

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

INFECCION POR VIH Y CANCER

GLADYS EUGENIA PULGAR GRANADOS

RESIDENTE III MEDICINA INTERNA

DIRECTORES:

DR. OTTO SUSSMAN

Departamento Infectología

DR. HERNAN CARRANZA

Departamento oncología Clínica

CODIRECTOR:

DR. HECTOR POSSO

División Estudios Epidemiológicos

Santa Fe de Bogotá D.C. Agosto de 1995.

1.INTRODUCCION

Uno de los aspectos mas importantes de la investigación en infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), está relacionado con el desarrollo, características clinicopatológicas y tratamiento de tumores malignos en los pacientes infectados.

Las neoplasias como manifestación de la infección por VIH tienen particular relevancia, considerándose como un elemento básico en la clasificación clínica de la enfermedad, ó como criterio de solicitud de pruebas serológicas en algunos protocolos de estudio.

La infección por VIH generalmente complica el tratamiento oncológico en estos pacientes, observándose mayor toxicidad de los mismos, principalmente en lo referente a inmunosupresión.

Teniendo en cuenta que, aunque el paciente se cure de su neoplasia seguirá teniendo una enfermedad letal, las medidas terapéuticas deben, ante todo, ir encaminadas a ofrecer una mejor calidad de vida.

Este trabajo revisará los aspectos relacionados con infección por VIH y cáncer, en los pacientes que consultaron con ambas entidades al INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA en los últimos 5 años.

2.MARCO TEORICO

La relación entre inmunodeficiencia y cáncer ha estado bien documentada por varias décadas. Esta situación depende de tres aspectos fundamentales, a saber:

1-La ausencia de una vigilancia inmunológica protectora para reconocer y eliminar algunos clones anormales.

2-Disrupción del balance existente entre proliferación celular y diferenciación, que en parte ocurre por la expresión de factores de crecimiento anormales.

3-Estimulación antigénica crónica, a veces acompañada de infecciones por virus oncogénicos que conducen a la expansión de uno o más cohortes celulares.

El virus está formado básicamente por una envoltura de glucoproteínas, con una estructura nuclear cilíndrica que contiene en su interior las moléculas de RNA y la enzima transcriptasa inversa. Tiene la capacidad de fijar una de las glucoproteínas de su envoltura al receptor CD4 presente en la membrana celular. Una vez fijo a la membrana, la célula lo introduce al igual que lo haría con una hormona. Dentro de la célula, el virus transforma el RNA que lo constituye en DNA, gracias a la enzima transcriptasa inversa. Este DNA se inserta, posteriormente, dentro del núcleo celular donde se replica, dando origen a nuevos virus que pasan posteriormente a otros linfocitos CD4 para continuar el mismo ciclo. El virus termina por destruir esta serie celular, ocasionando el deterioro del sistema inmune. El descenso en el recuento de linfocitos T CD4 es uno de los indicadores del paso de infección por VIH a SIDA.

2.1. EPIDEMIOLOGIA Y ASPECTOS CLINICOS.

En 1.992 los reportes de la OMS indicaban que por lo menos 10 a 12 millones de personas habían sido infectadas con el VIH, de las cuales por lo menos 1 millón eran niños. De éste número, cerca de 2 millones de personas habían desarrollado los síntomas de la enfermedad (SIDA) incluyendo un número estimado de 500.000 niños.

Para el año 2000, la OMS estima que habrá entre 30 y 40 millones de personas infectadas. Igualmente se estima que para el año 2.000, el 90% de los casos de infección por VIH estarán en los países en vías de desarrollo. En Colombia, la tendencia va en aumento, principalmente en la población económicamente activa (25-35 años). También se nota un incremento en el número de mujeres infectadas, así como de personas que describen haber adquirido el virus, asumiendo comportamientos heterosexuales.

Para unificar criterios en la clasificación y en los reportes epidemiológicos sobre la enfermedad, el CDC (Center for Diseases Control) en 1.992 determinó un sistema de clasificación basado en 3 categorías de recuentos de células CD4 y 3 categorías clínicas:

CATEGORIA CLINICA

A	B	C	
Asintomático	Sintomático	Condiciones	Sin recuento de CD4
Infección aguda	No condición AoC	indicadoras de SIDA	
Linfadenopatía			*Con recuento de CD4
A1	B1	C1	mayor-igual 500
A2	B2	C2	200-499
A3	B3	C3	menor-igual 200

*Valor absoluto y porcentaje de CD4 del total de linfocitos: Mayor de 500(mayor 29%), 200-499(14-28%), menor de 200(menor de 14%).

2.2. TUMORES MALIGNOS EN PACIENTES CON INFECCION POR VIH.

Durante mucho tiempo se ha establecido la asociación de 2 entidades oncológicas en pacientes con infección por VIH y el diagnóstico de SIDA, a saber: Sarcoma de Kaposi (SK), y Linfoma No Hodgkin (LNH).

La proporción de pacientes con SIDA y SK como enfermedad de presentación tiende a ser mayor en E.U., Canadá, y la región norte de Europa (donde predominan los casos homosexuales), que por ejemplo en Italia y España (donde la mayoría de los casos de SIDA están relacionados con la utilización de drogas intravenosas). La proporción de pacientes con SIDA con LNH como enfermedad de presentación es más homogénea internacionalmente.

