

# LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO

## VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA USO DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA DE GRANULOCITOS

DIMAS HERNÁNDEZ

ESCUELA DE MEDICINA JOSÉ MARÍA VARGAS. UCV. CARACAS, VENEZUELA.

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El uso rutinario de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos por 10 días durante el tratamiento con dosis completas de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia es muy costoso para ser financiado en países del tercer mundo. El objetivo del presente trabajo es evaluar la forma más adecuada de indicar este factor estimulante. **MÉTODOS:** Tratamos 22 pacientes con linfoma no Hodgkin difuso asociado a la infección por virus de inmunodeficiencia con dosis estándar del esquema de quimioterapia antes mencionado, usamos el factor estimulante de colonias después de un episodio de neutropenia febril hasta alcanzar una cifra absoluta de neutrófilos de 1 000/mm<sup>3</sup>. **RESULTADOS:** Obtuvimos una respuesta clínica: completa (36 %), parcial (32 %), enfermedad estable (14 %) y progresión (18 %). No hubo muertes relacionadas con la toxicidad. Neutropenia grado 3 ó 4 se observó en el 16 % de los ciclos, 8 % de los pacientes se complicaron con neutropenia febril. Diecisiete pacientes han muerto (sobrevida media 15 meses; rango, 2-70 meses). Cinco pacientes están vivos (sobrevida media 24+ meses; rango, 17 – 36+ meses). **CONCLUSIONES:** Podemos tratar pacientes con linfomas no Hodgkin asociados a la infección de virus de inmunodeficiencia con dosis completas de quimioterapia, alcanzar una buena respuesta tener un excelente perfil de toxicidad, con la utilización de factor estimulante de colonias de acuerdo a la necesidad y no de uso rutinario.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma no Hodgkin, quimioterapia, factor estimulante de colonias, virus, inmunodeficiencia.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The routine use of stimulant colonies factor of macrophages and granulocytes for 10 days during complete treatment doses of ciclofosfamide doxorubicin vincristine and prednisone in patients with lymphomas diffuse no Hodgkin immune deficiency virus acquired associated is very expensive to be financed in the third world countries. The main objective of this paper is to define the more rational use of this stimulant factor. **METHODS:** We treated 22 patients with lymphomas diffuse no Hodgkin associated with virus immune deficiency acquired with standard dose of the chemotherapy regimen before mention for us, and the used of stimulant colonies factor after an episode of febrile neutropenia until the neutrophils achieved and absolute count of 1 000/mm<sup>3</sup>. **RESULTS:** A clinical response was obtained: complete response (36 %), partial response (32 %), stable disease (14 %) and progression (18 %). There was no death related with the toxicity. Grade 3 or 4 neutropenia was observed in 16 % of the cycles but only 8% of the patients were complicated with febrile neutropenia. Seventeen patients were died (median survival 15 months; range, 2 – 70 months). There are five patients still alive (median survival 24+ months; range, 17 – 36+ months). **CONCLUSIONS:** Our experience showed that we can treat lymphoma no Hodgkin diffuse associated with immune deficiency acquired virus with complete dose of chemotherapy, achieve good responses and have excellent and acceptable toxicity profile, with the use of stimulant colonies factors as needed and not for routine.

**KEY WORDS:** Non Hodgkin lymphoma, chemotherapy, stimulant colonies factor, virus, immunodeficiency.

---

Recibido: 25/10/2006      Revisado: 2/11/2006  
Aceptado para publicación: 29/11/2006

---

---

Correspondencia: Dr. Dimas Hernández.  
Escuela de Medicina José María Vargas.  
San José Caracas. Venezuela. E-mail:  
dimas78@hotmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**L**a infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) aumenta el riesgo para desarrollar linfomas no Hodgkin (LNH) difusos de células B<sup>(1)</sup>. El tratamiento de los LNH asociados a la infección por el VIH con drogas mielotóxicas produce neutropenias prolongadas, básicamente debido a la existencia de una baja reserva medular<sup>(2)</sup>. Los estudios iniciales utilizando regímenes de quimioterapia intensa, estuvieron asociados con una alta mortalidad debido al desarrollo de infecciones por oportunistas<sup>(3-5)</sup>. Estudios más recientes<sup>(2,5)</sup> han usado factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) con el propósito de reducir el riesgo de neutropenia, y de esta manera poder utilizar dosis completas de los esquemas de quimioterapia. En países subdesarrollados, el uso rutinario de estos factores incrementa mucho los costos haciendo imposible su cobertura por parte del estado. Debido a estas razones, nosotros realizamos un estudio prospectivo para evaluar la administración del G-CSF en pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH, tratado con dosis completas de ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina-prednisona (CHOP).

