infezione da HIV affetti da tumore e la popolazione generale è necessario ridurre le diseguaglianze di trattamento, migliorare la formazione degli operatori sanitari, promuovere la stesura di linee guida di terapia e di sorveglianza oncologica.
- Si raccomanda di trattare le persone che vivono con l'HIV in risposta alla ART ed affette da patologia neoplastica con la stessa strategia antineoplastica utilizzata per la popolazione generale.
- I pazienti che vivono con infezione da HIV e affetti da tumore, in trattamento con ART, in controllo immunovirologico e senza infezioni opportunistiche in fase attiva, non dovrebbero essere esclusi dai trials clinici indirizzati alla popolazione generale.

Bibliografia

1. Carbone A, Vaccher E, Gloghini A, Pantanowitz L, Abayomi A, De Paoli P, et al. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. *Nat Rev Clin Oncol*. aprile 2014;11(4):223–38.
2. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med*. 31 maggio 2018;378(22):2144–5.
3. Noy A. HIV Lymphoma and Burkitts Lymphoma. *Cancer J*. maggio 2020;26(3):260–8.
4. Carbone A, Vaccher E, Gloghini A. Hematologic cancers in individuals infected by HIV. *Blood*. 17 febbraio 2022;139(7):995–1012.
5. Vaccher E, Gloghini A, Carbone A. HIV-related lymphomas. *Curr Opin Oncol*. settembre 2022;34(5):439–45.
6. NCCN. Cancer in People with HIV. 2023.
7. Smith JM, Flexner C. The challenge of polypharmacy in an aging population and implications for future antiretroviral therapy development. *AIDS*. 1 giugno 2017;31(Supplement 2):S173–84.
8. Okoli C, Schwenk A, Radford M, Myland M, Taylor S, Darley A, et al. Polypharmacy and potential drug–drug interactions for people with HIV in the UK from the Climate-HIV database. *HIV Med*. settembre 2020;21(8):471–80.
9. Writing Group, Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, Bunker C, Burns F, et al. British Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med*. marzo 2014;15(S2):1–92.
10. Dalla Pria A, Merchant S, Bower M. Oncological challenges for an ageing population living with HIV. *AIDS*. 1 giugno 2017;31(Supplement 2):S185–9.
11. d'Arminio Monforte A, Bonnet F, Bucher H, Pourcher V, Pantazis N, Pelchen-Matthews A, et al. What do the changing patterns of comorbidity burden in people living with HIV mean for long-term management? Perspectives from European HIV cohorts. *HIV Med*. settembre 2020;21(S2):3–16.
12. Engels EA, Yanik EL, Wheeler W, Gill MJ, Shiels MS, Dubrow R, et al. Cancer-Attributable Mortality Among People With Treated Human Immunodeficiency Virus Infection in North America. *Clin Infect Dis*. 15 agosto 2017;65(4):636–43.
13. for the Comparative Outcomes And Service Utilization Trends (COAST) study, Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull MW, Nohpal A, Samji H, et al. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis*. dicembre 2017;17(1):174.

14. Trickey A, May MT, Gill MJ, Grabar S, Vehreschild J, Wit FWNM, et al. Cause-specific mortality after diagnosis of cancer among HIV-positive patients: A collaborative analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. giugno 2020;146(11):3134–46.
15. Horner MJ, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Deaths Attributable to Cancer in the US Human Immunodeficiency Virus Population During 2001–2015. *Clin Infect Dis*. 4 maggio 2021;72(9):e224–31.
16. Ramaswami R, Chia G, Dalla Pria A, Pinato DJ, Parker K, Nelson M, et al. Evolution of HIV-Associated Lymphoma Over 3 Decades. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 giugno 2016;72(2):177–83.
17. Howlader N, Shiels MS, Mariotto AB, Engels EA. Contributions of HIV to Non-Hodgkin Lymphoma Mortality Trends in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 settembre 2016;25(9):1289–96.
18. Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 7 novembre 2013;122(19):3251–62.
19. Zucchetto A, Virdone S, Tadorelli M, Grande E, Camoni L, Pappagallo M, et al. Non-AIDS-Defining Cancer Mortality: Emerging Patterns in the Late HAART Era. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 ottobre 2016;73(2):190–6.
20. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States. *J Clin Oncol*. 20 luglio 2015;33(21):2376–83.
21. Han X, Jemal A, Hulland E, Simard EP, Nastoupil L, Ward E, et al. HIV Infection and Survival of Lymphoma Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 marzo 2017;26(3):303–11.
22. Coghill AE, Suneja G, Rositch AF, Shiels MS, Engels EA. HIV Infection, Cancer Treatment Regimens, and Cancer Outcomes Among Elderly Adults in the United States. *JAMA Oncol*. 12 settembre 2019;5(9):e191742.
23. Suneja G, Coghill A. Cancer care disparities in people with HIV in the United States. *Curr Opin HIV AIDS*. gennaio 2017;12(1):63–8.
24. Suneja G, Shiels MS, Angulo R, Copeland GE, Gonsalves L, Hakenewerth AM, et al. Cancer Treatment Disparities in HIV-Infected Individuals in the United States. *J Clin Oncol*. 1 agosto 2014;32(22):2344–50.
25. Uldrick TS, Ison G, Rudek MA, Noy A, Schwartz K, Bruinooge S, et al. Modernizing Clinical Trial Eligibility Criteria: Recommendations of the American Society of Clinical Oncology–Friends of Cancer Research HIV Working Group. *J Clin Oncol*. 20 novembre 2017;35(33):3774–80.
26. Hleyhel M, Belot A, Bouvier A, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, et al. Trends in survival after cancer diagnosis among HIV -infected individuals between 1992 and 2009. Results from the FHDH-ANRS CO 4 cohort. *Int J Cancer*. 15 novembre 2015;137(10):2443–53.

Focus sul carcinoma squamocellulare del canale anale

La terapia standard del carcinoma squamocellulare del canale anale (ASCC) con malattia locoregionale è la combinazione della radioterapia con la chemioterapia (CRT), 2 cicli di Mitomicina C e 5-Fluorouracile (o in alternativa capecitabina) (MMC+5FU/Capecitabina) o in alternativa alla MMC il cisplatino (CDDP). Nella popolazione generale gli studi randomizzati hanno dimostrato l'equivalenza del CDDP con la MMC, con una minore tossicità ematologica a favore del CDDP. Nell'era pre-ART la popolazione che vive con HIV con ASCC trattata con CRT aveva presentato un elevato tasso di tossicità grave, soprattutto ematologica ed una prognosi molto sfavorevole.

I dati sull'outcome nell'era ART sono molto controversi; una recente meta-analisi su 20 studi retrospettivi dell'era ART, che ha valutato la tollerabilità e l'efficacia della CRT nella popolazione HIV-

positiva versus la popolazione generale, ha confermato la minore tolleranza al trattamento delle persone che vivono con l'HIV (+34% di tossicità cutanea grave G3-G4, p 0.004), un minore controllo locale, una minore sopravvivenza globale a 3 e 5 anni e, seppur limitata a soli 4 studi, anche una minore sopravvivenza cancro-specifica.

I principali limiti di questa metanalisi sono però la scarsa qualità degli studi esaminati (analisi retrospettiva, piccole dimensioni delle casistiche e l'eterogeneità dei regimi chemioterapici utilizzati). Nello studio prospettico di coorte della Chiao (1) la sopravvivenza delle persone che vivono con l'HIV con ASCC trattate con CRT è risultata simile a quella della popolazione generale, con una sopravvivenza a 2 anni del 77% nella popolazione HIV-positiva e 75% in quella HIV-negativa. Purtroppo, questo studio non fornisce dettagli sulla CRT, né sulla tolleranza al trattamento. Su quest'ultimo aspetto degno di nota è lo studio di Bryant (2) che ha valutato l'impatto della conta dei linfociti CD4 sulla tollerabilità al trattamento e sull'efficacia della CRT su una casistica di 157 persone che vivono con HIV con ASCC, 92% in terapia antiretrovirale e con conta mediana dei CD4 pre-terapia di 375/ μ L e post-terapia di 157/ μ L. Ogni diminuzione di 100 cellule/ μ L dei CD4 pre-terapia è risultato associato ad un aumento del 19% del rischio di tossicità ematologica G3-G4 (Odds Ratio, OR, 1.19 95%IC 1.01-1.42, p 0.04) ed ogni diminuzione di 100 cellule del valore dei CD4 post-terapia ad un aumento del 54% del rischio di recidiva (hazard ratio, HR, 1.54 95%IC 1.09-2.17, p 0.01).

Entrambi i dati sottolineano il ruolo del controllo viroimmunologico rispettivamente sul controllo della dismielopoiesi da HIV e sulla durata della risposta alla terapia antitumorale. In una coorte prospettica, la presenza dell'infezione da HIV è risultata associata ad un minore tasso di risposta alla CRT (OR 5.72,95%IC 2.5-13.0, p<0.001). Invece nell'analisi multivariata, l'assenza di una RC a 6 mesi dalla fine terapia è risultato il principale fattore prognostico sulla sopravvivenza globale (HR 3.36,95%IC 1.39-8.09, p 0.007). La sopravvivenza globale a 5 anni delle persone che vivono con HIV è risultata del 63% vs il 78% della popolazione generale, ma la differenza non è risultata significativa (p 0.04).

Raccomandazioni

- La terapia standard del ASCC con malattia locoregionale è la combinazione della radioterapia con la chemioterapia (CRT) (fluorouracile o capecitabina associata a mitomicina C o cisplatino) anche nella popolazione che vive con infezione da HIV, se responsiva alla ART.
- La conta dei CD4 pretrattamento è uno dei principali fattori predittivi della tolleranza alla CRT.
- La conta dei CD4 post-trattamento è uno dei principali fattori prognostici sulla durata della risposta alla CRT.
- Per i pazienti candidati a CRT con bassa conta dei CD4 (<350/ μ L) pre-terapia si consiglia un regime chemioterapico CDDP-based anziché MMC-based.
- Per i pazienti con bassa conta dei CD4 (<350/ μ L) post-CRT si consiglia un monitoraggio clinico e radiologico intensificato.

Bibliografia

1. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 20;26(3):474-9.
2. Bryant AK, Mudgway R, Huynh-Le MP, Simpson DR, et al. Effect of CD4 Count on Treatment Toxicity and Tumor Recurrence in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients With Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Feb 1;100(2):478-485

6. Terapia di supporto

La profilassi anti-infettiva

La ART e l'ottenimento della soppressione virologica sono parte della prevenzione delle infezioni opportunistiche poiché favoriscono la ricostituzione immunologica. La terapia antineoplastica, tuttavia, può determinare immunodepressione con ulteriore calo dei CD4 che può essere inaspettato ed imprevedibile: Calkins et al. nel 2019 mostrarono che tale decremento è maggiore quanto maggiore è il valore basale pre-chemioterapia dei CD4 e correlarono il calo dei CD4 con la mortalità anche dopo correzione per CD4 basali, HIV-RNA, tipo di tumore e trattamento.

Profilassi delle infezioni opportunistiche

Le *profilassi anti-infezioni opportunistiche* da eseguire nel paziente HIV con conta CD4 <200 cell/μL sono riportate nelle principali linee guida di trattamento mentre delle linee guida specifiche riguardo le persone che vivono con l'HIV con diagnosi di neoplasia sono state prodotte dalla British HIV Association (1) e dal National Comprehensive Cancer Network (2).

Tutte le persone che vivono con HIV con conta CD4 <200 cell/μL devono eseguire profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Sulla necessità di eseguire la profilassi con valori di CD4 maggiori e concomitante chemioterapia o radioterapia l'indicazione non è univoca da parte delle linee guida, complice la mancanza di studi clinici in tale ambito: il suggerimento di eseguirla è basato su expert opinions nelle linee guida britanniche per il trattamento delle neoplasie associate ad HIV (1) e mantenuto nelle linee guida della European Aids Clinical Society (3).

