

LINFOMAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.
INFLUENCIA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE
GRAN ACTIVIDAD EN LAS CARACTERÍSTICAS CLINICO-
BIOLÓGICAS, LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y LA
SUPERVIVENCIA.

Tesis Doctoral presentada por
José Tomás Navarro Ferrando
para aspirar al grado de Doctor en Medicina

Directores de la tesis: **Prof. Evarist Feliu Frasnado**
Dr. Josep Maria Ribera Santasusana

Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

2004

A mis padres y a mis hermanos

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Josep Maria Ribera, quien ha sido el motor y el alma de este trabajo. Hace ya unos cuantos años me brindó la oportunidad de recorrer junto a él, el apasionante camino de los linfomas asociados a la infección por el VIH. Sus ideas y su constante estímulo (“inasequible al desaliento”) han sido fundamentales para la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Prof. Evarist Feliu, por su ejemplo de perseverancia y de búsqueda de la perfección en el trabajo. Le agradezco haberme dado la oportunidad de realizar esta Tesis Doctoral, así como haber sabido interpretar mis expectativas profesionales y darme la oportunidad de realizarlas. Sus consejos profesionales y también personales me han sido siempre de gran ayuda.

A la Dra. Fuensanta Millá, por haberme transmitido sus conocimientos y su amor por la citología hematológica. Sus enseñanzas durante todos estos años han hecho que cada vez me haya sentido más seguro y feliz en mi trabajo como citólogo. Le agradezco haber confiado siempre en mí.

A los compañeros del Servicio de Hematología. Con algunos de ellos como los doctores Montse Batlle, Albert Oriol, Juan Manuel Sancho, Javier Grau y Blanca Xicoy, compartí los años de formación en el hospital. Unos fueron mis residentes “mayores” y otros mis residentes “pequeños”. Con ellos, y con los recientemente incorporados como la Dra. Christelle Ferrà, he compartido muchas horas de trabajo asistencial, preparación de comunicaciones, artículos, y también ratos de ocio fuera del hospital, que han hecho surgir entre nosotros una estrecha amistad. A otros, un poco más veteranos como el Dr. Alonso Flores, el Dr. Jordi Juncà, el Dr. Javier Roncalés y la Dra. Misericordia Pujol, les agradezco sus enseñanzas cuando fueron mis adjuntos, y el haberme tratado como su compañero, posteriormente. A Isabel Granada por su apoyo y amistad desde que llegué al servicio. A Javier Grau, por su inapreciable ayuda de estos últimos años en las tareas asistenciales del laboratorio, y por su amistad.

Al Dr. José Luis Mate, por sus enseñanzas sobre la anatomía patológica y la biología de los linfomas y por compartir tantos diagnósticos e inquietudes científicas.

Al Dr. Jordi Juncà, por haber creado el “club de los linfomaníacos” (nuestra forma de llamar al grupo de diagnóstico conjunto de los linfomas): un verdadero placer profesional.

Al Dr. Albert Oriol, por su colaboración durante tantas horas realizando los análisis estadísticos de los diferentes trabajos de esta Tesis Doctoral.

A la Sra. Rosa Albertí y a todo el personal de enfermería, técnicos, auxiliares y administrativos del Servicio de Hematología-Hemoterapia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona.

A los compañeros de la Unidad de VIH del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, en especial a los doctores Joan Romeu, Guillem Sirera, Cristina Tural y Bonaventura Clotet por su colaboración en la realización de los diferentes trabajos que componen esta Tesis Doctoral. A todos ellos los admiro por su dedicación al trabajo y el cariño que siempre muestran hacia sus pacientes.

A los doctores Tomás Raga, José Angel Hernández, Carlos Sabadell, y Joaquín Gómez, por haber compartido tantas vivencias durante los inolvidables años de la residencia.

A los médicos residentes del Servicio de Hematología-Hemoterapia, a los becarios y a los estudiantes en prácticas del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, por ser un continuo estímulo para el estudio y la mejora de la calidad del trabajo.

Al Dr. José Ferrando, por haber despertado en mí, durante mi adolescencia, el espíritu científico que debe tener todo médico. Siempre fue un ejemplo en mi época de estudiante.

A mi padre, por haberme enseñado con sus palabras y con su ejemplo aquello que dijo Gregorio Marañón: “El médico alivia algunas veces y consuela siempre”.

A mi madre, por su apoyo y su ayuda durante todos estos años.

AYUDAS INSTITUCIONALES

RTIC-C03/10. Instituto de Salud Carlos III. FIS. Subdirección General de Investigación Sanitaria.

RTIC-C03/03. Instituto de Salud Carlos III. FIS. Subdirección General de Investigación Sanitaria.

Beca del FIPSE 36290. Cohorte de GESIDA de pacientes infectados por el VIH con linfomas sistémicos.

Becas presidenciales P-EF 2000, 2001, 2002, 2003. Fundación Internacional José Carreras para a la lucha contra la leucèmia.

INDICE

ABREVIATURAS	4
MOTIVACIÓN PERSONAL	7
MOTIVACIÓN CIENTÍFICA	11
I. INTRODUCCIÓN	14
I.1. El virus del sida	15
I.1.1. El descubrimiento del VIH como causa del sida	15
I.1.2. Estructura del VIH	18
I.1.3. Ciclo biológico del VIH	19
I.2. El tratamiento antirretroviral	22
I.2.1. Historia del tratamiento antirretroviral en la infección por el VIH	22
I.2.2. Mecanismos de acción de los fármacos antirretrovirales	23
I.2.3. Mecanismo de acción del TARGA	27
I.2.4. Evaluación de la respuesta al TARGA	28
I.2.5. Indicaciones del inicio del TARGA	29
I.2.6. Combinaciones de fármacos antirretrovirales	31
I.3. Factores de crecimiento hematopoyético en la infección por el VIH	33
I.3.1. Introducción	33
I.3.2. Tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético en la infección por el VIH	33
I.4. Infección por el VIH y cáncer	37
I.4.1. Neoplasias asociadas a la infección por el VIH	37
I.4.2. Sarcoma de Kaposi	38
I.4.3. Carcinoma de cérvix invasivo	39
I.4.4. Efecto del TARGA sobre las neoplasias asociadas a la infección por el VIH	40

I.5. Linfomas asociados a la infección por el VIH	42
I.5.1. Introducción	42
I.5.2. Epidemiología	42
I.5.3. Anatomía patológica	45
I.5.4. Etiología y patogenia.	52
I.5.5. Características clínicas	57
I.5.6. Estudio de extensión	60
I.5.7. Pronóstico	62
I.5.8. Tratamiento	64
II. HIPÓTESIS	76
III. OBJETIVOS	79
III.1. Linfomas no hodgkinianos asociados a la infección por el VIH	80
III.2. Linfoma de Hodgkin asociado a la infección por el VIH	80
IV. RESULTADOS	81
IV.1. Linfomas no hodgkinianos asociados a la infección por el VIH	82
Resúmenes y trabajos publicados	82
IV.2. Linfoma de Hodgkin asociado a la infección por el VIH	85
Resúmenes y trabajos publicados	85
IV.3. Anexo	88
V. DISCUSIÓN	89
V.1. Linfomas no hodgkinianos asociados a la infección por el VIH	90
V.1.1. Período pre-TARGA	90
V.1.2. Período TARGA	91
V.2. Linfoma de Hodgkin asociado a la infección por el VIH	95
V.2.1. Influencia del TARGA en las características de los pacientes	95
V.2.2. Influencia del TARGA en el pronóstico del linfoma de Hodgkin asociado a la infección por el VIH	97
V.3. Consideraciones finales y líneas actuales de investigación	99

VI. CONCLUSIONES	101
VI.1. Linfomas no hodgkinianos asociados a la infección por el VIH.	102
VI.2. Linfoma de Hodgkin asociado a la infección por el VIH	102
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103

ABREVIATURAS

ABVD: doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

ARN: ácido ribonucleico.

Auto-TPH: trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos.

bDNA: *branched-DNA*.

CD: *cluster of differentiation*.

CDC: *Centers for Disease Control*.

CDE: ciclofosfamida, adriamicina y etopósido.

CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona.

CMV: citomegalovirus.

CODOX-M/IVAC: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y metotrexato, alternando con ifosfamida, etopósido y citarabina.

COPP: ciclofosfamida, vincristina, procarbocina y prednisona.

COPP/ABV: ciclofosfamida, vincristina, procarbocina y prednisona/ doxorrubicina, vinblastina, bleomicina.

DHAP: citarabina, cisplatino, dexametasona.

EBER: ARN no codificante del virus de Epstein-Barr.

EBNA: antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr.

EBV: epirrubicina, vinblastina y bleomicina.

EMA: antígeno epitelial de membrana.

Epo: eritropoyetina.

EPOCH: etopósido, vincristina, ciclofosfamida, adriamicina y prednisona.

ESHAP: etopósido, citarabina, cisplatino, prednisona.

FEC: factores estimuladores de colonias.

FDA: *Food and Drug Administration*.

G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas.

GESIDA: Grupo de Estudio del Sida.

GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas.

HAART: *highly active antiretroviral therapy*.

HHV-8: virus herpes humano tipo 8.

HTLV: virus linfotrofo T humano.

HUGTP: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Ig: inmunoglobulina.

IL: interleucina.

IPI: Índice Pronóstico Internacional.

IRD: intensidad relativa de dosis.

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido.

ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

KSHV: herpesvirus del sarcoma de Kaposi.

LAV: virus asociado a la linfadenopatía.

LBDCG: linfoma B difuso de célula grande.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LDH: lacticodeshidrogenasa.

LH: linfoma de Hodgkin.

LMP1: proteína latente de membrana 1.

LNH: linfoma no hodgkiniano.

LPC: linfoma primario de cavidades.

LPSNC: linfoma primario del sistema nervioso central.

m-BACOD: metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona.

MDR: gen de la multirresistencia.

MOPP: mecloretamina, vincristina, procarbacin, prednisona.

MOPP/ABV: mecloretamina, vincristina, procarbacin, prednisona / doxorubicina, vinblastina, bleomicina.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PET: tomografía por emisión de positrones.

PETHEMA: Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas.

REAL: clasificación de los linfomas del Grupo Europeo y Americano.

RC: remisión completa

RM: resonancia magnética.

SG: supervivencia global.

SK: sarcoma de Kaposi.

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

SPECT: tomografía por emisión de fotón único.

SNC: sistema nervioso central.

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

TC: tomografía computarizada.

TI: transcriptasa inversa.

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

VEB: virus de Epstein-Barr.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VPH: virus del papiloma humano.

MOTIVACIÓN PERSONAL

Mis primeros recuerdos sobre la profesión médica datan, como en la mayoría de personas, de la niñez, pero en mi caso con la particularidad de que mi padre era médico: el primero que conocí. Mi padre trabajaba como anatomopatólogo en un hospital de Valencia y tenía una consulta de medicina general en nuestra propia casa, en la que le ayudaba mi madre, además de un pequeño laboratorio donde realizaba algunas pruebas, como determinaciones bioquímicas, sedimentos urinarios, recuentos celulares y fórmulas leucocitarias de sus pacientes. Así, desde mi infancia entendí que la medicina era una profesión multidisciplinar que requería la dedicación de muchas horas de trabajo y de estudio. Sin embargo, fue en mi adolescencia cuando comencé a pensar en estudiar medicina. Las asignaturas de ciencias naturales y biología eran las que más me gustaba estudiar, aunque también me atraían las humanidades. Sin duda también influyó en mi decisión el hecho de que en aquellos años un tío mío estudiaba la carrera de Medicina. Él estaba entusiasmado con sus estudios y yo disfrutaba escuchándole hablar de la Facultad y curioseando en sus apuntes y en sus libros. Así que, al superar el examen de selectividad me matriculé para comenzar la carrera de Medicina, que realicé en la Universidad de Valencia: los tres primeros años en el Hospital Clínico y los tres últimos en el Hospital General. Durante los años de estudiante me sentí atraído por algunas de las ciencias llamadas básicas como la anatomía, la fisiología, la histología y la anatomía patológica. El conocimiento de éstas permitía comprender muy bien la fisiopatología de las enfermedades y el por qué de muchos signos y síntomas que después se veían en los pacientes, lo que me parecía apasionante. Pero los años de la carrera también me sirvieron para descubrir que era en un hospital donde me gustaría trabajar. Me atraía el hecho de que era en el hospital donde se veían los enfermos más complicados y donde

se podían estudiar e investigar las enfermedades en profundidad, lo que requería un trabajo en equipo, en el que siempre me había desenvuelto bien.

Terminé la carrera sin tener decidida la especialidad en concreto a la que me quería dedicar. Las especialidades relacionadas con el diagnóstico me atraían muchísimo, pero el contacto con los enfermos también lo encontraba muy gratificante. Inicié la especialidad de Medicina Interna en el Hospital General de Elche, por lo que me trasladé a vivir a aquella ciudad. Allí trabajé durante un año, que fue muy intenso en cuanto a nuevas experiencias, tanto profesionales como personales. Pero había algo que me indicaba que no tenía completas mis expectativas profesionales y era una inquietud por poder intervenir más en el diagnóstico y en la investigación de las enfermedades. Además, desde que decidí estudiar Medicina, o quizás antes, siempre había pensado en dedicarme a estudiar enfermedades consideradas como incurables. Todas estas inquietudes me llevaron a volverme a presentar al examen de MIR y escoger una especialidad como la Hematología-Hemoterapia, en la que se combinan aspectos diagnósticos y clínicos de diferentes enfermedades, entre las que se encuentran algunas neoplasias como los linfomas. Me decidí a hacer las maletas de nuevo y trasladarme a Barcelona, ya que entendía que era allí donde había una mayor tradición en el estudio y en la docencia de esta especialidad. El Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTP) era un hospital muy joven en 1992, tenía nueve años de vida, pero ya comenzaba a ser conocido en todo el país. El hecho de que fuera un centro todavía joven y con la mayoría de profesionales en sus primeros años de ejercicio, junto a que el servicio de Hematología-Hemoterapia ofrecía las máximas garantías para una buena formación en la especialidad fueron las circunstancias que me decidieron a elegirlo para realizar allí la residencia.

La aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) coincidió en el tiempo con mi decisión de estudiar la carrera de Medicina y como toda enfermedad incurable, atraía mi curiosidad. Durante mi época de estudiante seguí los primeros años de historia del sida básicamente a través de los medios de comunicación. Cuando inicié mi ejercicio profesional en el Hospital General de Elche, tuve ocasión de atender, por primera vez, a enfermos de sida, y aprendí que desarrollaban con mayor frecuencia algunas neoplasias, entre ellas los linfomas: ¡qué poco se podía hacer por ellos!. A mi llegada al HUGTP me encontré con que allí existía una unidad específica para el tratamiento y seguimiento de los enfermos infectados por el VIH. Posteriormente, cuando inicié mi formación como médico residente en el servicio de Hematología-Hemoterapia pude comprobar que los pacientes infectados por el VIH que desarrollaban un linfoma eran remitidos a nuestro servicio. En él, el Dr. Josep Maria Ribera se encargaba de finalizar su estudio y, a la mayoría de los pacientes, les administraba tratamiento quimioterápico. Éste era un hecho poco frecuente a comienzos de los años 1990, lo que me llamó la atención. De hecho, yo había visto como estos casos eran considerados como terminales en otros centros, ya que pocos médicos se atrevían a tratar unos pacientes con un linfoma, que ya tenían una enfermedad incurable como el sida, y cuya expectativa de vida era corta. Así pues, nuestro centro reunía unas características poco frecuentes. Por un lado, existía una unidad de VIH de referencia, que controlaba una gran cantidad de pacientes y era pionera en ensayar nuevos tratamientos antirretrovirales y, por otro, los pacientes que desarrollaban un linfoma eran remitidos al Servicio de Hematología-Hemoterapia, donde se tenía una actitud activa con ellos y se procuraba tratar el linfoma siempre que fuera posible. Debido a estas circunstancias, en nuestro servicio veíamos y tratábamos una mayor cantidad de pacientes con linfomas asociados a la infección por el VIH que en otros. Como médico

residente que era, me interesaron aquellos pacientes, por los que en muchos casos no se podía hacer gran cosa: ¡cuánto quedaba por investigar y por hacer!. El Dr. Josep Maria Ribera me ofreció la posibilidad de realizar mi trabajo de tesina de doctorado recopilando los casos que teníamos y estudiando los factores pronósticos. A mí me pareció apasionante el poder dedicarme a estudiar esta entidad de la que tanto quedaba por averiguar y me lancé a revisar las historias clínicas de los 40 pacientes que se habían diagnosticado hasta entonces en nuestro hospital. Así fue como comenzó todo.

Al terminar mi formación como médico residente tuve que tomar la decisión de dónde ejercería como hematólogo. El Prof. Evarist Feliu y la Dra. Fuensanta Millá me ofrecieron quedarme en el Servicio de Hematología-Hemoterapia del HUGTP, en el que entonces se iniciaba un proceso de crecimiento que permitiría la incorporación de algunos hematólogos formados en el mismo. Mi trabajo se desarrollaría en el laboratorio, pero continuaría vinculado a la clínica realizando guardias y visitando pacientes ambulatorios. Además, el Prof. Evarist Feliu me ofreció la posibilidad de pedir una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias para continuar la línea de investigación de los linfomas asociados al sida junto al Dr. Josep Maria Ribera. Todo este plan de trabajo me sedujo, ya que de esta manera tendría la posibilidad de realizar el proyecto profesional que a lo largo de los años había imaginado. Por un lado, podría dedicarme sobre todo a los aspectos diagnósticos de las enfermedades hematológicas, sin dejar de tratar con pacientes y, por otro, podría profundizar en el estudio de los linfomas asociados a la infección por el VIH. Uno de los frutos de todo lo antedicho es el haber podido realizar la presente Tesis Doctoral.

MOTIVACIÓN CIENTÍFICA

El sida es una enfermedad que se describió por primera vez en los primeros años de la década de 1980. Desde el comienzo tuvo una gran repercusión en los medios de comunicación, dado que afectaba a grupos de población con unas conductas determinadas y a que se vieron afectados algunos personajes famosos del mundo del espectáculo. La repercusión social ha sido muy grande a lo largo de los más de 20 años de historia y el esfuerzo económico de las distintas administraciones públicas para combatir la enfermedad ha sido enorme. Al descubrirse el agente causal, un retrovirus con una alta capacidad de mutación y, por lo tanto, muy difícil de erradicar, los esfuerzos se centraron, por un lado, en prevenir la transmisión y, por otro, en investigar medicamentos y vacunas.

El sida consiste en una destrucción de la inmunidad celular que conlleva el desarrollo de enfermedades infecciosas y neoplásicas oportunistas. Este hecho ha propiciado que sean muchos los especialistas que se han dedicado al estudio de esta enfermedad. En nuestro país fueron los especialistas en Medicina Interna quienes se ocuparon, desde el comienzo, de los pacientes con sida y fue dentro de esta disciplina donde surgieron las unidades especializadas en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los enfermos infectados por el VIH.

Los LNH y, en mucho menor grado, el LH, son neoplasias que se observan con mayor frecuencia de la esperada en pacientes con infección por el VIH. En los primeros años de la epidemia, la inexistencia de tratamientos eficaces contra el VIH, junto al hecho de que los pacientes se encontraran muchas veces en un estado de inmunodepresión avanzado cuando se efectuaba en ellos el diagnóstico de linfoma, hacía que muchos médicos se cuestionaran la conveniencia de tratarlos con finalidad

curativa, dada la corta esperanza de vida que tenían. A finales de los años 1980 se produjeron dos hechos que hicieron cambiar la actitud de muchos clínicos. El primero, la introducción de los primeros fármacos antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa para el tratamiento de la infección por el VIH, lo que, junto a la profilaxis contra las infecciones oportunistas, hizo que la esperanza de vida de estos pacientes aumentara. El segundo, la administración de los FEC, lo que facilitó la administración de pautas de quimioterapia a dosis plenas y con los intervalos precisos entre los ciclos, con una disminución de la frecuencia y la gravedad de las infecciones, al reducirse la duración de los períodos de neutropenia. Estos hechos hicieron que se comenzara a considerar a los pacientes con linfomas asociados al VIH como candidatos a recibir pautas de quimioterapia intensiva con finalidad curativa. De todas formas, el pronóstico de los pacientes con linfomas asociados a la infección por el VIH seguía siendo pobre y mucho peor que el de los pacientes con los mismos tipos de linfomas pero sin la infección por el VIH.

El hecho que más parece haber cambiado la historia natural de la infección por el VIH es la introducción, a partir de 1996, de los fármacos inhibidores de la proteasa y su uso combinado con los inhibidores de la transcriptasa inversa. Esta modalidad de tratamiento se denomina TARGA y su empleo generalizado ha supuesto una disminución de la incidencia de las infecciones oportunistas y de algunas neoplasias que afectan a los individuos infectados por el VIH. En el caso de los linfomas, la incidencia de los LPSNC ha descendido de forma significativa, hecho que no se ha podido demostrar en los LNH sistémicos ni en el LH.

El hecho de que en el HUGTP haya existido una unidad para el tratamiento y seguimiento de los pacientes infectados por el VIH desde los primeros años, adscrita al Servicio de Medicina Interna, y que en el servicio de Hematología-Hemoterapia de

dicho hospital se hayan estudiado y tratado los pacientes que desarrollaban un linfoma, junto a la estrecha colaboración que ha existido entre los profesionales de los dos servicios, ha llevado a que se haya podido recopilar un gran número de casos a lo largo de los años. Estas circunstancias nos han permitido realizar una investigación clínica, en la que hemos podido ir comprobando cómo los cambios introducidos en el tratamiento del sida han ido influyendo en las características y en el pronóstico de los linfomas asociados a la infección por el VIH. Han sido unos años en los que hemos asistido a muchos cambios en el tratamiento de los pacientes con sida y con linfomas asociados a la infección por el VIH. Los resultados han cambiado tanto, que hoy en día prácticamente nadie se cuestiona que los enfermos con linfomas asociados a la infección por este retrovirus deban recibir un tratamiento con intención curativa.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. EL VIRUS DEL SIDA

I.1.1. El descubrimiento del VIH como causa del sida

En 1981 se describió una nueva entidad clínica denominada síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) (Gottlieb et al, 1981; Masur et al, 1981; Siegal et al, 1981). Los primeros casos de este nuevo síndrome se diagnosticaron a partir de la aparición de un brote de neumonía por *Pneumocystis carinii* en adultos homosexuales en Los Ángeles (California). Los pacientes no tenían una predisposición conocida para contraer esta enfermedad, que hasta entonces se había descrito en niños malnutridos y en adultos con alteraciones del sistema inmunitario o en pacientes bajo tratamiento con fármacos inmunodepresores. Asimismo, se asoció a este nuevo síndrome la descripción de casos de SK de presentación atípica y de evolución muy agresiva (CDC, 1982). Esta neoplasia se presentaba, hasta entonces, en ancianos de origen mediterráneo, adultos africanos de etnia negra y receptores de trasplante renal, pero su aparición en jóvenes previamente sanos no se había descrito.

