

# **Peculiarita' del trattamento integrato nei pazienti HIV**

***Clinica di Malattie Infettive  
Azienda Ospedaliera di Perugia  
31/10/2014***

***Dr. Claudio Sfara  
Dr.ssa Laura Bernini***

# Carcinoma anale

- 2.5% delle neoplasie del sistema digerente
- 7210 nuovi casi/anno negli USA, incremento dei casi negli ultimi 30 anni
- Nell'80% dei casi: squamocellulare (o epidermoide)
- Incidenza più elevata in omosessuali maschi (rischio 20 volte maggiore rispetto agli eterosessuali) e persone con infezione da HIV
- Omosessuali maschi (MSM) con infezione da HIV → rischio 2 volte maggiore rispetto ad MSM HIV-negativi e 60 volte rispetto alla popolazione generale

# Fattori di rischio

- Sesso femminile (soprattutto con pregressa patologia cervicale HPV-relata)
- Elevato numero di partner sessuali
- Condilomatosi genitale (infezione da HPV)
- Fumo di sigaretta
- Rapporti anali
- Immunodepressione (infezione da HIV, paziente trapiantato,..)

# Infezione da HPV

- Stretta correlazione tra HPV e carcinoma anale
- HPV-DNA isolato nel 46-100% dei casi di carcinoma squamocellulare in situ o invasivo

Elevata prevalenza dell'infezione da HPV negli omosessuali maschi (MSM)



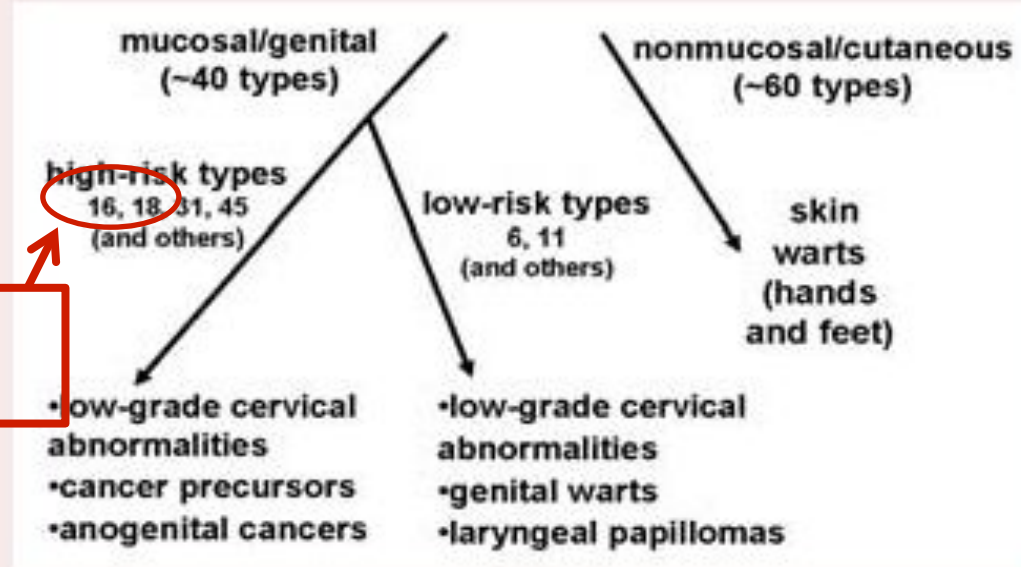
60% MSM  
HIV-negativi

100% MSM  
HIV-positivi

# Human papillomavirus (HPV)

- Virus a DNA
- Identificati più di 100 tipi sulla base delle sequenze geniche e sulla proteina L1 del capside

