

## Capítulo 26

### NEOPLASIAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR VIH

---

*Jesús Santos González, Rosario Palacios Muñoz y Josefa Ruíz Morales*

#### INTRODUCCIÓN

Las neoplasias constituyen otro apartado dentro de las enfermedades oportunistas que afectan al paciente con infección por VIH. Ya desde el inicio de la epidemia se describe una rara neoplasia cutánea en pacientes con SIDA. Poco después aparecen las primeras descripciones del carácter oportunista de cierto tipo de linfomas en individuos con riesgo de padecer esta nueva enfermedad, concretamente en varones homosexuales del área de San Francisco. En el presente capítulo describiremos las neoplasias que se asocian a la infección por VIH.

#### SARCOMA DE KAPOSI

El sarcoma de Kaposi (SK) es la neoplasia más frecuente del paciente con infección por VIH. Su incidencia es 20.000 veces mayor a la de la población general y 300 veces superior a la encontrada en sujetos con otras causas de inmunosupresión (1). El colectivo de varones homosexuales es el grupo que se afecta con mayor frecuencia, alcanzando en algunas series el 50%. Desde las primeras descripciones a principios de los años 80 la frecuencia ha disminuido gradualmente aunque aparece entre un 10-25% de los pacientes con SIDA (2).

##### 1. Etiopatogenia

El SK es una neoplasia oportunista, siendo la inmunodepresión el factor de riesgo más importante asociado a su aparición. Moore y Chang encontraron secuencias de ADN de un nuevo herpes virus en pacientes con SIDA y SK, y también en pacientes con SK VIH negativos (3). Este nuevo virus, identificado como el herpes virus humano tipo 8 (HHV-8), parece compartir las mismas vías de transmisión que el VIH y es responsable de la aparición del SK siendo la evolución de éste consecuencia del grado de inmunocompromiso del paciente (4).

##### 2. Histopatología

La célula primordial del SK es la célula fusiforme cuyo origen no está claramente establecido aunque sus características inmunohistoquímicas sugieren que puede derivar de las células endoteliales, de músculo liso o de mesenquimales primarias multipotenciales (5,6). Las características histológicas más llamativas son:

1. Proliferación de las células fusiformes de aspecto benigno
2. Disposición en las zonas perivasculares
3. Depósitos de eritrocitos y hemosiderina rodeando las lesiones
4. Aparición en algunas de ellas de una sustancia hialina PAS+
5. Infiltración variable de linfocitos y células plasmáticas

### **3. Manifestaciones clínicas (7)**

El SK es una neoplasia multifocal que afecta fundamentalmente a la piel y mucosas en forma de máculas o nódulos de color rojo vinoso de un tamaño comprendido entre 0,5 y 2 cm que tienden a confluir y formar placas que a veces producen linfedema y ocasionalmente se ulceran. Predominan en la parte superior del tronco, la cara y la mucosa oral. La afectación visceral más frecuente es la digestiva, que en algunas series alcanza entre el 40-50% siendo el estómago y el duodeno los lugares preferentes y la mayor parte de las veces cursa de forma asintomática. La afectación pulmonar es un signo de mal pronóstico produciendo tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis. En la radiografía de tórax son comunes los infiltrados intersticiales/alveolares perihiliares. El derrame pleural indica participación pleural y no es infrecuente cuando hay afectación pulmonar. La visualización de las típicas lesiones rojizas en la tráquea y árbol bronquial confirman el diagnóstico. La afectación visceral del hígado y del bazo es muy rara (8). El curso de la enfermedad es impredecible, aunque en parte va a depender del grado de inmunodepresión.

### **4. Diagnóstico**

La mayoría de las veces es fácil por lo típico las lesiones cutáneas, a pesar de ello se recomienda siempre la confirmación histológica.

### **5. Clasificación**

Existen varias clasificaciones del SK aunque la más utilizada es la propuesta por el AIDS Clinical Trial Group (ACTG) en 1989 (9) y modificada en 1997 (10). Evalúa tres variables: localización del tumor, situación inmunológica y enfermedad sistémica (tabla 1).

### **6. Tratamiento**

El pilar básico es la terapia antirretroviral con supresión de la carga viral y la prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas. El mejor predictor de respuesta es el número de linfocitos CD4+ situándose la cifra en 150/ml para discriminar entre el pronóstico favorable y desfavorable (10). Si a pesar de ello no hay un remisión de las lesiones cutáneas, aparecen o persisten síntomas sistémicos o afectación visceral estaría indicado tratamiento quimioterápico.

