

Infezione da HIV trattata con successo con terapia antiretrovirale, ma complicata da molteplici recidive di carcinoma vescicale maligno

HIV infection successfully treated with antiretroviral therapy, but complicated by recurrent malignant bladder carcinoma

Summary

A very infrequent case report of bladder transitional cell carcinoma associated with HIV infection in a patient successfully treated with combined antiretroviral therapy is described, and discussed on the ground of the most relevant and updated literature resources. Only 13 cases of bladder carcinoma have been reported until now in the setting of HIV infection, but only in three anecdotal reports the clinical, therapeutic, and outcome issues of this rare disease association were described with some detail. In our patient, macrohematuria was the clue for in-depth diagnosis and prompt treatment, which was initially limited to multiple local interventions, but finally required a radical cystectomy. In our case, no relationship was found with the very favourable underlying HIV-related clinical, virological, and immunological status.

Manfredi R, Sabbatani S. HIV infection successfully treated with antiretroviral therapy, but complicated by recurrent malignant bladder carcinoma. *Trends Med* 2006; 6(3):261-268.

© 2006 Pharma Project Group srl

Roberto Manfredi, Sergio Sabbatani

Dipartimento di Medicina Clinica Specialistica e Sperimentale, Sezione di Malattie Infettive, "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Key words:

bladder carcinoma
HIV infection
HIV-associated rare malignancies
antiretroviral therapy
epidemiology
diagnosis
clinical course
relapses
outcome

Introduzione

L'impatto esercitato dalla terapia antiretrovirale ad elevata attività (*highly active antiretroviral therapy*, o HAART) sulle neoplasie AIDS-correlate diverse dal sarcoma di Kaposi e dal linfoma cerebrale primitivo è ancora scarsamente definito, poiché i dati riguardanti la storia naturale, il trattamento e l'esito delle più frequenti patologie neoplastiche che complicano il decorso dell'infezione da HIV sono ancora molto limitati e non raccolti in appositi registri¹. Infatti, soltanto il sarcoma di Kaposi, i linfomi di Hodgkin ed il carcinoma cervicale invasivo sono soggetti a notifica obbligatoria nei pazienti che per la prima volta vengono diagnosticati come affetti da AIDS conclamata, mentre anche le stesse patologie che occorrono in pazienti già notificati in precedenza per AIDS non vengono al momento conteggiate su scala nazionale². In ogni caso, la concomitante somministrazione dell'HAART rappresenta un presidio in genere raccomandato, al fine di sopprimere la replicazione del virus HIV e di riportare quanto più possibile nella norma i parametri immunitari (e di ridurre quindi i conseguenti effetti indiretti esercitati dal potenziale oncogeno di

✉ Roberto Manfredi

Malattie Infettive, Università di Bologna
Policlinico S. Orsola, Via Massarenti 11
40138 Bologna
Telefono: 051-6363355
Telefax: 051-343500
E-mail: manfredi@med.unibo.it

HIV stesso e di numerosi infezioni opportunistiche, e di accrescere le competenze immunologiche anche nei confronti delle cellule cancerose). Anche le possibili interazioni tra HAART, terapia citotossica e/o trattamenti radianti non rappresentano un problema severo e frequente, per cui i pazienti HIV-positivi possono seguire tali schemi di management in occasione di complicanze neoplastiche^{1,3}.

Venendo ora a focalizzare la nostra attenzione sull'epidemiologia e gli aspetti clinici del carcinoma vescicale in corso di infezione da HIV, c'è da segnalare che il Registro Nazionale delle neoplasie HIV-correlate⁴ riporta soltanto sette casi di carcinoma vescicale uroteliale, nel periodo compreso tra l'anno 1984 ed il 31 dicembre 2004, nell'ambito di un numero complessivo di tumori solidi registrati pari a 412: essi costituivano quindi soltanto l'1,7% degli episodi riportati da tale Registro nell'arco di 11 anni⁴. Una casistica Italiana di 435 patologie tumorali HIV-associate intervenute in epoca pre-HAART (anni 1986-1990)⁵, ma limitato alla popolazione con pregressa o attuale tossicodipendenza, evidenziava l'incremento dei casi di carcinoma invasivo del collo dell'utero (che diveniva quindi l'ultima patologia tumorale aggiunta tra quelle definenti l'AIDS conclamata nell'anno 1993)², ma raccoglieva una casistica estremamente modesta di altri tumori solidi, nessuno dei quali relativo alla vescica⁵.