## OBJETIVO

1. Evaluar la administración del G-CSF cuando clínicamente se requiera, y no en forma rutinaria, en pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH tratados con dosis completas de CHOP.

## MÉTODOS

El estudio fue previamente aprobado por el Comité de Ética del Hospital Vargas, y todos

los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en él. Veintidós pacientes con edades comprendidas entre 24 y 60 años con diagnóstico de LNH asociado a la infección por el VIH, de grado intermedio y alto de malignidad fueron incluidos en el estudio. Todos los pacientes mostraron, antes de comenzar el tratamiento, una Hb mayor de 8 g/dL, un valor absoluto de neutrófilos mayor de 1 000/mm<sup>3</sup>, cifras de plaquetas mayores de 7 500/mm<sup>3</sup>, un valor de creatinina menor de 1,5 mg/dL, un nivel de transaminasas y fosfatasas alcalinas normales, y una cifra de bilirrubina menor de 2 mg/dL. Los pacientes con una infección por oportunista activa o que hubieran recibido quimioterapia previamente, fueron excluidos del estudio. Inicialmente se realizó: historia clínica, hematología y química sanguínea, conteo de linfocitos T-CD4, examen de orina, radiografía de tórax, tomografía computarizada de abdomen y pelvis, así como biopsia de médula ósea. Para el diagnóstico histopatológico se usó la clasificación descrita por un grupo de expertos de la OMS<sup>(6)</sup> y para establecer los estadios clínicos se utilizó la clasificación de Ann Arbor<sup>(7)</sup>. Los pacientes se trataron con dosis completas de (CHOP): ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorrubicina: 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima: 2 mg), todos administrado vía endovenosa el día 1, y prednisona 100 mg vía oral del día 1 al 5. Los ciclos se repitieron cada 21 días. El G-CSF se administró vía subcutánea a razón de 5µg/kg diario solamente cuando ocurrió un episodio de neutropenia febril, y se mantuvo hasta alcanzar un valor absoluto de neutrófilos  $\geq$  1 000/mm<sup>3</sup>. Los ciclos se retrasaron una semana si a los 21 días el recuento absoluto de neutrófilos era  $<$ 1 000/mm<sup>3</sup>. Los criterios de respuesta fueron los siguientes: respuesta completa: desaparición de toda evidencia de enfermedad; respuesta parcial: reducción en un 50 % de las masas tumorales; enfermedad estable: cualquier respuesta que no llene los criterios de respuesta completa o parcial; progresión: aumento en un

25 % de las lesiones existentes o aparición de nuevas. Los criterios para suspender el tratamiento fueron: toxicidad elevada, adquisición de una infección por oportunista o progresión de la enfermedad. La sobrevida se estimó desde el comienzo del tratamiento hasta la muerte. Para evaluar la toxicidad seguimos la guía establecida por el Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU)<sup>(8)</sup>.

