

Neoplasias definitorias de SIDA

AIDS-defining Neoplasms

SONIA ISABEL CUERVO^{1,2}

JORGE ALBERTO CORTÉS^{1,2,3}

SANDRA MILENA GUALTERO¹

Resumen

Desde el inicio de la pandemia por VIH/sida se estimaba que cerca de 36% de los pacientes desarrollarían una neoplasia durante el curso de la enfermedad. El sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin dan cuenta de 95% de estas neoplasias, motivo por el cual se consideraron como enfermedades definitorias de sida en la clasificación de la enfermedad de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) desde 1985.

Con la introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva la incidencia de estas neoplasias relacionadas con la infección por VIH/sida han mostrado un descenso importante, a pesar de que sólo uno de los 48 millones de personas con VIH/sida en el mundo tienen acceso a estos medicamentos.

En esta breve revisión se mencionan los principales aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de las neoplasias relacionadas con la infección VIH/sida y su presentación actual a la luz de la terapia antirretroviral altamente activa.

Palabras clave: neoplasia, cáncer, infecciones por VIH, síndrome de inmunodeficiencia adquirida,

Infectio 2006; 10(4): 289-293

rida, sida, terapia antirretroviral altamente activa, sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin.

Abstract

Near 36% of HIV infected patients developed neoplasms in the early years of the AIDS epidemic. Kaposi' sarcoma and non-Hodgkin lymphoma were 95% of these neoplasms and they were included in the CDC classification of AIDS defining illnesses since 1985.

With the introduction of the combined antiretroviral therapy, the incidence of AIDS related neoplasms has shown an important lowering, although only one million people has access to these therapies around the world. In this concise review the main epidemiological, clinical and therapeutic issues of the AIDS-defining neoplasms are presented.

Key words: neoplasms, HIV infection, acquired immunodeficiency syndrome, AIDS, highly active antiretroviral therapy, Kaposi' sarcoma, non-Hodgkin lymphoma.

Infectio 2006; 10(4): 289-293

¹ Unidad de Infectología, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

² Grupo de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

³ Unidad de Infectología, Hospital Universitario de San Ignacio y Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Correspondencia: Sonia Isabel Cuervo, Carrera 30 N° 45-03, Ciudad Universitaria, Edificio 471, Oficina 317, Bogotá, D. C., Colombia. Teléfono: 0571-316 5000, extensiones 15012 y 15011. sicuervom@unal.edu.co

Fecha de recepción: 08/11/2006; fecha de aceptación: 14/11/2006

INTRODUCCIÓN

Poco después de 1981, año que marca el inicio de la pandemia VIH/sida en el ámbito científico y social (1), las neoplasias, como el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin de célula grande de alto grado de malignidad, se relacionaron con personas con VIH (2) y, por su frecuencia de presentación, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) las incluyeron como enfermedades definitorias de sida desde el año de 1985.

Otras neoplasias, como la enfermedad de Hodgkin y los cánceres de pulmón, de testículo y de ano, entre otras, también se han descrito en los pacientes con VIH/sida, pero no han sido incluidas en la definición de sida (3, 4).

Con la aparición en 1995 de la terapia antirretroviral altamente efectiva para el tratamiento de la infección por VIH/sida, la incidencia de estas enfermedades neoplásicas y de las infecciones oportunistas ha disminuido. Sin embargo, se estima que sólo un millón de los 48 millones de personas actualmente con el VIH/sida tienen acceso a estos medicamentos (5).

El objetivo de este artículo es revisar la epidemiología, la patogenia, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de estas dos neoplasias definitorias de sida y su relación con la terapia antirretroviral altamente activa.

SARCOMA DE KAPOSI

Epidemiología y patogenia. Antes de la pandemia de VIH/sida, el sarcoma de Kaposi, descrito desde finales del siglo XIX, era una neoplasia de hombres ancianos, con manifestación en miembros inferiores exclusivamente. Sin embargo, con el aumento de las condiciones de inmunosupresión, como el VIH/sida y el uso de medicamentos inmunosupresores, el espectro de la presentación de esta enfermedad se ha ampliado y, en la actualidad, se reconocen cuatro variantes clínicas: clásica, endémica, iatrogénica (posterior al trasplante) y epidémica o relacionada con el sida, de la cual nos ocuparemos a continuación.

