

## LINFOMA NO HODGKIN ASOCIADO A INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA ESTUDIO DE COHORTE

DIMAS E HERNÁNDEZ, RAFAEL BORGES, MARIO COMEGNA.

ESCUELA JOSÉ MARÍA VARGAS INSTITUTO DE BIOMEDICINA, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, SERVICIO DE INFECTOLOGÍA, HOSPITAL VARGAS, CARACAS, VENEZUELA.

### RESUMEN

Los pacientes con linfoma no Hodgkin asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tienen una mejor supervivencia después de la terapia antirretroviral de alta eficacia. **OBJETIVO:** Evaluar el comportamiento de los pacientes con linfoma no Hodgkin asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana antes y después de la terapia antirretroviral de alta eficacia. **MÉTODO:** Estudio de cohorte entre 1986 y 2011 de los pacientes con linfoma no Hodgkin asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tratado con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. **RESULTADOS:** Hubo un 34 % de respuestas globales (completa + parcial) en el grupo tratado antes de la terapia antirretroviral de alta eficacia y un 66 % después de ella; 65 % de los pacientes antes de esta terapia murieron de infección por oportunistas y 70 % después de ella murieron de progresión o recaída del linfoma; hubo mayor toxicidad hematológica y hepática antes de la terapia antirretroviral; la supervivencia fue mayor en los pacientes tratados después de esta. **CONCLUSIÓN:** En pacientes con un estado general satisfactorio, buena adherencia a la terapia antirretroviral de alta eficacia, en quienes se mejora la inmunidad celular y se obtiene una carga viral indetectable; podemos lograr que un grupo de ellos tenga una supervivencia larga, con respuestas clínicas completas posterior al tratamiento con el esquema de quimioterapia antes mencionado.

**PALABRAS CLAVE:** Infección, VIH, linfoma no Hodgkin, tratamiento, quimioterapia.

### SUMMARY

The human immunodeficiency virus infections related to non-Hodgkin's lymphoma patients have improved their survival since the introduction of highly active antiretroviral therapy of high efficacy. **OBJECTIVE:** These study behavior of the human immunodeficiency infection related to non-Hodgkin lymphoma patients before and after the introduction of highly active and efficacy antiretroviral therapy. **METHOD:** Study of cohort between the years 1986 and 2011 of the human immunodeficiency virus infection related to non-Hodgkin lymphoma patients treated with these chemotherapy schedule: Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and the prednisone. **RESULTS:** There was 34 % of a global (complete + partial) response in the group of patients treated before highly active and efficacy antiretroviral therapy and 66 % after these antiretroviral therapy; 65 % of patients died due to opportunistic infections before the highly active antiretroviral and efficacy therapy and 70 % died due to progression or relapse of lymphoma after the antiretroviral therapy; hematologic and hepatic toxicity were higher before the highly active antiretroviral and efficacy therapy; and the survival was better after the antiretroviral therapy. **CONCLUSION:** The patients with good performance status and good adherence to highly active antiretroviral efficacy therapy, and in who improved of the cellular immunity and undetected the viral load were obtained, we can achieve a group of patients with long survival, in complete clinical response after treatment with chemotherapy regimen previous mentioned.

**KEYWORDS:** Infection, HIV, non-Hodgkin's lymphoma, treatment, chemotherapy.

Recibido: 12/08/2012 Revisado: 13/09/2012

Aceptado para publicación: 04/10/2012

Correspondencia: Dr. Dimas E. Hernández: Escuela José María Vargas, Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela. Servicio de infectología, Hospital Vargas. Esquina de San Lorenzo, San José, Caracas 1070-A. Tel: +58416-6336874. E-mail: dimas78@hotmail.com

### INTRODUCCIÓN

La incidencia de los linfoma no Hodgkin (LNH) se encuentra aumentada de manera significativa

en pacientes con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) <sup>(1,2)</sup> y el riesgo de LNH permanece elevado a pesar del uso de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE) <sup>(3,4)</sup>. El tratamiento de los LNH asociado a la infección por el VIH antes de la TAAE se complicaba frecuentemente con infecciones por oportunistas. El porcentaje de respuestas completas se encontraba en el orden del 16 % al 56 % con una supervivencia promedio entre 5 y 8 meses independientemente del régimen de quimioterapia utilizado <sup>(5,6)</sup>. Entre los factores de mal pronóstico se han considerado un conteo de linfocitos CD4+ inferior a 100/mm<sup>3</sup>, un estadio clínico III o IV, la edad mayor de 35 años y el uso de drogas intravenosas <sup>(7)</sup>. Desde la introducción de la TAAE y el uso sistemático de los factores estimulantes de los granulocitos (G-CSF), los estudios clínicos han sugerido una mejor tolerancia a la quimioterapia y una mayor supervivencia <sup>(8-10)</sup>. El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio de cohorte entre los años 1986 y 2011 de los pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH que fueron tratados antes y después de la TAAE.