Nei Paesi in via di sviluppo, la precoce pandemia di HIV risultava responsabile di un incremento significativo delle patologie oncologiche HIV-associate, che contribuiva per la sua entità ad alterare il profilo dell'epidemiologia del cancro nella popolazione generale studiata⁶⁻⁸. Nella decade 1980-1989, in Zambia veniva osservato un aumento significativo dell'incidenza cruda di sarcoma di Kaposi e di carcinoma mammario, nell'ambito di un programma nazionale di sorveglianza comprendente 7.836 episodi di neoplasia, mentre le malattie linfoproliferative maligne mostravano una frequenza sostanzialmente stabile nel tempo⁷. Nello stesso studio, il carcinoma vescicale mostrava un'incidenza rilevante (pari al 6,3%), sebbene il presentarsi della pandemia da HIV non mostrasse modificazioni temporali di questo indice⁷. Sempre in epoca pre-HAART (anni 1989-1991), un secondo registro di sorveglianza africano delle patologie neoplastiche tenuto in Uganda⁸ forniva informazioni relative alle

modificazioni epidemiologiche riscontrate nel tempo nell'ambito della popolazione generale, analizzando quelle correlabili alla recente diffusione dell'infezione da HIV: in questo caso, veniva registrata una riduzione di frequenza di casi di carcinoma vescicale, associata dagli Autori ad un incrementato livello igienico⁸.

Passando ora al mondo Occidentale, uno studio di popolazione relativo al rischio di sviluppo di cancro tra eroinomani seguiti a New York dal 1985 al 1991 (epoca antecedente la disponibilità dell'HAART) nell'ambito di un programma di terapia sostitutiva metadonica, consentiva di far rilevare soltanto 15 casi di neoplasie maligne non definenti l'AIDS tra 2.174 soggetti seguiti nel loro complesso per 5.491 persone-anno⁹. Sorprendentemente, in tale casistica la frequenza complessiva di tumori non strettamente AIDS-correlati superava quella di sarcoma di Kaposi e linfomi maligni, e le sedi più frequentemente identificate dalle patologie oncologiche comprendevano polmone, laringe e cervice uterina, mentre non veniva riscontrato alcun caso di carcinoma uroteliale vescicale⁹. Un'indagine retrospettiva effettuata su 2.560 pazienti HIV-positivi seguiti in un singolo centro clinico in Spagna dall'anno 1989 al 2000 permetteva nei 12 anni di osservazione di valutare l'entità numerica ed altre caratteristiche di tumori inusuali¹⁰. Tra i 43 episodi riscontrati, si osservava una prevalenza di adenocarcinoma polmonare (13 episodi), mentre veniva registrato un solo caso di tumore vescicale, di cui non erano forniti ulteriori dettagli diagnostici, clinici, terapeutici e prognostici¹⁰. Due ulteriori casi di carcinoma vescicale, purtroppo privi di una dettagliata descrizione, venivano riportati in un altro registro di patologie tumorali HIV-associate tenuto in Scozia, in una popolazione di 2.574 pazienti HIV-positivi seguiti tutti in epoca pre-HAART (anni 1981-1996)¹¹.

Venendo ora ai singoli casi di letteratura finora disponibili, in epoca pre-HAART veniva descritto un episodio di carcinoma vescicale a cellule transizionali favorevolmente trattato con rimozione cistoscopica¹²: gli Autori, dal Paese di origine (Qatar), affermavano che il caso da loro riportato nel 1996 costituiva il primo report di letteratura di associazione tra malattia da HIV e carcinoma vescicale¹². Nel 1998, un singolo caso di associazione tra le due patologie, questa volta ad evoluzione fatale,

veniva descritto da ricercatori Spagnoli¹³. L'ultimo dei tre casi riportati aneddoticamente ha coinvolto in Svizzera un paziente trattato con HAART e descritto nell'anno 2001; la malattia, esordita con macroematuria, è stata controllata tramite terapia endoscopica transuretrale¹⁴.