Le linee guida ASCO e IDSA sulla gestione del paziente immunocompromesso per chemioterapia (4) raccomandano di mantenerla in pazienti con elevato rischio (>3.5%) di PJP come nell'uso prolungato di corticosteroidi (almeno 20mg di prednisone o equivalente per almeno 1 mese), tale indicazione si ritrova nelle linee guida spagnole SEOM (5) e nelle linee guida per il trattamento della PJP (6). L'NCCN consiglia di eseguire profilassi solo nel caso di conta CD4 <200 cell/μL, raccomanda inoltre di proseguirla dopo il recupero dei CD4 fino a 3 mesi dopo il completamento della chemioterapia (2).

Makinson et al. (7) in uno studio del 2021 hanno analizzato il rischio di contrarre PJP confrontando due coorti di pazienti oncologici (2106 persone che vivono con l'HIV e 2981 senza infezione da HIV) in uno studio retrospettivo che include sia neoplasie ematologiche che solide. La coorte dei pazienti HIV-positivi è risultata maggiormente a rischio di infezioni opportunistiche, tale rischio si è ridotto fino a diventare paragonabile nel sottogruppo con CD4 >200 e viremia soppressa. Lo studio ha concluso che in questo sottogruppo la profilassi per PJP non è indicata.

La prima linea per la profilassi della PCP è il trimetoprim/sulfametossazolo 160/800mg/die. Non si è osservata differenza in termini di efficacia tra la somministrazione giornaliera, due volte a settimana o in 3 giorni a settimana non consecutivi.

L'introduzione negli ultimi anni, tra le terapie antineoplastiche, degli inibitori del checkpoint (inibitori di PD-1 o PD-L1 o CTLA-4) richiede particolare considerazione in quanto tali farmaci sono stati associati con un maggior rischio di PJP. Tale dato è stato recentemente rivalutato tramite una analisi di farmacovigilanza condotta su case reports e l'analisi del database FAERS (8), tra i fattori di rischio più associati gli autori riportano l'uso di inibitori di PD-1, il sesso maschile e l'età >65 anni. L'ipotesi degli autori è che la patogenesi delle infezioni opportunistiche sia legata alla sindrome da immunoricostruzione scatenata dall'inibitore di PD-1 nel paziente colonizzato da PJ.

Esistono ancora dati limitati sull'utilizzo di questi farmaci nei pazienti con infezione da HIV e al momento le linee guida non danno indicazione all'utilizzo di una profilassi in questo setting.

Profilassi antivirale: anche per quanto riguarda la riattivazione di virus HSV 1 e 2 e VZV le indicazioni delle linee guida divergono. Le linee guida britanniche ed europee raccomandano l'esecuzione di profilassi con acyclovir o valaciclovir nei pazienti con infezione da HIV e con storia di HSV qualora

debbano ricevere una chemioterapia. Le linee guida ASCO e IDSA limitano l'indicazione alle neoplasie ematologiche. Le linee guida SEOM si limitano a dare indicazione alla vaccinazione mentre le tedesche DGHO (9) raccomandano la profilassi nei pazienti con tumori solidi in chemioterapia seppur con livello di raccomandazione IIID. Le linee guida NCCN danno indicazione ad eseguire profilassi antivirale con acyclovir 400–800 mg BID o valacyclovir 500 mg BID.

Si raccomanda l'attenta osservazione clinica per identificare precocemente le riattivazioni. Non esistono trial randomizzati ma la profilassi (da eseguirsi come nei pazienti con neoplasie ematologiche nelle quali invece è indicata) deve essere considerata in caso di concomitante terapia steroidea ad alte dosi e per lunghi periodi. Nel già citato studio retrospettivo di Makinson et al. l'herpes zoster è stato, dopo la candidosi esofagea, l'opportunità più frequente anche nei pazienti con infezione da HIV e neoplasia solida (in particolare carcinoma anale), gli autori suggeriscono pertanto di implementare le strategie preventive vaccinali in attesa di ulteriori studi.

Considerata la mielotossicità del ganciclovir la profilassi per riattivazione citomegalica nel paziente con infezione da HIV in corso di terapia per neoplasia solida non è indicata. Il monitoraggio di CMV-DNAemia non è indicato di routine in questi pazienti ed è l'osservazione clinica per identificare precocemente le manifestazioni della malattia da CMV che guida l'esecuzione dell'esame.

Raccomandazioni

- La profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP) è raccomandata in tutte le persone che vivono con HIV con conta CD4 ≤ 200 cell/ μ L e $>200/\mu$ L con rischioelevato ($>3.5\%$) come nei casi di uso prolungato di corticosteroidi (almeno 20mg di prednisone o equivalente per almeno 1 mese).
- Si raccomanda l'utilizzo di trimetoprim/sulfametossazolo 160/800mg po con schema giornaliero, due volte a settimana o 3 volte a settimana fino al raggiungimento di CD4 $>200/\mu$ L e per tutta la durata della persistenza del rischio.
- Si raccomanda la profilassi anti-HSV, VZV con acyclovir (400–800 mg BID) o valaciclovir (500 mg BID) nei pazienti con infezione da HIV e con pregressa infezione di HSV e VZV, qualora debbano affrontare un trattamento per malattie linfoproliferative. La stessa profilassi deve essere considerata nei casi di uso prolungato di terapia cortisonica (almeno 20mg di prednisone o equivalente per almeno 1 mese), mentre non è raccomandata nei pazienti con neoplasia solida in corso di terapia antitumorale.
- La profilassi per riattivazione citomegalica nel paziente con infezione da HIV in corso di terapia per neoplasia solida non è indicata
-

Bibliografia

1. Writing Group, Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, Bunker C, Burns F, et al. British Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. HIV Med. marzo 2014;15(S2):1–92.
2. Reid E, Suneja G, Ambinder RF, Ard K, Baiocchi R, Barta SK, et al. Cancer in People Living With HIV, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. agosto 2018;16(8):986–1017.
3. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines version 11.1 [Internet]. 2022. Disponibile su: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>.
4. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 20 ottobre 2018;36(30):3043–54.

5. Echavarría I, Carrión Galindo JR, Corral J, Diz Taín MP, Henao Carrasco F, Iranzo González-Cruz V, et al. SEOM clinical guidelines for the prophylaxis of infectious diseases in cancer patients (2021). *Clin Transl Oncol*. aprile 2022;24(4):724–32.
6. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *P. pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Intern Med J*. dicembre 2014;44(12b):1350–63.
7. Makinson A, Park LS, Stone K, Tate J, Rodriguez-Barradas MC, Brown ST, et al. Risks of Opportunistic Infections in People With Human Immunodeficiency Virus With Cancers Treated With Chemotherapy. *Open Forum Infect Dis*. 1 agosto 2021;8(8):ofab389.
8. Xia S, Gong H, Wang Y kun, Liu L, Zhao Y chang, Guo L, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic literature review of published case reports and disproportionality analysis based on the FAERS database. *Front Pharmacol*. 15 marzo 2023;14:1129730.
9. Henze L, Buhl C, Sandherr M, Cornely OA, Heinz WJ, Khodamoradi Y, et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol*. marzo 2022;101(3):491–511.

Vaccinazioni

I vaccini andrebbero somministrati prima dell'inizio di terapie antineoplastiche (almeno 2 settimane, 4 settimane per i vaccini a virus vivo) e i vaccini a virus vivo attenuato non dovrebbero essere somministrati durante una chemioterapia o una terapia immunosoppressiva. Il razionale è nella possibilità che l'immunodepressione legata a una chemioterapia in atto possa determinare una minore risposta ai vaccini inattivati, a subunità/coniugati e a mRNA mentre il vaccino vivo/attenuato può comportare rischio di replicazione del virus vaccinale e infezione (1).

Tale raccomandazione esiste anche per le persone che vivono con l'HIV con meno di 200 cellule CD4/ μ L, le linee guida SIMIT raccomandano di attendere il raggiungimento di una conta CD4 di almeno 400-500 cellule/ μ L prima di eseguire vaccini vivi/attenuati.

Nei pazienti con neoplasie solide, le linee guida IDSA e ASCO raccomandano l'esecuzione dei vaccini inattivati e dei vaccini vivi per varicella e morbillo, parotite, rosolia 3 mesi dopo la fine della chemioterapia. In caso siano stati utilizzati anticorpi anti-cellule B (rituximab ad esempio) le vaccinazioni andrebbero eseguite 6 mesi dopo la fine della terapia (2,3).

Per quanto riguarda la popolazione HIV con conta CD4 >200 cellule/ μ L le vaccinazioni eseguibili e raccomandate comprendono Pneumococco, Influenza, SARS-CoV2, Epatite B, HPV, Meningococco, Morbillo-parotite-rosolia, Varicella, Polio (IPV) e Herpes zoster.

Le indicazioni sull'uso di dTap (difterite-tetano e pertosse acellulare adulti) sono le stesse della popolazione adulta HIV negativa. Per quanto riguarda la TBE, la vaccinazione e i richiami vanno riservati alle persone esposte in aree endemiche-epidemiche (4).

Raccomandazioni

- Nei soggetti con conta CD4 >200 cellule/ μ L le vaccinazioni eseguibili e raccomandate comprendono Pneumococco, Influenza, SARS-CoV2, Epatite B, Epatite A, Meningococco, Morbillo-parotite-rosolia, Varicella, Polio (IPV) e Herpes zoster.
- La vaccinazione per TBE (Tick Borne Encephalitis) va riservata alle persone esposte in aree endemiche-epidemiche.
- Il vaccino per il MPXV può essere utilizzato anche in persone in terapia immunosoppressiva, previa valutazione clinica.
- I vaccini indicati andrebbero preferibilmente somministrati almeno 2 settimane prima dell'inizio di terapie antitumorali
- I vaccini a virus vivo attenuato andrebbero somministrati almeno 4 settimane prima e non dovrebbero essere somministrati durante una terapia antitumorale

Bibliografia

1. Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, Piralla A, Squeri A, Bruno R, et al. Vaccination for seasonal influenza, pneumococcal infection and SARS-CoV-2 in patients with solid tumors: recommendations of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ESMO Open. 2023 Jun;8(3):101215. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101215. PMID: 37104930 PMCID: PMC10067463
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(3):e44-100. doi: 10.1093/cid/cit684. PMID: 24311479
3. Kamboj M, Bohlke K, Baptiste DM, Dunleavy K, Fueger A, Jones L, et al. Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline J Clin Oncol. 2024 May 10;42(14):1699-1721. doi: 10.1200/JCO.24.00032. PMID: 38498792 PMCID: PMC11095883 (available on 2025-05-10)
4. Andreoni M, Sticchi L, Nozza S, Sarmati L, Gori A, Tavio M; Society for Infectious and Tropical Diseases (SIMIT). Recommendations of the Italian society for infectious and tropical diseases (SIMIT) for adult vaccinations. Hum Vaccin Immunother. 2021 Nov 2;17(11):4265-4282. doi: 10.1080/21645515.2021.1971473. PMID: 34524945 PMCID: PMC8828129

Profilassi delle riattivazioni virali

Si raccomanda screening sierologico per epatite B e C in tutti i pazienti con infezione da HIV, tale esame andrebbe ripetuto in vista di una terapia antineoplastica.

Nel paziente HBsAg positivo o con infezione occulta la terapia antivirale è sempre indicata, l'antivirale di scelta è il TDF o il TAF che ha attività sia su HIV che HBV. Nell'insufficienza renale grave o ipofosforemia è da preferire TAF, in alternativa associare entecavir alla ART. In questi pazienti è indicato lo screening per Epatite delta. La terapia antivirale andrebbe iniziata almeno 2 settimane prima della terapia antineoplastica, una sospensione della terapia non è raccomandata. Il monitoraggio con HBV-DNAemia e transaminasi sieriche deve essere eseguito almeno ogni 6 mesi.

Il rischio di riattivazione di HBV nel paziente anti-core positivo con tumore solido in chemioterapia è circa il 3% (sale al 18% per le neoplasie ematologiche), non sono noti i dati sulla specifica popolazione HIV con tumore solido, le linee guida britanniche ritengono indicato il trattamento profilattico in questi pazienti. Il rischio di riattivazione può essere incrementato dal concomitante uso di inibitori del checkpoint e uso di corticosteroidi.