- 6.1. Tratamiento sistémico:** Actualmente las antraciclinas liposomales (doxorubicina y daunorrubicina) son los fármacos de elección (Calidad de la evidencia Grado AI). Se usan en monoterapia, son bien tolerados, con menos efectos adversos severos y con un índice de respuesta mayor a la pauta de bleomicina-

vincristina-adriamicina (11-13). El Paclitaxel (Taxol) ha demostrado mayor eficacia incluso que las antraciclinas liposomales pero también una mayor toxicidad (alopecia, náuseas, vómitos, pancitopenia...) motivo por lo que se recomienda como alternativa a éstas (14). Estos fármacos y otros utilizados en el tratamiento sistémico se describen en la tabla 2.

**6.2. Tratamiento local:** cirugía, crioterapia, radioterapia, vinblastina o vincristina intralesional. Indicación tratamiento local: lesiones localizadas, dolorosas (planta del pie) o por problemas estéticos.

Está por determinar el valor predictivo de la seroconversión frente al HHV-8 y el tipo de profilaxis que habría que realizar para prevenir la aparición del SK así como el tratamiento antiherpético con fármacos del tipo del cidofovir (7).

## LINFOMAS

Los pacientes con infección por VIH, al igual que otros inmunodeprimidos, registran una mayor frecuencia de linfomas no hodgkinianos (LNH). Estos linfomas suelen ser de estirpe B, de alto grado de malignidad, frecuente afectación extraganglionar y rápida progresión clínica. Como enfermedad definitoria de SIDA, su prevalencia oscila entre el 3-5%. Se relaciona bien con el grado de inmunodepresión, sobre todo el linfoma cerebral primario (LCP). Afecta por igual a todos los grupos de riesgo y está por determinar si su incidencia (al igual que el SK) disminuye con los tratamientos antivirales actuales (15). La enfermedad de Hodgkin (EH) no es actualmente criterio de SIDA en los pacientes con infección por VIH aunque tiene unas características peculiares y parece existir una clara relación epidemiológica (16). El grado de deterioro inmunológico no es tan grande como en los LNH (17).

### 1. Etiopatogenia

Actualmente se cree que el virus de Epstein-Barr (VEB) está íntimamente relacionado con la génesis de los LNH. Se expresa prácticamente en todos los LCP, aunque la frecuencia disminuye en las distintas variedades histológicas y puede haber otros estímulos antigénicos (infecciosos o no) que provocarían una activación policlonal mantenida de los linfocitos B que, tras lesiones genéticas que afectarían oncogenes o genes supresores, llevarían al desarrollo del LNH. Un tipo especial de LNH, el linfoma primitivo de cavidades (LPC), parece relacionarse con el HHV-8 (15).

### 2. Histología (17, 18)

Más del 95% de los LNH son de fenotipo B y es muy común el alto grado de malignidad. Las dos variedades más frecuentes son: el difuso de célula grande y el tipo Burkitt. Cada vez se están describiendo con más frecuencia LNH anaplásicos Ki-1(CD30) positivos los cuales suelen ser fenotipo B o nulo. Los LPC son LNH de alto grado de malignidad que afectan de forma característica a las serosas (pleura, peritoneo, pericardio) causando derrames masivos. El fenotipo es característico que sea nulo y están estrechamente relacionados con la infección por el HHV-8 aunque también en muchos

casos se detecta integración del VEB. Su respuesta al tratamiento es muy mala con una supervivencia muy corta. En la EH predomina la variedad de celularidad mixta, seguida de la esclerosis nodular.

### **3. Manifestaciones clínicas (17,18)**

El LNH en pacientes con SIDA se presenta en estadios avanzados (III y IV) en el 70-90% de los casos con frecuente afectación extraganglionar (75-100%) y con síntomas B (80%). Es característica la afectación de médula ósea, sistema nervioso y tubo digestivo. Los LCP se localizan en los lóbulos parietal, frontal, ganglios de la base, cerebelo y protuberancia. El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con la toxoplasmosis, tuberculoma y menos veces con la leucoencefalopatía multifocal progresiva. La forma de presentación clínica de los linfomas en pacientes VIH es muy diversa y remeda a otros procesos oportunistas de estos pacientes. Una adenopatía de crecimiento rápido hay que biopsiarla siempre. Una vez realizado el diagnóstico histológico hay que hacer el estudio de extensión que es el mismo que en individuos VIH negativos.

