

CANCER EN ENFERMOS DE SIDA

EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL GENERAL EN LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

ADRIANA E. TOMADONI, RAUL C. WAINSTEIN

Servicio de Oncología, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Haedo

Resumen Entre enero de 1987 y julio de 1997 en el Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas" se trataron 23 pacientes HIV+ con cáncer (2% de la población infectada por HIV: 1 100 pacientes). Doce de los pacientes (52%) presentaron sarcoma de Kaposi (SK), otros 5 (22%) presentaron linfomas no Hodgkin a células B (LNH); los restantes padecieron otras neoplasias no marcadoras. En los pacientes con LNH se observaron localizaciones infrecuentes como forma de presentación, mala tolerancia a los esquemas quimioterápicos insaturados y una sobrevida media de 3 meses. Los pacientes con SK no mostraron respuesta positiva al Interferón alfa 2 recombinante ni a los esquemas quimioterápicos a base de etopósido. Se notó una alta incidencia proporcional de linfomas de Hodgkin (LH) (13% del total de las neoplasias). A diferencia de lo publicado anteriormente en la bibliografía consultada, no hubo aquí aumento observable en la incidencia de linfomas no Hodgkin. Los pacientes HIV+ con cáncer que fueron sometidos a radioterapia presentaron mala tolerancia al método terapéutico y efectos adversos no observados habitualmente en pacientes no HIV+.

Abstract *Cancer in AIDS patients. Experience of a General Hospital in the Province of Buenos Aires.*

Twenty three HIV+ patients with cancer (2% of the infected population: 1 100 patients) were treated at our Hospital between January 1987 and July 1997. Twelve patients (52%) had Kaposi's sarcoma (KS), five (22%) presented non Hodgkin lymphoma - B cell type (NHL), the remaining patients presented other non AIDS defining neoplasias. The patients with NHL presented, at the time of diagnosis, several infrequent localizations, poor tolerance to chemotherapy with a mean survival of 3 months. The patients with Kaposi sarcoma had neither positive response to recombinant Interferon alfa 2 nor to the etoposide regimens. A relatively high percentage (13%) of Hodgkin-disease (HL) was observed. Unlike previously consulted data, there was no apparent increased incidence of NHL. HIV+ patients with cancer who underwent conventional radiotherapy presented major toxicity and adverse effects not currently observed in non HIV+ patients.

Key words: cancer in AIDS, lymphoma, Kaposi sarcoma

Los primeros informes sobre la alta incidencia en pacientes HIV/SIDA de neoplasias de bajísima frecuencia en la población general, (1981-1982)^{1,3}, confirmaron en gran escala, lo que hasta esa fecha era observado en otras poblaciones de pacientes con inmunidad celular alterada: transplantados renales y cardíacos o con enfermedades congénitas del tipo de la hipogamaglobulinemia ligada al sexo, enfermedad de Wiskot-Aldrich y enfermedad de Di George, entre otras^{4,7}.

La infección por HIV produce alteración profunda de la inmunidad mediada por células y desde los inicios de la epidemia se interpretó que el sarcoma de Kaposi (SK) y el linfoma no Hodgkin a células B (LNH) eran un resultado directo de la inmunodeficiencia subyacente^{8,9}.

De hecho, el centro para el Control de Enfermedades de EE.UU (CDC) les asignó rango de enfermedades

marcadoras de SIDA: al SK desde 1981, al LNH (con su variedad primaria de cerebro) desde 1985 y al cáncer de cuello uterino desde 1993^{10,11}.

El gran número de infectados que en los albores de la enfermedad desarrollaron SK en sus formas sistémicas (no vistas antes salvo en informes de Africa)¹², el gran número de pacientes con LNH, que aumenta en la actualidad en virtud de la mayor sobrevida y el mejor control de las infecciones oportunistas, la disyuntiva médica de utilizar terapéuticas mielodepresoras en pacientes leucopénicos e inmunoincompetentes (con las alternativas que esto conlleva), han hecho que esta asociación (cáncer y SIDA) se convierta en una situación a la vez desgraciada para el paciente, de desafío para el equipo médico y de preocupación para los sistemas de salud.

Pacientes y métodos

Nuestro hospital de 500 camas, enclavado en el oeste del Gran Buenos Aires recibió al primer paciente HIV+ en 1987.