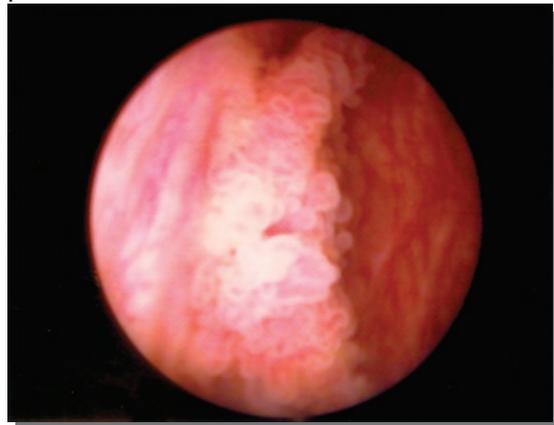
Nel complesso quindi, dopo un'attenta e completa revisione di tutta la letteratura finora disponibile sull'argomento effettuata anche attraverso *database* elettronici, venivano finora individuati soltanto 13 casi di pazienti HIV-positivi risultati affetti da carcinoma vescicale^{4,10-12,14}, di cui larga parte dei dati epidemiologici, diagnostici, clinici, terapeutici e prognostici risulta lacunosa o del tutto mancante per tutti gli episodi estrapolati da registri nazionali di patologie oncologiche, tenuti in Italia, Spagna e Scozia^{4,10,11}. Conseguentemente, i soli tre casi riportati in dettaglio forniscono importanti dettagli clinici¹²⁻¹⁴, pur non permettendo un inquadramento della patologia, anche a distanza di oltre 20 anni dall'inizio della pandemia di HIV. Due dei tre episodi sopra riassunti intervenivano in epoca antecedente la disponibilità dell'HAART^{12,13} ed un esito infausto si verificava in uno solo dei casi descritti¹³. L'unico caso verificatosi in un paziente già trattato con HAART presentava guarigione di malattia a lungo termine¹⁴, e rappresentava nel contempo il più recente report pubblicato negli ultimi quattro anni, risalendo all'anno 2001¹⁴.

Abbiamo quindi ritenuto significativo riportare la nostra esperienza relativa ad un caso di carcinoma vescicale uroteliale insorto in corso di terapia HAART risultata perfettamente efficace sui versanti virologico ed immunologico, e ciò nonostante complicato da numerose recidive, inizialmente controllate per via endoscopica e topica, ed in seguito sottoposto a cistectomia radicale.

Caso clinico

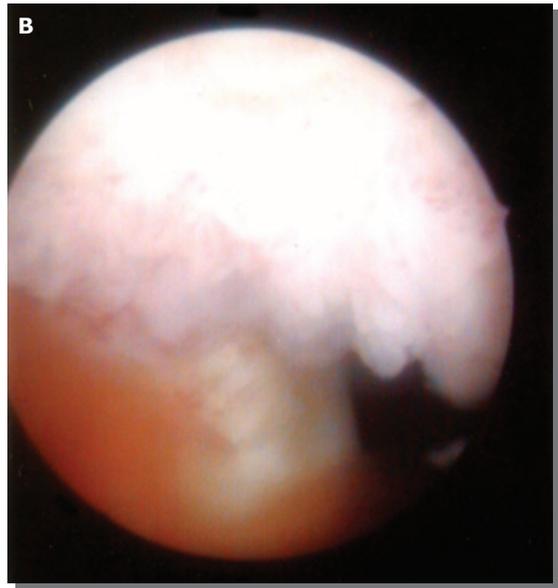
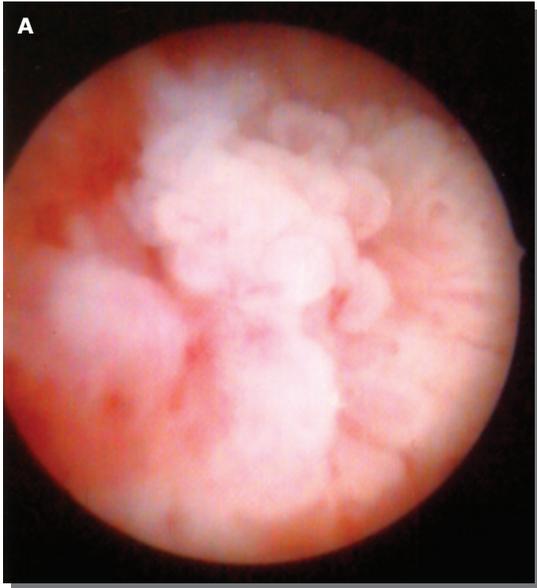
Un paziente di 58 anni con infezione da HIV nota da cinque anni, dopo i primi sei mesi di follow-up clinico-laboratoristico iniziava una terapia antiretrovirale di combinazione contenente stavudina, didanosina e nevirapina, per il persistere di elevati livelli replicativi del virus HIV (HIV-RNA >500.000 copie/mL), associati ad un progressivo depauperamento delle difese immunologiche cellulo-mediate

