

Influencia de la terapia antirretroviral de gran actividad en la evolución del sarcoma de Kaposi asociado al virus de la inmunodeficiencia humana

M. Mercé Alsina³, Fernando Bulla³, Carlos Conill^b, Josep Mallolas^c, J. Bernardo Pérez-Cuevas⁰ y Márius Lecha⁶

Servicios de Dermatología,^aRadioterapia y Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.

fundamento: Valoración de cómo afecta la terapia antirretroviral de gran actividad (TARCA) en la evolución del sarcoma de Kaposi. pacientes y método: Se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte de 126 pacientes VIH positivos con sarcoma de Kaposi, correlacionándose la evolución clínica con los parámetros de valoración del estado inmunológico (recuento linfocitario de CD4) y respuesta al tratamiento (carga viral y determinación del virus herpes humano 8). resultados: Todos los pacientes no tratados con TARCA habían fallecido. Los pacientes que habían recibido dicho tratamiento tenían una supervivencia media (DE) de 2.078 (74) días. Además, presentaban un aumento del recuento linfocitario CD4, con valores de 130 (126) x 10⁶/l antes del tratamiento, y de 236 (209) x 10⁶/l en el momento de la respuesta clínica del sarcoma de Kaposi, y una importante disminución de la carga viral, con valores de 196.818 (244.195) copias/ml antes del tratamiento y de 2.629 (6.444) copias/ml en el momento de la respuesta clínica. conclusión: El TARCA alarga la supervivencia de los pacientes con sarcoma de Kaposi. Se observó una clara relación entre la respuesta clínica de esta entidad, el TARCA y la recuperación inmunológica de los pacientes.

Palabras clave: Sarcoma de Kaposi. Supervivencia. Terapia antirretroviral de gran actividad.

Influence of highly active antiretroviral therapy on the evolution of AIDS-associated Kaposi's sarcoma

background: To evaluate the highly active antiretroviral therapy (HAART) in the Kaposi's sarcoma evolution.

patients and method: Retrospective analysis of a cohort of 126 HIV infected patients suffering from Kaposi's sarcoma with or without HAART. Clinical evolution, immunological status (CD4+ cell count) and response to therapy (HIV-RNA plasma viral load and human herpes-8 virus determination). results: All patients without HAART died and the cumulative probability survival (SD) among those who received HAART was 2.078 (74) days. The CD4+ count at baseline in the HAART group was 130 (125) x 10⁶/l and the

HIV-RNA viral load was 196,818 (244,195) copies/ml while at the moment of the Clinical response was 235 (209) x 10⁶ CD4 + and 2,629 (6.444) copies/ml, respectively.

conclusión: HAART prolongs survival in HIV patients suffering from Kaposi's sarcoma. There is a clear relationship among clinical response, HAART and immunological recovery.

Keywords: Kaposi's sarcoma. Survival. Highly active antiretroviral therapy.

Metó Clin (Barc) 2000; 115: 736-737

Correspondencia: Dra. M.M. Alsina. Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Correo electrónico: malsina@clinic.uib.es

Recibido el 10-5-2000,- aceptado para su publicación el 31-10-2000

El sarcoma de Kaposi se considera una neoplasia reactiva que se manifiesta en los pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Su origen es aún desconocido, aunque se ha atribuido a diversos factores, siendo el virus herpes humano 8 (VHH-8) el agente más involucrado en su desarrollo en los últimos años¹.

Hasta la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARCA) (habitualmente triple) en 1997, la evolución y el tratamiento del tumor dependían habitualmente de la extensión y de la gravedad de las lesiones². En la actualidad, el pronóstico y la supervivencia de los pacientes han experimentado una mejoría sustancial³. El propósito de este estudio fue valorar los efectos clínicos y analíticos de la TARCA en los pacientes con sarcoma de Kaposi asociado al VIH.