En un breve período de tiempo se declararon nuevos casos de sida en individuos transfundidos, hemofílicos y UDVP (CDC, 1981; Davis et al, 1983; Poon et al, 1983; Jett et al, 1983; Wormser et al, 1983)

El sida se describía como una enfermedad de larga evolución, con un período de latencia extremadamente largo entre la exposición al agente (a través de la sangre o el contacto sexual) y el profundo estado de inmunodepresión caracterizado por la aparición de infecciones oportunistas o neoplasias.

En julio de 1983 ya existían en EEUU 1.576 casos de sida y se habían declarado también casos en 12 países europeos. El número creciente de pacientes permitió realizar estudios epidemiológicos encaminados a la búsqueda del agente causal (Francis et al, 1983). La posibilidad de que se tratara de un agente infeccioso era cada vez mayor. Se

realizaron estudios para determinar la seroprevalencia de exposición a numerosos microorganismos, especialmente virus y comparar la exposición a estos agentes entre pacientes con sida y controles sanos. Se estudiaron el CMV, el VEB y el virus de la hepatitis B, pero sin resultados concluyentes. Sin embargo, al ser el sida una enfermedad nueva, era lógico pensar que estaría producida por un agente infeccioso nuevo, o, si estaba implicado alguno de los virus conocidos, se trataría de una nueva mutación o de una variedad genética recombinada. Varios argumentos llevaron a algunos investigadores, como Montagnier en París y Gallo en Bethesda, a sospechar que el agente etiológico del sida podría ser una variante del HTLV. Este virus era el único que se conocía capaz de infectar los linfocitos T colaboradores (CD4), que eran las células que se encontraban disminuídas en los pacientes con sida. Además, se sabía que el HTLV se transmitía por las mismas vías que se habían descrito en el sida: contactos sexuales, transmisión por la sangre y transmisión vertical de madres a hijos. Asimismo, otra razón que apoyaba la teoría retroviral era la existencia de modelos animales en los que retrovirus linfotrópicos causaban no sólo linfomas y leucemias sino también estados de inmunodepresión que conducían al desarrollo de infecciones letales. Por último, el hecho de que se refirieran casos de sida en pacientes hemofílicos, que recibían únicamente factores de coagulación filtrados, hacía suponer que el microorganismo causante del síndrome no podía ser otro que un virus. Se realizaron estudios seroepidemiológicos para determinar si podría existir un virus relacionado con el HTLV que estuviera relacionado con el sida y se obtuvieron algunos resultados, aunque no concluyentes. Se observó la presencia de anticuerpos con reacción cruzada con el HTLV en la tercera parte de los pacientes con sida (Essex et al, 1983) y, posteriormente, se detectaron secuencias genómicas de HTLV en algunos pacientes con sida (Germann et al, 1983; Gallo et al, 1983). La realidad era que algunos pacientes estaban doblemente

infectados: por el HTLV-I y por el nuevo agente. La teoría de que un retrovirus era la causa del sida era correcta, pero la hipótesis de que éste estuviera relacionado estrechamente con el HTLV resultaría errónea (Gallo y Montagnier, 2003).

En 1983, los investigadores del Instituto Pasteur de París, utilizando interleucina-2 y suero anti-interferón, aislaron un retrovirus, a partir de un cultivo de linfocitos T extraídos del material de biopsia de una adenopatía, en un paciente que presentaba un cuadro de linfadenopatía generalizada persistente, síndrome que se consideraba como precursor del sida (Barre-Sinoussi et al, 1983). Este virus era diferente al HTLV en cuanto a antigenicidad y morfología y lo denominaron virus asociado a la linfadenopatía (lymphadenopathy associated virus, LAV). Por su parte, el grupo de Gallo en el Instituto Nacional del Cancer de Bethesda (EEUU) describió en 1984 un retrovirus en pacientes con sida, antigénicamente diferente al HTLV-I, que denominaron HTLV-III (Popovic et al, 1984). Posteriormente se demostró que el LAV y el HTLV-III eran el mismo virus, y se acordó otorgarle el nombre de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Después del descubrimiento del virus, se tenía que demostrar que se trataba del agente causal del sida. Esto suponía un reto ya que, al contrario de otras infecciones víricas conocidas, la enfermedad se manifestaba años después de que la infección hubiera ocurrido. La conexión entre el VIH y la enfermedad se llevó a cabo, sobre todo en Bethesda, al aislar repetidamente el virus en pacientes con sida y, sobre todo, al desarrollarse una prueba serológica para detectar el VIH en sangre, que comenzaría a estar disponible en los bancos de sangre en 1985. Otras evidencias indirectas de que el VIH era la causa del sida fueron la demostración de su alto grado de tropismo por los linfocitos T CD4 positivos, su repetido aislamiento de diferentes pacientes con sida y el aislamiento de virus similares que causaban síndromes de inmunodeficiencia en monos.

Así, la relación causal entre el VIH y el sida fue aceptada por la comunidad científica en 1984.

En 1986 se aisló otro retrovirus, al que se denominó VIH-2, para diferenciarlo del VIH descrito anteriormente y al que, por tanto, le correspondían las siglas VIH-1. El VIH-2 se aisló de individuos de África occidental, algunos de los cuales presentaban una enfermedad idéntica al sida causada por el VIH-1.

I.1.2. Estructura del VIH

El VIH es un retrovirus perteneciente a la familia de los lentivirus. Los lentivirus han sido aislados en diferentes especies animales y se caracterizan por producir procesos de evolución lenta que se pueden agrupar en tres tipos de síndromes: neurológicos, autoinmunes y de inmunodeficiencia.

La estructura del VIH consiste en una doble envoltura lípido-proteica y una nucleocápside central denominada *core*, constituida por una proteína, la p24, que incluye una doble cadena de ARN y enzimas necesarias para la replicación como la TI, la integrasa y la proteasa.

La doble capa lipídica que constituye la envoltura del virus contiene varias estructuras específicas, algunas de ellas claves para la infectividad. Una de ellas es una glucoproteína de 120.000 daltons peso molecular, denominada gp120, que es la principal estructura que interacciona con la proteína CD4 situada en la superficie de las células que son susceptibles de ser infectadas. La gp120 está unida a la envoltura del VIH por una segunda glucoproteína, la gp41. Esta última es la proteína que está implicada en el proceso de fusión de membranas entre el virus y la célula (Alcamí, 1999).

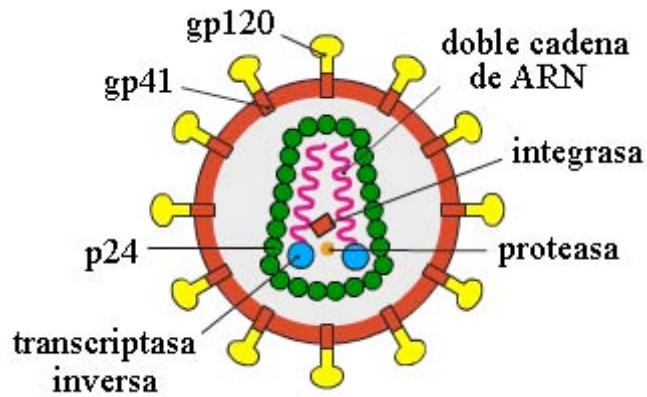


Figura 1. Estructura del VIH. Se representan los diferentes componentes de la envoltura y del *core*.

I.1.3. Ciclo biológico del VIH

Muchos aspectos del ciclo vital del VIH han sido aclarados de manera suficiente para proveer las bases para el desarrollo de la terapia antirretroviral

A. Interacción con los receptores y entrada del virus en la célula

La entrada del VIH en la célula se produce mediante la interacción con dos tipos de receptores. Por una parte, existe un receptor específico y común a todos los subtipos del VIH, la molécula CD4. Esta proteína se encuentra presente en la superficie de los linfocitos T colaboradores y en las células de estirpe mononuclear-fagocítica. Por otra parte, se han caracterizado distintos receptores de quimocinas que actúan como correceptores del VIH. Los más importantes son CCR5 y CXCR4. La interacción CD4/gp120 es necesaria pero no suficiente para infectar la célula. Uno de los dominios del receptor CD4 se une a la glucoproteína viral gp120, lo que produce una transformación estructural de la proteína CD4, que posteriormente facilitará la interacción entre la gp120 y los receptores de quimocinas. Casi todos los pacientes son infectados inicialmente por un virus que utiliza el receptor CCR5, conocido como VIH R5. Algunos casos de infección avanzada por el VIH han mostrado una evolución del

virus a utilizar el receptor CXCR4, llamado VIH X4. Existen evidencias de que el virus X4 es más rápidamente citopático que el R5, y esto supondría que el bloqueo del receptor CCR5 podría favorecer una forma más virulenta de infección. La interacción de gp120 con el receptor de quimocina induce cambios conformacionales del dominio externo de gp41, llamado péptido de fusión, el cual se inserta en la membrana celular e induce la fusión de las membranas plasmática y viral.

B. Retrotranscripción, transporte nuclear e integración

La enzima necesaria para realizar este proceso es la TI que se encuentra dentro del *core* del virus y está codificada por el gen *pol*. La retrotranscripción supone un complejo proceso que se realiza en el citoplasma celular. Mediante la utilización de sus actividades ADN polimerasa y ARNasa, la TI genera una doble hebra de ADN duplicando una hebra de ARN. La copia de ADN del genoma del VIH se integra en el ADN del núcleo de la célula huésped mediante la enzima integrasa. Esta enzima se une a cada extremo del nuevo ADN viral, formando un complejo que entra en el núcleo a través de los poros de la membrana nuclear. La integrasa rompe entonces el ADN del huésped y transfiere la hebra de ADN viral, luego repara los puntos de rotura y el ADN viral queda integrado en el genoma de la célula huésped, constituyendo lo que se denomina un provirus integrado.

C. Replicación del virus

El ADN viral se activa y se transcribe a ARN, el cual se traduce posteriormente a proteínas virales. La activación viral ocurre generalmente inmediatamente después de la infección, pero en algunas células ésta aparece después de un tiempo prolongado. La

activación y transcripción del VIH y el transporte de los productos codificados desde el núcleo al citoplasma implica a las proteínas tat y rev.

Una vez sintetizadas, las proteínas víricas deben ser procesadas antes de ensamblarse para formar las partículas víricas maduras. En este proceso participan diferentes proteínas víricas, entre las que se encuentra la proteasa, que desempeña un papel central en la producción de las partículas víricas. La maduración final de los viriones y el ensamblaje correcto de las proteínas víricas se produce en el momento final del ciclo infectivo, con lo que se constituye una partícula vírica madura que se libera de la célula. Una vez el virión se libera de la célula por gemación, la proteasa específica del VIH comienza a fragmentar las proteínas virales, con lo que el virus finaliza su maduración y se convierte en una forma con capacidad de infectar otras células.

I.2. EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

I.2.1. Historia del tratamiento antirretroviral en la infección por el VIH

Los inhibidores de la TI se comenzaron a utilizar de manera generalizada en pacientes infectados por el VIH en 1987, cuando la zidovudina fue aprobada por la FDA para el tratamiento de los pacientes con sida y complejo relacionado con el sida. Pero con el tiempo se observó que el efecto de los inhibidores de la TI sobre la reconstitución del sistema inmunitario era parcial y transitorio. Casi 10 años más tarde, la FDA aprobó los primeros fármacos inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la infección por el VIH. Su utilización en combinación con otros antirretrovirales, incluidos los análogos de los nucleósidos, se demostró más eficaz y con menor aparición de resistencias que si se utilizaban de forma aislada (Collier et al, 1996; Hammer et al, 1997; Gulick et al, 1997).

El empleo generalizado, desde 1996, de pautas de tratamiento que incluyen inhibidores de la proteasa en combinación con inhibidores de la TI, ha supuesto un cambio en la historia natural de la infección por el VIH, condicionado por la disminución de la incidencia de infecciones oportunistas y de algunas neoplasias que afectan a estos pacientes (Sepkowitz, 1998). En la actualidad, el tratamiento de elección de la infección por el VIH consiste en la combinación de al menos 3 fármacos antirretrovirales. Esta nueva terapia se ha denominado genéricamente “tratamiento antirretroviral de gran actividad” (TARGA) o de gran eficacia (TARGE) o ”*highly active antiretroviral therapy*” (HAART), según la bibliografía anglosajona.

I.2.2. Mecanismos de acción de los fármacos antirretrovirales

La terapia antirretroviral está encaminada básicamente a actuar sobre las tres fases del ciclo del virus: entrada del virus en la célula, retrotranscripción del virus y fase replicativa (figura 2).

A. Fase de entrada del VIH en la célula

Se dispone de un fármaco, ya aprobado, que bloquea la unión gp120/receptor de quimocina: el enfuvirtide. Después de la unión de gp120 con el CD4 y el correceptor se produce la inserción del dominio del péptido de fusión de gp41 en la membrana celular. El proceso de infección requiere un replegamiento de gp41 que lleva a la aproximación y fusión de las membranas, actuando de forma similar a un arpón. Este replegamiento de gp41 es impedido por el enfuvirtide (T-20), un polipéptido que se une al dominio externo (péptido de fusión) de gp41 desplegado, estabilizándolo en esta conformación. Debido a que se trata de un nuevo fármaco, el enfuvirtide no tiene casi resistencias. El medicamento debe administrarse 2 veces al día por vía subcutánea (Lalezari et al, 2003). Si no se combina con otros antirretrovirales se favorece la aparición de resistencias. Se han desarrollado otros inhibidores de la fusión, entre ellos un anticuerpo monoclonal murino humanizado que se une al CD4, estabilizándolo, que se ha mostrado activo *in vitro* en un ensayo clínico de fase I en individuos infectados por el VIH (Jekle et al, 2003).

B. Fase de retrotranscripción

En esta fase de preintegración, el objetivo del tratamiento antirretroviral es la TI, que cataliza el paso de ARN vírico a ADN vírico complementario, que pasa al núcleo, donde queda incorporado como provirus.

La transcripción inversa, relativamente exclusiva de los lentivirus, incluido el VIH, fue rápidamente un objetivo del desarrollo de medicamentos. Actualmente se dispone de 2 tipos de inhibidores de la TI: los ITIAN y los ITINN (tabla 1).

Los ITIAN son la base del tratamiento contra el VIH y habitualmente se incluyen 2 de ellos en los tratamientos antirretrovirales combinados. Cada fármaco del grupo tiene un perfil tóxico característico, y existen pocos efectos secundarios comunes a todos. La aparición de resistencias contra un medicamento de este grupo no comporta la resistencia a los demás.

Los ITINN se unen directa y muy específicamente a la TI. Son muy parecidos entre sí en cuanto a toxicidad y resistencias. Son inactivos frente al VIH-2 y otros virus estrechamente relacionados. Son fármacos muy potentes y que deben ser administrados en combinación. La aparición de resistencia contra uno afecta a todos los fármacos de la familia. A pesar de sus aparentes limitaciones, los ITINN son componentes esenciales de los tratamientos contra el VIH; en especial la nevirapina y el efavirenz son de uso frecuente.

C. Fase replicativa o de postintegración

El ADN provírico se transcribe en ARN mensajero, que se transporta al citoplasma, donde se sintetizan las proteínas víricas precursoras. Éstas serán fragmentadas por la proteasa para formar las proteínas víricas definitivas, que posteriormente se ensamblarán y, aprovechando la membrana celular, darán origen a los viriones, que serán liberados de la célula. En esta fase es donde actúan los nuevos fármacos inhibidores de la proteasa, que impiden la formación adecuada de los viriones (Deeks et al, 1997) (tabla 1). Su potencia ha revolucionado el tratamiento de la

infección por el VIH. El mecanismo de aparición de resistencias a este grupo de medicamentos es más parecido a los ITIAN que a los ITINN.

Tabla 1. Fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH.

ITIAN	ITINN	Inhibidores de la proteasa	Inhibidores de la fusión
Zidovudina: ZDV	Efavirenz: EFV	Indinavir: IDV	Enfuvirtide: T-20
Estavudina: d4T	Nevirapina: NVP	Ritonavir: RTV	
Lamivudina: 3TC	Delavirdina: DLV	Nelfinavir: NFV	
Didanosina: ddI		Amprenavir: APV	
Abacavir: ABC		Lopinavir: LVP	
Zalcitabina: ddC		Atazanavir: ATV	
Tenofovir: TDF			
Entricitabina: FTC			

Abreviaturas: ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido; ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

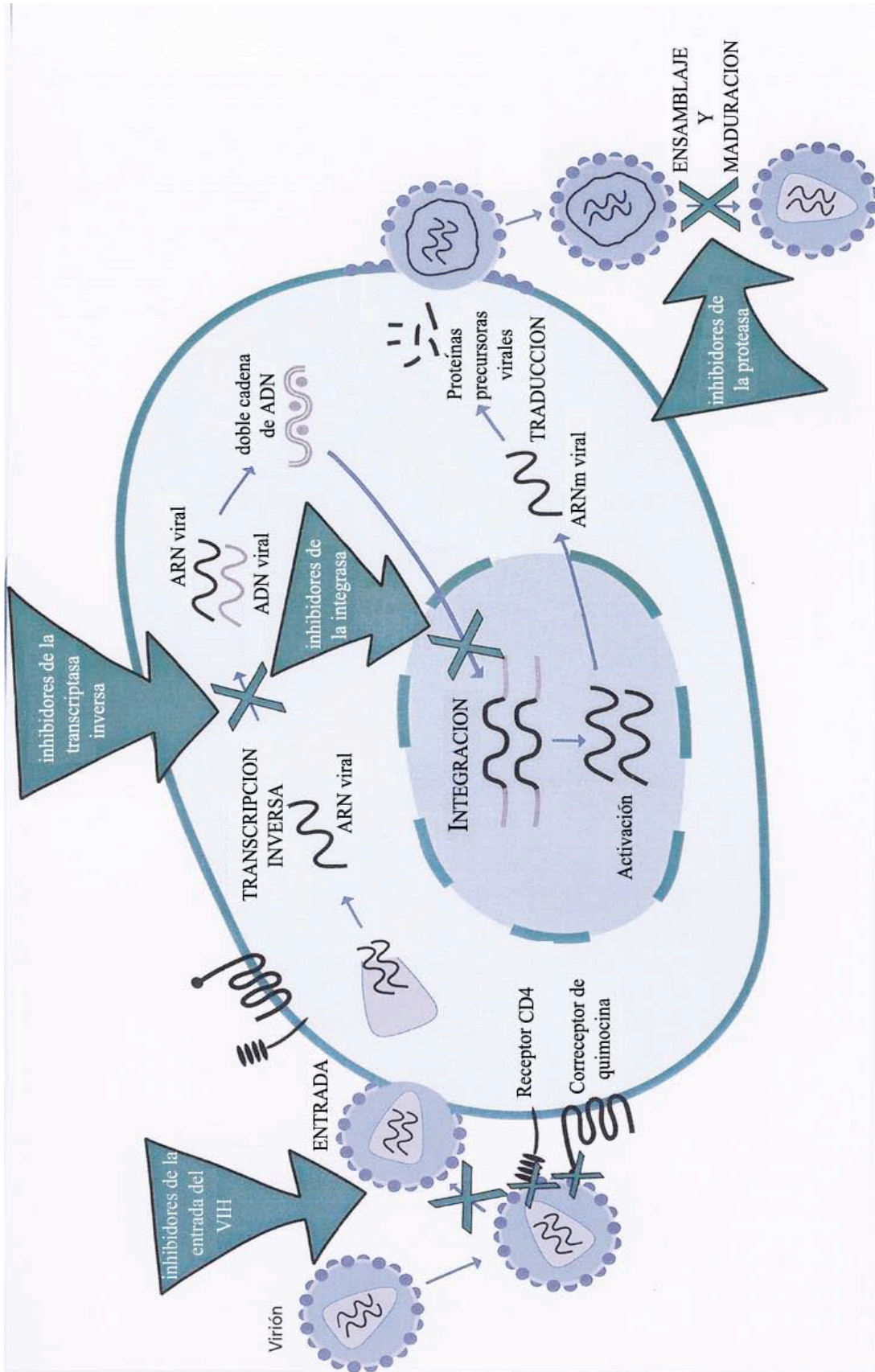


Figura 2. Mecanismos de acción de los fármacos antirretrovirales. Se describen las principales fases del ciclo biológico del VIH: entrada en la célula, transcripción inversa, integración en el ADN, traducción, ensamblaje y maduración vírica. Las flechas señalan los lugares de actuación de los diferentes fármacos antirretrovirales.

I.2.3. Mecanismo de acción del TARGA

La deficiencia inmunitaria causada por la infección por el VIH es tanto cuantitativa como cualitativa y se caracteriza por una reducción progresiva del número de células CD4 circulantes y por una alteración de las células CD4 restantes, así como por defectos de la función de otros linfocitos.

La reconstitución inmune después del TARGA se debe a un aumento de la cantidad de linfocitos CD4 positivos y a una mejora de su función, secundarios a un descenso de la tasa de replicación del VIH. Esta recuperación se puede dividir en dos fases (Lederman y Valdez, 2000). En la primera, durante las primeras semanas, se observa un rápido aumento en las cifras de linfocitos CD4 positivos debido a una redistribución de los linfocitos que se encontraban en los tejidos linfoides, formando parte de la respuesta inflamatoria a la infección por el VIH. La segunda se caracteriza por un aumento más lento de los linfocitos CD4 positivos y se debe a la producción de células linfoides T, que ya no se ve contrarrestada por el secuestro en los tejidos linfoides debido a la inflamación ni por su destrucción por el VIH. Paralelamente al aumento de los linfocitos CD4 se produce un descenso de los linfocitos CD8 positivos, que refleja un descenso de la carga viral de VIH en el plasma y en los tejidos linfoides. Sin embargo, la recuperación del sistema inmunitario en los pacientes que reciben TARGA, medida tanto por la cantidad de linfocitos CD4 positivos como por su función, casi nunca es completa. Por otro lado, no todos los pacientes tienen el mismo grado de recuperación inmunitaria e incluso existe una proporción de éstos que no responde en absoluto al TARGA.

