

Linfomi non Hodgkin AIDS-correlati

Caratteristiche clinico-patologiche e strategie terapeutiche

I linfomi non Hodgkin (LNH) a cellule B ad alto grado di malignità sono, con il sarcoma di Kaposi ed il carcinoma invasivo della cervice uterina, patologie diagnostiche per la sindrome da immunodeficienza acquisita. Nonostante i recenti progressi compiuti nella comprensione dei meccanismi patogenetici coinvolti nell'insorgenza dei LNH AIDS-correlati, la prognosi di questi pazienti rimane infausta nella totalità dei casi. In questa rassegna gli Autori considerano le principali caratteristiche clinico-patologiche di questa condizione morbosa, soffermandosi in particolar modo sui meccanismi patogenetici e sulle possibili implicazioni terapeutiche.

AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma

Clinico-pathological characteristics and therapeutic strategies

Summary

High-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is, together with Kaposi's sarcoma and invasive cervix cancer, an AIDS-defining disease. Despite recent progress in the understanding of the pathogenic mechanisms involved in the onset of AIDS-related NHL, the prognosis of these patients is still very poor in all cases. In this review, the authors consider the main clinico-pathological features of the disease, and dwell particularly on its pathogenic mechanisms and their possible therapeutic implications.

Silvestris N, Crucitta E, Lorusso V, et al. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. Clinico-pathological characteristics and therapeutic strategies. *Trends Med* 2003; 3(1):29-36.

© 2003 Pharma Project Group srl

Nicola Silvestris¹, Enrico Crucitta², Vito Lorusso², Modesto D'Aprile¹

¹ Oncologia Medica, Centro "G. Porfiri" Latina
² Dipartimento di Oncologia Medica, Istituto Oncologico IRCCS, Bari

Key words:
non-Hodgkin lymphoma
Kaposi's sarcoma
antiretroviral therapy
AIDS

✉ **Vito Lorusso**
Dipartimento di Oncologia Medica
Istituto Oncologico
Via Amendola, 209
70126 Bari
E-mail: vitolorusso@inwind.it

I linfomi non Hodgkin (LNH) a cellule B ad alto grado di malignità sono, con il sarcoma di Kaposi (SK) ed il carcinoma invasivo della cervice uterina, patologie diagnostiche per la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)¹. L'insorgenza di un linfoma rappresenta un evento relativamente tardivo nella storia naturale dell'infezione da HIV e si associa, nella gran parte dei casi, alla presenza di una grave linfocitopenia. Pur rappresentando la causa di morte nel 12-16% dei soggetti HIV⁺, il LNH consente la diagnosi iniziale della sindrome solo nel 3% dei pazienti. A differenza del SK, che colpisce soprattutto i maschi omosessuali, i LNH AIDS-correlati mostrano una distribuzione sostanzialmente omogenea

nelle varie categorie ed un rischio relativo circa 100 volte superiore rispetto alla popolazione generale². I recenti progressi terapeutici raggiunti con l'introduzione delle nuove terapie antiretrovirali (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) hanno consentito di ottenere una significativa riduzione dell'incidenza delle infezioni opportunistiche e del SK ma non della malattia linfomatosa nella sua forma sistemica³, mentre è ancora discussa la riduzione delle forme di LNH primitive del sistema nervoso centrale (SNC)⁴.

Meccanismi patogenetici

La patogenesi dei LNH AIDS-correlati è sicuramente multi-

fattoriale e comprende il patrimonio genetico dell'ospite, l'infezione da HIV, la stimolazione antigenica cronica e l'alterata produzione di citochine⁵.

Patrimonio genetico dell'ospite

Recenti studi hanno dimostrato come la condizione di eterozigosi per una variante polimorfica del gene codificante per il recettore 5 delle chemochine (CCR5), rappresenti un fattore protettivo per l'insorgenza di linfoma nei pazienti HIV⁺. Infatti, tale variante potrebbe ridurre la risposta dei linfociti B allo stimolo mitogenico esercitato dalla proteina RANTES, ligando naturale di CCR5, interferendo in tal modo negativamente con alcune fasi della linfomogenesi⁶.

