

## SARCOMA DE KAPOSÍ ASOCIADO AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS

DIMAS E. HERNÁNDEZ, MARIO COMEGNA

ESCUELA JOSÉ MARÍA VARGAS, HOSPITAL VARGAS, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

### RESUMEN

Ha sido demostrado la efectividad del paclitaxel y el interferón alfa-2a pegilado como tratamiento del sarcoma de Kaposi en recaída asociado a infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Realizamos un estudio prospectivo del uso del paclitaxel, la doxorubicina liposomal y el interferón alfa-2a pegilado en 23 pacientes con sarcoma de Kaposi en recaída. Obtuvimos con paclitaxel beneficio clínico y respuestas mayores en el 76 % y 69 % de los pacientes respectivamente, con la doxorubicina liposomal beneficio clínico y respuestas mayores en el 100 % de ellos, y con el interferón alfa-2a pegilado beneficio clínico y estabilización de la enfermedad en el 100 %. Se puede concluir que se obtienen buenas respuestas con los tratamientos de segunda y tercera línea para sarcoma de Kaposi en recaída asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

**PALABRAS CLAVE:** Sarcoma, Kaposi, recaída, VIH, tratamiento.

### SUMMARY

It has been demonstrated the effectivity of the paclitaxel and the interferon alpha-2a pegylated in the treatment of the Kaposi sarcoma in relapsed associated with the human immunodeficiency virus infection. We do a prospective study with the paclitaxel, the liposomal doxorubicin and the interferon alpha-2a pegylated in 23 patients with diagnostic of Kaposi sarcoma in relapsed was done. In the seventy six percent and 69 % of the patients achieved clinical benefit and major responses respectively with the paclitaxel, 100 % of clinical benefit and the major responses with the liposomal doxorubicin, and 100 % of clinical benefit and obtained stable disease with the interferon alpha-2a pegylated. It can be concluded that good responses can be obtained with the second and third line treatment for the Kaposi sarcoma in relapsed associated with the human immunodeficiency virus infection.

**KEYWORDS:** Sarcoma, Kaposi, relapsed, HIV, treatment.

---

Recibido: 23/06/2016 Revisado: 18/08/2016

Aceptado para publicación: 12/10/2016

---

Correspondencia: Dr. Dimas E. Hernández, Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "B", Escuela José María

---

---

Vargas, Dirección, San José Caracas, telefax: 0212-5629928, e-mail: dimas78@hotmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l sarcoma de Kaposi (SK) asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una forma clínica del SK muy agresiva. Se manifiesta con manchas y nódulos dispersos predominantemente en miembros inferiores y tórax acompañado frecuentemente de edema; sin embargo, puede extenderse al tracto gastrointestinal, ganglios, pulmón, conjuntiva ocular, hígado y bazo <sup>(1)</sup>. El tratamiento inicial incluyó interferón alfa-2a con el cual se obtuvo entre un 20 % y 40 % de respuestas completas (RC) y entre un 10 % y 30 % de respuestas parciales (RP) <sup>(2)</sup>. Posteriormente se utilizó la mono-quimioterapia con bleomicina con la cual solamente se alcanzó enfermedad estable (EE) en un 58 % de los pacientes <sup>(3)</sup>. Recientemente se empleó la poliquimioterapia con el esquema ABV (doxorrubicina-bleomicina-vincristina) con el cual se obtuvo un beneficio clínico entre un 60 % y 100 % de los pacientes <sup>(4)</sup>. Posteriormente surgió la doxorrubicina liposomal (DL) con la cual se ha alcanzado un 73 % de RC en el tracto gastrointestinal <sup>(5)</sup>. Esta última droga se ha convertido en el medicamento de primera línea por su efectividad y perfil de seguridad. Referente a las recaídas, se ha utilizado el paclitaxel como droga de segunda línea obteniendo un 14 % de RC y un 28 % de RP <sup>(6)</sup>. Recientemente, se ha incluido el interferón alfa-2a pegilado como medicamento de tercera línea <sup>(7)</sup>. Nosotros realizamos un estudio prospectivo a partir de enero del año 2005, utilizando el paclitaxel y la DL como drogas de segunda línea y el interferón alfa-2a pegilado como medicamento de tercera línea.

## MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo en el Servicio

de Infectología, Hospital Vargas entre enero del año 2005 y diciembre del año 2015 en un grupo de pacientes con SK asociado a la infección por el VIH en primera recaída con el paclitaxel y la DL. En enero del año 2014 se comenzó otro estudio prospectivo en pacientes con SK en segunda recaída, posterior al uso de paclitaxel con el interferón alfa-2a pegilado, y se realizó un seguimiento hasta diciembre del año 2015. Ambos estudios fueron previamente aprobados por el Comité de Ética del Hospital Vargas. Se incluyeron 13 pacientes quienes recayeron en menos de un año posterior al tratamiento con la DL, y fueron tratados con paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, cada 21 días por 6 ciclos. Siete pacientes, quienes recayeron después de un año posterior al tratamiento con la DL, fueron tratados de nuevo con 6 ciclos de la misma droga, 20 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días. Tres pacientes, en segunda recaída posterior al uso del paclitaxel, se trataron con interferón alfa-2a pegilado 180 µg subcutáneo semanal durante 3 meses. Para evaluar la respuesta del SK se utilizaron los criterios validados del grupo de SIDA (*AIDS Clinical Trial Group*) en 1997 <sup>(8)</sup>. En resumen, RC: desaparición de toda la enfermedad incluyendo el edema asociado al tumor, si persiste una lesión pigmentada se debe tomar biopsia para demostrar la ausencia de células tumorales, y si hay SK del tracto gastrointestinal, debe repetirse la gastroscopia para demostrar la ausencia completa de la enfermedad, la respuesta debe mantenerse al menos durante 4 semanas. RP: la no aparición de nuevas lesiones y la desaparición de al menos el 50 % de ellas. EE: la no modificación de las lesiones o la reducción de menos del 50 % de ellas. Progresión: la aparición de nuevas lesiones y/o el crecimiento de las existentes. Además, en todos los pacientes se evaluó el beneficio clínico del tratamiento <sup>(4)</sup>. Los criterios para suspender el tratamiento fueron: progresión de la enfermedad, intolerancia o toxicidad, o la ocurrencia de una infección por oportunista. La toxicidad se evaluó

de acuerdo a los criterios del Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU) <sup>(9)</sup>.

## RESULTADOS

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían máculas y nódulos en tórax y miembros inferiores asociados con edema, 22 % de ellos tenían lesiones plantares dolorosas y solamente el 9 % lesiones en el tracto gastrointestinal. Con referencia a los exámenes complementarios, 39 % de los pacientes tenían un conteo de linfocitos T-CD4 + menor de 200 células/ $\mu$ L y el 52 % de ellos tenía una carga viral detectable (Cuadro 1). Con respecto al tratamiento con paclitaxel, el 76 % de los pacientes obtuvo

beneficio clínico referido principalmente a la desaparición del dolor en las lesiones plantares y mejoría del edema; hubo además, un 69 % de respuestas mayores (completas + parciales). Con referencia a la DL, alcanzamos beneficio clínico y respuestas mayores en todos los pacientes. El tiempo promedio de seguimiento con ambos medicamentos fue de 5 años (rango, 2-7). Al analizar los resultados preliminares con el interferón alfa-2a pegilado, obtuvimos beneficio clínico en todos los pacientes, pero solamente estabilizamos la enfermedad (Cuadro 2). El tiempo promedio de seguimiento fue de 14 meses (rango, 6-24). No hubo toxicidad que ameritara reducción de la dosis, ni aumento del intervalo entre los ciclos, con alguna modalidad de tratamiento.

**Cuadro 1.** Características clínicas de 23 pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en recaída.

|                                                                     | Paclitaxel | DL | IFN |
|---------------------------------------------------------------------|------------|----|-----|
| Número de pacientes                                                 | 13         | 7  | 3   |
| Máculas y nódulos en tórax y miembros inferiores asociado con edema | 13         | 7  | 3   |
| Lesión plantar dolorosa                                             | 3          | 2  | —   |
| Sarcoma de Kaposi gastrointestinal                                  | 1          | 1  | —   |
| Linfocitos T-CD4+                                                   |            |    |     |
| $\geq 200 \mu\text{L}$                                              | 5          | 7  | 2   |
| $< 200 \mu\text{L}$                                                 | 8          | —  | 1   |
| Carga viral                                                         |            |    |     |
| Indetectable                                                        | 5          | 6  | —   |
| Detectable                                                          | 8          | 1  | 3   |

DL, doxorubicina liposomal; IFN, interferon alfa-2a pegilado.

