

Linfomas en pacientes con infección por el VIH. Las cosas han cambiado para bien

Josep Maria Ribera y José Tomás Navarro

Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) y, en mucho menor grado, la enfermedad de Hodgkin son neoplasias que se observan con mayor frecuencia de la esperada en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tanto es así que los LNH ya se incluyeron como enfermedad definitoria de sida desde las primeras clasificaciones de esta enfermedad. Con la introducción generalizada a partir de 1996 del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha modificado la historia natural y el pronóstico de ciertas infecciones y neoplasias (incluidos los LNH y la enfermedad de Hodgkin) en pacientes infectados por el VIH. Centrándonos en los LNH, la disminución de su incidencia ha afectado de forma desigual a las diversas variedades clinicopatológicas observadas en pacientes con infección por el VIH. Así pues, mientras que nadie duda que se ha registrado una disminución muy significativa de la incidencia de los linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC), en la mayoría de estudios¹⁻³ no se ha observado tal disminución, al menos de forma significativa, en los LNH sistémicos.

Corti et al⁴ publican en este número de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA una serie de 18 pacientes con infección por el VIH y LPSNC observados en un solo centro entre 1995 y 2002. Las características clínicobiológicas de estos pacientes son las registradas en la mayoría de series, es decir, predominio de lesión única mayor de 2,5 cm de diámetro, con efecto de masa y edema perilesional, localización preferentemente supratentorial, histología de linfoma difuso de célula grande, fenotipo B y, por último, pronóstico ominoso. Como era de esperar, todos los pacientes presentaban una intensa inmunodepresión. En esta serie se confirma el valor de los estudios de detección de DNA del virus de Epstein-Barr (VEB) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación *in situ* en el tejido tumoral o en el líquido cefalorraquídeo (LCR), con una concordancia absoluta entre los resultados obtenidos en LCR y en el tejido tumoral. Ello confirma observaciones previas de otros autores sobre el gran valor predictivo para LPSNC que tiene la detección de VEB en el LCR en pacientes infectados por el VIH con una o varias masas en el sistema nervioso central (SNC).

Aunque en el artículo de Corti et al⁴ no se menciona si los enfermos recibían TARGA o no, ante los valores tan bajos de linfocitos CD4 es de suponer que no lo tomaban o, si lo hacían, no había respuesta favorable al mismo. Ello lleva a una consideración muy importante: en la época del TARGA, los LNH han cambiado en sentido favorable en múltiples aspectos. En primer lugar, el ya comentado de su menor incidencia, sobre todo en lo que respecta a los LPSNC. En segundo lugar, en sus características clínico-biológicas iniciales. Así pues, desde la generalización del TARGA cada vez más a menudo los LNH sistémicos se presentan en formas más localizadas y con mayor frecuencia de afección exclusivamente ganglionar, es decir, con unas características cada vez más similares a las observadas en la población no inmunodeprimida^{5,6}. El tercero es que la respuesta al tratamiento es prácticamente idéntica a la que se observa en la población no inmunodeprimida^{7,8}. Evidencias recientes han demostrado que, dentro de los pacientes que reciben TARGA, los que presentan una respuesta virológica o inmunológica, o ambas, tienen un pronóstico significativamente mejor que el resto⁹⁻¹¹. Por último, estos avances en el tratamiento han determinado que en la actualidad los factores pronósticos de los LNH en pacientes infectados por el VIH que reciben quimioterapia y TARGA sean prácticamente idénticos a los registrados en los mismos subtipos de LNH en la población no inmunodeprimida¹². En diversos estudios se ha demostrado que el TARGA tiene un efecto pronóstico independiente del de otras variables dependientes del linfoma (como la edad, el grado de afección del estado general, la elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica y el número de territorios extraganglionares afectados, entre otros), y ello afecta tanto a la respuesta al tratamiento de los LNH como a la supervivencia⁷⁻¹². En definitiva, podemos afirmar que en pocos años, menos de diez, se ha asistido a una verdadera revolución en el tratamiento de los LNH sistémicos en pacientes con infección por el VIH. Así pues, han pasado de ser la enfermedad terminal en una buena parte de pacientes a constituir una neoplasia con tasas de curación idénticas a las de la población no inmunodeprimida. Por ello, en el momento actual la infección por el VIH no debe ser una limitación para administrar las mismas pautas de tratamiento que al resto de pacientes con LNH¹²⁻¹⁵. Ello es válido tanto para las pautas iniciales de tratamiento como para las de rescate tras una recaída, incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)¹⁶. En este sentido, en diversas series con un número todavía limitado de enfermos se ha observado que los resultados del TPH en términos de eficacia y toxicidad no difieren de los logrados en el resto de pacientes con LNH. Asimismo, cabe

Correspondencia: Dr. J.M.^a Ribera.
Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: jmribera@ns.hugtip.scs.es

Manuscrito recibido el 11-2-2004; aceptado el 2-3-2004.

destacar que todo lo anterior es también aplicable al tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, tanto de inicio como de rescate, siempre que se asocien la quimioterapia y el TARGA¹⁷⁻¹⁹.