## Human papillomavirus Types and Disease Association



70% di carcinomi ano-genitali

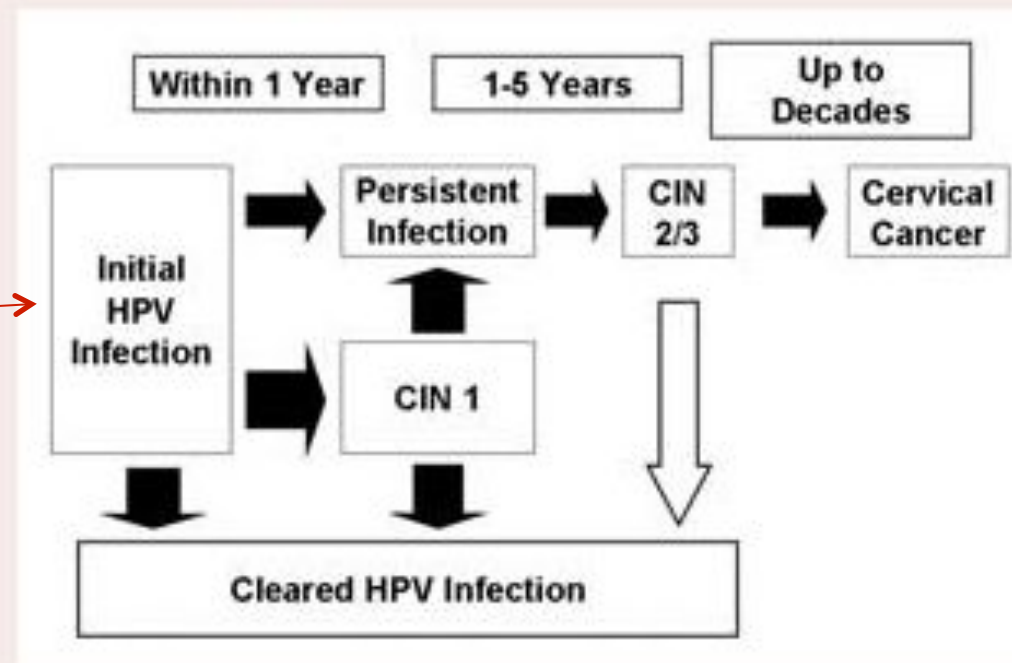
\*High-risk types : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 82



# Storia naturale dell' infezione da HPV

## Natural History of HPV Infection

Contatto diretto  
(comunemente  
sessuale)



La presenza di un genotipo di HPV non previene la possibilità di infettarsi con altri genotipi.  
Nel 5-30% dei casi sono presenti più genotipi di HPV

# Terapia

- Ad oggi non esiste una terapia specifica per il trattamento dell'infezione da HPV
- Trattamento delle manifestazioni cliniche dell'infezione (condilomi, lesioni precancerose neoplasie)



**PREVENZIONE**



**Primaria: vaccinazione**

**Secondaria: test di screening**

# Vaccinazione

Due vaccini costituiti da subunità virali

## HPV Vaccines

- HPV4 (Gardasil)
  - contains types 16 and 18 (high risk) and types 6 and 11 (low risk)
  - approved for females and males 9 through 26 years of age
- HPV2 (Cervarix)
  - contains types 16 and 18 (high risk)
  - approved for females 10 through 25 years of age



## HPV Vaccination Schedule

- Routine schedule is 0, 2, 6 months
- Third dose should follow the first dose by at least 24 weeks
- An accelerated schedule using minimum intervals is not recommended
- Series does not need to be restarted if the schedule is interrupted



# Vaccinazione

## Routine HPV Vaccination Recommendations

- ACIP recommends routine vaccination of females 11 or 12 years of age
- The vaccination series can be started as young as 9 years of age at the clinician's discretion
- Catch-up vaccination recommended for females 13 through 26 years of age
- ACIP recommends routine vaccination of males 11 or 12 years of age
- The vaccination series can be started as young as 9 years of age
- "Catch-up" vaccination recommended for males 13 through 21 years of age
- Males aged 22 through 26 years may be vaccinated
- All immunocompromised males (including HIV infection) and men who have sex with men through 26 years of age should be vaccinated