Figura 1. Immagine cistoscopica della prima diagnosi di carcinoma vescicale. Una neoformazione papillifera di diametro di circa 3 cm si rileva sulla parete laterale sinistra del viscere, con meati liberi. L'esame istopatologico ha evidenziato un carcinoma papillare a cellule transizionali di grado II-III, associato ad infiltrazione della tonaca propria della mucosa.



(come espresso da una conta di linfociti CD4+ pari a 437 cellule/ μ L, con perdita di circa 200 cellule/ μ L rispetto al *baseline*). Sei mesi dopo, la terapia antiretrovirale veniva modificata, con l'introduzione di zidovudina, lamivudina ed indinavir, a seguito del persistere di viremia >20.000 copie/mL. Circa 18 mesi più tardi, in presenza di un'eccellente risposta immunovirologica alla terapia anti-HIV (viremia completamente soppressa, conta dei linfociti CD4+ compresa tra 750 e 1.250 cellule/ μ L), un improvviso episodio di macroematuria non preceduto da altri segni e sintomi consigliava un immediato consulto urologico, che portava ad una diagnosi macroscopica ed istopatologica di carcinoma vescicale a cellule transizionali (figura 1). In anamnesi, non si rilevavano fattori di rischio specifici, né familiarità per carcinoma delle basse vie urinarie. La resezione per via endoscopica transureterale era seguita da sei cicli settimanali di chemioterapia adiuvante effettuati con instillazione endovesicale di BCG e mitomicina C. Sei mesi più tardi, in presenza di un perfetto controllo della malattia da HIV (HIV-RNA <200 copie/mL, conta dei linfociti CD4+ >900 cellule/ μ L), l'emergere di disuria, ematuria e dolore al fianco raccomandava l'effettuazione di un nuovo controllo cistoscopico, che permetteva di diagnosticare una recidiva del carcinoma vescicale papillare in sede posteriore e parietale destra, trattato con ulteriore resezione per via

Figura 2. Aspetto cistoscopico relativo al secondo episodio di recidiva del carcinoma vescicale precedentemente diagnosticato e trattato nel nostro paziente HIV-positivo. La vescica appare di capacità ridotta, ed i meati uretrali sono in sede ortotopica. Lo studio istologico dimostrava molteplici neoformazioni vescicali papillifere aggettanti nel lume e localizzate in tutti i quadranti vescicali, nell'uretra prostatica, ed infiltranti il *veru montanu* (grado II-III, secondo Ash), la lamina propria appare solo occasionalmente e localmente infiltrata, mentre la tonaca muscolare è indenne da neoplasia.