### **4. Pronóstico (18)**

El principal factor pronóstico de los linfomas en pacientes VIH, tanto los LNH como la EH, es la cifra de linfocitos CD4+, aunque hay otros factores como la edad, diagnóstico previo de SIDA, el estado general, la afectación de médula ósea y el tipo histológico que influyen en el pronóstico.

### **5. Tratamiento (18,19)**

El empleo de las mismas pautas de tratamiento que en pacientes VIH negativos, es decir dosis plenas de quimioterapia, provocaba en pacientes VIH una enorme toxicidad derivada de las infecciones en el periodo de neutropenia postquimioterapia. Ello llevó a reducir las dosis, lo que supuso una supervivencia e índice de remisiones similares con mejoría de la calidad de vida. Las pautas son variadas, en la tabla 3 se exponen las más frecuentes. Algunos autores, incluido el documento de GESIDA/PETHEMA recomiendan profilaxis del SNC si hay opción de terapia erradicativa (19). El tratamiento de la EH es también más desfavorable en pacientes VIH. La pauta actual más utilizada y con la que se obtienen mejores resultados es la ACVB. El pronóstico es mejor que en el LNH. El tratamiento del LCP es exclusivamente paliativo con radioterapia holocraneal sin que se haya demostrado que la quimioterapia pre o post radioterapia mejore la supervivencia.

Nuevos tratamientos como la terapia celular (trasplante de progenitores hematopoyéticos) que se considera el tratamiento de elección para los LNH sistémicos en primera recaída y quimiosensibles o la inmunoterapia con rituximab un anticuerpo IgG1\_antiCD20 quimérico son nuevas alternativas que empiezan también a utilizarse en pacientes con infección por VIH (19).

La aparición, desde hace muy pocos años, de terapias antivirales potentes que logran supresiones prolongadas del VIH con reconstitución del sistema inmune afectará positivamente a la supervivencia de los pacientes VIH con linfoma. Actualmente

todavía nos manejamos, al hablar de supervivencia y respuestas al tratamiento quimioterápico, con datos de series de pacientes que se beneficiaron poco de tratamiento antirretroviral de gran actividad. No olvidemos que la principal causa de muerte de estos pacientes sigue siendo las infecciones oportunistas; si se logra mantener la inmunidad con el tratamiento antirretroviral las infecciones disminuirán con lo que podría mejorar la supervivencia. En este sentido un reciente estudio multicéntrico llevado a cabo en España (GESIDA 23/01) demuestra que los pacientes con LNH con tratamiento antirretroviral de gran actividad tiene mayor supervivencia y un mayor tiempo de remisión completa (20).

### **CARCINOMA DE CÉRVIX FEMENINO**

Desde finales de los años 80 se observó una mayor prevalencia de lesiones displásicas y cancerosas de cérvix en mujeres VIH positivas que llegaba a ser hasta 10 veces más frecuente que en la población general y se relacionaba directamente con el grado de inmunodepresión (21). Existe una clara relación epidemiológica entre infección por papilomavirus, infección VIH y cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras conocidas como lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix. Diversos estudios han demostrado que la inmunodeficiencia asociada al VIH favorece el desarrollo de las lesiones producidas por el virus del papiloma humano en el cérvix uterino (22,23). Desde 1993 la CDC incluyó como enfermedad definitoria de caso de SIDA el carcinoma invasivo de cuello de útero. En España, en los últimos años el cáncer de cérvix supone casi el 5% de las enfermedades indicadoras en la mujer, bastante más elevado que en países europeos de nuestro entorno (2%) lo que significa, en parte, que fallan los mecanismos de prevención en una enfermedad prácticamente curable en etapas iniciales (24). Se recomienda a todas las mujeres con infección por VIH, independientemente de la edad, una revisión ginecológica que incluya una citología por lo menos una vez al año (25).