Raccomandazioni

- Lo screening sierologico per HBV e HCV andrebbe eseguito in tutti i pazienti oncologici che vivono con infezione da HIV prima dell'avvio di un trattamento antineoplastico. In caso di positività per HBV dovrebbe essere eseguito anche il test diagnostico per HDV. Nel soggetto con pregressa infezione da HBV non attiva (Ab anti-HBc positivo) è raccomandata la profilassi anti-riattivazione se non in ART contenente TAF o TDF. La profilassi dovrebbe essere iniziata almeno 2 settimane prima della terapia antineoplastica e continuata almeno fino a 6 mesi dopo il termine, 12 mesi per regimi chemioterapici contenenti antracicline e/o cortisone, 12-18 mesi per regimi che determinano deplezione dei linfociti B. L'antivirale di scelta è il TDF o il TAF. Il monitoraggio con HBV-DNAemia e transaminasi sieriche deve essere eseguito almeno ogni 6 mesi.

Profilassi antifungina

La maggior parte dei dati a favore della profilassi antifungina viene da studi su pazienti HIV negativi e con neoplasie ematologiche. Generalmente le terapie antineoplastiche per tumori solidi non comportano una profonda e prolungata (>7 giorni) neutropenia e pertanto la profilassi antifungina non è indicata dalle linee guida SEOM e ASCO IDSA. (1-2) Tuttavia il maggior rischio di infezioni fungine invasive nel paziente con infezione da HIV ha guidato la scelta delle linee guida britanniche ed europee di raccomandare l'utilizzo del fluconazolo (non attivo su aspergillo ma gravato di minori interazioni farmacologiche di voriconazolo e itraconazolo), le linee guida NCCN raccomandano l'esecuzione di profilassi con nistatina e/o fluconazolo per prevenzione delle infezioni da *Candida albicans* mentre consigliano di considerare profilassi con fluconazolo 400 mg/die o posaconazolo (RP) 300 mg/die (iniziare con 3 dosi di carico ogni 12 ore) o voriconazolo 200 mg BID nel paziente neutropenico (>7 giorni). La co-somministrazione di azoli con alcuni chemioterapici o antiretrovirali può determinare DDI. (3)

Il dato evidenziato dal già citato studio retrospettivo di Makinson et al., in cui si sono osservati un totale di 43 casi di candidosi esofagea di cui 33 nella coorte delle persone che vivono con l'HIV oncologica sembra avvalorare tali raccomandazioni. Bisogna tuttavia considerare che lo studio comprendeva anche pazienti ematologici e che il periodo dello studio spazia dal 1996 al 2017: la gestione della persona con infezione da HIV e la sua prognosi sono nettamente cambiate nel corso di questi 20 anni. (4)

Raccomandazioni

- La profilassi antifungina è indicata nei pazienti con neoplasie ematologiche la cui terapia si associa ad una neutropenia di grado 4 e prolungata (> 7gg). Si raccomanda l'utilizzo del fluconazolo (non attivo su aspergillo ma gravato da minori interazioni farmacologiche).

Bibliografia

1. Echavarria I, Carrión Galindo JR, Corral J, Diz Taín MP, Henao Carrasco F, Iranzo González-Cruz V, Mielgo-Rubio X, Quintanar T, Rivas Corredor C, Pérez Segura P. SEOM clinical guidelines for the prophylaxis of infectious diseases in cancer patients (2021). Clin Transl Oncol. 2022 Apr;24(4):724-732. doi: 10.1007/s12094-022-02800-3. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35230619; PMCID: PMC8886704.
2. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston KV, Strasfeld L, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With

Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 20;36(30):3043-3054. doi: 10.1200/JCO.18.00374. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30179565.

3. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457>
4. Makinson A, Park LS, Stone K, Tate J, Rodriguez-Barradas MC, Brown ST, Wadia R, Crothers K, Bedimo R, Goetz MB, Shebl F, Reynes J, Moing VL, Sigel KM. Risks of Opportunistic Infections in People With Human Immunodeficiency Virus With Cancers Treated With Chemotherapy. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Jul 19;8(8):ofab389. doi: 10.1093/ofid/ofab389. PMID: 34458394; PMCID: PMC8391784.

Profilassi antibiotica

Complice la notevole diffusione della farmaco resistenza batterica agli antibiotici tutte le linee guida concordano nel non raccomandare una profilassi antibiotica con fluorochinoloni nei pazienti con tumore solido e infezione da HIV in assenza di neutropenia indotta da chemioterapia. In tal caso le NCCN raccomandano l'utilizzo di ciprofloxacina 500–750 mg BID o levofloxacina 500–750 mg/die. (1-2)

Raccomandazioni

- La profilassi antibiotica con chinolonici in assenza di neutropenia febbrile indotta da terapia antitumorale non è raccomandata nelle persone che vivono con l'HIV affette da tumori solidi.

Bibliografia

1. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, Wang SH, Alston-Johnson DE, Cryer DR, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3698–715.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-93

Neutropenia e uso di G-CSF

L'infezione da HIV è frequentemente associata ad uno stato di mielodepressione correlata ad una ridotta produzione, alterazioni strutturali e funzionali tanto dei progenitori quanto delle cellule mature delle linee mieloide e linfoidi. La neutropenia è infatti osservabile nel 30-83% dei soggetti.

La causa di queste alterazioni emopietiche è multifattoriale: l'effetto diretto o indiretto del virus HIV (l'infezione e la replicazione nei progenitori emopoietici, la produzione di proteine circolanti con effetto citotossico o inibente), infezioni opportunistiche (accelerazione della maturazione, uso e distruzione per effetto diretto, alterazione del sistema reticolo-endoteliale, autoimmunità), neoplasie (invasione del midollo o alterazione del microambiente), iatrogeno (effetto citotossico di agenti antimicrobici, antivirali e antitumorali).

Numerosi studi riportano nei pazienti affetti da tumori solidi AIDS o non-AIDS-relati in trattamento con regimi chemioterapici a dosi standard e/o radioterapia un'incidenza almeno doppia di mielotossicità iatrogena di grado severo (in particolare neutropenia grado 3 e 4 e neutropenia febbrile). In questa

popolazione tali tossicità sono associate ad un maggior rischio di eventi fatali, infezioni, interruzione o riduzione della dose del trattamento antitumorale e impattano negativamente sulla compliance alla TARV, favorendo la comparsa di resistenze. (1-26)

Le linee guida italiane, europee e statunitensi definiscono l'infezione da HIV come un fattore di rischio per lo sviluppo di neutropenia febbrile durante un trattamento antitumorale. (27-29)

Raccomandazioni

- L'uso di G-CSF deve essere considerato sia in profilassi primaria che secondaria negli schemi a rischio intermedio o elevato di neutropenia.
- La profilassi per riattivazione citomegalica nel paziente con infezione da HIV in corso di terapia per neoplasia solida non è indicata
-

Bibliografia

1. S. Höchta T, Wiegela N, Runkelb W, Schmidt c W, Hinkelbeina. Cancer of the Anal Canal and HIV Infection: Toxicity and Results of Organ Preservation with Radiochemotherapy or Radiotherapy. *Onkologie* 2000;23:134-137
2. Kim JH, Sarani B, Orkin BA, Young HA, White J, Tannebaum I, Stein S, Bennett B. HIV-positive patients with anal carcinoma have poorer treatment tolerance and outcome than HIV-negative patients. *Dis Colon Rectum*. 2001 Oct;44(10):1496-502. doi: 10.1007/BF02234605. PMID: 11598480.
3. Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, Nelson M, Shah P, Cox S, Gazzard B, Bower M. Does HIV adversely influence the outcome in advanced non-small-cell lung cancer in the era of HAART? *Br J Cancer*. 2003 Aug 4;89(3):457-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6601111. PMID: 12888811; PMCID: PMC2394391.
4. Autier J, Picard-Dahan C, Marinho E, Grossin M, Yeni P, Leport C, Vildé JL, Crickx B, Descamps V. Docetaxel in anthracycline-pretreated AIDS-related Kaposi's sarcoma: a retrospective study. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):1026-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06452.x. PMID: 15888164.
5. Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, Furco A, Gérard L, Lémann M, Maylin C. Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jun;48(6):1176-81. doi: 10.1007/s10350-004-0910-7. PMID: 15906137.
6. Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, Hochdorfer B, Brockmeyer NH, Arasteh K, Mauss S, Rockstroh JK; German Clinical AIDS Working Group (KAAD). Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection*. 2005 Jun;33(3):140-7. doi: 10.1007/s15010-005-4099-z. PMID: 15940415.
7. Edelman S, Johnstone PA. Combined modality therapy for HIV-infected patients with squamous cell carcinoma of the anus: outcomes and toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Sep 1;66(1):206-11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.049. PMID: 16904522.
8. Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S, Seifert B, Negretti L, Riener MO, Bonet M, Allal AS, Ciernik IF. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2550-7. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2348. Epub 2008 Apr 21. PMID: 18427149.
9. Hauerstock D, Ennis RD, Grossbard M, Evans A. Efficacy and toxicity of chemoradiation in the treatment of HIV-associated anal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2010 Oct;9(4):238-42. doi: 10.3816/CCC.2010.n.035. PMID: 20920996.

10. D'Jaen GA, Pantanowitz L, Bower M, Buskin S, Neil N, Greco EM, Cooley TP, Henry D, Stem J, Dezube BJ, Stebbing J, Aboulafia DM. Human immunodeficiency virus-associated primary lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a multi-institutional collaboration. *Clin Lung Cancer*. 2010 Nov 1;11(6):396-404. doi: 10.3816/CLC.2010.n.051. PMID: 21062730.
11. Berretta M, Lleshi A, Cappellani A, Bearz A, Spina M, Talamini R, Cacopardo B, Nunnari G, Montesarchio V, Izzi I, Lanzafame M, Nasti G, Basile F, Berretta S, Fisichella R, Schiantarelli C C, Garlassi E, Ridolfo A, Guella L, Tirelli U. Oxaliplatin based chemotherapy and concomitant highly active antiretroviral therapy in the treatment of 24 patients with colorectal cancer and HIV infection. *Curr HIV Res*. 2010 Apr;8(3):218-22. doi: 10.2174/157016210791111061. PMID: 20158458.
12. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, Tulpule A, Dezube BJ, Aboulafia DM, Ambinder RF, Lee JY, Krown SE, Sparano JA. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3969-77. doi: 10.1002/cncr.25362. PMID: 20564162; PMCID: PMC3157242.
13. Okuma Y, Yanagisawa N, Takagi Y, Hosomi Y, Suganuma A, Imamura A, Iguchi M, Okamura T, Ajisawa A, Shibuya M. Clinical characteristics of Japanese lung cancer patients with human immunodeficiency virus infection. *Int J Clin Oncol*. 2012 Oct;17(5):462-9. doi: 10.1007/s10147-011-0316-1. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21918928.
14. Hammad N, Heilbrun LK, Gupta S, Tajeja N, Philip PA, Shields AF, Smith D, El-Rayes BF. Squamous cell cancer of the anal canal in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a single institution experience. *Am J Clin Oncol*. 2011 Apr;34(2):135-9. doi: 10.1097/COC.0b013e3181dbb710. PMID: 20523206; PMCID: PMC3908654.
15. Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, Tait D, Newsom-Davis T, Gazzard B, Nelson M, Bower M. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):141-147. doi: 10.1093/annonc/mdr050. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21444358.
16. Parameswaran L, Taur Y, Shah MK, Traina TA, Seo SK. Tolerability of chemotherapy in HIV-infected women with breast cancer: are there prognostic implications? *AIDS Patient Care STDS*. 2014 Jul;28(7):358-64. doi: 10.1089/apc.2013.0370. Epub 2014 May 19. PMID: 24839993.
17. White EC, Khodayari B, Erickson KT, Lien WW, Hwang-Graziano J, Rao AR. Comparison of Toxicity and Treatment Outcomes in HIV-positive Versus HIV-negative Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Am J Clin Oncol*. 2017 Aug;40(4):386-392. doi: 10.1097/COC.000000000000172. PMID: 25513996.
18. Grew D, Bitterman D, Leichman CG, Leichman L, Sanfilippo N, Moore HG, Du K. HIV Infection Is Associated With Poor Outcomes for Patients With Anal Cancer in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Dis Colon Rectum*. 2015 Dec;58(12):1130-6. doi: 10.1097/DCR.0000000000000476. PMID: 26544809.
19. Simonds HM, Neugut AI, Jacobson JS. HIV Status and Acute Hematologic Toxicity Among Patients With Cervix Cancer Undergoing Radical Chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Jun;25(5):884-90. doi: 10.1097/IGC.0000000000000441. PMID: 25853380; PMCID: PMC4441587.
20. Grover S, Bvochora-Nsingo M, Yeager A, Chiyapo S, Bhatia R, MacDuffie E, Puri P, Balang D, Ratcliffe S, Narasimhamurthy M, Gwangwava E, Tsietso S, Kayembe MKA, Ramogola-Masire D, Dryden-Peterson S, Mahantshetty U, Viswanathan AN, Zetola NM, Lin LL. Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on Survival and Acute Toxicities From Chemoradiation Therapy for Cervical Cancer Patients in a Limited-Resource Setting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 May 1;101(1):201-210. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.067. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29619965; PMCID: PMC5999036.

