

# I linfomi nei pazienti con infezione da HIV: uno studio retrospettivo.

## Lymphomas in patients with HIV-infection: a retrospective study.

**Andrea De Vito, Marco Fois, Nicholas Geremia, Elena Bozzi, Valentina Urru, Elija Princic, Maria Sabrina Mameli, Renato Lobrano, Vito Fiore, Sergio Babudieri, Giordano Madeddu**

Unit of Infectious Diseases, Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy

**Autore per la corrispondenza:**

**Andrea De Vito**  
Department of Clinical, Surgical and Experimental Sciences, University of Sassari, Sassari, Italy

andreadevitoaho@gmail.com

**Keywords:**  
Non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, HIV, observational study.

**Potenziali conflitti di interesse:**  
nessuno.

JHA 2020; 5(2): 39-42

DOI: 10.19198/JHA31495

**Riassunto**

Le persone con infezione da HIV (PLWH) hanno un rischio maggiore di sviluppare tumori rispetto alla popolazione HIV-negativa. Dal 2005 al 2018, nel nostro centro 82 pazienti hanno sviluppato una neoplasia, 25 (30,1%) di questi un linfoma. È stato eseguito uno studio retrospettivo che includeva i PLWH con una diagnosi di linfoma, visti nel centro negli ultimi 15 anni. Sono state registrate le informazioni sulla diagnosi, il tipo di tumore, la stadiazione, il trattamento e le cause di morte. Dei 25 pazienti arruolati 20 (80%) erano maschi. L'età media era di  $47,6 \pm 9,4$  anni. I pazienti con linfoma non-Hodgkin (LNH) erano 17 (68%) mentre quelli con linfoma di Hodgkin (LH) erano 8 (32%). Per quanto riguarda i LNH, la forma più frequente è stata quella a grandi cellule B, diagnosticata in 10 (58,8%) pazienti. A 18 (72%) pazienti è stato diagnosticato un linfoma in stadio IV. Venti (80%) pazienti hanno iniziato un trattamento chemioterapico, e 3 (12%) hanno anche effettuato dei cicli di radioterapia. Sono state osservate 11 (44%) morti, 9 (82%) delle quali in pazienti con LNH. In conclusione, la mortalità nei PLWH con linfoma è ancora molto elevata (44%). Appare cruciale implementare strategie di diagnosi precoce e perseguire la completa soppressione virale per ridurre l'incidenza dei LNH.

**Abstract**

*People living with HIV (PLWH) have an increased cancer risk. Between 2005 and 2018, 82 patients followed in our center developed a cancer; 25 (30.1%) of these had a lymphoma. We performed a retrospective study, including PLWH, with a diagnosis of lymphoma in the last 15 years. We collected data about the type of cancer, diagnosis, treatment, and cause of death. Out of 25 patients with lymphoma, 20 (80%) subjects were male. The mean age was  $47.6 \pm 9.4$  years. Seventeen (68%) patients had Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), and 8 (32%) a Hodgkin Lymphoma (HL). Regarding NHL, the most frequent type was the diffuse large B-cell lymphoma with 10 (58.8%) patients. Eighteen (72%) cases had stage IV lymphoma at presentation. Twenty (80%) patients received chemotherapy, and three (12%) radiotherapy. Eleven (44%) patients died, nine (82%) of them had NHL. In conclusion, the mortality in PLWH with Lymphoma is elevated (44%). It appears essential to implement new strategies of early diagnosis and improve the adherence to the antiretroviral treatment, aiming to reduce the incidence of NHL.*

**Introduzione**

Sin dai primi anni '80, è stato visto come le persone con infezione da HIV (PLWH) avessero un rischio maggiore di sviluppare tumori rispetto alla popolazione HIV-negativa (1,2).