Pacientes y método

Se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte de 126 pacientes infectados por el VIH, con una edad media de 41,6 años (rango, 22-78), todos varones excepto 2 mujeres, con sarcoma de Kaposi confirmado por estudio anatomopatológico, atendidos entre 1993 y 1998 en consultas externas del Servicio de Dermatología del Hospital Clínic de Barcelona. Sesenta y cinco pacientes recibieron tratamiento con uno o dos análogos nucleósidos únicamente (no TARCA), mientras que 61 fueron tratados con análogos nucleósidos más análogos no

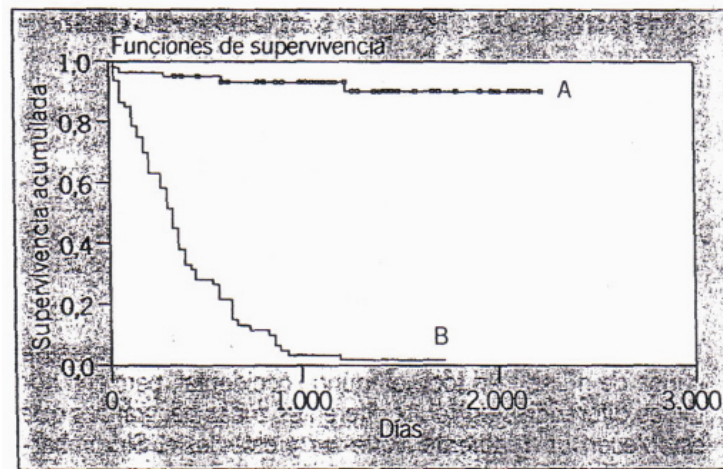
nucleósidos o inhibidores de las proteasas (TARGA). El sarcoma de Kaposi fue la enfermedad indicativa de sida en 27 de estos últimos pacientes, siendo la TARCA la medicación que recibieron como primera elección. Los 34 pacientes restantes habían recibido en algún momento mono o biterapia con zidovudina, zalcitabina o didanosina.

Se efectuó una valoración clínica y analítica previa al inicio de la terapia y posteriormente, a intervalos variables de 8 a 12 semanas durante el transcurso del tratamiento. Se valoró la relación de la respuesta clínica del sarcoma de Kaposi a la medicación TARGA con la evolución del número de linfocitos CD4 en 43 pacientes, y con la carga viral mediante determinación de ARN vih-i en plasma en 20 pacientes. El límite de detección de la carga viral fue de 200 copias/ml, y los cálculos se efectuaron sobre la base de 199 copias/ml.

La respuesta clínica se evaluó de acuerdo con los siguientes parámetros: respuesta completa, ausencia de enfermedad residual detectable; respuesta parcial, reducción del 50% o más del número de lesiones preexistentes y un aplanamiento de las lesiones previamente elevadas; progresión, definida por el compromiso de nuevas áreas de piel, afección visceral de la enfermedad o un incremento de las lesiones previas superior al 25%. Se consideró estabilización cuando no se cumplían los criterios de respuesta completa, respuesta parcial o progresión*. Se registró, además, si los pacientes recibieron algún tipo de quimioterapia específica contra el sarcoma de Kaposi antes o durante la TARCA. Para el análisis estadístico se aplicó la prueba de Kaplan-Meier para la supervivencia y el test de Wilcoxon-Wilcoxon para la valoración de los recuentos linfocitarios y de las cargas virales.