Recibido: 18-VI-1997

Aceptado: 5-XI-1997

Dirección postal: Dra. Adriana Tomadoni, Lafuente 723, 1406 Buenos Aires, Argentina. Fax: 54-1-307-4847

Desde esa fecha hasta ahora consultaron, aproximadamente 1100 infectados (550 con SIDA) con una relación hombre:mujer de 3:1.

El 50% fueron adictos endovenosos y el 50% fueron contagiados por vía sexual. De ellos 23 tuvieron neoplasias asociadas (2%), 12 SK (1%), 5 LNH (0.45%) y otros 6 cánceres (0.55%). (ver Tabla 1).

De los 12 individuos con sarcoma de Kaposi (52% de las neoplasias), 3 fueron mujeres (25%) con parejas bisexuales; diez pacientes presentaron expresión dérmica (entre otras localizaciones) y en 2 casos, exclusivamente ganglionar.

Dos pacientes recibieron quimioterapia (QMT) a base de etopósido debido a infiltración pulmonar rápidamente evolutiva. En 4 casos (33% del total) indicamos radioterapia (RT) para paliar infiltraciones dolorosas o afecciones disfuncionales (edemas secundarios, compromiso del glande o plantar). En un único caso se irradió la cara de un paciente infiltrada por sarcoma de Kaposi que le producía una malformación que remedaba las descripciones clásicas de la lepra lepromatosa.

El interferón alfa 2 recombinante fue indicado en los 4 pacientes que, teniendo CD4 > 200 células/mm, presentaban compromiso ganglionar o dérmico rápidamente evolutivo. Se comenzó con 3 millones de unidades subcutáneas día por medio. Se escaló la dosis cada dos semanas (5 millones de unidades subcutáneas día por medio, 6 millones, etc.) hasta observar efectos adversos (síndrome gripal severo).

De los 5 pacientes con LNH (22% de las neoplasias) 4 desarrollaron formas sistémicas y uno, localización primaria de cerebro. Este último se biopsió por esteroataxia y recibió RT como único tratamiento. De las formas sistémicas, 2 fueron inmunoblásticas y 2 del tipo Burkitt. Tres de los pacientes (60%) eran adictos endovenosos.

Los pacientes con enfermedad sistémica presentaron síntomas B (en ausencia de infecciones oportunistas) y estadios avanzados (III-IV) con gran carga tumoral (enfermedad "bulky"). Dos de ellos tuvieron localizaciones infrecuentes: una mujer debutó con una metrorragia por infiltración linfomatosa del endometrio y un varón -adicto endovenoso tenía una formación en su cavidad oral de aproximadamente 8 cm de diámetro. Esta formación ocupaba la totalidad de la cavidad impidiendo la deglución, salía por la boca y se hallaba ulcerada y sobreinfectada.

El tratamiento, en todos los casos, fue QMT con esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) a dosis estándar, con un promedio de 2 cursos por paciente. La suspensión del tratamiento se debió a progresión o muerte.

En cuanto a los restantes pacientes se observó:

I) un individuo con cáncer de testículo variedad no seminoma, quien recibió quimioterapia con esquema BEP (bleomicina, etópido y platino) pro 4 cursos.

II) un paciente con adenocarcinoma de pulmón, estadio III a (loco-regionalmente avanzado) al que se le indicó radioterapia.

III) un paciente con un fibrosarcoma que comprometía estructuras de base de cráneo y macizo facial, que se irradió.

IV) tres pacientes con linfoma de Hodgkin (13% de nuestras neoplasias) en estadios IIb, IIIb y IVb, con infiltración del canal medular y paraplejía en este último caso. En el caso del estadio IIb, se trataba de una portadora con carga viral no dosable luego de tratamiento antirretroviral.

Los tres pacientes con linfoma de Hodgkin recibieron quimioterapia con COPP y/o ABV (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona y/o doxorubicina, bleomicina y vinblastina).

v) una paciente con cáncer de cuello uterino cuya neoplasia fue hallazgo de la necropsia.

Resultados

De los pacientes con SK, once fallecieron por otras patologías, en tanto sólo uno de ellos lo hizo a raíz de la insuficiencia respiratoria secundaria al SK pulmonar.

Los dos pacientes que recibieron QMT fallecieron con progresión de enfermedad sin respuesta objetiva al tratamiento.

Los pacientes sometidos a radioterapia, a excepción del caso en que se utilizó acelerador lineal, tuvieron intolerancia al tratamiento (leucopenias severas, deterioro del estado general, mucositis) y aún lesiones producidas por éste.