Infezione da HIV

La mancata dimostrazione della presenza di genoma virale nei cloni cellulari linfomatosi ha consentito di escludere un ruolo diretto di HIV nella linfomogenesi⁷. E' verosimile pertanto che questo virus esplichi la sua azione patogenetica indirettamente, soprattutto attraverso la progressiva distruzione del sistema immunitario, con conseguente perdita del controllo sulla proliferazione delle cellule B infettate dal virus di Epstein Barr (EBV), il cui numero risulta significativamente aumentato negli organi linfoidi nelle fasi precedenti la trasformazione neoplastica⁸. E' stato inoltre osservato come l'espressione della proteina virale *tat* da parte delle cellule endoteliali infettate da HIV aumenti la capacità di adesione delle cellule linfomatosi all'endotelio, facilitandone in tal modo la migrazione nei tessuti⁹.

Stimolazione antigenica cronica

L'insorgenza di un LNH nei pazienti HIV⁺ è spesso preceduta da un quadro di linfoadenopatia generalizzata persistente, espressione di un'espansione B linfocitaria di tipo policlonale conseguente a stimolazione antigenica cronica. E' stato dimostrato come questi cloni linfocitari presentino spesso alterazioni citogenetiche tipiche dei LNH, di cui sono pertanto considerati precursori¹⁰.

Alterata produzione di citochine

Nel LNH diffuso a grandi cellule è stata dimostrata un'elevata espressione del recettore per la IL-6 da parte delle cellule tumorali con conseguente aumento della loro sensibilità allo stimolo mitogenico esercitato da questa citochina¹¹. Inoltre, elevati livelli sierici di IL-10 e del fattore di necrosi tumorale β sono rilevabili nei pazienti con linfoma di Burkitt¹². Infine, i linfomi delle cavità corporee (pleura, pericardio e peritoneo) sono caratterizzati dalla secrezione di IL-6, IL-10, oncostatina M ed, in alcuni casi, di una proteina omologa alla IL-6 codificata dal Human Herpes Virus 8 (HHV-8)¹³.

Caratteristiche istopatologiche e molecolari

I LNH AIDS-correlati sono caratterizzati da un pattern proliferativo diffuso, pleomorfismo cellulare, alto grado di malignità e derivazione B-cellulare. Si distinguono tradizionalmente in forme sistemiche e primitive del SNC, sebbene negli ultimi anni siano state identificate due ulteriori entità clinico-patologiche,

i linfomi diffusi delle cavità corporee ed il linfoma plasmoblastico della cavità orale. Infine, i linfomi a basso grado di malignità a cellule B e T, che possono occasionalmente insorgere nei soggetti HIV⁺, non sono considerati neoplasie AIDS-correlate.

LNH sistemici

La gran parte di questi disordini linfoproliferativi è inquadrabile in una delle seguenti tre categorie secondo la Working Formulation: *a) a piccole cellule non clivate* (linfoma di Burkitt e Burkitt-like); *b) a grandi cellule non clivate*; *c) immunoblastico con caratteristiche plasmocitiche*. E' stato proposto di classificare questi ultimi due tipi istologici con il termine di *linfomi diffusi a grandi cellule* per la presenza di caratteristiche istologiche comuni¹⁴. Sono riportati anche casi di linfomi composti da plasmoblasti (*plasmocitomi*) con caratteristiche intermedie tra il linfoma a piccole cellule non clivate con differenziazione plasmoblastica ed il linfoma di tipo immunoblastico-plasmocitoide.

