

SARCOMA DE KAPOSI ASOCIADO A VIH. USO DE DOXORRUBICINA LIPOSOMAL TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA

DIMAS E HERNÁNDEZ, RAFAEL MUCI-MENDOZA, MARIO COMEGNA

ESCUELA DE MEDICINA JOSÉ MARÍA VARGAS, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA SERVICIO DE INFECTOLOGÍA HOSPITAL VARGAS CARACAS

RESUMEN

No existen criterios definidos para el tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado a infección por VIH en la era de terapia antirretroviral de alta eficacia. Hay evidencias de regresión de lesiones cutáneas solamente con terapia antirretroviral sin quimioterapia; es muy poco probable que lesiones viscerales y mucosas respondan sin administración simultánea de quimioterapia. **OBJETIVO:** Estudio prospectivo en pacientes Kaposi de “bajo riesgo” y “alto riesgo”, tratando de definir el momento oportuno de quimioterapia simultáneamente con administración de terapia antirretroviral. **MÉTODO:** 66 pacientes 28 (42 %) T0I0S0, 6 (9 %) T0I0S1, 8 (12 %) T0I1S1, 5 (8 %) T1I1S0 y 19 (29 %) T1I1S1. Todos los pacientes T1, T0I1S1 y un tercio de T0I0S1 fueron tratados con quimioterapia (4 a 8 ciclos con doxorubicina liposomal) ninguno de los pacientes T0I0S0 recibió quimioterapia. **RESULTADOS:** Total de 34 respuestas clínicas, 6 (18 %) completas (3 T1I1S1, 2 T1I1S0, y 1 T0I0S1), 23 (68 %) parciales (16 T1I1S1, 3 T1I1S0, 3 T0I1S1 y 1 T0I0S1) y 5 (14 %) estabilizaron enfermedad (T0I1S1). **CONCLUSIONES:** Pacientes con tumor extenso (T1) requieren quimioterapia desde el diagnóstico, y administración de antirretrovirales. Pacientes con tumores localizados, con nivel células CD4 \leq 200 / μ L (I1), síntomas sistémicos requieren quimioterapia aproximadamente 2 a 3 meses después del inicio terapia antirretroviral, ninguno de los pacientes con tumores localizados, sin síntomas sistémicos, y nivel células CD4 $>$ 200 / μ L (I0) van a requerir quimioterapia, al menos durante un promedio de 20 meses.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma, Kaposi, tratamiento, doxorubicina liposomal, antirretrovirales.

Recibido: 18/06/2010 Revisado: 24/09/2010
Aceptado para publicación: 11/12/2020.

SUMMARY

At present there are no defined criteria for treating Kaposi's sarcoma associated with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. Evidence of regression of cutaneous lesions with only retroviral high efficacy therapy without need of chemotherapy; nevertheless, it is very unlikely that visceral or mucous lesions respond to retroviral without simultaneous initiation chemotherapy. **OBJECTIVE:** Prospective study in “low risk” and “high risk” Kaposi patients, trying to define the adequate moment for initiating the chemotherapy simultaneously with retroviral. **METHOD:** 66 male Kaposi patients, 28(42 %) T0I0S0, 6 (9 %) T0I0S1, 8 (12 %) T0I1S1, 5 (8 %) T1I1S0 y 19 (29 %) T1I1S1. All T1, T0I1S1 and a third of T0I0S1 patients were treated with chemotherapy (4 to 8 cycles with liposomal doxorubicin) but none of the T0I0S0 patients. **RESULTS:** 34 clinical responses, 6 (18) complete (3 T1I1S1, 2 T1I1S0, and 1 T0I0S1), 23 (68 %) partial (16 T1I1S1, 3 T1I1S0, 3 T0I1S1, and 1 T0I0S1) and 5 (14 %) stable disease (T0I1S1). **CONCLUSIONS:** All patients with extensive tumors require chemotherapy administration since the moment of diagnosis, together with retroviral high efficacy agents. Patients with localized tumors, CD4 cell levels \leq 200 / μ L, and systemic symptoms will require chemotherapy in approximately 2 to 3 months period after initiation of retroviral, while none of patients with localized tumors, without systemic symptoms, and CD4 cell levels $>$ 200 / μ L will require chemotherapy, at least in a mean 20 months follow-up period.

