

Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y el tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana



Pilar Miralles^a, Juan Berenguer^b, José María Ribera Santasusana^c, Felipe Calvo^d, Joaquín Díaz Mediavilla^e, José Luis Díez-Martín^f, José Gomez Codina^g, José López Aldegue^h, Rafael Rubioⁱ, Jesús Santos^j y Eulalia Valencia^k

^aServicio de Enfermedades Infecciosas/VIH. ^bServicio de Cirugía General. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid. ^cServicio de Hematología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

^dServicio de Oncología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

^eServicio de Hematología. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.

^fUnidad de Trasplante Hematopoyético. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

^gServicio de Oncología. ^hServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital La Fe. Valencia.

ⁱUnidad Infección VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

^jServicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

^kServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España.

Los tumores malignos son una de las complicaciones más importantes de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. Algunos de ellos, como el sarcoma de Kaposi (SK), el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC), el linfoma no hodgkiniano (LNH) sistémico y el carcinoma de cuello uterino, son enfermedades diagnósticas de sida. Curiosamente, el linfoma de Hodgkin (LH) no se ha incluido en esta categoría, pese a que su incidencia entre personas infectadas por el VIH es 11 veces superior a la observada entre la población general. La introducción en 1996 del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) cambió radicalmente la historia natural de la infección por el VIH, y redujo de forma drástica la incidencia de tumores, como el LPSNC y el SK. El efecto del TARGA en la incidencia de LNH sistémicos y LH ha tardado más tiempo en detectarse. Durante los primeros años del TARGA, no se observó una disminución de la incidencia de estos tumores, pero posteriormente, estudios llevados a cabo en diferentes cohortes, como la International Collaboration on HIV and Cancer y la cohorte EuroSIDA, han documentado una disminución en la incidencia de LNH sistémicos tras la introducción del TARGA^{2,3}.

En todos los estudios de cohortes antes mencionados, se había calculado el efecto del TARGA en la incidencia de LNH sistémicos, dividiendo el período de estudio en 2 partes (pre-TARGA y TARGA), en vez de medir el efecto del TARGA en los pacientes individuales. Por esta razón, resulta muy interesante el estudio llevado a cabo en el seno de la French Hospital Database on HIV. En este estudio, la incidencia de LNH sistémico se redujo de 86,0 × 10.000 personas-año durante la era pre-TARGA (1993-1994) hasta 42,9 × 10.000 personas-año durante la era del TARGA (1997-1998). El riesgo de LNH sistémicos no cambió entre los 2 períodos para los pacientes situados en estratos simi-

lares de linfocitos CD4. Sin embargo, dado que la proporción de pacientes con cifras de linfocitos CD4 bajas (< 200/μl) se redujo desde el 49,5 al 24,5%, de forma paralela se redujo el número total de pacientes en situación de riesgo de presentar LNH sistémico⁴. De alguna manera, este estudio indica que el factor que ha determinado la disminución de la incidencia de LNH sistémicos ha sido, en última instancia, la mejoría de la inmunidad lograda por el TARGA. La información disponible hasta el momento muestra que el control adecuado de la infección por el VIH con TARGA ha mejorado el pronóstico de los LNH sistémicos asociados a la infección por el VIH⁵⁻⁷.

En este documento se revisará y actualizará el documento previo sobre diagnóstico y tratamiento de los linfomas/VIH⁸. Las recomendaciones de los miembros de GESIDA (Grupo de Estudio del Sida) y de PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematología) irán acompañadas de una categorización del nivel de evidencia científica, a partir del esquema de clasificación para la práctica clínica del United States Public Health Service (USPHS) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) (tabla 1).

LINFOMAS NO HODGKINIANOS SISTÉMICOS

Los LNH sistémicos agresivos están incluidos en la lista de enfermedades definitivas de sida desde 1985, y son la segunda neoplasia más frecuente tras el SK en pacientes infectados por el VIH. Estos linfomas son fundamentalmente de estirpe B: en particular, el linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) (73%) y, menos frecuentemente, el LNH de Burkitt o similar a Burkitt (LB) (19%)⁹, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹. En los últimos años se han descrito subtipos, como el linfoma primario de cavidades (LPC), que se ha relacionado con el virus herpes humano tipo 8.

Clínica, diagnóstico, estudio de extensión y factores pronósticos

El LNH sistémico se presenta con más frecuencia en varones jóvenes, con una mediana de linfocitos CD4+ en general inferior a 200 células/μl. En dos tercios de los casos el LNH es la enfermedad indicativa de sida. Es frecuente la presencia de estadios avanzados de la clasificación de Ann Arbor (62%), síntomas B (63%) y afectación extraganglionar (40%).

Este documento está avalado por los grupos GESIDA (dependiente de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica), por PETHEMA (dependiente de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia) y el Plan Nacional sobre Sida. Financiado, en parte, por una beca de la Fundación para la Investigación y la Prevención del Sida en España (FIPSE), Ref: 6606/06.

Correspondencia: Dra. P. Miralles.

Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.

Correo electrónico: pmiralles.hgugm@salud.madrid.org

Recibido el 21-9-2007; aceptado para su publicación el 23-10-2007.

TABLA 1

Esquema de clasificación para la práctica clínica (United States Public Health Service/Infectious Diseases Society of America)

| |
|--|
| Solidez de la recomendación |
| A. Sólida, debe ofrecerse en todas las situaciones |
| B. Moderada, debe ofrecerse habitualmente |
| C. Opcional |
| D. Generalmente no debe ofrecerse |
| E. Nunca debe ofrecerse |
| Calidad de los hallazgos en los que se basa la recomendación |
| I. Al menos un ensayo aleatorizado con criterios de valoración clínica |
| II. Estudios clínicos no aleatorizados |
| III. Opinión de experto |

En cerca de un tercio de los casos de LNH hay invasión de la médula ósea en el momento del diagnóstico. La afectación del sistema nervioso central (SNC) no es rara, tanto en el momento del diagnóstico, como durante la evolución posterior. La afección leptomeníngea es la forma predominante en los estadios iniciales y puede cursar de manera asintomática; se da con mayor frecuencia cuando hay invasión de médula ósea o de la esfera otorrinolaringológica. La afección del parénquima cerebral en forma de masas es más frecuente en el contexto de un linfoma progresivo y resistente al tratamiento.

El diagnóstico inicial de los LNH requiere biopsia de tejido y confirmación histológica. La punción aspirativa con aguja fina sólo es útil en pacientes previamente diagnosticados de LNH para el diagnóstico de recaídas o para confirmar la afectación de órganos diversos, aunque en estos casos también se aconseja la biopsia, siempre que sea posible.

Tras el diagnóstico, debe procederse a estadificar el tumor para elegir el tratamiento y poder evaluar su eficacia en grupos de pacientes homogéneos (tabla 2). En la actualidad, se recomienda efectuar tomografía por emisión de positrones (PET), siempre que sea posible, para estadificar el linfoma¹⁰. Se utiliza un índice de valoración pronóstica para los LBDCG, conocido como índice pronóstico internacional (IPI) (tabla 3)¹¹. Este índice ha demostrado su utilidad como indicador pronóstico también en pacientes con LNH e infección por el VIH^{12,13}. En un estudio reciente de GESIDA y de PETHEMA, se ha podido comprobar que la evolución de los LNH en la era del TARGA depende, exclusivamente, de factores dependientes del tumor y no de la infección por el VIH⁵. Según este trabajo, la posibilidad de conseguir remisión completa (RC) con tratamiento quimioterápico se relaciona de manera independiente con el subtipo histológico y con el IPI⁵.

Recientemente, mediante técnicas que estudian el perfil transcripcional y genómico, se puede definir de forma más precisa el LB y diferenciarlo del LBDCG. Hay un porcentaje (17%) de LBDCG que podrían clasificarse mediante estos procedimientos como LB, con las repercusiones terapéuticas que ello conlleva^{14,15}.

Tratamiento

Linfoma B difuso de célula grande

En pacientes sin infección por el VIH, el LBDCG es una enfermedad potencialmente curable, con diferentes pautas de quimioterapia, aunque no hay pruebas de que ninguna sea mejor que ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP)¹⁶; actualmente con pautas tipo CHOP se obtiene una RC en el 60-80% de los pacientes en estadio II-IV, y aproximadamente el 40% se cura.

TABLA 2

Diagnóstico de extensión de los LNH sistémicos en pacientes infectados por el VIH

| |
|---|
| Anamnesis |
| Signos B (cualquiera de los siguientes) |
| Fiebre |
| Hipersudación nocturna |
| Pérdida de peso superior al 10% en los últimos 6 meses |
| Exploración física |
| Adenopatías palpables (número, tamaño y localización) |
| Hepatomegalia y esplenomegalia |
| Masas o nódulos palpables o visibles |
| Pruebas de laboratorio |
| Hematimetría |
| Pruebas bioquímicas con determinación de LDH, β -2 microglobulina, transaminasas, bilirrubina, calcio, ácido úrico, proteínas séricas e inmunoglobulinas |
| Serologías: VHB, VHC, CMV, <i>Toxoplasma</i> y <i>Varicela-zoster</i> |
| Determinación de carga viral plasmática del VIH |
| Recuento de linfocitos T CD4+ |
| Histología y citología |
| Biopsia y aspirado de médula ósea |
| Examen del citocentrifugado del LCR (citología convencional y citometría de flujo) |
| Técnicas de imagen |
| Radiografía de tórax |
| TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis. La PET es aconsejable en diagnóstico inicial. Se debe realizar siempre para confirmar respuesta al final del tratamiento |
| Ocasionalmente: ecografía, RM |

CMV: citomegalovirus; LCR: líquido cefalorraquídeo; LDH: lactatodeshidrogenasa; LNH: linfoma no hodgkiniano; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computerizada; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 3

Índice pronóstico internacional (IPI) para los linfomas B difusos de células grandes

| | |
|--|-----------|
| Variables | |
| Edad (< 60 años frente a \geq 60 años) | |
| Estadio Ann Arbor (I-II frente a III-IV) | |
| Número de áreas extraganglionares afectadas (0-1 frente a \geq 2) | |
| Capacidad funcional según escala ECOG (1-2 frente a \geq 2) (valoración del ECOG: 0, actividad normal; 1, sintomático pero con actividad normal; 2, en cama menos del 50% del tiempo; 3, en cama más del 50% del tiempo; 4, postrado el 100% del tiempo) | |
| LDH sérica (normal frente a elevada) | |
| Grupos de riesgo | |
| Asignando una puntuación binaria (0-1) a cada variable, resultan los siguientes grupos de riesgo | |
| Riesgo bajo | IPI = 0-1 |
| Riesgo intermedio/bajo | IPI = 2 |
| Riesgo intermedio/alto | IPI = 3 |
| Riesgo alto | IPI = 4-5 |

LDH: lactatodeshidrogenasa.

