

Dipartimento di Chirurgia dell'Università di Catania
P.O. Policlinico – U.O.C. di Clinica Chirurgica II
(Direttore Prof. Salvatore Berretta)
Dottorato di Ricerca “Approccio Oncologico Multimodale in Età Geriatrica”
(Coordinatore Prof. Salvatore Berretta)

IL CARCINOMA COLO-RETTALE NELLA POPOLAZIONE HIV+ (CASE REPORT)

S. Berretta, R. Fisichella, L. DiDio, V. Bertino, E. Cimino, S. Figura, A. D'Agata, D. Sparta

Riassunto – *Gli AA. riportano un caso di carcinoma coloretale con metastasi epatiche in un paziente HIV-positivo. Recenti studi hanno mostrato nei soggetti HIV-positivi un rischio 3 volte più alto rispetto alla popolazione generale di ammalare di cancro non-AIDS correlato. Sono tumori che insorgono in un'età più giovane rispetto all'età del cancro e diagnosticati in uno stadio avanzato; sono associati ad una modesta immunosoppressione (riduzione linfociti CD4) ed è stato ipotizzato un effetto oncogenetico del HIV sull'epitelio del colon. Queste osservazioni impongono di valutare attentamente i soggetti con trattamenti antiretrovirali in corso e di programmare una precoce ed intensa prevenzione oncologica primaria e secondaria.*

Summary – *The AA. report a case of colorectal cancer with liver metastasis in HIV-positive patient. Recent studies have shown a 3 fold increased risk of developing non-AIDS cancers in HIV-infected patients when compared to the general population. These patients develop tumours at earlier ages that are diagnosed at an advanced stage. These tumours may be associated with modest immunosuppression (low CD4 cell counts) and perhaps with a tumorigenic effect of the HIV on the colonic epithelium. The impact of highly active antiretroviral therapy needs to be further evaluated and it is also important for these patients the need for assertive prevention strategies (primary and secondary preventions)*

Key words: colorectal cancer; HIV-infected patients

L'incidenza di infezione da virus HI nel mondo occidentale è costantemente in aumento, soprattutto per quel che riguarda soggetti in apparenza sani, ignari di essere stati contagiati (1).

Questi i dati epidemiologici:

- 6 casi denunciati ogni 100mila abitanti (151mila individui con HIV/AIDS)
- dal 1998 al 2008 triplicata la quota di persone che scoprono tardivamente di essere infetti
- ¼ delle persone infette lo sconosce

L'uso di droghe ed i rapporti omo- ed eterosessuali non protetti costituiscono i dati anamnestici da indagare quando si sospetta una infezione HIV.

Per merito delle terapie antiretrovirali **HAART** (HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY) i soggetti contagiati da questo virus non ammalano di AIDS conclamato, vivono più a lungo, modificando così la storia naturale della malattia, fenomeno questo che si osserva soprattutto nel mondo occidentale. Il trattamento HAART produce i seguenti effetti:

- *controllo replicazione virale*
- *prevenzione infezioni opportunistiche*
- *riduzione incidenza tumori AIDS-correlati*

Nel corso dell'infezione conclamata da HIV insorgono, come è noto, alcuni tumori, di seguito riportati, che vengono definiti **AIDS-correlati**, in quanto insorgono per cause strettamente dipendenti dalla immunodeficienza acquisita, dalla ridotta sorveglianza immunitaria e da una ridotta soppressione dei virus ontogenetici (2, 3):

- *sarcoma di KAPOSI*
- *linfoma NON-HODGKIN*
- *carcinoma cervice uterina*

Anche la popolazione HIV+ risulta maggiormente esposta all'insorgenza di tumori, 3-4 volte in più rispetto la popolazione generale; si tratta di tumori diversi rispetto a quelli AIDS-correlati, d'altro tipo.

Scopo del presente lavoro è quello di analizzare questo fenomeno, in particolare le caratteristiche biologiche e cliniche del carcinoma coloretale negli HIV+.