**Cuadro 2.** Respuesta clínica de 23 pacientes con sarcoma de Kaposi asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en recaída.

|            | Respuesta completa | Respuesta parcial | Enfermedad estable |
|------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| Paclitaxel | 5                  | 4                 | 4                  |
| DL         | 4                  | 3                 | —                  |
| IFN        | —                  | —                 | 3                  |

DL, doxorubicina liposomal; IFN, interferón alfa 2a pegilado

## DISCUSIÓN

El paclitaxel ha sido reconocido como una droga efectiva en el tratamiento del SK asociado a la infección por el VIH tanto en primera como en segunda línea. Ha sido comparado con la DL obteniendo resultados similares en cuanto al dolor y el edema asociado al tumor <sup>(10)</sup>. Además, se ha empleado en pacientes que recaen posteriores al tratamiento con el ABV o la DL alcanzando respuestas mayores entre un 56 % y 59 %, y un beneficio clínico promedio de un 81 %, con una toxicidad mínima <sup>(11,12)</sup>. Nuestros resultados, referente al beneficio clínico (76 %) y respuestas mayores (69 %), son bastantes similares a los reportados previamente. La DL ha sido considerada la droga de primera línea para el tratamiento del SK asociado a la infección por el VIH por su efectividad y perfil de seguridad; sin embargo, no existe reporte del uso de esta droga en segunda línea cuando el paciente ha sido tratado inicialmente con ella y recae posterior a un año de haber mantenido una RC. Con base a una observación clínica, en la cual tratamos a un paciente quien recayó después de haber obtenido una RC duradera (2 años) con la DL, y lo sometimos al mismo tratamiento, decidimos realizar un estudio prospectivo con la DL en segunda línea, porque se obtuvo de nuevo en este paciente RC. Vemos como logramos alcanzar de nuevo un beneficio clínico y respuestas mayores en todos los pacientes. El interferón alfa-2a pegilado se está comenzando a usar como medicamento de tercera línea posterior al uso de la DL y el paclitaxel. Actualmente existe un solo reporte preliminar en la literatura del uso del interferón alfa-2a pegilado en 10 pacientes con SK. Hubo en este estudio un 80 % de respuestas mayores; sin embargo, el tiempo de tratamiento no fue predefinido porque se trató de un estudio retrospectivo. El tiempo promedio libre de SK fue de 22 meses <sup>(7)</sup>. Nuestro estudio preliminar,

aunque incluye solo 3 pacientes, es prospectivo y hemos logrado la EE sostenida en todos ellos durante un promedio de seguimiento de 14 meses. Actualmente no se conocen con exactitud todos los mecanismos que puede utilizar el virus herpes humano-8 (VHH-8) para reactivar el SK. Han sido definidos 3 mecanismos, en primer lugar la inmunosupresión caracterizada por un recuento de linfocitos T-CD4 + inferior a 200 células/ $\mu$ L. Con referencia a este mecanismo, nosotros hemos reportado una asociación entre el SK y la inmunosupresión. En el año 1994 evaluamos un paciente VIH negativo con leucemia mieloide aguda, quien desarrolló SK cutáneo, el cual desapareció espontáneamente cuando el paciente alcanzó RC y normalizó sus valores de linfocitos T-CD4 + <sup>(13)</sup>. El segundo mecanismo tiene relación con la interacción del VIH con el VHH-8 los cuales tienen una colaboración recíproca para su proliferación. Está demostrado que la proteína Tat del VIH aumenta la expresión genética del VHH-8 <sup>(14,15)</sup>. Posiblemente este mecanismo sea responsable de la proliferación del VHH-8 cuando se incrementa la carga viral del VIH. Un posible tercer mecanismo que puede influir independiente de la inmunosupresión y el aumento de la carga viral del VIH, puede estar relacionado con la inestabilidad del genoma del VHH-8 <sup>(16)</sup> y la variabilidad genética intra-huésped del VHH-8 <sup>(17)</sup>, así como a fenómenos epigenéticos de metilación que alteran la estructura del virus <sup>(18)</sup>. Posiblemente estos últimos mecanismos estén involucrados en la resistencia del VHH-8 a los agentes antineoplásicos. En nuestro estudio la inmunosupresión y el aumento de la carga viral del VIH, podrían explicar la reactivación del SK en el 39 % y 52 % de los pacientes respectivamente. Aproximadamente la mitad de los enfermos tenían un buen nivel de linfocitos T-CD4+ y una carga viral indetectable. Posiblemente en este grupo participe la inestabilidad del genoma, la variabilidad genética