Antes de la era del TARGA, los pacientes infectados por el VIH con LNH sistémico que recibían quimioterapia estándar lograban RC en el 50% de los casos, y tenían unas medianas de supervivencia de 5-7 meses. Estos malos resultados se debían a factores dependientes del tumor y a factores dependientes del paciente, como la propia infección por el VIH, que tenía un curso invariablemente mortal en la mayoría de los casos antes del TARGA, el empeoramiento inmunario inducido por la quimioterapia y la deficiente hemopoyesis característica de los pacientes con infección por el VIH en estadios avanzados y sin control virológico.

El control adecuado de la infección por el VIH con TARGA ha tenido un efecto muy favorable en el pronóstico de los LNH sistémicos en este grupo de población, pues ha reducido la morbimortalidad por el propio VIH y ha mejorado la situación general de los pacientes, lo que ha hecho posible el tratamiento quimioterápico a dosis plenas. En el estudio colaborativo de GESIDA y PETHEMA mencionado con anterioridad

que incluyó a 184 pacientes con LNH y TARGA que recibieron al menos un ciclo de quimioterapia, se logró RC en el 64,7% de los pacientes y la mediana de supervivencia fue de 52 meses, con una supervivencia a los 5 años del 46%⁵.

En definitiva, el IPI debe usarse como factor pronóstico para los LNH asociados al VIH, igual que se utiliza en los LNH de los pacientes no infectados por el VIH, así como el tipo histológico. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de explorar tratamientos más efectivos para estos grupos de pacientes^{5,17,18}. En este sentido, la inmunoterapia con rituximab y el trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) están demostrando su utilidad en pacientes con linfomas asociados a infección por el VIH.

Quimioterapia. El régimen de elección es CHOP (grado de recomendación AII)¹⁶, aunque también pueden utilizarse otros regímenes que contengan antraciclínicos, como etopósido, adriamicina, vincristina, ciclofosfamida y prednisona (EPOCH) (grado de recomendación BII)¹⁹. Es muy importante administrar las dosis adecuadas de citostáticos y ajustarse a los intervalos, dado que las reducciones en la intensidad de dosis de los fármacos, en particular adriamicina y ciclofosfamida, disminuyen el porcentaje de RC y de curaciones (grado de recomendación AI)²⁰.

En estadios IA puede contemplarse el tratamiento combinado de quimioterapia (3-4 ciclos) y radioterapia en el campo afectado (grado de recomendación AIII), lo que constituye una opción terapéutica claramente establecida en individuos inmunocompetentes²¹.

Inmunoterapia asociada a quimioterapia. El rituximab es un anticuerpo inmunoglobulina (Ig) G1κ anti-CD20 quimérico con la porción Fab, de origen murino, y la porción Fc, de origen humano. Este anticuerpo se utiliza en combinación con quimioterapia para tratar los LBDCG, dado que cerca del 90% de los LBDCG expresan el antígeno CD20.

En un estudio del Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte, con 399 pacientes sin infección por el VIH mayores de 60 años con LBDCG, se demostró la superioridad de CHOP con rituximab (CHOP-R) frente a CHOP, sin toxicidad añadida²². En otro estudio del grupo alemán de linfomas, se aleatorizó a 824 pacientes menores de 60 años con LBDCG e IPI de riesgo bajo para recibir tratamiento con 6 ciclos de CHOP-like o de CHOP-R-like administrados cada 21 días. Se logró la RC en el 67 y el 81% de los brazos terapéuticos ($p = 0,0001$) y la supervivencia global (SG) a los 2 años fue del 87 frente al 94% ($p = 0,001$). Los autores concluyeron que el rituximab también mejora el resultado del tratamiento del LBDCG en pacientes jóvenes con IPI de riesgo bajo. En ninguno de los 2 estudios comentados con anterioridad se observó un aumento de la toxicidad de la quimioterapia en el grupo tratado con rituximab. En la actualidad, el CHOP-R administrado cada 21 días (CHOP-R-21) se considera el régimen de elección para el tratamiento del LBDCG²³.

En 2004, el grupo alemán de linfomas publicó 2 trabajos sobre el tratamiento de pacientes con LDCGB sin infección por el VIH con CHOP administrado cada 14 días (CHOP-14) con factores de crecimiento, con o sin etopósido (CHOEP). En el primer trabajo se incluyó a 710 pacientes menores de 60 años con IPI bajo a los que se aleatorizó a 4 ramas de tratamiento: CHOP-21, CHOEP-21, CHOP-14 y CHOEP-14. En el segundo trabajo, se incluyó a 689 pacientes de 60-75 años a los que se aleatorizó a las mismas 4 ramas de tratamiento. En ambos estudios se confirmó que CHOP-14 fue la pauta con mejor SG y mejor supervivencia libre de episodios (SLE). La adición de etopósido aportó beneficios únicamente en los más jóvenes; en los mayores tan sólo añadió toxicidad^{24,25}.

En los pacientes con LBDCG e infección por el VIH, no hay pruebas tan claras que apoyen el uso de CHOP-R. En varios estudios en fase II se han demostrado buenos resultados con la combinación de quimioterapia y rituximab²⁶. En el único ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó CHOP frente a CHOP-R, no se observaron diferencias significativas en los porcentajes de RC en ambos grupos, si bien la tasa de progresión del linfoma fue significativamente mayor en el brazo de CHOP (el 19 frente al 7%; $p < 0,01$). Hay que destacar que en este trabajo la frecuencia de infecciones fue significativamente mayor en el grupo CHOP-R que en el grupo CHOP (el 14 frente al 2%) y que estas infecciones fueron particularmente frecuentes en los pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ menores de 50/ μ l. También hay que destacar que, en este ensayo clínico, los pacientes del grupo CHOP-R recibieron no sólo las 6 dosis de rituximab correspondientes a cada ciclo de quimioterapia, sino también una dosis de rituximab mensual «extra» durante al menos 3 meses. Algunas de las complicaciones infecciosas graves se produjeron en esa fase del estudio²⁷. En pacientes con LNH y VIH no hay todavía experiencia de tratamiento con pautas CHOP-14, por lo que de momento no se recomienda utilizarla fuera del contexto de ensayos clínicos.

Linfoma de Burkitt

El LB suele presentarse en pacientes sin diagnóstico previo de sida y con un sistema inmunológico relativamente preservado. Pese a ello, la respuesta del LB al tratamiento con las pautas empleadas para el LBDCG es peor. También en la población general, las pautas estándar para los LNH agresivos han tenido resultados muy pobres en el LB. La respuesta terapéutica frente a este tumor ha mejorado con el empleo de regímenes que incluyen citostáticos sin resistencias cruzada, con buena penetración en el SNC, así como profilaxis intratecal. De hecho, en pacientes con LB sin infección por el VIH se han logrado RC del 90% y SLE superior a los 2 años en el 50-70%, utilizando ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y metotrexato (CODOX-M) alternado con ifosfamida, etopósido y citarabina (IVAC)²⁸⁻³⁰. También se han obtenido buenos resultados terapéuticos en LB con ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona (Hyper-CVAD)³¹ y otros regímenes similares. Además, algunos estudios recientes indican que la adición de rituximab puede mejorar la eficacia de estos regímenes sin incremento de la toxicidad³².