KEY WORDS: Sarcoma, Kaposi, sarcoma, treatment, liposomal doxorubicin, antiretroviral.

Correspondencia: Dr. Dimas Hernández. Hospital Vargas de Caracas. Esquina de Providencia a Monte Carmelo, San José. Caracas, Venezuela. Tel +582128601711-4282 Tel. (0416) 6336874. E-mail - dimas78@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) representa la neoplasia más frecuente asociada a los pacientes con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) desde el comienzo de la epidemia en 1981⁽¹⁾. Desde la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE) en 1996, se ha observado una disminución en la frecuencia de esta neoplasia⁽²⁾. No existen en la actualidad criterios definidos para el tratamiento del SK en la era de la TAAE. Hay evidencias de la regresión de lesiones cutáneas solamente con la TAAE sin necesidad de la quimioterapia; en cambio, es muy improbable que las lesiones viscerales o mucosas extensas respondan a la TAAE sin el inicio simultáneo de la quimioterapia⁽³⁻⁵⁾. Además, el sistema de estadificación propuesto en 1989 por Krown y col.⁽⁶⁾ y validado en 1997⁽⁷⁾ ha servido desde el inicio de la epidemia para predecir la sobrevida de los pacientes con SK; sin embargo, no se tiene actualmente la certeza de su validez para predecir sobrevida en este grupo de enfermos en la era de la TAAE. Por estas razones expuestas, realizamos un estudio prospectivo en pacientes con SK de “bajo riesgo” y de “alto riesgo”⁽⁶⁾ tratando de definir el momento propicio para iniciar la quimioterapia en conjunto con la TAAE.

MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo en 66 pacientes masculinos con SK provenientes del servicio de infectología del Hospital Vargas incluidos desde enero de 2005 hasta diciembre de 2008 y seguidos hasta diciembre de 2009. El Hospital Vargas es un centro de referencia nacional de pacientes con la infección por el VIH y el estudio fue previamente aprobado por su comité de ética. Todos los pacientes tenían una prueba de ELISA positiva para la infección por el VIH

junto a la prueba confirmatoria (*Western-Blot*) así como una biopsia confirmatoria del diagnóstico del SK. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al sistema de estadificación del ACTG (*AIDS Clinical Trial Group*)^(6,7) el cual se basa en la extensión del tumor (T), conteo de células CD4 (I) y manifestaciones sistémicas del paciente (S). T0 se definió como SK confinado a piel y/o ganglios linfáticos, y/o mínima lesión plana en la cavidad oral; T1 se definió como lesión extensa en cavidad oral, la presencia de edema asociado a tumor o ulceración, SK gastrointestinal u otra extensión visceral. I0 se definió como conteo de células CD4 > 200 / μ L e I1 como conteo de células CD4 \leq 200 / μ L. S0 fue definido como ausencia de historia de infección por oportunista o síntomas B (sudoración nocturna inexplicable, fiebre, pérdida de > 10 % de peso o diarrea persistente) y S1 fue definido como historia de infección por oportunista, síntomas B, u otra enfermedad asociada a la infección por el VIH, o una escala de Karnofsky < 70 %. En un grupo de pacientes se realizó la carga viral y todos ellos recibieron la TAAE. Solamente en un grupo de ellos se trató simultáneamente con quimioterapia a base de doxorubicina liposomal 20 mg/m² cada 21 días⁽⁸⁾, un promedio de 6 ciclos (rango, 4-8). Los criterios para suspender el tratamiento fueron: progresión de la enfermedad durante el tratamiento, intolerancia o toxicidad, o aparición de una infección por oportunista. Para evaluar la respuesta seguimos los criterios del ACTG^(6,7) modificados por Northfelt y col.⁽⁹⁾. En resumen, ellos son los siguientes: respuesta completa (RC), significa ausencia de enfermedad incluyendo el edema asociado al tumor, si persiste alguna lesión pigmentada, se debe tomar una biopsia para documentar la ausencia de células tumorales, en casos de SK gastrointestinal, se debe repetir el estudio endoscópico para documentar la desaparición de todas las lesiones, la duración de la respuesta debe ser al menos de 4 semanas; respuesta parcial (RP), significa reducción del 50 % de las lesiones existentes sin la aparición de lesiones cutáneas o viscerales nuevas;