I.2.4. Evaluación de la respuesta al TARGA

El recuento de linfocitos CD4 positivos y la carga viral de ARN del VIH en el plasma son los parámetros utilizados para establecer las indicaciones terapéuticas y evaluar la respuesta al TARGA. El objetivo del tratamiento antirretroviral es reducir la carga viral hasta valores indetectables durante el mayor tiempo posible. La monitorización del TARGA debe basarse en criterios clínicos, recuento de linfocitos CD4 positivos y carga viral, evaluados todos de forma conjunta e individualmente para cada paciente.

El objetivo principal del TARGA es evitar las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH y la progresión a sida en los pacientes asintomáticos e impedir el desarrollo de nuevas enfermedades oportunistas o la muerte en los pacientes que ya han desarrollado el sida. Por lo tanto, la aparición de una infección oportunista o una neoplasia relacionada con el sida se considera un fallo terapéutico y, generalmente, va precedido de una falta de respuesta virológica e inmunológica, o bien de una pérdida de la misma. La única complicación que no se considera como un fracaso clínico es la aparición de una infección oportunista durante los 3 a 6 meses desde el inicio del TARGA, en pacientes con una inmunodepresión grave pero con una respuesta virológica adecuada.

Otro objetivo del TARGA es la reconstitución del sistema inmune. El aumento de los linfocitos CD4 positivos es lento pero continuo (Autran et al, 1997). No hay datos que puedan definir cuándo una respuesta inmunológica es adecuada. Se considera que durante el primer año de tratamiento con TARGA debería haber un aumento de $50-100 \times 10^6$ linfocitos CD4/L (Deeks et al, 1999). La ausencia de respuesta se define arbitrariamente como el descenso de más de un 30% de la cifra inicial de linfocitos CD4. En algunos casos se observan datos contradictorios entre las respuestas

inmunológica y virológica al TARGA. Hay pacientes que, a pesar de tener cifras elevadas de linfocitos CD4 durante tiempo, mantienen una carga viral detectable en el plasma. Por otro lado, pacientes con carga viral indetectable pueden no presentar aumentos o incluso tener un descenso de las cifras de linfocitos CD4 positivos. La cifra de linfocitos CD4 positivos es el parámetro principal para establecer la indicación de inicio del TARGA. Sin embargo, este parámetro es menos importante que la carga viral para decidir cambios en el tratamiento, ya que el fallo en la respuesta virológica precede al fallo en la respuesta inmunológica (Rubio et al, 2002).

En definitiva, la carga viral es el principal parámetro para evaluar la eficacia del TARGA, para definir su fracaso y, por lo tanto, para tomar decisiones en cuanto a los cambios de tratamiento.

I.2.5. Indicaciones del inicio del TARGA

La terapia antirretroviral, cuando resulta efectiva, suprime de una forma prolongada la viremia hasta valores por debajo de los límites detectables. Se recomienda que el inicio del TARGA sea antes de que la enfermedad alcance estadios avanzados, pero, incluso en estos casos, se puede llegar a revertir la deficiencia inmunológica de una manera sustancial. Las indicaciones sobre el inicio del tratamiento y la elección de los fármacos se encuentran bien establecidas en las guías de tratamiento de la infección por el VIH, tanto nacionales (Rubio et al, 2002), como internacionales (Dybul et al, 2002; Yeni et al, 2004)

Según las recomendaciones del grupo cooperativo GESIDA, no existe ninguna evidencia científica que indique que se deba instaurar un tratamiento antirretroviral en pacientes con infección aguda por el VIH, a no ser que el paciente haya tenido manifestaciones clínicas graves durante la fase sintomática o desee iniciar el tratamiento

por su propia voluntad, una vez se le hayan explicado las ventajas y los inconvenientes de realizar el tratamiento (Rubio et al, 2002).

La decisión de iniciar el tratamiento antirretroviral debe basarse en tres parámetros: la clínica, el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral en el plasma. En general, el tratamiento debe iniciarse antes de que la cifra de linfocitos CD4 sea inferior a $200 \times 10^6/L$. Por otra parte, el inicio del TARGA se puede diferir, en la mayoría de casos, hasta que la cifra de linfocitos CD4 llegue a ser de $350 \times 10^6/L$. Las recomendaciones del GESIDA sobre el inicio del tratamiento antirretroviral son las siguientes:

1. Pacientes con infección por el VIH sintomática (estadios B y C de la clasificación de los CDC). Se debe iniciar tratamiento antirretroviral en todos los casos. Si el paciente sufre una infección oportunista, el inicio del TARGA puede retrasarse unas semanas si el estado del enfermo así lo aconseja.
2. Pacientes con infección por el VIH asintomática. El inicio del TARGA debe basarse en el número de linfocitos CD4 y en la carga viral:
 - Pacientes con cifras de linfocitos CD4 inferiores a $200 \times 10^6/L$. Deben iniciar tratamiento antirretroviral en todos los casos.
 - Pacientes con cifras de linfocitos CD4 entre 200 y $350 \times 10^6/L$. Se recomienda iniciar el tratamiento en la mayoría de casos. En aquellos casos con cifras de linfocitos CD4 alrededor de $350 \times 10^6/L$ y con una carga viral de menos de 10.000 copias/mL por b-DNA o menos de 20.000 copias/mL por PCR se puede retrasar el inicio de tratamiento.
 - Pacientes con cifras de linfocitos CD4 superiores a $350 \times 10^6/L$. El tratamiento antirretroviral se puede retrasar.

En cualquier caso, el inicio del TARGA debe evaluarse de una manera individualizada. Antes de tomar una decisión se deberá disponer de al menos 2 determinaciones de linfocitos CD4 y de la carga viral, para confirmar los resultados. Una cuestión fundamental es la motivación del paciente para iniciar el tratamiento y su cumplimiento posterior.

I.2.6. Combinaciones de fármacos antirretrovirales

En la actualidad el TARGA debe consistir en la combinación de, al menos, tres fármacos basándose en alguno de los siguientes esquemas:

- 2 ITIAN + 1 ó 2 inhibidores de la proteasa.
- 2 ITIAN + 1 ITINN.
- 3 ITIAN. En este caso uno debe ser el abacavir.

En los pacientes con una carga viral superior a 100.000 copias/mL no se recomienda el uso de 3 ITIAN. En pacientes muy inmunodeprimidos con cifras de linfocitos CD4 inferiores a $100 \times 10^6/L$ hay pocas evidencias para recomendar la combinación de 3 ITIAN o 2 ITIAN con 1 ITINN.

La combinación con la que se ha tenido más experiencia y parece tener mejores resultados es la de 2 ITIAN más un inhibidor de la proteasa. Esta combinación se ha mostrado eficaz en pacientes muy inmunodeprimidos y ha reducido la incidencia de infecciones oportunistas y la mortalidad en los pacientes con sida. Existe una menor experiencia en la práctica clínica en lo que se refiere a las combinaciones de 3 ITIAN y algunos estudios muestran que pueden ser menos eficaces cuando los pacientes tienen valores muy elevados de carga viral (Martínez et al, 2003). Existe menos experiencia en la utilización de esquemas que incluyan combinaciones de antirretrovirales de las 3 familias, aunque en un estudio recientemente publicado, los esquemas de TARGA

incluyendo 4 fármacos (2 ITIAN, 1 ITINN y un inhibidor de la proteasa) no se mostraron más eficaces que dos esquemas consecutivos de 3 fármacos (Shafer et al, 2003).

En cualquier caso, la elección del esquema de tratamiento deberá hacerse de forma individualizada teniendo en cuenta el grado de inmunodepresión y la carga viral, la posible adherencia al tratamiento, los efectos secundarios y las posibles interacciones farmacológicas.

I.3. FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

I.3.1 Introducción

Los factores de crecimiento hematopoyético incluyen los FEC y las interleucinas. Constituyen un grupo de citocinas necesarias para la proliferación y diferenciación de los progenitores hematopoyéticos. Los factores de crecimiento hematopoyético modulan la diferenciación de las células madre pluripotenciales en células progenitoras comprometidas, las cuales darán origen más tarde a las diferentes líneas celulares. Posteriormente, el crecimiento y maduración de las diferentes líneas celulares está también regulado por otras citocinas. Además, los FEC también estimulan varias funciones de las células mieloides maduras como la quimiotaxis y la fagocitosis. Los factores de crecimiento hematopoyético son sintetizados por varios tipos de células como las células de la estroma medular, células endoteliales, linfocitos y macrófagos. El desarrollo de las técnicas de ADN recombinante ha hecho que se disponga hoy en día de FEC para uso clínico, como la Epo, el G-CSF y el GM-CSF.

I.3.2. Tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético en la infección por el VIH

La infección por el VIH se asocia a múltiples alteraciones de la hematopoyesis que afectan a todas las series. La patogenia de estas alteraciones es múltiple. Por una parte, existen alteraciones de las células progenitoras tanto pluripotenciales como específicas de línea y, por otra, el microambiente medular está alterado (Zon et al, 1988; Moses et al, 1998). La función de los linfocitos T y de las células del sistema mononuclear fagocítico está afectada, y la producción de factores de crecimiento hematopoyético se halla asimismo alterada (Scadden et al, 1990; Moses et al, 1996). A

todo ello hay que añadir la toxicidad hematológica de los tratamientos antirretrovirales y la derivada de los procesos infecciosos o neoplásicos que pueden sufrir estos pacientes (Ribera, 2003).

I.3.2.1. Eritropoyetina

La anemia es la alteración hematológica más frecuente en la infección por el VIH, ya que ocurre en un 30% de pacientes en la fase inicial de la infección, y en el 80-90% de los pacientes a lo largo de la evolución (Sullivan et al, 1998). La anemia es multifactorial. Puede resultar de lesiones de las células progenitoras hematopoyéticas inducidas por el propio VIH o por las citocinas producidas por las células estromales, de una respuesta deficiente de los progenitores hematopoyéticos a la Epo o bien atribuirse a una producción insuficiente de esta citocina (anemia de los procesos crónicos), a infiltración neoplásica de la médula ósea, a infecciones (oportunistas o no, entre las cuales destaca el parvovirus B19, capaz de producir eritroblastopenia) y a toxicidad de los fármacos antirretrovirales.

La administración de Epo puede resultar eficaz en los pacientes que sufren una anemia del tipo de los procesos crónicos, como es la debida a la propia infección por el VIH o la secundaria a procesos inflamatorios crónicos que sufren estos enfermos. Asimismo, la Epo es eficaz para el tratamiento de la anemia debida a los fármacos antirretrovirales o a la administración de quimioterapia. Sin embargo, el beneficio del tratamiento con Epo se restringe a los individuos en los que el valor de Epo sérica previo al tratamiento es inferior a 500 mU/mL (Phair et al, 1994). La dosis habitual de Epo es 100-200 U/kg, tres veces por semana, hasta la corrección de la anemia, momento en el que se da una dosis semanal, o cada dos semanas, de mantenimiento. El efecto corrector de la anemia que tiene la Epo no sólo se ha limitado a incrementar la

probabilidad de supervivencia de estos enfermos, sino que también ha determinado una mejoría en su calidad de vida.

I.3.2.2. Factores estimuladores de colonias hematopoyéticas

Los FEC (G-CSF y GM-CSF) están indicados en el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH con neutropenia (recuento de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/L$) debida a la infección por el VIH, agentes infecciosos o antineoplásicos.

La neutropenia se observa de manera frecuente en los individuos infectados por el VIH y el grado de neutropenia se correlaciona directamente con el grado de inmunodepresión. Su etiopatogenia es multifactorial como en otras citopenias.

La neutropenia y las infecciones son dos efectos adversos que limitan la administración de las pautas de quimioterapia en el tratamiento de diferentes tumores quimiosensibles. En los pacientes infectados por el VIH afectados de un linfoma, la administración de quimioterapia con intención curativa, produce una toxicidad medular más intensa que en la población no inmunodeprimida, debido a que estos pacientes tienen una hematopoyesis alterada. Este hecho puede condicionar un retraso en la administración de los ciclos de quimioterapia, una reducción de las dosis de los fármacos o ambos hechos (Miles et al, 1991). Por ello, en estos pacientes pueden administrarse FEC como tratamiento profiláctico primario de la neutropenia febril.

Los FEC son el tratamiento de elección de la neutropenia cuando es intensa, reversible y se acompaña de infecciones (Groopman y Feder, 1992).

El GM-CSF induce un incremento en la producción de granulocitos, monocitos y eosinófilos. Asimismo mejora la función de estas células (aumento de la producción de superóxido, aumento de la fagocitosis y de la lisis intracelular, por parte de los granulocitos e incremento de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos). En algunos

estudios se había sugerido que el GM-CSF aumentaba la replicación del VIH en los monocitos, en ausencia de tratamiento antirretroviral eficaz. Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que aumenta el efecto antirretroviral cuando se administra asociado al TARGA. Por lo tanto, se considera que el GM-CSF se puede administrar con seguridad a los pacientes infectados por el VIH, siempre que tomen de manera concomitante tratamiento antirretroviral. La dosis recomendada es de 5 µg/kg al día.

El G-CSF induce un aumento de la producción de granulocitos y, de forma análoga al GM-CSF, también mejora su actividad funcional. En estudios controlados, el empleo de G-CSF en pacientes infectados por el VIH con neutropenia debida al tratamiento antineoplásico, antirretroviral y/o antiinfeccioso, se ha asociado a una menor incidencia de episodios febriles y de ingresos hospitalarios. La dosis recomendada en los estudios iniciales era de 5 µg/kg y día, pero en estudios recientes se ha demostrado que una dosis de 1 µg/kg y día es igualmente eficaz (Ribera, 2003). El objetivo es alcanzar una cifra de neutrófilos superior a $1 \times 10^9/L$ y posteriormente mantener cifras entre $1 \times 10^9/L$ y $2 \times 10^9/L$, para lo cual suelen ser suficientes dosis de 300µg tres veces por semana. Cuando se administra el G-CSF con el objetivo de reducir la duración de la neutropenia postquimioterapia, se aconseja administrarlo a partir del día de la finalización de la misma, hasta que se supere la cifra de 1×10^9 granulocitos /L.

I.4. INFECCIÓN POR EL VIH Y CANCER

I.4.1. Neoplasias asociadas a la infección por el VIH

El sistema inmune juega un papel importante en la etiología del cáncer. Los estados de inmunodeficiencia, bien sean de origen congénito, iatrogénico o debidos a infecciones, aumentan el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer. La inmunodepresión asociada a la infección por el VIH aumenta el riesgo de desarrollar ciertas neoplasias en estos pacientes, en especial el SK y los LNH. Estos dos cánceres, además del carcinoma invasivo de cérvix, son las tres únicas neoplasias definatorias de sida (CDC, 1992). La incidencia de otras neoplasias también se encuentra aumentada en los sujetos infectados por el VIH, pero el patrón de riesgo varía según la geografía y los grupos de riesgo estudiados. Se ha observado una estrecha relación entre la infección por el VIH y un aumento en la incidencia de algunas neoplasias como el LH, los cánceres anogenitales, el mieloma múltiple, el leiomiomasarcoma pediátrico, el seminoma testicular y el cáncer de conjuntiva (Tirelli et al, 1994; Goedert et al, 1998; Soler et al, 2001). En un estudio realizado en 302.834 adultos entre 15 y 69 años infectados por el VIH de 11 áreas de EEUU (Frisch et al, 2001), se encontró que estos pacientes tienen un riesgo elevado de sufrir diferentes tipos de cáncer aparte de los definatorios de sida. Según este estudio, parece que sólo algunos estarían relacionados con el estado de inmunodepresión que sufren estos individuos, como son el LH, particularmente las variedades de celularidad mixta y depleción linfocitaria y, posiblemente, el cáncer de labio y el seminoma testicular. Sin embargo, la mayor incidencia de algunos tipos de cáncer en los pacientes infectados por el VIH podría deberse a factores diferentes a la inmunodepresión, como el tabaquismo (cáncer de pulmón), la frecuente exposición al VPH (cáncer de pene) o el hecho de haber diagnosticado algunos casos como cánceres de partes blandas cuando en realidad se trataba de SK.

I.4.2. Sarcoma de Kaposi

Antes de la aparición del sida, la incidencia del SK era muy baja. Esta neoplasia se había descrito en tres situaciones: como SK clásico, principalmente en países mediterráneos; SK endémico, en la zona sud sahariana de África y, ocasionalmente, como SK iatrogénico en receptores de un trasplante bajo tratamiento inmunodepresor. La epidemia del sida se acompañó de un gran incremento en la incidencia de esta neoplasia, principalmente entre los varones homosexuales o bisexuales. A este nuevo tipo de SK se le denominó SK epidémico (Hymes et al, 1981).

El SK epidémico es la neoplasia más frecuente que padecen los individuos infectados por el VIH, y el grupo de pacientes más afectado es el de los varones homosexuales. Según los diferentes estudios, el riesgo de padecer SK en la población infectada por el VIH es de 700 a 1.300 veces mayor que en la población general y aparece en el curso clínico de un 10-25% de los pacientes con sida (Reynolds et al, 1993; Goedert et al, 1998).

En 1994 se descubrió un nuevo herpesvirus en tejido de SK, el virus herpes humano tipo 8 (HHV8) o herpesvirus del SK (KSHV) (Chang et al, 1994). Este virus, que inicialmente se aisló de tejido de SK asociado a sida, posteriormente se identificó en el resto de formas de SK. Los datos epidemiológicos de que se dispone indican que el HHV-8 tiene como vía de transmisión principal la sexual. El SK es una neoplasia oportunista, ya que la inmunodepresión es el factor de riesgo independiente más importante asociado a su aparición. Es un tumor multifocal que afecta a la piel, pero también puede interesar a otros tejidos. Las lesiones suelen desarrollarse en la piel y en las mucosas en forma de máculas o nódulos de color rojo vinoso que tienden a coalescer y formar placas. Estas lesiones tienen predilección por la parte superior del tronco, la cara y la mucosa oral. Las lesiones viscerales casi siempre se asocian con una

enfermedad mucocutánea generalizada, aunque de forma excepcional pueden aparecer aisladamente (Antman et al, 2000). El diagnóstico debe confirmarse siempre con la biopsia de la lesión cutánea.

El SK fue una causa frecuente de muerte en los pacientes con infección por el VIH durante la década de 1980. Aunque todavía produce importante morbi-mortalidad, en la mayoría de pacientes se puede realizar un control eficaz del tumor desde el empleo del TARGA y de los fármacos antineoplásicos en formulación liposómica. Muchas veces, el curso del SK es indolente y no requiere tratamiento o tan sólo un tratamiento local, pero en ocasiones es muy agresivo y condiciona la supervivencia del paciente, sobre todo cuando la localización es pulmonar. En la actualidad, aunque no existe un tratamiento estandarizado, la tendencia mayoritaria es la administración de fármacos en forma liposómica, fundamentalmente la doxorrubicina liposomal pegilada, asociados al TARGA (Núñez et al, 2001).

I.4.3. Carcinoma de cérvix invasivo

El carcinoma de cérvix es la segunda neoplasia en mujeres de EE.UU. y la primera en muchos países en desarrollo. Aunque se incluyó en 1993 como enfermedad diagnóstica de sida (CDC, 1992), la relación entre el carcinoma de cérvix invasivo y la infección por el VIH no está bien determinada. La infección persistente por ciertos tipos de VPH es un factor necesario en la patogénesis del cáncer de cérvix. Se han desrito más de 70 genotipos de VPH y muchos de ellos tienen tropismo por el epitelio escamoso. Algunos tipos de VPH están especialmente relacionados con infección anogenital, displasia y malignidad. La infección por el VIH produciría una reactivación de infecciones latentes por VPH, debido a la inmunodepresión. El riesgo de sufrir un

carcinoma de cérvix invasivo es de 3 a 18 veces mayor en las mujeres infectadas por el VIH que en la población general (Serraino, 1999; Valls Mayans, 1999; Chin, 1998).

Algunas observaciones clínicas sugieren que un sistema inmune efectivo es importante en la resolución de la infección por el VPH. Las enfermedades asociadas al VPH son más frecuentes y graves en pacientes con inmunodeficiencias. En pacientes con infección por el VIH, el grado de inmunodepresión está relacionado con la aparición y gravedad de la neoplasia de cérvix y sus lesiones precursoras. Las mujeres infectadas por el VIH tienen un mayor porcentaje de infección crónica persistente por el VPH, especialmente por los tipos que se asocian al desarrollo de carcinoma de cérvix invasivo (Núñez y Soriano, 2000).

I.4.4. Efecto del TARGA sobre las neoplasias asociadas a la infección por el VIH

El empleo generalizado del TARGA desde 1996 ha supuesto un cambio en la historia natural del sida, condicionado por una disminución en la morbilidad y mortalidad relacionadas con la infección por el VIH (Sepkowitz, 1998). La reconstitución inmune que se produce a consecuencia del TARGA ha llevado a un descenso notable de la incidencia de infecciones oportunistas. En el caso de las enfermedades neoplásicas que complican la infección por el VIH, el impacto que ha tenido la introducción del TARGA ha sido desigual. La incidencia del SK ha sufrido un descenso significativo, al igual que la del LPSNC. Sin embargo, no parece haberse producido un descenso, al menos de forma estadísticamente significativa, en las tasas de incidencia del resto de linfomas y de neoplasias asociados a la infección por el VIH (Navarro y Ribera, 2001).

Diversos estudios epidemiológicos indican que las tasas de incidencia del SK han disminuído significativamente en la era del TARGA, lo que podría estar

relacionado con el empleo de esta terapia (Jones et al, 1999; Rabkin et al, 1999; Sparano et al, 1999). Es probable que el control de la replicación del virus tenga una influencia directa o indirecta en la patogénesis del SK (Buchbinder et al, 1999).