## HPV Vaccine Special Situations

- Vaccine can be administered
  - equivocal or abnormal Pap Test
  - positive HPV DNA test
  - genital warts
  - immunosuppression
  - breastfeeding

**Possibile riduzione dell'efficacia**



# Infezione da HIV

- Maggior prevalenza dell'infezione da HPV (prossima al 100% negli omosessuali maschi HIV positivi)
- Aumento del rischio di progressione dalla displasia di basso grado a quella di alto grado per l'immunodepressione

# Ruolo dell'HIV nell'oncogenesi

- Con l'introduzione della HAART riduzione delle neoplasie AIDS defining ma aumento delle diagnosi di carcinoma anale



Incremento dell'aspettativa di vita → allungamento del tempo di esposizione a virus oncogeni

Bassa conta dei CD4 associata con tassi più alti di infezione anale da HPV (ridotta clearance virale)

# Test di screening: il Pap-test anale

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali  
e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

Novembre 2013

Su mandato del *Ministro della Salute*

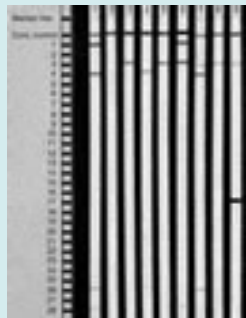
Ano	-MSM;  -Tutti con storia di condilomi ano- genitali; -Donne con istologia genitale patologica MSM*	-PAP test convenzionale - PAP test su base liquida  Anoscopia ad alta risoluzione	*Annuale, se 2 esami consecutivi neg  Se Pap test patologico
-----	--	--	--

## PAP-TEST ANALE

- Inserire il cytobrush nell'orifizio anale per una distanza di 3-5 cm (giunzione ano-rettale) e ruotare facendo pressione sulle pareti per circa 60 secondi
- Fissare le cellule ricavate in THIN-PREP liquid medium
- Lettura ed interpretazione della citologia mediante la classificazione di Bethesda



## GENOTIPIZZAZIONE HPV



Effettuare un tampone anale per la ricerca di HPV eseguita mediante genotipizzazione in PCR  
(INNO-LIPA HPV Genotyping Extra assay con interpretazione manuale)

Esame citologico interpretato secondo i criteri della nomenclatura di  
**BETHESDA \***

**NIL:** negativo per lesioni intraepiteliali squamose

**ASCUS:** cellule squamose atipiche di incerto significato

**ASC-H:** cellule squamose atipiche che non possono escludere una displasia di alto grado

**LSIL:** lesione intraepiteliale squamosa di basso grado

**HSIL:** lesione intraepiteliale squamosa di alto grado

Il grado delle atipie  
non correla con il grado  
istologico  
della lesione epiteliale

**NEOPLASIE INTRAEPITELIALI ANALI**

tre stadi di gravità:

- AIN 1
- AIN 2
- AIN 3

---

Carcinoma squamoso

*\*Solomon D. et al. JAMA 2002*

# La nostra esperienza

- Dal 2011 abbiamo iniziato un programma di screening del carcinoma dell'ano negli omosessuali maschi con infezione da HIV
- Da agosto 2013 estensione dello screening anche alle donne con storia di CIN/VIN/ VaIN o condilomatosi ano-genitale