enfermedad estable (EE), significa una reducción < 50 % de las lesiones existentes o ausencia de modificación. Todos los pacientes llenaron los criterios para evaluar en ellos respuesta y toxicidad. En el análisis estadístico se utilizó el test de Fisher, y valores de P de 2 colas < 0,05 se consideraron significativos ⁽¹⁰⁾.

RESULTADOS

El servicio de infectología del Hospital Vargas tiene un registro de 2 010 pacientes con la infección por el VIH (2005-2008), de ellos 66 (3 %) tienen SK desde el momento de diagnóstico de la infección por el VIH. Todos eran del sexo masculino y el 65 % eran homo o bisexuales. Con referencia a la edad, el 89 % tenían menos de 40 años. De acuerdo a la extensión del tumor el 64 % de los pacientes se clasificaron como T0, según el estado inmunológico 52 % eran I0 y de acuerdo a los síntomas sistémicos 50 % se catalogaron como S0 Cuadro 1. Posteriormente los pacientes se agruparon según los criterios del ACTG ^(6,7) Cuadro 2. Los pacientes clasificados como T0I0S0 (42 %) se trataron exclusivamente con la TAAE sin quimioterapia, y después de un seguimiento promedio de 20 meses (rango, 12 - 34 meses), solo hemos observado estabilización de las lesiones del SK. Hubo 14 pacientes (21 %) T0S1, de los cuales 6 (9 %) eran I0 y 8 (12 %) I1. Este grupo se trató inicialmente con la TAAE pero al cabo de 2 a 3 meses, las lesiones cutáneas progresaron con aparición de nódulos y edema asociado al tumor en 10 (15 %) de ellos y requirieron la administración de 6 ciclos de quimioterapia Cuadro 3. Obtuvimos 1 RC, 4 RP y 5 EE. Cuatro (6 %) pacientes T0I0S1 se han mantenido estables durante un promedio de seguimiento de 12 meses (rango, 10 -14 meses) solamente con la TAAE Cuadro 4. Tuvimos 24 pacientes (36 %) con una extensión tumoral T1 de los cuales 13 de ellos (20 %) tenían lesiones extensas en cavidad oral junto a un SK gastrointestinal, 6 (9 %) lesiones extensas

Cuadro 1. Características de los pacientes con diagnóstico de sarcoma de Kaposi

Características	Nº de pacientes	(%)
Sexo		
Masculino	66	100
Edad (años)		
< 35	38	
35 - 39	21	32
≥ 40	7	
Exposición al VIH		
Homosexual o bisexual	43	65
Heterosexual	23	35
Estadio del sarcoma de Kaposi		
Extensión tumoral		
T0	42	64
T1	24	36
Sistema inmune		
I0	34	52
I1	32	48
Enfermedad sistémica		
S0	33	50
S1	33	50

VIH; Virus de inmunodeficiencia humana.