21. Vendrell I, Ferreira AR, Abrunhosa-Branquinho AN, Semedo PM, Pulido CF, Jorge M, Pina MF, Pinto C, Costa L. Chemoradiotherapy completion and neutropenia risk in HIV patients with cervical cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(30):e11592. doi: 10.1097/MD.00000000000011592. PMID: 30045290; PMCID: PMC6078728.
22. Martei YM, Narasimhamurthy M, Setlhako DI, Ayane G, Ralefala T, Chiyapo S, Gross R, Shulman LN, Grover S, DeMichele A. Relative Dose Intensity and Pathologic Response Rates in Patients With Breast Cancer and With and Without HIV Who Received Neoadjuvant Chemotherapy. *JCO Glob Oncol*. 2022 May;8:e2200016. doi: 10.1200/GO.22.00016. PMID: 35584347; PMCID: PMC9173574.
23. Gurram L, Mohanty S, Chopra S, Grover S, Engineer R, Gupta S, Ghosh J, Gulia S, Sawant S, Daddi A, Deodhar K, Menon S, Rekhi B, Shylasree TS, Maheshwari A, Mahantshetty U. Outcomes of Cervical Cancer in HIV-Positive Women Treated With Radiotherapy at a Tertiary Care Center in India. *JCO Glob Oncol*. 2022 Mar;8:e2100312. doi: 10.1200/GO.21.00312. PMID: 35324255; PMCID: PMC9071252.
24. Pfister NT, Cao Y, Schlafstein AJ, Switchenko J, Patel PR, McDonald MW, Tian S, Landry JC, Alese OB, Gunthel C, Lin JY. Factors Affecting Clinical Outcomes Among Patients Infected With HIV and Anal Cancer Treated With Modern Definitive Chemotherapy and Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol*. 2022 Dec 26;8(2):101155. doi: 10.1016/j.adro.2022.101155. PMID: 36845623; PMCID: PMC9943777.
25. Neil T. Pfister, MD, PhD,^a Yichun Cao, MPH,^b Ashely J. Schlafstein, MD,^a Jeffrey Switchenko, PhD,^b Pretesh R. Patel, MD,^a Mark W. McDonald, MD,^a Sibo Tian, MD,^a Jerome C. Landry, MD,^a Olatunji B. Alese, MD,^c Clifford Gunthel, MD,^d and Jolinta Y. Lin, MD Factors Affecting Clinical Outcomes Among Patients Infected With HIV and Anal Cancer Treated With Modern Definitive Chemotherapy and Radiation Therapy. *Advances in Radiation Oncology* (2023) 8, 101155 doi.org/10.53350/pjmhs2023175186
26. O'Neil DS, Ayeni OA, Farrow HA, Chen WC, Demetriou G, Buccimazza I, Čačala S, Stopforth LW, Joffe M, Antoni MH, Lopes G, Pumpalova YS, Mapanga W, Jacobson JS, Crew KD, Neugut AI, Ruff P, Cubasch H. The Impact of HIV Infection on Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy Relative Dose Intensity in South African Patients with Breast Cancer. *Oncologist*. 2023 Oct 3;28(10):e921-e929. doi: 10.1093/oncolo/oyad056. PMID: 36943395; PMCID: PMC10546819.
27. AIOM – linee guida - Gestione delle tossicità emopoietiche in oncologia, Ed. 2019
28. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leighl NB, Perkins CL, Somlo G, Wade JL, Wozniak AJ, Armitage JO; American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3199-212. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26169616.
29. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.

7. Screening/prevenzione secondaria dei tumori in persone che vivono con l'HIV

HIV e screening del carcinoma anale

Le persone con HIV rappresentano la popolazione con la più alta incidenza di carcinoma squamoso dell'ano. All'interno di questo gruppo, gli MSM (Men who have Sex with Men) sono circa l'80%. (1-3) Più del 90% dei casi sono HPV-relati e, come accade per le altre neoplasie secondarie all'infezione da HPV, anche il carcinoma squamoso dell'ano è preceduto da una tipica lesione precancerosa, nota come lesione intraepiteliale squamosa di alto grado (HSIL) o neoplasia intraepiteliale anale (AIN) di grado 2 o 3.

Lo studio ANCHOR ha dimostrato che il trattamento dell'HSIL anale riduce significativamente il rischio di sviluppo del cancro anale nelle persone che vivono con HIV. (4) In tale studio di fase III, 4446 persone con HIV di età ≥ 35 anni, sono state innanzitutto screenate con tampone rettale per esame citologico e anosopia ad alta risoluzione. I partecipanti con una diagnosi istologicamente accertata di HSIL sono stati successivamente randomizzati secondo schema 1:1 a ricevere un trattamento locale (crioablazione, exeresi o applicazione topica di 5-fluorouracile o imiquimod) o monitoraggio attivo. I criteri di stratificazione per la randomizzazione sono stati il nadir dei CD4 (<200 vs >200) e la grandezza della lesione al basale. Il gruppo di pazienti trattato ha mostrato una riduzione del 57% del rischio di progressione in lesione maligna.

Per quanto riguarda il beneficio in sopravvivenza, una parziale risposta è stata fornita da un recente studio osservazionale di Van Der Zee, in cui è stato analizzato il trend di incidenza e mortalità del carcinoma anale in una coorte (ATHENA) di 28175 pazienti con HIV seguita dal 1996 al 2020. (5) Tra i vari risultati, è stata osservata una riduzione della mortalità a 5 anni relata al carcinoma anale che è passata dal 30.4% negli anni 1996-2005, al 18.3% negli anni 2013-2020; da sottolineare tuttavia come questi risultati possano aver risentito anche della diversa ART ricevuta dai pazienti nei due periodi esaminati. La mortalità relata al carcinoma anale è risultata essere del 3.7% negli uomini che sono sottoposti a screening, del 24% negli uomini non sottoposti a screening. Un ulteriore dato interessante è stato il riscontro di una graduale diminuzione dell'incidenza di cancro anale aggiustata per età tra gli MSM, verosimilmente dovuta ad una migliore efficacia della ART e dall'avvio di programmi di screening in alcuni centri interessati dallo studio, ma non tra gli uomini non-MSM né soprattutto tra le donne, che rappresentano ora il gruppo con maggiore incremento di incidenza.

Riguardo le modalità di screening, una recente meta-analisi di tutti gli studi osservazionali e dei trials clinici che hanno analizzato la performance dei test di screening di lesioni anali precancerose in popolazioni a rischio, ha mostrato che la citologia e il test HPV sono più sensibili e specifici nel gruppo di pazienti MSM con HIV in confronto a donne e MSM senza HIV. (6) In generale nella popolazione con HIV, il Pap Test con cut-off ASC-US ha mostrato una sensibilità del 84.1% e una specificità del 60%; il test HPV, seppur caratterizzato da una sensibilità elevatissima (93.8%), risente dell'alta prevalenza di HPV anale e mostra pertanto una scarsa specificità (34.9%). Simili le performance del co-testing (citologia + HPV test: sensibilità 91.9%, specificità 31.5%). Questi risultati indicano che non sia ancora disponibile un test di primo livello chiaramente superiore ad un altro. Recentemente, l'International Anal Neoplasia Society (AINS) ha rilasciato delle linee-guida basate sul consenso di 17 esperti internazionali riguardo lo screening del carcinoma anale nelle popolazioni a rischio. (7) Tale documento raccomanda di iniziare lo screening all'età di 35 anni per MSM e donne transgender con HIV, e a partire dai 45 anni per le altre persone che vivono con HIV. Per quanto riguarda la metodica raccomandata, il Pap Test, il test HPV e il co-test hrHPV-citologia sono considerate tutte accettabili come esami di primo livello, accompagnate sempre dall'esplorazione ano-rettale digitale (DARE). In caso di riscontro di HSIL e/o di hrHPV, tali linee guida raccomandano un esame di secondo livello con anosopia ad alta

risoluzione (HRA). In caso invece di esito negativo, viene raccomandato di ripetere l'esame su base annuale o bi-annuale. A luglio 2024, lo *U.S. Department of Health and Human Services' Panel on the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV*, composto da esperti di HIV-medicine, ha pubblicato la nuova versione delle proprie linee guida, secondo cui tutti gli adulti con HIV dovrebbero essere valutati almeno una volta all'anno per anomalie anali (come dolore, bruciore o masse) e sottoposti a un DARE. Le persone con meno di 35 anni che presentano sintomi o segni di cancro anale durante il DARE dovrebbero sottoporsi a un'anoscopia standard. Le persone sopra i 45 anni (o già dai 35 anni se MSM o donne transgender), invece, dovrebbero sottoporsi a ulteriori screening di laboratorio (Pap Test/HPV test/co-test) con successiva HRA, piuttosto che ad un'anoscopia standard. (8)

Bibliografia

1. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Li J, Hall HI, Engels EA. Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Feb 6;107(4):dju503.
2. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC et al. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis.* 2012 Apr;54(7):1026-34
3. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4360-6.
4. Palefsky JM, Lee JY, Jay N et al; ANCHOR Investigators Group. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *N Engl J Med.* 2022
5. van der Zee RP, Wit FWNM, Richel O, van der Valk M, Reiss P, de Vries HJC, Prins JM; ATHENA national observational HIV cohort. Effect of the introduction of screening for cancer precursor lesions on anal cancer incidence over time in people living with HIV: a nationwide cohort study. *Lancet HIV.* 2023 Feb;10(2):e97-e106.
6. Clarke MA, Deshmukh AA, Suk R et al. A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups. *Int J Cancer.* 2022 Dec 1;151(11):1889-1901. doi: 10.1002/ijc.34199
7. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, Cavallari EN, Fink V, Barroso LF, Clifford GM, Cuming T, Goldstone SE, Hillman RJ, Rosa-Cunha I, La Rosa L, Palefsky JM, Plotzker R, Roberts JM, Jay N. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer.* 2024 May 15;154(10):1694-1702. doi: 10.1002/ijc.34850
8. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new>

Raccomandazioni

- Le persone che vivono con l'HIV devono essere sottoposte a screening anale per individuare e trattare le lesioni precancerose (HSIL). Lo screening con tampone rettale per esame citologico (Pap test anale) ed eventuale genotipizzazione HPV deve essere iniziato all'età di 35 aa per gli MSM e le persone transgender, all'età di 45 aa per tutte le altre persone che vivono con l'HIV. Lo screening deve essere eseguito ogni 1-2 anni, se entrambi i test sono negativi. In presenza di ASCUS-high grade, H-SIL e/o presenza di ceppi di HPV ad alto rischio oncogeno (hr-HPV), deve essere eseguita un'anoscopia ad alta risoluzione, come esame di secondo livello. Questa strategia può ridurre significativamente il rischio di sviluppo del cancro anale.
- Nelle persone che vivono con HIV che ricevono diagnosi di HSIL anale, è raccomandato il trattamento della lesione precancerosa

HIV e screening del cancro polmonare

Anche se i tumori più comunemente diagnosticati nelle persone che convivono con l'HIV sono il linfoma non Hodgkin (NHL) e il sarcoma di Kaposi, considerati tumori AIDS-definienti insieme al carcinoma della cervice, nell'era della terapia antiretrovirale la prevalenza totale dei tumori non AIDS-definienti ha dimostrato essere superiore, con il carcinoma polmonare che risulta essere la terza neoplasia più diffusa e la principale causa di morte per tumore in questa popolazione (1).