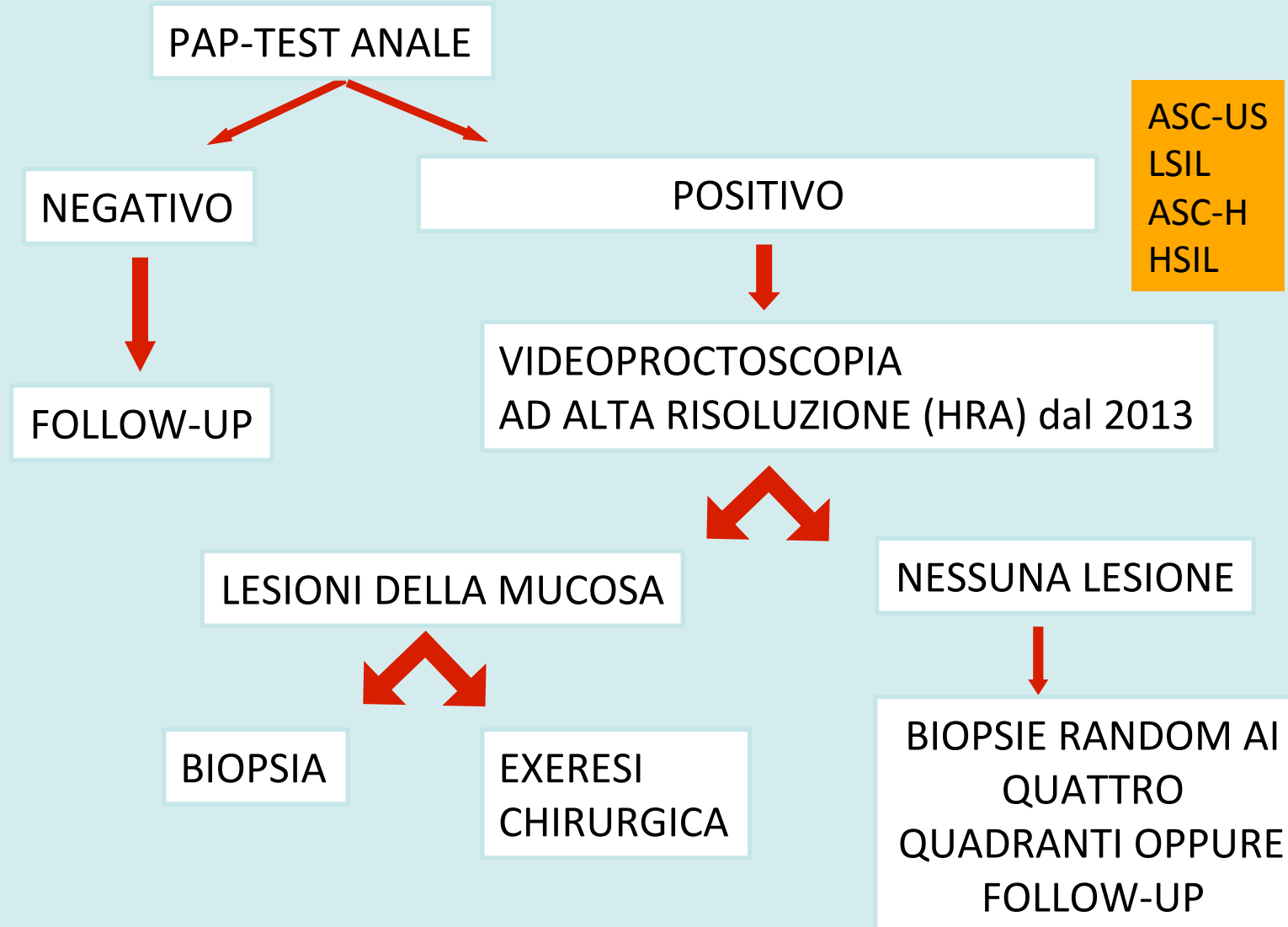
Inoltre dal 2013 valutazione dei pazienti  
mediante VIDEOPROCTOSCOPIA DIGITALE  
AD ALTA RISOLUZIONE (HRA)

- Vantaggi:

- Elevata risoluzione (permette di diagnosticare anche lesioni millimetriche)
- Possibilità di registrare l'esame → confronto di eventuali lesioni nel tempo