Cuadro 2. Clasificación por estadios, según el ACTG (*AIDS Clinical Trial Group*), de los pacientes con Sarcoma de Kaposi

Estadio clínico	Nº de pacientes	(%)
T0I0S0	28	42
T0I0S1	6	9
T0I1S1	8	12
T1I1S0	5	8
T1I1S1	19	29
Total	66	100

en cavidad oral, nódulos y edema asociado al tumor, y 5 (8 %) solamente lesiones cutáneas y edema asociado al tumor, todos eran I1 y 19

Cuadro 3. Pacientes con sarcoma de Kaposi que requirieron quimioterapia

Estadio clínico	Nº de pacientes con quimioterapia	
	SI	NO
TOIOS0	0	28
TOIOS1	2	4
TOIIS1	8	0
TIIIS0	5	0
TIIIS1	19	0
Total	34	32

TOIOS0 vs. TOIOS1, P=0,027; TOIOS0 vs. TOIIS1, P=0,0000001; TOIOS1 vs. TOIIS1, P=0,015; TOIOS0 vs. TIIIS0, P=0,0000042; TOIOS0 vs. TIIIS1, P=0,0000001.

(29 %) tenían síntomas sistémicos. El subgrupo con solo lesiones cutáneas y edema asociado al tumor no tenía síntomas sistémicos Cuadro 2. Este grupo con extensión tumoral T1 se abordó de la siguiente manera: 1. T1S0 inicialmente comenzó con la TAAE y se observó su evolución durante 1 a 2 meses, ningún paciente mejoró y todos terminaron bajo tratamiento simultáneo

Cuadro 4. Respuesta clínica de los pacientes con sarcoma de Kaposi tratados con quimioterapia

Estadio clínico	Respuesta clínica		
	completa	parcial	enfermedad estable
	n	n	n
TOIOS	1	1	10
TOIIS1	0	4	5
TIIIS0	2	3	0
TIIIS1	3	16	0
Total	6	23	5

n, número de pacientes; *, todas las comparaciones resultaron no significativas.

con quimioterapia (4-6 ciclos) Cuadro 3. Se obtuvo 2 RC y 3 RP las cuales se han mantenido en promedio durante 11 meses (rango, 10 - 16 meses) Cuadro 4. 2. Todos los pacientes T1S1 recibieron quimioterapia (6-8 ciclos) desde el inicio en conjunto con la TAAE Cuadro 3. Hemos obtenido 3 RC y 3 RP en el subgrupo con lesiones extensas en cavidad oral (Figura 1 y 2).



Figura 1. Sarcoma de Kaposi (T1): nódulos cutáneos y lesiones mucosas en cavidad oral.

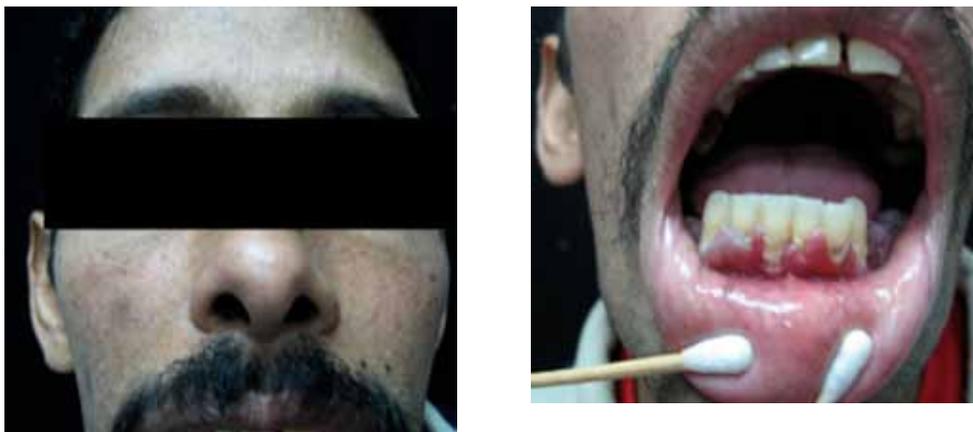


Figura 2. Sarcoma de Kaposi (T1): respuesta completa posterior a 6 ciclos de quimioterapia con doxorrubicina liposomal.