HIV positività ed incidenza di tumori solidi

Il 15-30% dei soggetti HIV+ svilupperà un cancro e queste percentuali sono destinate ad aumentare (4):

- *per l'aumento di sopravvivenza legato all'HAART*
- *per l'aumento dell'età media dei paz. HIV+*

A seguire i tumori non-AIDS-correlati riportati in letteratura (5, 6) che insorgono in soggetti HIV+ (NADCs, NO-AIDS-DEFINING-CANCERS):

- *carcinoma cutaneo non-melanomatoso*
- *melanoma*
- *carcinoma anale*
- *carcinoma della prostata*
- *carcinoma del polmone*
- *carcinoma epatocellulare*
- *carcinoma coloretale*
- *linfoma di Hodgkin*

La maggior parte dei soggetti HIV+, oltre a presentare i ben noti fattori di rischio per l'insorgenza di neoplasie comuni a tutta la popolazione (in rapporto all'ambiente, allo stile di vita, al tipo di alimentazione ecc..), presentano peculiari condizioni quali una maggiore incidenza di infezioni da virus oncogeni ed un lieve calo della immunocompetenza (< conta linfociti CD4).

Yeguez e coll.(*Am. Surg*, 2003) riportano in tal senso una casistica di 50 soggetti HIV positivi, 12 dei quali (9 uomini, 3 donne) affetti da uno dei seguenti tumori:

- *6 da adenocarcinoma coloretale*
- *5 da linfoma non-Hodgkin*
- *1 da microcitoma polmonare*

In particolare per quanto riguarda i 6 casi di carcinoma coloretale, nessuno aveva familiarità per neoplasie, né per poliposi adenomatosa familiare (FAP) o per la sindrome di Lynch, né un'anamnesi positiva per malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), mentre venivano riscontrate le seguenti peculiarità:

- *insorgenza del tumore in età più giovane (età media 41 anni) rispetto alla popolazione generale, essendo noto che il picco di massima incidenza per il carcinoma coloretale si colloca tra i 65-70 aa.*
- *stadio avanzato all'atto della diagnosi (5 con malattia metastatica)*
- *aumentata incidenza di infezioni postoperatorie della ferita chirurgica*
- *sopravvivenza media 12 mesi*

Questi dati sono sovrapponibili a quelli di altre casistiche riportate in letteratura (5, 7, 8, 9) relative alle caratteristiche cliniche dei tumori che insorgono nella popolazione HIV + :

- *età più giovane rispetto alla classica “età del cancro”*
- *comportamento biologico aggressivo*
- *stadio avanzato del tumore (76% → stadio C / D)*
- *grading tumorale indifferenziato (G3)*
- *sopravvivenza media significativamente ridotta rispetto HIV negativi (15 mesi versus 48 mesi)*

Le cause di mortalità nella popolazione, globalmente intesa, infetta da virus HI, risultano correlate all'AIDS nel 47% dei casi, mentre nel 13 % conseguono a tumori *NADCs-correlati* (10).

Pertanto la popolazione HIV positiva, apparentemente sana (mantenuta tale dalle cure mediche), presenta un'alta morbilità e mortalità da cause tumorali (11, 12).

La patogenesi del fenomeno è multifattoriale:

- *fattori classici di rischio oncologico (fumo, stile vita occidentale, alimentazione, esposizione radiazioni ultraviolette, ecc..)*
- *coinfezioni da virus oncogenetici (HPV, HBV, HCV, EBV)*
- *blanda immunodeficienza (conta ridotta della sottopopolazione linfocitaria CD4)*
- *ipotizzata anche la possibilità di un effetto oncogenetico prodotto dai farmaci e/o dal virus HI*

Si possono individuare alcune **cause predittive di NADCs**:

- *insorgenza del carcinoma coloretale in età giovane (< 40 aa.), analogamente a quanto si osserva nella FAP (poliposi familiare)*
- *esposizione ai cancerogeni ambientali*
- *lunga durata di esposizione al virus HI*
- *frequenti infezioni opportunistiche*

In considerazione di questa predisposizione ad ammalare di cancro, la prevenzione oncologica nei soggetti HIV+ è di grande importanza (13, 14):

- *prevenzione primaria (abolizione del fumo e di tutti gli altri fattori ambientali correlati alla carcinogenesi colica)*
- *prevenzione secondaria (che deve iniziare in anticipo, abbassando di 10 aa. il limite di età per iniziare lo screening; sicchè per quanto riguarda il colonretto, in questa peculiare categoria di soggetti la prima colonscopia va eseguita < 40 aa.)*

Purtroppo molti soggetti sconoscono di essere HIV+, per cui non si sottopongono per tempo alle misure preventive.

