

Tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin asociados a SIDA: experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Juan Uriarte-Duque,^{a*} Gabriela Hernández-Rivera^b

Departamento de ^aHematología y ^bOncología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SSA, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: 7 de octubre de 2005

Aceptado: 11 de noviembre de 2005

RESUMEN

Antecedentes: La supervivencia de los pacientes con linfomas no Hodgkin asociados al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) ha mejorado con el uso de antirretrovirales y de quimioterapia menos tóxica.

Material y métodos: El objetivo del estudio fue mostrar los resultados del tratamiento de los pacientes con linfomas no Hodgkin y SIDA. Se estudiaron nueve pacientes de manera retrospectiva. Se analizó la supervivencia global y libre de enfermedad mediante curvas de Kaplan-Meier; además de sus características generales.

Resultados: El tratamiento recibido fue a base de etopósido, prednisona, vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida (DA-EPOCH). Los pacientes tuvieron supervivencia global de 18 meses, una supervivencia libre de enfermedad de 13 meses, una mediana de seguimiento de 16 meses con respuestas completas en ocho de nueve pacientes.

Conclusiones: Se observó una adecuada respuesta a tratamiento en este grupo de enfermos reflejada en una mayor supervivencia global.

Palabras clave:

SIDA, Linfoma no Hodgkin, tratamiento antirretroviral, EPOCH

SUMMARY

Background: Survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) related non-Hodgkin's Lymphoma has improved with the use of High Active Antiretroviral Therapy (HAART) and less toxic chemotherapy.

Material and methods: Clinical characteristics and outcome among patients treated for AIDS related non-Hodgkin's Lymphoma are described. Nine patients were studied retrospectively. Overall survival (OS) and Free Disease Survival (FDS) using a Kaplan-Meier model were analyzed.

Results: Patients received (DA-EPOCH) etoposide, prednisone, vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide. The overall Survival was 18 months and 13 month Free Disease Survival with a median follow-up of 16 months showing full response in 8/9 patients was observed.

Conclusions: A very satisfactory treatment response in this group of patients expressed as an increased Overall Survival was noted.

Key words:

AIDS, non-Hodgkin's lymphoma, antiretroviral treatment, EPOCH

Introducción

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con alta incidencia de linfoma. El riesgo de linfoma no Hodgkin en este grupo de pacientes es aproximadamente 150-250 veces mayor que el de la población en general.¹ El linfoma primario del sistema nervioso central fue considerado como una manifestación de SIDA al inicio de la epidemia y los linfomas de grado intermedio y alto de malignidad se consideraron eventos definitorios de la enfermedad en 1985.² Los linfomas relacionados con SIDA son usualmente una manifestación tardía de la infección por HIV, con participación extranodal y pobre pronóstico.³⁻⁶ El uso de

antirretrovirales ha cambiado el curso natural de la enfermedad, reduciendo la incidencia de infecciones oportunistas que definen al SIDA en 73%, así como también la mortalidad en 49% entre los años 1994-1996.^{7,8} Con la aparición de terapia antirretroviral altamente efectiva (TARAE) se ha logrado elevar las concentraciones de linfocitos CD4+ con la supresión efectiva de la replicación viral.⁹ Sin embargo, la pobre supervivencia de los pacientes con linfomas no Hodgkin asociados a SIDA ha inducido la búsqueda de tratamientos menos agresivos para disminuir sus complicaciones.^{10,11} Los regímenes de quimioterapia infusional han mejorado las tasas de respuesta y supervivencia libre de enfermedad.¹²⁻¹⁴

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Juan Uriarte-Duque, Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, México D F., C. P. 14000. Tel. 5487 0900, ext. 2700. Correo electrónico: juanuriarte3@hotmail.com

Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo, descriptivo y longitudinal en nueve pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), atendidos en el Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), mediante revisión de expedientes clínicos, en el periodo comprendido de marzo del 2001 a mayo del 2005.