No hay estudios bien diseñados de tratamiento para el LB en pacientes con sida. Sin embargo, estos pacientes podrían beneficiarse de estas pautas de tratamiento intensivas, ya que la evolución del linfoma parece claramente relacionada con factores dependientes del tumor y no del VIH. Recientemente, algunos estudios han explorado la eficacia y la seguridad de regímenes quimioterápicos intensivos para el tratamiento del LB en pacientes con sida. Cortes et al³³ trataron con Hyper-CVAD a 13 pacientes con LB y VIH, 9 de los cuales recibían TARGA. Se logró RC en el 92%, aunque la mediana de supervivencia fue sólo de 12 meses. La toxicidad fue similar a la publicada en pacientes con LB sin VIH tratados con el mismo régimen. En otro estudio, se comparó la evolución de 2 grupos de pacientes con LB tratados con CODOX-M/IVAC: 14 con VIH y 24 sin VIH. La toxicidad medular y las complicaciones infecciosas fueron similares en los pacientes con y sin VIH. En ambos grupos, la SLE fue mejor que la de controles históricos con LB tratados con otras pautas³⁴. En un tercer estudio español, se analizó la respuesta terapéutica al régimen PETHEMA-LAL3/97 en 53

TABLA 4

Profilaxis y tratamiento de la meningitis linfomatosa

| | Profilaxis | Tratamiento |
|---|---|---|
| Pauta recomendada (excepto para CODOX-M/IVAC y otras pautas para LB) Ciclo A: CODOX-M1 Ciclo B: IVAC AraC liposómica retardada | MTX 12 mg 1 AraC 30 mg 1 HC 20 mg 1 dosis al inicio de cada ciclo Con ciclos A: AraC 70 mg/días 1 y 3 1 MTX 12 mg/día 15 Con ciclos B: MTX 12 mg/día 5 No aceptado su uso | MTX 12 mg 1 AraC 30 mg 1 HC 20 mg cada 3-4 días hasta LCR normal. Un mínimo de 5 dosis Con ciclos A: AraC 70 mg/días 1, 3 y 5 y MTX 12 mg/días 15 y 17 Con ciclos B: AraC 70 mg/días 7 y 9 y MTX 15 mg/día 5 Fase de inducción 50 mg quincenales hasta completar 5 dosis. Fase de consolidación y mantenimiento 50 mg una vez al mes hasta completar 5 dosis (véase texto) |

AraC: arabinósido de citosina; CODOX-M: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y metotrexato; HC: hidrocortisona; IVAC: ifosfamida, etopósido y arabinósido de citosina; LB: linfoma de Burkitt; LCR: líquido cefalorraquídeo; MTX: metotrexato.

adultos con LB, de los que 14 estaban infectados por el VIH. En este estudio no se observaron diferencias en la RC ni en la SG entre pacientes con y sin VIH³⁵. En el momento actual están en curso ensayos clínicos en los que se evalúa el efecto del rituximab asociado a pautas cortas de quimioterapia intensiva propias del LB.

Es importante saber que a los pacientes con LB deben tratarlos equipos con experiencia en el control de este tipo de linfomas. Pueden presentar complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral en el momento del diagnóstico, por lo que se debe iniciar el tratamiento con una primera fase de hiperhidratación, alcalinización urinaria y administración de alopurinol. En los casos en los que resulte previsible una gran lisis tumoral (gran masa tumoral, lactatodeshidrogenada [LDH] y ácido úrico muy elevados) se puede utilizar rasburicasa, una forma recombinante de la enzima uratoxidasas que convierte el ácido úrico en alantoina, que es más fácilmente eliminada por vía renal. La rasburicasa se ha mostrado más eficaz que alopurinol en cuanto a la reducción de la concentración plasmática de ácido úrico, por lo que no es necesario retrasar en exceso el inicio de la quimioterapia^{36,37}. La dosis recomendada de rasburicasa es de 0,20 mg/kg/día por vía intravenosa en 50 ml de suero fisiológico durante 30 min. La duración del tratamiento oscila entre 5 y 7 días.

Profilaxis del sistema nervioso central y tratamiento de la meningitis linfomatosa. Esta entidad merece un comentario específico, ya que hay afectación del SNC en el momento del diagnóstico en el 7-10% de los pacientes. Aunque no hay estudios en los que se haya evaluado la eficacia y la seguridad de este procedimiento en pacientes con LNH asociados a infección por el VIH, este comité se decanta por realizar profilaxis del SNC exclusivamente en pacientes de «riesgo alto», como son los que presentan LB, o los que tienen invasión de médula ósea, senos paranasales, espacio epidural o testículo^{20,38} (grado de recomendación AII). Hay diversas pautas de profilaxis, pero este grupo de consenso recomienda la administración intratecal de metotrexato (12 mg), arabinósido de citosina (30 mg) e hidrocortisona (20 mg) el día 1 de cada ciclo (grado de recomendación BII).

Para el tratamiento de la meningitis linfomatosa, puede emplearse el tratamiento triple con metotrexato, arabinósido de citosina e hidrocortisona cada 3-4 días hasta que las células tumorales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) desaparezcan y, posteriormente, 2 dosis más, administrando como mínimo 5 dosis (tabla 4). En la actualidad hay un preparado de arabinósido de citosina en forma liposómica retardada que puede administrarse de manera semanal o quincenal, lo que resulta muy atractivo, dado que evitaría las punciones lumbares repetidas y, en algunos casos, la colocación

de reservorios tipo Ommaya. La pauta recomendada por el fabricante contempla una fase de inducción con 50 mg quincenales hasta completar 5 dosis, seguida de una fase de consolidación y mantenimiento de 50 mg una vez al mes hasta completar 5 dosis. Los pacientes deben recibir, además, dexametasona como profilaxis de la aracnoiditis química que, según recomendaciones recientes del fabricante, es conveniente administrar asimismo por vía i.t. (en lugar de la sistémica) en cada dosis de citarabina liposómica retardada. En un ensayo clínico abierto, se aleatorizó a 28 pacientes con LNH y meningitis linfomatosa confirmada por citología (algunos infectados por el VIH) para recibir tratamiento intratecal con citarabina libre o citarabina liposomal. En este estudio se observó eficacia y mejor calidad de vida en el grupo tratado con citarabina liposómica³⁹. También se ha publicado una serie pequeña de casos que muestra buenos resultados con citarabina liposómica para el tratamiento de meningitis linfomatosa en pacientes con el VIH⁴⁰. No obstante, recientemente se ha comunicado la posible toxicidad neurológica cuando la citarabina liposomal por vía intratecal se administra concomitantemente con dosis altas de metotrexato y citarabina sistémicas⁴¹.

La radioterapia craneoespinal para profilaxis o tratamiento de la afectación del SNC no suele utilizarse actualmente por diferentes motivos. En primer lugar, porque hay una alternativa eficaz, como la quimioterapia intratecal y/o sistémica. En segundo lugar, porque produce toxicidad importante, tanto hematológica como no hematológica. Finalmente, porque resulta técnicamente compleja, dado que hay riesgo de solapamiento de volúmenes de irradiación en diversas regiones anatómicas.

Radioterapia. En estadios IA y IIA, se emplea la radioterapia en campo afectado tras completar 3 ciclos de quimioterapia. En linfomas con masa voluminosa, suele administrarse radioterapia en la masa tras finalizar la quimioterapia. Otras indicaciones de la radioterapia serían la paliativa, la antiálgica y la descompresiva.

Recomendaciones prácticas para el tratamiento de los linfomas sistémicos en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Linfoma B difuso de célula grande

En la actualidad, 6 ciclos de CHOP-R-21 se podría considerar el tratamiento apropiado para pacientes con LBDCG e infección por el VIH (grado de recomendación AIII). En pacientes con LNH asociado al VIH y linfocitos T CD4 menores de 50/ μ l, podrían producirse más complicaciones infecciosas con CHOP-R que con CHOP, por lo que la administración de rituximab, en esta situación, es cuestionable.

En pacientes con estadio IA y el IIA, el tratamiento recomendado es 3 ciclos de CHOP-R-21 con radioterapia sobre área afectada (grado de recomendación AIII).

Linfoma de Burkitt

Los pacientes con buena situación inmunológica y buen estado general recibirán quimioterapia intensiva tipo CODOX-M/IVAC, Hyper-CVAD o un protocolo similar (grado de recomendación BII). En España, se dispone de un ensayo clínico del grupo PETHEMA para estos pacientes.

Se puede utilizar rituximab asociado a las pautas anteriores de quimioterapia (grado de recomendación CIII). Estas pautas intensivas deben utilizarlas equipos con experiencia, pues conllevan una mortalidad por toxicidad del 7-10%.

En pacientes con importante comorbilidad, se pueden emplear otras pautas, como EPOCH.

Factores estimulantes de colonias

Se recomienda la administración de factores estimulantes de colonias (CSF) para acortar la duración de la neutropenia posquimioterapia, contrarrestar la mala tolerancia a los citostáticos y poder utilizar dosis completas e intervalos adecuados de quimioterapia (grado de recomendación AI)⁴².

Con la pauta CHOP se recomienda filgrastim a dosis de 5 µg/kg los días 7 a 12. Con EPOCH se administrarán las mismas dosis desde el sexto día del ciclo, hasta conseguir un recuento absoluto de neutrófilos superior a $1 \times 10^9/l$ durante 2 días consecutivos. Si se utiliza CODOX-M/IVAC, se iniciará el tratamiento en el día 13 de la pauta A y en el día 7 de la B, hasta el ciclo siguiente o hasta conseguir un recuento de neutrófilos superior a $1 \times 10^9/l$. Si se utilizan otras pautas terapéuticas su uso se adaptará a ellas.

El pegfilgrastim es un conjugado de filgrastim con una molécula de polietilenglicol, unión que reduce el aclaramiento renal de la proteína y prolonga su presencia en la sangre. El pegfilgrastim se elimina fundamentalmente por los receptores de CSF de granulocitos (G-CSF) de los neutrófilos y de sus precursores. Con una sola inyección de 6 mg de pegfilgrastim tras cada ciclo de quimioterapia se consigue un mecanismo de autorregulación, con el que se mantienen las concentraciones séricas el tiempo necesario hasta la recuperación del recuento de neutrófilos. El pegfilgrastim está indicado cuando, por la intensidad de la quimioterapia o las características del paciente, se prevea que se van a necesitar dosis prolongadas de filgrastim⁴³. En cualquier caso, se aconseja seguir las recomendaciones generales para el uso de G-CSF⁴².