Approccio terapeutico multidisciplinare nei soggetti HIV+ con NADCs

Il gruppo italiano cooperativo AIDS e tumori (GICAT) ha proposto le stesse linee guida di terapia della popolazione generale in tutti i pazienti HIV+ in cui esiste la fattibilità di un trattamento HAART efficace. In altri termini, chirurgia a parte, l'approccio multidisciplinare è lo stesso che nei soggetti HIV negativi, purchè vi sia una normale immunocompetenza.

Tuttavia la prognosi del carcinoma coloretale negli HIV+ risulta spesso sfavorevole (5) :

- *spesso sin dall'esordio la malattia si presenta in stadio avanzato*
- *non sempre è fattibile un adeguato trattamento antiblastico convenzionale*

Ai fini dei trattamenti neoadiuvanti o adiuvanti dopo il trattamento chirurgico, analogamente che nella popolazione generale, anche negli HIV+ ci si avvale della valutazione dei fattori prognostici :

- *stadio e stato linfonodale*
- *grading*
- *espressione p53*
- *stato dei margini sul pezzo operatorio*
- *numero di linfonodi asportati (pN)*
- *immunocompetenza (conta CD4)*
- *età paziente, comorbilità, infez. opportunistiche*
- *terapia antiretrovirale (HAART)*

Per quanto riguarda la **chirurgia del carcinoma coloretale in soggetti HIV+** , come si è detto, la diagnosi per lo più viene fatta in stadio avanzato (76 % agli stadi C / D), sicchè vengono eseguiti prevalentemente interventi con finalità palliativa. L'incidenza di complicanze settiche postoperatorie, soprattutto infezione della ferita, raggiunge percentuali dell'80%. Nei casi operati con finalità curative è frequente la comparsa di metastasi epatiche precoci (15).

La scelta di attuare un trattamento adiuvante dopo chirurgia con intento curativo come detto dianzi dipende dallo stadio, dallo stato linfonodale, dal grading e da tutti gli altri fattori prognostici noti, ma è in fase di studio se modificare i protocolli o se non altro di introdurre ulteriori criteri di selezione nei pazienti HIV+ (9, 16).

Case report . Soggetto di sesso maschile, 39 aa., HIV+ da oltre 5 anni. Esordio della malattia tumorale con metastasi epatiche da adenocarcinoma d'origine sconosciuta (**figura 1**). L'iter diagnostico successivo ha evidenziato un carcinoma della flessura colica destra., in apparenza di piccole dimensioni, ma ad alto grado di malignità, mucinoso, precocemente metastatizzante; eseguito per questo intervento di emicolectomia destra (**figura 2**). Riteniamo che questo caso clinico, frutto della nostra osservazione, presenti in maniera esemplificativa le caratteristiche cliniche del carcinoma coloretale nella popolazione HIV+. Ultimate le procedure chirurgiche, abbiamo inviato il paziente dall'oncologo per le cure successive (sopravvivenza 14 mesi).

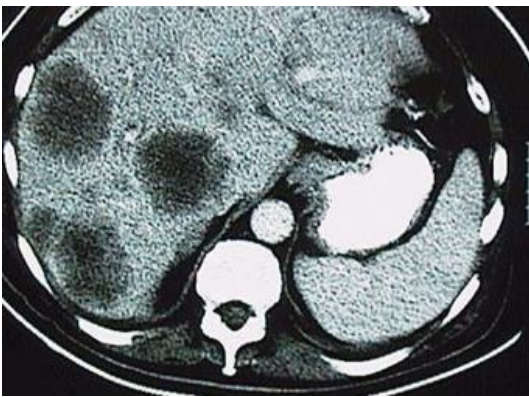


FIGURA 1
TC mostra metastasi epatiche multiple



FIGURA 2
Emicolectomia destra

CONCLUSIONI

A causa dell'aumento di incidenza della popolazione HIV+ (*ma ¼ sconosce di esserlo!*), bisogna sottoporre a screening oncologico questa categoria di soggetti, soprattutto se da tempo esposti al virus HI (**13, 17**).

