

BM TD 46

CONSULTA EN SALA
UNIVERSIDAD DEL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DE DOCTORADO PARA OPTAR AL TITULO ACADEMICO DE
DOCTOR EN MEDICINA

NEOPLASIAS RELACIONADAS AL SIDA

AUTOR: DANIEL SERGIO LEWI

MEDICO

PADRINO DE TESIS : Dr. ROBERTO ESTEVEZ

MIEMBROS DE COMISION: Dra. KUMIKO EIGUCHI
 Dr. LUIS LOVISCEK
 Dr. JOSE RAFAEL MACIAS

1998

Universidad del Salvador
Sala de Lectura
de Medicina



Buenos Aires, 29 de Marzo de 1995

VISTO:

La nota presentada por el Médico Daniel S. Lewi, solicitando autorización para iniciar su trabajo para optar el grado de Doctor en Medicina, y

CONSIDERANDO:

Que la misma se ajusta a la Resolución Rectoral No 78/87 Art. 1º y 4º.

POR ELLO:

EL DECANO DE LA FACULTAD DE MEDICINA

R E S U E L V E

Art.1.- Admitir el pedido del Médico Daniel S. Lewi, para iniciar el trabajo para optar el grado de Doctor en Medicina

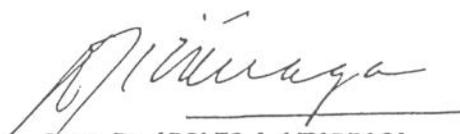
Art.2.- El trabajo versará sobre el tema: " NEOPLASIAS RELACIONADAS AL SIDA"

Art.3.- Aceptar como guía de padrino a propuesta del alumno al Prof. Dr. Roberto Estevez.

Art.4.- Designar Miembros de la Comisión de Tesis a los Sres. Profesores:

Dra. Kumiko Eiguchi
Dr. Luis Loviscek
Dr. José Rafael Macias

Art.5.- Regístrese, comuníquese a los interesados y archívese.


PROF. DR. ADOLFO A. LIZARRAGA
DECANO

Daniel Sergio Lewi
Médico
Matrícula Profesional 68.916

Médico Especialista en Oncología por el Ministerio de Salud y Acción Social - Subsecretaría de Regulación y Control (República Argentina).

Ex-Médico Asistente del Departamento de Urgencias y Ex-Médico Concurrente de la División Terapia Radiante y Oncología Clínica del Hospital General de Agudos "José María Ramos Mejía" (M.C.B.A.).

Ex-Médico Residente de Oncología Clínica del Instituto de Oncología "Dr. Angel H. Roffo" (U.B.A.).

Médico de Planta de la Sección Oncología del Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández" (M.C.B.A.).

Médico Consultor del Hospital de Infectología "Francisco J. Muñiz" (M.C.B.A.) en pacientes con cáncer y SIDA.

Miembro de la Asociación Médica Argentina.

Miembro de la Asociación Argentina de Oncología Clínica.

Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Oncología Clínica.

Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cancerología.

Miembro de la American Medical Association - USA.

Miembro de la International AIDS Society (I.A.S.) - USA.

Médico del Centro de Investigación y Asistencia al SIDA (C.I.A.S.).

Miembro de la Fundación de Asistencia e Información en VIH/SIDA (FAIVH/S).

Miembro de la Sociedad Argentina de SIDA (S.A.S.).

Ex-Becario Municipal en Oncología Radiante (M.C.B.A.).

Ex-Becario del Ministerio de Salud y Acción Social, Departamento de Salud del Consejo Nacional del Menor y la Familia en SIDA y Cáncer.

Miembro del Grupo de Estudios y Tratamiento Latinoamericano del Cáncer (G.E.T.L.A.C.).

Active Member of the American Society of Clinical Oncology (A.S.C.O.) - USA.

Membership of the European Society for Medical Oncology (E.S.M.O.).

Dedicatorias

A mi esposa Roxana

A mis padres Mario y Rebeca

A Adriana Blasetti, médica hematóloga y psicoanalista

A Pedro Politi, doctor en medicina y oncólogo, Profesor Adjunto de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA

A mis colegas y amigos médicos infectólogos y oncólogos del Hospital Fernández y, fundamentalmente, a los pacientes.

Cuando decidí acercarme a la problemática del SIDA supe que me esperaba un gran esfuerzo, pero también un importante desafío.

Lo acontecido superó lo imaginado. Los interrogantes, las demandas y las urgencias que se planteaban me impulsaron a continuar en el reto a esta temible enfermedad.

Pasado el desconcierto de los primeros años, fue necesaria mucha fortaleza para no claudicar.

Ya hay indicios de que el intento no es estéril.

Mi consigna es proseguir.

Hoy, mi pequeño aporte está aquí.