## RESULTADOS

El estudio incluyó 18 pacientes masculinos (82 %), 8 de los cuales eran homo o bisexuales, 8 heterosexuales promiscuos y 2 adquirieron la infección por el VIH a través de transfusiones; 4 pacientes femeninas (18 %) quienes adquirieron la infección a través de contactos heterosexuales. La edad promedio fue 35 años con un rango entre 24 a 60 años. El 82 % de los pacientes presentó un índice de Karnofsky  $\geq 70$ , el 59 % tuvo un diagnóstico histológico de LNH de células grandes, y 59 % mostró una enfermedad avanzada (estadios III y IV). El 64 % de los pacientes presentó un nivel de linfocitos T-CD4  $< 200/\text{mm}^3$  y el 55 % tuvo una cifra de deshidrogenasa láctica 2 veces por encima del valor normal. (Cuadro 1). El promedio de ciclos de CHOP administrado por paciente fue 7 con un rango entre 2 a 8 ciclos, para un total de 148 ciclos. Con referencia a la respuesta clínica, hubo un 68 % de respuestas globales (completas + parciales) y progresión de la enfermedad durante el tratamiento en el 18 % de los pacientes. 17 (77 %) pacientes han muerto, ellos tuvieron una sobrevida media de 15 meses con un rango de 2 a 70 meses) (Cuadro 2). De este grupo, 65 % murió a causa de una infección por oportunista y el 35 % restante debido a progresión o recaída del linfoma. Cinco pacientes (23 %) están vivos con respuesta completa, y una sobrevida media de 24+ meses con un rango de 17 a 36+ meses. Este grupo se encuentra bajo terapia antirretroviral de alta

eficacia. En cuanto a la toxicidad, no hubo muerte atribuida a toxicidad por el tratamiento (Cuadro 3). El G-CSF no se administró de manera rutinaria sino solamente en casos de una neutropenia febril. La neutropenia grado 3 ó 4 se reportó en 24 (16 %) de los ciclos de quimioterapia y sólo 12 de ellos (8 %) se acompañó de fiebre y requirió hospitalización por 4 a 8 días (promedio, 5 días) y el tratamiento con G-CSF en un total de 2 a 5 dosis con un promedio de 3 dosis, hasta alcanzar un valor absoluto de neutrófilos de  $\geq 1000/\text{mm}^3$ . En 16 (11 %) de los ciclos de quimioterapia, se retrasaron una semana debido a prolongación

**Cuadro 1.** Datos clínicos y patológicos de 22 pacientes con linfoma no-Hodgkin asociado a la infección por el VIH.

Datos	Pacientes	
	Número	%
Grupo de riesgo		
Homo o bisexual	8	36
Heterosexual	12	55
Transfusión	2	9
Sexo		
Masculino	18	82
Femenino	4	18
Estado general		
$\geq 70$	18	82
$< 70$	4	18
Patología		
Células grandes	13	59
Mixto	5	23
Células pequeñas-hendidadas	4	18
Estadio clínico		
IE	5	23
II	4	18
III	5	23
IV	8	36
Contaje de CD4 (células/ $\text{mm}^3$ )		
$< 200$	14	64
$> 200$	8	36
Deshidrogenasa láctica		
Normal	12	55
Alta	10	45

de la neutropenia. Con referencia a otras toxicidades, encontramos toxicidad hepática, grado 3 ó 4, en el 6 % de los ciclos administrados.

**Cuadro 2.** Respuesta clínica en 22 pacientes con linfoma no-Hodgkin asociado a la infección por el VIH tratados con dosis completas de CHOP.

Respuesta	Pacientes	
	Número	%
Completa	8	36
Parcial	7	32
Enfermedad estable	3	14
Progresión	4	18

**Cuadro 3.** Toxicidad hematológica y hepática grado 3 ó 4 durante 148 ciclos de CHOP.

Toxicidad	Ciclos	
	Número	%
Neutropenia	24	16
Neutropenia febril	12	8
Elevación de transaminasas	9	6

## DISCUSIÓN

Han sido reportadas evidencias previas sobre el beneficio de la administración rutinaria de CSF en pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH quienes reciben tratamiento con CHOP, debido a que se observa una disminución de las complicaciones asociadas a la frecuencia, duración y severidad de la neutropenia<sup>(2,5,9)</sup>; sin embargo, esta forma de tratamiento con los CSF incrementa mucho los costos, siendo difícil su cobertura, no solamente por el estado, sino también por los seguros