Profilaxis de infecciones oportunistas

Tras la administración de quimioterapia desciende la cifra total de linfocitos T CD4+ en un 30-50% con respecto a la basal, dependiendo de la intensidad del tratamiento y el momento en que se efectúa el recuento. Esta es la causa de que en estos pacientes el riesgo de presentar infecciones oportunistas asociadas al VIH sea mayor que en pacientes sin LNH y en estadio similar. En principio, cabe decir que deben realizarse las profilaxis primarias o secundarias que se indiquen, en función de la cifra de linfocitos T CD4+ y la historia previa de infecciones oportunistas, aunque resulta aconsejable considerar que el grado de inmunodepresión de los pacientes es mayor que el que refleja la cifra de linfocitos T CD4+ en el momento de diagnosticar el tumor, controlar los linfocitos T CD4 durante el tratamiento del linfoma y actuar en consecuencia⁴⁴. En la práctica, se recomienda utilizar de modo sistemático profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* (grado de recomendación AII). En pacientes con una cifra de linfocitos T CD4+ inferior a 100/µl, se debe vigilar la pre-

sencia de enfermedad por citomegalovirus (CMV) mediante determinaciones periódicas de antigenemia CMV y fundoscopia. Una vez descartada la enfermedad por CMV, debe valorarse la profilaxis con valganciclovir de manera individualizada. Se debe prestar especial atención a la tuberculosis, dada la prevalencia elevada de esta enfermedad en España.

En nuestro medio, la coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis B es de un 5-7%. Los pacientes coinfectados deben recibir, como parte de su TARGA, lamivudina y tenofovir, o la asociación de emtricitabina y tenofovir, ya que estos fármacos han demostrado su actividad frente a ambos virus⁴⁵.

Un tema debatido desde hace décadas, pero con pocas respuestas claras hasta la fecha, ha sido la efectividad y la seguridad de la profilaxis antibacteriana en los pacientes sometidos a quimioterapia con neutropenia de duración más o menos prolongada. Por el momento, no es una práctica de uso generalizado, pero podría tenerse en cuenta en algunas situaciones concretas de mayor riesgo, especialmente si la neutropenia es prolongada, como ocurre con los tratamientos específicos para el LB.

Administración del TARGA durante el tratamiento quimioterápico

La introducción del TARGA ha sido crucial para la evolución de los pacientes con LNH sistémico asociado a infección por el VIH. Varios estudios han analizado el efecto del TARGA en la respuesta a la quimioterapia. En todos ellos, el TARGA se ha relacionado significativamente con una RC mayor y con una SG mayor^{6,7,46,47}. Por lo tanto, todos los pacientes con LNH e infección por el VIH deben recibir TARGA simultáneamente con la quimioterapia (grado de recomendación AII). En algunas ocasiones, la estrategia más conveniente sería no administrar TARGA con el primer ciclo de quimioterapia, puesto que es un momento en el que resultan más frecuentes las complicaciones del tratamiento, incluido el síndrome de lisis tumoral y comenzar o continuar el TARGA a partir del segundo ciclo de quimioterapia. Al diseñar la pauta de combinación de antirretrovirales es muy importante considerar el perfil toxicológico de los fármacos. Conviene tener presente la mielotoxicidad de la zidovudina, la neurotoxicidad de la didanosina, la zalcitabina y la estavudina, así como la potencial toxicidad renal del tenofovir o el indinavir. También es importante considerar las posibles interacciones farmacocinéticas entre citostáticos y antirretrovirales, pues tanto los inhibidores de la proteasa (sobre todo el ritonavir) como los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos se metabolizan en el hígado y actúan en el citocromo P-450, y potencialmente podrían modificar el área bajo la curva de los citostáticos que se metabolizan en el hígado, como los alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina), las antraciclinas (doxorubicina y daunorubicina), la ciclofosfamida y el etopósido. La información disponible es muy escasa. Se ha descrito una disminución del aclaramiento de la ciclofosfamida sin traducción clínica en pacientes tratados con indinavir y posible potenciación de la mucositis por etopósido o adriamicina en pacientes tratados con saquinavir⁴⁸⁻⁵⁰ (tabla 5). La enfuvirtida es un nuevo antirretroviral inhibidor de la fusión; es un fármaco atractivo para formar parte del TARGA durante la quimioterapia por su escasa toxicidad sistémica y sus escasas interacciones farmacológicas, pero tiene el inconveniente de que se administra por vía subcutánea y tiene un coste elevado.

Trasplante de progenitores hemopoyéticos

Como se ha comentado con anterioridad, tras la introducción del TARGA, el pronóstico de los pacientes infectados

TABLA 5

Interacciones entre citostáticos y antirretrovirales

| |
|--|
| Ciclofosfamida |
| Possible interacción: d4T, 3TC, AZT, EFV, NVP, IDV, RTV, NFV, SQV, APV, LPV/r |
| No se dispone de información del resto de antirretrovirales |
| Doxorrubicina |
| Sin interacción clínicamente significativa: IDV, NFV, APV, NVP, EFV |
| Possible interacción: AZT, 3TC, RTV, SQV |
| Asociación no recomendada: ddC, d4T |
| No se dispone de información del resto de antirretrovirales |
| Vinblastina |
| Possible interacción: ddl, AZT, RTV |
| No se dispone de información del resto de antirretrovirales |
| Vincristina |
| Possible interacción: AZT, 3TC, ddl, d4T, NVP, EFV, IDV, RTV, NFV, SQV, APV, LPV/r |
| Asociación no recomendada: ddC |
| No se dispone de información del resto de los antirretrovirales |
| No se dispone de información de muchos antirretrovirales, en especial de: TDF, ATV, FOSAPV, T20 (aunque este último parece tener muy pocas interacciones). Tampoco hay información disponible de interacciones entre citostáticos y los fármacos antirretrovirales más recientes: darunavir, inhibidores de la integrasa o inhibidores de la entrada |

3TC: lamivudina; APV: amprenavir; ATV: atazanavir; AZT: zidovudina; d4T: estavudina; ddC: zalcitabina; ddl: didanosina; EFV: efavirenz; FOSAPV: fosamprenavir; IDV: indinavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; T20: enfuvirtida; TDF: tenofovir.

por el VIH con LNH ha dejado de estar condicionado por la historia natural de la infección viral y refleja cada vez más la historia natural del tumor. A pesar del tratamiento adecuado, siguen produciéndose recaídas y hay factores que se han identificado como marcadores de mal pronóstico con un tratamiento convencional. Son necesarios nuevos tratamientos, especialmente para los pacientes con infección por el VIH bien controlada. Una opción terapéutica para el rescate de estos pacientes es el TPH.

En los pacientes con LNH sistémicos en primera recaída y sensibles a la quimioterapia, sin infección por el VIH, la administración de altas dosis de quimioterapia, con radioterapia o sin ella, seguida de un TPH autólogo (auto-TPH), se considera el tratamiento de elección para su rescate. Para este fin, se prefiere el auto-TPH por su menor morbilidad y mortalidad (aproximadamente 5-10%), dado que la mortalidad peritrasplante del TPH alogénico (alo-TPH) puede alcanzar el 20-30%, a no ser que se utilicen regímenes de acondicionamiento no mieloablativos, con los que se puede reducir la mortalidad al 15%. Además, todavía no se ha regulado ni explorado el empleo de donantes no emparentados para alo-TPH en pacientes con infección por el VIH. Recientemente, varios grupos nacionales e internacionales han publicado su experiencia en auto-TPH en pacientes con infección por el VIH⁵¹⁻⁵³. La experiencia acumulada indica que, el auto-TPH en pacientes infectados por el VIH con LH o LNH que reciben TARGA, es un procedimiento viable, seguro y efectivo, con el que no se ha observado mayor toxicidad inherente al procedimiento ni un aumento sustancial de las complicaciones infecciosas cuando se compara con el grupo de pacientes con linfoma sin infección por el VIH. Por tanto, cabría la posibilidad de considerar el auto-TPH en este grupo de población para las mismas indicaciones que para la población general con este tipo de tumores. En el año 2000, dentro del Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GEL/TAMO) y el GESIDA, se inició un programa de consolidación con auto-TPH para los linfomas asociados a sida en recaída sensible a la quimioterapia, o que presentaban características de mal pronóstico al diagnóstico. Se han comunicado los resultados de los primeros 22 pacientes y, tras una mediana de segui-

miento de 32 meses, se ha observado una SG del 72% a los 28 meses y una SLE del 52% a los 37 meses, con una incidencia baja de infecciones o toxicidad y un buen control virológico del VIH⁵⁴. Este mismo grupo ha comparado recientemente los resultados del auto-TPH en pacientes con linfomas sin VIH y con VIH y TARGA, y ha observado que el prendimiento, la toxicidad, las infecciones y la supervivencia fueron similares en ambos grupos⁵⁵.

Por tanto, el auto-TPH podría utilizarse como tratamiento de rescate en LNH y LH en recaída en condiciones de sensibilidad a la quimioterapia, buen control de la infección por el VIH, buen estado general y ausencia de comorbilidad importante. Actualmente, se estudia la posibilidad de considerar el uso del auto-TPH como tratamiento de consolidación de la primera RC en los LNH con factores de mal pronóstico e IPI elevado, en el seno de estudios clínicos.

El alo-TPH, como se comentó anteriormente, tiene una mortalidad elevada, por lo que su indicación quedaría limitada a los pacientes con buen estado general, sin comorbilidades añadidas, en los que no se pueda llevar a cabo un auto-TPH por movilización insuficiente de progenitores hemopoyéticos y dispusiesen de un donante familiar con antígeno de histocompatibilidad idéntico, todo ello preferentemente en el seno de un ensayo clínico.

Recomendaciones prácticas para el trasplante de progenitores hemopoyéticos en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

El auto-TPH podría indicarse en las situaciones siguientes: *a)* en pacientes con LNH o LH en recaída sensible a la quimioterapia (grado de recomendación BII), y *b)* en los pacientes con LNH que hayan necesitado más de una línea de quimioterapia para conseguir la primera RC (grado de recomendación BII).

La indicación del auto-TPH para tratamiento de consolidación en pacientes con factores de mal pronóstico, como serían el IPI ≥ 3 , o subtipos histológicos de peor pronóstico, debería contemplarse, preferentemente, en el seno de ensayos clínicos (grado de recomendación CIII) (tabla 6).