En el mayor estudio de afinidad del registro del cáncer, practicado en Estados Unidos, los tumores sólidos en general no se encontraron con una frecuencia mayor a la esperada entre éstos pacientes, pero se observaron 2 tipos de cáncer que no forman parte de la definición de SIDA, con un aumento significativo en su frecuencia: Enfermedad de Hodgkin agresiva, con morfología poco común y cánceres de recto, ano, y canal anal.

El exceso significativo de otras neoplasias raras, tales como cáncer de piel no melanomatoso y cáncer de nariz, cavidad nasal y oído medio, basado en 2 o 3 casos a lo sumo, requiere una interpretación cuidadosa ya que podrían representar una subclasificación del SK.

2.3. ASPECTOS CLINICOPATOLOGICOS Y BIOLOGICOS.

2.3.1. SARCOMA DE KAPOSI:

El Sk fue la entidad que definió el inicio del SIDA en el 15% de los pacientes con infección por VIH en E.U. según el reporte del CDC en 1990, y es la neoplasia más frecuente en este grupo de pacientes en E.U. y Europa. El riesgo de desarrollar la entidad es 20.000 veces mayor que en la población general.

El SK asociado a SIDA (epidémico) se observa a una edad promedio de 37 años (rango 18 - 65) con una proporción hombre:mujer de 50 - 100 : 1.

Los grupos de más alto riesgo son hombres homosexuales pasivos, hombres bisexuales, y mujeres que mantienen relaciones sexuales con ellos. También se ha observado un incremento en el riesgo en hombres homosexuales que utilizan nitritos inhalados, y en hombres homosexuales sin infección por VIH.

Estudios recientes han documentado la presencia de partículas de DNA de un Herpes virus humano en células de SK conocido como Herpes virus 8(HV-8) o Herpes virus asociado a SK(KSHV). A este virus se le atribuye un papel causal en ésta entidad.

Se cree que la célula progenitora es probablemente una célula mesenquimal inmadura que comparte un fenotipo y unas características de respuesta a citoquinas con células epiteliales, células de músculo liso y células endoteliales. Proteínas derivadas del VIH (principalmente la proteína tat del VIH-1) pueden servir como mitógenos para las células del SK.

Las manifestaciones clínicas generalmente aparecen cuando comienza a descender el recuento de CD4. Comprometen la mucosa oral (principalmente paladar duro, encías y lengua) y la piel del rostro, cuello, tronco y extremidades. Los pacientes homosexuales/bisexuales con compromiso de mucosa oral tienen un pobre pronóstico, especialmente porque cursan con un recuento de CD4 menor de 200/mm.

Usualmente las lesiones son simétricas, multicéntricas, inicialmente como máculas que evolucionan a pápulas, placas, y tumores que pueden ser friables y exofíticos principalmente los localizados en paladar duro y extremidades. Estos pueden ulcerarse y sobreinfectarse con pseudomonas y anaerobios.

El ojo y sus anexos se ven afectados en el 20% de los casos, observándose importante edema periorbitario. El compromiso linfático se encuentra en 30-95% de los casos en forma de linfedema o adenopatías. La afección visceral ocurre en la mayoría de los pacientes, y generalmente cursa asintomática, documentándose al momento de la autopsia. Los sitios más frecuentemente comprometidos son el tracto digestivo (principalmente el duodeno), y el pulmón. El compromiso de médula ósea puede ser una rara causa de fiebre de origen desconocido en estos pacientes.

(principalmente el duodeno), y el pulmón. El compromiso de médula ósea puede ser una rara causa de fiebre de origen desconocido en estos pacientes.

TRATAMIENTO:

Para elegir la modalidad terapéutica más apropiada, la ACTG (AIDS Clinical Trial Group) propuso en 1989 un sistema de estadificación que establece algunos factores pronóstico. Son de buen pronóstico todos los siguientes criterios:

*Tumor (T): confinado a la piel y/o ganglios linfáticos y/o mínimo compromiso oral.

*Sistema inmune (I): CD4 mayor o igual a 200.

*Enfermedades sistémicas (S): No historia de infecciones oportunistas o candidiasis oral, no síntomas B, Karnofsky mayor o igual a 70 %.

Son de mal pronóstico los casos que dejan de cumplir alguno de los criterios anteriores.

El tratamiento está dirigido a corregir problemas cosméticos, paliar síntomas y ofrecer una mejor calidad de vida; y puede ser local o sistémico.

Se propone tratamiento local para pacientes con CD4 mayor o igual a 500/mm, con alteraciones cosméticas, y con limitado número de lesiones sintomáticas. El uso de Interferon (IFN) con o sin Zidovidina (AZT) se recomienda en pacientes con recuento de CD4 200 - 500/mm, con quimioterapia (QxTx) si es necesario; y para aquellos con recuento de CD4 menor de 200 se recomienda profilaxis para *Pneumocystis Carinii*, terapia antiretroviral y posiblemente QxTx sistémica.

Tratamiento local:

Crioterapia: ofrece remisiones parciales o completas en más del 85% de los pacientes, que pueden durar más de 6 meses. Se prefiere para máculas o pápulas menores de 1 cm., principalmente de localización oral.