# Protocollo operativo



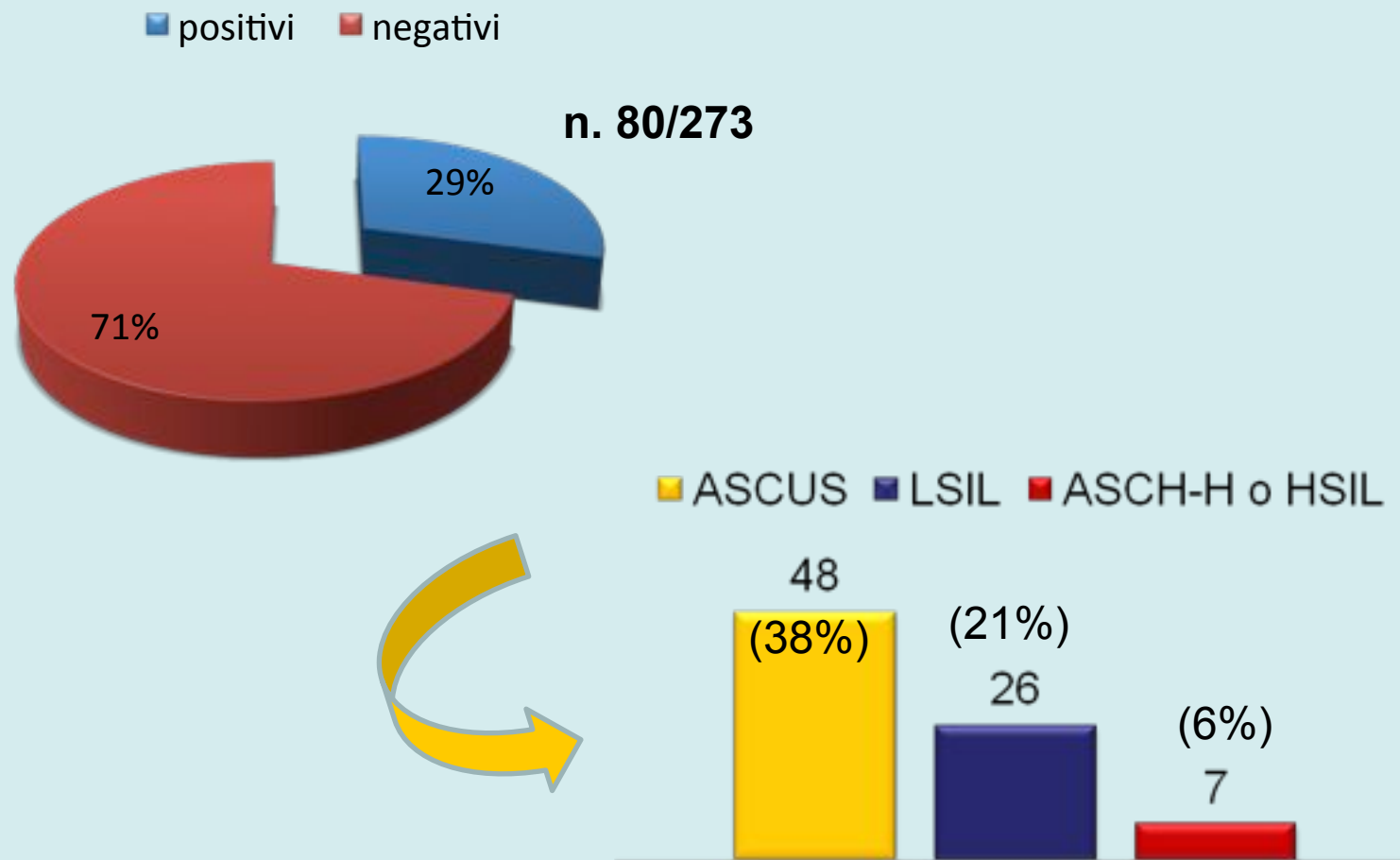
# Esperienza clinica

Dal 2011 ad oggi

<b>Totale pazienti esaminati mediante pap-test anale</b>	<b>174</b>
Maschi	143
Femmine	31
<b>Totale pap-test effettuati tra I screening e follow-up</b>	<b>273</b>

