

SARCOMA DE KAPOSI CLÁSICO EXTENSO. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO CON LA DOXORRUBICINA LIPOSOMAL

DIMAS HERNÁNDEZ

SERVICIO DE MEDICINA 2, HOSPITAL VARGAS; CÁTEDRA DE CLÍNICA Y TERAPÉUTICA MÉDICA "B", ESCUELA JOSÉ MARÍA VARGAS, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El sarcoma de Kaposi clásico es una entidad clínica muy poco frecuente y actualmente no existe un tratamiento estándar para las lesiones extensas. Se trataron cinco pacientes masculinos con lesiones nodulares en los pies con la doxorubicina liposomal 20 mg/m² cada 21 días, por 4 a 6 ciclos. Se obtuvo un 80 % de respuestas completas y un 100 % de beneficio clínico durante un seguimiento promedio de 3 años (rango, 1-4). No hubo ninguna toxicidad. Se puede concluir que nuestros pacientes tienen características clínicas particulares, y la doxorubicina liposomal podría ser considerada como la droga de primera línea para el tratamiento del sarcoma de Kaposi clásico extenso debido a su excelente respuesta clínica y la ausencia de toxicidad.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma de Kaposi clásico, clínica, tratamiento, doxorubicina liposomal

SUMMARY

The classic Kaposi's sarcoma is a clinical entity with a very low frequency; and actually, there is not a standard treatment for the extensive lesions. We treat five male patients with nodular lesions on the feet; they were treated with liposomal doxorubicin, 20 mg/m² every 21 days for 4-6 cycles. There were 80 % of complete responses and 100 % of clinical benefit during a mean follow up period of 3 years (range, 1-4). There was not toxicity. It can be concluded that our patients have particular clinical characteristics, and the liposomal doxorubicin could be considered as first line treatment for patients with extensive lesions of classic Kaposi's sarcoma because of the excellent responses and the absence of toxicity.

KEYWORDS: Classic Kaposi's sarcoma, clinic, treatment, liposomal doxorubicin.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) fue originalmente descrito por Moritz Kaposi en 1872 ⁽¹⁾. La manifestación clínica del SK recibe el nombre de "lesión en parche" y se caracteriza por ser una mácula rojiza, indolora, bien delimitada, frecuentemente unilateral en miembros inferiores. Posteriormente la lesión puede evolucionar al nódulo, el cual se caracteriza por ser de apariencia sólida, de color rojo violáceo con algunas áreas de hiperqueratosis y tendencia a la ulceración.

En los estadios avanzados, las lesiones

Recibido: 12/06/2015 Revisado: 20/07/2015

Aceptado para publicación: 15/08/2015

Correspondencia: Dr. Dimas Hernández, Escuela de Medicina José María Vargas, Dirección, San José, Caracas 1010-A. Tel: +58212-5629928, e-mail: dimas78@hotmail.com

son frecuentemente bilaterales, y pueden comprometer toda la extremidad; así como, las mucosas y presentar edema alrededor ⁽²⁾. Han sido reconocidos cuatro tipos epidemiológicos del SK: el clásico, el endémico, el iatrogénico y el epidémico o asociado a la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

El SK clásico es la variante inicialmente descrita por Kaposi ⁽¹⁾, ocurre predominantemente en personas mayores, entre 50 y 80 años de edad, provenientes de la región mediterránea y Europa del este; así como, en personas de origen judío. Se observa principalmente en hombres, con una relación hombre/mujer de 10-15/1, es muy infrecuente en niños y adultos jóvenes ⁽³⁾.

El SK clásico es una entidad clínica muy poco frecuente por lo cual no existe un tratamiento estándar aceptado universalmente. Las lesiones aisladas han sido tratadas con crioterapia, cirugía, láser terapia o radioterapia ^(3,4); sin embargo, las lesiones extensas con la presencia de nódulos, no son susceptibles a estas modalidades de tratamiento. En este grupo de enfermos se ha ensayado la doxorubicina liposomal (DL) ⁽⁵⁾, la vinblastina ⁽⁶⁾, el interferón alfa-2 ⁽⁷⁾, la talidomida ⁽⁸⁾ y el paclitaxel ⁽⁹⁾, pero aún no hay consenso referente a la droga de primera línea. Por esta razón realizamos un estudio prospectivo del uso de la DL en pacientes con SK extenso.