Resultados

De la cohorte inicial de 126 pacientes, 63 (50%) fallecieron y cinco no siguieron controles después del diagnóstico del tumor. Sólo tres de los pacientes fallecidos habían recibido TARGA, y su muerte no estuvo relacionada con el sarcoma de Kaposi (tuberculosis miliar, linfoma de Hodgkin y muerte súbita). La media (desviación estándar [DE]) del recuento de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico del sarcoma de Kaposi fue de 155 (148) $\times 10^6/l$ (valores normales: 500-1.500). La supervivencia media de este grupo de pacientes fue de 391 días (intervalo de confianza del 95% [IC], 312-471). La supervivencia a los 1.000 días (3 años) fue del 11% (fig. 1). De los 58 pacientes que fueron tratados con TARGA y que permanecían vivos, sólo se pudo evaluar la respuesta clínica en relación con el recuento linfocitario en 43 de ellos. Treinta y nueve presentaron respuesta completa, dos, respuesta parcial, y otros dos, estabilización. Dos casos con respuesta completa habían sido diagnosticados de sarcoma de Kaposi pulmonar y dos más de sarcoma de Kaposi gástrico. El tiempo medio de la respuesta clínica fue de 11,5 meses. Veintidós pacientes (38%) recibieron terapia adyuvante con quimioterapia (alcaloides de la vinca asociados o no a adriamicina liposomal) y/o interferón durante un período no superior a 6 meses, coincidiendo con el diagnóstico del tumor. La media (DE) de linfocitos CD4 antes del inicio de la TARGA fue de 130 (126) $\times 10^6/l$, y de 236 (209) $\times 10^6/l$ en el momento en que se produjo la respuesta clínica ($p < 0,0001$). En 21 enfermos el recuento linfocitario de CD4 fue menor de 200 $\times 10^6/l$. La media (DE) de la carga viral en plasma (ARN VIH-1) antes del inicio de la TARGA fue de 196.818 copias/ml (\log_{10} ,



5,29) (244.195 copias/ml), y de 2.629 copias/ml (\log_{10} , 3,41) (6.444 copias/ml) en el momento que se produjo la respuesta clínica ($p < 0,0001$). La supervivencia media de los pacientes de este grupo fue de 2.078 días (IC del 95%, 1.933-2.224 días) ($p < 0,0001$). La supervivencia a los 1.000 días (3 años) fue del 90%.

Discusión

El sarcoma de Kaposi «s el tumor más frecuente asociado al sida. Antes de la TARCA, se calculaba que alrededor del 30% de los varones homosexuales infectados por el VIH podían desarrollarlo en algún momento de su enfermedad, y este porcentaje era sustancialmente mayor en los pacientes con anticuerpos contra el VHH-85-6.

La relación entre ciertos tipos de inmuno-depresión y el desarrollo del sarcoma de Kaposi ha sido ampliamente comunicada, y existe una incidencia elevada de este tumor en pacientes con terapia in-munodepresora⁷⁻⁸.

Antes de la introducción de la TARCA, se clasificaba a los pacientes como sujetos con buen y mal pronóstico, dependiendo de la extensión del tumor, el estado inmu-nológico y las enfermedades oportunistas que pudieran presentar⁹. Los pacientes con sarcoma de Kaposi de buen pronóstico eran tratados con interferón asociado a medicación antirretroviral, mientras que los de mal pronóstico eran tratados con quimioterapia. Con la quimioterapia se intentaba alargar el tiempo libre de enfermedad, aunque se consideraba que no mejoraba la supervivencia, la cual se calculaba entre 18 y 24 meses. En nuestros pacientes la supervivencia acumulada tras la TARCA fue estadísticamente superior a la de los pacientes que no recibieron dicha medicación. Después de la introducción de la terapia antirretroviral actual se ha demostrado una disminución de la progresión de las enfermedades asociadas al VIH¹⁰. Los pacientes con buena respuesta terapéutica presentan una disminución de la carga viral plasmática del VIH y de la incidencia de infecciones oportunistas, incremento de los linfocitos T CD4+ circulantes y reducción de la mortalidad a corto plazo¹¹. Murphy et al¹² describen el caso de un paciente con sida cuyas lesiones cutáneas de sarcoma de Kaposi se resolvieron después de iniciar la TARCA. En este caso la mejoría clínica de las lesiones fue concomitante a una disminución evidente en la carga viral y a un ligero aumento de la cifra de los linfocitos CD4. Otros autores han comunicado no sólo la mejoría de las lesiones cutáneas del sarcoma de Kaposi con la TARCA, sino la desaparición del sarcoma de Ka-

27

Fig. 1. Mediana de la supervivencia de los pacientes tratados con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ($n = 61$) (A) y no tratados con TARGA ($n = 65$) (B).

posi visceral¹³⁻¹⁴. En nuestro estudio 4 pacientes con sarcoma de Kaposi visceral quedaron asintomáticos con TARGA. Uno de los pacientes con sarcoma de Kaposi pulmonar mejoró sin quimioterapia, mientras que tres recibieron hasta 6 meses de tratamiento. Todos ellos permanecen actualmente asintomáticos tras la retirada del tratamiento (tiempo de seguimiento mayor de 2

años).