Tratamientos de segunda línea

Hay poca información acerca de tratamientos de segunda línea en los pacientes infectados por el VIH. Conviene diferenciar el tratamiento del LNH en recaída del tratamiento del LNH resistente.

Linfoma sistémico en recaída

Las recaídas del LNH sistémico en los pacientes infectados por el VIH constituyen un problema relativamente frecuente. En el estudio colaborativo de GESIDA y de PETHEMA de LNH en la era del TARGA, se documentó recaída en el 16% de los pacientes que lograron RC. La recaída ocurrió una mediana de 10 meses tras la RC, con un intervalo intercuartílico de 2-16 meses⁵. Actualmente no se conoce ninguna pauta que resulte eficaz para los LNH en recaída. De los datos publicados se puede concluir que algunos pacientes en primera recaída logran una segunda RC tras un tratamiento de segunda línea. A la hora de elegir un tratamiento de segunda línea, se deben valorar 3 aspectos: *a)* la calidad de vida del paciente (estado general y enfermedades asociadas); *b)* los tratamientos previos, y *c)* la reserva medular. En pacientes con buen estado general y con la infección por el VIH bajo control, y que han recibido previamente CHOP o EPOCH, se puede considerar el tratamiento con etopósido, cisplatino, metilprednisolona y citarabina (ESHAP)⁵⁶. Los resultados en cualquier caso son

TABLA 6

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

| |
|--|
| <p>Procedimiento terapéutico</p> <ul style="list-style-type: none"> Administración de dosis altas de quimioterapia, seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos obtenidos de sangre periférica (auto-TPH) <p>Valoración del paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> Se precisa la opinión conjunta de hematólogos u oncólogos y especialistas en infección por el VIH Se requiere del consentimiento informado del paciente <p>Criterios de inclusión (deben cumplir los 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> LNH o LH en alguna de las situaciones siguientes Tras la segunda RC Tras la primera RC cuando*: <ul style="list-style-type: none"> Haya requerido > 1 línea de quimioterapia Tras la remisión parcial del linfoma cuando: <ul style="list-style-type: none"> Se considere que el tumor es sensible a la quimioterapia <p>Buen estado general</p> <ul style="list-style-type: none"> Sin infección definitiva de sida en actividad Ausencia de enfermedades graves (p. ej., cirrosis hepática, cardiopatía evolucionada) <p>Buen control de la infección por el VIH con TARGA (no se debe ofrecer a pacientes en situación de fracaso al TARGA sin opción de rescate)</p> |
|--|

LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no hodgkiniano; RC: remisión completa; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
*Preferiblemente en el seno de ensayos clínicos. Otras consideraciones especiales quedan reflejadas en el texto.

mediocres, con tasas de RC inferiores al 30% y supervivencia a medio plazo muy corta. En los pacientes que se logra la RC del LNH tras quimioterapia de segunda línea, se puede plantear la consolidación con auto-TPH. En pacientes con mal estado general, debe administrarse quimioterapia paliativa con protocolos con perfil de toxicidad aceptable.

Linfomas sistémicos resistentes

Hasta la fecha se han publicado pocos estudios de tratamiento de LNH resistentes asociados a la infección por el VIH. En general, el pronóstico es muy malo y se debe optar por no tratar, por administrar quimioterapia paliativa o por explorar tratamientos experimentales. En la tabla 7 se detalla la visión general del tratamiento de los LNH sistémicos asociados a infección por el VIH.

LINFOMA DE HODGKIN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Hasta la fecha, el LH no se ha incluido como enfermedad definitiva de sida, pese a que distintos estudios epidemiológicos han observado que su incidencia, ajustada por sexo y edad, es de 8-11 veces superior entre la población infectada por el VIH que entre la población general¹. La introducción del TARGA ha conducido a un declinar en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con infección por el VIH, a causa del descenso de las infecciones oportunistas y de algunas neoplasias, como el SK, el LPSNC y algunos tipos de LNH, neoplasias en definitiva muy relacionadas con la inmunodepresión. Sin embargo todavía no se ha confirmado un descenso en la incidencia de LH, a juzgar por los resultados del análisis de varias cohortes en la era del TARGA².

Clínica, diagnóstico y estadificación

Las series comunicadas de pacientes con LH asociado a VIH publicadas en Europa meridional y EE.UU. han permitido definir unas características clínicas y biológicas propias en este grupo de población. Hay predominio en el sexo masculino^{6,57,58}, resulta más frecuente en usuarios de dro-

TABLA 7

Visión general del tratamiento de los LNH asociados a la infección por el VIH

| |
|--|
| <p>Tratamiento de soporte en todos los casos</p> <ul style="list-style-type: none"> Profilaxis del síndrome de lisis tumoral (1.º ciclo) TARGA Profilaxis meningea Profilaxis de infecciones oportunistas Uso de G-CSF <p>QT (y RT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Linfoma B difuso de célula grande <ul style="list-style-type: none"> Estadio IA y IIA: CHOP-rituximab (3 ciclos) 1 RT campo afectado Otros estadios: CHOP-rituximab (6 ciclos) Linfoma de Burkitt <ul style="list-style-type: none"> CODOX-M/IVAC (2 ciclos de cada) o pautas similares (HyperCVAD o PETHEMA) <p>Evolución</p> <ul style="list-style-type: none"> Si se logra remisión completa <ul style="list-style-type: none"> Seguimiento (es conveniente realizar un nuevo estudio de extensión finalizado el tercer ciclo de QT) En caso de recaída <ul style="list-style-type: none"> QT de 2.ª línea <ul style="list-style-type: none"> Tumor sensible a la QT, buen estado general e infección por el VIH controlada: valorar auto-TPH Tumor resistente a la QT: tratamiento paliativo |
|--|

CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; CODOX-M: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y metotrexato; CVAD: ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona; G-CSF: factor de estimulación de colonias de granulocitos; IVAC: ifosfamida, etopósido y citarabina; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no hodgkiniano; PETHEMA: Programa Español de Tratamiento en Hematología; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

gas por vía parenteral⁵⁹ y suele manifestarse en estadios avanzados (III-IV), con síntomas B y con frecuente afectación extraganglionar. Hay invasión de la médula ósea en aproximadamente la mitad de los casos. Resulta también frecuente la afectación del hígado y del bazo. Es raro que haya afectación voluminosa del mediastino y resulta excepcional la invasión del SNC. La mediana de linfocitos T CD4+ en el momento del diagnóstico varía entre 100 y 300 × 10⁶/l; y entre el 20 y el 30% de los pacientes se han diagnosticado de sida con anterioridad^{6,57,58}. Hay pocos trabajos que hayan comparado las características de los pacientes con VIH y LH de la era pre-TARGA con los de la era TARGA. En este sentido, en 2 estudios, la edad resultó la única variable basal diferente entre los grupos TARGA (-) y TARGA (+).

El diagnóstico de LH debe ser histológico, según la clasificación de la OMS (tabla 2)⁹. La histología del LH tiene algunas peculiaridades en los pacientes infectados por el VIH: en primer lugar, hay un predominio de las variedades histológicas desfavorables, como celularidad mixta y depleción linfocitaria, al contrario de lo que ocurre en la población general, en donde resultan más frecuentes los subtipos de predominio linfocitario y esclerosis nodular^{60,61}. En segundo lugar, en casi todos los casos se detecta genoma del virus Epstein-Barr (VEB)⁶¹. La estadificación según la clasificación de Ann Arbor es importante para planificar el tratamiento y para establecer el pronóstico.

Tratamiento

No se conoce cuál es el tratamiento óptimo del LH en pacientes infectados por el VIH. La mayoría de los trabajos publicados en la era pre-TARGA eran retrospectivos y mostraban unos resultados peores que en los pacientes inmunocompetentes, con porcentajes de RC del 40-80% y medianas de supervivencia de 8-20 meses. En la era del TARGA también es escasa la información sobre tratamiento de LH asociado a infección por el VIH. Merece la pena señalar que la pauta de quimioterapia más uti-

lizada en la población general para el tratamiento del LH, constituida por adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina (ABVD), también se ha utilizado en pacientes infectados por el VIH. En la serie más amplia con 62 pacientes VIH con LH en estadios III o IV tratados de manera uniforme con TARGA y ABVD, la SLE y la SG a los 5 años fueron 71% (47-95) y 76% (65-87), respectivamente⁶². También se han comunicado los resultados de 3 pequeños estudios prospectivos con empleo de regímenes diferentes de ABVD, como Stanford V⁶³, BEACOPP⁶⁴ y BEVEP⁶⁵.

Pronóstico

Hasta la introducción del TARGA, el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH con LH era muy malo, debido a los mismos factores mencionados en el apartado del LNH: mala reserva medular e inmunodepresión de base que dificultan la administración de quimioterapia y condicionan la aparición de enfermedades oportunistas. Los datos procedentes de estudios, en los que se ha utilizado quimioterapia y TARGA para el tratamiento de estos pacientes, muestran que el pronóstico ha mejorado claramente y se aproxima cada vez a lo descrito en pacientes sin infección por el VIH^{6,7,58,66}.

En pacientes no infectados por el VIH, se han desarrollado índices pronósticos para enfermedad localizada (estadios I y II) y para enfermedad avanzada (estadios III y IV)⁶⁷. Este último índice incluye 7 factores, cada uno de los cuales reduce la probabilidad de control de la enfermedad a 5 años en un 7-8% (edad \geq 45 años, sexo masculino, estadio IV, albúmina $<$ 4 g/dl, hemoglobina $<$ 10,5 g/dl, leucocitos \geq $15 \times 10^9/l$ o bien linfocitos $<$ 600/ μ l). Este índice pronóstico podría ser de utilidad en el LH asociado al VIH.