MÉTODO

El presente estudio fue previamente aprobado por la Comisión de Ética del Hospital Vargas. Se incluyeron cinco pacientes masculinos con SK clásico extenso, todos estadios II según el sistema de estadificación de Mitsuyasu ⁽¹⁰⁾, entre enero de 2011 y diciembre de 2014. En todos los pacientes se realizó una historia clínica completa en la que se incluyó el número de manchas y nódulos; así como, su ubicación anatómica. Se realizó el ensayo de ELISA para el VIH y el conteo

de linfocitos T-CD4 y T-CD8. Todos fueron tratados con la DL, 20 mg/m² cada 21 días entre 4 a 6 ciclos. Los criterios de respuesta clínica fueron los siguientes: respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones, y respuesta parcial (RP): desaparición de al menos 50 % de las lesiones. Además, se cuantificó el beneficio clínico en todos los pacientes ⁽¹¹⁾. La toxicidad se evaluó de acuerdo a los criterios del Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU) ⁽¹²⁾.

RESULTADOS

El promedio de edad de los pacientes fue de 72 años (rango, 66-78), todos eran del sexo masculino, mestizos y con un ensayo de ELISA para VIH negativo. El inmunodiagnóstico celular mostró un nivel adecuado de linfocitos T-CD4 positivos (promedio: 850 células/ μ L con un rango entre 735 y 954) y de linfocitos T-CD8 positivos (promedio: 410 células/ μ L con un rango entre 310 y 515); así como, la razón linfocitos T-CD4 positivos/linfocitos T-CD8 positivos (promedio: 2,1 con un rango entre 1,8 y 2,4). Referente a la distribución de las lesiones, todos presentaron lesiones nodulares en los pies las cuales les dificultaban para deambular debido a la presencia de dolor; solamente un paciente, presentó además máculas en la pierna izquierda.

Todos los pacientes tuvieron lesiones extensas que permitió su clasificación como estadio II ⁽¹⁰⁾ (Cuadro 1). Los pacientes recibieron su tratamiento con la DL y dos de ellos alcanzaron RC con 2 ciclos y se le administraron 2 ciclos adicionales; tres pacientes recibieron 6 ciclos de tratamiento, de los cuales en dos de ellos se alcanzó una RC con 4 ciclos y se le administraron 2 ciclos adicionales (Figura 1 y 2). Uno de los pacientes solo obtuvo una RP con 6 ciclos de tratamiento. Hubo un 80 % de RC y un 20 % de RP. Con respecto al beneficio clínico, el 100 % de los pacientes obtuvo beneficio porque el dolor

Cuadro 1. Características clínicas de 5 pacientes con sarcoma de Kaposi clásico

Edad	Sexo	Raza	ELISA VIH	Linfocitos* T-CD4+	Linfocitos* T-CD8+	Razón CD4/CD8	Distribución Lesiones	Estadio Clínico
71	M	Mestizo	N	799	333	2,4	Nódulos ambos pies	II
66	M	Mestizo	N	954	455	2,1	Nódulos pie derecho	II
78	M	Mestizo	N	840	435	1,9	Máculas de pierna Nódulos pie izquierdo	II
75	M	Mestizo	N	735	310	2,4	Nódulos de pie derecho	II
68	M	Mestizo	N	920	515	1,8	Nódulos de pie derecho	II

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; *: células/ μ L; M: masculino; N: negativo.



Figura 1. Lesiones nodulares de sarcoma de Kaposi clásico en pie derecho.



Figura 2. Respuesta clínica completa de las lesiones nodulares de sarcoma de Kaposi clásico en pie derecho posterior a 4 ciclos con la doxorubicina liposomal.

cedió después del primer ciclo de tratamiento. Referente a la toxicidad, ningún paciente presentó toxicidad hematológica ni gastrointestinal; por tanto, ninguno de ellos requirió medicación con factores estimulantes de granulocitos, eritropoyetina o antieméticos. El promedio de seguimiento de este grupo de enfermos fue de 3 años (rango, 1-4) y hasta diciembre del año

2014 no se observó recaída del SK en el grupo de estudio.