I *linfomi a piccole cellule non clivate* rappresentano il 25-30% degli LNH sistemici ed insorgono soprattutto nelle fasi iniziali dell'infezione virale, in presenza di una conta di CD4 relativamente elevata. Costante è l'attivazione del proto-oncogene *c-myc*, codificante per un fattore di trascrizione coinvolto nella regolazione dei fenomeni apoptotici. Nel 60% dei pazienti sono inoltre presenti mutazioni nella regione 5 del proto-oncogene *bcl-6* e del gene onco-soppressore *p53*¹⁵. Circa il 70% dei casi è EBV⁻ ed, anche i casi EBV⁺, non esprimono generalmente gli antigeni di trasformazione LMP-1 ed EBNA-2, suggeren-

do l'assenza di un ruolo patogenetico di EBV⁸.

I *linfomi diffusi a grandi cellule* insorgono esclusivamente nell'ospite gravemente immunodepresso. Nel 70-80% dei casi è dimostrabile un'infezione da EBV con frequente espressione, da parte delle cellule neoplastiche, della proteina LMP-1. Sono spesso preceduti da una riduzione dei linfociti T citotossici EBV-specifici e da un incremento della viremia, elementi che rendono verosimile l'esistenza di un processo linfoproliferativo EBV-indotto. Frequente è il riscontro di un riarrangiamento di *bcl-6*¹⁶.

Linfomi primitivi del SNC

Queste forme neoplastiche possiedono, nella gran parte dei casi, le caratteristiche istologiche tipiche del linfoma immunoblastico plasmocitoide a grandi cellule. Più rare le forme a grandi cellule non clivate. Costante è l'infezione da EBV associata alla presenza, nel 50% dei casi, di LMP-1. Frequente l'espressione della proteina *bcl-2*, in assenza di un riarrangiamento del gene corrispondente, così come di mutazioni di *bcl-6*¹⁷.

Linfomi primitivi delle cavità corporee

Rappresentano un'entità nosologica autonoma. Le caratteristiche citomorfologiche sono intermedie tra i linfomi immunoblastici a grandi cellule e le forme a grandi cellule anaplastiche con voluminosi elementi cellulari multilobati o multinucleati simili alla cellula di Reed-Sternberg. Marcatore genetico è l'infezione da HHV-8^{18,19}.

Linfoma della cavità orale

Compare in poco più del 2% dei pazienti e presenta caratteristiche morfologiche comuni al lin-

foma plasmoblastico²⁰.

Quadri clinici

La storia naturale dei LNH nei soggetti HIV⁺ si differenzia in maniera significativa da quella osservabile nella popolazione generale sia per l'elevata incidenza di forme diffuse sia per l'interessamento di strutture anatomiche extranodali (SNC, midollo osseo, apparato gastroenterico, fegato). Frequenti i sintomi sistemici di tipo B (febre, sudorazione notturna, calo ponderale superiore al 10% del peso dell'individuo), la cui presenza può tuttavia correlarsi anche con numerose infezioni opportunistiche ed altre neoplasie quali il linfoma di Hodgkin ed il SK.

Il coinvolgimento del midollo osseo è documentabile, al momento della diagnosi, in circa il 20% dei pazienti e si associa frequentemente ad un contemporaneo interessamento delle leptomeningi. Lo stomaco e l'intestino tenue sono le localizzazioni più frequenti a livello dell'apparato gastroenterico e si associano ad algie addominali, anoressia, nausea, vomito e modificazioni dell'alvo. La comparsa di ittero è espressione di una localizzazione epatica. Altre possibili sedi di malattia sono il polmone, la cavità orale, le cute ed i tessuti sottocutanei²¹.

Le *forme primitive del SNC* rappresentano, nella gran parte dei casi, una manifestazione tardiva nella storia naturale dell'infezione da HIV e si associano ad una conta di CD4 inferiore a 50/mm³. Caratteristica è la comparsa di lesioni focali, singole o multiple, a livello della sostanza bianca, dei gangli della base e del cervelletto. Il corteo sintomatologico comprende letargia, alterazioni della personalità, turbe

del sensorio e segni neurologici di lato. Nel 14% dei casi la malattia si presenta con il quadro clinico dell'ipertensione endocranica. Possibile l'interessamento delle leptomeningi con cefalea e paralisi dei nervi cranici²¹.