La información registrada en las hojas de recolección de datos fue la edad, género, tipo histológico del linfoma según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS),¹⁵ estadio clínico de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor,¹⁶ índice pronóstico internacional (IPI),¹⁷ toxicidad por quimioterapia,¹⁸ cuenta de linfocitos CD4+ en sangre periférica, carga viral, deshidrogenasa láctica (DHL) en suero, tipo de respuesta a tratamiento; supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE).¹⁹

Respecto a la cuenta de linfocitos CD4+, carga viral y DHL, éstas se registraron en dos ocasiones: antes del inicio de la quimioterapia y al término de la misma. La clasificación histológica de los linfomas fue revisada en todos los casos por la misma hematopatóloga. Todos los pacientes recibieron tratamiento antirretroviral altamente efectivo junto con la quimioterapia.

Crterios operacionales

Se consideró remisión completa cuando no se encontraron evidencias de la enfermedad por evaluación clínica, y por estudios de laboratorio de imagen (tomografía computada, TAC). Se definió respuesta parcial como la disminución de 50% o más de la enfermedad medible por imagen, sin incremento en el tamaño de otros ganglios, hígado y bazo, o aparición de nuevas lesiones; enfermedad progresiva cuando existió incremento de 50% o más de las lesiones ya existentes y/o aparición de nuevas lesiones durante el tratamiento o al final del mismo. La supervivencia global se midió desde el registro del paciente en el estudio hasta su muerte, por cualquier causa, o último seguimiento. La supervivencia libre de enfermedad se consideró desde la primera vez en que se documentó respuesta completa hasta la recaída.

Tratamiento

En todos los casos el esquema de quimioterapia administrado fue DA-EPOCH, que consistió en la administración infusional de tres fármacos por cuatro días, un medicamento en bolo al día cinco de la quimioterapia y por último un quinto fármaco por vía oral, de la siguiente manera: etopósido 50mg/m²/día en infusión continua intravenosa (ICIV) de 24 horas los días 1-4 del ciclo, doxorubicina 10mg/m²/día en ICIV de 24 horas los días 1-4 del ciclo, vincristina 0.4mg/m²/día en ICIV de 24 horas días 1-4 del ciclo, ciclofosfamida (ciclo 1) 375 mg/m²/día a el quinto día del ciclo si la cuenta de linfocitos CD4+ era >100/mm³ y de 187 mg/m²/día si la cuenta de CD4 < 100/mm³; se hizo un ajuste de la ciclofosfamida en los ciclos posteriores (ciclos 2-6) aumentando 187 mg a la dosis previa

si la cuenta de neutrófilos era > 0.5 x 10⁹/L y disminuyendo la misma cantidad si a el nadir de la quimioterapia la cuenta de neutrófilos era < 0.5 x 10⁹/L o una cuenta plaquetaria < 25 x 10⁹/L. La dosis máxima de ciclofosfamida por ciclo fue de 750mg/m².

La prednisona se administró por vía oral durante 4 días a razón de 60mg/m². Se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) a partir del día seis del ciclo y hasta alcanzar una cuenta de neutrófilos > 5 x 10⁹/UL. El plan fue dar seis ciclos de tratamiento con intervalo de 21 días entre ellos.

Diseño del estudio: serie de casos

Análisis estadístico

Se describieron las variables categóricas en frecuencias absolutas. Las variables continuas numéricas en medianas e intervalos (margen). La supervivencia global y libre de enfermedad fueron analizadas mediante curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

Se incluyó un total de nueve pacientes, de los cuales ocho fueron del sexo masculino y un paciente femenino. La mediana de edad fue de 36 años (margen, 27 a 58 años). El evento definitorio de SIDA fue el diagnóstico de linfoma no Hodgkin en 22% de los casos. La mediana de tiempo transcurrido entre el diagnóstico de VIH (seropositivos para Virus de Inmunodeficiencia Humana) y el diagnóstico de linfoma fue de 12 meses.