transuretrale. Il successivo studio istopatologico riportava una diagnosi di carcinoma papillare di tipo transizionale di grado II-III (secondo la classificazione di Ash), con iniziale infiltrazione dei sottostanti strati sottoepiteliali e corionici. Una nuova stadiazione (diagnostica per immagini tramite TC ed ultrasonografia) permetteva di escludere fenomeni infiltrativi locali, e linfadenomegalie correlate. Dopo l'intervento di resezione locale, veniva messa in atto terapia locale con epirubicina (alla dose di 50 mg alla settimana per sei settimane). Un ulteriore controllo cistoscopico effettuato a soli tre mesi di distanza, mostrava purtroppo un'estesa ripresa della malattia, con molteplici foci neoplastici (figure 2a e 2b), associata ad infiltrazione della lamina propria, ma non del tessuto muscolare (stadio III). Le lesioni si rendevano evidenti con un grossolano difetto di riempimento anche ad uno studio radiografico convenzionale (figura 3), mentre una ripetizione dell'indagine TC con mezzo di contrasto confermava l'assenza di un'ulteriore estensione locale di malattia e di lesioni metastatiche (figura 4). A questo stadio, si è imposto un intervento di cistectomia radicale con costruzione di una uretero-ileo-neostomia (secondo la tecnica di Bricker). Dopo ulteriori dieci mesi di follow-up, a dispetto di un'eccellente con-

trollo dell'infezione da HIV (viremia di HIV indosabile, conta dei CD4+ >1.000 cellule/ μ L), grazie ad una terapia di combinazione lasciata immutata, la ricomparsa di dolore lombo-sacrale ed alla coscia sinistra, associato a modesta ematuria, poneva le basi per ul-

Figura 3. Radiografia del bacino eseguita a seguito della seconda recidiva di carcinoma vescicale. In fase post-minzionale, risultano ben visibili anche nell'*imaging* tradizionale le ampie lesioni occupanti spazio a partenza dalla parete vescicale, che si proiettano ed aggettano all'interno del viscere.



Figura 4. Indagine TC addomino-pelvica con mezzo di contrasto, eseguita in occasione della seconda recidiva. La vescica presenta multiple formazioni aggettanti nel lume a base di impianto parietale, di tipo eteroplastico. Non sono presenti adenopatie lombo-aortiche o pelviche apprezzabili, né altri secondarismi.



riori accertamenti strumentali nel corso del follow-up urologico, che evidenziavano una ripresa di malattia locale, pur in assenza di secondarismi loco-regionali ed ossei (come escluso da studio TC e scintigrafico). Un ulteriore intervento chirurgico è quindi in programma per le prossime settimane.

Discussione

Dopo l'introduzione su larga scala dell'HAART (intervenuta a partire dalla fine dell'anno 1996), la grande maggioranza delle patologie neoplastiche AIDS-correlate hanno visto declinare la loro incidenza complessiva, come parte della straordinaria modificazione della storia naturale della malattia da HIV. Come anticipato, soltanto quattro affezioni tumorali (sarcoma di Kaposi, linfomi non-Hodgkin, linfoma cerebrale primitivo, e carcinoma cervicale invasivo) sono però menzionate nell'ultimo aggiornamento della definizione di "Caso di AIDS conclamata" elaborata a scopo epidemiologico dai CDC di Atlanta nell'anno 1993², e di esse si ha completa registrazione soltanto quando intervengano come prima patologia definente l'AIDS. Infatti, il sistema di notificazione elaborato negli anni '80 e nei primi anni '90 risulta ormai obsoleto ai fini epidemiologici e clinici, tanto più dopo le modificazioni indotte dall'introduzione dell'HAART: tale classificazione² riporta le sin-

gole patologie AIDS-correlate solo al momento della prima diagnosi di malattia, mentre tutte le altre affezioni anch'esse potenzialmente definenti l'AIDS ma intervenute successivamente nel decorso clinico di un soggetto già notificato per AIDS non vengono segnalate (se non eventualmente al momento del decesso), e risultano quindi largamente sottostimate dai registri nazionali tenuti a livello nazionale ed internazionale, i quali tengono conto soltanto dei casi di AIDS di nuova diagnosi².