En nuestro estudio evaluamos las variaciones en el recuento de linfocitos CD4 (43 pacientes) y la carga viral (20 pacientes) tras la TARGA y observamos una clara relación entre la respuesta clínica del sarcoma de Kaposi y la mejoría de los parámetros biológicos. En los - pacientes con respuesta clínica, la cifra de CD4 se duplicó, mientras que la carga viral disminuyó significativamente. Sin embargo, cerca de la mitad de los pacientes que presentaban una respuesta clínica tenían recuentos de linfocitos CD4 inferiores a $200 \times 10^6/l$, valor por debajo del cual el sarcoma de Kaposi se consideraba de mal pronóstico⁹, mientras que en 6 de 20 de ellos la carga viral se mantenía detectable y, de estos últimos, dos presentaban valores moderadamente elevados (> 5.000 copias/ml). Un estudio previo⁴ demostró que la mejoría de las lesiones cutáneas y viscerales en estos pacientes no sólo estaría influida por la mejoría de su condición inmunológica por lo que se refiere a la disminución de la carga viral y al aumento de la cifra de CD4, sino además por la desaparición de la viremia del VHH-8.

Nuestro estudio corrobora ampliamente lo descrito en la bibliografía⁴⁻¹³. La TARGA mejora claramente la supervivencia y la respuesta clínica de los pacientes con sarcoma de Kaposi asociado al sida, aunque es posible que estos resultados sean debidos a la mejoría del estado inmunitario en general y, secundariamente, al control del VHH-8, y no a la normalización de los parámetros estudiados, ya que la respuesta del sarcoma de Kaposi a la TARGA se observa tempranamente en el curso clínico, a pesar de que los valores de linfocitos CD4 y/o los títulos de carga viral no estén dentro de los valores en los que se considera controlada la infección por el VIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Cul-pepper J, Knowles DM et al. Identification of new herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-1869.
2. Tur E, Brenner S. Treatment of Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1996; 132: 327-331.
3. García de Olalla P, Cavia JA, Brugal MT, Caldos H, Jansa JM, Clos R. Evolución de la mortalidad y supervivencia del sida en Barcelona (1981-1997). *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 169-170.
4. Dupin N, Rubín de Cervens V, Gorin I, Calvez V, Pessis E, Grandadam M et al. The influence of highly active antiretroviral therapy on AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 1999; 140: 875-881.
5. Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of AIDS-related neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 997-1010.
6. Kedes DH, Operkalski E, Busch M, Kohn R, Flood J, Ganem D. The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nat Med* 1996; 2: 918-924.
7. Klein MB, Pereira FA, Kantor I. Kaposi's sarcoma complicating systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression. *Arch Dermatol* 1974; 110:602-604.
8. Casoli P, Tumiati B. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and Kaposi's sarcoma: a coincidence? A case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1992; 11:432-435.
9. Chaisson RE, Volberding PA. Clinical manifestations of HIV infection. En: Mandell GL, Douglas RJ, Bennett JE, editores. *Principles and practice of infectious diseases*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1990; 1059-1092.
10. Gulick R, Mellors J, Havlir D, Eran J, González C, McMahon D et al. Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 734-739.
11. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett RL, Timpone J, Baruch A et al (AIDS Clinical Trials Group). Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. *N Engl J Med* 1997; 334: 1011-1017.
12. Murphy M, Armstrong D, Sepkowitz KA, Ahkami RN, Myskowski PL. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma following treatment with an HIV-1 protease inhibitor. *AIDS* 1997; 11: 261-262.
13. Aboulafia DM. Regression of acquired immunodeficiency syndrome-related pulmonary Kaposi's sarcoma after highly active antiretroviral therapy. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 439-443.
14. Wenceslaus J. Regression of AIDS-related pleural effusion with HAART. *Int J STD AIDS* 1998; 9: 368-370.