I *linfomi primitivi delle cavità corporee* sono caratterizzati da effusione neoplastica delle sierose (pleura, pericardio, peritoneo) in assenza di una massa tumorale clinicamente identificabile. Rara la diffusione della malattia ai linfonodi locoregionali e a distanza¹⁸.

Diagnosi

Numerose condizioni cliniche correlate alla infezione stessa da HIV possono mascherare l'insorgenza di un LNH. La diagnosi è sempre istologica e richiede una biopsia incisionale o escissionale sebbene, nei pazienti con ridotto performance status, il solo esame citologico su materiale ottenuto mediante agoaspirato può risultare sufficiente. La TAC torace-addome-pelvi, la rachicentesi e la biopsia osteomidollare rappresentano indagini routinarie per la stadiazione di questi pazienti. La scintigrafia con Gallio-67 risulta particolarmente utile nella diagnosi differenziale con la linfadenopatia generalizzata, mentre la tomografia ad emissione di positroni (PET) con fluorodeossiglucosio può essere di ausilio nell'evidenziare la presenza di malattia residua al termine del trattamento chemioterapico²². In presenza di una massa intracranica documentata mediante TAC o RMN è indispensabile la diagnosi differenziale con le patologie infettive cerebrali. In questi casi la biopsia stereotassica è indicata solo dopo insuccesso di un trattamento antibio-

tico specifico per *Toxoplasma* sebbene, in caso di negatività serologica per tale microrganismo, molti Autori ritengano utile eseguire subito l'esame stereotassico. Recenti studi hanno dimostrato come la PET e la tomografia ad emissione di singoli fotoni di tallio consentano di evitare l'esame bioptico²³. Il valore predittivo di queste indagini strumentali è incrementato dalla ricerca, mediante tecniche di biologia molecolare, di sequenze di EBV-DNA nel liquido cerebro-spinale²⁴.

Fattori prognostici

Il LNH AIDS-correlato è un evento fatale nella totalità dei pazienti. Fattori prognostici sfavorevoli sono: età > 35 anni, ridotto performance status, stadi III e IV di malattia, coinvolgimento di strutture anatomiche extranodali, diagnosi di AIDS precedente quella del linfoma, elevati livelli sierici di lattico deidrogenasi ed una conta di cellule CD4+ <100/mm³. In particolare, la sopravvivenza mediana è di soli 3 mesi in presenza di grave linfocitopenia, ma aumenta a 12 mesi in assenza di condi-

zioni prognostiche sfavorevoli. Recenti studi hanno dimostrato come anche l'Indice Prognostico Internazionale possa essere considerato un importante fattore prognostico in questi pazienti²⁵.

Terapia

La ridotta riserva midollare, l'effetto immunosoppressivo delle terapie antitumorali ed il conseguente aumento del rischio di infezioni opportunistiche rendono il trattamento dei LNH AIDS-correlati particolarmente complesso (tabella 1)²⁶. All'inizio dell'epidemia l'impiego di regimi polichemioterapici aggressivi si è associato ad un'elevata tossicità a fronte di un ridotto numero di risposte obiettive, soprattutto nei casi a prognosi più sfavorevole²⁷. Nel tentativo di migliorare la tollerabilità di questi trattamenti, Levine *et al.* hanno utilizzato lo schema m-BACOD (metotrexate, leucovorin, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina e desametasone) modificato (riduzione del 50% del dosaggio della doxorubicina e della ciclofosfamide) (tabella 2). Lo stu-

dio prevedeva inoltre un trattamento profilattico a livello del SNC con citosina arabinoside intratecale e radioterapia encefalica. I risultati hanno mostrato un 50% di risposte complete ed una sopravvivenza mediana di 6,5 mesi nell'intera casistica e di 15 mesi nei casi responsivi²⁸. Questi dati sono stati confermati da un trial clinico prospettico condotto dall'*AIDS Clinical Trial Group* nel quale 192 pazienti sono stati randomizzati per ricevere lo schema m-BACOD a dosaggio standard (in associazione a fattori di crescita emopoietici) o ridotto. I risultati hanno evidenziato l'equivalenza dei due trattamenti in termini di risposte complete (52% vs 41%) e di sopravvivenza (31 vs 35 settimane) ma un aumento significativo della tossicità nel primo braccio (70% vs 51%, p=0,008)²⁹.