Los tipos histológicos de linfoma encontrados fueron: linfoma no Hodgkin de Células Grandes B (4/9 pacientes), linfoma de Burkitt (3/9 pacientes; uno del tipo clásico, uno con diferenciación plasmocitoide y uno Burkitt-like/atípico), linfoma plasmablastico de cavidad oral (1/9 pacientes), Linfoma de Células B Polimórfico (1/9 pacientes). Todos presentaron síntomas B al diagnóstico (fiebre, pérdida de peso, diaforesis). El IPI fue intermedio bajo en 3/9 pacientes e intermedio alto y alto en 6/9. Se presentó enfermedad extraganglionar en 8/9 pacientes: tres pacientes con infiltración a la médula ósea, tres en el hígado, dos a la nasofaringe, dos al intestino, uno en encía y uno en bazo (6/9 pacientes con más de un sitio anatómico afectado).

La mediana de linfocitos CD4+ al diagnóstico de linfoma no Hodgkin fue de 54/μL (margen, 4 a 497). Al término de la quimioterapia, la mediana de linfocitos CD4+ fue de 152/μL (margen, 54 a 287). La mediana de DHL al diagnóstico fue de 294 UI/L (rango, 81 a 879) y al término de 147 UI/L (rango, 113 a 185); en cuanto a la carga viral, la mediana al diagnóstico fue de > 75.000 copias y al término de < de 50.000 copias. Cinco de los pacientes ya recibían TARAE antes de la presentación del linfoma y cuatro lo iniciaron junto con la quimioterapia. La mediana de ciclos de tratamiento recibidos por los pacientes fue de 6. Completaron el tratamiento 6/9 pacientes y el resto: un paciente recibió cinco ciclos de tratamiento (entrando en remisión completa al tercer ciclo) presentando progresión de la enfermedad a sistema nervioso central (durante el quinto ciclo), un paciente recibió solo tres ciclos (con remisión completa) desistiendo voluntariamente a su tratamiento, un paciente recibió cuatro ciclos (con remisión completa al tercer ciclo) falleciendo posteriormente por pro-

gresión de la enfermedad. De los nueve pacientes, ocho lograron remisión completa (dos de ellos con tres ciclos de tratamiento) y un paciente con respuesta parcial.

Los nueve pacientes recibieron TARAE durante la aplicación de la quimioterapia. La toxicidad presentada por los nueve pacientes durante los 48 ciclos de tratamiento fue: toxicidad hematológica en siete ciclos (cinco con toxicidad grado 4 y uno con toxicidad grado 3; en la cuenta de leucocitos y uno con toxicidad grado 3 a nivel de plaquetas). Un paciente presentó toxicidad neurológica grado 3 por uso de vincristina, omitiéndose la dosis de la misma a partir de su cuarto ciclo de tratamiento. Se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) hasta tener una cuenta de neutrófilos igual o $\geq 5 \times 10^9/L$. Ningún paciente requirió apoyo transfusional. La supervivencia global fue de 18 meses (margen, 4 a 38) (Figura 1), con una supervivencia libre de enfermedad de 13 meses (Figura 2). La mediana de seguimiento fue de 16 meses. De los nueve pacientes, siete están vivos, uno muerto y uno perdido al momento del corte del estudio.