## MÉTODO

En el presente estudio se incluyeron 30 pacientes con una edad promedio de 35 años (rango, 22 a 60), con LNH asociado a la infección por el VIH entre enero de 1986 y diciembre del año 2009, seguidos hasta diciembre del 2011. Doce pacientes fueron tratados antes de la TAAE con dosis completas de CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 1,2 mg/m<sup>2</sup> hasta un máximo de 2 mg; todos el día 1, y prednisona 100 mg vía oral diario por 5 días), cada 21 días. Al finalizar el tratamiento, los pacientes recibían monoterapia con antirretrovirales. Dieciocho pacientes se trataron después de la TAAE con el mismo esquema de quimioterapia y simultáneamente recibían la TAAE, la cual incluía dos inhibidores

de la transcriptasa reversa y un inhibidor de proteasa. En ambos grupos se usó el G-CSF a la dosis de 5 µg/kg subcutáneo diario cuando hubo neutropenia febril y se mantuvo su administración hasta alcanzar un recuento de neutrófilos > 1 000/mm<sup>3</sup>. Los ciclos se retrasaron una semana si a los 21 días el recuento de neutrófilos era < 1 000/mm<sup>3</sup>. Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes tenían una hemoglobina mayor a 8 g/dL, un valor absoluto de neutrófilos mayor a 1 000/mm<sup>3</sup>, más de 7 500 plaquetas por mm<sup>3</sup>, una creatinina menor a 1,5 mg/dL, un valor normal de transaminasas y fosfatasa alcalina, y una bilirrubina menor a 2 mg/dL. Pacientes con una infección por oportunista activa o tratados previamente con quimioterapia fueron excluidos. En todos los pacientes se realizó su historia clínica, una hematología y química sanguínea, conteo de linfocitos CD4+, examen de orina, electrocardiograma, RX de tórax, tomografía computarizada de abdomen y pelvis y una biopsia de médula ósea. Para el diagnóstico histológico se usó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud <sup>(11)</sup> y para la clasificación por estadios se siguió la guía de *Ann Arbor* <sup>(12)</sup>. Los criterios de respuesta fueron los siguientes: respuesta completa: desaparición de toda evidencia de la enfermedad; respuesta parcial: reducción de un 50 % de la carga tumoral; enfermedad estable: cualquier respuesta que no llene los criterios de respuesta completa o parcial; y progresión: 25 % de incremento de las lesiones existentes o aparición de nuevas. Los criterios para suspender tratamiento fueron: toxicidad elevada, adquisición de una infección por oportunista y progresión de la enfermedad. La supervivencia se estimó desde el comienzo del tratamiento hasta la muerte. Para evaluar la toxicidad se siguieron los criterios establecidos por el Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU) en 1988 <sup>(13)</sup>. Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se utilizó el programa *EpiInfo* 3.3.2, del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (EE.UU), actualización 2006. Como medida descriptiva para datos cuantitativos se

utilizó la mediana para una distribución no normal y como medida de dispersión la varianza. Los porcentajes se utilizaron para describir los datos cualitativos. Se emplearon los siguientes ensayos estadísticos: método de la mediana, letalidad y el método de Kruskal-Wallis como análisis de la varianza no paramétrico para evaluar la supervivencia. El método de Fisher se utilizó para evaluar la respuesta, causa de muerte y toxicidad. Valores de  $P < 0,05$  se consideraron significativos <sup>(14)</sup>.