Los pacientes con sida tienen un riesgo 100.000 veces mayor que la población general para desarrollar sarcoma de Kaposi. Este incremento en el riesgo es multifactorial; en particular, los hombres que

tienen sexo con hombres tienen una alta prevalencia de coinfección con virus herpes asociada a sarcoma de Kaposi, bajos niveles de CD4, carga viral alta y niveles elevados de neopterinina y beta2 microglobulina (6).

Para que el sarcoma de Kaposi se manifieste se requiere de una compleja interacción de citocinas y factores de crecimiento. Muchas de las citocinas inmunostimuladoras que se producen como respuesta a la infección por VIH favorecen la proliferación del sarcoma de Kaposi. Además, se cree que la proteína Tat (de transactivación) del mismo VIH es otro factor promotor del sarcoma de Kaposi. Este mecanismo explica porqué esta enfermedad es particularmente agresiva cuando está asociada a la infección por VIH. Sin embargo, no puede explicar las otras variantes clínicas. Si el sarcoma de Kaposi es causado sólo por esta alteración molecular, un porcentaje mucho mayor de pacientes seropositivos lo sufriría, ya que los desequilibrios de citocinas y la presencia de Tat extracelular son características de la infección por VIH (7).

Chang (8) demostró en 1994 la presencia de un virus herpes no descrito previamente en las muestras clínicas de pacientes con sida y sarcoma de Kaposi, al cual denominó virus herpes relacionado con el sarcoma de Kaposi. Actualmente se reconoce que la presencia de este virus es un factor necesario en el desarrollo de esta neoplasia y la inmunosupresión se interpreta como un cofactor (9). A este virus se le ha denominado virus herpes 8.

Manifestaciones clínicas. La presentación clínica del sarcoma de Kaposi varía desde una presentación leve a una presentación sistémica y fulminante, la mayoría de las veces con alta morbilidad y mortalidad.

Además del compromiso de la piel y de las mucosas, el sarcoma de Kaposi puede involucrar cualquier órgano, con mayor frecuencia, el tracto respiratorio superior e inferior, y el tracto gastrointestinal. El compromiso del tracto gastrointestinal puede ser asintomático o causar pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas, vómito y sangrado digestivo. Hasta 15% de los pacientes con compromiso pulmonar pueden cursar sin compromiso de las mucosas o de la piel (10).

El diagnóstico diferencial de las lesiones de piel en su estadio inicial puede ser amplio e incluir: púr-

pura, hematomas, angiomas, dermatofibromas y angiomatosis bacilar, por lo que la sospecha clínica es muy importante y la realización de la biopsia es indispensable para la confirmación del diagnóstico (10) (figura 1).

Índice pronóstico del sarcoma de Kaposi en VIH/sida. Stebbing *et al.* identificaron cuatro variables que pueden predecir la supervivencia en el momento del diagnóstico del sarcoma de Kaposi y que, por lo tanto, pueden guiar al clínico para la toma de decisiones terapéuticas. Los cuatro factores pronósticos son: iniciar con sarcoma de Kaposi para el diagnóstico de sida, tener recuentos de CD4 menores de 100 mg/ml, ser mayor de 50 años y tener otra enfermedad oportunista en el momento del diagnóstico de sarcoma de Kaposi. La aplicación de este índice puede dar un puntaje de 0, 5, 10 o 15, con probabilidades de supervivencia a un año de 0,99, 0,97, 0,83 y 0,39, respectivamente. La supervivencia a cinco años es de 0,98, 0,92, 0,61 y 0,08, respectivamente (11).

Tratamiento. El pronóstico de los pacientes con sarcoma de Kaposi depende del estadio del sarcoma, del grado de inmunosupresión y de la respuesta a la terapia antirretroviral (tabla 1).