Discusión

El linfoma se ha considerado como una manifestación tardía de la infección por VIH, cuya incidencia no se había incrementado hasta cuatro años después de los primeros casos de SIDA.²⁰ Estudios recientes demuestran que el 66% de los pacientes con linfomas asociados a SIDA sin tratamiento presentan MDR-1 (gen de resistencia a multidrogas) el cual se correlaciona con una pobre respuesta. Los esquemas infuncionales pueden superar al MDR-1 *in vitro*, sugiriendo que dosis ajustadas de EPOCH u otros regímenes infuncionales son efectivos en estos pacientes.²¹⁻²³ Dos estudios recientes basados en quimioterapia con dosis estándar de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y TARAE en linfoma mostró supervivencia global de 40 y 23% a los dos y tres años respectivamente.²⁴ El tratamiento con

TARAE es necesario para prevenir la replicación del VIH y la pérdida de la función inmune durante la quimioterapia; resultados actuales indican que la respuesta a TARAE es esencial para el tratamiento del linfoma con fines curativos.²⁵ El efecto de TARAE sobre la incidencia de linfoma no es clara y la gran mayoría de los informes han fallado en demostrar una disminución en la frecuencia del tumor con el uso de antirretrovirales; sin embargo, otros estudios han mostrado una incidencia baja en linfomas primarios del SNC.²⁶⁻²⁸

Estos datos demuestran que el uso de TARAE puede tener un efecto benéfico sustancial sobre los resultados de pacientes que recibieron quimioterapia para linfoma.²⁹⁻³⁰ La proporción de hispanos con SIDA se ha incrementado de 13% de todos los casos de SIDA en 1982 a 14% en 1992 y en 23% para 1998. La proporción de SIDA entre aquellos que adquirieron el VIH por vía heterosexual aumentó en el sexo masculino de 3.5% en 1992 a 7% en 1997.^{31,32} Hernández-Rivera EG et al;³³ describieron la experiencia en el tratamiento de 35 pacientes con linfoma no Hodgkin y SIDA en el INCMNSZ en un periodo de 19 años divididos en dos etapas, pre y postTARAE, con tasas de supervivencia global de 11.3 y 8.3 meses para pacientes con y sin tratamiento antirretroviral, respectivamente. Sin embargo, los pacientes recibieron esquemas diversos de quimioterapia (M-BACOD, CHOP, CHOP reducido) sin obtenerse conclusiones de la eficacia de estos regímenes en particular.

Se han propuesto diversos tratamientos para este grupo de pacientes entre los que destacan: M-BACOD (metotrexate, bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona) a dosis estándares es comparado con M-BACOD a dosis bajas en pacientes con SIDA, antes de la era del TARAE. El régimen de CHOP contra CHOP reducido con TARAE en ambos brazos fue estudiado por el grupo Internacional de cáncer de Estados Unidos en 65 pacientes. Las diferencias mostradas por los esquemas fue una incidencia mayor de neutropenia (grados 3 y 4) en los pacientes que recibieron CHOP estándar. Otras modalidades de tratamiento para los

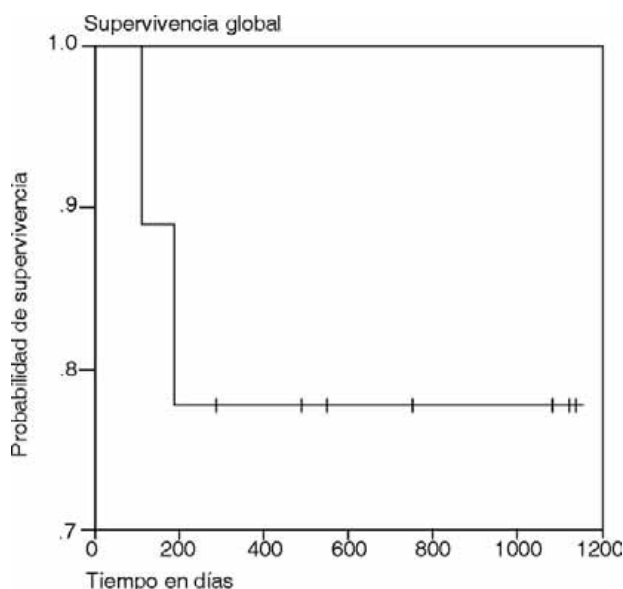


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier. Supervivencia Global (SG) de los pacientes con Linfoma no Hodgkin asociados a SIDA