Risultati molto incoraggianti sono stati ottenuti da Little *et al.* con lo schema EPOCH (etoposide, prednisone, vincristina e ciclofosfamide) in cui la posologia della ciclofosfamide veniva modificata nel primo ciclo in rapporto alla conta dei CD4 (187 mg/m² per CD4+ < 100/

Tabella 1. Principali regimi polichemioterapici utilizzati nel trattamento del LNH AIDS-correlato.

Autore	Schema	N° pazienti	Risposte complete (%)	Sopravvivenza mediana libera da malattia (mesi)	Sopravvivenza mediana assoluta (mesi)
Kaplan <i>et al.</i> ²⁹	m-BACOD ridotto vs m-BACOD standard	176	41 vs 52	15 vs 9.5	8.5 vs 7.7
Little <i>et al.</i> ³⁰	EPOCH	23	7	100% a 23 mesi (mediana non raggiunta)	92% a 23 mesi (mediana non raggiunta)
Ratner <i>et al.</i> ³³	CHOP ridotto o standard + HAART	65	30 vs 48	Non valutabile	Non valutabile

Tabella 2. Schema m-BACOD a dosaggio ridotto (Adattata da Kaplan²⁹).

Ciclo chemioterapico (ogni 28 giorni)	
Giorno 1 <ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamide 300 mg/m² • Doxorubicina 25 mg/m² • Vincristina 1,4 mg/m² • Bleomicina 4 U/m² • Decadron 3 mg/m² (giorni 1-4) 	Giorno 15 <ul style="list-style-type: none"> • Metotrexate 500 mg/m² (seguito da leucovorin) • Profilassi del SNC • Citosina arabinoside 50 mg intratecali (giorni 1, 8, 21 e 28 del primo ciclo) • Radioterapia encefalica (2400 rad) in presenza di positività per cellule neoplastiche del midollo osseo o del liquido cefalo-rachidiano
Trattamento complessivo <ul style="list-style-type: none"> • 2 cicli → nuova stadiazione: <ol style="list-style-type: none"> 1) RC → 2 cicli → interruzione del trattamento 2) RP → 2 cicli: <ol style="list-style-type: none"> a) RC → 2 cicli → interruzione del trattamento b) RP o NR → interruzione del trattamento 	

mm³; 375 mg/m² per CD4+ ≥100/mm³). Infatti, nei cicli successivi il dosaggio della ciclofosfamide veniva ridotto o aumentato di 187 mg/m² (pari al 25% della dose standard) in presenza di un numero assoluto di neutrofili al nadir minore o maggiore di 500/mm³ (tabella 3). Inoltre, per tutta la durata del trattamento è stata interrotta la terapia antiretrovirale ed è stato effettuato un trattamento

profilattico con cotrimoxazolo. Dopo 23 mesi di follow up le percentuali di risposte complete e di sopravvivenza libera da malattia ed assoluta nei 23 soggetti considerati sono state rispettivamente del 79%, 85% e 73%³⁰.