Tratamiento del sarcoma de Kaposi y papel de la terapia antirretroviral altamente activa. La teoría de que la terapia antirretroviral altamente activa podría controlar el sarcoma de Kaposi al disminuir la carga viral del VIH, se ha demostrado parcialmente. Un estudio de 60.000 pacientes seropositivos encontró una reducción en la incidencia de sarcoma de Kaposi, entre 1996 y 1997, de 66% (12).

Esta disminución sugiere que la reducción terapéutica de los niveles de VIH habría de llevar a la

Figura 1



Virus VIH-1 (HIV-1), agente del SIDA, sobre la superficie de un linfocito -colores editados- (c): Dauguet C. / Instituto Pasteur, Paris, Francia.

reducción del sarcoma de Kaposi. Sin embargo, varios estudios demuestran que la remisión del sarcoma de Kaposi tras el inicio de terapia antirretroviral, generalmente, se presenta en pacientes que tienen la enfermedad localizada. Por el contrario, en los pacientes con enfermedad avanzada, los resultados de la terapia antirretroviral altamente activa son limitados y se requiere el uso de quimioterapia concomitante (13, 14).

El Grupo Cooperativo Italiano de Sida y Cáncer informó una respuesta completa en pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado después de la remisión parcial con quimioterapia y propone un nuevo papel de la terapia antirretroviral altamente activa como terapia de mantenimiento después de la quimioterapia del sarcoma de Kaposi (15).

En la actualidad, existen cinco medicamentos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del sarcoma de Kaposi: alitretinoína gel para uso tópico, doxorubicina y daunorrubicina liposómica, paclitaxel e interferón alfa para terapia sistémica.

Entre los tratamientos locales alternativos se pueden mencionar la quimioterapia intralesional (vinblastina), la radioterapia y la crioterapia.

Tabla 1

Clasificación modificada del grupo de estudios clínicos de sida para la estadificación del sarcoma de Kaposi (1997) (12)

Variables	Buen pronóstico TOIO	Pobre pronóstico
Tumor (T)	Confinado a piel, ganglios o manifestación oral leve	Edema o ulceración asociada al tumor, compromiso oral serio, sarcoma de Kaposi visceral diferente al ganglionar, o sarcoma de Kaposi gastrointestinal
Estado inmune (I)	CD4 > 150 μ g/ml	CD4 < 150 copias/ml

El uso sistémico de las antraciclinas en forma liposómica tiene ventajas, entre las cuales se pueden mencionar una vida media más prolongada, mayores concentraciones en las células tumorales y disminución de las reacciones adversas.

Autier *et al.* demostraron en una serie de casos que el docetaxel presentaba una respuesta considerable y una tolerabilidad aceptable en pacientes con formas agresivas de sarcoma de Kaposi resistentes a antracíclicos y que la respuesta terapéutica era similar a la alcanzada con paclitaxel (16).

¿Qué hay de nuevo en el tratamiento del sarcoma de Kaposi? Entre las nuevas estrategias terapéuticas se encuentran: inhibidores de la angiogénesis, como fumagillin, talidomida, inhibidor de la matriz de metaloproteínasa de la COL-3, el imatinib, el interferón alfa 2b y medicamentos antivirales contra el virus herpes 8 (17-19).

LINFOMA NO HODGKIN

Epidemiología y patogenia. En pacientes VIH positivos, el linfoma no Hodgkin tiene una incidencia 60 a 200 veces mayor que en la población general (1, 20). En más de 95% de los pacientes con sida, los linfomas no Hodgkin se derivan de las células B y 90% corresponde a linfoma de Burkitt o a linfoma difuso de células B grandes.

Para su mejor comprensión, la Organización Mundial de la Salud ha dividido los linfomas no Hodgkin relacionados con sida en tres grupos: 1) los linfomas que también ocurren en personas inmunocompetentes, como son el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de células B grandes que incluye las variantes centroblásticas, inmunoblásticas y anaplásicas; 2) los linfomas que ocurren más frecuentemente en pacientes positivos para VIH: linfoma de serosas y cavidades, y el linfoma plasmablastico; 3) linfomas que también ocurren en otras inmunodeficiencias, como las alteraciones linfoproliferativas después de trasplantes o polimórficas semejantes a los linfomas de células B asociados a la infección por VIH (21).