Los LNH constituyen la segunda neoplasia en frecuencia en los pacientes con infección por el VIH y no se observa una mayor prevalencia en ninguno de los grupos de riesgo. No parece que haya habido una reducción global en su tasa de incidencia desde la introducción del TARGA (Rabkin et al, 1999; Sparano et al, 1999; Matthews et al, 2000). Sin embargo, diversos estudios han constatado una disminución significativa de la incidencia de los LPSNC (Jones et al, 1999; Inungu et al, 2002; Kadan-Lottick et al, 2002). Estos linfomas son verdaderas neoplasias oportunistas y se presentan cuando el estado inmunitario de los enfermos se halla muy alterado, habitualmente con cifras de linfocitos CD4 inferiores a $50 \times 10^6/L$. En este caso, la reconstitución inmunitaria proporcionada por el TARGA sería suficiente para impedir la aparición de los LPSNC. En el caso de los LNH sistémicos, es posible que su aparición esté en relación con la duración del período de inmunodepresión. En este sentido, habría un retraso entre la introducción del TARGA y el inicio de la inmunodepresión. Además, la restauración inmune que proporciona el TARGA no llega a ser completa en la mayoría de los casos. Asimismo, habría que tener en cuenta otros factores que podrían influir en la linfomagénesis, como la presencia de virus como el VEB o el HHV-8 y la activación mantenida de los linfocitos B (Ribera, 1999).

En definitiva, en lo que se refiere a las neoplasias, desde la introducción del TARGA se ha conseguido una disminución significativa de la incidencia del SK y del LPSNC, y no de forma clara, de los LNH sistémicos ni de otras neoplasias que, según algunos estudios recientes, incluso podrían haber experimentado un incremento como causa de muerte entre los pacientes infectados por el VIH (Bonnet et al, 2004).

I.5. LINFOMAS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIH

I.5.1. Introducción

En los pacientes inmunodeprimidos, así como en los afectados de inmunodeficiencias o de enfermedades autoinmunes y en los que reciben trasplantes de órganos, se registra una mayor frecuencia de LNH. De forma característica, estos LNH son de estirpe B, tienen un grado de malignidad alto y presentan una rápida progresión clínica, con frecuente afección extraganglionar. No resulta extraño, por tanto, que en la infección por el VIH también se observe una mayor prevalencia de linfomas. Aunque todos los linfomas relacionados con situaciones de inmunodepresión comparten ciertas características comunes, los que afectan a los individuos infectados por el VIH presentan aspectos diferenciales, que en muchos casos dependen de la propia infección por este retrovirus y de su tratamiento (Ribera, 1999). A continuación se revisará el estado actual de los conocimientos sobre la epidemiología, etiología, características clínicas y anatomopatológicas, así como la evolución, el pronóstico y el tratamiento de los linfomas asociados a la infección por el VIH.

I.5.2. Epidemiología

Los primeros 4 casos de LNH en pacientes con infección por el VIH se describieron en 1982 en sujetos homosexuales (Ziegler et al, 1982). El primer estudio multicéntrico amplio sobre LNH en pacientes con infección por el VIH se publicó en 1984 (Ziegler et al, 1984). En 1985 los CDC incluyeron los LNH de alto grado de malignidad y los LPSNC entre los criterios diagnósticos del sida. En los nuevos criterios elaborados en 1987 se añadieron los LNH de grado intermedio de malignidad (CDC, 1987), según los criterios de la *Working Formulation* vigente en aquella época. La nueva clasificación de sida propuesta en 1992 (CDC, 1992) no comportó cambios sustanciales en lo que respecta a la inclusión de nuevos subtipos de LNH. Sin embargo,

recientemente se han reconocido algunos subtipos de LNH muy infrecuentes pero de aparición casi exclusiva en pacientes con infección por el VIH, como el LPC y los linfomas plasmablasticos. Aparte de las consideraciones epidemiológicas, indispensables para incluir a una enfermedad como definitoria de sida, cabe tener presente que en los individuos infectados por el VIH se desarrollan otros tipos de linfomas que presentan características clinicobiológicas peculiares, como el LH.

Los linfomas asociados a la infección por el VIH, al igual que los linfomas que afectan a la población inmunocompetente, son más frecuentes en varones que en mujeres (Nelson et al, 2001).

Mientras que en la época previa al TARGA el riesgo relativo de sufrir un LNH inmunoblástico o un linfoma difuso de células grandes era 627 y 145 veces, respectivamente, superior al de la población no inmunodeprimida, desde 1996 empiezan a haber evidencias de que la incidencia de los LNH está variando, del mismo modo que se ha reducido de forma significativa la incidencia y gravedad de ciertas infecciones oportunistas y del SK. Así, en el estudio de Jones et al., auspiciado por los CDC y los *National Centers for Infectious Diseases* de EE.UU., en 89 centros sanitarios de EE.UU., la incidencia de LPSNC disminuyó de forma estadísticamente significativa desde 7,97 casos/1.000 personas-año en 1994 a 0,97 casos/1.000 personas-año en 1996; en cambio, no hubo variaciones significativas en la incidencia de los LNH sistémicos ni del LH en este mismo período de tiempo (Jones et al, 1999). En otro estudio efectuado en un hospital del área urbana de Nueva York entre 1990 y 1997 también se constató una disminución significativa del número de pacientes con nuevo diagnóstico de SK y LPSNC, mientras que no hubo variaciones en el resto de neoplasias asociadas a la infección por el VIH (Sparano et al, 1999). En otro estudio (Rabkin et al, 1999) se evaluó la incidencia de neoplasias en los hospitales participantes en los *AIDS Clinical*

Trial Groups entre 1987 y 1997. La incidencia de SK disminuyó desde 9,6 casos/100 personas-año en 1988-1991 a 0,3 casos/100 personas-año en 1996-1997 (reducción del 88%, estadísticamente significativa). Por su parte, se objetivó un descenso de los LNH desde 3,1 casos/100 personas-año en 1988-1991 a 0,4 casos/100 personas-año en 1996-1997 (reducción del 26%, que no alcanzó significación estadística). En un estudio australiano (Grulich, 1999) se detectó una disminución de la incidencia de todas las neoplasias desde la administración generalizada del TARGA, pero ésta fue significativamente menor en los LNH (55% frente a 37,5%, $p=0,03$). En un estudio longitudinal del *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS) (Jacobson et al, 1999) efectuado a una cohorte de 1.813 individuos infectados por el VIH, seguidos desde 1984-1985 hasta 1997, hubo una disminución significativa de la incidencia de SK (25,6 casos/1000 personas-año a 7,5, $p=0,003$), la cual no se dio en los LNH, cuya incidencia aumentó significativamente (21% por año), aunque en los dos últimos años del estudio tal incidencia parecía disminuir. Por último, en un estudio internacional que incluía 47.936 pacientes de EE.UU., Europa y Australia, se constató un descenso de la incidencia de LNH desde la administración del TARGA. Tal descenso fue especialmente llamativo en los LPSNC y los LNH inmunoblásticos, mientras que no se observó en los LNH de Burkitt y en el LH (International Collaboration on HIV and Cancer, 2000).

En definitiva, los resultados de varios estudios indican que hay una reducción significativa de la incidencia de infecciones oportunistas, de SK y de LPSNC, mientras que por el momento no se ha demostrado de forma consistente tal disminución en los LNH sistémicos, que en la actualidad se han convertido en una de las enfermedades definitorias de sida más frecuentes (Mocroft et al, 2000; Clarke y Glaser, 2001). El efecto real del TARGA en la incidencia de los LNH dependerá sin duda de la eficacia a

largo plazo del citado tratamiento antirretroviral, de la accesibilidad de la población infectada al mismo, del grado de cumplimiento y del desarrollo de resistencias. Por una parte, se puede esperar un descenso en la incidencia de linfomas en los pacientes infectados por el VIH, debido a que el TARGA produce una mejoría de la inmunidad y conlleva una disminución de la estimulación de los linfocitos B. Sin embargo, el hecho de que los pacientes tengan una supervivencia más prolongada con el tratamiento antirretroviral podría suponer que tienen más probabilidad de desarrollar un linfoma al no fallecer por otras causas. Por tanto, se precisa de un mayor seguimiento para elucidar el verdadero efecto del TARGA en la incidencia de linfomas sistémicos en estos pacientes.

Distintos estudios epidemiológicos han observado que la incidencia del LH es entre 8 y 11 veces más elevada en personas con infección por el VIH que en la población no inmunodeprimida (Goedert, 1998; Soler et al, 2001). De hecho, el LH es, junto con el cáncer de pulmón, la neoplasia no definitoria de sida que tiene mayor incidencia. No existe ningún colectivo de riesgo en el que el LH tenga una mayor incidencia. En estudios de autores italianos, españoles y franceses se ha constatado un claro predominio del LH en el sexo masculino (90% de los casos) y en UDVP, lo que refleja la mayor frecuencia de infección por el VIH en estos colectivos. Por su parte, en estudios norteamericanos se ha constatado una mayor frecuencia de LH en homosexuales infectados por VIH. Hasta el momento no hay evidencias convincentes de disminución de la incidencia del LH desde el uso generalizado del TARGA.

I.5.3. Anatomía patológica

I.5.3.1. Linfomas no hodgkinianos

El espectro actual de los LNH asociados a la infección por el VIH comprende los linfomas sistémicos (que incluyen el LBDCG, el linfoma de Burkitt, el LPC y el

linfoma plasmablastico); y los LPSNC. Más del 95% de casos de LNH en pacientes VIH-positivos son de fenotipo B y suelen tener un patrón de crecimiento difuso con una celularidad pleomórfica (Carbone, 2002). Según la clasificación histológica del Grupo Europeo y Americano (REAL) (Harris et al, 1994) o de la OMS (Jaffe et al, 2001), las dos variedades más frecuentes son, por este orden, el LBDCG (40-60%) y el tipo Burkitt (20-35%). Los LPSNC casi siempre son de tipo inmunoblástico. También se han descrito, con una frecuencia variable, linfomas anaplásicos Ki-1 (CD30) positivos (González-Clemente et al, 1991; Tirelli et al, 1995b). Sin embargo, dichos linfomas eran de fenotipo B y la mayoría expresaban marcadores del VEB, lo que haría clasificarlos actualmente como LBDCG con morfología anaplásica.

A. Linfomas sistémicos

La gran mayoría de LNH sistémicos asociados a la infección por el VIH corresponden a LBDCG y linfomas de tipo Burkitt. Los LNH de célula B indolentes y los linfomas de células T no se consideran neoplasias asociadas a la infección por el VIH, dado que su incidencia no se encuentra aumentada de forma significativa en estos pacientes.

Linfoma B difuso de células grandes

Según la clasificación de la OMS, se distinguen variantes morfológicas de las que las más frecuentes son los linfomas difusos de células grandes y los linfomas inmunoblásticos. El genoma del VEB se detecta en un 50-60% de casos de LBDCG con un patrón de latencia de tipo III que incluye positividad para EBNA1, EBNA2 y LMP1 y 2 (Kersten et al, 1998).

En los linfomas difusos de células grandes, las células tienen un citoplasma escaso o moderadamente abundante y no muestran una diferenciación plasmocítica. La mayoría de las células de estos linfomas corresponden a centroblastos, que son células con escaso citoplasma basófilo y núcleo redondeado con dos o más nucléolos prominentes que se sitúan cerca de la membrana nuclear. Ocasionalmente, estos linfomas contienen células de núcleos hendidos o multilobulados. Independientemente de la morfología de las células, estos linfomas expresan CD20 y en algunos casos pueden expresar CD10 y/o CD30.

En los linfomas inmunoblásticos las células neoplásicas contienen abundante citoplasma intensamente basófilo, algunas veces con diferenciación plasmocítica. Los núcleos son redondeados u ovals, con frecuencia con un nucléolo prominente de localización central. Las figuras de mitosis son abundantes. En algunos linfomas las células pueden tener un gran polimorfismo. Independientemente de su morfología, las células tumorales expresan el CD20, presentan marcadores de infección por el VEB y expresan LMP1 en el 90% de los casos. En algunos casos las células pueden expresar CD30.

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt es un linfoma altamente agresivo que se suele presentar en localizaciones extraganglionares. La translocación genética que implica al gen *c-myc* es una característica constante. El VEB se encuentra en el 30-50% de los casos con un patrón de latencia de tipo I, es decir con expresión de EBNA1 y EBER (Kersten et al, 1998).

Los linfomas de Burkitt asociados a la infección por el VIH tienen características morfológicas de linfoma de Burkitt clásico, que puede tener

diferenciación plasmocítica, o del llamado linfoma “Burkitt like” reconocido como entidad provisional en la clasificación REAL de 1994 (Harris et al, 1994).

El patrón histológico del linfoma de Burkitt clásico se caracteriza por una infiltración difusa homogénea por células de un tamaño mediano con un patrón llamado en “cielo estrellado”, debido a la presencia de abundantes histiocitos. Las células tienen unos núcleos redondeados y normalmente muestran de 2 a 5 nucléolos pequeños. El citoplasma es escaso e intensamente basófilo. Las células tumorales expresan CD10, CD20 y el Ki67 es positivo en prácticamente todas las células. El índice de proliferación es muy alto y casi todas las células se encuentran en fase proliferativa.

El subtipo morfológico de linfoma de Burkitt con diferenciación plasmocítica es típico de individuos inmunodeprimidos y se caracteriza por un cierto pleomorfismo con células de un tamaño mediano con citoplasma basófilo, relativamente abundante y núcleo excéntrico, que con frecuencia muestran un nucléolo prominente de localización central. Las células suelen contener inmunoglobulina en el citoplasma.

El llamado linfoma “Burkitt like” es histológica e inmunofenotípicamente similar al linfoma de Burkitt. La diferencia radica en que las células del linfoma “Burkitt like” tienen una mayor variedad de tamaño y de forma. Además, puede haber una diferenciación plasmocítica en algunas de las células, similar a la de los linfomas de células grandes e incluso algunas células son parecidas a inmunoblastos. Según la nueva clasificación de la OMS, los linfomas “Burkitt like” serían aquellos que morfológicamente se parecen al linfoma de Burkitt clásico, pero con mayor pleomorfismo, y que también poseen la translocación t(8;14) o una de sus variantes, o el reordenamiento del gen *c-myc*.

Linfoma primario de cavidades

Se trata de una nueva entidad asociada al HHV-8 o virus del sarcoma de Kaposi (Cesarman et al, 1995), que constituye el 3% de LNH asociados a la infección por el VIH. En general se trata de linfomas que se manifiestan en forma de derrames serosos en ausencia de masas (Ansari et al, 1996), aunque ya se han descrito varios casos de linfomas asociados al HHV-8 con presentación tumoral (DePond et al, 1997; Beaty et al, 1999; Costes et al, 2002; Navarro et al, 2003a).

Las células de los LPC muestran gran heterogeneidad en el tamaño y en la forma. En general son células de gran tamaño con núcleos irregulares y con cierto grado de diferenciación plasmocítica. El espectro morfológico de estas células va desde el inmunoblasto a células del linfoma anaplásico. Los citoplasmas son intensamente basófilos y de tamaño moderado o abundante. Los núcleos pueden ser de contornos regulares o irregulares, con uno o varios nucléolos evidentes y algunas células pueden tener 2 o más núcleos y recordar a las células de Reed-Sternberg o a las del linfoma anaplásico. El fenotipo de estas células es habitualmente indeterminado, con negatividad para los marcadores B y T. El CD45 suele ser positivo, así como los marcadores de activación como el CD30, CD38 y CD71. El EMA también suele ser positivo. Además, las células suelen presentar marcadores fenotípicos de célula plasmática como el CD138, VS38c y MUM-1/IRF4 (Mate et al, 2004). Además de las características morfológicas y fenotípicas mencionadas, para realizar el diagnóstico de LPC es imprescindible demostrar la infección de la clona linfomatososa por el HHV8.

Linfoma plasmablástico

Los linfomas plasmablásticos casi siempre se presentan en pacientes infectados por el VIH y se localizan principalmente en la cavidad oral (Delecluse et al, 1997). En

la mayoría de los pacientes se presentan en forma localizada, aunque hay casos en que infiltran el abdomen, el retroperitoneo y la médula ósea. Los linfomas plasmablasticos son extraganglionares, de crecimiento difuso y tienen un patrón en cielo estrellado cuando se observan los cortes histológicos a pequeño aumento. Las células son de gran tamaño, con citoplasma abundante y basófilo y los núcleos son de localización excéntrica, redondeados u ovoides y con uno o varios nucléolos visibles. Se observan también abundantes figuras de mitosis y zonas de necrosis. El inmunofenotipo de estas células se caracteriza por positividad para anticuerpos que expresan las células plasmáticas, como VS38c y CD138. El CD45 y el CD20 suelen ser negativos y la expresión de CD79a es variable. En el 50% de los casos se demuestra IgG intracitoplásmica. La morfología y el inmunofenotipo de estos linfomas sugieren que las células de este tipo de linfoma tienen características de inmunoblasto, pero han adquirido el perfil fenotípico de la célula plasmática.

B. Linfomas primarios del sistema nervioso central

En la época previa al TARGA este tipo de linfomas suponía el 10-20% de linfomas asociados al sida. Desde la utilización generalizada del TARGA se ha evidenciado un descenso significativo de estos linfomas. La mayoría de los pacientes se encuentran muy inmunodeprimidos y tienen un estadio avanzado de la infección por el VIH. Los linfomas cerebrales primarios son tumores intracraneales limitados al SNC, que aparecen localizados generalmente en un hemisferio cerebral, aunque también pueden aparecer en el cerebelo, los ganglios basales y tronco cerebral. Su tamaño suele ser superior a 3 cm y habitualmente son multifocales. Macroscópicamente son de bordes mal definidos. Se trata de un grupo de linfomas bastante homogéneo desde el punto de vista histopatológico. El diagnóstico histológico de los LPSNC no es fácil desde el

punto de vista morfológico, ya que en muchas ocasiones las células presentan gran pleomorfismo y con frecuencia contienen áreas de necrosis, Por ello, el estudio inmunofenotípico es esencial (Ribera y Graus, 1995). Corresponden a LBDCG inmunoblásticos, que de una manera constante expresan marcadores de infección por el VEB.

I.5.3.2. Linfoma de Hodgkin

El LH de predominio linfocítico nodular y el LH clásico son los 2 tipos de LH que se detectan en la población general. Según la clasificación de la OMS, el LH clásico incluye 4 subtipos histológicos: esclerosis nodular, rico en linfocitos, celularidad mixta y depleción linfocítica (Jaffe et al, 2001). En los individuos infectados por el VIH, el LH presenta unas características anatomopatológicas diferentes, con un predominio de las variedades celularidad mixta (40-60%) y depleción linfocítica (20%) sobre la de esclerosis nodular (0-40% según las series) (Bellas et al, 1996), aunque ello empieza a variar desde la introducción del TARGA. Además, los ganglios afectados muestran un patrón celular distinto, que incluye una proliferación de células fibrohistiocíticas. Otra característica morfológica es la abundancia de células de Reed-Sternberg. Además, la expresión del ligando del CD40 (CD40L) es diferente en los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH con respecto a la población general. Las células T que rodean a las células de Reed-Sternberg presentan con frecuencia un fenotipo con positividad de CD40L en los pacientes VIH-negativos, mientras que la expresión de CD40L es muy rara en los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH (Spina et al, 2003a).

I.5.4. Etiología y patogenia

I.5.4.1. Linfomas no hodgkinianos

Aunque el proceso exacto de la linfomagénesis en estos enfermos sigue siendo en gran parte desconocido, se cree que existen tres factores que actúan de forma conjunta (Gaidano et al, 1998): la infección por agentes transformantes, como los herpesvirus, la alteración de oncogenes o de genes supresores y, por último, la proliferación continuada de linfocitos B debida a la acción de ciertas citocinas, cuya expresión estaría aumentada. La inmunodepresión causada por el VIH impediría el control de los LNH en sus fases iniciales y facilitaría su diseminación (Ribera et al, 1999b). Se cree que la reactivación de la infección por el VEB latente, junto con el estímulo inmune del VIH, producirían la estimulación y proliferación de los linfocitos B. Durante la proliferación de células B, errores en el reordenamiento del gen de las inmunoglobulinas producirían translocaciones y desregulación de oncogenes, que llevarían al desarrollo de los linfomas. Incluso en ausencia de infección por el VEB, el VIH induce la producción de citocinas que estimulan los linfocitos B y producen su activación, diferenciación y proliferación. Así, se han encontrado líneas celulares derivadas de LNH asociados a la infección por el VIH, que expresan citocinas como la IL-6, IL-10 y factor de necrosis tumoral beta (Pastore et al, 1999). Esta vía alternativa de proliferación de células B explicaría que el VEB esté ausente en, aproximadamente, el 40% de LNH asociados al VIH (Bower, 2001).

En el momento actual se cree que el VEB es uno de los factores que intervienen en la génesis de los LNH. Sin embargo, la frecuencia de detección del VEB depende del tipo de LNH (así, se detecta en el 100% de LPSNC, la mayoría de los cuales son inmunoblásticos y, en cambio, sólo se encuentra en el 50-70% de los linfomas sistémicos de tipo inmunoblástico). Por ello, se cree que la infección por el VEB es sólo uno de los

pasos (quizá el decisivo en los casos de LPSNC) en la génesis de estos LNH (Przybylski et al, 1996). El VIH no parece tener un papel etiológico directo en la génesis de los LNH en sujetos VIH-positivos. De hecho, no se ha detectado el VIH incorporado en el genoma de las células linfoides malignas. Sin embargo, jugaría un papel indirecto, mediante la estimulación antigénica, induciendo la producción de citocinas, que desregularían el microambiente (Knowles, 2003). Un virus que ha recibido una atención creciente en los últimos años es el HHV-8, el cual se descubrió inicialmente en el sarcoma de Kaposi, pero que se ha detectado de forma constante en el LPC (Cesarman et al, 1995), donde se cree que tiene un papel etiológico directo.

Los oncogenes más frecuentemente implicados en el desarrollo de los LNH serían el *c-myc* (que se activaría), el *BCL6* y el *RAS* (que sufrirían mutaciones) y el antioncogén *P53* (que se inactivaría) (Knowles, 2003). Las translocaciones entre el oncogén *c-myc*, que se localiza en 8q24, y los genes de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, la cadena ligera *kappa* o la cadena ligera *lambda*, localizadas en los cromosomas 14, 2 y 22, respectivamente, son características del linfoma de Burkitt. Al activarse este oncogén se estimula la proliferación celular y se inhibe la diferenciación. El gen *BCL6* se localiza en 3q27 y codifica una proteína que se cree que controla la formación del centro germinal. Se han detectado reordenamientos de *BCL6* en un 20% de LNH sistémicos asociados a la infección por el VIH, que se asocian al tipo histológico LBDCG. En un 15% de casos de LNH sistémicos asociados al VIH se han detectado mutaciones del gen *RAS*, mientras que no se suelen encontrar en linfomas que afectan a la población no inmunodeprimida. Las mutaciones de *p53* se encuentran en un tercio de casos de LNH asociados a la infección por el VIH, generalmente en linfomas de Burkitt. No se han detectado reordenamientos de los genes *BCL1* y *BCL2* en los

linfomas asociados a la infección por el VIH, ni tampoco mutaciones en el gen del retinoblastoma.