DISCUSIÓN

El SK clásico es una entidad clínica muy poco frecuente; por tanto, ha sido muy difícil realizar estudios epidemiológicos y clínicos.

En la actualidad, no existen estudios aleatorios con el suficiente poder estadístico, que permitan definir la primera línea de tratamiento en los casos de SK clásico extenso.

La edad de nuestro grupo fue similar a la edad que ha sido descrita previamente, no así el grupo de individuos afectados. Ha sido tradicionalmente reportado, que las personas con SK clásico son de origen de la cuenca mediterránea, Europa del este y judíos⁽³⁾. El grupo de estudio es mestizo, y no se encontró ninguna relación con la ascendencia previamente descrita.

En el año 1994 se describió el virus herpes humano-8 (VHH-8) asociado a todas las formas de SK^(13,14) y se han realizado estudios epidemiológicos sobre la distribución del virus a nivel mundial. Con estos nuevos hallazgos, consideramos que más que una relación étnica en el SK clásico, puede existir una relación epidemiológica de acuerdo con la distribución geográfica del VHH-8; y este hecho podría explicar, la presencia del SK clásico en individuos que no tienen ninguna ascendencia similar a la descrita⁽¹⁵⁾.

La bibliografía referente al SK clásico describe que las lesiones son fundamentalmente máculas en los miembros inferiores que no causan ninguna morbilidad ni comprometen la vida de los pacientes⁽²⁾. En nuestros casos, las manifestaciones clínicas han cambiado, predominando los nódulos en los pies causando morbilidad, porque por el dolor impide la deambulación de los pacientes.

Actualmente, se han realizado estudios de epidemiología molecular del VHH-8 proveniente del SK epidémico, y se ha observado que unas variantes moleculares del VHH8 producen predominantemente lesiones cutáneas y otras viscerales^(16,17). Aunque no se han realizado estudios de las variantes moleculares provenientes del SK clásico en nuestro medio, probablemente existan variantes más agresivas que puedan explicar las lesiones nodulares.

El tratamiento estándar de las máculas en los miembros inferiores de los pacientes con SK clásico ha sido: cirugía, crioterapia, láser terapia o radioterapia^(3,4).

Referente a las lesiones extensas, no existe un acuerdo unánime del tratamiento de primera línea. Inicialmente se utilizó el interferón alfa-2 a bajas dosis, durante 6 meses, obteniendo solamente RP con efectos adversos muy frecuentes en los pacientes^(7,18). Posteriormente, se utilizó la vinblastina obteniendo un 50 % de RC con una toxicidad mínima⁽⁶⁾.

El siguiente agente utilizado fue la DL, en estos casos se obtuvo un 10 % de RC y 70 % de RP; sin embargo, la toxicidad fue elevada. En el 20 % de los pacientes se observó una neutropenia grado 3 y un paciente desarrolló una neutropenia grado 4. En este estudio la duración media de la respuesta fue 9 meses (rango, 5-13). Además, se reportó un 70 % de beneficio clínico debido a la mejoría del dolor^(19,20).

En nuestro estudio, se utilizó la misma dosis de la DL y obtuvimos un 80 % de RC mantenida por un promedio de 3 años (rango, 1-4), no hubo ningún tipo de toxicidad y hubo un beneficio clínico en el 100 % de los pacientes. Llama la atención, que el paciente que solo alcanzó una RP tenía máculas en la pierna izquierda; en este paciente, las lesiones nodulares desaparecieron y persistieron algunas máculas.

Ha sido descrito en el SK epidémico una respuesta de la DL diferencial dependiendo de la ubicación de las lesiones, siendo la DL más efectiva en las lesiones mucosas en contraste con las lesiones cutáneas⁽²¹⁾. Probablemente, nuestro paciente con SK clásico tuvo un comportamiento similar, y la DL fue más efectiva en las lesiones nodulares al compararlas con las lesiones cutáneas; y por ello, solo se alcanzó una RP.

También se ha comparado la DL con el interferón alfa-2 en las lesiones extensas del SK clásico⁽²²⁾. Los resultados fueron superiores con la DL (RC 80 % vs. 17 % con interferón alfa-2); además, la toxicidad con la DL fue mucho menor.