La patogenia del linfoma no Hodgkin en pacientes con sida es multifactorial. Se propone que puede estar mediada por estimulación aumentada de los linfocitos B inducida por agentes infecciosos como el virus de Epstein-Barr, el VIH y otros que

liberan factores de crecimiento y citocinas de manera continua promoviendo la proliferación de células B. Citocinas, como la IL-6 y la IL-10, o factores solubles, como sCD23, sCD27, sCD30 y sCD44, se reconocen como factores de crecimiento potentes y antiapoptóticos para los linfocitos B. Algunas formas de linfoma se asocian también con el virus herpes 8.

Manifestaciones clínicas. El linfoma no Hodgkin relacionado con el sida se caracteriza porque la enfermedad es muy grave, se presentan con mayor frecuencia síntomas B (fiebre, pérdida del 10% del peso en los últimos 6 meses y sudoración nocturna) y el compromiso extralinfático de la médula ósea, leptomeníngeo y de otros órganos es más frecuente en comparación con la población general. Hasta 25% de los pacientes presentan compromiso hepático y, aunque sólo el 5% de los pacientes tienen compromiso de la médula ósea en el momento del diagnóstico, la pancitopenia se agrava por el VIH y la mielotoxicidad de la quimioterapia (22, 23).

Tratamiento. Los estudios realizados sobre el tratamiento del linfoma no Hodgkin relacionado con sida sugieren que la utilización de poli-quimioterapia (CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona o CDE: ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido) concomitantemente con la terapia antirretroviral altamente activa tiene mejores resultados en la supervivencia, hasta 48% a 60% a dos años (24). Mounier *et al.* demostraron que 51% de los 485 pacientes tratados con el esquema de quimioterapia CHOP y con seguimiento a 5 años sobrevive porque tiene una carga viral más baja y un recuento de CD4 más alto (25).

Como el compromiso leptomeníngeo puede ser asintomático, se recomienda quimioterapia intratecal en pacientes de alto riesgo, lo mismo que para pacientes sin compromiso meníngeo en el momento del diagnóstico, porque se previene hasta 81% de las recaídas meníngeas (26).

La asociación de rituximab a los dos esquemas de quimioterapia (CHOP y CDE) mejora la supervivencia hasta 80%, aunque su uso puede influir en el desarrollo de otras enfermedades oportunistas y en el aumento de la mortalidad (27).

CONCLUSIONES

Entre los múltiples cánceres que pueden afectar a los pacientes con infección por VIH, dos de ellos, el linfoma no Hodgkin y el sarcoma de Kaposi, se han identificado como marcadores de la progresión a sida. La aparición de ambos tumores se encuentra asociada a coinfecciones virales, virus de Epstein-Barr y virus herpes 8, y a un mal pronóstico en ca-

sos avanzados. La introducción de la terapia antirretroviral altamente activa ha modificado la probabilidad de aparición de estos tumores y se asocia con mejores respuestas a la quimioterapia en los casos en los que ésta se requiera. Es importante detectar a los pacientes con estos tumores para realizar un tratamiento apropiado, siempre en conjunto con la terapia antirretroviral altamente activa.