### **Otras neoplasias**

Se han descrito otros tumores en pacientes con infección por VIH: carcinoma anorrectal cloacogénico, hepatocarcinoma, carcinoma de cabeza y cuello, cutáneo, testicular y pulmonar. No se ha demostrado una relación causal entre el VIH y estos tumores, que podrían depender de otro tipo de factores como infección por virus de la hepatitis B, infección por herpes virus, papilomavirus etc, o representar la simple aparición casual en la población general (26,27). Las neoplasias a veces son muy raras, y otras de aparición en edades no habituales. En nuestra experiencia el cáncer de pulmón es la patología neoplásica más frecuente después del SK y los linfomas (28).

**Tabla 1. Clasificación pronóstica del sarcoma de Kaposi. Recomendada por el AIDS Clinical Trials Oncology Committee (J Clin Oncol 1989;7:1201)**

	Buen pronóstico: 0 (Todos los puntos)	Mal pronóstico: 1 (Uno cualquiera)
Tumor: T	Limitado a la piel y/o ganglios o mínima afectación oral	Edema o ulceración asociado a tumor. Extensa afectación oral Afectación visceral
Inmunidad: I	Linfocitos CD4+ menor de 200	Linfocitos CD4+ menor de 200
Enfermedad sistémica: S	No infecciones oportunistas No muguet No síntomas B Karnofsky mayor de 70	Infecciones oportunistas Muguet Síntomas B Karnofsky menor de 70 Encefalopatía por VIH

**Tabla 2. Principales fármacos utilizados por vía sistémica para el tratamiento del sarcoma de Kaposi.**

Fármaco	Dosis, características
Alfa interferón	20-30 MU/día. Muchos efectos adversos, pobre respuesta
Bleomicina+Vincristina	10 mg/m <sup>2</sup> /i.v. + 2 mg/i.v. cada 2 semanas. Pauta poco mielotóxica, bien tolerada, no afectación visceral
Bleomicina+Vincristina+Adriamicina (ADR)	10 mg/m <sup>2</sup> /i.v. + 2 mg/i.v.+ 20 mg/m <sup>2</sup> /i.v. cada 2 semanas, afectación extensa mucosa y visceral. Pauta agresiva con efectos adversos importantes sobretodo mielotoxicidad
Etopósido (VP-16)	150 mg/m <sup>2</sup> /i.v. 3 días cada 4 semanas. Mielosupresión.
Doxorrubicina liposomal Daunorrubicina liposomal	20 mg/m <sup>2</sup> /i.v. cada 3 semanas 40 mg/m <sup>2</sup> /i.v. cada 2 semanas Mejor toleradas y menor mielosupresión que la ADR. Actualmente se consideran los fármacos de elección.
Paclitaxel (Taxol )	30-100 mg/m <sup>2</sup> /i.v. cada 1-3 semanas Mayor efectividad incluso que las antraciclinas liposomales pero mayores efectos adversos

**Tabla 3. Pautas de quimioterapia empleadas en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin en pacientes con infección por el VIH. (Algunos autores recomiendan reducir las dosis hasta la mitad).**

Pauta	Fármacos	Dosificación
CHOP	Ciclofosfamida Adriamicina Vincristina Prednisona	750 mg/m <sup>2</sup> /i.v. día 1 50 mg/m <sup>2</sup> /i.v. día 1 1,4 mg/m <sup>2</sup> /i.v. día 1 100 mg/m <sup>2</sup> /i.v. días 1 y 5
MACOP-B	Ciclofosfamida Adriamicina Vincristina Bleomicina Metotretxato Ac. folínico Prednisona	350 mg/m <sup>2</sup> /i.v. días 1,22,36,50,64 y 78 50 mg/m <sup>2</sup> /i.v. días 1,22,36,50,64 y 78 1,4 mg/m <sup>2</sup> /i.v. días 15,29,43,51 y 71 10 mg/m <sup>2</sup> /i.v. días 29,57 y 85 400 mg/m <sup>2</sup> /i.v. días 15,43 y 71 15 mg/m <sup>2</sup> /6 h/i.v./ 6 dosis 75 mg/m <sup>2</sup> /p.o./día, 10 semanas
m-BACOD	Bleomicina Adriamicina Ciclofosfamida Vincristina Metotretxato Dexametasona	4 mg/m <sup>2</sup> /i.v. día 1 40 mg/m <sup>2</sup> /i.v. día 1 600 mg/m <sup>2</sup> /i.v. día 1 1,4 mg/m <sup>2</sup> /i.v. día 1 200 mg/m <sup>2</sup> /i.v. días 8 y 15 (y Ac. folínico) 6 mg/m <sup>2</sup> /p.o. días 1-5
ACVD	Ciclofosfamida Adriamicina Vindesina Bleomicina Prednisolona	1.200 mg/m <sup>2</sup> /i.v. día 1 50 mg/m <sup>2</sup> /i.v. día 1 2 mg/m <sup>2</sup> /i.v. días 1 y 5 10 mg/m <sup>2</sup> /i.v. días 1 y 5 40 mg/m <sup>2</sup> /p.o. días 1 y 5