I tumori possono essere divisi in tumori AIDS-definienti (ADC) e in non AIDS-definienti (nADC). Del primo gruppo fanno parte il Sarcoma di Kaposi, i Linfomi Non-Hodgkin (LNH) e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

Per quanto riguarda i Linfomi, il rischio di sviluppo nei PLWH è notevolmente aumentato, specie per

i LNH. Il rischio di sviluppare un LNH, secondo una metanalisi del 2007, è, infatti, aumentato di circa 77 volte; mentre per quanto riguarda i Linfomi di Hodgkin (LH), il rischio è aumentato di circa 11 volte (3,4).

Nel nostro centro, dal 2005 al 2018, è stata diagnosticata una neoplasia maligna in 82 pazienti. Venticinque (30,1%) su 82 pazienti hanno avuto la diagnosi di linfoma.

**Metodi**

È stato eseguito uno studio retrospettivo includente i PLWH con una diagnosi di linfoma negli ultimi

15 anni. Sono state registrate le informazioni anagrafiche, relative all'infezione da HIV, alla diagnosi del tumore, al tipo di tumore, alla stadiazione, al trattamento e alle cause di morte. I dati sono stati analizzati utilizzando Stata/SE 16, utilizzando la statistica descrittiva con calcolo di media  $\pm$  deviazione standard (DS) o mediana con i range interquartili (IQR) dopo aver studiato la normalità della distribuzione. Per valutare le differenze tra le variabili continue sono stati utilizzati il test t di Student o il Mann Whitney U test, quando appropriato.

### Risultati

Sono stati arruolati 25 pazienti, di cui 10 (80%) erano maschi. **(Tabella 1).**

L'età media era di  $47,6 \pm 9,4$  anni. Quattordici (56%) pazienti avevano una storia di tossicodipendenza, 6 (24%) erano eterosessuali e 5 (20%) erano uomini che facevano sesso con altri uomini. Dieci (40%) pazienti avevano una epatopatia cronica HCV-correlata, 3 (12%) HBV-correlata e 2 (8%) avevano una triplice coinfezione HIV/HBV/HCV.

Per quanto riguarda il tipo di linfoma diagnosticato, 17 (68%) pazienti avevano un LNH, mentre 8 (32%) un LH. In quattro (16%) pazienti la diagnosi di linfoma era stata contemporanea a quella di HIV, mentre 21 (84%) erano HIV-infetti (14 con LNH e 7 con LH) noti.

La mediana dei CD4 al momento della diagnosi **(Figura 1)** era significativamente diversa nei due gruppi, infatti era di 200 (IQR 146-272) cellule/mm<sup>3</sup> per i pazienti con un LNH e 486 (IQR 410-499) cellule/mm<sup>3</sup> per i pazienti con LH. I pazienti con una carica virale rilevabile erano 10 (47,6%) di cui 7 avevano un LNH e 3 un LH.

In 18 (72%) pazienti è stato diagnosticato un linfoma in stadio IV. La diagnosi istologica è stata possibile in tutti casi ad eccezione del linfoma cerebrale dove non è stata eseguita una biopsia e la diagnosi è stata fatta radiologicamente. Tuttavia, in due casi la diagnosi istologica è stata fatta *post-mortem*.

Venti (80%) pazienti hanno iniziato un trattamento chemioterapico, e 3 (12%) hanno anche effettuato cicli di radioterapia.

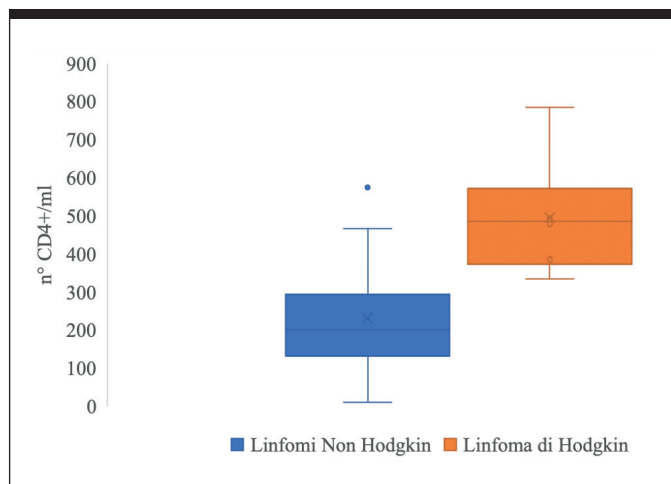
Lo schema più utilizzato nei pazienti con LNH è stato l'R-CHOP (rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone), mentre nei LH si è utilizzato lo schema ABVD (doxorubicina,