y los fenómenos epigenéticos en la reactivación del SK. Finalmente podemos concluir que se obtienen buenas respuestas con los tratamientos de segunda y tercera línea para el SK; además, posiblemente estén involucrados diversos mecanismos en su reactivación.

## REFERENCIAS

- Hernández DE. Cáncer asociado a la Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. Caracas, Venezuela: Inversiones Quantum, CA; 2014.
- Hernández DE. High doses and low doses of  $\alpha 2$ - interferon plus zidovudine in the management of Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1993;2:137-140.
- Hernández DE, Pérez JR. Advanced epidemic Kaposi's sarcoma: Treatment with bleomycin or a combination of doxorubicin, bleomycin, and vincristine. *Int J Dermatol*. 1996;35:831-833.
- Hernández DE, Marín ME, Pérez JR. Sarcoma de Kaposi epidémico avanzado: beneficio clínico con el régimen doxorubicina-bleomicina-vincristina. *Rev Fac Med Caracas*. 2001;24:185-188.
- Hernández-Morales DE, Hernández-Zaccaro AE. Gastrointestinal and cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma: Different activity of liposomal doxorubicin according to location of lesions. *Eur J Cancer Care*. 2005;14:264-266.
- Hernández DE. La Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH): estudio descriptivo y experimental del compromiso de órganos y sistemas, infecciones y neoplasias. Caracas, Venezuela. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, Universidad Central de Venezuela; 2002.
- Rokx C, van der Ende ME, Verbon A, Rijnders BJA. Peginterferon alfa-2a for AIDS-associated Kaposi sarcoma: Experience with 10 patients. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1497-1499.
- Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: Prospective validation of the clinical trial group staging classification. *J Clin Oncol*. 1997;15:3085-3092.
- National Cancer Institute. Common toxicity criteria. Bethesda, MD. National Cancer Institute, 1988.
- Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, Tulpule A, Dezube BJ, Aboulafia DM, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus associated Kaposi sarcoma: Evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 2010;116:3969-3977.
- Gill PS, Tulpule A, Espina BM, Cabriaes S, Bresnahan J, Llaw M, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:1876-1883.
- Tulpule A, Groopman J, Saville MW, Harrington W, Friedman-Kien A, Espina BM, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer*. 2002;95:147-154.
- Hernández DE, Pellino ML, Ramírez B. Acute myelocytic leukemia associated with Kaposi's sarcoma in a patient without serum antibodies to human immunodeficiency virus type 1. *Brit J Dermatol*. 1996;134:551-553.
- Mercader M, Nickoloff BJ, Foreman KE. Induction of human immunodeficiency virus 1 replication by human herpes virus 8. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:785-789.
- Huang LM, Chao MF, Chen MY, Shih H, Chiang YP, Chuang CY, et al. Reciprocal regulatory interaction between human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus type 1. *J Biol Chem*. 2001;276:13427-13432.
- Jackson BR, Noerenberg M, Whitehouse A. A novel mechanism inducing genome instability in Kaposi's sarcoma associated herpes virus infected cells. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1004098.
- Leao JC, de Faria AB, Fonseca DD, Gueiros LA, Silva IH, Porter SR. Intrahost genetic variability of human herpesvirus-8. *J Med Virol*. 2013;85:636-645.
- Darst RP, Haeker I, Pardo CE, Renne R, Kladde MP. Epigenetic diversity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nucleic Acids Res*. 2013;41:2993-3009.