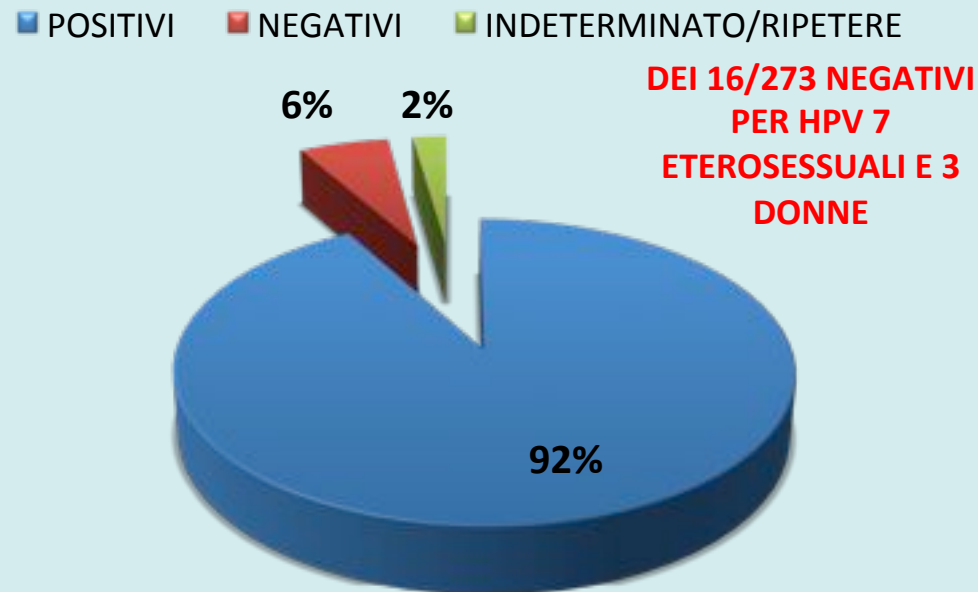
# Pap-test anali

Effettuati 273 pap-test anali totali (tra I screening e follow-up)



# Infezione da HPV

Effettuati 273 tamponi anali per ricerca e tipizzazione di HPV tra i screening e follow-up



Nella maggioranza dei pazienti con positività per HPV era presente più di un genotipo con elevata frequenza dei genotipi ad alto rischio oncogeno

# Videoproctoscopia digitale

Tutti i pazienti con esame citologico patologico sono candidati ad eseguire HRA

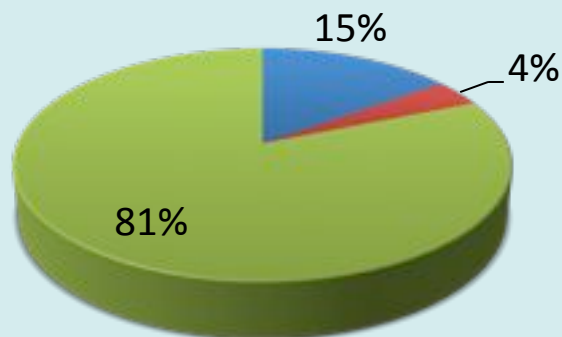
- Esaminati ad oggi mediante HRA circa **100** pazienti