Utilizzando un approccio alternativo, Tirelli *et al.* hanno randomizzato i pazienti in gruppi di trattamento stratificati in base ai seguenti fattori prognostici

sfavorevoli: a) diagnosi di AIDS precedente quella del linfoma, b) conta di CD4 ≤100/mm³, c) performance status >1³¹. I pazienti a basso rischio (nessuno dei precedenti fattori), trattati secondo gli schemi ACVB (doxorubicina, ciclofosfamide, vindesina e bleomicina) o CHOP, non hanno presentato differenze significative in termini di risposte complete (66% vs 60%) e di sopravvivenza assoluta (51% vs 50%). Una tossicità significativamente superiore è stata osservata nel braccio trattato con ACVB. I pazienti a rischio intermedio (un solo fattore), randomizzati per ricevere lo schema CHOP a dosaggio standard o ridotto del 50%, hanno mostrato un aumento significativo delle risposte complete nel primo braccio (63% vs 39%; p=0.01) in assenza tuttavia di un evidente vantaggio nella sopravvivenza assoluta (25% vs 30%). Infine, nei pazienti ad alto rischio (2-3 fattori), lo schema CHOP a dosaggio ridotto ha consentito di ottenere risultati significativamente migliori in termini di sopravvivenza libera

Tabella 3. Schema EPOCH (Adattata da Little³⁰).

- Etoposide* 200 mg/m²
- Prednisone 60 mg/m² p.o. (giorni 1-5)
- Vincristina* 1,6 mg/m²
- Doxorubicina* 4 U/m²
- Ciclofosfamide 187 mg/m² (CD4 < 100/mm³) o 375 mg/m² (CD4 ≥100/mm³)
- Metotrexate intratecale (giorni 1 e 5) dal 3° ciclo
- Interruzione della terapia antiretrovirale
- Modificazione della dose di ciclofosfamide (± 187 mg/m²) dal 2° al 6° ciclo in base al numero assoluto di neutrofili al nadir

*Infusione continua per 96 ore

da malattia ed assoluta. I risultati dello studio hanno indicato l'opportunità di utilizzare trattamenti chemioterapici aggressivi nelle categorie di pazienti a rischio basso o intermedio e di preferire regimi conservativi nei casi ad alto rischio.

Ruolo della HAART

Numerosi studi sono stati compiuti nel tentativo di definire il ruolo della HAART in associazione ai vari trattamenti chemioterapici. Infatti, la terapia anti-retrovirale potrebbe sia limitare il danno provocato dal virus sul sistema immunitario con conseguente aumento della risposta immunitaria anti-tumorale, sia inibire la sintesi di citochine pro-infiammatorie, tra cui la IL-6, coinvolte nella linfomagenesi. Le limitazioni principali di questo approccio riguardano le possibili interazioni farmacocinetiche e gli effetti tossici additivi³². Questi aspetti sono stati valutati dal *AIDS Malignancy Consortium* in un trial clinico randomizzato a due bracci in cui 65 pazienti sono stati trattati con la HAART (stadividina, lamivudina e indinavir) associata allo schema CHOP rispettivamente a dosaggio intero e ridotto (ciclofosfamide 375 mg/m² e doxorubicina 25 mg/m²; vincristina e prednisione a dosaggio standard). Lo studio ha evidenziato l'assenza di differenze significative in termini di tossicità e di farmacocinetica con una percentuale di risposte complete rispettivamente del 30% e 48%³³. Al contrario, Vacher *et al.* hanno trattato 24 pazienti con lo schema CHOP associato alla HAART ottenendo una percentuale di risposte complete del 33% a fronte di un aumento della tossicità ematologica e neurologica rispetto ad

un gruppo storico di controllo trattato con il solo CHOP³⁴. Inoltre, un aumento dell'incidenza di mucositi è stato osservato nello studio condotto da Sparano *et al.* in cui il regime infusionale CDE (ciclofosfamide, doxorubicina ed etoposide) è stato associato all'inibitore delle proteasi saquinavir³⁵. Risultati soltanto preliminari sono disponibili riguardo l'associazione della HAART con la chemioterapia ad alte dosi associata al trapianto autologo di cellule staminali³⁶. Infine, in uno studio recentemente presentato all'ASCO 2001, Tirelli *et al.* hanno mostrato per la prima volta come l'impiego della HAART possa prolungare significativamente la sopravvivenza libera da malattia di questi pazienti, suggerendo un impatto diretto della HAART sulla storia naturale di LNH AIDS-correlati³⁷.