Cirugía: en lesiones pequeñas sintomáticas.

Láser con CO2, Escleroterapia, Vincristina o Vinblastina intralesional: Indicadas en el tratamiento de lesiones orales. Las últimas producen respuesta completa o parcial en el 60-80% de las lesiones, con recurrencias a los 4 - 6 meses en el 40% de los casos. Las dosis son máximo de 2 mgrs c/3 semanas

Interferón intralesional: respuestas completas o parciales del 20 - 70% a dosis de 3 millones U 3 veces por semana por 4 semanas, seguida de dosis variables por 4 semanas más.

Radioterapia (RxTx): Es una de las modalidades terapéuticas más efectivas, con mejoría sintomática en 80 a 90% de los casos. Las dosis recomendadas en piel son de 4000 CGY, en mucosa oral 1500 CGY, en región periorcular y genitales, 1000 - 2000 CGY, y en conjuntiva, una dosis única de 800 CGY.

Tratamiento sistémico:

Quimioterapia: La citotoxicidad de estas drogas se ve incrementada en estos pacientes. Se recomienda sólo en casos de lesiones cutáneas rápidamente progresivas (10 o más lesiones por mes), linfedema o diseminación sintomática a otros órganos.

La vinblastina IV a dosis bajas de 3.5 -10 mg semanales o bleomicina en infusión continua tienen poco efecto mielotóxico, y producen respuestas parciales hasta en el 65% de los casos.

Se utilizan drogas unidas a liposomas como doxorubicina y daunorrubicina, que son captadas específicamente por el tejido tumoral obteniéndose remisiones parciales que van del 68 - 85% con doxorubicina y 40-55% con daunorrubicina. Puede presentarse neutropenia de acuerdo a la dosis empleada.

Ninguno de los esquemas con múltiples drogas ha demostrado ser mejor que otro. Los protocolos con bajas dosis reducen los efectos secundarios y son igualmente efectivos. Para disminuir la mielosupresión se recomienda asociar Factores Estimulantes de Colonias de Granulocitos (GM-CSF).

Interferón: tiene efecto inmunorregulador, antiviral, antiproliferativo y antiangiogénico. Las tasas de respuesta parciales o completas son del 30 - 50%. Las dosis recomendadas son de 20 millones de U/m² s.c. 5- 7 días por semana. La respuesta es mejor cuando el recuento de CD4 es mayor de 400/mm. Se requieren más de 6 meses de tratamiento para observar la máxima respuesta.

Los aspectos que se relacionan con una mala respuesta al Interferón son recuento de CD4 menor de 200/mm, infecciones oportunistas y síntomas B(pérdida de peso, fiebre, y sudoración nocturna).

Interferón asociado a AZT: Ofrece tasas de respuesta del 30-60%. La combinación es útil cuando el recuento de CD4 es menor de 100/mm, cuando el Interferón como terapia única es inefectivo. En estas terapias combinadas se recomiendan dosis máximas de Interferón de 18 millones U/d, y 100 mg c/4h de AZT. La neutropenia causada por ambas drogas puede prevenirse con el uso de GM-CSF.

Misceláneos:

Hipertermia sistémica: en pacientes con enfermedad diseminada y severo compromiso inmunológico.

Retinoides: in vitro, inhiben el crecimiento de las células del SK, mejora los aspectos morfológicos de las mismas, e induce apoptosis a altas concentraciones.

Fumagillol(TNP-470): derivado del *Aspergillus Fumigatum*, con efecto anti angiogénico por inhibición del factor de crecimiento de fibroblastos.

Inhibidores de Interleukinas 1 y 6.

B HCG: se ha utilizado en ratones, demostrando su efecto inhibidor del crecimiento de las células de SK.

Enediynas: antibióticos naturales con potentes efectos antiproliferativos y citotóxicos sobre las células del SK produciendo apoptosis en el 80% de ellas.

2.3.2. Neoplasias hematolinfoides asociadas a VIH:

A partir de 1985, el CDC en E.U. incluyó los LNH de alto grado, y los linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC) dentro de las enfermedades diagnósticas de SIDA.

Posteriormente, en 1987, también se incluyeron algunos linfomas de grado intermedio.

Los LNH son 60 veces más frecuentes en pacientes con SIDA que en la población general en E.U. Ocurren en el 3% de los casos de SIDA, y son más frecuentes después de 50 meses de evolución de la enfermedad. Su incidencia se ha incrementado en relación con la prolongación de la sobrevida en pacientes con infección por VIH.

Mientras el SK puede diagnosticarse en personas con un recuento de CD4 relativamente alto, los pacientes con Linfomas relacionados al SIDA tienden a tener una enfermedad más avanzada, con recuentos de CD4 promedios de 100-200/dl, y recuentos tan bajos como menos de 50/dl en la mayoría de pacientes con LPSNC.