En un estudio colaborativo de GESIDA y de PETHEMA comunicado recientemente con 104 pacientes con infección por el VIH y LH, 83 de los cuales recibieron TARGA, se encontró que las variables asociadas de manera independiente a la RC fueron la cifra basal de linfocitos T CD4+ mayor de 100/ μ l, el empleo de TARGA y el tratamiento adecuado al estadio del LH⁵⁸.

Recomendaciones prácticas para el tratamiento

Enfermedad avanzada

Aproximadamente el 90% de los pacientes con infección por el VIH con LH tienen enfermedad avanzada, definida como estadios III y IV, y/o la existencia de signos B. En estos casos se recomienda utilizar las mismas pautas que se emplean en los pacientes inmunocompetentes. El régimen de elección es ABVD (6-8 ciclos) (grado de recomendación AII), dado que no contiene glucocorticoides y tiene menor incidencia de segundas neoplasias y menor toxicidad gonadal. Otras pautas utilizadas en el pasado tienen hoy poca indicación. Es esencial garantizar una adecuada intensidad de dosis de citostáticos, sobre todo cuando con frecuencia se produce invasión de la médula ósea.

Enfermedad inicial

Corresponde a los estadios IA y IIA sin enfermedad voluminosa, lo que ocurre en menos del 10% de los casos en estos pacientes. El tratamiento que se recomienda, de forma empírica, es el mismo que en los pacientes inmunocompetentes: 3-4 ciclos de ABVD a dosis plenas seguidos de irradiación de campo afectado (grado de recomendación AIII)^{68,69}, aunque la escasa frecuencia de estos pacientes impide efectuar recomendaciones sólidas basadas en la evidencia.

Enfermedad voluminosa

En los pacientes con enfermedad voluminosa (\geq 10 cm) o enfermedad mediastínica masiva, se recomienda ABVD de 6-8 ciclos (como en la enfermedad avanzada) y radioterapia en el campo afectado (grado de recomendación BIII)⁷⁰, aunque de nuevo es una situación poco frecuente en los pacientes infectados por el VIH.

Tratamiento de las recidivas

Antes del TARGA se documentaba recidiva tumoral en más del 30% de los pacientes que lograban RC. Sin embargo, en la era TARGA recidivan el 8-10% de los pacientes que alcanzan la RC⁵⁸. El tratamiento en estos casos debe basarse en los mismos principios que en los individuos inmunocompetentes: administrar tratamiento quimioterápico de segunda línea, por ejemplo con ESHAP⁷¹ (grado de recomendación AII). Si hay respuesta del LH, buen control de la infección por el VIH y no hay enfermedades graves asociadas, el paciente debe considerarse candidato a tratamiento de intensificación con auto-TPH (grado de recomendación BII)⁵⁴.

Tratamiento del LH resistente

No hay información acerca del tratamiento idóneo de los pacientes con LH e infectados por el VIH que no entran en RC tras quimioterapia de primera línea. En los individuos inmunocompetentes, las posibilidades de curación son mínimas si no se efectúa un auto-TPH, lo cual consigue RC prolongadas en un 10-20% de los casos. Es por ello que de forma intuitiva podría recomendarse la misma actitud en pacientes con LH e infección por el VIH (grado de recomendación BIII).

Tratamientos complementarios

Factores de crecimiento

Su uso está justificado para garantizar una intensidad adecuada de dosis de quimioterapia. Se debe usar preferentemente G-CSF por las razones anteriormente expuestas en el apartado de LNH.

Profilaxis de infecciones oportunistas

Deben seguirse las mismas recomendaciones que en los LNH.

Tratamiento antirretroviral durante el tratamiento quimioterápico

Tal como se comentó anteriormente, diferentes estudios han mostrado claramente que, con la administración conjunta de quimioterapia y TARGA, se logran más remisiones completas y mejora la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH y el LH^{6,7,58,66}. Por esta razón, el TARGA debe considerarse como un elemento fundamental del tratamiento de estos pacientes. Con independencia de estas consideraciones, hay que tener siempre presente que hay poca información acerca de las interacciones entre los fármacos citostáticos y los antirretrovirales (véase apartado LNH).

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ASOCIADO A SIDA

El LPSNC es un tumor limitado al eje craneoespinal sin afectación sistémica. Su incidencia aumentó considerablemente con la epidemia del sida, aunque posteriormente ha experimentado un descenso significativo tras la introducción del

TARGA. La mayoría de los LPSNC son LNH agresivos de fenotipo B⁷². Hasta la fecha, el pronóstico de estos tumores sin tratamiento ha sido pésimo, con supervivencia mediana de 1-3 meses sin tratamiento y de 3-18 meses con tratamiento específico⁷². En estas recomendaciones, haremos especial hincapié en 2 aspectos clínicos del LPSNC: *a)* el procedimiento diagnóstico de elección tras la incorporación de nuevas técnicas isotópicas y de biología molecular, y *b)* el tratamiento antitumoral más adecuado en la era del TARGA.

Manifestaciones clínicas

El LPSNC suele presentarse en pacientes con una grave alteración inmunológica, con cifras de linfocitos T CD4+ inferiores a $50 \times 10^6/l$. En un tercio de los casos constituye la enfermedad definitiva de sida. Aproximadamente la mitad de los pacientes se presenta con síntomas encefalopáticos sin focalidad. En la mitad restante se producen déficits focales, crisis convulsivas o síntomas derivados de la hipertensión intracraneal. La sintomatología cerebelosa es menos frecuente y las alteraciones medulares son excepcionales⁷².

Diagnóstico

No hay ningún signo o síntoma específico de LPSNC, por lo que siempre hay que establecer un diagnóstico diferencial con otras entidades de naturaleza infecciosa o tumoral, en especial con la toxoplasmosis cerebral. Cuando un paciente con infección por el VIH presenta sintomatología neurológica, se debe realizar alguna técnica de neuroimagen junto con una determinación de linfocitos T CD4+ y una serología para toxoplasma.

Tomografía computarizada craneal

Es la técnica más utilizada para el diagnóstico inicial, aunque su sensibilidad a veces es baja. Las imágenes del LPSNC en la tomografía computarizada (TC) pueden ser indistinguibles de las de la toxoplasmosis. En el primer caso, predominan las lesiones únicas y de mayor tamaño. Por lo general, se trata de masas necróticas, ocasionalmente hemorrágicas, mal delimitadas, con bordes irregulares, con variable efecto de masa, edema peritumoral y captación de contraste (el 50% de las veces en anillo). La localización de las lesiones dentro del SNC tampoco permite diferenciar el LPSNC de la toxoplasmosis cerebral. Sin embargo, la mayoría de las lesiones del LPSNC se localizan en estructuras supratentoriales, y es característica la infiltración de estructuras cerebrales profundas, como las regiones periventriculares, el tálamo, los ganglios basales y el cuerpo caloso. También puede haber afectación de regiones periféricas de los hemisferios cerebrales⁷².

Resonancia magnética craneal

La resonancia magnética (RM) es más sensible que la TC para detectar lesiones pequeñas y permite definir mejor las lesiones localizadas en las leptomeninges o en el canal raquídeo. Sin embargo, los estudios con RM craneal no han demostrado mayor especificidad que la TC craneal para el diagnóstico definitivo de LPSNC. Recientemente, se han llevado a cabo estudios con RM dinámica para valorar la velocidad de captación de gadolinio, que tienen determinadas lesiones cerebrales. Se ha comprobado que la cinética de captación del LPSNC en las secuencias T1 es más rápida y de mayor intensidad que la de la toxoplasmosis. Otro método diagnóstico, poco difundido todavía, es la espectroscopía por RM (ERM), que permite comparar el espectro de la le-

sión con el del tejido sano, e identificar picos de metabolitos bioquímicos característicos de determinadas enfermedades^{73,74}. Sin duda, estas técnicas mejorarán en un futuro el rendimiento diagnóstico de la RM.

SPECT y PET craneal

Las técnicas de medicina nuclear, como la tomografía de emisión de fotón único (SPECT) con talio 201 y la PET, obtienen una mayor especificidad para establecer un diagnóstico diferencial. Los estudios de SPECT con talio 201 realizados en pacientes con LPSNC muestran una captación de las lesiones, debido a que hay un transporte activo del talio 201 dentro de las células neoplásicas, lo que no sucede en la toxoplasmosis cerebral. La SPECT con talio 201 tiene algunas limitaciones, dado que no detecta lesiones menores de 6 mm ni lesiones leptomenígeas o próximas a la base craneal o a la calota. Además, los glucocorticoides pueden estabilizar la captación de talio. Para el diagnóstico de LPSNC, la SPECT tiene una sensibilidad del 75%, una especificidad del 97% y, a juicio de algunos autores, su positividad sería una indicación de efectuar una biopsia cerebral esterotáxica temprana. En otros estudios se ha mejorado la rentabilidad diagnóstica de la técnica mediante la valoración de la captación temprana o tardía y el cálculo del índice de retención de talio⁷⁵. La PET utiliza metabolitos, como la 18 fluorodesoxiglucosa (FDG), que es captada por células con gran actividad metabólica y gran consumo de energía, como las células malignas, y así permite diferenciar procesos infecciosos de tumorales. La PET parece tener una sensibilidad del 89% y una especificidad del 100%⁷⁶.