Finalmente, podemos concluir que nuestros pacientes tienen características clínicas diferentes a lo que ha sido descrito previamente; además, con base a la respuesta clínica y el perfil de toxicidad obtenido con la DL, esta podría ser considerada la droga de primera línea para el tratamiento del SK clásico extenso.

REFERENCIAS

1. Kaposi M. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin. *Arch Dermatol Syphilis*. 1872;4:265-273.
2. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic, African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:1237-1250.
3. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R. Classic Kaposi's sarcoma: Epidemiology and risk factors. *Cancer*. 2000;88:500-517.
4. Tombolini V, Osti MF, Bonanni A, Valeriani M, Iacari W, Donato V, et al. Radiotherapy in classic Kaposi's sarcoma (CKS): Experience of the Institute of Radiology of University "La Sapienza" of Rome. *Anticancer Res*. 1999;19:4539-4544.
5. Castiñeiras I, Almagro M, Rodríguez-Lozano J, Fernández-Jorge B, Parabela S, Pozo JD, et al. Disseminated classic Kaposi's sarcoma. Two cases with excellent response to pegylated liposomal doxorubicin. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:377-380.
6. Zidan J, Robenstein W, Abzah A, Taman S. Treatment of Kaposi's sarcoma with vinblastine in patients with disseminated dermal disease. *Isr Med Assoc J*. 2001;3:251-253.
7. Tur E, Brenner S. Classic Kaposi's sarcoma: Low dose interferon alfa treatment. *Dermatology*. 1998;197:37-42.
8. Rubegni P, Sbrano P, De Aloe G, Flori ML, Fimiani M. Thalidomide in the treatment of Kaposi's sarcoma. *Dermatology*. 2007;215:240-244.
9. Kim SY, Kim DH, Lee HJ, Seo YI, Lee JH, Lee Y. Treatment of disseminated classic type of Kaposi's sarcoma with paclitaxel. *Ann Dermatol*. 2011;23:504-507.
10. Mitsuyasu RT. Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Infect Dis Clin N Am*. 1988;2:511-523.
11. Hernández DE, Marín ME, Pérez JR. Sarcoma de Kaposi epidémico: beneficio clínico con el régimen doxorubicina-bleomicina-vincristina. *Rev Fac Med (Caracas)*. 2001;24:185-188.
12. National Cancer Institute. Common toxicity criteria. Bethesda MD: National Cancer Institute; 1988.
13. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpes virus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994;266:1865-1869.
14. Chang Y, Moore PS. Kaposi's sarcoma (KS)-associated herpesvirus and its role in KS. *Infect Agents Dis*. 1996;5:215-222.
15. Freitas RB, Freitas MR, Linhares AC. Prevalence of human herpesvirus 8 antibodies in the population of Belen, Para, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002;44:309-313.
16. Boralevi F, Masquelier B, Denayrolles M, Dupon M, Pellegrin JL, Ragnaud JM, et al. Study of human herpesvirus (HHV-8) variants from Kaposi's sarcoma in France: Is HHV-8 subtype A responsible for more aggressive tumors? *J Infect Dis*. 1998;178:1546-1547.
17. Hernández DE, Masquelier B, Pérez O, Oliver M, Fleury HJA. Human herpesvirus variants in Venezuelan patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Clin Infect Dis*. 2003;36:385-386.
18. Tur E, Brenner S, Michalevicz R. Low-dose recombinant interferon alfa treatment for classic Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol*. 1993;129:1297-1300.
19. Di Lorenzo G, Kreuter A, Di Trollo R, Guarini A, Romano C, Montesarchio V, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: A multicenter study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1578-1580.
20. Di Lorenzo G, Di Trollo R, Montesarchio V, Palmieri G, Nappa P, Delfino M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi's sarcoma: A retrospective study. *Cancer* 2008;112:1147-1152.
21. 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.
22. Kreuter A, Rasokat H, Klouche M, Esser S, Bader A, Gambichler T, et al. Liposomal pegylated doxorubicin versus low-dose recombinant interferon alfa 2a in the treatment of advanced classic Kaposi's sarcoma: Retrospective analysis of three German centers. *Cancer Invest*. 2005;23:653-659.