Los Linfomas relacionados con SIDA se desarrollan como consecuencia de una estimulación prolongada y proliferación de linfocitos B debido a efecto directo o indirecto del VIH induciendo la expresión de algunas citoquinas que producen activación y proliferación de células B; y por efecto del virus de Epstein Barr, éste último, relacionado estrechamente con los Linfomas Inmunoblásticos. Las proteínas de éste virus se han encontrado expresadas en las células tumorales de casi todos los casos de LPSNC relacionados con SIDA y en por lo menos 2/3 de los Linfomas sistémicos.

En orden de frecuencia, los más frecuentes son los linfomas de alto grado (70 - 90% de todos los casos), e incluyen el tipo inmunoblástico, y el de células pequeñas no clivadas (Burkitt y No Burkitt); y los de grado intermedio, dentro de los que se encuentran los Linfomas difusos de células grandes.

Los pacientes con LPSNC tienen un pronóstico especialmente pobre, con una sobrevida media de sólo 2-3 meses. Estos pacientes generalmente cursan con Linfomas Inmunoblásticos.

Los LNH asociados al SIDA tienen un comportamiento clínico agresivo. El 90% están diseminados al momento del diagnóstico. Aproximadamente el 80% de los pacientes presentará síntomas "B" aunque a veces son consecuencia de la infección por VIH o de infecciones oportunistas.

Es característica la afección extraganglionar (60-90%) incluso en lugares poco habituales como el macizo craneofacial, piel, aparato digestivo y genitourinario, pleura, pericardio, etc. Al menos en un 30% de los casos hay invasión de la médula ósea y/o del SNC.

Existen factores de mal pronóstico, predictores de sobrevida en pacientes con Linfomas relacionados con SIDA. Estos son: historia de SIDA previa al Linfoma, recuento de CD4 menor de 200/dl, Índice de Karnofsky (IK) menor de 70% , enfermedad estadio IV, especialmente si es por compromiso de M.O., edad mayor de 40 años, y linfomas de

células grandes. En los pacientes que carecen de éstos factores, la sobrevida media es de 11-12 meses, mientras que en pacientes con uno o más al momento del diagnóstico, es de aproximadamente 4 meses.

Con respecto al tratamiento, las primeras series publicadas, con esquemas de tratamiento convencionales para LNH, pusieron de manifiesto una mala tolerancia hematológica a la quimioterapia. La reducción de las dosis condujo a una disminución de las tasas de respuesta, y a un aumento en la tendencia a las recaídas en SNC en aquellos pacientes que consiguieron la remisión. La sobrevida media fue de 6 meses desde el momento del diagnóstico, en la mayoría de las series.

Los esquemas agresivos no mejoran el porcentaje de respuestas, e incluso afectan negativamente la supervivencia.

La adición de GM-CSF al esquema CHOP demostró, en un estudio aleatorizado, una disminución en el número de complicaciones infecciosas, en el grado y duración de la neutropenia y en el número de días de la hospitalización, sin mejorar las tasas de respuesta o supervivencia.

El grupo AIDS Clinical Trial Units publicó los resultados de un protocolo modificado M-BACOD, con dosis reducidas, que incluyó profilaxis del SNC y de infecciones por *P.carinii*, así como tratamiento antiviral con AZT durante 1 año al final de la quimioterapia. Este esquema fue menos tóxico que otros publicados anteriormente, y mantuvo la respuesta incluso para el tipo Burkitt. En 35 pacientes evaluables se obtuvo un 46% de remisión completa, y la sobrevida media global fue de 6.5 meses (15 meses para los que alcanzaron remisión completa). Se están ensayando esquemas de M-BACOD estándar, con GM-CSF.

La adición de AZT durante el tratamiento con quimioterapia, conlleva una mayor toxicidad hematológica, que obliga en más de la mitad de los casos a suspenderla.

Con respecto a los LPSNC asociados al SIDA, a pesar de tratamiento la sobrevida media es de 2.5 meses, y muy pocos son los casos de supervivencia prolongada.

El tratamiento de elección es la radioterapia holoencefálica, que produce tasas de remisión completa en 20-50% de los casos, con dosis entre 2.200 - 5.000 CGY.

El tratamiento de elección es la radioterapia holoencefálica, que produce tasas de remisión completa en 20-50% de los casos, con dosis entre 2.200 - 5.000 CGY.

En pacientes con LPSNC sin SIDA, la supervivencia global y libre de enfermedad es superior cuando se utiliza un tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia (intratecal y sistémica), en los enfermos con SIDA, la administración de quimioterapia está muy limitada por la presencia de infecciones oportunistas y no existe suficiente experiencia con los tratamientos combinados.

Otras neoplasias hematológicas y SIDA:

Se han descrito casos esporádicos de plasmocitoma, mieloma múltiple, linfomas de bajo grado, leucemia linfoide crónica, leucemia aguda linfoblástica B y linfomas T, sin que la asociación sea significativa.

Con respecto a la enfermedad de Hodgkin (EH), no ha podido demostrarse una mayor incidencia de la misma en los pacientes con infección por VIH. La EH predomina en el sexo masculino, suele observarse en pacientes con infección por VIH y adicción a drogas endovenosas. Se presenta en estadios III y IV, habitualmente con síntomas B, con afección extraganglionar, siendo poco frecuente el compromiso mediastinal. Los tipos histológicos más frecuentes son el de celularidad mixta (50%) y depleción linfocítica (30%) y cursan con una menor sobrevida.