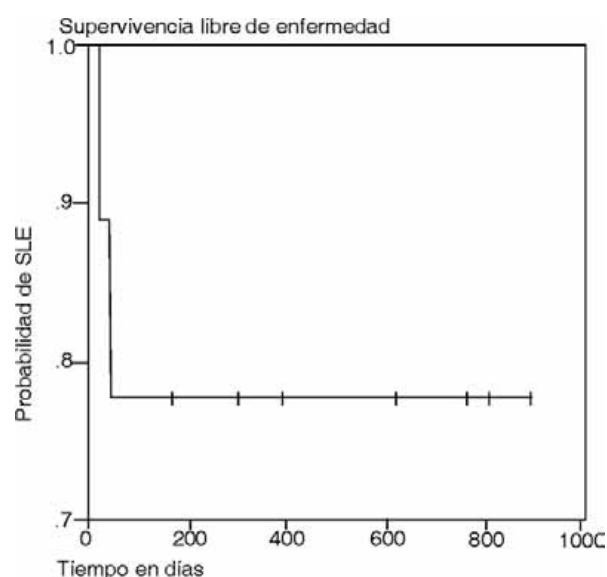


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier. Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) en pacientes con Linfoma no Hodgkin asociado a SIDA

pacientes con linfoma no Hodgkin y SIDA son, como en nuestro grupo de pacientes, los infusionales, de los cuales tenemos: CDE (ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido), este régimen fue probado en 107 pacientes, 48 de los cuales habían recibido TARAE. No hubo diferencia significativa en cuanto a remisiones completas. Sin embargo, la mediana de supervivencia y la libre de enfermedad fue mayor en el grupo tratado con quimioterapia y terapia antirretroviral.³³ El tratamiento con EPOCH (etopósido, vincristina, doxorubicina y prednisona) infusional por cuatro días y un bolo de ciclofosfamida al día cinco, junto con factor estimulante al día seis y hasta recuperación de neutrófilos, fue estudiado en 39 pacientes, obteniéndose una tasa de remisión completa de 74% y una supervivencia global a los 56 meses de 60%.²³

Este esquema ha mostrado excelentes resultados por lo que se eligió en nuestro instituto para el tratamiento este grupo de pacientes.

Los pacientes con VIH tienen un riesgo aumentado de presentar malignidades hematológicas debido a la deficiencia en su inmunidad celular, quedando claro que a mayor defecto de ésta, mayor tendencia a padecer de linfoma. En el presente estudio se demuestra que los linfomas en estos pacientes son de alto grado de malignidad, con participación extraganglionar en la mayoría de ellos, encontrándose en estadios avanzados de enfermedad y predominando en gente joven; además de tener infiltración de la médula ósea al diagnóstico en un gran número de pacientes. La enfermedad predominó en el sexo masculino. La mayoría de los enfermos tenían índice pronóstico internacional intermedio-alto. Se observó disminución de la DHL y carga viral, así como un aumento de la cuenta de linfocitos CD4+ al término del tratamiento. Nuestra contribución es el primer trabajo realizado en México, con la experiencia de un solo centro de referencia, que muestra el papel que tiene este tipo de quimioterapia con dosis ajustadas e infusional (DA-EPOCH) en pacientes con linfoma asociado a SIDA. En nuestro grupo se encontró mayor supervivencia global (18 contra 11 meses) en relación a los pacientes tratados con diferentes esquemas de quimioterapia analizados en el estudio de Hernández-Rivera y col.³³

Es importante mencionar que el tratamiento conjunto de quimioterapia y antirretroviral no se acompañó del aumento en los índices de toxicidad de manera similar a lo informado por Richard.²³

Agradecimientos

Al profesionalismo mostrado por el Dr. Eric Crespo Solís médico adscrito al servicio de Hematología del INCMNSZ por la revisión crítica y estadística del texto.

Referencias

1. **Goedert JJ.** The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 2000;27:390-401.
2. 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.