Daniel S. Lewi

INDICE

1. INTRODUCCION	9
1.1 Inmunocompromiso y neoplasia	9
1.2 Neoplasias marcadoras y no marcadoras	10
2. SARCOMA DE KAPOSI	12
2.1 Epidemiología - Fisiopatología - Clínica	12
2.1.1 Epidemiología y patogénesis	12
2.1.2 Morbimortalidad	13
2.1.3 Patogénesis del SK asociado al SIDA (SK-S): Solamente HIV o es necesario un cofactor?	15
2.1.4 Sarcoma de Kaposi: es cáncer verdaderamente?	16
2.1.5 Sarcoma de Kaposi: una neoplasia de transmisión sexual?	18
2.1.6 Factores de riesgo para desarrollar SK	22
2.1.7 Aspecto histológico	22
2.1.8 Características clínicas	23
2.1.9 Factores pronósticos, estadificación y curso clínico	29
2.2 Tratamiento	36
2.2.1 Tratamientos locales	36

2.2.2 Tratamientos sistémicos	40
a) Interferón alfa	40
b) Quimioterapia sistémica	42
2.2.3 Tratamientos experimentales	45
2.2.4 Tratamiento de SK gastrointestinal	53
a) Tratamiento anti-retroviral	54
b) Quimioterapia	56
2.2.5 Tratamiento del SK pulmonar	58
2.3 Sarcoma de Kaposi en mujeres	60
FIGURAS E ILUSTRACIONES	61
3. LINFOMA NO HOGKIN	62
3.1.1 Patología	63
3.1.2 Características clínicas	65
3.1.3 Diagnóstico y estadificación	67
3.1.4 Tratar o no tratar?	68
3.1.5 Selección de tratamiento	68

3.1.6 Qué esperar del tratamiento standard ?	70
3.1.7 Tratamientos en investigación clínica	71
3.2 LINFOMA DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	75
FIGURAS E ILUSTRACIONES	80
4.NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL Y NEOPLASIA ANAL	81
4.1 Elementos de diagnóstico diferencial	84
5. ENFERMEDAD DE HODGKIN	88
6. CARCINOMA GERMINAL DE TESTICULO	91
7. CARCINOMA DE PULMON	94
8. MISCELANEAS	97
9. BIBLIOGRAFÍA	98

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Inmunocompromiso y neoplasia

La asociación entre compromiso inmunológico y la aparición de neoplasias es conocida desde hace largo tiempo en Medicina. Los pacientes inmunosuprimidos terapéuticamente, por ejemplo, por trasplantes de riñón, así como los individuos portadores de inmunodeficiencias, desarrollan diversas neoplasias con un riesgo muy superior al de la población general (1). Además, los tumores observados en estos pacientes difieren del patrón usual en la población, y frecuentemente exhiben una historia natural agresiva y desfavorable. Por lo tanto, no resultó sorprendente que, desde temprano en la evolución de la pandemia por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1), se detectara la aparición de neoplasias inusuales. Así, el linfoma no Hodgkin (LNH) de grado intermedio o elevado, el linfoma de sistema nervioso central (SNC) y el sarcoma de Kaposi (SK) fueron considerados entre los criterios diagnósticos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Actualmente se estima que más del 40% de los pacientes infectados con el virus HIV desarrollarán una neoplasia en algún momento de su evolución (2). Además, a medida que se prolonga la sobrevida de pacientes infectados por HIV, se espera un número mayor de neoplasias. Los progresos en la prevención y tratamiento de enfermedades oportunistas traen aparejado que las neoplasias incrementen su importancia relativa como causa de morbilidad grave y de mortalidad (3). Dado que la epidemia de infección por HIV se expandió desde los grupos de riesgo iniciales a otros segmentos de la sociedad, son esperables, en el futuro próximo, importantes cambios en las características clínicas y, posiblemente, en los tipos de neoplasia asociados.

La infección por HIV influye de modo importante sobre la historia natural y la respuesta terapéutica de las neoplasias, pero este efecto no es coincidente ni homogéneo. En las neoplasias marcadoras moderadamente sensibles a tratamiento quimioterápico o radiante, es frecuente observar que el impacto mayor en la sobrevida está dado por el curso de la infección por HIV. La terapéutica oncológica en esta situación es particularmente difícil, con frecuentes recaídas al suspender el tratamiento. Este panorama no difiere del observado en la terapéutica de infecciones oportunistas. Por otra parte, en neoplasias no marcadoras como el carcinoma germinal de testículo, la disponibilidad de quimioterapia altamente efectiva permite alcanzar una sobrevida prolongada libre de neoplasia, aun en pacientes con SIDA.

1.2 Neoplasias marcadoras y no marcadoras

El CDC (Centro para el Control de Enfermedades, Atlanta, EEUU) ha designado diversas neoplasias como "marcadoras" de SIDA, cuando se presentan asociadas a anticuerpos séricos anti-HIV. Estas neoplasias son: el sarcoma de Kaposi, el linfoma no-Hodgkin de grado intermedio o alto, el linfoma de sistema nervioso central, y, más recientemente, el carcinoma de cérvix invasor. Ha sido claramente establecido que el riesgo de presentar sarcoma de Kaposi o linfoma no-Hodgkin aumenta significativamente en el marco de la infección por HIV. Los datos del SEER (Sistema de Monitoreo Epidemiológico Norteamericano) muestran que entre 1973 y 1987, la incidencia de LNH aumentó más de 10 veces, y la del SK aumentó más de 5000 veces, en varones solteros de 20 a 49 años de edad, en el área de San Francisco. Estos datos sugieren fuertemente una asociación

entre la inmunodeficiencia y la aparición de tales neoplasias (3).