Los pacientes que recibieron Interferón no tuvieron respuestas objetivas, presentando síndrome gripal moderado-severo. No se pudo llegar a las dosis sugeridas en la literatura (20 millones de unidades) por efectos adversos, negativa del paciente o falta de obtención del fármaco.

Los pacientes con LNH con formas sistémicas recibieron quimioterapia con esquema CHOP, con un promedio de 2 cursos por paciente. La suspensión del tratamiento se debió a progresión o muerte. En dos casos la respuesta a los antineoplásicos fue del 90% con progresión ulterior. La paciente con linfoma primario de cerebro recibió tratamiento radiante cerebral total, con progresión posterior.

En los 5 pacientes el cáncer fue su causa de muerte por progresión de la enfermedad o por infección intercurrente en período de neutropenia post QMT, con una sobrevida media de 2.8 meses.

Con respecto a los pacientes portadores de otros cánceres no marcadores, las respuestas observadas fueron:

I) el paciente con cáncer de testículo tuvo respuesta parcial al tratamiento antineoplásico.

II) el individuo con cáncer de pulmón debió suspender la radioterapia por un herpes zoster de extensión atípica en el área irradiada.

TABLA 1.- Tipos de cáncer en pacientes HIV*

	SK	LNH	LH	Otros	Total
Mujeres	3	2	2	-	7
Hombres	9	3	1	3	16
Nº neoplasias (%)	12 (52)	5 (22)	3 (13)	3 (13)	23 (100)

SK: Sarcoma de Kaposi; LNH: Linfoma no Hodgkin; LH: Linfoma de Hodgkin

III) el paciente con fibrosarcoma presentó progresión de enfermedad 2 meses post radioterapia.

IV) dos de los pacientes con linfoma de Hodgkin tuvieron mala respuesta a los agentes quimioterápicos con mala evolución y sobrevida media de 9 meses. En el caso de la paciente portadora (HIV⁺) presentó respuesta completa clínica y sobrevive libre de enfermedad al año del fin de tratamiento.

Discusión

El SK es 1 000 veces más frecuente en pacientes HIV⁺ que en la población general y dentro de la población infectada es 10 veces más frecuente en varones homo y bisexuales que en los adictos endovenosos. El LNH es 150 veces más frecuente y el LH es 40 veces más frecuente de hallar en un paciente HIV/SIDA que en un seronegativo¹³.

A diferencia de la literatura extranjera, la incidencia de neoplasias en nuestra población seropositiva es muy baja (2%).

Mucho más bajo aún es el porcentaje de pacientes que debutan con una neoplasia como enfermedad marcador (0.18%). En la ciudad de Nueva York durante 1988, sólo el SK era el primer diagnóstico marcador en el 18% de los HIV⁺^{14, 15}.

En cuanto al cáncer como causa de muerte, en nuestro medio constituyó el 0.73%. La situación socio-laboral –desocupación y falta de cobertura social– de los adictos y sus parejas, asistidos en este hospital, dificulta su correcta asistencia. La principal causa de muerte en la población HIV⁺ la constituyen las infecciones oportunistas.

No hemos observado los porcentajes de respuestas a los tratamientos quimioterápicos o inmunológicos que figuran en la bibliografía consultada (75% de respuestas parciales con VP-16 y del 17 al 40% con interferón para el SK y 35 al 50% de respuestas completas con QMT para el LNH)¹⁶⁻²⁰. En el caso de los LNH ello puede deberse al hecho que todos nuestros pacientes tenían signos de mal pronóstico: CD4 < 100 cél/mm, Karnofsky < 70, EIII/IV²¹.

En cuanto a los SK, hemos administrado dosis menores a las referidas en la bibliografía (20 millones de unidades). Esto se debe, por un lado a las dificultades que experimentan los pacientes sin cobertura para obtener medicación onerosa y por otro, a que el estado general de los pacientes no permitió alcanzar dichas dosis en función de sus efectos tóxicos. Estos hechos explicarían la razón por la cual nuestra experiencia difiere de los datos bibliográficos antes citados.

No observamos aumento de incidencia de LNH en los últimos años, fenómeno observado en EEUU y Europa (citado como "the emerging epidemic") y adjudica-

do al aumento de la sobrevida y al mejor control de las infecciones oportunistas^{22, 23}.