En los LNH de los pacientes con infección por el VIH se detectan concentraciones séricas elevadas de ciertas IL, entre las que destacan la IL-6 e IL-10. La IL-6, además de contribuir a la expansión de los linfocitos B, contribuiría, junto a otras citocinas (interferones, factor de necrosis tumoral, IL-1) a la génesis de la fiebre, sudación y caquexia de estos enfermos. La IL-10 se produce directamente por parte de las células tumorales. Se cree que, dada su homología con la proteína BCRF-1 del VEB, bloquea el mecanismo de eliminación del VEB por los linfocitos T (Breen et al, 2003a). Por otra parte, estimula la producción de IL-4, IL-5 e IL-6, lo que perpetúa la proliferación de los linfocitos B. También se han detectado marcadores de activación elevados, como el CD23, CD27, CD30 y CD44 solubles, en el suero de pacientes infectados por el VIH y que desarrollan un linfoma (Navarro et al, 2000a; Breen et al, 2003b).

Linfoma de Burkitt

La vía molecular de la linfomagénesis de este linfoma incluye la activación del *c-myc*, la inactivación de *p53* y la infección por el VEB. Todos los linfomas de Burkitt contienen una translocación cromosómica entre la banda 8q24 y uno de los *loci* de los genes de las Ig. La infección por el VEB ocurre en el 30% de casos de linfoma de Burkitt asociado al VIH. La infección por VEB suele ser clonal, lo que concuerda con la hipótesis de que el virus ha estado presente en la célula tumoral progenitora desde las primeras fases de proliferación clonal y contribuye de esta forma al desarrollo del linfoma. Las mutaciones inactivantes y deleciones del gen supresor *p53* se encuentran en el 60% de

linfoma de Burkitt asociados al sida, proporción sustancialmente mayor que la observada en los linfomas de Burkitt esporádicos y endémicos (30%) (Carbone, 2002).

Linfoma B difuso de células grandes

En la clasificación de la OMS, esta entidad engloba diferentes tipos morfológicos (Jaffe et al, 2001). La patogénesis molecular de estos linfomas es más compleja y heterogénea que la del linfoma de Burkitt. La infección por el VEB ocurre en el 40% de LBDCG y en el 90% de linfomas inmunoblásticos. La expresión de BCL-6 está restringida a células B procedentes del centro germinal. Se han encontrado reordenamientos de BCL-6 en un 20% de LBDCG asociados a la infección por el VIH y en un 40% de casos en individuos inmunocompetentes. En cuanto a la infección por el VEB, los LBDCG asociados a la infección por el VIH y que expresan BCL-6 no expresan el antígeno LMP1.

En estudios recientes de LBDCG, realizados mediante técnicas de *microarrays* de cDNA, se han hallado diferentes perfiles genéticos, lo que podría clasificarlos en diferentes categorías según su origen. Así, se ha descrito un LBDCG con un perfil genético que identifica a las células como linfoides B activadas y otro tipo con un perfil característico de células B del centro geminal y que además parece tener un mejor pronóstico (Alizadeh et al, 2000; Rosenwald et al, 2002). Recientemente, se ha identificado también un perfil genético diferente para el linfoma B primario de mediastino, con un mejor pronóstico que el resto de LBDCG, que lo relacionaría con el LH clásico (Savage et al, 2003). En el LBDCG asociado a la infección por el VIH se ha identificado, mediante técnicas de inmunohistoquímica, un subtipo con un perfil fenotípico de células B del centro germinal y otro que sería de origen post-centro germinal (Carbone et al, 2001).

Linfomas primarios del sistema nervioso central

Los LPSNC son predominantemente LBDCG del subtipo inmunoblástico. Se presentan habitualmente en pacientes con infección por el VIH en estadios avanzados y con un grado de inmunodepresión intenso con cifras de linfocitos CD4 muy bajas. Todos los LPSNC asociados al sida tienen infección por el VEB. Sin embargo, la expresión de la LMP1 sólo se observa en los linfomas inmunoblásticos. Las mutaciones de *BCL-6* son relativamente frecuentes, lo que sugiere que estos linfomas tienen un origen en las células B del centro germinal.

I.5.4.2. Linfoma de Hodgkin

Existen evidencias crecientes de la estrecha relación etiopatogénica entre el LH y la infección por el VEB, tanto en los individuos con inmunidad preservada como en los infectados por el VIH. De hecho, en el 40% de casos de LH en pacientes no inmunodeprimidos VIH-positivos, se detecta integración clonal del VEB (Dolcetti y Boiocchi, 1998; Flavell y Murray, 2000). La gran mayoría de casos (80%-100%) de LH asociados a la infección por el VIH están relacionados al VEB (Tirelli et al, 1995c; Weinreb et al, 1996). Se ha descrito un patrón de latencia del VEB de tipo 2 (LMP1 positivo, EBNA2 negativo), lo que indica que participa en la génesis del LH en estos pacientes (Spina et al, 2000). En los casos de LH asociado al VIH con un fenotipo BCL-6 negativo/MUM1 positivo/syndecan-1 positivo los estudios inmunohistoquímicos indican un origen post-centro germinal de las células de Reed-Sternberg, al igual que ocurre en el LH clásico de la población general, pero diferente al LH de predominio linfocítico nodular, en el que las células de Reed-Sternberg suelen expresar el BCL-6 pero no el syndecan-1 (Carbone et al, 2001; Falini et al, 1996; Carbone et al, 1998).

I.5.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

I.5.5.1. Linfomas no hodgkinianos

A. Linfomas sistémicos

En la época previa al TARGA, los LNH sistémicos asociados a la infección por el VIH se presentaban en un estadio avanzado (III/IV) en el 70-90% de los casos y con una frecuente afección extraganglionar y signos B. El diagnóstico diferencial en estos pacientes inmunodeprimidos incluía las infecciones oportunistas y la propia infección por el VIH. Las localizaciones extraganglionares más frecuentes eran el SNC (20-30%), el tubo digestivo y la médula ósea (Pintado et al, 1993; Ribera et al, 1994; Rubio et al, 1995; Tirelli et al, 1995a; Hernández et al, 1999), aunque se han descrito linfomas en todas las localizaciones extraganglionares, incluso en zonas atípicas.

Desde la introducción del TARGA se han observado algunos cambios en las características clinicobiológicas de los LNH. Debido a los cambios en los patrones de contagio del VIH se ha apreciado un aumento en la proporción de mujeres que se diagnostican de LNH. En varios estudios se ha podido constatar un incremento en el período de tiempo entre la infección por el VIH y la aparición del linfoma, así como una edad superior de los pacientes cuando se diagnostica el LNH (Gerard et al, 2002; Navarro et al, 2003b). El hecho de que haya disminuído la incidencia de infecciones oportunistas ha hecho que los LNH sean cada vez con mayor frecuencia la primera manifestación de sida. Otro hecho observado en la era del TARGA es que los individuos a los que se diagnostica un LNH sistémico tienen cifras más elevadas de linfocitos CD4. Además, los linfomas parece que presentan una mejor respuesta al tratamiento y las supervivencias son más prolongadas (McGowman y Shah, 1998; Evison et al, 1999; Thiessard et al, 2000; Antinori et al, 2001; Gerard et al, 2002; Navarro et al, 2003b).

Un subtipo de LNH sistémico que se detecta casi exclusivamente en pacientes con infección por el VIH es el LPC, el cual se caracteriza por afectar de manera preferente a las serosas (pleura, pericardio, peritoneo), en las que causa derrames cuantiosos (Ansari et al, 1996; Nador et al, 1996; Carbone y Gaidano, 1997; Cobo et al, 1997). La presentación de este tipo de linfoma en forma de masas se ha descrito en algunos casos, generalmente en el tubo digestivo (DePond et al, 1997; Beaty et al, 1999; Costes et al, 2002; Navarro et al, 2003a). Estos linfomas suelen ser de alto grado de malignidad y, en algunas series, constituyen hasta el 2% de los LNH asociados a la infección por el VIH. Por el contrario, su prevalencia en la población no inmunodeprimida es mucho menor. Su pronóstico es extraordinariamente desfavorable, con una mediana de supervivencia inferior a los 6 meses.

Otra entidad descrita en individuos infectados por el VIH es el linfoma plasmablástico, inicialmente descrito en la cavidad oral, pero que puede presentarse en otras localizaciones sistémicas (Delecluse et al, 1997). Son linfomas de mal pronóstico y a veces difíciles de diferenciar de otros tipos de linfomas (LBDCG, tipo Burkitt) o de otras proliferaciones linfoides (mieloma múltiple, plasmocitomas).

B. Linfomas primarios del sistema nervioso central

La afección del SNC puede observarse en el curso de un LNH sistémico o bien en forma de LPSNC (Camilleri-Broet et al, 1997; Desai et al, 1999). Los LNH sistémicos con infiltración del SNC suelen presentar infiltración leptomeníngea, cursan de forma asintomática o con parálisis de pares craneales o de nervios raquídeos e inciden en sujetos con la inmunidad más preservada. Por otra parte, la presentación de un LNH en forma de compresión medular es poco frecuente, pero es más común que en los LNH de pacientes con la inmunidad preservada (Vela et al, 1997).

Los LPSNC constituían el 20-30% de los LNH en pacientes con infección por el VIH, frecuencia que ha disminuído notablemente desde la introducción del TARGA. Las manifestaciones clínicas más frecuentes consisten en confusión, letargia y alteraciones de la conducta, la atención o la memoria, aunque no es infrecuente encontrar focalidad motora. Se localizan fundamentalmente en los lóbulos frontales y parietales, ganglios de la base, cerebelo y protuberancia. Con frecuencia son multicéntricos, especialmente cuando se examinan en la autopsia (Corti et al, 2004). En el 80-90% de los casos se detectan alteraciones en el LCR (hipoglucorraquia, hiperproteíorraquia, pleocitosis, incremento de beta-2-microglobulina), aunque sólo se observan células malignas en un 10% de los casos.

I.5.5.2. Linfoma de Hodgkin

En pacientes infectados por el VIH, el LH tiene una presentación clínica distinta a la observada en la población no inmunodeprimida. Así, más del 80% de pacientes se presentan con signos B y un 75-90% se hallan en estadios avanzados (III-IV) en el momento del diagnóstico (Rubio, 1994; Tirelli et al, 1995c; Levy et al, 1995; Navarro et al, 2000b). Característicamente, la afección mediastínica es poco frecuente, a diferencia de lo que ocurre en la población no inmunocompetente. La afección extraganglionar es frecuente, sobre todo en la médula ósea (40-50%) y el hígado (15-40%) y se han descrito localizaciones excepcionales, como la cerebral primaria, lingual, cutánea o rectal. Así mismo, la diseminación del LH en estos pacientes es diferente, de modo que puede observarse infiltración hepática sin afección del bazo, infiltración pulmonar sin afección mediastínica o afección extraganglionar aislada. El 20-30% de pacientes tienen diagnóstico de sida previo al LH (Rubio, 1994; Tirelli et al, 1995c; Levy et al, 1995;

Navarro et al, 2000b), aunque la cifra de linfocitos CD4 suele ser superior a la de los pacientes con LNH sistémico.

I.5.6. ESTUDIO DE EXTENSIÓN

I.5.6.1. Linfomas no hodgkinianos sistémicos y linfoma de Hodgkin

El diagnóstico de los LNH y del LH debe ser histopatológico siempre que sea posible. El estudio de extensión es idéntico al que se lleva a cabo en los linfomas de los sujetos con inmunidad normal (anamnesis, exploración física, marcadores serológicos como LDH y $\gamma 2$ microglobulina, TC torácica y abdominal, gammagrafía con $^{67}\text{Galio}$, biopsia de medula ósea y, de forma opcional, biopsia hepática). Sin embargo, éste debe complementarse con el examen citológico sistemático del LCR, el recuento del número de linfocitos CD4 positivos y la carga viral del VIH (Miralles et al, 2002).

I.5.6.2. Linfomas primarios del sistema nervioso central

Las técnicas de imagen de elección son la TC y la RM. El hallazgo de masas cerebrales plantea problemas de diagnóstico diferencial con la toxoplasmosis. Las masas cerebrales linfomatosas suelen ser únicas y de mayor tamaño, con necrosis, bordes irregulares, edema peritumoral y captación de contraste en anillo en el 50% de casos. Su localización más frecuente es supratentorial (75% de casos), con afección de estructuras profundas (regiones periventriculares, tálamo, ganglios basales y cuerpo calloso). La RM es más específica que la TC para detectar lesiones de pequeño tamaño y las localizadas en las leptomeninges o en el canal raquídeo. La RM dinámica, con estudio de la velocidad de captación de gadolinio, demuestra una captación más rápida e intensa en secuencias potenciadas en T1 en los LNH que en la toxoplasmosis.

En el momento actual se están aplicando otras técnicas de imagen para el diagnóstico y estudio de extensión de los LPSNC, así como para su mejor

diferenciación de la toxoplasmosis. Entre ellas destacan la SPECT con $^{201}\text{Talio}$, la PET con 18-fluorodesoxiglucosa y la RM con espectroscopia. Los LPSNC presentan de forma característica captación del $^{201}\text{Talio}$. Aunque la sensibilidad y especificidad del SPECT con $^{201}\text{Talio}$ para diferenciar la toxoplasmosis del LPSNC no son absolutas (75% y 95%, respectivamente), se acepta que la combinación del tamaño de la masa (mayor en los LPSNC, en general superior a 2 cm) con el índice de captación del trazador (más intenso en los LPSNC) ofrece un buen rendimiento diagnóstico (Romeu et al, 1995). La PET con 18-fluorodesoxiglucosa ofrece una mayor captación en los LPSNC que en la toxoplasmosis, dado que las células tumorales tienen una mayor actividad metabólica y un mayor consumo de energía. La sensibilidad es del 90% y la especificidad próxima al 100% (Newman et al, 1994; Villringer et al, 1995).

Por su parte, la detección mediante la técnica de PCR de proteínas transformantes del VEB en el núcleo de los linfocitos del LCR de pacientes con una masa cerebral predice con gran precisión el que ésta sea linfomatosa. La sensibilidad y la especificidad de esta técnica son del 95-100% y el 95%, respectivamente (Villringer et al, 1995). La detección de VEB mediante PCR también parece ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento de los LPSNC.

Desde el punto de vista práctico, en pacientes con infección por el VIH y existencia de lesiones ocupantes de espacio en el SNC, detectadas mediante TC o RM, se debe realizar serología para *Toxoplasma* y recuento de linfocitos CD4. Se pueden plantear diferentes situaciones:

a) Si la lesión es única o la serología para *Toxoplasma* es negativa se debe realizar un SPECT o una PET. Si la situación del paciente y el tipo de lesión lo permiten se debe hacer una punción lumbar con estudio del citocentrifugado del LCR y también PCR para el VEB. En general, las técnicas isotópicas positivas deben acelerar la

realización de la biopsia de la masa, aunque la suma de pruebas positivas orientativas de LPSNC (incluyendo citología y/o 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.

b) Cuando las lesiones son múltiples y la serología para *Toxoplasma* es positiva se debe iniciar tratamiento empírico antitoxoplasma durante dos semanas. Si tras este período existe 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 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.

I.5.7. PRONÓSTICO

I.5.7.1. Linfomas no hodgkinianos

En la era previa al TARGA el pronóstico de los linfomas asociados a la infección por el VIH estaba muy condicionado por los factores pronósticos relacionados con la propia infección por el VIH. Así, uno de los principales factores predictivos de la supervivencia era la cifra de linfocitos CD4 positivos, que, cuando era inferior a $100 \times 10^6/L$ determinaba una supervivencia extremadamente corta. Otros factores pronósticos desfavorables, identificados en diversos estudios, fueron la edad superior a 35 años, el diagnóstico previo de sida, el mal estado general del enfermo, la existencia de afección extraganglionar, sobre todo de médula ósea, los estadios avanzados, la LDH

sérica elevada y el tipo histopatológico inmunoblástico (Levine et al, 1991a; Oriol et al, 1993; Ribera et al, 1994). Con la introducción de los fármacos antirretrovirales y la utilización generalizada de profilaxis contra las infecciones oportunistas, se comenzaron a tratar con finalidad curativa cada vez más pacientes con linfomas e infección por el VIH. De esta manera, el valor pronóstico de las variables asociadas a la infección por el VIH fue cada vez menor y aquellas se vieron sustituidas por factores pronósticos propios del LNH. Entre ellos destacan la edad y la cifra de LDH, bien de forma aislada o incluidos en el IPI (Vaccher et al, 1996; Navarro et al, 1998; Rossi et al, 1999).

Con la utilización generalizada del TARGA, el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH cambió de una manera radical. La frecuencia de infecciones oportunistas comenzó a disminuir, hasta el punto que se empezó a cuestionar el hecho de realizar profilaxis contra ciertas infecciones a partir de un cierto grado de recuperación del estado inmunitario. En series recientes de pacientes con linfomas asociados a la infección por el VIH, varios grupos han demostrado que los pacientes que reciben TARGA tienen un mejor pronóstico y que, entre ellos, la supervivencia es más prolongada si presentan una respuesta virológica o inmunológica al mismo (Vaccher et al, 2001; Antinori et al, 2001; Navarro et al, 2002). De hecho, el uso generalizado del TARGA ha hecho que se comience a observar, en algunas series, que el pronóstico de los LNH asociados al VIH es similar al de los pacientes con el mismo tipo de linfoma sin infección por el VIH (Oriol et al, 2003; Spina et al, 2004)

I.5.7.2. Linfoma de Hodgkin

El pronóstico de los pacientes con LH no se conoce con precisión, dado el escaso número de enfermos de las diferentes series. Entre los factores predictivos de supervivencia figuran el alcanzar la RC, la ausencia de sida previo al diagnóstico del

LH y un recuento de linfocitos CD4 superior a $250 \times 10^6/L$ (Tirelli et al, 1995c). El sistema de puntuación internacional propuesto para los pacientes con LH avanzado (Hasenclever y Diehl, 1998) también es de utilidad en los pacientes con infección por el VIH (Ribera et al, 2000). Por último, el TARGA también constituye un factor pronóstico favorable tanto para la obtención de la respuesta como para la supervivencia (Spina et al, 2002; Ribera et al, 2002).

I.5.8. TRATAMIENTO

I.5.8.1. Introducción

En los primeros años de la epidemia del sida, la inexistencia de tratamientos eficaces contra el VIH, junto al hecho de que muchos pacientes se encontraran en un estado de inmunodepresión avanzado en el momento del diagnóstico del linfoma, hacía que muchos médicos se cuestionaran la conveniencia de tratar a estos pacientes con una finalidad curativa. A finales de la década de 1980, se produjeron dos hechos que hicieron cambiar la actitud de muchos clínicos. El primero, la introducción de los primeros fármacos antirretrovirales inhibidores de la TI para la infección por el VIH, lo que junto al tratamiento profiláctico contra las infecciones oportunistas, hizo que la esperanza de vida de estos pacientes aumentara. El segundo, la administración de los FEC, que facilitó la administración de la quimioterapia a dosis plenas y con los intervalos precisos entre ciclos, con una disminución en la frecuencia y la gravedad de las infecciones, al reducirse la duración de las neutropenias (Kaplan et al, 1991; Navarro et al, 1996). Dado que la causa de muerte solía ser la progresión del linfoma en los pacientes con buena situación inmunológica y que las infecciones oportunistas lo eran en los pacientes con inmunodepresión grave, se comenzó a considerar a los pacientes con linfomas asociados a la infección por el VIH con factores menos desfavorables,

como candidatos a recibir pautas de quimioterapia intensiva con finalidad curativa (Schneider et al, 1990; Sawka et al, 1992; Gisselbrecht et al, 1993). Diversos ensayos clínicos demostraron que dosis bajas de esquemas de quimioterapia como el mBACOD eran tan eficaces como las dosis estándar, con la ventaja de que conllevaban una menor toxicidad (Levine et al, 1991b; Kaplan et al, 1997). De todos modos, antes de la era del TARGA, los pacientes infectados por el VIH con LNH sistémico que recibían tratamiento con esquemas de quimioterapia estándar lograban una RC en el 40-50% de los casos y medianas de supervivencia de 5-7 meses (Ribera et al, 1994). Estos malos resultados se debían a factores dependientes del tumor, por un lado, y a factores dependientes del enfermo, por otro. Entre los primeros cabe destacar la gran masa tumoral que suelen tener estos pacientes, junto a peculiaridades moleculares que confieren un peor pronóstico, como una mayor expresión del gen *MDR* (Alizadeh et al, 2000; Tulpule et al, 2002). Entre los factores dependientes del enfermo se cuentan la propia infección por el VIH (letal antes de la introducción del TARGA), el empeoramiento inmunitario inducido por la quimioterapia y la deficiente hematopoyesis de estos pacientes (Kaplan, 1989; Von Gunten et al, 1992).

1.5.8.2. Linfomas no hodgkinianos sistémicos

A. Quimioterapia

En el paciente sin infección por el VIH, el LBDCG es una enfermedad potencialmente curable con diferentes pautas de tratamiento, aunque no existen pruebas de que ninguna sea superior al CHOP (Gordon et al, 1992; Fisher et al, 1993; Montserrat et al, 1996; Jerkeman et al, 1999; Messori et al, 2001). Actualmente se consigue una RC en el 60-80% de pacientes en estadio II-IV y se curan aproximadamente el 40%.

La tendencia actual en el tratamiento de los LBDCG asociados a la infección por el VIH es administrar el mismo tipo de quimioterapia que en la población general, siempre que el estado general del paciente lo permita (Miralles et al, 2002). El LBDCG debe tratarse con CHOP o con otras pautas que contengan antraciclínicos (Fisher et al, 1993; Little et al, 2000, Levine et al, 2004). En EE.UU. se han popularizado pautas de quimioterapia infusional, como la CDE y la EPOCH (Spina et al, 2003; Little et al, 2003). Deben administrarse las dosis adecuadas de citostáticos y ajustarse a los intervalos de tiempo previstos. En estadios IA puede contemplarse el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia sobre el campo afectado, lo que constituye una opción terapéutica establecida en individuos inmunocompetentes.