3. **Levine AM, Meyer PR, et al.** Development of B-cell lymphoma in homosexual men: clinical and immunologic finding. *Ann Intern Med* 1984;100:7-13.
4. **Ziegler JL, Beckstead JA.** Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. *N Engl J Med* 1984;31:565-570.
5. **Levine AM.** Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992;80:8-20.
6. **Kalter SP, Riggs SA, et al.** Aggressive non-Hodgkin's lymphoma in immunocompromised homosexual males. *Blood* 1985;66:655-659.
7. **Knowles DM, Chamulak GA.** Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988;108:744-753.
8. **Kaplan LD, Abrams DI.** AIDS associated non-Hodgkin's lymphoma in san Francisco. *JAMA* 1989;261(5):719-724.
9. **Grabar S, Le Moing V, et al.** Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:401-403.
10. **Kaplan LD, Straus DJ.** 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.
11. **Levine AM.** Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000;27:442-453.
12. **Sparano JA, Wiemik PH.** Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:3026-3035.
13. **Ratner L, Lee J.** Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2171-2178.
14. **N' Galy B, Bertozzi S.** Obstacles to the optimal management of HIV infection/AIDS in Africa. *J Acquir Immune Defic Synchron* 1990;3:430-437.
15. **B. Borisch, M. Raphael, SH.** Swerdlow. Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders. En: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Jaffe E.S, Harris N.L, Stein H, Vardiman J.W. IARC press: Lyon 2001. p. 257-263.
16. **Rosenberg SA.** Validity of the Ann Arbor Staging Classification for the Non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1023-1027.
17. **Armitage JO, Weisenburger DD.** New Approach to classifying non-Hodgkin's Lymphoma: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16:2780-2795.
18. World Health Organization. Common toxicity criteria (CTC). 30 April 1999. p. 8-10.
19. **Kazunori Ohnishi.** Current trends in the management of malignant lymphoma: new WHO classification, guidelines for high-dose therapy with HSCT, and new response criteria. *Int J Clin Oncol* 2000;5:1-7.
20. Centers for Disease control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*.1987;36(suppl1S)1S-15S.
21. **Alexandra M.** Levine, Lasika Seneviratne. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000;96:4084-4090.
22. **Tulpule A, Sherrod A, Dharmapala et al.** Multidrug resistance (MDR-1) expression in aids-related lymphomas *Leuk Res* 2002;26:121-127.
23. **Richard F.** little, Stefania Pittaluga. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003; 101:4653-4659.
24. **Besson C, Goubar A, Gabarre J et al.** Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy *Blood* 2001;98:2339-2344.
25. **Caroline Besson, Aicha Goubar.** Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98:2339-2344.
26. **Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al.** Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy *Aids* 2001;15:1483-1491.
27. **Ledergerber B, Telenti 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.
28. **Rabkin CS, Testa MA, Fischl MA, et al.** Declining incidence of Kaposi's sarcoma in AIDS clinical trial group (ACTG) trials(abstract S4). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:A39.
29. **Jacobson LP.** Impact of highly effective anti-retroviral therapy on the incidence of malignancies among HIV-infected individual (abstract S5). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:A39.
30. **Romeu J, Navarro T, Tural C, et al.** Effect of HAART on response to therapy and survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma(abstract TuPeB3162). Program and abstracts of the XIII International AIDS; Durban, South Africa 2000:9-14.
31. **Caroline Besson, Aicha Goubar.** Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy *Blood* 2001;98:2339-2344.
32. Centers for Disease control and prevention. Update: AIDS among women-United States,1994. *MMWR*. 1995;44:81-84.
33. **Hernández-Rivera G, Gómez Roel X, Villasís-Keever.** Linfomas no hodgkin asociados a SIDA: 1) evolución de los 20 años de la pandemia. 2) experiencia en el INCMNSZ. *Rev Invest Clin* 2004;56(2):186-192.