Análisis del líquido cefalorraquídeo

El análisis del LCR puede ayudar al diagnóstico del LPSNC, por lo que debe realizarse siempre que no suponga un riesgo para el paciente. Cuando hay afectación periventricular o meníngea, se pueden identificar células tumorales en el LCR. Mediante inmunocitometría, hibridación in situ o de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se pueden demostrar poblaciones de linfocitos monoclonales de naturaleza neoplásica y secuencias del genoma del VEB en el núcleo de estas células. Estas técnicas tienen una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98%⁷⁷. En algunos trabajos se ha observado una buena correlación diagnóstica entre la biopsia cerebral estereotáxica y la PCR para VEB en LCR⁷⁸.

Biopsia cerebral estereotáxica

La biopsia cerebral estereotáxica realizada por equipos experimentados es una técnica con alta tasa de diagnósticos histológicos definitivos (96%) y escasas complicaciones⁷⁹. Por ello, es la técnica diagnóstica que debe realizarse siempre que sea posible.

Recomendaciones prácticas para el diagnóstico

En pacientes con infección por el VIH y lesiones ocupantes de espacio (LOE), en la TC o la RM se debe realizar serología a *Toxoplasma* y determinación de linfocitos T CD4+. Se pueden plantear diferentes situaciones:

1. Si la lesión es única o la serología a *Toxoplasma* es negativa, podría realizarse una SPECT o una PET. Si la situación del paciente y el tipo de lesión lo permiten, debe efectuarse una punción lumbar con estudio del citocentrifugado e inmunocitometría de LCR y una PCR para el VEB y *Toxoplasma*. En general, las técnicas isotópicas positivas deben acelerar la realización de la biopsia, aunque la suma de

pruebas positivas orientativas de LPSNC (incluida la citología y/o la PCR) puede obviar la biopsia cerebral en algunos casos. Es importante tener en cuenta que mientras no se tenga la seguridad diagnóstica debe administrarse tratamiento empírico antitoxoplasma.

2. Cuando las lesiones son múltiples y la serología a *Toxoplasma* es positiva, se debe iniciar tratamiento empírico antitoxoplasma durante 2 semanas. Si tras este período se produce resolución o mejoría de los síntomas y se comprueba radiológicamente que ha disminuido el tamaño de las lesiones, se puede asumir el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral. En caso contrario, se debe realizar cuanto antes una biopsia cerebral estereotáxica. Este proceder se sustenta, por un lado, en el hecho de que la toxoplasmosis es la lesión cerebral más frecuente en pacientes con sida y es curable en más del 75% de los casos, y, por el otro, en que el retraso en el diagnóstico del LPSNC puede influir de forma negativa en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia de estos pacientes.

Tratamiento

En el paciente inmunocompetente, los mejores resultados terapéuticos se han obtenido con la combinación de glucocorticoides y quimioterapia con metotrexato (solo o en combinación con otros fármacos) con o sin radioterapia. Estos tratamientos pueden ocasionar importante neurotoxicidad, en especial cuando se combinan pautas de poliquimioterapia con radioterapia holocraneal. En el momento actual, no se conoce cuál es el mejor tratamiento para el LPSNC en el paciente con infección por el VIH.

Radioterapia

Durante mucho tiempo, la radioterapia ha sido el tratamiento de elección del LPSNC. No obstante, los resultados no han sido buenos, pues el tumor suele recidivar localmente. La dosis óptima de radioterapia para el tratamiento de LPSNC de pacientes con sida no se ha establecido bien. Algunos autores consideran que la respuesta al tratamiento no depende tanto de la dosis de radioterapia administrada, como del estado general del paciente.

En pacientes con aceptable estado general y situación inmunológica capaz de mejorar con TARGA, se pueden intentar tratamientos radicales. En estos casos, si la lesión es única, se considera adecuado irradiar inicialmente un volumen holocraneal (4.000 cGy con fraccionamiento de 200 cGy) y proceder posteriormente a la sobreimpresión del tumor hasta alcanzar una dosis de 5.000-5.400 cGy con el mismo fraccionamiento. Si, por el contrario, las lesiones son múltiples, se pueden administrar 4.000-4.600 cGy a todo el volumen holocraneal, con fraccionamientos de 180-200 cGy/día. En pacientes con mal estado general o alteración inmunológica que se considere irreversible, se deben efectuar tratamientos paliativos con dosis de 3.000 cGy en 10 fracciones en el volumen holocraneal^{80,81}.

Quimioterapia sola o combinada con radioterapia

La escasa respuesta a la radioterapia ha hecho considerar otras modalidades de tratamiento. El metotrexato es el citotático más efectivo y más utilizado en el tratamiento del LPSNC. En pacientes inmunocompetentes, se ha utilizado como fármaco único a dosis altas (8 g/m²), y se ha obtenido una RC en el 52% de los casos y una SG de 55,4 meses con mínima toxicidad⁸².

También se han utilizado pautas de poliquimioterapia –sin radioterapia craneal– basadas en metotrexato con citarabina asociados con alcaloides de la vinca, la ifosfamida y la ciclo-

fosfamida, y la prednisona. En muchos pacientes también se administraba metotrexato intratecal a través de un reservorio tipo Ommaya. Estas pautas han mejorado algo los resultados terapéuticos logrados con metotrexato como fármaco único a costa de una toxicidad mayor.

El tratamiento combinado de radioterapia y poliquimioterapia con metotrexato asociado a citostáticos con cierta penetrabilidad en el SNC ha aportado una supervivencia algo mayor^{83,84}. Así, en el estudio de DeAngelis et al⁸³, 102 pacientes inmunocompetentes con LPSNC recibieron inicialmente 5 ciclos de metotrexato (2,5 g/m²), vincristina, procarbina y metotrexato intraventricular (12 mg). Posteriormente, recibieron radioterapia holocraneal (dosis total de 4.500 cGy). Tras la radioterapia, todos los pacientes recibieron citarabina a dosis altas. La respuesta pudo evaluarse en 98 pacientes, y se logró una RC del 58%, una SG de 36,9 meses y una supervivencia a los 2 años del 43%. Doce (15%) pacientes presentaron neurotoxicidad grave y tardía, 8 (10%) de los cuales fallecieron por este motivo⁸³. Hay que destacar que un porcentaje importante de pacientes se encontraban en RC o parcial antes de iniciar la radioterapia.

A la vista de la importante neurotoxicidad del tratamiento combinado de radioterapia y poliquimioterapia con metotrexato^{85,86}, cabe plantearse la posibilidad de diferir la radioterapia y reservarla para los casos que no respondan bien a la quimioterapia. En un estudio retrospectivo de 226 pacientes inmunocompetentes, la combinación de quimioterapia con metotrexato y radioterapia holocraneal aumentó el riesgo de neurotoxicidad, sobre todo en pacientes mayores de 60 años⁸⁵. Hay muy poca información sobre el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia en pacientes con LPSNC y sida. En un estudio con 10 pacientes se observó mejoría discreta de la supervivencia con el empleo de metotrexato, thiotepa y procarbina seguido de radioterapia (3.000-4.400 cGy), aunque la mayoría de pacientes habían respondido a la quimioterapia antes de iniciar la radioterapia.

La información sobre tratamiento exclusivamente con quimioterapia también es muy escasa. En un trabajo prospectivo se trató a 15 pacientes con dosis altas de metotrexato (3 g/m² intravenoso cada 14 días un máximo de 6 ciclos), rescate con ácido fólico, glucocorticoides y G-CSF⁸⁷. La mediana de supervivencia fue de 290 días, la mayor comunicada hasta la fecha. Este estudio se ha cuestionado posteriormente, dado que no todos los pacientes tenían diagnóstico confirmado por histología.

Tratamiento antirretroviral de gran actividad

Como se mencionó anteriormente, el TARGA ha modificado la historia natural del LPSNC asociado al sida, y ha actuado de forma profiláctica en el desarrollo del tumor. Hay algunos datos que indican un efecto terapéutico beneficioso del TARGA en el LPSNC establecido. Por ejemplo, en un trabajo reciente se encontró una supervivencia significativamente superior en pacientes con LPSNC tratados con radioterapia y TARGA que en controles históricos que habían recibido únicamente radioterapia⁸⁸. Incluso se han descrito casos de remisión del LPSNC con TARGA asociado o no a un ciclo corto de glucocorticoides⁸⁹.

Recomendaciones prácticas para el tratamiento

Todo paciente con infección por el VIH con LPSNC debe recibir TARGA (grado de recomendación AII) y las profilaxis correspondientes⁴⁴. Los pacientes con buen estado general y con posibilidad de mejorar inmunológicamente con antirretrovirales deben considerarse candidatos a recibir tratamiento con alguna de las pautas de quimioterapia, basadas en metotrexato, diseñadas para este tumor. En función de la