	N (%)*
<b>Maschi</b>	20 (80%)
<b>Età media (<math>\pm</math> deviazione standard)</b>	47,6 $\pm$ 9,4 anni
<b>Fattori di Rischio</b>	
Eterosessuale	6 (24%)
MSM	5 (20%)
IDU	14 (56%)
<b>Abitudine tabagica</b>	
Si	19 (76%)
No	6 (24%)
<b>Alcol</b>	
Si	8 (32%)
<b>Coinfezione</b>	
HCV	10 (40%)
HBV	3 (12%)
HCV+HBV	2 (8%)
<b>Naive</b>	4 (16%)
<b>Carica virale &lt;50 copie/ml</b>	11 (44%)
<b>Decessi</b>	11 (44%)

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche e demografiche in 25 pazienti con linfoma.

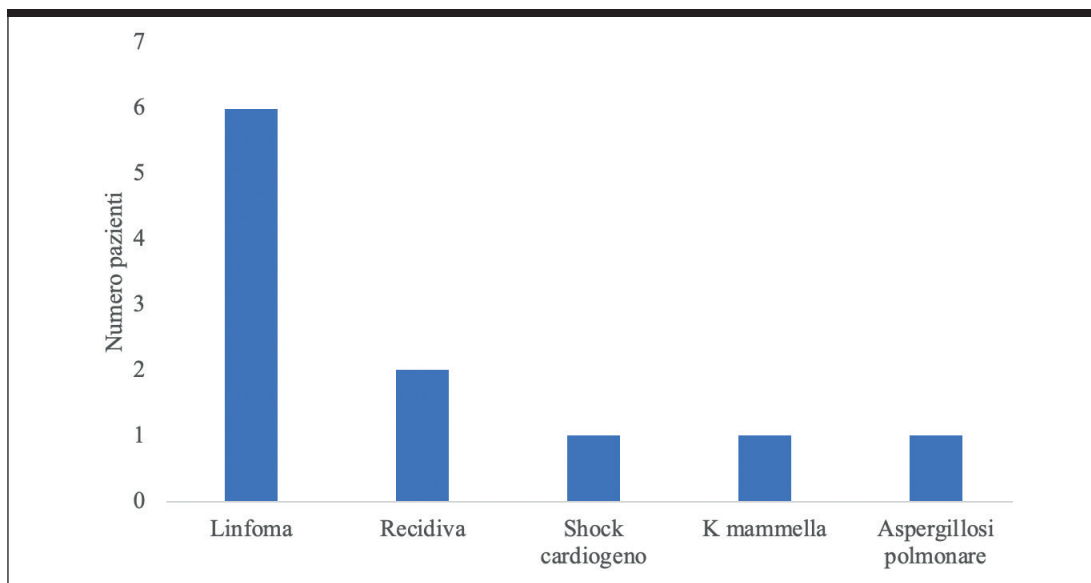
\*se non diversamente indicato

MSM: Maschi che fanno sesso con altri maschi; IDU: utilizzo droghe endovena



**Figura 1.** Conta dei CD4 (cellule/mm<sup>3</sup>) al momento della diagnosi di linfoma nei pazienti con linfoma di Hodgkin o non Hodgkin. P-value = 0.004

bleomicina, vinblastina e dacarbazina). Durante la chemioterapia tutti i pazienti hanno iniziato una terapia antiretrovirale, tuttavia ai controlli effettuati dopo sei mesi cinque pazienti, su 18 che erano ancora in vita, avevano una carica virale superiore alle 200 copie/ml.