Lo sviluppo di programmi di screening basati sulla popolazione per il carcinoma polmonare è una delle sfide più importanti dell'oncologia moderna. Per quanto riguarda le indicazioni nella popolazione generale, le Linee Guida AIOM sul tumore del polmone nei soggetti fumatori o ex-fumatori che hanno fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni, oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni, oppure che hanno smesso di fumare meno di 10 anni prima, raccomandano di prendere in considerazione come opzione di prima scelta uno screening annuale mediante TC torace (forza della raccomandazione forte favore e qualità delle prove e dell'evidenza moderata) (2,3).

Le persone con HIV hanno un rischio di sviluppare il cancro del polmone di 1,5-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale, anche se il rapporto di incidenza standardizzato (SIR) complessivo sta gradualmente diminuendo negli ultimi anni (4-6).

Questo gruppo è gravato da un tasso più elevato di abitudine tabagica rispetto alla popolazione generale; tuttavia, diversi studi hanno suggerito che il fumo da solo non è sufficiente a spiegare tale aumento del rischio (7,8). È stato ipotizzato, pertanto, che l'infezione da HIV possa influire direttamente sulla carcinogenesi polmonare, con i suoi effetti immunosoppressivi e infiammatori locali e sistemici (9,10). In questo contesto, è probabile che lo screening con TC del torace possa risultare vantaggioso anche nei pazienti con HIV. Tuttavia, in considerazione dell'alta prevalenza di comorbidità polmonari quali episodi infettivi, BPCO ed enfisema, è anche ipotizzabile un elevato numero di falsi positivi e conseguentemente un alto tasso di procedure diagnostiche invasive non appropriate (11-15).

Ad oggi non esistono studi randomizzati che abbiano analizzato l'eventuale beneficio in sopravvivenza derivante da un programma di screening con TC torace a basse dosi nelle persone con HIV e ad alto rischio per tumore polmonare.

Hulbert e colleghi, nel 2014, hanno realizzato il primo studio prospettico in una coorte di pazienti HIV positivi per calcolare la prevalenza di tumori polmonari diagnosticati con una TC del torace annuale (16). Il protocollo dello studio prevedeva sino a 4 TC annuali se ritenute utili in caso di reperti sospetti. Sorprendentemente, i ricercatori hanno riscontrato un'incidenza di carcinoma polmonare molto bassa, con un solo caso su un totale di 678 pazienti-anno. Tuttavia, è da notare che i criteri di inclusione nello

studio permettessero l'arruolamento di persone anche molto giovani (dai 25 anni in su) e che l'età media dei pazienti inclusi fosse di appena 48 anni.

Nel 2016, un altro studio multicentrico ha analizzato la prevalenza di tumori polmonari diagnosticati con una singola TC a basse dosi del torace seguita eventualmente da un algoritmo di follow-up in caso di rilievi sospetti, in una coorte di 442 pazienti HIV-positivi e considerati ad alto rischio per età (almeno 40 anni), fumo (almeno 20 pacchetti/anno) e storia di immunodepressione (nadir della conta di linfociti T CD4+ < 350/μL) (17). Dopo un follow-up di soli 2 anni, Makinson e colleghi hanno riscontrato 10 casi di tumori polmonari (prevalenza del 2.03%) con una percentuale di immagini "positive" del 21%, un dato, quest'ultimo, simile a ciò che si osserva nella popolazione generale.

Lo studio COCOMO, nel 2017, ha arruolato 901 pazienti HIV positivi, di cui 113 ad alto rischio (50-74 anni e fumatori attivi od ex fumatori di più di 30 pacchetti/anno) (18). Tale studio di coorte prevedeva di sottoporre tali pazienti ad una singola TC del torace a basse dosi, seguita eventualmente da un algoritmo di follow-up per i casi di immagini sospette. In 3 pazienti, tutti nel gruppo di individui ad alto rischio, è stato diagnosticato un tumore del polmone (prevalenza del 2.7%). Una delle limitazioni più evidenti di tale studio, oltre che la scarsa numerosità campionaria nel gruppo ad alto rischio, è stata la mancata definizione di immagine positiva.

Infine, nel 2021 un ulteriore studio monocentrico, osservazionale e prospettico, ha analizzato la prevalenza di tumori polmonari diagnosticati grazie all'esecuzione di una singola TC del torace a basse dosi in 141 persone che vivono con HIV, di almeno 45 anni di età, grandi fumatori (almeno 25 pacchetti/anno): gli autori riportano una prevalenza di carcinoma polmonare del 3.6%, con 5 casi diagnosticati (19). Escludendo i pazienti che hanno effettivamente ricevuto una diagnosi, altri 4 pazienti con noduli sospetti alle immagini TC sono stati sottoposti a procedure invasive. Anche in questo studio è da sottolineare l'esigua numerosità campionaria.

Da citare inoltre lo studio retrospettivo di Kong del 2018, nel quale, tramite un modello di simulazione matematica applicato a varie coorti di persone che vivono con HIV, è stato calcolato che se si eseguisse uno screening con TC del torace annuale a pazienti con HIV e ad alto rischio (55-77 anni, 30 pacchetti/anno, fumatori attivi o che abbiano smesso entro 15 anni dallo screening), la mortalità-cancro del polmone-relata si ridurrebbe del 18.9%, un dato del tutto simile a quello ottenuto dal NLST nella popolazione generale (20).

Raccomandazioni

- Nei soggetti fumatori o ex-fumatori che hanno fumato > 20 pacchi/anno (la formula per il calcolo dell'esposizione tabagica è: n° sigarette/die x anni fumo/20; per esempio: almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni, oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni), oppure che hanno smesso di fumare meno di 10 anni prima, si raccomanda come opzione di prima scelta uno screening annuale mediante TC torace a bassa risoluzione.

Bibliografia

1. Horner MJ, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Deaths Attributable to Cancer in the US Human Immunodeficiency Virus Population During 2001–2015. Clin Infect Dis. 4 maggio 2021;72(9):e224–31.
2. AIOM. Linee guida NEOPLASIE DEL POLMONE [Internet]. 2021. Disponibile su: https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG%20149_Polmone_agg2021
3. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 9 marzo 2021;325(10):962.

4. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS*. 11 gennaio 2007;21(2):207–13.
5. Shiels MS, Cole SR, Mehta SH, Kirk GD. Lung Cancer Incidence and Mortality Among HIV-Infected and HIV-Uninfected Injection Drug Users. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 dicembre 2010;55(4):510–5.
6. Haas CB, Engels EA, Horner MJ, Freedman ND, Luo Q, Gershman S, et al. Trends and risk of lung cancer among people living with HIV in the USA: a population-based registry linkage study. *Lancet HIV*. ottobre 2022;9(10):e700–8.
7. Kirk GD, Merlo C, O’Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV Infection Is Associated with an Increased Risk for Lung Cancer, Independent of Smoking. *Clin Infect Dis*. 1 luglio 2007;45(1):103–10.
8. Altekruse SF, Shiels MS, Modur SP, Land SR, Crothers KA, Kitahata MM, et al. Cancer burden attributable to cigarette smoking among HIV-infected people in North America. *AIDS*. 20 febbraio 2018;32(4):513–21.
9. Sigel K, Makinson A, Thaler J. Lung cancer in persons with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. gennaio 2017;12(1):31–8.
10. Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, Dubrow R, Justice A, Brown ST, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS*. 15 maggio 2012;26(8):1017–25.
11. Sampéris G, Guerrero D, López M, Valera J, Iglesias A, Ríos Á, et al. Prevalence of and risk factors for pulmonary abnormalities in HIV -infected patients treated with antiretroviral therapy. *HIV Med*. luglio 2014;15(6):321–9.
12. Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST, Rodriguez-Barradas MC, et al. HIV Infection and Risk for Incident Pulmonary Diseases in the Combination Antiretroviral Therapy Era. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 febbraio 2011;183(3):388–95.
13. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC. Increased COPD Among HIV-Positive Compared to HIV-Negative Veterans. *Chest*. novembre 2006;130(5):1326–33.
14. Makinson A, Hayot M, Eymard-Duvernay S, Quesnoy M, Raffi F, Thirard L, et al. High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers. *Eur Respir J*. marzo 2015;45(3):828–31.
15. Sigel K, Wisnivesky J, Shahrir S, Brown ST, Justice A, Kim J, et al. Findings in asymptomatic HIV-infected patients undergoing chest computed tomography testing: implications for lung cancer screening. *AIDS*. 24 aprile 2014;28(7):1007–14.
16. Hulbert A, Hooker CM, Keruly JC, Brown T, Horton K, Fishman E, et al. Prospective CT Screening for Lung Cancer in a High-Risk Population: HIV-Positive Smokers. *J Thorac Oncol*. giugno 2014;9(6):752–9.
17. Makinson A, Eymard-Duvernay S, Raffi F, Abgrall S, Bommart S, Zucman D, et al. Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers. *AIDS*. 20 febbraio 2016;30(4):573–82.
18. Ronit A, Kristensen T, Klitbo DM, Gelpi M, Kalhauge A, Benfield T, et al. Incidental lung cancers and positive computed tomography images in people living with HIV. *AIDS*. 10 settembre 2017;31(14):1973–7.
19. Díaz-Álvarez J, Roiz P, Gorospe L, Ayala A, Pérez-Pinto S, Martínez-Sanz J, et al. Implementation of a lung cancer screening initiative in HIV-infected subjects. Cummings M, curatore. *PLOS ONE*. 10 dicembre 2021;16(12):e0260069.
20. Kong CY, Sigel K, Criss SD, Sheehan DF, Triplette M, Silverberg MJ, et al. Benefits and harms of lung cancer screening in HIV-infected individuals with CD4+ cell count at least 500 cells/μl. *AIDS*. 19 giugno 2018;32(10):1333–42.

HIV e screening del carcinoma della cervice uterina

Rispetto alla popolazione generale, le donne con HIV hanno una più alta incidenza di cancro della cervice uterina, una delle neoplasie AIDS-definienti. Virtualmente, la totalità dei carcinomi della cervice

è correlata all'infezione da HPV. A livello globale, il 5% dei casi è correlato inoltre all'infezione da HIV, e questa percentuale sale fino al 20% in Africa sub-sahariana (1).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda il test del HPV-DNA come screening per le donne tra i 30 e i 49 anni ogni 5-10 anni, e lo stesso test per le donne con HIV di età compresa tra i 25 e i 49 anni ogni 3-5 anni (2).

L'American Association of Clinical Oncology (ASCO) raccomanda di sottoporre le donne che vivono con l'HIV a test del DNA dell'HPV due volte più frequentemente rispetto a quanto raccomandato per la popolazione generale (3).

È importante notare che il test del HPV-DNA può essere eseguito anche su campioni vaginali auto-prelevati anziché campioni raccolti dal medico. Questo potrebbe essere un vantaggio importante per gli uomini transgender che possono essere meno inclini ad aderire ai programmi di screening per il cancro cervicale per timore di discriminazione o per la possibilità di insorgenza e/o recrudescenza di disforia di genere (4).

Raccomandazioni

- Nelle donne che vivono con HIV, è indicato intensificare lo screening per il carcinoma della cervice uterina, raddoppiando la frequenza dei controlli rispetto alla popolazione generale.
- L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda il test del HPV-DNA come screening per le donne tra i 30 e i 49 anni ogni 5-10 anni, e lo stesso test per le donne con HIV di età compresa tra i 25 e i 49 anni ogni 3-5 anni.
- Nelle donne con HIV di età fra 21-30 anni è raccomandato solo il Pap test, da ripetersi ogni 3 anni se tre Pap test annuali consecutivi sono risultati negativi.