respuesta a la quimioterapia, se debe valorar el tratamiento con radioterapia de forma adyuvante o como rescate tras progresión o recidiva. Si la situación clínica e inmunológica del paciente es mala, la radioterapia sigue siendo un recurso terapéutico eficaz para paliar los síntomas, que permite conseguir, en algunos casos, respuestas clínicas y radiológicas que prolongan la supervivencia y mejoran la calidad de vida (grado de recomendación BII).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Soler M, Sanjose S, Ribera JM, Dal Maso L, Casabona J. Epidemiology of AIDS-associated malignancies. *AIDS Rev.* 2001;3:44-51.
- International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1823-30.
- Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood.* 2001;98:3406-12.
- Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Chatelet FP, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood.* 2001;98:2339-44.
- Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, Rubio R, Mahillo B, Tellez MJ, et al. Prognosis of AIDS-Related Systemic Non-Hodgkin Lymphoma Treated With Chemotherapy and Highly Active Antiretroviral Therapy Depends Exclusively on Tumor-Related Factors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:167-73.
- Gerard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette MG, Mortier E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Aids.* 2003;17:81-7.
- Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, Faetkenheuer G, Stellbrink HJ, Van Lunzen J, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 2004;125:455-62.
- Miralles P, Rubio C, Berenguer J, Ribera JM, Calvo F, Diaz Mediavilla J, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc).* 2002;118:225-36.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2001.
- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:571-8.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-94.
- Rossi G, Donisi A, Casari S, Re A, Cadeo G, Carosi G. The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 1999;86:2391-7.
- Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Battle M, et al. International prognostic index is the best prognostic factor for survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP. A multivariate study of 46 patients. *Haematologica.* 1998;83:508-13.
- Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S, Barth TF, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med.* 2006;354:2419-30.
- Dave SS, Fu K, Wright GW, Lam LT, Kluin P, Boerma EJ, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.* 2006;354:2431-42.
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;328:1002-6.
- Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:4430-8.
- Lim ST, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine AM. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:8477-82.
- Little RF, Yarchoan R, Wilson WH. Systemic chemotherapy for HIV-associated lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol.* 2000;12:438-44.
- Schneider AM, Straus DJ, Schluger AE, Lowenthal DA, Koziner B, Lee BJ, et al. Treatment results with an aggressive chemotherapeutic regimen (MACOP-B) for intermediate- and some high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol.* 1990;8:94-102.
- Miller TP, Dahlberg S, Cassidy JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1998;339:21-6.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:235-42.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Gill D. First analysis of the completed Mabthera International (MInT) Trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): addition of rituximab to a CHOP-Like regimen significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favorable group with IPI 0 and non bulky disease (Abstract 157). En: ASH; 2004.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004;104:634-41.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004;104:626-33.
- Ribera JM, Oriol A, Morgades M, González-Barca E, Miralles P, López-Guillermo A, et al. Treatment with Rituximab, CHOP and highly active antiretroviral therapy (HAART) in AIDS-related diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL). Study of 69 patients. En: 47th Annual Meeting American Society of Hematology; 2005; Atlanta, Georgia; 2005.
- Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood.* 2005;106:1538-43.
- Lacasse A, Howard O, Lib S, Fisher D, Weng A, Neuberg D, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma.* 2004;45:761-7.
- Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol.* 1996;14:925-34.
- Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Pescosta N, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol.* 2002;13:1264-74.
- Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1999;17:2461-70.
- Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemioimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;106:1569-80.
- Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer.* 2002;94:1492-9.
- Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, Qin J, Portlock C, Moskowitz C, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer.* 2003;98:1196-205.
- Oriol A, Ribera JM, Brunet S, Del Potro E, Abella E, Esteve J. Highly active antiretroviral therapy and outcome of AIDS-related Burkitt's lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica.* 2005;90:990-2.
- Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, Leverger G, Camitta B, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:697-704.
- Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood.* 2001;97:2998-3003.
- Mazhar D, Stebbing J, Bower M. Non-Hodgkin's lymphoma and the CNS: prophylaxis and therapy in immunocompetent and HIV-positive individuals. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6:335-41.
- Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol.* 1999;17:3110-6.
- Mazhar D, Stebbing J, Lewis R, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. The management of meningeal lymphoma in patients with HIV in the era of HAART: intrathecal depot cytarabine is effective and safe. *Blood.* 2006;107:3412-4.
- Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F, et al. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood.* 2007;109:3214-8.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006;24:3187-205.

43. Crawford J. Once-per-cycle pegfilgrastim (Neulasta) for the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Semin Oncol.* 2003;30 4 Suppl 13:24-30.
44. Berenguer J, Laguna F, López-Aldeguer J, Moreno S, Arribas JR, Arrizabalaga J, et al. Prevención de las Infecciones Oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en la era del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional Sobre el SIDA. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2004;22:160-76.
45. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2007;136:699-712.
46. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol.* 2001;112:909-15.
47. Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Ribera JM, Antela A, Santos J, et al. Characteristics and Outcome of AIDS-related Non-Hodgkin's Lymphoma Before and After the Introduction of HAART [abstract 802]. En: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2003; Boston; 2003.
48. Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Ratche H. Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol.* 1998;15:50-7.
49. Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, Boiocchi M, Di Gennaro G, Tirelli U, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2004;15:1805-9.
50. Cruciani M, Gatti G, Vaccher E, Di Gennaro G, Cinelli R, Bassetti M, et al. Pharmacokinetic interaction between chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma and protease inhibitors in HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:546-9.
51. Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet.* 2000;355:1071-2.
52. Krishnan A, Molina A, Zaia J, Smith D, Vasquez D, Kogut N, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood.* 2005;105:874-8.
53. Re A, Cattaneo C, Michieli M, Casari S, Spina M, Rupolo M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol.* 2003;21:4423-7.
54. Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, Miralles P, Berenguer J, Buno I, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol.* 2005;33:487-94.
55. Serrano D, Balsalobre P, Carrion R, Anguita J, Miralles P, Berenguer J, et al. Spanish Cooperative Groups GELTAMO and GESIDA. Comparative study of autologous stem cell transplant in HIV-1 Positive (HIV1) on HA-ART and HIV-1 Negative (HIV-) non Hodgkin Lymphoma (NHL) Patients (Poster 292). En: EBMT 2006; 2006; Hamburg (Alemania); 2006.
56. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al. ESHAP—an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994;12:1169-76.
57. Rubio R. Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection. A clinical study of 46 cases. Cooperative Study Group of Malignancies Associated with HIV Infection of Madrid. *Cancer.* 1994;73:2400-7.
58. Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, Rubio R, Valencia E, Mahillo B, et al. Characteristics and Outcome of AIDS-Related Hodgkin's Lymphoma Before and After the Introduction of HAART. *Journal of AIDS.* En prensa.
59. Monfardini S, Tirelli U, Vaccher E, Foa R, Gavosto F. Hodgkin's disease in 63 intravenous drug users infected with human immunodeficiency virus. Gruppo Italiano Cooperativo AIDS & Tumori (GICAT). *Ann Oncol.* 1991;2 Suppl 2:201-5.
60. Bellas C, Santon A, Manzanal A, Campo E, Martin C, Acevedo A, et al. Pathological, immunological, and molecular features of Hodgkin's disease associated with HIV infection. Comparison with ordinary Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1520-4.
61. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, Gloghini A, Serrano D, Vaccher E, et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol.* 1995;13:1758-67.
62. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, et al. Results of the treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, Human Immunodeficiency Virus -related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007;92:191-8.
63. Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood.* 2002;100:1984-8.
64. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Wohrmann A, et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol.* 2003;14:1562-9.
65. Spina M, Rossi G, Antinori A, et al. BEVEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with HD and HIV Infection (HD-HIV). *Blood.* 2005;106:100a.
66. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, Lopez-Guillermo A, Sureda A, Abella E, et al. Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease. *AIDS.* 2002;16:1973-6.
67. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339:1506-14.
68. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol.* 2004;22:2835-41.
69. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23:4634-42.
70. Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, Jones SE, Miller TP, Van Slyck E, et al. Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med.* 1994;120:903-12.
71. Akhtar S, Tbakhi A, Humaidan H, El Weshi A, Rahal M, Maghfoor I. ES-HAP 1 fixed dose G-CSF as autologous peripheral blood stem cell mobilization regimen in patients with relapsed or refractory diffuse large cell and Hodgkin's lymphoma: a single institution result of 127 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:277-82.
72. Kasamon YL, Ambinder RF. AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19:665-87.
73. Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, Paley MN, Miller RF, Kendall BE, et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology.* 1995;197: 649-54.
74. Castillo M, Kwock L. Clinical applications of proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of common intracranial tumors. *Top Magn Reson Imaging.* 1999;10:104-13.
75. Lorberboym M, Wallach F, Estok L, Mosesson RE, Sacher M, Kim CK, et al. Thallium-201 retention in focal intracranial lesions for differential diagnosis of primary lymphoma and nonmalignant lesions in AIDS patients. *J Nucl Med.* 1998;39:1366-9.
76. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology.* 1994;190:111-6.
77. Skiest DJ, Erdman W, Chang WE, Oz OK, Ware A, Fleckenstein J. SPECT thallium-201 combined with Toxoplasma serology for the presumptive diagnosis of focal central nervous system mass lesions in patients with AIDS. *J Infect.* 2000;40:274-81.
78. D'Arminio Monforte A, Cinque P, Vago L, Rocca A, Castagna A, Gervasoni C, et al. A comparison of brain biopsy and CSF-PCR in the diagnosis of CNS lesions in AIDS patients. *J Neurol.* 1997;244:35-9.
79. Zimmer C, Marzheuser S, Patt S, Rolfs A, Gottschalk J, Weigel K, et al. Stereotactic brain biopsy in AIDS. *J Neurol.* 1992;239:394-400.
80. Ling SM, Roach M, 3rd, Larson DA, Wara WM. Radiotherapy of primary central nervous system lymphoma in patients with and without human immunodeficiency virus. Ten years of treatment experience at the University of California San Francisco. *Cancer.* 1994;73:2570-82.
81. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, Meeker TC, Levy RM, Wara WM, et al. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg.* 1990;73:206-11.
82. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol.* 2003;21:1044-9.
83. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol.* 2002;20:4643-8.
84. Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, Van't Veer M, Hansen M, Soubeyran P, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol.* 2003;21:4483-8.
85. Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol.* 1998;16:864-71.
86. Correa DD, DeAngelis LM, Shi W, Thaler H, Glass A, Abrey LE. Cognitive functions in survivors of primary central nervous system lymphoma. *Neurology.* 2004;62:548-55.
87. Jacomet C, Girard PM, Lebrétte MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *Aids.* 1997;11:1725-30.
88. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, Eggers C, Stoehr A, Plettenberg A, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *Aids.* 2001;15:2119-27.
89. McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related primary central nervous system lymphoma associated with highly active antiretroviral therapy. *Aids.* 1998;12:952-4.