En nuestra población HIV⁺ con baja incidencia de cáncer, llama la atención que el LH constituya el 13% del total de las neoplasias. Este porcentaje es más alto que en el resto de los informes, donde los primeros 4 casos aparecieron en 1985^{24, 25}. Si bien no es una enfermedad marcadora y no se ha podido hallar una causalidad entre el virus y el Hodgkin, a esta altura y a la luz de la literatura disponible, es difícil seguir adjudicándole características azarosas a esta asociación (como se piensa, si es el caso de los LNH de células T)²⁶⁻²⁸.

Mención especial en esta discusión, por sólo ser un hallazgo de necropsia en nuestra casuística, merece el cáncer de cuello uterino. El papilomavirus humano es el cancerígeno implicado en el desarrollo de esta neoplasia^{29, 30}. Se estima que la prevalencia de neoplasia intraepitelial (CIN) en mujeres HIV⁺ está entre el 25-50%³¹⁻³⁴. Las pacientes con carcinoma de cuello invasor de nuestro Servicio son sometidas a estudios para serología rutinariamente, con resultados negativos a la fecha.

En conclusión, en líneas generales, a la luz de nuestra experiencia preferimos:

1. No instaurar tratamiento a base de drogas citostáticas en pacientes con SIDA que padecen infecciones oportunistas.
2. En caso de utilizar QMT, utilizar esquemas tradicionalmente probados y reconocidos para cada neoplasia, a dosis estándar.
3. Utilizar factores estimulantes de colonias, ya que su administración rutinaria postquimioterapia disminuye los casos de neutropenia y permite respetar los tiempos y dosis planeados al inicio del tratamiento.
4. Evitar la RT con fin cosmético.
5. Utilizar la variante de "baño de electrones" o bajas dosis de cobaltoterapia para disminuir síntomas infiltrativos o disfuncionales, lo cual se logra en pocas sesiones y sin necesidad de que las mismas sean diarias (si el traslado es penoso para el paciente)³⁵⁻³⁷.
6. No instaurar tratamiento etiológico en el SK, salvo compromiso visceral constatado o lesiones ganglionares o en piel rápidamente evolutivas.
7. En la situación anterior, si el recuento de CD4 es > 200 cél/mm indicamos interferón; si es menor: QMT.

Bibliografía

1. Friendman-Kien, Laubenstein LJ, Rubinstein, Buimovici-Klein E, Marm M, Stahl R, et al. Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. *An Intern Med* 1982; 96: 693-700.
2. Yaffe HW, Bregman DJ, Selik RM. Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1 000 cases. *J Infect Dis* 1983; 148: 339-45.
3. Estévez ME, Bruno S, Sen L, Scaglione C, Diez RA,