Bibliografia

1. Kharsany ABM, Karim QA. HIV Infection and AIDS in Sub-Saharan Africa: Current Status, Challenges and Opportunities. *Open AIDS J.* 8 aprile 2016;10(1):34–48.
2. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2021.
3. Castle PE, Jeronimo J, Temin S, Shastri SS. Screening to Prevent Invasive Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 10 aprile 2017;35(11):1250–2.
4. Leone AG, Trapani D, Schabath MB, Safer JD, Scout NFN, Lambertini M, et al. Cancer in Transgender and Gender-Diverse Persons: A Review. *JAMA Oncol.* 1 aprile 2023;9(4):556.

HIV e screening dell'epatocarcinoma

Le linee guida internazionali EASL raccomandano lo screening con ecografia ogni 6 mesi per tutte le persone con nota cirrosi, a prescindere dall'eziologia (1).

Le persone con HIV hanno un rischio di epatocarcinoma 3-10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (2).

Un recente studio retrospettivo ha mostrato una scarsa performance dell'ecografia come metodica di screening nelle persone con cirrosi e HIV. In particolare, la proporzione di falsi negativi (definiti come i casi di HCC diagnosticati entro 3 mesi da un'ecografia addominale negativa) è risultata comparabile alle persone non HIV-infette (circa 8%) (3).

Allo stesso modo, la sensibilità di tale indagine diagnostica si è dimostrata comparabile alla sensibilità nella popolazione generale. Il dato più interessante, tuttavia, è che in tale studio i casi di HCC sono stati

diagnosticati a stadi più avanzati rispetto alle persone non HIV-infette; gli autori ipotizzano che questa differenza possa essere imputabile ad una possibile aggressività intrinseca maggiore della neoplasia nelle persone con HIV e suggeriscono pertanto che l'ecografia semestrale potrebbe non essere sufficiente come esame di screening nelle persone con HIV.

Raccomandazioni

- Nelle persone con HIV e nota cirrosi epatica e/o con epatite HBV non controllata, deve essere eseguita almeno un'ecografia addome superiore semestrale.

Bibliografia

1. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* luglio 2018;69(1):182–236.
2. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, et al. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 4 maggio 2011;103(9):753–62.
3. Merchante N, Figueruela B, Rodríguez-Fernández M, Rodríguez-Arrondo F, Revollo B, Ibarra S, et al. Low performance of ultrasound surveillance for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *AIDS.* 1 febbraio 2019;33(2):269–78.

8.Prevenzione primaria dei tumori in persone che vivono con l'HIV

Ruolo delle ART

Gli studi di coorte hanno riportato il progressivo invecchiamento dei soggetti con infezione da HIV e un aumento delle patologie non correlate all'AIDS, come ad esempio epatite B e C, malattie cardiovascolari, disordini cognitivi e comportamentali, disturbi iatrogeni e neoplasie maligne.

Prima dell'introduzione della cRT, i tumori non-AIDS- diagnostici (NADC) rappresentavano meno dell'1% di tutte le cause di morte, mentre le patologie diagnostiche per l'AIDS, compresi i tumori AIDS-relati, rappresentavano la più frequente causa di morte nella popolazione con HIV (1,2). Tale trend si è invertito subito dopo l'introduzione della ART, e la proporzione di tumori solidi non correlati all'AIDS è aumentata costantemente nel tempo.

Tale riscontro è stato osservato in numerosi lavori che hanno confrontato l'incidenza dei tumori nella fase pre-ART e post-ART con evidenza di un calo dei tumori AIDS-relati (Sarcoma di Kaposi -KS- e NHL in particolare) ed un graduale aumento dei tumori non AIDS-relati (3–12). Un aspetto particolare è rappresentato dalla persistenza di un incremento di incidenza di KS mediato dalla ricostituzione dei CD4 (13–15), con aumento del rischio di KS simile per tutti e tre i tipi di regimi ART. L'effetto assoluto, tuttavia, è stato piuttosto piccolo, in quanto nei primi 3 mesi di ART, Lacombe e colleghi hanno riportato 1,6 casi di KS in più per 1000 PY, dopo l'aggiustamento per la conta dei CD4 e il livello di HIV-RNA (13). Lo studio HIV/AIDS Cancer Match Study ha rilevato che una grave immunosoppressione alla diagnosi di AIDS era fortemente associata al rischio di una nuova diagnosi di KS nei 4-9 mesi successivi alla diagnosi di AIDS e che tale correlazione diminuiva in seguito (14). Questi dati sono stati confermati anche successivamente (15). I pazienti con un più basso conteggio di CD4 all'avvio della ART hanno maggiori probabilità di subire una ricostituzione immunitaria più rapida, fenomeno definito sindrome

infiammatoria da ricostituzione immunitaria (IRIS), che può smascherare un KS precedentemente subclinico (14,15).

Più recentemente, è stato suggerito che le persone con infezione da HIV sviluppino tipi di cancro non AIDS-relati più frequentemente della popolazione generale (16–29). Ciò può essere spiegato da meccanismi multipli, tra cui il miglioramento dell'aspettativa di vita con la terapia antiretrovirale, l'invecchiamento precoce (30), la perdita di controllo delle infezioni oncogeniche a causa della immunosoppressione legata all'HIV, la presenza di uno stato pro-infiammatorio legato al virus e un'elevata prevalenza di esposizione ad altri agenti cancerogeni come il tabacco e l'alcol, come vedremo nella sezione successiva.

Nello studio START è stato dimostrato che l'avvio della ART immediatamente alla diagnosi e indipendentemente dal livello di CD4 porta ad una riduzione del rischio di tumori-virus relata del 74% e non-virus relati del 51% (31). Il beneficio della ART immediata non sembra essere attribuibile esclusivamente alla soppressione della viremia di HIV e può essere mediato anche da altri meccanismi, come il contenimento della coinfezione da virus oncogeni e la riduzione dell'infiammazione cronica.

Sia l'uso di PI che di NNRTI è stato associato a un minor rischio di ADC, ma l'impiego dei PI è stato associato a un rischio più elevato di NADC [1,03/anno (1,01-1,05)], in modo particolare di cancro anale, mentre non è stata osservata alcuna associazione tra uso di NNRTI e NADC (32). Infine, in un ampio studio osservazionale, EUROSida, non è stata dimostrata alcuna evidenza che l'uso di Raltegravir si associ a un aumento del rischio di cancro o di morte rispetto ad altre strategie di trattamento concomitante o in un gruppo di controllo storico di persone in ART (33).

Raccomandazioni

- Nelle persone che vivono con l'HIV affette da patologia oncologica, l'avvio tempestivo della ART deve essere perseguito sia per la soppressione della viremia/recupero immunologico, sia per il contenimento della co-infezione da virus oncogeni e per la riduzione dell'infiammazione cronica.

Bibliografia

1. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, Hall HI, Li J, Chaturvedi AK, et al. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 4 maggio 2011;103(9):753–62.
2. Yuan T, Hu Y, Zhou X, Yang L, Wang H, Li L, et al. Incidence and mortality of non-AIDS-defining cancers among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine.* ottobre 2022;52:101613.
3. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS.* 2 gennaio 2009;23(1):41–50.
4. 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.* 20 febbraio 2009;27(6):884–90.
5. the Swiss HIV Cohort Study, Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer.* luglio 2010;103(3):416–22.
6. Seaberg EC, Wiley D, Martínez-Maza O, Chmiel JS, Kingsley L, Tang Y, et al. Cancer incidence in the multicenter aids cohort study before and during the HAART era: 1984 to 2007. *Cancer.* dicembre 2010;116(23):5507–16.

7. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, et al. Risk of AIDS-Defining Cancers Among HIV-1–Infected Patients in France Between 1992 and 2009: Results From the FHDH-ANRS CO4 Cohort. *Clin Infect Dis*. 1 dicembre 2013;57(11):1638–47.
8. Hleyhel M. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. *AIDS*. 10 settembre 2014;28(14):2109–18.
9. Chaabna K, Newton R, Vanhems P, Laouar M, Forman D, Boudiaf Z, et al. Cancer incidence and all-cause mortality in HIV-positive patients in Northeastern Algeria before and during the era of highly active antiretroviral therapy. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2):576.
10. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS*. 1 agosto 2006;20(12):1645–54.
11. Wong IKJ, Grulich AE, Poynten IM, Polizzotto MN, Van Leeuwen MT, Amin J, et al. Time trends in cancer incidence in Australian people living with HIV between 1982 and 2012. *HIV Med*. febbraio 2022;23(2):134–45.
12. Burgi A, Brodine S, Wegner S, Milazzo M, Wallace MR, Spooner K, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*. ottobre 2005;104(7):1505–11.
13. Lacombe JM, Boue F, Grabar S, Viget N, Gazonnes S, Lascaux-Cametz AS, et al. Risk of Kaposi sarcoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 20 febbraio 2013;27(4):635–43.
14. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ, Engels EA, For the HIV/AIDS Cancer Match Study. AIDS-Related Cancer and Severity of Immunosuppression in Persons With AIDS. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 20 giugno 2007;99(12):962–72.
15. Yanik EL, Napravnik S, Cole SR, Achenbach CJ, Gopal S, Olshan A, et al. Incidence and Timing of Cancer in HIV-Infected Individuals Following Initiation of Combination Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 1 settembre 2013;57(5):756–64.
16. Petoumenos K, Van Leuwen M, Vajdic C, Woolley I, Chuah J, Templeton D, et al. Cancer, immunodeficiency and antiretroviral treatment: results from the Australian HIV Observational Database (AHOD). *HIV Med*. febbraio 2013;14(2):77–84.
17. Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, Towner WJ, et al. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS*. 13 novembre 2012;26(17):2223–31.
18. Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, et al. Incidence of HIV-Related Anal Cancer Remains Increased Despite Long-Term Combined Antiretroviral Treatment: Results From the French Hospital Database on HIV. *J Clin Oncol*. 10 dicembre 2012;30(35):4360–6.
19. Worm SW, Bower M, Reiss P, Bonnet F, Law M, Fätkenheuer G, et al. Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study - time trends and predictors of survival: a cohort study. *BMC Infect Dis*. dicembre 2013;13(1):471.
20. Chen M, Jen I, Chen YH, Lin MW, Bhatia K, Sharp GB, et al. Cancer Incidence in a Nationwide HIV/AIDS Patient Cohort in Taiwan in 1998–2009. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 aprile 2014;65(4):463–72.
21. Zlotorzynska M, Spaulding AC, Messina LC, Coker D, Ward K, Easley K, et al. Retrospective cohort study of cancer incidence and mortality by HIV status in a Georgia, USA, prisoner cohort during the HAART era. *BMJ Open*. aprile 2016;6(4):e009778.
22. Hernández-Ramírez 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*. novembre 2017;4(11):e495–504.
23. Tanaka LF, Latorre MRDO, Gutierrez EB, Curado MP, Froeschl G, Heumann C, et al. Risk for cancer among people living with AIDS, 1997–2012: the São Paulo AIDS–cancer linkage study. *Eur J Cancer Prev*. luglio 2018;27(4):411–7.
24. Chiu CG, Smith D, Salters KA, Zhang W, Kanters S, Milan D, et al. Overview of cancer incidence and mortality among people living with HIV/AIDS in British Columbia, Canada: Implications for HAART use and NADM development. *BMC Cancer*. dicembre 2017;17(1):270.