Comunque, attraverso i dati rilevati da registri locali, da appositi studi di sorveglianza, e da gruppi di studio dedicati, si è potuto constatare un progressivo declino dei casi di sarcoma di Kaposi fin dall'epoca dell'introduzione dell'HAART (dato probabilmente attribuibile ad effetti diretti ed indiretti dei farmaci antiretrovirali su HIV, HHV-8, e sui cofattori angiogenetici)³, ed una caduta di incidenza degli episodi di linfoma cerebrale primitivo (in cui appare confermato un ruolo carcinogenico primario promosso dalla stessa infezione da HIV)^{1,3}, mentre altre patologie emolinfoproliferative mantengono una frequenza stabile o lievemente variabile da una casistica all'altra, con un crescente numero di Autori che ne sottolineano un progressivo, relativo incremento di incidenza. Lo stesso fenomeno è atteso per le neoplasie diverse da quelle ricomprese nell'elenco di quelle definenti l'AIDS², e la loro persistenza o il loro incremento di incidenza può trovare conferma nel marcato prolungamento dell'aspettativa di vita dei pazienti HIV-positivi, successivamente alla disponibilità dell'HAART. Inoltre, la persistenza delle alterazioni del sistema immune innescate dalla sottostante infezione da HIV, il vieppiù tardivo riconoscimento dell'infezione retrovirale in persone che avevano ignorato o trascurato la loro condizione per lungo tempo (i cosiddetti "AIDS presenters", che talora soffrono di molteplici patologie AIDS-correlate fin dal momento della prima diagnosi), e probabilmente la compresenza di cofattori più sottili e meno conosciuti³, possono agire come fattori di rischio per l'espandersi, lento ma progressivo, di questo fenomeno. In generale, nel corso dei due decenni di pandemia da HIV i registri locali e gli studi di coorte a ciò finalizzati hanno riportato un aumento di frequenza sia dei tumori ematologici sia dei tumori solidi nei soggetti HIV-positivi rispetto

alla popolazione generale^{4,5}. Tra le neoplasie solide, i rilievi più frequenti sono a carico di polmone, fegato, ano, colon, laringe, testicolo, orofaringe, rene, pancreas, vulva, mammella, cute e tessuti molli, sistema nervoso centrale e stomaco. D'altra parte, le basse vie urinarie, e la vescica in modo particolare, sembrano essere state coinvolte in misura estremamente modesta nell'ambito delle neoplasie HIV-correlate, cosicché sono stati finora riportati soltanto alcuni casi aneddotici^{1,4,10-14}, mentre gli episodi riferiti con maggior dettaglio ammonzano soltanto a tre di questi¹²⁻¹⁴.

La nostra esperienza relativa al caso descritto di carcinoma vescicale papillifero a cellule transizionali, con andamento recidivante, appare di interesse per gli Specialisti Urologi ed Infettivologi, che necessitano di maggiore consapevolezza e confidenza con tale patologia, per ora infrequente nel campo dell'infezione da HIV e dell'AIDS⁹, ma che può presentarsi in forma severa e ricorrente anche in corso di HAART e di una situazione ottimale relativa all'andamento dell'infezione da HIV. La storia clinica faceva inoltre escludere una familiarità e fattori di rischio di natura tossica o ambientale, mentre l'infezione da HIV era nota da circa cinque anni e si presentava completamente controllata dai versanti virologico ed immunologico dalle terapie antiretrovirali effettuate, in assenza di qualsivoglia altra patologia HIV-associata sofferta nel passato. Nonostante il nostro paziente sia stato trattato per lungo tempo con un'HAART efficace basata su inibitori delle proteasi, quest'ultima prerogativa non contribuiva peraltro a proteggerlo dal rischio di sviluppare un carcinoma vescicale maligno gravato da molteplici recidive. L'eventuale effetto favorevole esercitato dall'HAART sulle neoplasie HIV-associate è stato oggetto di numerose speculazioni ma rimane tuttora da stabilire: se appare più evidente sull'incidenza di sarcoma di Kaposi e di linfoma primitivo cerebrale, lo stesso andamento non sembra osservarsi nel caso di altre affezioni tumorali¹⁵. Una recentissima esperienza pubblicata nel Dicembre 2005 ha fatto luce sulla possibilità che alcune nuove classi di farmaci antiretrovirali (i cosiddetti inibitori di ingresso, tra cui la molecola denominata CXCR4), attraverso molteplici azioni sul *network* delle chemochine possano esercitare meccanismi di blocco sulla migrazione di cellule vescicali neoplasti-

che, prevenendo in tal modo la disseminazione della malattia ed i secondarismi¹⁶.