- Musso AM. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con sarcoma de Kaposi en varones homosexuales de Argentina. (carta). *Medicina (Buenos Aires)* 1983; 43: 477.
4. Harwood AR, Osoba D, Hofstader SL, Smith GV. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med* 1979; 67: 759-62.
 5. Hoover R, Fraumeni IF. Risk of cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1973; 2: 55-8.
 6. Broder S. Abnormal immunoregulation in pediatric cancer and immunodeficiency. *Pediatr Oncol* 1981; 1: 3-45.
 7. Purtilo DT, Linder I. Oncological consequences of impaired immune surveillance against ubiquitous viruses. *J Clin Immunol* 1983; 3: 197-206.
 8. Mathé G. AIDS and its association with human tumors and viroses. A viral and/or immunogenetic cause? *Biomed Pharmacother* 1983; 37: 153-9.
 9. Giraldo G, Beth E, Buonaguro FM. Kaposi's sarcoma: a natural model of interrelationships between viruses, immunologic responses, genetics and oncogenesis. *Antibiot Chemother* 1983; 32: 1-11.
 10. Centers for Disease Control: revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting. *United States MMWR* 1985; 4: 373-86.
 11. Centers For Disease Control: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDs among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41 (No RR-17): 1-108.
 12. Dowling RG, Eglin RP, Bayley AC, African Kaposi's sarcoma and AIDS. *Lancet* 1984; 1 (375): 478-80.
 13. Serrano D, Pezzotti P, Dorrucci M, Alliegro MB, Sinicco A, Rezza G (for the HIV Italian seroconversion study group). Cancer incidence in a cohort of human immunodeficiency virus seroconverters. *Cancer* 1997; 79: 1004-8.
 14. Beral V, Peterman T, Borkelman R, Jaffe H. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990; 335: 123-8.
 15. Des Jarlais DC, Stoneburner R, Thomas P, Friedman SR. Declines in proportion of Kaposi's sarcoma among cases of AIDS in multiple risk groups in New York City (letter). *Lancet* 1987; 2: 1024-5.
 16. Goodman I, Chapman R, Meiri E. Clinical review of epidemic Kaposi's sarcoma with focus on treatment modalities. *Henry Ford Hosp Med J.* 1987; 35: 26-9.
 17. Volberding PA. The role of chemotherapy for epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1987; 2 (Suppl 3): 23-6.
 18. Mitsuyasu RT. The pathogenesis and treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. In: Educational book of the 31 th anual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 1995, May: 160-4.
 19. Levine AM, Weinz JC, Kaplan L, Tulpule A. Low dose chemotherapy with CNS prophylaxis and AZT maintenance in AIDS-related lymphoma: a prospective, multi-institutional trial. *JAMA* 1991; 266: 84-8.
 20. Scadden DT, Doweiko J, Schenkein D. A phase I/II trial of combined immunoconjugate and chemotherapy for AIDS-related lymphoma. *Blood* 1993; 82: 386-90.
 21. Gill PS, Levine AM, Krailo M, Rarick MV, Loureiro C and Levine AM. AIDS related malignant lymphoma: results of prospective treatment trials. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1322-8.
 22. Levine AM. AIDS-related malignancies: the emerging epidemic (review). *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1382-6.
 23. Hessol NA, Koblin BA, Zauber AG, Taylor PE, Buchbinder SP, Katz MH et al. Increased incidence of cancer among homosexual men. New York City and San Francisco. In: XI International Conference on AIDS, 1996, July 12. Vancouver. Abstract Book. Volume 1: 248-53.
 24. Serrano M, Bellas C, Campo E, Ribera J, Martin C, Rubio R, et al. Hodgkin's disease in patients with antibodies to human immunodeficiency virus: a study of 22 patients. *Cancer* 1990; 65: 2248-54.
 25. Ree HJ, Strauchen JA, Khan AA, Gold JE, Drowley JP, Kahn H et al. HIV Associated Hodgkin's disease. Clinicopathologic studies of 24 cases and preponderance of mixed cellularity type characterized by the occurrence of fibrohistiocytoid stroma cells. *Cancer* 1991; 67: 1614-21.
 26. Molina A. Is Hodgkin's disease and AIDS associated disease? (letter). *Oncology Huntingt.* 1987; 1: 52.
 27. Hessol NA, Katz MH, Li JK, Buchbinder SP, Bubino CJ, Holmberg SD. Increased incidence of Hodgkin's disease in homosexual men with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992; 117: 309-11.
 28. Tirelli V, Vacher E, Rezza G. Hodgkin's disease and infection with the HIV in Italy. *Ann Intern Med* 1988; 108.
 29. Matorra R, Ariceta J, Rementeria A. Human immunodeficiency virus-induced immunosuppression: a risk factor for human papillomavirus infection. *Am J Obstet gynecol.* 1991; 164: 42-5.
 30. Tweddel G, Heller P, Cunnawne M. The correlation between HIV seropositivity, cervical dysplasia and HPV subtypes 6/11, 16/18, 31/33/35. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 161-4.
 31. Fruchter RG, Maiman M, Sillman F. Characteristics of cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the HIV. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 531-7.
 32. Schager A, Friedman W, Mielke A, Katz M. Frequency of cervical neoplasia in women with HIV is related to degree of immunosuppression. *Am J Obs Gyn* 1991; 164: 593-4.
 33. Relliman MA, Dooley DP, Burke TW. Rapidly progressing cervical cancer in a patient with HIV infection. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 435-8.
 34. Maimam M, Fruchter RG, Guy L. HIV infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer* 1993; 7: 402-6.
 35. Lampenfeld M. On the efficacy of radiotherapy for lymphomas in AIDS patients (letter). *Oncology Huntingt* 1987; 8: 52.
 36. Cooper JS, Freed PR. Defining the role of radiation therapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 31: 35-9.
 37. Nobler MP, Leddy ME, Huh SH. The impact of palliative irradiation on the management of patients with AIDS. *J Clin Oncol* 1987; 5: 107-12.