REFERENCIAS

- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1981;035:1425-31.
- Ziegler JL, Templeton AC, Vogel CL. Kaposi's sarcoma: a comparison of classical, endemic, and epidemic forms. *Semin Oncol.* 1984;11:47-52.
- Herida M, Mary-Krauze M, Kaphna R, Cadranet J, Poizot-Martín I, Rabaud Ch *et al.* Incidence of non AIDS defining cancer before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus infected patients. *J Clin Oncol.* 2003;21:3447-53.
- Bower M, Powles T, Nelson M, Shah P, Cox S, Mandelia S, Gazzard B. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003;17:371-5.
- UN AIDS Report on the global AIDS epidemic. 4th global report. 2004
- Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Group Oncology Committee. *J Clin Oncol.* 1997;15:3085-92.
- Martínez V, Caumes E, Gambotti L, Ittah H, Morini J-P, Deleuze J, Gorin I, Katlama C, Bricaire F, Dupin N. Remission from Kaposi's sarcoma on HAART is associated with suppression of HIV replication and is independent of protease inhibitor therapy. *Brit J Cancer.* 2006;94:1000-6.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin M, Lee F, Culepper J, Knowles L *et al.* Identification of herpes virus like DNA sequences in AIDS associated Kaposi sarcoma. *Science.* 1994;266:1865-9.
- Schwartz EJ, Dorman RF, Kohler S. Human herpes virus 8 latent nuclear antigen 1 expression in endemic Kaposi sarcoma; an immunohistochemical study of 16 cases. *Am J Pathol.* 2003;27:1546-50.
- Levine AM, Tulpule A. Clinical aspects and management of AIDS related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer.* 2001;37:1288-95.
- Stebbing J, Sanitt A, Nelson M, Powles T, Gazzard B, Bower M. A prognostic index for AIDS associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* 2006;367:1495-502.
- Lebbe C, Blum I, Pellet C, Blanchard G, Verola O, Morel P *et al.* Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's. *AIDS.* 1998;12:F46-9.
- Tavio M, Nasti, G, Spina M, Errante D, Vaccher C, Tirelli U. Highly active antiretroviral therapy in HIV related Kaposi's sarcoma. *Ann Oncol.* 1998;9:923.
- Portsmouth S, Stebbing J, Gill J, Mandalia S, Bower M, Nelson M *et al.* A comparison of regimens based on non nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 2003;17:17-22.
- Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martelotta F, Jacchetti G, Chiodo F *et al.* AIDS related Kaposi's sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart era - the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian cohort of patients naïve from antiretrovirals. *J Clin Oncol.* 2003;21:2876-82.
- Autier J, Picard-Dahan C, Marinho E, Grossin M, Yeni P, Lepout C *et al.* Docetaxel in anthracycline-pretreated AIDS-related Kaposi's sarcoma: a retrospective study. *Brit J Dermatol.* 2005;152:1026-9.
- Dezube BJ, Von Roenn JH, Wiltse J *et al.* Fumagillin analog in the treatment of Kaposi's sarcoma: a phase I AIDS Clinical Trial Group study. *AIDS Clinical Trial Group No. 215 Team. J Clin Oncol.* 1998;16:1444-9.
- Little RF, Wyvill KM, Pluda JM *et al.* Activity of thalidomide in AIDS related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:2593-602.
- Koon HB, Bubley GJ, Pantanowitz *et al.* Imatinib induced regression of AIDS related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:982-9.
- Bower M, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:14-9.
- Borisch RM, Jaffe ES. Lymphomas associated with infection by the human immunodeficiency virus (HIV). En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, editors. *World Health Organization. Classification of tumors, pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues.* Lyon: IARC Press: 2001.
- Scadden DT, Zeira M, Woon A, Wang Z, Schieve L, Keuchi K *et al.* Human immunodeficiency virus infection of human bone marrow stromal fibroblast. *Blood* 1992;76:317-22.
- Dedicoat M, Newton R. Treatment of Kaposi's sarcoma in resource-poor settings. *Trop Doct.* 2005;35:60.
- Navarro JJ, Ribera JM, Unol A, Vaquero M, Romeu J, Batle M *et al.* Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome related non Hodgkin treated with cyclophosphamide, hydroxydodoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol.* 2001;112:909-15.
- Mounier N, Spina M, Gabarre J, Raphael M, Rizzardini G, Golfier JB, Vaccher E *et al.* AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood.* 2006;107:3832-40.
- Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, Rodman N, Cohen P, Metroka C *et al.* Low dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS related lymphoma. *J An Med Assoc.* 1991;266:84-8.
- Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A *et al.* Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood.* 2005;106:1538-43.