El LNH de Burkitt se había venido tratando con las mismas pautas que los LBDCG. Sin embargo, recientemente se han utilizado pautas específicas para este tipo de linfoma. Estas pautas deben ser utilizadas por equipos con experiencia, pues conllevan una mortalidad por toxicidad del 7-10%, generalmente en personas de mayor edad o con enfermedad avanzada. Así, los pacientes infectados por el VIH con LNH de Burkitt que tengan buena situación inmunológica y buen estado general, pueden ser candidatos a recibir quimioterapia intensiva con CODOX-M/IVAC o con un protocolo similar (Oriol et al, 2003). Los pacientes con este tipo de linfoma pueden presentar complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral en el momento del diagnóstico y, por ello, se debe demorar lo menos posible el estudio de extensión y el inicio del tratamiento. Asimismo, debe efectuarse hiperhidratación, alcalinización urinaria y administración de alopurinol u otros fármacos hipouricemiantes de reciente comercialización como la rasburicasa.

B. Profilaxis del sistema nervioso central

Es aconsejable realizarla, ya que se producen recaídas a este nivel con una cierta frecuencia. Pueden emplearse muchas pautas de tratamiento, pero la recomendada por el grupo de consenso GESIDA/PETHEMA (Miralles et al, 2002), consiste en la administración intratecal de metotrexato (12 mg), arabinósido de citosina (30 mg) e hidrocortisona (20 mg). En caso de que exista meningitis linfomatosa debe emplearse esta misma pauta cada 3-4 días, hasta la desaparición de las células tumorales en el LCR y, posteriormente, dos dosis más, administrándose un mínimo de 5 dosis. Aunque inicialmente se recomendaba administrar profilaxis del SNC a todos los pacientes, en estudios recientes se tiende a realizarla únicamente en los que presenten factores de riesgo.

C. Tratamiento con factores estimuladores de colonias

Se recomienda la administración de FEC 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 (Kaplan et al, 1991; Ratner et al, 2001). Se prefiere utilizar el G-CSF, dado que existen pruebas indirectas pero no concluyentes de que el GM-CSF aumenta la replicación del VIH dentro del reservorio de monocitos y macrófagos activados (Walsh et al, 1993).

Con la pauta CHOP el grupo GESIDA/PETHEMA recomienda la administración de G-CSF a dosis de 5 µg/kg los días 7 a 12, contados a partir del inicio de la citada quimioterapia (Miralles et al, 2002).

D. Profilaxis de las infecciones oportunistas

Después de la administración de quimioterapia descende la cifra total de linfocitos CD4 positivos en un 30-50% con respecto a la cifra basal. Esta es la causa de que, en estos enfermos, el riesgo de padecer infecciones oportunistas asociadas a la infección por el VIH llegue a ser el doble que en pacientes sin LNH y en el mismo estadio de infección por el virus (Sparano y Sarta, 1996). De hecho, las infecciones definitorias de sida han complicado el tratamiento del linfoma en el 12-33% de los pacientes y han sido la segunda causa de muerte después del propio LNH (Levine et al, 1991a). Resulta pues incuestionable que la profilaxis de las infecciones oportunistas es un aspecto importante del tratamiento del LNH en estos enfermos. En principio, deben realizarse las profilaxis primarias y secundarias que estén indicadas, en función de las cifras de linfocitos CD4 y la historia previa de infecciones oportunistas, aunque resulta aconsejable considerar que el grado de inmunodepresión es mayor que el que refleja la cifra de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico del tumor y actuar en consecuencia. En la práctica se recomienda la utilización sistemática de profilaxis contra el *Pneumocystis jiroveci* y prestar especial atención a la tuberculosis, dada la elevada prevalencia de esta enfermedad en España.

E. Administración de TARGA durante el tratamiento quimioterápico

Todos los enfermos con LNH e infección por el VIH deben recibir TARGA, pues los datos existentes sugieren un efecto beneficioso en la respuesta a la quimioterapia (Little et al, 2000; Sparano et al, 1999; Navarro et al, 2001; Vaccher et al, 2001; Ratner et al, 2001). Sin embargo, no está claro cuál es la mejor estrategia. Una opción es administrar el TARGA una vez finalizada la quimioterapia, lo que puede tener sentido en algunas pautas de quimioterapia de gran intensidad y corta duración. Sin

embargo, en otras pautas como CHOP, que pueden durar unos 5 meses, esta opción supone renunciar a los beneficios del TARGA durante el tratamiento del LNH.

Al diseñar una pauta de antirretrovirales es muy importante considerar la toxicidad de los fármacos. Conviene tener presente la mielotoxicidad de la zidovudina, la neurotoxicidad de la didanosina, la zalcitabina y la estavudina, y la potencial toxicidad renal del indinavir en pacientes que no reciben una hidratación adecuada. También es importante considerar las interacciones farmacocinéticas entre antirretrovirales y citostáticos, pues tanto los inhibidores de la proteasa (sobre todo el ritonavir) como los ITINN se metabolizan en el hígado y actúan sobre el citocromo P450 y potencialmente podrían modificar el metabolismo hepático de citostáticos como los alcaloides de la vinca, las antraciclinas, la ciclofosfamida y el etopósido (Kersten y Van Oers, 2001).

La estrategia que se suele recomendar es no administrar TARGA con el primer ciclo de quimioterapia, puesto que es un momento en el que resultan más frecuentes las complicaciones del tratamiento y comenzar y continuar con TARGA tras el segundo ciclo de quimioterapia.

F. Nuevos tratamientos

Con la introducción del TARGA, el pronóstico de muchos pacientes infectados por el VIH ha dejado de estar condicionado por la historia natural de la infección viral y refleja cada vez más la historia natural del tumor. Por tanto, resulta lógico que cada vez se tienda más a tratar a estos pacientes con las pautas propias de los enfermos con la inmunidad preservada.

Terapia celular (trasplante de progenitores hematopoyéticos, TPH). Se están llevando a cabo estudios piloto y ensayos clínicos de auto-TPH para el tratamiento de

LNH, aunque no hay series amplias publicadas (Gabarre et al, 2000; Serrano et al, 2002). La terapia celular podría utilizarse en las recaídas, siempre y cuando el tumor fuera quimiosensible y se cumplieran los siguientes requisitos: buen control de la infección por el VIH, buen estado general y ausencia de comorbilidad importante (Miralles et al, 2002). El alo-TPH tiene una mortalidad muy elevada y su indicación quedaría limitada a aquellos pacientes en los que no se puede llevar a cabo un auto-TPH por insuficiente movilización de progenitores hematopoyéticos y en el contexto de ensayos clínicos.

Inmunoterapia. El rituximab es un anticuerpo IgG kappa anti-CD20 quimérico con la porción Fab de origen murino y la porción Fc de origen humano. Este anticuerpo está indicado para tratar el LNH folicular, generalmente en combinación con quimioterapia. También se ha establecido con claridad la utilidad del rituximab para el tratamiento de LBDCG (Coiffier et al, 2002). Dado que el 90% de los LNH asociados a la infección por el VIH expresan el antígeno CD20, se ha considerado el uso de rituximab para el tratamiento de estos linfomas. En la actualidad este tratamiento se está utilizando en combinación con quimioterapia (CHOP, EPOCH, CDE), tanto en LBDCG como de tipo Burkitt, en diversos estudios multicéntricos (Spina et al, 2003b; Ribera et al, 2003; Kaplan et al, 2003).

I.5.8.3. Linfomas primarios del sistema nervioso central

Los LPSNC son unos tumores limitados al eje craneospinal sin afección sistémica. La mayoría de los LPSNC son linfomas agresivos de fenotipo B y el subtipo más frecuente es el inmunoblástico.

A. Radioterapia

La radioterapia ha sido el tratamiento de elección del LPSNC aunque los resultados no han sido buenos, pues el tumor suele recidivar localmente. La dosis óptima de radioterapia para el tratamiento de los LPSNC en pacientes con sida no está bien establecida. Algunos autores consideran que la respuesta al tratamiento no depende tanto de la dosis de radioterapia como del estado general del paciente. En pacientes con estado general aceptable y una situación inmunológica capaz de mejorar con el tratamiento antirretroviral se pueden intentar tratamientos curativos. En estos casos, si la lesión es única se recomienda 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 irreversible cabe efectuar tratamientos paliativos con dosis de 3.000 cGy en 10 fracciones sobre el volumen holocraneal (Baumgartner et al, 1990).

B. Quimioterapia

La escasa respuesta a la radioterapia ha hecho considerar otras modalidades de tratamiento. Los fármacos más utilizados son el metotrexato y/o arabinósido de citosina combinados con glucocorticoides. A diferencia de lo que ocurre en la población no inmunodeprimida, existe muy poca información sobre este tipo de tratamiento en los LPSNC asociados al sida, por el hecho de que raras veces los pacientes reúnen los criterios para recibir tal tratamiento (Forsyth et al, 1994). La información sobre el tratamiento exclusivamente con quimioterapia también es muy escasa (Jacomet et al,

1997; Alfandari et al, 1998). Por ello, y ante la poca frecuencia con que se observan LPSNC en la actualidad, el tratamiento debe individualizarse en función del estado general, la existencia de infecciones oportunistas y la posibilidad de controlar con TARGA la carga viral y el estado inmunitario de los pacientes.

C. Tratamiento antirretroviral de gran actividad

El TARGA ha modificado la historia natural del LPSNC asociado a sida, actuando de forma profiláctica sobre el desarrollo del tumor. Existen algunos datos que sugieren un efecto terapéutico del TARGA sobre el LPSNC establecido e incluso se han descrito casos de remisión de LPSNC con TARGA asociado o no a un ciclo corto de glucocorticoides (McGowan y Shah, 1998).

D. Recomendaciones prácticas

Las recomendaciones prácticas de los grupos GESIDA y PETHEMA son las siguientes. Todo paciente con LPSNC debe recibir TARGA. Aquellos 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 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 y/o inmunológica es mala, la radioterapia sigue siendo un arma eficaz para paliar los síntomas, ya que permite conseguir en algunos casos respuestas clínicas y radiológicas que prolongan la supervivencia y mejoran la calidad de vida.

I.5.8.4. Linfoma de Hodgkin

A. Época previa al TARGA

En la época previa al TARGA, con el empleo de las pautas clásicas de tratamiento del LH (MOPP y sus variantes), la tasa de respuestas completas era del 40-60%, netamente inferior a la conseguida en la población no inmunodeprimida, y la mediana de supervivencia oscilaba entre 8 y 20 meses según las series. Por su parte, Errante et al trataron con EBV a 17 pacientes; el grupo de pacientes con criterios de mal pronóstico recibió el 50% de la dosis de epirrubicina y vinblastina. El resto de pacientes recibió dosis completa de citostáticos y todos se trataron con zidovudina. Se consiguieron unas tasas de RC del 20% y 67%, respectivamente, y la supervivencia mediana global fue de 11 meses (Errante et al, 1994a). Con un régimen similar (EBVP) que asociaba prednisona junto a zidovudina o didanosina y G-CSF, se consiguió un 74% de RC. La toxicidad fue moderada. La mediana de supervivencia fue de 16 meses y la tasa de recidiva del 38% (Errante et al, 1999). Levine et al trataron con ABVD a pacientes con LH en estadio avanzado y con una mediana de linfocitos CD4 de $128 \times 10^6/L$; no se administró tratamiento antirretroviral y se emplearon factores estimulantes de colonias granulocíticas. Se consiguió RC en el 56% de pacientes y la supervivencia mediana fue de 18 meses (Levine et al, 2000a).

B. Época del TARGA

Los estudios con quimioterapia y TARGA en el LH todavía son muy escasos. Sin embargo, se ha podido constatar que tanto la pauta ABVD como otras, como el Stanford V, tienen una toxicidad aceptable en estos enfermos, siempre que se hallen en buen estado general y con un grado de inmunodepresión aceptable (Spina et al, 2002). En nuestra experiencia, el tratamiento combinado con ABVD y TARGA ha comportado una mayor tasa de RC y una supervivencia más prolongada con respecto a controles

históricos (Ribera et al, 2002). Al igual que en los LNH, junto a la quimioterapia y al tratamiento antirretroviral potente es aconsejable la administración de FEC para reducir en lo posible la duración de la neutropenia postquimioterapia. No debe olvidarse la profilaxis de las infecciones oportunistas, siguiendo las mismas directrices que en los LNH.

Las recomendaciones actuales de GESIDA y PETHEMA para el tratamiento del LH en los pacientes infectados por el VIH son las siguientes (Miralles et al, 2002):

- Enfermedad avanzada. Se entiende como tal los estadios III y IV y la existencia de signos B. En estos casos se recomiendan las mismas pautas que en los enfermos inmunocompetentes, como el ABVD (6 a 8 ciclos). Es esencial garantizar una adecuada intensidad de dosis, para lo que puede ser muy útil el empleo de FEC.
- Enfermedad inicial. Corresponde a los estadios IA y IIA, lo que ocurre en menos del 10% de los casos. El tratamiento que se recomienda es el mismo que en los pacientes inmunocompetentes: 3-4 ciclos de ABVD a dosis plenas seguidos de irradiación del campo afectado.
- Afección mediastínica voluminosa. Es una situación poco frecuente en los pacientes infectados por el VIH. Se recomienda ABVD (6 a 8 ciclos) y radioterapia sobre el campo afectado.
- Tratamiento de las recaídas. El tratamiento debe basarse en los mismos principios que en los individuos inmunocompetentes: si la recaída ocurre después del primer año de la RC puede usarse la misma pauta de quimioterapia inicial, aunque la supervivencia a largo plazo es de un 25 a 50%. Si existe buen control de la infección por el VIH y no hay enfermedades graves asociadas, el paciente debe considerarse candidato a altas dosis de quimioterapia seguidas de auto-TPH. Cuando la recaída ocurre dentro del primer año después de la RC, debe optarse por una pauta de

quimioterapia sin resistencia cruzada con la anterior como el ESHAP o el DHAP.

En estos casos la estrategia óptima consiste en lograr una segunda RC y, posteriormente, consolidar el tratamiento con auto-TPH.

- Factores de crecimiento. Su uso está justificado para garantizar una adecuada intensidad de dosis de quimioterapia. Se debe usar preferentemente G-CSF por las razones expuestas en el apartado de los LNH.
- Profilaxis de infecciones oportunistas. Deben seguirse las mismas recomendaciones que en los LNH.
- Administración de TARGA durante el tratamiento quimioterápico. Existen pocos datos al respecto, pero parece razonable seguir las mismas recomendaciones que en los LNH.

II. HIPÓTESIS

Al iniciar la presente Tesis Doctoral, uno de los objetivos era conocer si los linfomas que aparecían en pacientes infectados por el VIH tratados con antirretrovirales tenían unos factores pronósticos dependientes del propio tumor, similares a los de los pacientes no inmunodeprimidos. El hecho de que se comenzaran a publicar algunos trabajos sobre el efecto del TARGA en los pacientes con neoplasias y, en especial, con SK y con linfomas, nos llevó a investigar el posible efecto beneficioso del TARGA sobre la incidencia de los linfomas en los pacientes infectados por el VIH, sus características clinicobiológicas, la respuesta al tratamiento y el pronóstico. Así mismo, era de interés saber si los índices pronósticos internacionales utilizados en los pacientes no inmunodeprimidos afectados de LNH y LH, eran aplicables también a pacientes con linfomas e infección por el VIH (anexo).

Así, a la hora de diseñar los diferentes estudios que componen la presente Tesis Doctoral nos planteamos las siguientes hipótesis:

- El hecho de que los tratamientos antirretrovirales hayan determinado que los factores pronósticos de los pacientes con linfomas asociados a la infección por el VIH estén más relacionados con el linfoma que con la infección por el virus, hace suponer que los índices pronósticos internacionales de los pacientes con LNH y LH, que no presentan un estado de inmunodepresión, sean aplicables a los pacientes con linfomas asociados a la infección por el VIH.
- El TARGA puede modificar las características clinicobiológicas de los linfomas asociados a la infección por el VIH. En los pacientes que reciben un tratamiento encaminado a restaurar la inmunidad, es posible que los linfomas se presenten con unas características menos agresivas que si no los recibieran.
- El TARGA puede mejorar la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia de los pacientes con linfomas asociados a la infección por el VIH.

- Dado que no todos los pacientes que reciben TARGA responden a esta terapia, cabe esperar que, el posible efecto beneficioso del TARGA sobre la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con linfoma quede restringido a los pacientes que respondan al citado tratamiento antirretroviral.

III. OBJETIVOS

El principal objetivo de la presente Tesis Doctoral es estudiar el efecto del TARGA en las características clinicobiológicas, la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con linfomas asociados a la infección por el VIH. Para ello se han desarrollado los siguientes objetivos, según se trate de LNH o LH:

III.1. Linfomas no hodgkinianos asociados a la infección por el VIH

1. Comparar las características clinicobiológicas de los LNH asociados a la infección por el VIH diagnosticados en la época del TARGA, con las de los diagnosticados en la era previa al TARGA.
2. Estudiar la influencia del TARGA en la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH tratados con CHOP.
3. Estudiar la influencia de la respuesta virológica al TARGA en la tasa de respuesta y en la supervivencia, en los pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH tratados con CHOP.

III.2. Linfoma de Hodgkin asociado a la infección por el VIH

1. Comparar las características clinicobiológicas de los casos de LH asociados a la infección por el VIH diagnosticados en la época del TARGA, con las de los diagnosticados en la era previa al TARGA.
2. Estudiar la influencia del TARGA en la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH.
3. Estudiar la aplicabilidad del Índice Pronóstico Internacional en el LH avanzado, para establecer el pronóstico de los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH.

IV. RESULTADOS

IV.1. LINFOMAS NO HODGKINIANOS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIH

TRABAJO 1

Influence of highly active antiretroviral 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: 909-915.

Resumen

Se analiza la influencia del TARGA en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia en una serie de 58 pacientes con LNH asociados a la infección por el VIH tratados con CHOP.

Los pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH, tratados con CHOP y TARGA, tuvieron una tasa de RC más elevada que los tratados únicamente con CHOP. En este estudio, el TARGA fue un factor pronóstico independiente para la obtención de la RC, la SLE y la SG, en los pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH.

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

JOSÉ-TOMÁS NAVARRO,¹ JOSEP-MARIA RIBERA,¹ ALBERT ORIOL,¹ MANUEL VAQUERO,² JOAN ROMEU,³ MONTSERRAT BATLLE,¹ ALONSO FLORES,¹ FUENSANTA MILLÁ¹ AND EVARIST FELIU¹ ¹Department of Haematology-Haemotherapy, ²Department of Pathology and ³Human Immunodeficiency Virus Unit, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Received 19 August 2000; accepted for publication 29 October 2000

Summary. Combined highly active anti-retroviral therapy (HAART) with protease and reverse transcriptase inhibitors has modified the natural history of opportunistic infections and neoplasms in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. We analysed the influence of HAART on the response to treatment and survival in a series of 58 patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-related non-Hodgkin's lymphoma (NHL) treated with CHOP (cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone). Two groups of patients were included: (i) forty-one patients diagnosed with NHL between 1988 and 1996 who were not treated with HAART; (ii) seventeen patients diagnosed since 1996, who were receiving or commenced HAART when NHL was diagnosed. The response rate to CHOP was higher in group 2 (13 out of 17 cases; 75%) than in group 1 (14 out of 41 cases; 34%) ($P = 0.003$). The 2-year probability of event-free survival (EFS) [95% confidence interval (CI)] for group 1 was 0.5 (0.24–0.74), whereas for group 2 it was 0.85 (0.61–0.90) ($P = 0.024$). The lymphoma-free survival (LFS) was also

significantly different for both groups (2-year LFS probability 0.53 vs. 1.0, $P = 0.04$). The median (95% CI) overall survival (OS) for group 1 was 7 months (range, 3–10.8 months), whereas it was not reached in group 2 ($P = 0.0015$). In the multivariate analysis for remission attainment, the only variables with a higher probability to achieve complete remission (CR) were HAART ($P = 0.01$) and International Prognostic Index score 1 ($P = 0.02$). The only statistically significant variable in the multivariate analysis for EFS was HAART ($P = 0.049$) and the variables with prognostic value for OS in the multivariate analysis were B symptoms ($P = 0.01$) and HAART ($P = 0.003$). Patients with AIDS-related NHL treated with CHOP and HAART had a higher CR rate than those treated only with CHOP. In this study, HAART was an independent prognostic factor for CR, OS and EFS in patients with AIDS-related NHL.

Keywords: HIV, non-Hodgkin's lymphoma, HAART, response rate, survival.

Similar to other immunosuppressed patients, human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals have an increased risk of developing non-Hodgkin's lymphoma (NHL). The response to standard chemotherapy regimens is still poor in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-related NHL (Gisselbrecht *et al*, 1993; Tirelli *et al*,

1995; Kaplan *et al*, 1997). The new highly active anti-retroviral treatment (HAART), consisting of a combination of HIV-1 protease and reverse transcriptase inhibitors, is very efficient in reducing viral replication and increasing CD4-positive T-lymphocyte counts (Collier *et al*, 1996; Autran *et al*, 1997; Gulick *et al*, 1997; Hammer *et al*, 1997). This new strategy has produced a modification in the natural history of many opportunistic infections and some neoplasms in HIV-infected patients (Sepkowitz, 1998; Schneider *et al*, 1999).

Correspondence: J. M. Ribera, MD, PhD, Department of Haematology-Haemotherapy, Hospital Germans Trias i Pujol, C/Canyet s/n, 08916, Badalona, Barcelona, Spain. E-mail: jmribera@ns.hugtip.scs.es.

To our knowledge, there are few studies about the influence of HAART on the response to treatment and survival in AIDS-related NHL (Thiessard *et al*, 2000). In some studies, a high remission rate has been observed in patients receiving HAART (McGowan & Shah, 1998; Evison *et al*, 1999). The aim of this study was to determine the possible influence of HAART on the response to treatment and survival in a series of 58 HIV-infected patients with NHL treated with CHOP (cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone), diagnosed in a single institution from 1988 to 1999.

PATIENTS AND METHODS

Patients and treatment. Fifty-eight patients diagnosed with systemic AIDS-related NHL between 1988 and 1999 at the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol of Badalona, Spain, and treated with CHOP chemotherapy were analysed.

The main clinical and biochemical parameters were recorded in each patient: age, sex, risk activity, prior diagnosis of AIDS, B symptoms, complete blood cell counts, CD4-positive lymphocyte count, blood chemistry including serum lactate dehydrogenase (LDH) level (normal range: ≤ 270 U/l), histological subtype, stage of NHL and extranodal involvement.