**Figura 2.** Cause di morte nei pazienti con Linfoma HIV correlato.

Diciassette (68%) pazienti hanno avuto una remissione completa, ma tre di questi hanno successivamente presentato recidive. In due pazienti con LNH è stata eseguita una chemioterapia palliativa con la sola vincristina.

Sono state osservate 11 (44%) morti, 9 (82%) delle quali in pazienti con LNH. Il linfoma è stata la causa di morte in 8 (73%) pazienti, tutti con linfoma in stadio IV. Gli altri tre decessi sono stati causati da tumore mammario, aspergillosi polmonare e shock cardiogeno. Dei pazienti deceduti, al momento della diagnosi di tumore, solamente tre (27.3%) praticavano correttamente la terapia antiretrovirale e avevano una carica virale non rilevabile. Per quanto riguarda gli altri otto pazienti, ben sei erano a conoscenza del loro stato di positività da oltre due anni, ma comunque non assumevano terapia antiretrovirale, mentre gli altri due pazienti erano naïve.

Nei pazienti il cui decesso è stato causato dal linfoma si trattava di forme avanzate alla diagnosi. La morte è avvenuta, infatti, entro l'anno dalla diagnosi in sei casi e in quattro di questi entro il primo mese.

### Discussione

La mortalità nei PLWH con linfoma è apparsa ancora molto elevata (44%), anche in relazione allo stadio avanzato di malattia alla diagnosi. Per questo motivo appare cruciale implementare strategie

di diagnosi precoce per riuscire a diagnosticare la malattia in uno stadio iniziale e aumentare di conseguenza la sopravvivenza.

L'inizio concomitante della HAART e della chemioterapia sono attualmente consigliati dalle linee guida in quanto si associano a un più rapido recupero immunologico rispetto all'inizio della HAART successivo alla fine della chemioterapia (5). L'assunzione concomitante della HAART, inoltre, è stata associata a migliori tassi di remissione completa e a una tendenza verso la migliore sopravvivenza (6). Nella scelta della HAART, tuttavia, è sempre necessario tenere presente le potenziali interazioni farmacologiche soprattutto a carico degli inibitori della proteasi. In queste condizioni l'utilizzo degli inibitori dell'integrasi potrebbero portare diversi vantaggi tra cui le ridotte interazioni e il più rapido abbattimento dell'HIV-RNA (7).

La correlazione tra bassa conta dei CD4 e lo sviluppo di LNH è stata dimostrata in studi di coorte osservazionali mentre l'età più giovane e l'assunzione della HAART si sono evidenziati come fattori associati a un rischio più basso (8).

È quindi fondamentale che le PLWH assumano la terapia antiretrovirale con la massima aderenza in modo da mantenere nel tempo la viro-soppressione e raggiungere un recupero immunologico, così da ridurre l'incidenza dei Linfomi AIDS correlati, particolarmente dei LNH e la mortalità ad essi associata. ■

**BIBLIOGRAFIA**

1. Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J, et al. *Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998*. Br J Cancer. 2003; 89: 94–100.
2. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. *Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002*. AIDS. 2006; 20: 1645-54.
3. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. *Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis*. Lancet. 2007; 370: 59–67.
4. Rubinstein PG, Aboulaflia DM, Zloza A. *Malignancies in HIV/AIDS: From epidemiology to therapeutic challenges*. AIDS 2014; 28: 453–65.
5. 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. 2018; 59: 1851–60.
6. Barta SK, Xue X, Wang D, et al. *Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: A pooled analysis of 1546 patients*. Blood. 2013; 122: 3251-62.
7. Focà E, Cavaglià G, Rusconi S, et al. *Survival in HIV-infected patients with lymphoma according to the choice of antiretroviral treatment: an observational multicentre study*. HIV Med. 2018; 19: 523–31.
8. Bower M, Fisher M, Hill T, et al. *CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK*. Haematologica. 2009; 94: 875–80.