En el subgrupo con lesiones gastrointestinales hubo 10 (15 %) de ellos con respuesta completa mucosa y gastrointestinal ⁽¹¹⁾, con un promedio de seguimiento de 16 meses (rango, 13-22 meses) Cuadro 4. No hubo mayor toxicidad con la administración de la quimioterapia. Solamente tuvimos la necesidad de administrar en 3 pacientes T11S1 factores estimulantes de granulocitos y eritropoyetina por toxicidad hematológica grado 3 ⁽¹²⁾.

DISCUSIÓN

En la era de la TAAE el SK continúa siendo un problema clínico ya que solo el 50 % de esos pacientes alcanzan una respuesta completa ⁽¹³⁾. Además, hay que evaluar el sistema de estadificación para el SK establecido por el ACTG en 1987 ⁽⁶⁾ y validado en 1997 ⁽⁷⁾ en la nueva era de la TAAE. No existen actualmente criterios definidos para indicar un tratamiento de quimioterapia, ni el momento más propicio para iniciarlo ⁽¹⁴⁾. Sabemos que el factor que ha sido determinante para indicar quimioterapia en el SK es la extensión tumoral y de menor importancia los síntomas sistémicos o el estado inmunológico ⁽⁸⁾. En la literatura internacional solo se han reportado

5 casos de SK T1 que han respondido a la TAAE sin la administración simultánea de quimioterapia ⁽³⁾. Nosotros demostramos claramente que aquellos pacientes con SK limitado a piel, sin nódulos, ni edema asociado al tumor, sin síntomas sistémicos y niveles de células CD4 > 200/ μ L no requirieron quimioterapia y evolucionaron de una manera adecuada solamente con la TAAE. En cambio, todos los pacientes con SK extenso, independientemente de los síntomas sistémicos o los niveles de células CD4, requirieron la administración simultánea de quimioterapia. La controversia se presenta en aquellos pacientes que tienen un SK localizado pero tienen asociado síntomas sistémicos y/o niveles de células CD4 \leq 200/ μ L. Nosotros encontramos que aquellos pacientes con síntomas sistémicos y niveles de células CD4 \leq 200/ μ L, requirieron la administración concomitante de quimioterapia entre 2 a 3 meses de estar bajo tratamiento con la TAAE. Es importante hacer notar que en estos pacientes se demostró una buena adherencia al tratamiento sin evidencia de resistencia a los medicamentos antirretrovirales. Además observamos, que un tercio de los pacientes con SK localizado, buen nivel de células CD4 pero con síntomas sistémicos también requirieron

quimioterapia después de 2 a 3 meses de estar bajo la TAAE. Tampoco evidenciamos una causa atribuible a la no adherencia al tratamiento o resistencia a los antirretrovirales. En trabajo de Nasti y col. ⁽²⁾ se evaluaron 211 pacientes con SK para definir grupos de “buen” o “mal” pronóstico de acuerdo a la sobrevida. Ellos reportaron como grupo de “mal” pronóstico el T1S1, y en nuestro estudio todo este grupo requirió quimioterapia simultánea junto a la TAAE. Ellos definieron como grupo de “buen” pronóstico al T0S0, T1S0 y T0S1. En nuestro estudio, exceptuando el subgrupo T0S0, 100 % de los T1S0 y los T0S1 requirieron la administración de quimioterapia. Hay que hacer notar que en el trabajo de Nasty y col. ⁽²⁾ los niveles de células CD4 no dieron ninguna información pronóstica. Trabajo reciente de Nguyen y col. ⁽¹³⁾ evaluó los predictores de respuesta clínica en 64 pacientes con SK. Ellos encontraron que ni la extensión tumoral, ni los niveles de células CD4 fueron predictores de la respuesta clínica. En nuestro estudio no hubo diferencia significativa en cuanto al número de respuestas clínicas en los diferentes subgrupos tratados con quimioterapia, lo cual sugiere que ninguno de los parámetros incluidos en la estadificación predijo la magnitud de las respuestas. Recientemente también, trabajo de Boffi El Amari y col. ⁽¹⁵⁾ evaluó algunos parámetros como predictores de la necesidad de la quimioterapia o evolución hacia la muerte en 144 pacientes con SK. Ellos encontraron que la extensión tumoral y los niveles de células CD4 fueron los parámetros significativos. Nuestros resultados coincidieron 100 % ya que todos los T1 e I1 necesitaron la administración de quimioterapia.