HIV serology was assessed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and confirmed by Western blot analysis in all patients. The revised Centre for Disease Control (CDC) classification system for HIV infection (Centre for Disease Control, 1992) was adopted for AIDS diagnosis. The viral load (measured since 1996 in patients receiving HAART) was determined using NucliSens HIV-1 QT (Organon Teknica, Boxtel, The Netherlands). Pathological diagnosis of NHL was performed by biopsy study in all cases. All pathological diagnoses were reviewed for this study and classified according to the Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) (Harris *et al*, 1994). Ann Arbor classification (Carbone *et al*, 1971) with the modification proposed by Musshoff (1977) for extranodal NHL was used to assess the stage of NHL. The International Prognostic Index (IPI) (The International non-Hodgkin's Prognostic Factors Project, 1993) was applied to all patients.

Two groups of patients were compared: (i) patients who were not receiving HAART when NHL was diagnosed (between 1988 and 1996); (ii) patients diagnosed with NHL since 1996, who were taking HAART when NHL was diagnosed or started HAART at the time of diagnosis of lymphoma (in cases for which NHL was the first event of HIV infection). HAART consisted of one or two protease inhibitors (indinavir, saquinavir, ritonavir or nelfinavir) and two reverse transcriptase inhibitors (zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine or lamivudine). Response to HAART was considered when the total HIV-1 RNA loads were below the limit of detection in serum (< 80 copies/ml) after 1–6 months of treatment. Patients diagnosed before 1996 received zidovudine. All patients received trimetoprim-sulphamethoxazole three times/week or aerosolized pentamidine as a prophylaxis against *Pneumocystis carinii*

infection and pirimetamine as a prophylaxis against *Toxoplasma*.

The criteria for administration of CHOP chemotherapy were Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score ≤ 2 and an absence of active opportunistic infection at the time of NHL diagnosis, regardless of CD4 lymphocyte count. These criteria were the same throughout the study. All patients received six cycles of CHOP with a 3-week interval between them or were delayed when the neutrophil count was $< 1 \times 10^9/l$. The standard dose of CHOP was scheduled for all patients in both groups and there were no differences between the two groups in relative dose intensity (RDI) effectively administered. In addition, central nervous system (CNS) prophylaxis was administered in each CHOP cycle to all patients and included methotrexate (12 mg), cytarabine (30 mg) and hydrocortisone (20 mg) (Navarro *et al*, 1998). Complete response (CR) was considered as the lack of evidence of NHL at the end of treatment lasting for at least 1 month after the completion of all therapy. Any other situation (partial response, stable disease or progression) was considered as therapeutic failure. Relapse was defined as the presence of NHL in a patient who had been in CR for at least 2 months. Overall survival (OS) was considered as the period of time between the date of diagnosis and the date of death or the last follow-up of the patient. Event-free survival (EFS) was defined as the period between the date of CR and the date of relapse of NHL, death or the last follow-up in CR. Lymphoma-free survival (LFS) was defined as the period between the date of CR and the date of relapse of NHL, death in CR or the last follow-up in CR. Differing from EFS, LFS patients who died in CR were censored at the time of death. The follow-up of patients was up to March 2000.

Statistical analysis. A descriptive analysis of the different variables was performed. Bivariate tests (Student's *t*-test, Mann-Whitney *U*-test and variance analysis when appropriate) were used to compare quantitative variables, and chi-square or Fisher's exact test were employed to assess differences in proportions. All the comparisons were two-tailed. Actuarial curves for event-free survival (EFS) and OS were plotted according to the Kaplan-Meier method (Kaplan & Meier, 1958) and were compared using the log rank test (Peto & Pike, 1973). The statistically significant ($P < 0.05$) variables identified in univariate studies were included in multivariate analyses. A logistic regression model was used to identify predictive factors for CR achievement, and multivariate analyses for EFS, LFS and OS were performed using the Cox proportional hazard-regression model (Cox, 1972). Statistical analyses were carried out using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) package, version 6.0 for Windows.

RESULTS

Patients' characteristics

There were 41 patients in group 1 (no HAART prior to NHL diagnosis or during chemotherapy). Among this group, six patients in CR were treated with HAART during follow-up (median time from CR achievement to the onset of HAART, 9 months; range 2–50 months). Four of these patients were

HAART responders, one did not respond to the anti-retroviral combined treatment and the remaining patient gave up the treatment. Group 2 consisted of 17 patients who received HAART prior to NHL diagnosis ($n = 9$) or began this treatment during chemotherapy ($n = 8$) because the NHL was the AIDS-defining event: 12 responded to anti-retroviral treatment and five did not (two because of bad compliance).

In group 1, 10% of patients were women, whereas in group 2, 41% were women ($P = 0.01$). Both groups were comparable for the remaining clinical parameters (Table I). The main laboratory parameters are listed in Table II. The mean (SD) serum LDH for group 1 was 1063 (1528) U/l, and 221 (116) U/l for group 2 ($P = 0.002$). Although the differences were not statistically significant, CD4 counts at NHL diagnosis were lower in group 1 than in group 2 (Table II). Nevertheless, 20 (52%) patients from group 1 had CD4 counts $< 100 \times 10^6/l$ vs. four (23%) patients from group 2 ($P = 0.044$). There were no significant differences between the two groups for the remaining haematological, biochemical or pathological parameters. In addition, the stage of NHL and the IPI score did not significantly differ. Among group 2 patients in CR, the mean (SD) CD4-positive counts for the HAART-responders were:

$239 (89) \times 10^6/l$ at the time of NHL remission and $258 (138) \times 10^6/l$ at the last visit ($P = NS$). For the four HAART-responders who achieved CR in group 1, the mean (SD) CD4 counts: were $124 (110) \times 10^6/l$ at the time of lymphoma remission and $236 (146) \times 10^6/l$ at the last follow-up ($P = NS$).

Response to treatment, survival and prognostic factors

The response rate to CHOP chemotherapy was significantly higher in group 2 patients (13 out of 17, 75%) than in those of group 1 (14 out of 41, 34%) ($P = 0.003$). Patients in group 2 who did not respond to HAART ($n = 5$) presented a CR rate of 60% (three out of five patients). In group 1, five patients relapsed, five died in CR (two from disseminated toxoplasmosis, one from digestive haemorrhage and two from *Pneumocystis carinii* pneumonia) and seven patients are still alive (four in first CR). The median follow-up of living patients in group 1 is 59 months. In group 2, none of the 13 patients in CR have relapsed, one has died in CR because of *Pneumocystis carinii* pneumonia, and 12 are alive with a median follow-up of 19 months (range 2–39 months).

Factors with negative influence on CR achievement in univariate analysis were LDH higher than 270 U/l

Table I. Clinicopathological features of both groups of patients.

	Group 1 ($n = 41$)(%)	Group 2 ($n = 17$)(%)
Age (years)	38 (11.5)*	41 (12)*
Sex (men/women)	37/4 (90/10)†	10/7 (59/41)†
Risk activity		
IVDU	22 (54)	6 (35)
Homosexual	9 (22)	6 (35)
Heterosexual	8 (20)	5 (30)
Transfusion	1 (2)	–
Unknown	1 (2)	–
B symptoms	28 (68)	10 (59)
Histological subtype		
Diffuse large B cell	30 (73)	13 (76)
Burkitt-like	9 (22)	2 (12)
Anaplastic ki-1	2 (5)	–
Peripheral T-cell NHL	–	2 (12)
Bone marrow involvement	11 (27)	3 (18)
Stage		
I/I _E	9 (22)	5 (29)
II/II _E	4 (10)	3 (18)
III	3 (7)	2 (12)
IV	25 (61)	7 (41)
Prior diagnosis of AIDS	23 (56)	8 (47)
IPI		
1	18 (44)	11 (65)
2	8 (20)	2 (12)
3	10 (24)	4 (23)
4	5 (12)	–

*Results as mean (SD).

† $P = 0.01$.

IVDU, intravenous drug users; Group 1: patients treated with CHOP; Group 2: patients treated with CHOP and HAART; IPI: International Prognostic Index.

Table II. Main laboratory parameters of the patients in both groups.

Parameter	Group 1	Group 2
Haemoglobin (g/dl)	10.8 (2.5)*	11.4 (2.6)*
CD4 lymphocytes ($\times 10^6/l$)	163 (187)*	200 (143)*
CD4 lymphocytes $< 100 \times 10^6/l$	21/41 (52%)†	4/17 (23%)†
ESR (mm/h)	68 (40)*	62 (30)*
Albumin (g/l)	34 (5)*	33 (5)*
Serum LDH (U/l)	1063 (1528)*‡	221 (116)*

*Results expressed as mean (SD).

† $P = 0.044$. Results expressed as number of patients (%).

‡ $P = 0.002$.

ESR, erythrocyte sedimentation rate.

($P = 0.02$), B symptoms ($P = 0.009$) and an IPI score > 1 ($P = 0.005$), whereas HAART had a positive influence ($P = 0.003$) (Table III). In addition to these variables, sex was also included in the multivariate analysis, as there were significantly more women in group 2. In the multivariate analysis, the only parameters associated with a higher probability of attaining CR were HAART and an IPI score of 1 (Table IV).

The only variable that was found to be statistically significant in the univariate and multivariate analyses for EFS was HAART ($P = 0.02$ and $P = 0.049$ respectively) (Tables III and IV). The median EFS (95% CI) for group 1

Table III. Factors with significance in univariate analyses for CR, EFS and OS.

CR achievement		Patients achieving CR/total	P -value
IPI	1	18/28	0.005
	> 1	8/30	
B symptoms	No	14/20	0.009
	Yes	13/38	
LDH (U/l)	< 270	17/28	0.02
	≥ 270	7/25	
HAART	Yes	13/17	0.003
	No	14/41	
OS		Median (CI 95%) (months)	
B symptoms	No	65 (33–70)	0.003
	Yes	7 (4.6–9)	
IPI	1	29 (5–53)	0.004
	> 1	6 (0.6–12)	
LDH (U/l)	< 270	31 (25–50)	0.006
	≥ 270	6 (4.4–7.8)	
HAART	Yes	NR	0.0015
	No	6.8 (2.8–10.8)	
EFS		Median (CI 95%) (months)	
HAART	Yes	NR	0.02
	No	25 (0–52)	

CR, complete remission; OS, overall survival; EFS, event-free survival; NR, not reached.

Table IV. Multivariate analyses for complete remission (CR) achievement, overall survival (OS) and event-free survival (EFS).

Variable	β coefficient	OR (CI 95%)	P -value
CR achievement			
HAART	1.7	6 (1.5–23)	0.01
IPI 1	1.4	4.2 (1.2–14)	0.02
OS failure			
no HAART	1.4	4.1 (1.6–10.6)	0.003
B symptoms	1	2.7 (1.2–5.9)	0.01
EFS failure			
no HAART	2	7.9 (1–63)	0.049

OS failure, death of any cause; EFS failure, death of any cause or relapse in patients in first remission.

was 25 (18–31) months and the 2-year probability of EFS (95% CI) was 0.5 (0.24–0.74), whereas in the HAART group it was 0.85 (0.61–0.90) ($P = 0.024$) (Fig 1). The difference for LFS between both groups was also significant (2-year probabilities of LFS were 0.53 vs. 1, $P = 0.04$). The low number of HAART non-responders in CR ($n = 3$) did not enable the comparison of EFS between HAART-responders and non-responders among group 2 patients.

The median OS (95% CI) for group 1 was 7 (3–10.8) months, whereas this was not reached in group 2, in which the 2-year probability of OS (95%) was 0.59 (0.31–0.87) ($P = 0.0015$) (Fig 2). When we considered only the HAART non-responders from group 2, the median OS (95% CI) was 12 (2–22) months, and when we compared these patients with the HAART-responders from the same group, the difference for OS was indicated ($P = 0.096$), in spite of the lack of statistical power. The factors with an influence on a shorter OS in the univariate analysis were: B symptoms ($P = 0.003$) and an IPI score > 1 ($P = 0.01$), LDH ≥ 270 U/l ($P = 0.006$), whereas HAART was associated with a longer OS ($P = 0.0015$) (Table III). The only parameters influencing the OS in the multivariate analysis were the presence of B symptoms and HAART (as a protective factor) (Table IV).

DISCUSSION

The introduction of potent protease inhibitors in 1996 and their use in combination with other agents (HAART) has changed the incidence of many opportunistic infections and some neoplasms in HIV-infected patients (Sepkowitz, 1998; Schneider *et al*, 1999). Recent studies have reported a significant reduction in the incidence of Kaposi's sarcoma and primary CNS lymphoma during the HAART era (Jones *et al*, 1999; Sparano *et al*, 1999). Although some studies have reported a decrease in the incidence of NHL among HIV-infected patients receiving HAART (Rabkin *et al*, 1999; Sparano *et al*, 1999), the possible influence of this therapy on the natural history of systemic AIDS-related NHL still needs further investigation (Grulich, 1999). In addition, the effect of these new anti-retroviral treatments on the clinico-biological

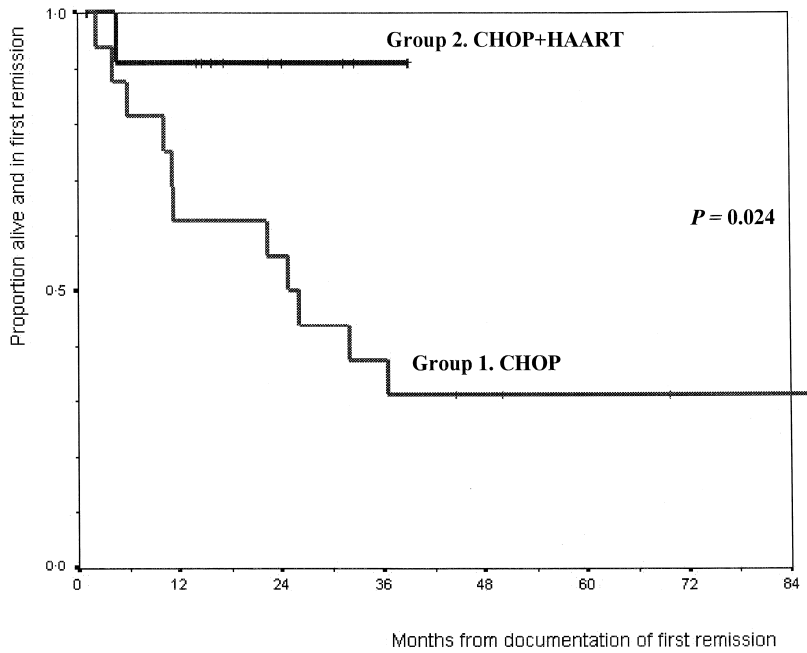


Fig. 1 Event-free-survival curves in patients from group 1 and group 2.

characteristics and survival of systemic AIDS-related NHL treated with chemotherapy has been scarcely investigated. In some studies, less aggressive disease and longer survival have been reported in AIDS-related lymphomas receiving HAART (McGowan & Shah, 1998; Evison *et al*, 1999; Cingolani *et al*, 2000; Thiessard *et al*, 2000).

We analysed two groups of patients with AIDS-related NHL treated with CHOP in a single institution, with the only difference being that group 2 patients developed the lymphoma while they were receiving HAART or the anti-retroviral therapy was started at the time of NHL diagnosis because this neoplasm was the first AIDS-defining event.

Those patients who had been diagnosed with NHL before the HAART era, who survived long enough and were subsequently treated with HAART after completion of CHOP courses, were included in the no-HAART group (group 1). Although this fact could not have influenced the CR rate, it might have improved OS in the no-HAART group. Alternatively, patients treated with HAART but not responding to it ($n = 5$) were included in group 2 to avoid selection of the best patients in the HAART group.

We found some differences between the two groups. First, there were significantly more women in group 2 (7 out of 17) than in group 1 (4 out of 41) (Table I). This can

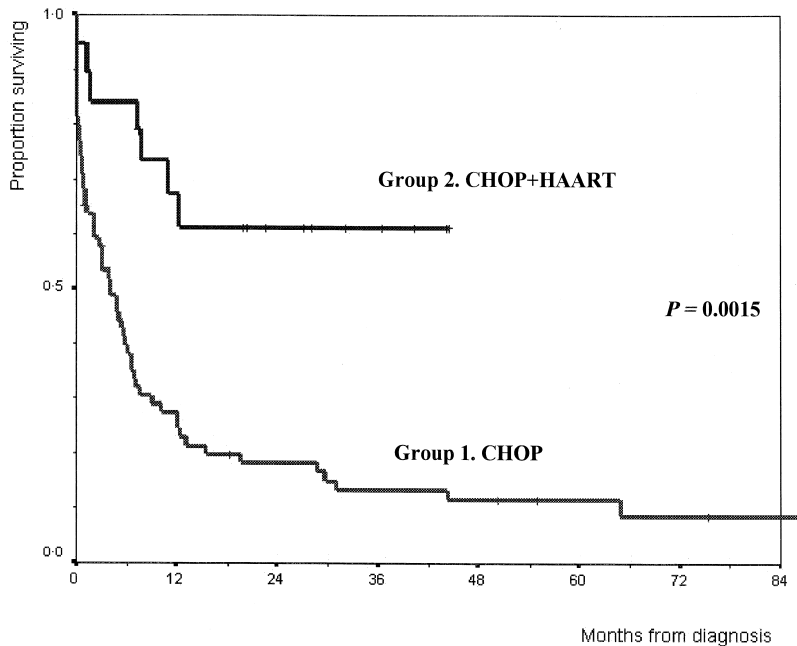


Fig. 2. Overall survival curves in patients from group 1 and group 2.

be explained by the epidemiological changes that have developed in recent years in Spain, with an increase in the incidence of HIV infection related to heterosexual transmission. Second, group 1 patients had a significantly increased LDH serum level than patients in group 2 (Table II). This difference could reflect the appearance of less aggressive lymphomas arising in HIV patients treated with HAART. Finally, the lower number of severe immunosuppressed cases, as assessed by CD4 lymphocyte count $< 100 \times 10^6/l$, observed in group 2 patients (Table II), could be attributable to HAART itself. However, although several clinicopathological differences in NHL diagnosed in patients receiving HAART have been documented by others (Grulich *et al*, 1999; Cingolani *et al*, 2000), in our study, except for LDH level and the number of severely immunosuppressed patients, there were no other differences between the two groups with regard to the remaining clinicopathological characteristics and IPI score.

As previously suggested in other studies (Evison *et al*, 1999), we found a significantly better response to chemotherapy in the group of patients receiving HAART. This finding could be explained by several factors. First, patients under HAART treatment could have a reduced level of immunodeficiency that might lead to less aggressive lymphomas, as well as to a better physical condition for receiving chemotherapy. In fact, in our series, a higher LDH serum level and a more severe degree of immunosuppression ($CD4 < 100 \times 10^6/l$) were observed in patients from group 1. Second, the criteria for selection of patients available for chemotherapy could be more accurate at the present time, and the care and follow-up of HIV patients might have improved in recent years. However, in our series there were no differences in the selection criteria for receiving chemotherapy in the two groups of patients. In addition, there were no differences with regard to RDI of CHOP chemotherapy between the two groups of patients. Third, we cannot rule out a hypothetical anti-tumour effect of HAART. In fact, when we analysed the HAART non-responders among group 2 patients separately, the CR rate decreased to 60%. In our study, only two parameters were associated with a better response rate: the IPI score of 1 and HAART, with this finding possibly supporting the hypothesis of an anti-neoplastic effect of HAART.

Furthermore, HAART was also the main prognostic factor for a longer EFS and OS (Table IV). The longer OS in HAART patients could be explained by their better immunological condition (increased CD4 lymphocyte counts), which can lead to a lower risk of developing opportunistic infections and neoplasms. In fact, 4 out of 14 patients in CR from group 1 died because of opportunistic infections, vs. 1 out of 13 patients from group 2. However, a significant increase in the CD4-positive lymphocyte counts could not be demonstrated in the HAART responders in this study. Although the follow-up of patients receiving HAART is still short, we also observed a significant difference in the EFS and LFS between the two groups. This data is more interesting, as none of the 13 patients who attained CR had relapsed at the time of reporting this study. Thus, a possible effect of HAART against lymphoma relapse should not be excluded.

This is a retrospective study comparing historical groups. However, the criteria for treatment and the therapeutic approach did not change over the study period. For ethical reasons, this is the only way to study the influence of HAART on the natural history of AIDS-related NHL. In our series, HAART had an independent effect on CR, OS and EFS in patients with AIDS-related NHL treated with CHOP. Further follow-up of the patients receiving HAART is needed for the definitive demonstration of the possible protective influence of HAART over the relapse probability of NHL arising in HIV-infected subjects.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported in part by grants 96/0755 and 97/1049 from FIS, and FIJC/P-EF99. J. T. Navarro received the 'Premi per a Joves Investigadors en Hematologia 2000' of the Catalan Society of Haematology for this study.