Nella nostra esperienza, le molteplici ricorrenze di malattia hanno portato ad un approccio terapeutico via via più invasivo, dalle terapie locali transuretrali fino alla cistectomia radicale, e anche quest'ultimo trattamento non ha assicurato la guarigione a medio termine, vista l'ulteriore recidiva registrata dopo 10 mesi di follow-up dall'intervento demolitivo. La disponibilità di un supporto specialistico Urologico si è dimostrata di grande vantaggio ed efficacia nell'individuazione e nella cura precoce della malattia, e nel predisporre un adeguato monitoraggio del paziente⁹, che ha necessitato di molteplici controlli ed interventi per via cistoscopica (mirati ad eradicare la malattia esistente, e possibilmente a prevenirne la progressione e le recidive)¹⁷, sebbene tale stretta collaborazione non abbia potuto evitare il ricorso ad un trattamento chirurgico radicale. In una breve disamina delle terapie mediche del carcinoma vescicale, il ruolo di una chemioterapia adiuvante e/o neo-adiuvante nei differenti stadi della malattia, prima o dopo interventi di resezione, rimane argomento tuttora dibattuto^{17,18}, mentre alcuni Autori pongono l'accento su un effetto più rilevante di un ampio spettro di immunoterapie locali, tra cui in parte consolidate dall'esperienza, in parte ancora in fase di studio^{17,19}. La radioterapia può d'altra parte giocare un ruolo rilevante nei casi di neoplasia infiltrante i tessuti muscolari²⁰.

La diagnosi differenziale della microematuria e della macroematuria in corso di infezione da HIV non dovrebbe trascurare un ampio spettro di condizioni patologiche di pertinenza nefrologica ed urologica⁹. Tuttavia, infezioni concomitanti la cui strada è aperta dalla concomitante immunodeficienza HIV-correlata possono essere causate da batteri, micobatteri, ma anche patogeni opportunisti tra cui virus ed il protozoo *Toxoplasma gondii*^{21,22}. Da tenere in conto infine i possibili eventi avversi causati dall'HAART e dai singoli farmaci da cui le combinazioni sono composte (es. nefrolitiasi, ematuria e coliche renali provocati da indinavir)²³. Tutte le condizioni cliniche sopra menzionate sono di riscontro molto più comune rispetto allo sviluppo di una neoplasia locale, che necessita comunque in ogni caso di essere esclusa nella maggior parte delle situazioni^{11,21,24}. Sia la presentazione iniziale, sia i più comuni esami strumentali (es. quelli ultra-

suonografici) non possono escludere in via categorica una neoformazione [F, T]. Da ricordare infine come accanto a sporadici casi di carcinoma vescicale siano stati segnalati anche episodi di linfomi extranodali a localizzazione vescicale^{24,25}.

In conclusione, nonostante lo sviluppo di questa patologia tumorale rappresenti un evento relativamente raro in corso di infezione da HIV, e non vi sia alcuna correlazione evidente con l'andamento clinico e laboratoristico dell'affezione retrovirale di base, siamo di fronte all'ipotesi di un'associazione del tutto occasionale tra due disordini tra loro non correlati, oppure possiamo ipotizzare che anche il carcinoma vescicale possa subire un lento e progressivo incremento di incidenza (come nume-

rosi altri tumori solidi), dovuto all'aumento dell'età media dei pazienti HIV-positivi ed alla serie di potenziali cofattori precedentemente ricordati^{1,3,5}. Di conseguenza, i Clinici che hanno in trattamento pazienti HIV-positivi con ematuria dovrebbero tenere in debito conto anche la possibilità di un carcinoma uroteliale^{11,14,20,22}, e dovrebbero indirizzare il loro sforzo diagnostico al fine di assicurare una rapida diagnosi, una terapia efficace, e la prosecuzione di un follow-up specialistico, al fine di evitare diagnosi ritardate o trascurate, che possono portare a stati di malattia neoplastica avanzata e/o complicata, sebbene la letalità anche nell'ambito della popolazione affetta da malattia da HIV sia stata finora molto contenuta¹³. **TM**