## RESULTADOS

El estudio incluyó 30 pacientes de los

cuales 13 (43 %) eran homo o bisexuales y 2 (7 %) adquirieron la infección a través de una transfusión de sangre; solamente hubo 4 (14 %) pacientes femeninas que adquirieron la infección por contacto heterosexual. Veintiséis (87 %) pacientes tenían un índice de Karnofsky  $\geq 70$ , 19 (63 %) tenían un diagnóstico histológico de LNH de células grandes y 19 (63 %) tuvieron enfermedad avanzada (estadio III o IV). Referente al conteo de linfocitos CD4+, 22 (73 %) pacientes tenían un conteo  $< 200/\text{mm}^3$  y 12 (40 %) una LDH dos veces por encima del valor normal (Cuadro 1). El número de ciclos promedio de quimioterapia con CHOP por paciente fue 6 ciclos (rango, 2-8) para un total de 196 ciclos. Con respecto a la respuesta clínica,

**Cuadro 1.** Características clínicas y patológicas de 30 pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH.

| Antes de la TAAE                         |         | Después de la TAAE |
|------------------------------------------|---------|--------------------|
| Grupo de riesgo                          | n (%)   | n (%)              |
| Homo o bisexual                          | 8 (27)  | 5 (16)             |
| Heterosexual                             | 2 (7)   | 13 (43)            |
| Transfusión                              | 2 (7)   | 0 (0)              |
| Sexo                                     |         |                    |
| Femenino                                 | 2 (7)   | 2 (7)              |
| Masculino                                | 10 (33) | 16 (53)            |
| Estado general                           |         |                    |
| $\geq 70$                                | 8 (27)  | 18 (59)            |
| $< 70$                                   | 4 (14)  | 0 (0)              |
| Patología                                |         |                    |
| Células grandes                          | 9 (30)  | 10 (33)            |
| Células grandes-pequeñas (mixto)         | 2 (7)   | 5 (16)             |
| Células pequeñas                         | 1 (4)   | 3 (10)             |
| Estadio clínico                          |         |                    |
| IE                                       | 3 (10)  | 3 (10)             |
| II                                       | 2 (7)   | 3 (10)             |
| III                                      | 3 (10)  | 5 (16)             |
| IV                                       | 4 (14)  | 7 (23)             |
| Contaje linfocitos CD4 ( $\text{mm}^3$ ) |         |                    |
| $< 200$                                  | 10 (33) | 12 (40)            |
| $\geq 200$                               | 2 (7)   | 6 (20)             |
| Láctico deshidrogenasa (LDH)             |         |                    |
| Normal                                   | 6 (20)  | 12 (40)            |
| Alta                                     | 6 (20)  | 6 (20)             |

LNH: linfoma no Hodgkin; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; TAAE: terapia antirretroviral de alta eficacia; n: número de pacientes; %: porcentaje; \* índice de Karnofsky.

hubo un 34 % de respuesta global (completa + parcial) en el grupo tratado antes de la TAAE y un 66 % en el grupo tratado después de la TAAE (Cuadro 2). La comparación entre las respuestas resultó no significativa desde el punto de vista estadístico; sin embargo, si hubo significancia clínica. Referente a las causas de muerte, hubo un mayor número (65 %) de muertos por infecciones por oportunistas en el grupo tratado antes de la TAAE; en cambio, la progresión o recaída del linfoma fue la principal causa de muerte (70 %) en el grupo tratado después de la TAAE (Cuadro 3). La comparación entre las causas de muerte resultó no significativa

estadísticamente, pero si se observó significado clínico. Con respecto a la toxicidad hematológica y hepática, observamos claramente un mayor número de toxicidades grado 3 o 4 en el grupo tratado antes de la TAAE, las cuales resultaron altamente significativas desde el punto de vista estadístico (Cuadro 4). Al realizar el análisis de la supervivencia, resultó muy significativa con tres ensayos estadísticos, siendo la mayor en los pacientes tratados después de la TAAE (Cuadro 5). Ocho (44 %) pacientes se encuentran vivos con una supervivencia promedio a diciembre de 2011 de 63 meses (rango, 24-132).

**Cuadro 2.** Respuesta clínica de 30 pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH tratados con CHOP.

|                    | Antes de la TAAE | Después de la TAAE |
|--------------------|------------------|--------------------|
|                    | n (%)            | n (%)              |
| Respuesta completa | 2 (17)           | 8 (44)             |
| Respuesta parcial  | 2 (17)           | 4 (22)             |
| Enfermedad estable | 4 (33)           | 3 (17)             |
| Progresión         | 4 (33)           | 3 (17)             |

**Cuadro 3.** Causa de muerte de 22 pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH tratados con CHOP.

|                                  | Antes de la TAAE | Después de la TAAE |
|----------------------------------|------------------|--------------------|
|                                  | n (%)            | n (%)              |
| Progresión o recaída del linfoma | 4 (35)           | 7 (70)             |
| Infección por oportunista        | 8 (65)           | 3 (30)             |