Terapia delle recidive

Le opzioni terapeutiche sono molto limitate e comprendono singoli farmaci antiblastici (mitoguanone, L-asparaginasi) o schemi polichemioterapici di salvataggio. In tutti i casi è comunque indispensabile valutare la riserva midollare del paziente, il suo performance status e la sua volontà di proseguire il trattamento³⁸.

LNH del SNC

Anche in questo caso la strategia terapeutica è condizionata dal performance status del paziente. La radioterapia pan-encefalica ad una dose di 4000-5000 cGy consente di ottenere un'elevata percentuale di risposte obiettive in assenza tuttavia di un aumento della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto. Un miglioramento

della qualità di vita è stato associato al trattamento chemioterapico con metotrexate ad alte dosi. Risultati sorprendenti sono stati riportati in forma aneddotica con l'impiego della sola HAART o della idrossiurea³⁹.

Conclusioni

Nonostante i recenti progressi compiuti nella comprensione dei meccanismi patogenetici coinvolti nell'insorgenza dei LNH AIDS-correlati, la prognosi di questi pazienti rimane infausta nella totalità dei casi. Indispensabile appare pertanto la ricerca di nuove strategie terapeutiche che considerino i peculiari meccanismi bio-molecolari responsabili della trasformazione neoplastica delle cellule linfoidi. In quest'ottica, la prognosi del linfoma di Burkitt potrebbe essere migliorata dall'impiego sia di terapie aventi come obiettivo alcuni geni regolatori del ciclo cellulare tra cui il *c-myc* sia di anticorpi monoclonali specifici per l'antigene di superficie CD20 (rituximab).

Al contrario, nei linfomi primitivi del SNC e nei linfomi diffusi virus-correlati, il recupero funzionale dei linfociti T citotossici attraverso l'impiego della HAART associata alla Interleuchina 2 o ad altre citochine potrebbe permettere di migliorare i risultati delle terapie convenzionali. Un ulteriore target terapeutico potrebbe essere rappresentato dalle cellule effettrici della risposta immunitaria (macrofagi e cellule dendritiche), la cui funzione profondamente alterata nei soggetti HIV⁺, rappresenta un importante meccanismo immunopatogenetico nella progressione dell'infezione da HIV⁴⁰. **TLM**