Bibliografia

1. **Gates AE, Kaplan LD.** AIDS malignancies in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncology (Huntingt)* 2002; 16:657-670.
2. **Centers for Disease Control and Prevention.** Update: impact of the expanded AIDS surveillance case definition for adolescents and adults on case reporting - United States, 1993. *JAMA* 1994; 271:976-978.
3. **Bellan C, De Falco G, Lazzi S, et al.** Pathologic aspects of AIDS malignancies. *Oncogene* 2003; 22:6639-6645.
4. **Tirelli U, Lazzarin A (Eds.),** for the Gruppo Italiano Tumori e Infezione da HIV (GICAT). *Tumori e Infezione da HIV-9.* Biomedica Publisher, Usmate, Italy, 2004:103.
5. **Monfardini S, Vaccher E, Lazzarin A, et al.** Characterization of AIDS-associated tumors in Italy: report of 435 cases of an IVDA-based series. *Cancer Detect Prev* 1990; 14:391-393.
6. **Gachupin-Garcia A, Selwyn PA, Budner NS.** Population-based study of malignancies and HIV infection among injecting drug users in a New York City methadone treatment program, 1985-1991. *AIDS* 1992; 6:843-848.
7. **Patil P, Elem B, Zumla A.** Pattern of adult malignancies in Zambia (1980-1989) in light of the human immunodeficiency virus type 1 epidemic. *J Trop Med Hyg* 1995; 98:281-284.
8. **Wabinga HR, Parkin DM, Wabwire-Mangen F, et al.** Cancer in Kampala, Uganda, in 1989-91: changes in incidence in the era of AIDS. *Int J Cancer* 1993; 54:26-36.
9. **Lee LK, Dinneen MD, Ahmad S.** The urologist and the patient infected with human immunodeficiency virus or with acquired immunodeficiency syndrome. *Br J Urol* 2001; 88:500-510.
10. **Santos J, Palacios R, Ruiz J, et al.** Unusual malignant tumours in patients with HIV infection. *Int J STD AIDS* 2002; 13:674-676.
11. **Allardice GM, Hole DJ, Brewster DH, et al.** Incidence of malignant neoplasms among HIV-infected persons in Scotland. *Br J Cancer* 2003; 89:505-507.
12. **Al Soub H.** Transitional cell carcinoma of the bladder in an HIV-infected patient. *Postgrad Med J* 1996; 72:302-304.
13. **Clemente Ramos LM, Fernandez Fernandez E, Sanchez-Encinas M, et al.** Fatal bladder carcinoma in a young man with human immunodeficiency virus. *Br J Urol* 1998; 82:132-133.
14. **Wolf K.** HIV-infected patient with macrohematuria. Urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90:1159-1161.
15. **Rabkin CS.** AIDS and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Eur J Cancer* 2001; 37:1316-1319.
16. **Retz M, Sidhu SS, Lehmann J, et al.** New HIV-drugs inhibit in vitro bladder cancer migration and invasion. *Eur Urol* 2005; 48:1025-1030.
17. **Malmstrom PU.** Advances in intravesical therapy of urinary bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4:1057-1067.
18. **Sternberg CN.** Chemotherapy for local treatment of bladder cancer. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15:60-5.
19. **Schenk-Braat EA, Bangma CH.** Immunotherapy for superficial bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54:414-423.
20. **McBain CA, Logue JP.** Radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: treatment planning and delivery in the 21st century. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15:42-48.
21. **Bron J, Haab F, Welker Y, et al.** Pseudo-tumoral cystitis due to *Toxoplasma* in a patient with AIDS.

Prog Urol 1995; 5:270-273.

22. **Barouch DH, Faquin WC, Chen Y, et al.** BK virus-associated hemorrhagic cystitis in a Human Immunodeficiency Virus-infected patient. *Clin Infect Dis* 2002; 35:326-329.
23. **Dieleman JP, Sturkenboom MC, Jambroes M, et al.** Risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the HIV protease inhibitor indinavir sulphate: the ATHENA cohort. *Arch Intern Med* 2002; 162:1493-1501.
24. **Zahar JR, Mortier E, Michon C, et al.** Primary T lymphoma of the bladder in a HIV infected patient. *Presse Med* 1995; 24:869.
25. **Mearini E, Zucchi A, Costantini E, et al.** Primary Burkitt's lymphoma of the bladder in patient with AIDS. *J Urol* 2002; 167:1397-1399.