**Cuadro 4.** Toxicidad hematológica y hepática grado 3 o 4 con la administración de 196 ciclos de CHOP.

|                            | Antes de la TAAE | Después de la TAAE |           |
|----------------------------|------------------|--------------------|-----------|
|                            | Ciclos (72)      | Ciclos (124)       | P         |
|                            | n (%)            | n (%)              |           |
| Neutropenia                | 20 (28)          | 12 (9)             | 0,00095   |
| Neutropenia febril         | 12 (17)          | 4 (3)              | 0,00092   |
| Elevación de transaminasas | 12 (17)          | 0 (0)              | 0,0000032 |

**Cuadro 5.** Análisis estadístico de la supervivencia de 30 pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH tratados con CHOP.

|                    | Promedio de supervivencia<br>(Meses) | Varianza | Mediana | Primer cuartil | Tercer cuartil |
|--------------------|--------------------------------------|----------|---------|----------------|----------------|
| General            | 23,96                                | 30,25    | 12      | 6              | 24             |
| Antes de la TAAE   | 7,16                                 | 8,51     | 7       | 5              | 10             |
| Después de la TAAE | 35,16                                | 1 223,44 | 19      | 13             | 48             |

LNH: Linfoma no Hodgkin; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana. CHOP: ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina-prednisona; Prueba de la Mediana:  $P=0,000029$ ; Letalidad:  $P=0,0099$ ; Método de Kruskal-Wallis:  $P=0,000098$ .

## DISCUSIÓN

El LNH representa una de las neoplasias definitorias del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El uso de la TAAE no ha disminuido de manera significativa la frecuencia de esta neoplasia como si ha ocurrido con el sarcoma de Kaposi <sup>(15)</sup>. En la etiología del LNH se han involucrado tres mecanismos; la inmunosupresión, la estimulación antigénica crónica y la sobreproducción de citoquinas <sup>(16)</sup>. Además, la presencia del virus de Epstein-Barr (VEB) es determinante para el desarrollo de los LNH. Varios genes del VEB tales como, LMP-1 y EBNA-2 se requieren para la transformación de las células B; las proteínas derivadas de estos genes modifican la expresión de genes celulares involucrados en la proliferación celular, apoptosis, angiogénesis, regulación inmune y señales de transducción <sup>(17)</sup>. Antes del desarrollo de la TAAE, se usaba la monoterapia con azidotimidina, lamivudina o didanosina, las cuales ejercían muy poco efecto sobre la inmunosupresión; además, se comenzaba su uso una vez finalizada la quimioterapia para el tratamiento de los LNH, por tanto el paciente estaba completamente desprotegido de tratamiento para el VIH mientras recibía el tratamiento para el LNH. Esto explica los menores porcentajes de respuesta clínica y la

mayor mortalidad atribuible a las infecciones por oportunistas. Nuestros resultados concuerdan con datos en la literatura del tratamiento de los LNH antes de la TAAE <sup>(18)</sup>. Con respecto a la toxicidad hematológica, inicialmente se pensó que la médula ósea era resistente al VIH, pero estudios recientes han demostrado que células progenitoras de la médula ósea pueden contener formas latentes del virus las cuales no son eliminadas completamente por los tratamientos antirretrovirales actuales <sup>(19)</sup>. Este hecho, aunado a los agentes quimioterápicos, explica la toxicidad hematológica; sin embargo, la mayor toxicidad hematológica de los pacientes antes de la TAAE podría explicarse por el no uso de la monoterapia antirretroviral junto a la quimioterapia. Referente a la toxicidad hepática, la observamos solamente en los pacientes tratados antes de la TAAE. El hígado puede ser afectado en los pacientes con SIDA de tres formas: la infección por el virus de hepatitis B o C, el síndrome de reconstitución inmunológica y la TAAE generando un hígado graso <sup>(20)</sup>. En los pacientes con LNH tratados antes de la TAAE no tenemos información sobre la infección por el virus de hepatitis B o C porque inicialmente no se evaluaba de manera sistemática la presencia de estos virus en estos enfermos; posiblemente el hecho de tener una escala de estado general  $< 70\%$  en el  $14\%$  de los pacientes contribuyó a la presencia de toxicidad hepática. En todos los