Se ha encontrado una relativa depleción de linfocitos CD4 en todas las formas histológicas, aunque en estos pacientes no existe aún un deterioro importante de la inmunidad.

La actitud terapéutica es similar a la de la EH en la población general, pero los resultados son distintos, con una sobrevida media de 18-20 meses. Los regímenes de tratamiento comúnmente utilizados como MOPP ó ABVD se han empleado, con pocas respuestas completas y mayores complicaciones por infecciones oportunistas.

En los datos del registro francés de tumores asociados a infección por VIH, se comunicó una tasa de remisión completa de un 80%, pero la mitad de los enfermos desarrollaron antes de un año criterios de SIDA. A los tres años de seguimiento no hubo supervivencia entre los pacientes con recuentos de CD4 menores de 300/mm en el momento del diagnóstico.

2.3.3. Neoplasias anogenitales:

Actualmente existe una asociación bien establecida entre el papilomavirus humano (PVH) y el desarrollo de cáncer escamoso y neoplasias intraepiteliales, incluidas la neoplasia intraepitelial anal (NIA) y la neoplasia intracervical epitelial (NIC). Los diversos sitios en los cuales los cánceres asociados a PVH han sido descritos incluyen el cérvix uterino, la vagina, la vulva, el pene y el ano.

La infección por PVH se limita al epitelio mientras que la infección por VIH está confinada a la región subepitelial, principalmente en el infiltrado linfocitario. La interacción VIH-PVH, es mediada por citoquinas o factores de crecimiento, y por transactivadores virales solubles como la proteína tat.

Carcinoma anal:

Las neoplasias intraepiteliales se están identificando cada vez más en los varones homosexuales. La relación sexual anal receptiva y la presencia de verrugas están estrechamente relacionadas con el posterior desarrollo de carcinoma escamoso anal en el varón. El intervalo de tiempo entre el desarrollo de verrugas anales y la aparición de cánceres escamosos en los varones homosexuales puede exceder los 5 años en más del 50% de los casos.

Una estimación segura acerca de la prevalencia de NIA y cáncer anal en hombres VIH (+) ha sido difícil, porque a diferencia del Ca. de cérvix no hay programas de screening para enfermedad anal.

Algunos estudios han descrito citologías anales anormales en el 8% de hombres VIH (-) y en el 28% de hombres VIH (+). Los pacientes con recuentos de CD4 menores de

200/mm tienen mayor riesgo de citología anal anormal. También se ha observado que el tabaquismo es un factor de riesgo independiente.

En un estudio realizado en varones homosexuales, el 39% tenían frotis anales positivos para uno o más genotipos del PVH. El 53% de los pacientes con infección por VIH presentaron PVH comparado con sólo el 29% de los pacientes VIH negativos.

Cáncer de cérvix:

Una mujer infectada por VIH tiene 4.9 veces mayor probabilidad de tener neoplasia cervical que una mujer no infectada.

Se desconoce si la asociación observada es sólo atribuible a un modo común de transmisión, cuál es el papel del PVH en la etiopatogenia, y cuál es la influencia de la infección por VIH en la progresión de carcinoma intraepitelial a cáncer invasivo.

Los estudios practicados a mujeres con estado VIH desconocido han mostrado tasas de positivización entre 6-7% . Las NIC tienen una prevalencia tan alta como del 25-50%, parecen progresar más rápidamente y tienen más probabilidades de recurrir o persistir en mujeres VIH (+) que en la contraparte VIH (-). Sin embargo, no se ha observado un incremento correspondiente en la incidencia de Ca. de cérvix.

Con respecto al recuento de CD4, los especímenes obtenidos de mujeres con los menores recuentos, fueron más consistentemente positivos para DNA del PVH. Un bajo recuento de CD4 e infección por VPH están independientemente asociados con NIC.

El valor predictivo positivo de una citología cervical de bajo grado, para detectar lesiones de alto grado fue menor en mujeres VIH (+) que en mujeres VIH (-).

En general, la citología debe practicarse como parte de la evaluación rutinaria de las pacientes VIH (+). Si el resultado es normal, debe repetirse a los 6 meses, y si nuevamente es normal, debe practicarse anualmente. Si el resultado inicial indica NIC, debe practicarse colposcopia. Si el resultado es inflamación, se recomienda tratar la causa de esta, y repetir posteriormente la citología.

Si se observan atipias indeterminadas, se debe repetir en 3 meses y si persisten las atipias, se recomienda practicar colposcopia.

Las mujeres con infección por VIH y NIC no responden igual al tratamiento convencional, y presentan recurrencia o persistencia después de conización en 56% de los casos. Las tasas de recurrencia son mayores si el recuento de CD4 es menor de 500/mm³.

Se ha recomendado el tratamiento tópico de las lesiones cervicales preinvasivas con 5-FU, además del tratamiento ablativo y tratamiento sistémico con interferón y retinoides. La utilidad demostrada de estas modalidades terapéuticas es variable.

Se recomienda, en mujeres VIH (+) con compromiso cervical de alto grado o compromiso vulvar, practicar citología anal, y si los resultados son positivos, practicar anoscopia.