## Bibliografía

1. Safai B, Johnson KG, Myskowski PL, et al. The natural history of Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 1985;103:744-750.
2. Safai B. Pathophysiology and epidemiology of epidemic Kaposi's sarcoma. *Sem Oncol* 1987;14:7-12.
3. Moore PS, Chang Y. Detection of Herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 1995;332:1.181-1.185.
4. Foreman KE, Friborg J, Kong WP, et al. Propagation of a human herpes virus from aids-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1997;336:163-171.
5. Beckstead JH, Wood GS, Fletcher V. Evidence for the origin of Kaposi's sarcoma from lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1985;119:294-300.
6. Chor PJ, Santa Cruz DJ. Kaposi's sarcoma . A clinicopathologic review and differential diagnosis. *J Cutan Pathol* 1992;19:6-20.
7. Miles SA. Kaposi's sarcoma and cloacogenic carcinoma: virus-initiated malignancies. En Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore Williams & Wilkins; 1999. p.421-436.
8. Palacios R, Santos J, Fernández A, Flores MA. Sarcoma de Kaposi simulando abscesos esplénicos en una mujer con sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:40-41.
9. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response and staging criteria. *J Clin Oncol* 1989;7:1.201-207.
10. Krown SE, Testa M, Huang J. Validation of the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) standing classification for AIDS-associated Kaposi's sarcoma (AIDS/KS). *J Clin Oncol* 1997;15:3085-3092.
11. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16: 683-691.
12. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristine in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2253-2254.
13. Núñez M, Saballs P, Valencia ME, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clinical Trials* 2001;2:429-437.
14. Gill PS, Tulpule A, Reynolds T, et al. Paclitaxel (TAXOL) in the treatment of relapsed or refractory advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1998;16:1112-1121.
15. Karp JE. Overview of AIDS-related lymphomas: a paradigm of AIDS malignancies. En Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore Williams & Wilkins; 1999. p.437-450.
16. Hessol NA, Katz MH, Liu JY, et al. Increased incidence of Hodgkin's disease in homosexual men with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992;117:309-311.

17. Ioachim HL, Dorsett B, Cronin W, Maya M, Wahls S. Acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphomas: clinical, pathologic, immunologic and viral characteristics of 111 cases. *Hum Pathol* 1991;22:659-673.
18. Ambinder RF, Flinn IW. Clinical aspects of AIDS-related lymphoma. En Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore Williams & Wilkins; 1999. p.451-456.
19. Miralles P, Rubio C, Berenguer J, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin* 2002;118:225-236.
20. Miralles P, Berenguer J, Rubio, et al. Characteristics and Outcome of AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma Before and After the Introduction of HAART (GESIDA 23/01). 10th Conference of retroviruses and opportunistic infections. February 10-14, 2003. Boston MA. Abstract 802.
21. Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears: New York cervical Disease Study. *Obstet Gynecol* 1994;84:591-597.
22. Shah KV. Human papillomavirus and anogenital cancers. *N Engl J Med* 1997;337:1386-1388.
23. Sun XW, Kuhn I, Ellerbrock TV, et al. Human papillomavirus infection in women infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:1343-1349.
24. Vigilancia del SIDA en España. Situación a 30 de junio de 2002. Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo.
25. Miralles P, Pordzamezer D, de la Calle M, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el sida respecto al diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Kaposi y cáncer de cérvix uterino en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin* 2002;118:788-795.
26. Serraino D, Pezzotti P, Dorrucchi M, Alliegro MB, Sinicco A, Rezza G. Cancer incidence in a cohort of human immunodeficiency virus seroconverters. HIV Italian Seroconversion Study Group. *Cancer* 1997;79:1004-1008.
27. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998;351:1833-1839.
28. Santos J, Palacios R, Ruiz J, González M, Márquez M. Unusual malignant tumours in patients with HIV infection. *STD&AIDS* 2002; 13:674-676.