25. Lee S, Lee SH, Lee JE, Kang JS, Lee SG, Chung JS, et al. Trends in Malignancies among Korean Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *J Korean Med Sci.* 2017;32(9):1445.
26. Spence AB, Levy ME, Monroe A, Castel A, Timpone J, Horberg M, et al. Cancer Incidence and Cancer Screening Practices Among a Cohort of Persons Receiving HIV Care in Washington, DC. *J Community Health.* febbraio 2021;46(1):75–85.
27. Lee SO, Lee JE, Lee S, Lee SH, Kang JS, Son H, et al. Nationwide population-based incidence of cancer among patients with HIV/AIDS in South Korea. *Sci Rep.* 15 giugno 2022;12(1):9974.
28. Nicolau IA, Antoniou T, Brooks JD, Moineddin R, Cooper C, Cotterchio M, et al. The burden of cancer among people living with HIV in Ontario, Canada, 1997–2020: a retrospective population-based cohort study using administrative health data. *CMAJ Open.* luglio 2022;10(3):E666–74.
29. Luu YT, Luo Q, Horner MJ, Shiels M, Engels EA, Sargen MR. Risk of Nonkeratinocyte Skin Cancers in People Living with HIV during the Era of Antiretroviral Therapy. *J Invest Dermatol.* aprile 2023;143(4):588-595.e3.
30. Dubrow R, Silverberg MJ, Park LS, Crothers K, Justice AC. HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. *Curr Opin Oncol.* settembre 2012;24(5):506–16.
31. Borges ÁH, Neuhaus J, Babiker AG, Henry K, Jain MK, Palfreeman A, et al. Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. *Clin Infect Dis.* 15 dicembre 2016;63(12):1668–76.
32. Bruyand M, Ryom L, Shepherd L, Fatkenheuer G, Grulich A, Reiss P, et al. Cancer Risk and Use of Protease Inhibitor or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor–Based Combination Antiretroviral Therapy: The D A D Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 15 aprile 2015;68(5):568–77.
33. Cozzi-Lepri A, Zangerle R, Machala L, Zilmer K, Ristola M, Pradier C, et al. Incidence of cancer and overall risk of mortality in individuals treated with raltegravir-based and non-raltegravir-based combination antiretroviral therapy regimens. *HIV Med.* febbraio 2018;19(2):102–17.

Infezione da HCV e HBV

Revisioni sistematiche della letteratura riportano che la coinfezione HIV/HCV sia presente in percentuali che possano raggiungere l'82.4% dei casi (1) e nel 7.6% per quella HBV/HIV (2). La coinfezione HIV/HCV

influenza la trasmissione e la storia naturale dell'infezione da HCV: in particolare le PLWH non in ART hanno meno probabilità di eliminare spontaneamente l'infezione da HCV, presentano HCV RNA più elevato e sperimentano una più rapida progressione della malattia da HCV (1).

Molti studi hanno dimostrato un aumento del rischio di sviluppo di NADC in pazienti con coinfezioni da HBV e/o HCV (3–7), mentre altri non evidenziano una differenza statisticamente significativa di aumento di rischio di sviluppo di neoplasie (8–11). Altri lavori valutano il ruolo della terapia eradicante DAA in termine di riduzione di incidenza se si sia ottenuta l'eradicazione del virus (risposta virologica sostenuta SVR) (12,13), o meno (13–17). L'ottenimento di SVR sembra associarsi ad un calo di incidenza di tumori non epatici (18) e consente di ridurre o eliminare l'eccesso di rischio di morte nelle PWLH con infezione da HCV (3). Le persone PWLH coinfezionate con HBV e/o HCV hanno tassi di HCC sostanzialmente più alti e diagnosi di HCC più precoci rispetto alle persone monoinfette da HIV, e questa differenza è più pronunciata nell'era moderna della ART (5).

Dal momento che la quasi totalità dei soggetti con infezione da HCV raggiunge la SVR, compresi i pazienti con cirrosi la terapia con DAA è attualmente indicata in tutti i pazienti HCV, compresi quelli coinfezionate con HIV. Pertanto, è imperativo sviluppare modelli predittivi per la stratificazione del rischio di complicanze epatiche, una volta eradicato l'HCV, per personalizzare la gestione post-SVR di questi pazienti (12).

Raccomandazioni

- La terapia eradicante per HCV (DAAs) è raccomandata nelle persone che vivono con HIV e concomitante neoplasia solida/ematologica, con l'eccezione dei pazienti con aspettativa di vita media inferiore a sei mesi, e/o con elevato rischio di interazioni farmacologiche fra antitumorali e DAAs.

Bibliografia

1. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* luglio 2016;16(7):797–808.
2. Platt L, French CE, McGowan CR, Sabin K, Gower E, Trickey A, et al. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* marzo 2020;27(3):294–315.
3. Chalouni M, Trickey A, Ingle SM, Sepuvela MA, Gonzalez J, Rauch A, et al. Impact of hepatitis C cure on risk of mortality and morbidity in people with HIV after antiretroviral therapy initiation. *AIDS.* 1 agosto 2023;37(10):1573–81.
4. Darvishian M, Butt ZA, Wong S, Yoshida EM, Khinda J, Otterstatter M, et al. Elevated risk of colorectal, liver, and pancreatic cancers among HCV, HBV and/or HIV (co)infected individuals in a population based cohort in Canada. *Ther Adv Med Oncol.* gennaio 2021;13:175883592199298.
5. Sun J, Althoff KN, Jing Y, Horberg MA, Buchacz K, Gill MJ, et al. Trends in Hepatocellular Carcinoma Incidence and Risk Among Persons With HIV in the US and Canada, 1996-2015. *JAMA Netw Open.* 17 febbraio 2021;4(2):e2037512.
6. Mocroft A, Miro JM, Wandeler G, Llibre JM, Boyd A, Van Bremen K, et al. The association between hepatitis B virus infection and nonliver malignancies in persons living with HIV: results from the EuroSIDA study. *HIV Med.* luglio 2022;23(6):585–98.
7. Meijide H, Pértega S, Rodríguez-Osorio I, Castro-Iglesias Á, Baliñas J, Rodríguez-Martínez G, et al. Increased incidence of cancer observed in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients versus HIV-monoinfected. *AIDS.* 15 maggio 2017;31(8):1099–107.
8. Lui GC, Hui VW, Sze S, Wong BC, Cheung C, Lee M, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and mortality in chronic viral hepatitis in an Asian population with and without HIV infection. *Aliment Pharmacol Ther.* ottobre 2023;58(8):814–23.
9. Merchante N, Rodríguez-Fernández M, Figueruela B, Rodríguez-Arrondo F, Revollo B, Ibarra S, et al. Impact of HIV on the survival of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected patients. *AIDS.* 1 agosto 2020;34(10):1497–507.
10. Mocroft A, Lundgren JD, Rockstroh JK, Aho I, Wandeler G, Nielsen L, et al. Influence of Hepatitis C Coinfection and Treatment on Risk of Diabetes Mellitus in HIV-Positive Persons. *Open Forum Infect Dis.* 1 dicembre 2020;7(12):ofaa470.
11. Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, Bourcier V, Sogni P, Bani-Sadr F, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients With Cirrhosis Are No Longer at Higher Risk for Hepatocellular Carcinoma or End-Stage Liver Disease as Compared to HCV Mono-infected Patients. *Hepatology.* settembre 2019;70(3):939–54.
12. Corma-Gómez A, Macías J, Téllez F, Morano L, Rivero A, Serrano M, et al. Kinetics of emergence of liver complications in hepatitis C virus infected patients and advanced fibrosis, with and without HIV-coinfection, after sustained virological response. *AIDS.* 1 novembre 2021;35(13):2119–27.
13. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Villalobos M, et al. Sustained virological response to direct-acting antiviral regimens reduces the risk of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV-coinfected patients with cirrhosis. *J Antimicrob Chemother.* 1 settembre 2018;73(9):2435–43.

14. Guardigni V, Toschi A, Badia L, Rosselli Del Turco E, Salsi E, Cristini F, et al. Patients with HIV and cirrhosis: the risk for hepatocellular carcinoma after direct-acting antivirals for hepatitis C virus. *AIDS*. 1 ottobre 2021;35(12):1967–72.
15. Chalouni M, Pol S, Sogni P, Fontaine H, Lacombe K, Lacombe J, et al. Direct, indirect and total effect of HIV coinfection on the risk of non-liver-related cancer in hepatitis C virus-infected patients treated by direct-acting antivirals: a mediation analysis. *HIV Med*. novembre 2021;22(10):924–35.
16. Grupo de Estudio de Hepatitis Virales (HEPAVIR) of the Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI), Gutiérrez-Saborido D, Gutiérrez-Valencia A, González Domenech CM, López Ruz MÁ, Raffo Márquez M, et al. Incidence of lymphoma in HIV-HCV-infected patients. Modifications in function of the anti-hepatitis C virus therapy. *Ann Hematol*. agosto 2019;98(8):1953–9.
17. Hasson H, Merli M, Messina E, Bhoori S, Salpietro S, Morsica G, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV co-infected patients treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. agosto 2017;67(2):415–7.
18. Billa O, Chalouni M, Salmon D, Poizot-Martin I, Gilbert C, Katlama C, et al. Factors associated with non-AIDS-defining cancers and non HCV-liver related cancers in HIV/HCV-coinfecting patients-ANRS-CO13 HEPAVIH cohort. Apetrei C, curatore. *PLOS ONE*. 18 dicembre 2018;13(12):e0208657.

Infezione da HPV

L'infezione persistente dei ceppi di HPV ad alto rischio cancerogeno, in particolare HPV 16 e HPV 18, è responsabile dell'insorgenza di carcinomi del distretto anogenitale (cervice ed ano in primis) e di una quota consistente del distretto orofaringeo (tonsilla, base lingua). Le infezioni dei ceppi a basso rischio cancerogeno, in particolare l'HPV 16 e l'HPV 11, sono responsabili dell'insorgenza di oltre il 90% dei condilomi dell'area anogenitale. La maggior parte dei tumori associati ad HPV sono prevenibili con la vaccinazione (1,2).

I vaccini HPV sono formulazioni sintetiche simil-virali che contengono la proteina del capsido L1. Esistono tre diversi vaccini, il bivalente (anti-HPV 16 e 18) autorizzato solo per le donne, il quadrivalente (anti HPV 16, 18, 6 e 11) per i maschi ed il nonavalente (HPV 16,18,33,45 52,58) per entrambi i sessi ed in particolare per gli immunodepressi. I tre vaccini differiscono fra loro non solo per il target ma anche per la sostanza adiuvante. Le popolazioni target sono i soggetti di entrambi i sessi di età compresa fra 9-12 e 26 anni e di recente l'indicazione è stata estesa fino ai 45 anni per casi particolari (soggetti a bassa esposizione di HPV, con pregresso ciclo vaccinale non completo) (3). Questa estensione ha creato molti equivoci ed è stata intesa da molti Centri, come autorizzazione per tutti i soggetti fino ai 45 anni. In realtà il vaccino è molto efficace se somministrato prima dell'inizio dell'attività sessuale, non ha nessun effetto sulle infezioni preesistenti perché la formazione del capsido contro cui è diretto il vaccino, non avviene a livello delle cellule basali dell'epitelio, il target iniziale dell'infezione virale. Inoltre, il vaccino non è in grado di accelerare la clearance virale né di ridurre il tasso di recidiva delle displasie (2).

Le persone che vivono con l'HIV hanno un'elevata prevalenza di carcinomi associati ad HPV, anche in soggetti con soppressione virologica e recupero immunologico in corso di ART. Il virus HPV viene acquisito durante il nadir dei CD4 e la sua clearance non è influenzata dalla terapia antiretrovirale. Alcune metanalisi hanno confermato di recente che la prevalenza delle infezioni da HPV ed in particolare dei ceppi ad alto rischio cancerogeno è raddoppiata nelle persone che vivono con l'HIV rispetto alla popolazione generale (pooled Relative Risk, RR 2.20 95%CI 1.90-2.54) e la sua clearance è dimezzata (pooled RR 0.53, 95%CI 0.42-0.67) (4). La prevalenza di HPV nella cervice delle donne HIV-positive è compresa nel range del 46-64% vs il 29-30% delle donne HIV-negative, l'infezione anale di HPV negli MSM con HIV ha una prevalenza del 74-94% vs il 41-43% degli MSM HIV-negativi e nel cavo orale-orofaringeo del 16-28% vs il 3-17% dei soggetti HIV-negativi (5–7). Il potere immunogeno della vaccinazione da HPV nelle persone che vivono con l'HIV è stato confermato da numerosi studi. In

particolare, la recente meta-analisi di Zizza ha confermato che il vaccino è ben tollerato, non ha nessun impatto sulla viremia HIV e/o sulla conta dei CD4 ed è molto immunogeno, con un tasso di sieroconversione prossimo al 100% per tutti i tre vaccini (8). L'efficacia del vaccino nella prevenzione delle nuove infezioni persistenti da HPV e nella prevenzione delle displasie, in particolare le forme severe (CIN2-3, AIN2-3), rimane però controversa in una popolazione ad alta prevalenza di HPV come la popolazione con HIV. Inoltre la diffusione del vaccino oltre il limite dei 26 anni nella real life, impone una rivalutazione dell'appropriatezza prescrittiva della vaccinazione HPV, specie nelle persone che vivono con l'HIV.