En el caso de los LPSNC todavía se ha ido más lejos. Al ser una verdadera neoplasia oportunista, muy ligada a la infección por el VEB (como ha quedado demostrado en el estudio de Corti et al⁴) y a grados muy intensos de inmunodepresión, el TARGA ha llevado a la situación ideal, es decir, a que ya apenas se observen. La restauración de la inmunidad que, aunque incompleta, se logra con el TARGA impide que se desarrollen estos linfomas en la mayoría de pacientes. Incluso cuando se han desarrollado, el TARGA asociado a quimioterapia y radioterapia ha contribuido a su control en una proporción valorable de casos^{20,21}.

Con todo, queda todavía una población residual de pacientes que no han tomado TARGA, o que han presentado resistencias al mismo, que siguen siendo candidatos potenciales a sufrir LPSNC. Por ello, en los países desarrollados todavía no se ha llegado al verdadero objetivo final, que no es otro que la erradicación de esta neoplasia oportunista, pero se vislumbra como un objetivo alcanzable, ya que el TARGA continúa mejorando día a día. Por desgracia, ésta no es la situación en países subdesarrollados o en vías de desarrollo, con accesibilidad limitada o simplemente nula al TARGA, en los que los LNH sistémicos, y también los LPSNC, constituirán todavía unas neoplasias con efectos devastadores sobre los pacientes infectados por el VIH.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado en parte con las becas 021210 de la Fundació La Marató TV3 y P-EF/03 de la Fundació José Carreras para la lucha contra la leucemia.

Bibliografía

1. Carrieri MP, Pradier C, Piselli P, Piche M, Rosenthal E, Heudier P, et al. Reduced incidence of Kaposi's sarcoma and of systemic non-Hodgkin's lymphoma in HIV-infected individuals treated with highly active antiretroviral therapy. *Int J Cancer* 2003;103:142-4.
2. Tirelli U, Spina M, Gaidano G, Vaccher E, Franceschi S, Carbone A. Epidemiological, biological and clinical features of HIV-related lymphomas in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:1675-88.
3. Gerard L, Galicier L, Maillard A, Boulanger E, Quint L, Matheron S, et al. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:478-84.
4. Corti M, Villafañe F, Trione N, Schtirbu R, Yampolsky C, Narbaitz M. Linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes con sida. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2004;22(6):332-6.
5. Spina M, Carbone A, Vaccher E, Gloghini A, Talamini R, Cinelli R, et al. Outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma and with or without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2003;38:142-4.
6. Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1483-91.
7. Vaccher E, Spina M, Talamini R, Zanetti M, Di Gennaro G, Nasti G, et al. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:1556-64.
8. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol* 2001;112:909-15.
9. Navarro JT, Ribera JM, Llovetas N, Oriol A, Mate JL, Batlle M, et al. HIV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP and HAART have similar outcome than HIV-negative patients receiving CHOP. Abstract 2370. *Blood* 2003;102:642a.
10. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Tural C, Millá F, Feliu E. Improved outcome of AIDS-related lymphoma in patients with virologic response to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:347-8.
11. Hoffmann C, Wolf E, Fätkenheuer G, Buhk T, Stoeckl A, Plettenberg A, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003;17:1521-9.
12. Miralles P, Rubio C, Berenguer J, Ribera JM, Calvo F, Díaz-Mediavilla J, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2002;118:225-36.
13. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumour biology. *Blood* 2003;101:4653-9.
14. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Sanz MA, Brunet S, García Boyero R, et al. Intensive chemotherapy for Burkitt's lymphoma and leukemia: similar results for HIV positive and negative adult patients treated with PETHEMA ALL3/97 protocol. *Haematologica* 2003;88:445-53.
15. Spina M, Sparano JA, Jaeger U, Rossi G, Tirelli U. Rituximab and chemotherapy is highly effective in patients with CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma and HIV infection. *AIDS* 2003;17:137-8.
16. Re A, Cattaneo C, Micheli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:4423-7.
17. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, López-Guillermo A, Sureda A, Abella E, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on response to treatment and survival in patients with human immunodeficiency virus related Hodgkin's disease. *AIDS* 2002;14:1973-77.
18. Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Blood* 2002;100:1984-8.
19. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, Romeu J, Sirera G, Tural C, et al. Tratamiento de los linfomas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Haematologica* 2003;88(Supl 6):63-71.
20. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, Eggers C, Stoeckl A, Plettenberg A, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001;15:2119-27.
21. Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. *AIDS* 2003;17:1787-93.