Desde los comienzos de la epidemia de HIV, numerosas publicaciones señalaron la aparición de otras neoplasias (diferentes de LNH y SK) en pacientes HIV positivos. Sin embargo, los datos epidemiológicos no demostraron un aumento significativo de su incidencia. En el caso del carcinoma anal, si bien se documentó un aumento de incidencia, tal aumento precedió a la epidemia de HIV. El SEER determinó el riesgo de aparición de una segunda neoplasia luego del diagnóstico de SK: sólo se halló un aumento en el riesgo de LNH.

A medida que los pacientes infectados por el virus HIV sobrevivan más tiempo, es posible que puedan identificarse aumentos más sutiles en la incidencia de otros tumores. Por lo tanto, persiste el interés sobre las características y la evolución de diversos tumores sólidos, en pacientes HIV positivos (4,5).

Entre los factores que tornan más complejo el tratamiento de los pacientes HIV positivos con neoplasias, se incluyen:

1. El diagnóstico inicial y la estadificación se dificultan, debido a la existencia de síntomas, signos y hallazgos relacionados con la infección por HIV o con las infecciones oportunistas asociadas.
2. El tratamiento antineoplásico es frecuentemente mal tolerado, debido a enfermedades intercurrentes, a la pobre reserva de médula ósea, y a la superposición de toxicidad entre tratamientos antineoplásicos y antiretrovirales.

Desde un enfoque eminentemente práctico, se intentará brindar información y recomendaciones de manejo, destacando los temas que requieren mayor investigación.

2. SARCOMA DE KAPOSI

El SK continúa siendo la complicación neoplásica más común de la infección por HIV, afectando actualmente a un 20% de los pacientes con SIDA. Es mucho más frecuente en individuos homosexuales y bisexuales, y muy raro en mujeres (exceptuando las que tuvieran pareja bisexual). La proporción de pacientes con SK como enfermedad marcadora inicial de SIDA ha ido disminuyendo desde comienzos de la epidemia (6), lo cual es probablemente un reflejo de la extensión de la epidemia de HIV a grupos con menor riesgo de SK (ej. heterosexuales, adictos). Lamentablemente, los tratamientos disponibles en la actualidad no logran incrementar la sobrevida. La actitud prescendente de muchos médicos respecto del SK no se compadece con la agresiva historia natural de la enfermedad, responsable de un porcentaje creciente de la mortalidad en pacientes con SIDA (3) debido, por un lado, a las ventajas aportadas por el diagnóstico precoz y, por otro, al progreso en el tratamiento de otras causas importantes de mortalidad, tales como la neumopatía por *Pneumocystis carinii* (PCP).

2.1 - Epidemiología, fisiopatología, clínica

2.1.1 -Epidemiología y patogénesis

El papel de la inmunosupresión en el desarrollo del SK puede ser ejemplificado por la relación conocida entre la inmunosupresión terapéutica en los trasplantes de órganos, y el aumento de la incidencia del SK: 400 a 500 veces superior en pacientes receptores de trasplante renal.

comparados con la población general (7). Una revisión de 15 casos de la literatura halló una mortalidad del 20% en el SK post-trasplante renal (7), lo cual contrasta con el curso marcadamente indolente del SK clásico, mediterráneo (mortalidad inferior al 0.5%). Es interesante destacar que la simple supresión -o disminución de intensidad- del tratamiento inmunosupresor puede asociarse con la remisión del tumor en aproximadamente 50% de los pacientes receptores de trasplante renal portadores de SK. Es posible que la inmunosupresión "per se" no fuese el único factor involucrado, como lo sugiere el que los pacientes receptores de trasplante de médula ósea, y los niños con diversos síndromes de inmunodeficiencia congénita no presenten un riesgo uniformemente aumentado de SK. Entre los factores genéticos que son objeto de intensa investigación, corresponde destacar la fuerte relación entre ciertos tipos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y SK. Por ejemplo, el HLA DR5 se ha asociado con el SK clásico, y el HLA DQ1, con el SK asociado al SIDA.

2.1.2 -Morbimortalidad

En nuestro trabajo "Morbimortalidad por Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA"(8), presentado en la Reunión Internacional de Expertos en SIDA y ETS, en Buenos Aires, agosto de 1994 por los autores Lewi D., Reboredo G., Jáuregui Rueda H., Monticelli A., Benetucci J., Marantz A., De la Torre A., y Politi P. se comunicó la experiencia con 39 pacientes observados entre enero de 1993 y junio de 1994. Se trataba de 38 hombres y 1 mujer, con una edad promedio de 38 ± 2 años y un Performance Status de 0-2 en 26 pacientes y 3-4 en 13 pacientes.