Ad oggi esistono solo 4 studi prospettici sulla vaccinazione HPV nelle persone che vivono con l'HIV, di cui due randomizzati, uno di fase 2 ed uno osservazionale di coorte. Nello studio di fase 2 sono stati arruolati giovani MSM di età fra 18-26 anni senza displasie di alto grado (H-SIL) (rilevante è il dato che il 34% dei 260 soggetti screenati sono stati esclusi per il rilievo di un H-SIL), tutti sottoposti a sierologia, Pap test anale, anosopia ad alta risoluzione ed HPV test in sede anale, genitale e cavo orale, al baseline ed ad intervalli di 7,12 e 24 mesi. Il vaccino è risultato efficace nel ridurre lo sviluppo di displasie associate ad HPV16 solo nei pazienti non esposti in precedenza al virus ma non negli MSM con precedente esposizione, un dato a favore della necessità di somministrare la vaccinazione prima dell'inizio dell'attività sessuale (9). Negli adulti di età compresa fra i 27 e i 47 anni, compresi gli MSM, la vaccinazione è risultata inefficace, poiché non è stata documentata nessuna differenza significativa nei vari endpoints (nuove infezioni persistenti, sviluppo di displasie severe, condilomatosi) fra vaccinati e non-vaccinati. Degno di nota, nello studio di Wilkin la vaccinazione ha dimostrato un'efficacia dell'88% nel ridurre l'infezione da HPV sul cavo orale e nello studio di Hidalgo-Tenorio ha ridotto in modo significativo l'infezione persistente (valutata a 12 mesi) dell'infezione da HPV 6, ma entrambi i dati necessitano di una conferma (10,11). Nelle donne HIV positive di età fra 9 e 65 aa, la vaccinazione è risultata efficace nel ridurre le nuove infezioni persistenti di HPV, ma non le displasie, rispetto ad un Gruppo di controllo storico. Il confronto con il Gruppo storico della Mugnoz, costituito da donne HIV-negative vaccinate, ha suggerito che l'efficacia del vaccino in HIV è minore, con un tasso di insuccesso 11 volte maggiore su un endpoint composito costituito dalla somma di tutti gli endpoint precedenti, mentre non è risultata nessuna differenza fra le donne senza pregressa esposizione ad HPV o sulla popolazione intention to treat (donne con una sola dose vaccinale e valutate una sola volta) (12). Questo studio, i cui risultati poggiano su un confronto storico e su una popolazione con un ampio range di età, non aiuta a definire la reale efficacia del vaccino nella popolazione femminile di età >26 aa.

Raccomandazioni

- Le popolazioni target per la vaccinazione HPV sono tutti i soggetti di entrambi i sessi di età compresa fra 9-12 e 26 anni.
- L'indicazione può essere estesa fino ai 45 anni per casi particolari: soggetti a bassa esposizione di HPV, con pregresso ciclo vaccinale non completo.
- Il vaccino HPV è molto efficace se somministrato prima dell'inizio dell'attività sessuale.
- Il vaccino HPV non è efficace nelle persone con infezione da HIV di età >26 anni e con alta prevalenza di infezione da HPV, quali MSM, TGD, SexWorkers.

Bibliografia

1. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, curatore. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 9 maggio 2018 [citato 25 luglio 2024];2020(3). Disponibile su: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009069.pub3>

2. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines*. 30 novembre 2021;9(12):1413.
3. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 23 luglio 2021;70(4):1–187.
4. Looker KJ, Rönn MM, Brock PM, Brisson M, Drolet M, Mayaud P, et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *J Int AIDS Soc*. giugno 2018;21(6):e25110.
5. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. maggio 2012;13(5):487–500.
6. King EM, Oomeer S, Gilson R, Copas A, Beddows S, Soldan K, et al. Oral Human Papillomavirus Infection in Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. Lama JR, curatore. *PLOS ONE*. 6 luglio 2016;11(7):e0157976.
7. Meites E, Wilkin TJ, Markowitz LE. Review of human papillomavirus (HPV) burden and HPV vaccination for gay, bisexual, and other men who have sex with men and transgender women in the United States. *Hum Vaccines Immunother*. 31 gennaio 2022;18(1):2016007.
8. Zizza A, Banchelli F, Guido M, Marotta C, Di Gennaro F, Mazzucco W, et al. Efficacy and safety of human papillomavirus vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2 marzo 2021;11(1):4954.
9. Palefsky JM, Lensing SY, Belzer M, Lee J, Gaur AH, Mayer K, et al. High Prevalence of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions, and Prevention Through Human Papillomavirus Vaccination, in Young Men Who Have Sex With Men Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 20 ottobre 2021;73(8):1388–96.
10. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao EY, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis*. 15 ottobre 2018;67(9):1339–46.
11. Hidalgo-Tenorio C, Pasquau J, Omar-Mohamed M, Sampedro A, López-Ruz MA, López Hidalgo J, et al. Effectiveness of the Quadrivalent HPV Vaccine in Preventing Anal \geq HSILs in a Spanish Population of HIV+ MSM Aged $>$ 26 Years. *Viruses*. 20 gennaio 2021;13(2):144.
12. McClymont E, Lee M, Raboud J, Coutlée F, Walmsley S, Lipsky N, et al. The Efficacy of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 15 febbraio 2019;68(5):788–94.

Fumo&alcohol

La prevalenza del fumo tra le persone che vivono con l'HIV nei Paesi occidentali è considerevolmente più alta rispetto alla popolazione generale, variando dal 40% al 70%, ma gli specifici consumi di tabacco nei diversi gruppi si differenziano in maniera contrastante (1).

Gli studi concordano nell'evidenziare un aumentato rischio di tumori fumo-relati nei fumatori (2–9), e anche negli ex-fumatori (10). Il fumo è associato a citologia anale anormale e ad un aumento del rischio di cancro anale (11). Nel lavoro di Luu (12), lo stato attuale di fumatore e l'uso della ART sono stati associati in modo indipendente a un rischio minore di sviluppo di KS (hazard ratio - HR=0,56, 95% CI: 0,35-0,90, P=0,02 e HR=0,27, 95% CI: 0,16-0,48, P<0,0001, rispettivamente)].

La percentuale sostanziale di tumori non AIDS-didagnostici, (ma anche di infarto miocardico, malattie epatiche e malattie renali end-stage) che potrebbero essere prevenute con interventi sui fattori di rischio tradizionali eleva l'importanza delle strategie di screening, compreso quelle sull'abuso di alcohol (13). In una popolazione di persone che vivono con l'HIV che invecchia diventa imprescindibile migliorare l'efficacia della prevenzione o della modifica di questi fattori di rischio e della creazione di modelli di assistenza sostenibili per implementare tali interventi durante i prossimi decenni (14).

Raccomandazioni

- | |
|---|
| - Si raccomanda di promuovere tra le persone che vivono con HIV la cessazione tabagica e alcolica |
|---|

Bibliografia

1. Lert F, Annequin M, Tron L, Aubrière C, Hamelin C, Spire B, et al. Socioeconomic conditions of people living with HIV followed at hospital in metropolitan France. Results of the ANRS-VESPA2 Study. *Bull Epidemiol Hebd BEH*. luglio 2013;26–27.
2. Kirk GD, Merlo C, O’Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV Infection Is Associated with an Increased Risk for Lung Cancer, Independent of Smoking. *Clin Infect Dis*. 1 luglio 2007;45(1):103–10.
3. the Swiss HIV Cohort Study, Clifford GM, Lise M, Franceschi S, Egger M, Bouchardy C, et al. Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection. *Br J Cancer*. gennaio 2012;106(3):447–52.
4. Bertisch B, Franceschi S, Lise M, Vernazza P, Keiser O, Schoni-Affolter F, et al. Risk Factors for Anal Cancer in Persons Infected With HIV: A Nested Case-Control Study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 15 settembre 2013;178(6):877–84.
5. Reddy KP, Kong CY, Hyle EP, Baggett TP, Huang M, Parker RA, et al. Lung Cancer Mortality Associated With Smoking and Smoking Cessation Among People Living With HIV in the United States. *JAMA Intern Med*. 1 novembre 2017;177(11):1613.
6. Hessol NA, Barrett BW, Margolick JB, Plankey M, Hussain SK, Seaberg EC, et al. Risk of smoking-related cancers among women and men living with and without HIV. *AIDS*. 1 gennaio 2021;35(1):101–14.
7. Altekruse SF, Shiels MS, Modur SP, Land SR, Crothers KA, Kitahata MM, et al. Cancer burden attributable to cigarette smoking among HIV-infected people in North America. *AIDS*. 20 febbraio 2018;32(4):513–21.
8. RESPOND study group. The interrelationship of smoking, CD4+ cell count, viral load and cancer in persons living with HIV. *AIDS*. 1 aprile 2021;35(5):747–57.
9. Marbaniang I, Joshi S, Sangle S, Khaire S, Thakur R, Chavan A, et al. Smokeless tobacco use and oral potentially malignant disorders among people living with HIV (PLHIV) in Pune, India: Implications for oral cancer screening in PLHIV. Meena JK, curatore. *PLOS ONE*. 5 luglio 2022;17(7):e0270876.
10. Shepherd L, Ryom L, Law M, Petoumenos K, Hatleberg CI, d’Arminio Monforte A, et al. Cessation of Cigarette Smoking and the Impact on Cancer Incidence in Human Immunodeficiency Virus–infected Persons: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study. *Clin Infect Dis*. 1 febbraio 2019;68(4):650–7.
11. Wieland U, Hellmich M, Wetendorf J, Potthoff A, Höfler D, Swoboda J, et al. Smoking and anal high-risk human papillomavirus DNA loads in HIV-positive men who have sex with men. *Int J Med Microbiol*. ottobre 2015;305(7):689–96.
12. Luu HN, Amirian ES, Scheurer ME. The interaction between smoking status and highly active antiretroviral therapy (HAART) use on the risk of Kaposi’s sarcoma (KS) in a cohort of HIV-infected men. *Br J Cancer*. marzo 2013;108(5):1173–7.
13. Mazul AL, Hartman C, Kramer J, White DL, Royse K, Raychaudhury S, et al. Incidence and survival for oropharynx and non-oropharynx head and neck cancers among veterans living with HIV. *Cancer Med*. dicembre 2020;9(24):9326–35.
14. Althoff KN, Gebo KA, Moore RD, Boyd CM, Justice AC, Wong C, et al. Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a collaboration of cohort studies. *Lancet HIV*. febbraio 2019;6(2):e93–104.

Informazioni e contatti

Fondazione The Bridge

Viale Gorizia, 22, 20144 Milano (MI)

Tel. 02 36565535

www.fondazionethebridge.it

Fondazione AIOM

Via Enrico Nöe, 23, 20133 Milano (MI)

Tel. 02 2668 3335

<https://www.fondazioneaiom.it/>

SIMIT – Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

Via del Romito 63/A, 59100 Prato (PO)

Tel. 345 723 3689

<https://www.simit.org/>

SITA

c/o Academy S.r.l.

Via Aosta 4/A, 20155 Milano (MI)

Tel. 02/87063370

<https://sitaonline.net/>