Considerate le peculiarità cliniche dei tumori negli HIV+ , bisogna sempre sospettare la presenza di quest'infezione in soggetti giovani, con carcinomi aggressivi, soprattutto se non vi sia traccia di fattori di rischio che per il carcinoma coloretale sono la FAP, le IBD, la sindrome di Lynch. Il trattamento dipende dallo stadio in cui si trova il tumore e dallo stato di immunocompetenza. La prognosi resta in ogni caso sfavorevole.

“Take home message” di questo lavoro è sintetizzabile nei seguenti due punti:

- *screening oncologico per la prevenzione secondaria in tutti i soggetti HIV positivi*
- *sospettare HIV positività ogni qual volta si osserva un tumore in età insolita*

BIBLIOGRAFIA

1. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT:
Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years –United States, 2008.
MMWR Recomm Rep 57,1-12, 2008.
2. Goedeert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, Jaffe ES, Biggar RJ
Spectrum of AIDS- associated malignant disorders.
Lancet 351(9119):1833-1839, 1998.
3. Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA
Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS.
J Acquir Immune Defic Syndr 32(5):527-533, 2003.
4. Bonnet F, Chene G:
Evolving epidemiology of malignancies in HIV
Curr Opin Oncol 20:534-540, 2008.
5. Wasserberg N., Nunoo-Mensah J.W., Gonzalez-Ruiz C., Beart W.R., Kaiser A.M.
Colorectal cancer in HIV-infected patients: a case-control study
Int J Colorectal Dis 22, 1217-1221, 2007
6. Patel P, Hanson D, Sullivan PS, Novak R, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT:
Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003.
Ann Intern Med 48:728-736, 2008.
7. Klugman AD, Schaffner J
Colon adenocarcinoma in HIV infection:a case report and review.
Am J Gastroenterol 89(2):254-256,1994
8. Cappell MS, Yao F, Cho KC
Colonic adenocarcinoma associated with the acquired immune deficiency syndrome.
Cancer 62(3):616-619, 1998

9. Berretta M., Cappellani A., Talamini R., Canzonieri V., Bearz A., Berretta S., Tirelli U
Clinical presentation and outcome of colorectal cancer in HIV-positive patients: a clinical case-control study
Oncologie, 32, 319-324, 2009
10. Monforte A, Abram D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, Kirk O, Law M, De WS, Friis-Moller N, Philips AN, Sabin CA, Lundgren JD:
HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies.
AIDS 22:2143-2153, 2008.
11. Hurley J, Franco S, Gomez-Fernandez C, Reis I, Velez P, Doliny P, Harrington W Jr, Wilkinson J, Kanhoush R, Lee Y :
Breast cancer and human immunodeficiency virus:a report of 20 cases.
Clin Breast Cancer 2(3):215-220, 2001
12. Chiao EY, Krown SE :
Update on non-acquired immuno-deficiency syndrome-defining malignancies.
Curr Opin Oncol 15 (5):389-397, 2003
13. Berretta M, Tirelli U
Colorectal cancer screening in HIV-infected patients 50 years of age and older:missed opportunities for prevention.
Am J Gastroenterol 101(4):907, 2006
14. Brenner H, Hoffmeister M, Brenner G, Altenhofen L, Haug U:
Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme: Estimates based on 1,875,708 screening colonoscopies.
Eur J Cancer 2009.
15. Yeguez JF, Martinez SA, Sands DR, Sands LR, Hellinger MD
Colorectal malignancies in HIV-positive patients.
Am Surg 69(11):981-987, 2003.
16. Berretta M., Bearz A., Simonelli C., Nasti G., Berretta S., Tirelli U.
Bevacizumab plus irinotecan-, fluorouracil-, and leucovorin-based chemotherapy with concomitant HAART in an HIV-positive patient with metastatic colorectal cancer
Onkologie 31(7), 394-397, 2008
17. Reinhold JP, Moon M, Tenner CT, Poles MA, Bini EJ
Colorectal cancer screening in HIV-infected patients 50 years of age and older:missed opportunities for prevention .
Am J Gastroenterol 100(8):1805-1812, 2005.