# Lesioni precancerose

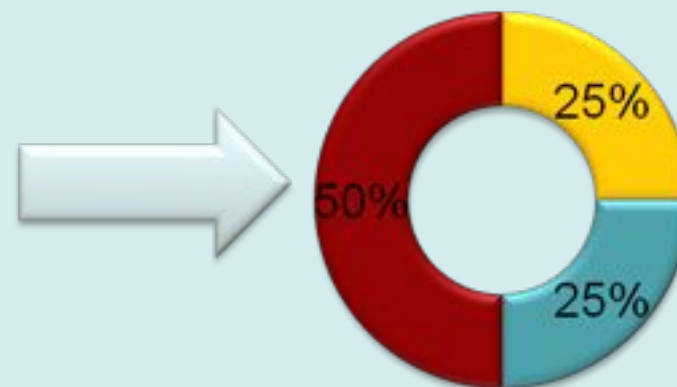
- Elevata sensibilità nella diagnosi di lesioni precancerose (con HRA + biopsia o bonifica chirurgica): diagnosticati circa 12 casi di AIN negli ultimi 2 anni

Degli 80 pazienti con pap-test positivo esaminati in HRA

■ AIN ■ ETP ■ HRA NEG/COILOCITOSI/ALTRO



■ AIN 1 ■ AIN 2 ■ AIN 3



# Neoplasie

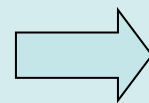
Tra i pazienti HIV positivi seguiti presso il nostro centro abbiamo registrato dal 2009 ad oggi 13 casi di carcinoma anale.

<b>P.te</b>	<b>Anno</b>	<b>Diagnosi</b>	<b>Terapia</b>	<b>Esito</b>
1	2009	Cr canale anale infiltrante	RT+CH	Exitus
2	2009	Cr epidermoidale infiltrante con cheratinizzazione	RT+CH	recidiva
3	2010	Cr epidermoidale localmente avanzato	RT+CH	In follow-up (attuale remissione)
4	2010	Cr epidermoidale moderatamente differenziato e ulcerato	RT+CH	In follow-up (attuale remissione)
5	2011	Cr microinfiltrante del canale anale	Follow-up clinico radiologico	AIN 3 nel 2013 in attuale trattamento
6	2011	Cr epidermoidale del canale anale localmente avanzato	RT+CH	Exitus
7	2011	Cr squamocellulare moderatamente differenziato microinfiltrante	Follow-up clinico radiologico	In follow-up (attuale remissione)
8	2012	Cr squamocellulare infiltrante la mucosa localmente avanzato	RT+CH	In follow-up (attuale remissione)
9	2013	Cr squamocellulare infiltrante fino all'ipoderma esteso focalmente al margine di resezione	RT+CH	In follow-up (attuale remissione)
10	2013	Cr squamocellulare microinfiltrante del margine anale	Follow-up clinico radiologico	In follow-up (attuale remissione)
11	2013	Cr canale anale metastatico	RT+CH	Exitus
12	2014	Cr squamocellulare cheratinizzante ben differenziato con aspetti basaloidi infiltrante la sottomucosa	Follow-up clinico radiologico	In follow-up (attuale remissione)
13	2014	Cr squamocellulare cheratinizzante ben differenziato infiltrante focalmente il connettivo (microinfiltrante)	Folloow-up clinico	

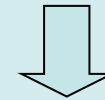


# Caso clinico

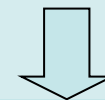
- Donna, 51 anni
- Infezione da HIV CDC C3 (diagnosi nel 1985)
- Nadir dei CD4+: 3 cell/mmc (0.9%)
- CIN III (asportato chirurgicamente nel 1997) e CIN II (sottoposto a conizzazione nel 1998), HPV 18 +
- VIN II (sottoposto a chirurgia ad aprile 2009 )
- Aprile 2013: formazione esofitica a livello anale



Exeresi chirurgica



Cr squamocellulare cheratinizzante G1-G2 microinfiltrante, nel contesto di neoplasia squamosa intraepiteliale di alto grado