Finalmente, podemos concluir que todos los pacientes con T1 requieren la administración de quimioterapia desde el comienzo del diagnóstico junto a la TAAE. Referente a los pacientes con T0, aquellos con niveles de células CD4 $\leq 200/\mu\text{L}$ (I0) y síntomas sistémicos van a requerir la administración de quimioterapia en un tiempo aproximado de 2 a 3 meses después del inicio

de la TAAE y ninguno de los pacientes con un tumor T0, sin síntomas sistémicos y un nivel de células CD4 $> 200/\mu\text{L}$ (I0) van a requerir quimioterapia al menos en un tiempo promedio de seguimiento de 20 meses.

Financiado parcialmente a través del Programa de Promoción al Investigador, Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias.

REFERENCIAS

1. Brodt HR, Kamps BS, Gate P. Changing incidence of AIDS-defining illness in the era of antiretroviral therapy. *AIDS*. 1997;11:1731-1738.
2. Nasti G, Talamini R, Antinori A, Martellotta F, Jacchetti G, Chiodo F, et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: Evaluation of potential new prognostic factors and assessment of AIDS Clinical Trial Group staging system in the haart era - the Italian cooperative groups on AIDS and tumors and the Italian cohort of patients naïve from antiretrovirals. *J Clin Oncol*. 2003;21:2876-2882.
3. Krown SE. Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: Implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:399-402.
4. Shaw A, Mclean K. Kaposi's sarcoma regression following treatment with triple antiretroviral regimen containing nevirapine. *Int J STD AIDS*. 1999;10:417-418.
5. Aboulafia DM. Regression of acquired immunodeficiency syndrome related pulmonary Kaposi's sarcoma after highly active antiretroviral therapy. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:439-443.
6. Krown SE, Metroka C, Werns JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome: A proposal for uniform evaluation, response and staging criteria. *J Clin Oncol*. 1989;7:1201-1207.
7. 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.
8. Aldenhoven M, Barlo NP, Sanders CJG. Therapeutic strategies for epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J STD*

- AIDS. 2006;17:571-578.
9. Northfelt DW, Dezube BJ, Tomes JA, Levine R, Von Roenn JH, Dosik GM, et al. Efficacy of pegylated-liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma after failure of standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15: 653-659.
 10. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology*, Maryland: Baltimore, 1996.
 11. Hernandez-Morales DE, Hernandez-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.
 12. National Cancer Institute: Common toxicity criteria, Maryland: Bethesda, 1988.
 13. Nguyen HQ, Margaret AS, Kitahata MM, Van Rompaey SE, Wald A, Casper C. Persistent Kaposi sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy: Characterizing the predictors of clinical response. *AIDS.* 2008;22:937-945.
 14. Loke WC, Spittle MF, Mitchell S, Kulasergaran R. Timing of highly antiretroviral therapy and chemotherapy for Kaposi's sarcoma in patients with HIV infection. *Int J STD AIDS.* 2006;17:565-566.
 15. Boffi El Amari E, Toutous-Trellu L, Gayet-Ageron A, Baumann M, Cathomas G, Steffen I, et al. Predicting the evolution of Kaposi's sarcoma, in the highly active antiretroviral era. *AIDS.* 2008;22:1019-1028.