2.3.4. Neoplasias de la cavidad oral:

La cavidad oral es un lugar habitual para una gran variedad de lesiones neoplásicas y otras proliferaciones inusuales descritas en el SIDA y en el complejo relacionado con el SIDA. Entre ellas se encuentran las verrugas orales y la leucoplasia peluda. Esta última lesión está únicamente asociada con el PVH y el VEB. La asociación de carcinoma escamoso oral con el SIDA no ha sido comprobada.

La cavidad oral es un sitio frecuente para el desarrollo de SK. Debe examinarse con especial atención durante las evaluaciones rutinarias a estos pacientes, y recomendarles dejar de fumar. Los retinoides, como el ácido 13-cis retinóico, se ha utilizado para revertir lesiones premalignas.

2.3.5. Cáncer de mama:

Su incidencia en pacientes con infección por VIH no ha aumentado.

Como en cualquier otra paciente, debe realizarse un tratamiento quirúrgico primario adecuado y una determinación de la extensión.

El uso de quimioterapia sistémica se asocia con complicaciones significativas. El potencial beneficio a largo plazo de la quimioterapia debe evaluarse cuidadosamente en

relación con la toxicidad inmediata del tratamiento. Esto es particularmente cierto en las pacientes con bajos recuentos CD4 y pobre reserva medular.

En las pacientes con receptores estrogénicos positivos, la terapia hormonal es una buena opción a la quimioterapia. En los tratamientos con quimioterapia debe tenerse en cuenta el uso de factores de crecimiento.

2.3.6. Tumores gastrointestinales:

En los pacientes con infección por VIH, todos los lugares del tracto digestivo han sido descritos como asiento de neoplasias. Los tumores de estómago y colon ocurren a una edad mas joven que la vista en la población general. No es posible determinar si estos casos representan o no una verdadera asociación.

2.3.7. Cáncer testicular:

Parece haber una mayor incidencia de cánceres testiculares en la población seropositiva que en la población general, igualmente, la incidencia de cánceres bilaterales es mayor. Los negros e hispanos representan un porcentaje de la totalidad de pacientes seropositivos con cánceres testiculares que resulta superior al encontrado en los grupos seronegativos. Este hecho pudiera reflejar simplemente la mayor prevalencia de seropositividad en estas minorías.

Las publicaciones, limitadas en número, indican que la presentación clínica es la de los tumores testiculares en general.

Los seropositivos asintomáticos parecen tolerar bien la cirugía y quimioterapia, no así los que tienen un pobre estado funcional e infecciones oportunistas. En este último grupo se recomienda evitar la quimioterapia adyuvante. El seguimiento con marcadores tumorales y TAC es la actitud mas apropiada en enfermos sin metástasis.

No se ha definido claramente si estos cánceres son una parte verdadera de la historia natural de la infección por VIH. Si están relacionados, debe esperarse un aumento en su incidencia en los próximos años.

En términos generales, en pacientes seropositivos se recomiendan medidas generales como un cuidadoso examen físico, supresión del tabaco, examen oral para detectar lesiones premalignas y sarcoma de Kaposi, y uso de preservativos.

A las mujeres debe practicarse examen ginecológico rutinario, con citologías vaginales, evaluación de NIC anual, evaluación mamográfica regular y autoexamen de mama.

A los hombres se les recomienda autoexamen testicular, y evaluación anorectal para diagnóstico precoz de cáncer intraepitelial y carcinomas anales.

Nuestra progresiva capacidad para alterar la historia natural del SIDA al prolongar la vida de los enfermos con terapia antiviral y control de las infecciones oportunistas puede permitirnos observar, con mayor frecuencia, las manifestaciones clínicas de estas neoplasias.

3.JUSTIFICACION

La infección por VIH es un problema creciente a nivel mundial, que afecta principalmente a la población económicamente activa, y Colombia no es ajena a ésta situación.

Desconocemos cuál es la verdadera incidencia de enfermedades oncológicas asociadas a infección por VIH en nuestro medio, cuál es el comportamiento clínico que siguen estas neoplasias, y cuáles las acciones terapéuticas aplicadas en estos pacientes.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero de gran interés elaborar un protocolo de investigación que nos permita obtener nuestras propias conclusiones al respecto, y establecer pautas específicas de manejo para casos futuros.

4.OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Establecer criterios de selección de pacientes con infección por VIH susceptibles de tratamiento oncológico, en quienes puedan aplicarse protocolos de manejo adaptados a su condición clínica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con infección por VIH.
- Describir las neoplasias que con mayor frecuencia se presentan en estos pacientes, y su comportamiento clínico.
- Determinar factores pronóstico dependientes de la infección por VIH y dependientes de la enfermedad neoplásica, útiles para predecir respuesta al tratamiento y sobrevida.
- Describir los tipos de tratamiento administrados, los efectos secundarios más frecuentemente derivados de estos, y las medidas empleadas para tratarlos o prevenirlos.
- Describir la efectividad del tratamiento en términos de respuesta clínica y sobrevida.

5.HIPOTESIS

Las neoplasias observadas en pacientes con infección por VIH presentan un comportamiento más agresivo, y la sobrevida es menor con respecto a los no infectados que padecen una misma neoplasia. La severidad del compromiso inmunológico determina el curso clínico de la enfermedad oncológica .