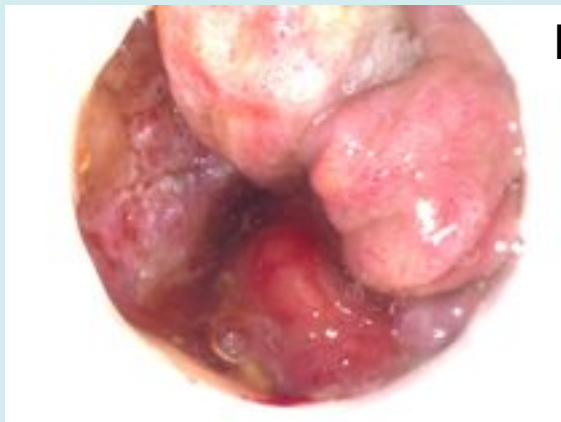


Follow-up

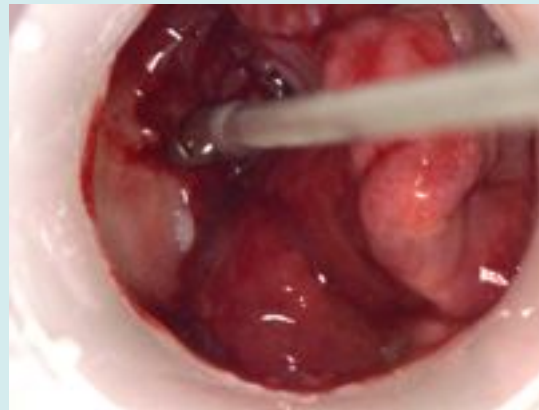
# Caso clinico 2

- Maschio, 53 anni
- Infezione da HIV CDC C3 (diagnosi nel 1997)
- Nadir dei CD4+: 14 cell/mmc
- Nel 2006 bonifica chirurgica di condilomatosi perinale
- Febbraio 2013 intervento di bonifica della condilomatosi perianale:  
*“Carcinoma squamoso dell'ano localmente invasivo infiltrante fino all'ipoderma esteso focalmente al margine di resezione e diffusa infiltrazione al centro della lesione (stadio T3N0M0) su condilomatosi perianale”*
- Trattato con chemio-radioterapia combinate.

HRA 2014



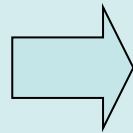
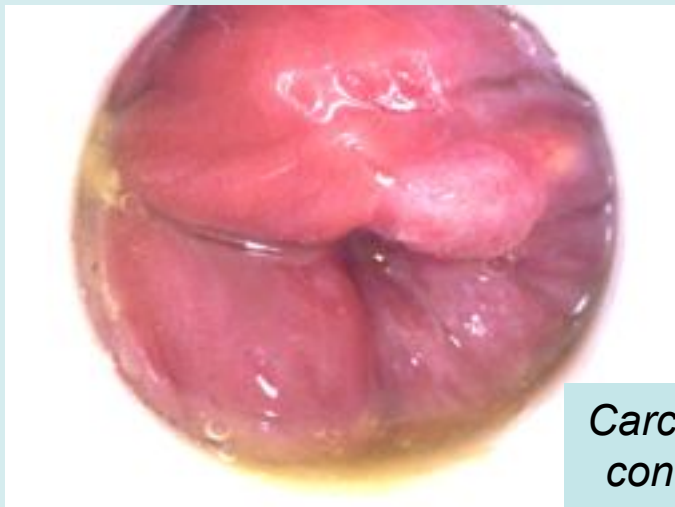
Biopsie



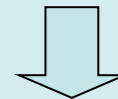
ipercheratosi  
ed estesa coilocitosi

# Caso clinico 3

- Maschio, MSM, 67 anni
- Infezione da HIV CDC A2 (diagnosi nel 2006)
- Linfoma di Hodgkin in remissione
- PAP TEST anale: LSIL, HPV Positivo genotipo 66



EXERESI  
CHIRURGICA



*Carcinoma squamocellulare cheratinizzante ben differenziato, con focali aspetti basaloidi, infiltrante la sottomucosa(p16+), AIN di alto grado circostante esteso ad un margine di resezione laterale.*



Follow-up



**Grazie**