Bibliografia

- Centers for Disease Control.** Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting - United States. *Ann Intern Med* 1985; 103:402-403
- Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al.** Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation, and public health burden. *Int J Cancer* 1997; 73:645-650
- Lederberger B, Talenti A, Effer M.** Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy; prospective cohort study. *Br Med J* 1999; 319:23-24.
- Ammassari A, Cingolani A, Pezzotti P, et al.** AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology* 2000; 55:1194-1200.
- Gaidano G, Capello D, Carbone A.** The molecular basis of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomagenesis. *Semin Oncol* 2000; 27:431-441.
- Dean M, Jacobson LP, McFarlane G, et al.** Reduced risk of AIDS lymphoma in individuals heterozygous for the CCR5-D32 mutation. *Cancer Res* 1999; 59:3561-3564.
- Ballerini P, Gaidano G, Gong JZ, et al.** Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1993; 81:166-176.
- Ometto L, Menin C, Masiero S, et al.** Molecular profile of Epstein-Barr virus in human immunodeficiency virus type-1 related lymphoadenopathies and lymphomas. *Blood* 1997; 90: 313-332.
- Chirivi RGS, Taraboletti G, Bani MR, et al.** Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-Tat protein promotes migration of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma cells and enhances their adhesion to endothelial cells. *Blood* 1999; 94: 1747-1754.
- Knowles DM.** Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol* 1999; 12:200-217.
- Van Der Meijden M, Gage M, Breen J, et al.** Upregulation of IL-6 receptor (CD126) expression on monocytes, B-lymphocytes, and CD4 T-lymphocytes in HIV infection. *Cell Immunol* 1998; 190:156-166.
- Pastore C, Gaidano G, Ghia P, et al.** Patterns of cytokine expression in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1998; 103:143-149.
- Drexler HG, Meyer C, Gaidano G, et al.** Constitutive cytokine production by primary effusion (body cavity-based) lymphoma-derived cell lines. *Leukemia* 1999; 13:634-640.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al.** A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-1392.
- Gaidano G, Carbone A, Pastore C, et al.** Frequent mutations of the 5' noncoding region of the BCL6 gene in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997; 89:3755-3762.
- Carbone A, Gaidano G, Gloghini A, et al.** Differential expression of BC-6, CD138/Syndecan-1 and EBV-encoded latent membrane protein-1 identifies distinct histogenic pathways in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1998; 91:747-755.
- Larocca LM, Capello D, Rinelli A, et al.** The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from germinal center-related B-cells. *Blood* 1998; 92:1011-1019.
- His ED, Foreman KE, Duggan J, et al.** Molecular and pathologic characterization of an AIDS-related body cavity-based lymphoma, including ultrastructural demonstration of human herpesvirus-8. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:493-499.
- Silvestris N.** AIDS-related Kaposi's sarcoma: principal pathogenic mechanisms. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18:311-315.
- Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al.** Plasmoblastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 89:1413-1420.
- Levine AM.** Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000; 27:442-453.
- Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, et al.** Whole body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nuc Med* 1998; 25:721-728.
- Skies DJ, Erdman W, Chang WE, et al.** SPECT thallium-201 combined with Toxoplasma serology for the presumptive diagnosis of focal central nervous system mass lesions in patients with AIDS. *J Infect* 2000; 40:274-281.
- Cingolati A, Gastaldi R, Fassone L, et al.** Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000; 18:3325-3330.
- Rossi G, Donisi A, Casari S, et al.** The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1999; 86:2391-2397.
- Little RF, Yarchoan R, Wilson WH.** Systemic chemotherapy for HIV associated lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:438-444.
- Levine AM.** AIDS related lymphoma. *Blood* 1992; 80:8-18.
- Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, et al.** Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and azidothymidine maintenance in AIDS-related lymphoma: a prospective multi-institutional trial. *JAMA* 1991; 266:84-88.
- Kaplan LD, Status DJ, Testa MA, et al.** Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336:1641-1648.
- Little RF, Pearson D, Gutierrez M, et al.** Dose adjusted chemotherapy with suspension of antiretroviral therapy for HIV associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Acquir*

Immune Defic Syndr Hum Retrovirology 2000; 23:A11.

31. **Tirelli U, Spina M, Gabarre J, et al.** Treatment of HIV related non-Hodgkin's lymphoma adapted to prognostic factors. *J AIDS* 1999; 21:A32.
32. **Matthews GV, Bower M, Mandallia S, et al.** Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2000; 96:2730-2734.
33. **Ratner L, Lee J, Tang S, et al.** Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:2171-2178.
34. **Vaccher E, Spina M, Di Gennaro G, et al.** Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 2001; 91:155-163.
35. **Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, et al.** Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 1998; 15:50-57.
36. **Molina A, Krishnan AY, Nademane A, et al.** High dose therapy and autologous stem cell transplantation for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2000; 89:680-689.
37. **Vaccher E, Di Gennaro G, Schioppa O, et al.** Highly active antiretroviral therapy significantly improves disease free survival in patients with HIV-related non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. *Proc ASCO* 2001, abstract 1122.
38. **Levine AM, Tulpule A, Tessman D, et al.** Mitoguazone therapy in patients with refractory or relapsed AIDS-related lymphoma: results from a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:1094-1101.
39. **Nasir S, DeAngelis LM.** Update on the management of primary CNS lymphoma. *Oncology* 2000; 14:228-234.
40. **Silvestris N, Crucitta E, Lorusso V, et al.** AIDS related non-Hodgkin's lymphoma: clinical-pathological characterization and therapeutic strategies. *Int J Oncology* 2002; 20:611-615.