6.DISEÑO METODOLOGICO

6.1 TIPO DE INVESTIGACION.

El presente estudio es de tipo analítico, de casos y controles.

6.2 CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes con diagnóstico de infección por VIH mediante cualquier técnica de laboratorio al ingreso a la Institución o durante su estudio y tratamiento en ésta.
- Diagnóstico histológico de enfermedad neoplásica confirmado en el Instituto.

6.3 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Paciente con criterio epidemiológico o clínico sin confirmación de laboratorio.
- Pacientes con ELISA para VIH positivo, y pruebas confirmatorias negativas.
- Pacientes en edad pediátrica.

6.4 METODOS E INSTRUMENTOS.

Se incluirán los pacientes con infección por VIH y cáncer que hallan ingresado al INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA entre el 1º de Enero de 1989 y 31 de Diciembre de 1993, tomados de los registros del Banco de Sangre, de las consultas, y de la División de Infectología.

Los controles se escogerán de acuerdo al diagnóstico oncológico de los casos, teniendo en cuenta que sean del mismo sexo, y que hallan ingresado en fechas aproximadas.

Se elaborará un cuestionario donde además de los datos de filiación , se incluirá el tiempo de evolución de la infección por VIH, infecciones oportunistas asociadas, estado inmunológico determinado por el recuento de CD4, estado funcional, diagnóstico oncológico, estadio de la enfermedad oncológica y tratamiento recibido. La misma información se obtendrá de los controles, excluyendo los aspectos relacionados con la infección por VIH.

7.VARIABLES

- HISTORIA CLINICA
- EDAD
- SEXO
- FECHA DE INGRESO AL INC
- DIAGNOSTICO DE INFECCION POR VIH (FECHA)
- DIAGNOSTICO PREVIO DE SIDA
- FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION POR VIH
- ESTADO FUNCIONAL AL INGRESO (Indice de Karnofsky)
- INFECCIONES OPORTUNISTAS ASOCIADAS
- RECUENTO DE LINFOCITOS CD4
- TIEMPO DE EVOLUCION ENFERMEDAD ONCOLOGICA
- DIAGNOSTICO ONCOLOGICO Y ESTADIO
- TRATAMIENTO ADMINISTRADO: FARMACOLOGICO (ESQUEMAS-DOSIS)
NO FARMACOLOGICO
- RESPUESTA AL TRATAMIENTO
- TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO Y SEVERIDAD
- FECHA ULTIMO CONTROL
- FECHA DE MUERTE

9.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1-Ambinder RF, Von Roenn JH, Palefsky J : Cancer in AIDS. Current Opinion in Oncology 1995, 7 : 427-455.

2-Ballerini P, Gaidano G, Gondg JZ et al : Multiple genetic lesions in AIDS related Non Hodgkin Lymphoma. Blood 1993, 81: 166-176.

3-Beral V, Peterman TA, berkelman RL, et al :Kaposi's Sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmited infection?. Lancet 1990, 335 : 123-128.

4-Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, et al: AIDS associated non- Hodgkin Lymphoma. Lancet 1991, 337: 805-809.

5-Bhatia K, Spangler G, Giadano G, Hamdy N, et al : Mutations in the coding region of c-myc occur frequently in AIDS- asociated lymphomas. Blood 1994, 84: 883-88.

6-Carbone A, Tirelli U, Gloghini A, et al : Human inmunodeficiency virus - associated sistemic lymphomas may be subdivided into two main groups according to Epstein Barr viral latent gene expression. J.Clin.Oncol 1993, 11 : 1674-1681.

7-Critchlow CW, Holmes KK, Wood R, et al : Association of HIV and anal human papillomavirus infection among homosexual men. Arch Intern Med 1992, 152 : 1673-1676.

8-Elford J, Tindall B, Sharkey T : Kaposi's Sarcoma and insertiva rimming. *Lancet* 1992, 339-938.

9-Ensoli B, Gendelman R, Markham P, et al : Synergy between basic fibroblastic growght factor and HIV-I tat protein in induction of Kaposi's Sarcoma. *Nature* 1994, 371 : 674-680.

10-Gallant JE, Moore RD, Richman DD, et al : Risk factors for Kaposi's Sarcoma in patients with advanced HIV disease treated with Zidovudine : *Arch Intern Med* 1994, 154 : 566-572.

11-Harrison M, Tomlison D, Stewart S : Liposomal entrapped doxorubicin : an active agent in AIDS-related Kaposi's Sarcoma. *J Clin Oncol* 1995, 13: 914-920.

12-Kaplan LD, Shiramizu B, Herndier B, et al : Influence of molecular characteristics on clinical outcome in human immunodeficiency virus-associated non hodgkin's lymphoma : Identification of a subgroup with favorable clinical outcome. *Blood* 1995, 85: 1727-1735.

13-Kovacs JA, Deyton L, Davey R, et al : Combined Zidovudine and Interferon alpha in petients with Kaposi's Sarcoma and AIDS. *Ann Intern Med* 1990, 11 : 280-287.