privados. En el año 2000, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) siglas en inglés<sup>(10)</sup> publicó una actualización de las recomendaciones para el uso de los CSF con el único objetivo de tratar de disminuir su uso indiscriminado. Con respecto a la profilaxis primaria, no está justificado el uso rutinario de los CSF, a menos que con el esquema de quimioterapia se espere que el 40 % de los pacientes desarrolle una neutropenia febril, y así de esta manera evitar una hospitalización prolongada que exceda el costo de la administración de los CSF por 10 a 14 días. La opinión de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA)<sup>(11)</sup> se adhiere estrictamente a estas recomendaciones. En los trabajos publicados<sup>(2,5,9)</sup>, no hay ningún dato con referencia a los días de hospitalización en los casos de neutropenia febril, que pudiera justificar el tratamiento rutinario con G-CSF por 10 días. En nuestro estudio, nosotros no usamos rutinariamente CSF, y solamente 8 % de los ciclos se asociaron a una neutropenia febril, la cual no condujo a la muerte asociada con toxicidad. Nosotros también observamos que el promedio de días de hospitalización en nuestro estudio fue de 5 días con un rango entre 4 a 8 días. Con este trabajo, demostramos que en estos pacientes no es necesaria la utilización de profilaxis primaria con CSF con el uso de dosis completas de CHOP. La profilaxis secundaria<sup>(10)</sup> con CSF, después de un episodio de neutropenia febril, es también controversial. Solamente está justificada cuando durante el ciclo anterior de quimioterapia, se produjo una neutropenia prolongada asociada con infección severa<sup>(11)</sup>. Nuestros pacientes no tuvieron neutropenia prolongada, ni infecciones severas que justificaran la administración profiláctica de los CSF en los ciclos subsiguientes. En los casos de neutropenia febril, la administración concomitante de antibióticos y CSF<sup>(10,11)</sup> se justificaría en pacientes de alto riesgo: fiebre  $\geq$  10 días de duración, neumonía, celulitis, abscesos, hipotensión, falla multiorgánica o

infección micótica invasiva. Entre estas recomendaciones, la condición de SIDA no aparece como de alto riesgo, por lo tanto sólo estaría justificada la administración de los CSF si se asoció el ciclo de quimioterapia con una de las condiciones previamente mencionadas. Nosotros usamos el G-CSF en aquellos casos con neutropenia febril y su administración se mantuvo hasta alcanzar una cifra absoluta de neutrófilos  $\geq 1\ 000\ \text{mm}^3$ , esto se obtuvo con 2 a 5 dosis del G-CSF. A pesar del uso del G-CSF, no tenemos suficientes evidencias que la administración se justificó ya que ninguno de nuestros pacientes tuvo una de las condiciones definidas como de alto riesgo.

Finalmente, podemos concluir que la administración de rutina del G-CSF como profilaxis primaria y secundaria no está justificada en los casos de LNH asociado a la infección por el VIH tratados con dosis completas de CHOP. Sólo se justificaría en pacientes neutropénicos febriles hasta alcanzar una cifra absoluta de neutrófilos  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ . Estas recomendaciones favorecen a los pacientes provenientes de países subdesarrollados, donde los altos costos del G-CSF no permitirían el uso de dosis completas de CHOP para tratar a estos enfermos.

---



---

## REFERENCIAS

1. Harnly ME, Swan SH, Holly EA, Kelter A, Padian N. Temporal trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma and selected malignancies in a population with a high incidence of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Epidemiol.* 1988;128:261-267.
2. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Deybe B, Cooley P, et al. 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.
3. Kaplan LD, Abrams DI, Feigel E. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA.* 1989;261:719-724.
4. Gill P, Levine AM, Krailo M. AIDS-related malignant lymphoma: Results of prospective treatment trials. *J Clin Oncol.* 1987;5:1322-1328.
5. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Hendier B, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2001;19:2171-2178.
6. [No authors listed]. National Cancer Institute Sponsored Study Classifications of non-Hodgkin's lymphoma. Summary and description of a working formulation for clinical cancer stage. *Cancer.* 1982;49:2112-2135.
7. Carbone PP, Kaplan HS, Musshiff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971;31:1860-1861.
8. National Cancer Institute: Common toxicity criteria. Bethesda, MD, National Cancer Institute (EE.UU), 1988.
9. Kaplan LD, Kahn JO, Crowe S, Northfelt D, Neville P, Grossberg H, et al. Clinical and virology effects of recombinant human granulocyte macrophage-colony stimulating factor in patients receiving chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: Results of a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1991;9:929-940.
10. Ozer H, Armitage JO, Bennet CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 2000;18:3558-3585.
11. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34:730-751.