pacientes tratados después de la TAAE se evaluó de manera sistemática la presencia de infección por el virus de hepatitis B o C. Solamente 7 (40 %) de los pacientes tenían *anticore* positivo para hepatitis B y ninguno serología para hepatitis C. Posiblemente un estado general satisfactorio (> 70 %) en todos los pacientes los mantuvo exentos de toxicidad hepática sin que influyera el síndrome de reconstitución inmunológica ni la presencia del *anticore* positivo para hepatitis B. Al analizar la supervivencia, claramente demostramos una mayor en los pacientes tratados después de la TAAE, estos resultados están acordes con otros reportados en la literatura<sup>(21,22)</sup>. En este grupo de pacientes observamos una

buena adherencia a la TAAE, un incremento de los linfocitos CD4+ > de 200/mm<sup>3</sup> y una carga viral indetectable. Posiblemente, el hecho de mejorar la inmunidad celular así como reducir al mínimo la presencia del VIH, hayan sido factores determinantes para lograr una mayor supervivencia de los pacientes con LNH tratados después de la TAAE. Finalmente podemos concluir, los pacientes con un estado general satisfactorio, buena adherencia a la TAAE en quienes se logra mejorar la inmunidad celular y reducir al mínimo la presencia del VIH, podemos tener un grupo de ellos con larga supervivencia, en buenas condiciones generales posterior al tratamiento con CHOP.

## REFERENCIAS

1. Gates AE, Kaplan LD. AIDS malignancies in the era of highly active antiretroviral therapy, part 1. *Oncology*. 2002;16:441-459.
2. [No authors list]. Review of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985;34:373-375.
3. Appleby P, Beral V, Newton R, Reeves G. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1823-1830.
4. Ledergerber B, Telenti A, Egger 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.
5. Gates AE, Kaplan LD. Biology and management of AIDS associated non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17:821-841.
6. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA. Low-dose vs. standard dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1997;336:1641-1648.
7. Straus DJ, Huang J, Testa MA, Levine AM, Kaplan LD. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus associated non-Hodgkin's lymphoma: Analysis of AIDS Clinical Trial Group protocol 142-low dose versus standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases. J Clin Oncol*. 1998;16:3601-3606.
8. Hernandez DE, Hernandez AE. Human immunodeficiency virus-associated diffuse non-Hodgkin's lymphoma in Venezuelan patients: Treatment with full-dose cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone without routine use of granulocyte-colony stimulating factor. *Eur J Cancer Care*. 2006;15:493-496.
9. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *AIDS Malignancy Consortium. J Clin Oncol*. 2001;19:2171-2178.
10. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 2001;91:155-163.

11. [No author's list]. National Cancer Institute sponsored study classifications of non-Hodgkin's lymphoma: Summary and description of a working formulation for clinical stage. *Cancer*. 1982;49: 2112-2135.
12. Carbone PP, Kaplan HS, Musshiff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's lymphoma disease staging classification. *Cancer Res*. 1971;31:1860-1861.
13. National Cancer Institute: Common toxicity criteria. Maryland: Bethesda;1988.
14. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology. Maryland: Baltimore; 1996.
15. Grulich AE. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;21(Suppl 1):27-30.
16. Carbone A, Gloghini A. AIDS -related lymphoma: From pathogenesis to pathology. *Br J Haematol*. 2005;130:662-670.
17. Epeldegui M, Widney DP, Martinez-Maza O. Pathogenesis of AIDS lymphoma: Role of oncogenic viruses and B cell activation-associated molecular lesions. *Curr Opin Oncol*. 2006;18:444-448.
18. Simcok M, Blasko M, Karrer U, Bertisch B, Pless M, Blumer L, et al. Treatment and prognosis of AIDS-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: Findings from Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther*. 2007;12:931-939.
19. McNamara LA, Collins KL. Hematopoietic stem/precursor cells as HIV reservoirs. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6:43-48.
20. Sidig H, Ankoma-Sey V. HIV related liver disease: Infections versus drugs. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35:487-505.
21. Cornejo-Juarez P, Volkow-Fernandez P, Aviles-Salas A, Calderon-Flores E. AIDS and non-Hodgkin's lymphoma. Experience in the oncological center in Mexico. *Rev Invest Clin*. 2008;60:375-381.
22. Diamond C, Taylor TH, Im T, Miradi M, Anton-Culver H. Improved survival and chemotherapy response among patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma receiving highly active antiretroviral therapy. *Haematol Oncol*. 2006;24:139-145.