14-Krown SE, Paredes J, Bundow D, et al : Interferon, Zidovudine and Granulocyte-Macrophage colony stimulating factor : A fase I AIDS Clinical Trial Group Study in patients with Kaposi's Sarcoma associated with AIDS. *J Clin Oncol* 1992, 10 : 1344-1351.

15-Krown SE: Interferon and other biologics agents for the treatment of Kaposi's Sarcoma. *Hematol oncol Clin North Am* 1991, 5 : 311-322.

- 16-Lemp GF, Payne SF, Neal D, et al : Survival Trends for patients with AIDS. JAMA 1990, 263 : 402-406
- 17-Levine AM : AIDS-related malignancies. Curr Opin Oncol 1994, 6: 497-502.
- 18-Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, et al : HIV-related lymphoma: prognostic factors predictive of survival. Cancer 1991, 68 : 2466-2472.
- 19-Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, et al : Low dose chemotherapy with CNS prophylaxis and azidothymidine maintenance in AIDS-related lymphoma: a prospective multi-institutional trial. JAMA 1991, 266 : 84-88.
- 20-Maiman M, Fruchter RG, Guy L, et al : HIV infection and invasive cervical carcinoma. Cancer 1993, 71 : 402-406.
- 21-Melbye M, Cote TR, Kessler L, et al : High incidence of anal cancer among AIDS patients: the AIDS Cancer Working Group. LANCET 1994, 343 : 636-639
- 22-Miles SA, Wang H, Elashoff r, et al : Improved survival for patients with AIDS related Kaposi's Sarcoma. J Clin Oncol 1994, 12: 1910-1916.
- 23-Miles SA : Pathogenesis of HIV-related Kaposi's Sarcoma. Curr Opin in Onc 1994, 6 : 497-502.
- 24-Mitsuyasu RT : Clinical aspects of AIDS-related Kaposi's Sarcoma. Curr Opin in Onc 1993, 5 : 835-844.

- 25-Moore PS, Chang Y : Detection of HerpesVirus-Like DNA sequences in Kaposi's Sarcoma in patients with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 1995, 332 : 1181-1185.
- 26-Papadopoulos EP, Ladanyi M, Emanuel D, et al : infusions of donor leukocytes to treat Epstein Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogenic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994, 330 : 1185-1191.
- 27-Pluda JM, Venzon DJ, Tosato G, et al : Parameters affecting the development of Non hodgkin's lymphoma in patients with severe HIV infection receiving antiretroviral Therapy. *J Clin Oncol* 1993, 11: 1099-1107.
- 28-Samoszuk M, Nguyen v : Two cases of AIDS-related lymphoma with simultaneous clonal rearrangements of B-cell and T-cell genes. *Blood* 1994, 83 : 1444-1445.
- 29-Scadden DT, Doweiko J, Schenkein d, et al : A phase I/II trial of combined immunoconjugated and chemotherapy for AIDS-related lymphoma. *Blood* 1993, 82 : 386a.
- 30-Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, et al: anal intraepithelial neoplasia : part of a multifocal disease process. *Lancet* 1992, 340 :1271-1273.
- 31-Sillman FH, Sedlis A : Anogenital papilloma virus infection and neoplasia in immunodeficient women : an update. *Dermatol Clinics* 1991, 9 : 353-369.
- 32-Sprarano JA, Wiernik PH, Strack M, et al : Infusional Cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV and HTLV-I related Non Hodgkin's lymphoma : a highly active regimen. *Blood* 1993 , 81: 2806-2810.

33-Su I, Hsu Y, Wang Y : Herpes virus-like DNA sequence in Kaposi's Sarcoma from AIDS and no AIDS patients in Tiwan. Lancet 1995, 345 . 722-723.

34-Robkin CS : Epidemiology of AIDS-related malignancies. Curr Opin in Oncol. 1994, 6 : 492-496.

35-Tirelli U, Franceschi S, Carbone A : Tumores malignos en pacientes con infección por VIH. BMJ 1994, 308: 437-444

36-Vernon SD, Zaki SR, Reeves WC, et al : Localization of HIV I to Human papillomavirus associated with cervical lesions . Lancet 1994,344 : 954-955.

TABLA DE CONTENIDO

	Pagina
1. INTRODUCCION	2
2. MARCO TEORICO	3
2.1. Epidemiología y aspectos clínicos	3
2.2. Tumores malignos en pacientes con infección por VIH	5
2.3. Aspectos clinicopatológicos y biológicos	5
2.3.1. Sarkoma de Kaposi	5
2.3.2. Neoplasias hematolinfoides asociadas a VIH	9
2.3.3. Neoplasias anogenitales	13
2.3.4. Neoplasias de la cavidad oral	15
2.3.5. Cáncer de mama	15
2.3.6. Tumores gastrointestinales	16
2.3.7. Cáncer testicular	16
3. JUSTIFICACION	18
4. OBJETIVOS	19
4.1. Objetivo general	19
4.2. Objetivos específicos	19
5. HIPOTESIS	20
6. DISEÑO METODOLOGICO	21
6.1. Tipo de investigacion	21

6.2	Criterios de inclusión	21
6.3	Criterios de exclusión	21
6.4	Métodos e instrumentos	21
7.	VARIABLES	23
8.	BIBLIOGRAFIA	23

Instituto Nacional de Cancerología



INC002910