REFERENCES

- Autran, B., Carcelain, G., Li, T.S., Blanc, C., Mathez, D., Tubiana, R., Katlama, C., Debré, P. & Leibowitz, J. (1997) Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*, **277**, 112–116.
- Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshoff, K., Smithers, D.W. & Tubiana, M. (1971) Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Research*, **31**, 1860–1861.
- Centre for Disease Control (1992) 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS adolescents and adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **41**, 1–18.
- Cingolani, A., Alba, L., Ammassari, A., De Palmieri, F., Luca, A., Serraino, D., Ciancio, B., Ruco, L., Larocca, L.M. & Antinori, A. (2000) *Less aggressive disease and longer survival in AIDS-related lymphomas during HAART*. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, USA, January 30–February, 2, 2000, p 118(Abstract 225).
- Collier, A.C., Coombs, R.W., Schoenfeld, D.A., Basset, R.L., Timpone, J., Baruch, A., Jones, M., Facey, K., Whitacre, C., Mculiffe, V.J., Friedman, H.M., Merigan, T.C., Reichman, R.C., Hooper, C. & Corey, L. (1996) Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine and zalcitabine. *New England Journal of Medicine*, **334**, 1011–1017.
- Cox, D.R. (1972) Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society*, **3**, 187–220.
- Evison, J., Jost, J., Ledergerber, B., Jost, L., Strasser, F. & Weber, R. (1999) HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: highly active antiretroviral therapy improves remission rate of chemotherapy. *AIDS*, **13**, 732–734.
- Gisselbrecht, C., Oksenhendler, E., Tirelli, U., Lepage, E., Gabarre, J., Farcet, J.P., Gastaldi, R., Coiffier, B., Thyss, A., Raphael, M. & Monfardini, S. (1993) Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. *American Journal of Medicine*, **95**, 188–196.
- Grulich, A.E. (1999) AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **21**, S27–S30.
- Gulick, R.M., Mellors, J.W., Havlir, D., Eron, J.J., González, C., McMahon, D., Richman, D.D., Valentine, F.T., Jonas, L., Meibohm, A., Emini, E.A. & Chodakewitz, J.A. (1997) Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human

- immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*, **337**, 734–739.
- Hammer, S.M., Scquires, K.E., Hughes, M.D., Grimes, J.M., Demeter, L.M., Currier, J.S., Eron, J.J., Feinberg, J.E., Balfour, H.H., Deyton, L.R., Chodakewitz, J.A. & Fischl, M.A. (1997) A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *New England Journal of Medicine*, **337**, 725–733.
- Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H., Banks, P.M., Chan, J.K.C., Clearly, M.L., Delsol, G., De Wolf-Peeters, C., Falini, B., Gatter, K.C., Grogan, T.M., Isaacson, P.G., Knowles, D.M., Mason, D.Y., Muller-Hermelink, H.-K., Pileri, S.A., Piris, M.A., Ralfkiaer, E. & Warnke, R.A. (1994) A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, **84**, 1361–1392.
- Jones, J.L., Hanson, D., Dworkin, M.S., Ward, J.W., Jaffe, H.W. & the Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group (1999) Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV-infected persons. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **21**, S11–S17.
- Kaplan, E.L. & Meier, P. (1958) Non parametric estimations from incomplete observations. *Journal of the American Statistics Association*, **53**, 457–481.
- Kaplan, L.D., Straus, D.J., Testa, M.A., Von Roenn, J., Dezube, B.J., Cooley, T.P., Herndier, B., Northfeld, D.W., Huang, J., Tulpule, A. & Levine, A. (1997) Low-dose compared with standard-dose of m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*, **336**, 1641–1648.
- McGowman, J.P. & Shah, S. (1998) Long-term remission of AIDS-related primary central nervous system lymphoma associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, **12**, 952–954.
- Musshoff, K. (1977) Klinische stadieneinteilung der nicht-Hodgkin's lymphome. *Strahlentherapie*, **153**, 218–221.
- Navarro, J.T., Ribera, J.M., Oriol, A., Vaquero, M., Romeu, J., Batlle, M., Gómez, J., Millá, F. & Feliu, E. (1998) 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*, **83**, 508–513.
- Peto, R. & Pike, M.C. (1973) Conservatism of the approximation S (O-E) 2/E in the log-rank test for survival data or tumor incidence data. *Biometrics*, **29**, 579–584.
- Rabkin, C.S., Testa, M.A., Huang, J. & Von Roenn, J.H. (1999) Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence trends in AIDS clinical trial group study participants. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **21**, S31–S33.
- Schneider, M.M.E., Borleffs, J.C.C., Stolk, R.P., Jaspers, C.A.J.J. & Hoepelman, A.I.M. (1999) Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet*, **353**, 201–203.
- Sepkowitz, K.A. (1998) Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet*, **351**, 228–230.
- Sparano, J.A., Anand, K., Desai, J., Mitnick, R.J., Kalkut, G.E. & Hanau, H. (1999) Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence of HIV-associated malignancies at an urban medical center. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **21**, S18–S22.
- The International non-Hodgkin's Prognostic Factors Project (1983) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, **329**, 987–994.
- Thiessard, F., Morlat, P., Marimoutou, C., Labouyrie, E., Ragnaud, J.M., Pellegrin, J.L., Dupon, M. & Dabis, E. (2000) Prognostic factors after non-Hodgkin lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*, **88**, 1696–1702.
- Tirelli, U., Spina, M., Vaccher, E., Errante, D., Tavio, M., Simonelli, C., Sinicco, A., Gastaldi, R., Rossi, G., Rizzardini, G., Fasan, M., Bernardi, D., Nasti, G., Carbone, A., Serraino, D., Monfardini, S. & Foà, R. (1995) Clinical evaluation of 451 patients with HIV related non-Hodgkin's lymphoma: experience of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT). *Leukemia and Lymphoma*, **20**, 91–96.

TRABAJO 2

Favorable impact of virological response to highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-related lymphoma.

Leuk Lymphoma 2002; 43: 1837-1842.

Resumen

En una serie de pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH tratados con CHOP, se estudia retrospectivamente la influencia del TARGA en el curso clínico. Se hace especial hincapié en la influencia de la respuesta virológica al TARGA en la tasa de RC y en la supervivencia.

Se concluye que el TARGA es un factor pronóstico independiente para la obtención de la RC, la SLE y la SG en los pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH tratados con CHOP. Los pacientes con respuesta virológica al TARGA tuvieron una supervivencia mejor.

Favorable Impact of Virological Response to Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival in Patients with AIDS-related Lymphoma

JOSÉ-TOMÁS NAVARRO^a, JOSEP-MARÍA RIBERA^{a,*}, ALBERT ORIOL^a, JOAN ROMEU^b, GUILLEM SIRERA^b, JOSÉ-LUIS MATE^c, MONTSERRAT BATLLE^a, BLANCA XICOY^a, JAVIER GRAU^a, FUENSANTA MILLÀ^a and EVARIST FELIU^a

^aHematology Service; ^bHIV-Unit; ^cPathology Service, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona Barcelona, Spain

(Received 28 March 2002)

We have retrospectively studied the influence of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the outcome of AIDS-related lymphomas (ARL) as well as the possible influence of the virological response to HAART on complete response (CR) rate and survival in our series of ARL treated with CHOP. Two groups of patients were studied: (1) 44 patients who did not take HAART when the lymphoma was diagnosed, and (2) 26 patients treated with HAART concomitantly and after chemotherapy. There were 4 (9%) women in group 1 versus 11 (42%) in group 2 ($P = 0.01$), and serum lactate dehydrogenase (LDH) level was lower in group 2. The response rate to CHOP was higher in group 2 patients (15 out of 23, 65%) than in those of group 1 (16 out of 44, 36%) ($P = 0.025$). The factors associated with improvement of CR in the multivariate analysis were the administration of HAART ($P = 0.004$) and International Prognostic Index (IPI) score ≤ 2 ($P = 0.006$). Among group 2 patients, those with a virological response to HAART and with IPI score ≤ 2 had better response rate to chemotherapy (odds ratios 9.3 and 11.8, respectively). The median (95% CI) overall survival (OS) for group 1 patients was 7 (3–11) months, whereas it has not been reached for group 2 ($P = 0.002$). The only parameters influencing OS in the multivariate analysis were HAART (0.003), as a protective factor and IPI score > 2 ($P = 0.015$) with negative influence. Among patients treated with HAART, those with virological response had higher OS probability ($P = 0.004$), whereas those with IPI score > 2 had an unfavorable prognosis ($P = 0.014$). The only variable with statistical significance for disease free survival (DFS) in the univariate and multivariate analyses was HAART ($P = 0.0168$ and $P = 0.028$, respectively).

We conclude that HAART is an independent prognostic factor for CR attainment, OS and DFS in patients with ARL treated with CHOP. Those patients with virological response to HAART had a better survival.

Keywords: AIDS-related lymphoma; HAART; Virological response; Prognosis

INTRODUCTION

The generalized use of the highly active antiretroviral therapy (HAART) including protease and reverse transcriptase inhibitors since 1996 for treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection, has been the greatest achievement in the treatment of the AIDS epidemic. The natural history of this disease has changed and the incidence of some opportunistic infections and neoplasms has decreased. In this sense, several epidemiological studies have reported a significant decline in the incidence of Kaposi's sarcoma and primary central nervous

system (CNS) lymphomas among HIV-infected patients [1–3], but the effect of HAART on the incidence of systemic non-Hodgkin's lymphomas (NHL) is controversial [4]. Some studies have reported a decrease while others have shown a stable incidence or even a rise of systemic NHL in HIV-infected patients [5–8]. On the other hand, some studies show that NHL has increased as first AIDS-defining illness, this fact being probably due to the reduction in other causes of AIDS rather than a higher number of incident cases of NHL [5,7].

Recent data from AIDS-related lymphoma (ARL) patients treated in the HAART era have shown a better

*Corresponding author. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, C/Canyet s/n 08916, Badalona, Spain. Fax: +34-934978995. E-mail: jmribera@ns.hugtip.scs.es

response to chemotherapy and a longer survival than those observed in patients treated in the pre-HAART period [9–12]. However, a few studies have been carried out to analyze the influence of the response to HAART on response rate and survival in patients with ARL [13].

In our series of 70 patients with systemic ARL treated with CHOP we have analyzed: (1) the effect of HAART on response rate to chemotherapy, overall survival (OS) and disease free survival (DFS), and (2) the possible influence of virological response to HAART in the outcome of ARL.

PATIENTS AND METHODS

Patients and Treatment

Seventy patients diagnosed with systemic AIDS-related NHL from 1988 to 2001 at the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol of Badalona, Spain, and treated with CHOP chemotherapy were analyzed retrospectively.

The following clinical and biochemical parameters were recorded in each patient: age, sex, risk activity, prior diagnosis of AIDS, B symptoms, complete blood cell counts, CD4 lymphocyte count, blood chemistry including serum lactate dehydrogenase (LDH) level (normal range: up to 270 U/l), histologic subtype, stage of NHL and extranodal involvement.

HIV serology was assessed by enzyme-linked immunosorbent assay and confirmed by Western blot in all patients. The revised Centers for Disease Control (CDC) classification system for HIV infection [14] was adopted for AIDS diagnosis. The viral load (measured since 1996) was determined by NucliSens HIV-1 QT (Organon Teknica, Boxtel, The Netherlands). Pathologic diagnosis of NHL was performed by biopsy study in all cases. All pathologic diagnoses were reviewed for this study and were classified according to the Revised European–American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL) [15]. Ann Arbor staging system [16] with the modification proposed by Musshoff for extranodal NHL [17] was used to assess the stage of NHL. The International Prognostic Index (IPI) [18] was applied to all patients.

Two groups of patients were compared: (1) Patients who were not receiving HAART when NHL was diagnosed (from 1988 to 1996), and (2) Patients diagnosed with NHL since 1996, who were taking HAART when NHL was diagnosed or started HAART at the time of diagnosis of lymphoma (in those cases that NHL led to diagnosis of HIV infection). HAART consisted of one or two protease inhibitors (indinavir, saquinavir, zidovudine or nelfinavir) and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) (zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine or lamivudine). Patients diagnosed before 1996 received zidovudine as the only antiretroviral agent, or combinations of two NRTI, which were stopped during the chemotherapy cycles. Virological response to HAART was considered when the total HIV-1 RNA loads were below the limit of detection in serum (< 80 copies/ml)

after 1–6 months of treatment [13]. Plasma HIV-RNA was performed every 3 months and the method of measurement was the same for all the patients and all the samples were processed in the same laboratory. All patients received trimethoprim-sulfamethoxazole thrice weekly or aerosolized pentamidine as a prophylaxis against *Pneumocystis carinii* infection, and pyrimetamine as a prophylaxis against *Toxoplasma*.

The criteria for administration of CHOP chemotherapy were ECOG score below or equal to 2 and absence of active opportunistic infection at the time of NHL diagnosis, regardless of CD4 lymphocyte count. These treatment criteria were not changed throughout the study and the patients were evaluated by the same team of physicians. All patients received six cycles of CHOP with a 3 week interval between each cycle. This interval was delayed when the neutrophil count was under $1 \times 10^9/l$. Standard dose of CHOP was scheduled for all patients in both groups and there were no differences between the two groups in relative dose intensity (RDI) effectively administered [89% (SD 19%) for group 1 and 80% (SD 32%) for group 2]. Patients treated since 1991 received G-CSF, starting at the sixth day after chemotherapy until neutrophil count was over $1 \times 10^9/l$. In addition, CNS prophylaxis with methotrexate (12 mg), cytarabine (30 mg) and hydrocortisone (20 mg) was administered to all patients in each CHOP cycle [19]. Complete remission (CR) was considered as the lack of evidence of NHL at the end of treatment lasting for at least 1 month after the completion of all therapy [20]. Any other situation (partial response, stable disease or progression) was considered as a therapeutic failure. Relapse was defined as the presence of NHL in a patient being in CR at least 2 months. OS was considered as the period of time between the date of diagnosis and the date of death or the last follow-up of the patient. DFS was defined as the period between the date of CR and the date of relapse of NHL, death or the last follow-up in CR.

Statistical Analysis

A descriptive analysis of the different variables was performed. Bivariate tests (Student *t*-test, Mann–Whitney *U*-test and variance analysis when appropriate) were used to compare quantitative variables, and Chi-square or Fisher's exact test were employed to assess differences in proportions. All the comparisons were two-tailed. Actuarial curves for DFS and OS were plotted according to the Kaplan–Meier method [21] and were compared by the log-rank test [22]. The statistically significant ($P < 0.05$) variables identified in univariate studies were included in multivariate analyses. A logistic regression model was used to identify predictive factors for CR achievement and multivariate analyses for DFS and OS were performed using Cox proportional hazard-regression model [23]. Statistical analyses were carried out using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) package, version 10 for Windows

TABLE I Clinicopathologic features of both group of patients

	Group 1 (N = 44) (%)	Group 2 (N = 26) (%)
Age (years)	38 (11.5)*	40 (10)*
Sex (male/female)	40/4 (91/9)**	15/11 (58/42)**
Risk activity		
IVDU	24 (55)	12 (46)
Homosexual	9 (20)	8 (31)
Heterosexual	9 (20)	6 (23)
Transfusion	1 (2)	-
Unknown	1 (2)	-
Histologic subtype		
Diffuse large B-cell	32 (73)	21 (80)
Burkitt	10 (23)	2 (8)
Anaplastic CD30 (ki-1)	2 (4)	1 (4)
Peripheral T-cell	-	2 (8)
Stage		
I/II	9 (20)	7 (27)
II/III	5 (11)	3 (12)
III	3 (7)	4 (15)
IV	27 (62)	12 (46)
B symptoms	30 (68)	16 (61)
Bone marrow involvement	12 (27)	5 (19)
Prior diagnosis of AIDS	15 (34)	13 (50)
IPI		
1	18 (41)	13 (50)
2	8 (18)	5 (20)
3	11 (25)	4 (15)
4	7 (16)	4 (15)

*Results expressed as mean (Standard Deviation); **P = 0.001.

IVDU: intravenous drug users, Group 1: patients treated with CHOP, Group 2: patients treated with CHOP and HAART, IPI: International Prognostic Index.

RESULTS

Patient's Characteristics and Response to HAART

From a series of 102 patients with AIDS-related NHL diagnosed at our institution from 1986 to 2001, 74 were diagnosed before 1996 (pre-HAART era) and 28 afterwards (HAART era). Of them, 10 had a primary CNS lymphoma in the former (13.5%) and 1 (3.5%) in the latter period. Fifteen out of 64 (23%) patients with systemic ARL diagnosed before 1996 were not treated, versus 1 out of 27 (4%) diagnosed in the HAART era ($P = 0.024$).

We studied the patients with systemic ARL treated with CHOP chemotherapy retrospectively. Among these patients, there were 44 patients in group 1 (no HAART prior to NHL diagnosis or during chemotherapy). Six patients in CR were treated with HAART during follow-up (median time from CR achievement to the onset of HAART: 9 months; range 2–50 months). Group 2 consisted of 26 patients, who received HAART prior to

TABLE II Main laboratory parameters of the patients in both groups

Parameter	Group 1	Group 2
Hemoglobin (g/l)	112 (60–158)	110 (76–166)
CD4 lymphocytes ($\times 10^6/l$)	100 (10–803)	185 (6–604)
ESR (mm/h)	70 (6–140)	65 (8–128)
Albumin (g/l)	33 (25–45)	34 (22–40)
Serum LDH (U/l)	404 (122–5800)*	187 (109–5188)*

Results expressed as median (range). *P = 0.001.

TABLE III Factors with significance for CR attainment in the univariate analyses

Variable	Cases achieving CR/total cases	P value
B symptoms: No	15/24	0.047
B symptoms: Yes	16/43	
HAART: Yes	15/23	0.025
HAART: No	16/44	
IPI: ≤ 2	24/43	0.016
IPI: > 2	6/24	
Stage I–III	18/29	0.016
Stage IV	12/38	
LDH ≤ 400 (U/l)	25/39	<0.001
LDH > 400 (U/l)	4/23	
ESR ≤ 60 (mm/h)	19/30	0.015
ESR > 60 (mm/h)	10/31	

IPI: International Prognostic Index.

NHL diagnosis ($n = 15$) or began this treatment during chemotherapy ($n = 11$) because the NHL led to the diagnosis of HIV infection. The virological response could be evaluated in 25 cases (the remaining one has recently begun HAART): 15 responded to antiretroviral treatment and 10 did not (in two of them because of bad compliance).

In group 1, 4 (9%) patients were female, versus 11 (42%) in group 2 ($P = 0.01$). Both groups were comparable for the remaining clinical variables (Table I). The main laboratory parameters are listed in Table II. Serum LDH level was lower in group 2. Although the differences were not statistically significant, CD4 counts at NHL diagnosis were lower in patients from group 1. There were no significant differences between the two groups for the rest of the hematological, biochemical and pathological parameters. It is of note that the stage of NHL and the IPI score distribution were similar in both groups.

Response to Chemotherapy

The response rate to CHOP chemotherapy was significantly higher in group 2 patients (15 out of 23, 65%), than in those of group 1 (16 out of 44, 36%) ($P = 0.025$). In group 1, 5 patients relapsed, 5 died in CR (2 from disseminated toxoplasmosis, 1 from digestive hemorrhage, 2 from *P. carinii* pneumonia) and 6 are still alive (5 in first CR). The median follow-up of the alive patients in group 1 is 69 months. In group 2, only 1 out of the 15 patients has relapsed, 1 has died in CR because of *P. carinii* pneumonia. Seventeen patients from this group are alive, 3 of them are still on treatment, with a median follow-up of 40 months.

Factors with influence on CR achievement in the univariate analyses are listed in Table III. Serum LDH level higher than 400 U/l, ESR greater than 60 mm, B symptoms, and IPI score higher than 2 had negative influence, whereas HAART had a positive impact. In addition to these significant variables, gender was also included in the multivariate analysis, as there were significantly more women in group 2. In the multivariate analysis, the only parameters associated with a higher

TABLE IV Multivariate analyses for complete remission (CR) achievement, overall survival (OS) and disease-free survival (DFS)

Variable	β Coefficient	OR (95% CI)	P (Wald)
CR achievement			
HAART	1.5	4.56 (1.6–12.7)	0.004
IPI ≤ 2	1.5	4.5 (1.5–13)	0.006
OS failure			
HAART	-1.2	0.3 (0.14–0.66)	0.003
IPI > 2	0.74	2.1 (1.2–3.8)	0.015
DFS failure			
No HAART	1.7	5.5 (1.2–25.4)	0.028

IPI: International Prognostic Index, OS failure: risk of death of any cause, DFS failure: death of any cause or relapse in patients in first remission.

probability to attain CR were HAART and IPI score ≤ 2 (Table IV). When we analyzed the prognostic factors for CR in group 2 (HAART) patients, the only variables with significance were IPI score ≤ 2 and the virological response to HAART: 13 out of the 15 cases in CR had an IPI score ≤ 2 , whereas 5 of the 8 who did not reach CR had an IPI score > 2 ($P = 0.032$). On the other hand, 11 of the 15 patients who achieved CR had a virological response to HAART, whereas 6 of the 8 patients who did not respond to chemotherapy did not have a virological response to HAART ($P = 0.039$). Logistic regression analysis for CR in patients from group 2 showed that IPI score > 2 had a negative influence and the virological response to HAART had a favorable impact on CR (Table V), but both without statistical significance.

Survival Analysis

The median OS (95% CI) for group 1 was 7 (3–11) months, whereas this was not reached in group 2, in which the 2-year OS probability (95% CI) was 60% (40–80) versus 22% (9–35) in group 1 ($P = 0.002$) (Fig. 1). The factors with influence on a shorter OS in the univariate analysis were: B symptoms, stage IV, serum LDH level > 400 U/l and an IPI score > 2 , whereas HAART and G-CSF administration after chemotherapy were associated with a longer OS (Table VI). The only parameters influencing the OS in the multivariate analysis were IPI score > 2 , and HAART (as a protective factor) (Table IV). When we considered only the HAART group the only variables with significance on OS in univariate and multivariate analyses were the virological response to HAART and the IPI score > 2 (Tables V and VII). The

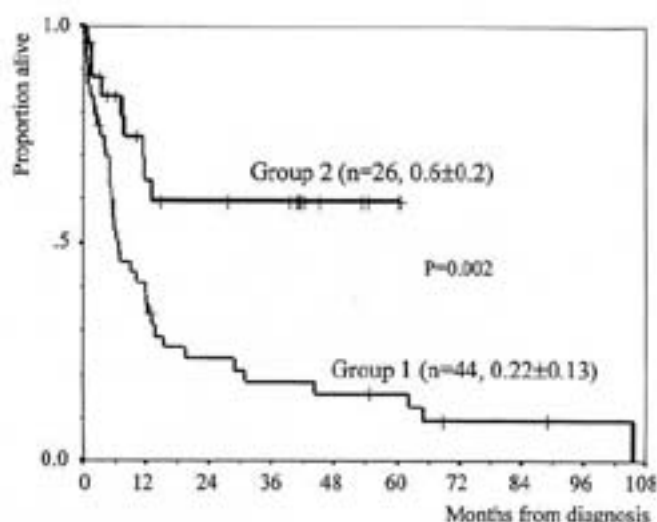


FIGURE 1 Kaplan-Meier curves for OS of patients from groups 1 and 2.

2-year probability for OS in the HAART responders was 83% (63–93) versus 26% (0–56) in the HAART non-responders ($P = 0.0015$). Differences in OS according to virological response to HAART are shown in Fig. 2.

The only variable that was found to be statistically significant in the univariate and multivariate analyses for DFS was HAART ($P = 0.0168$ and $P = 0.028$, respectively) (Tables IV and VI). The median DFS (95% CI) for group 1 was 25 (6–43) months and it has not been reached in group 2 in which the 2-year probability (95% CI) of DFS was 84% (63–99), versus 47% (21–61) in group 1 (Fig. 3). Among group 2 patients, no variables were found to influence on DFS in the univariate analyses.

DISCUSSION

The effect of the new potent antiretroviral therapy on the clinical-biologic features, the response to treatment and survival of ARL has been scarcely studied. First of all, the analysis of this series of AIDS-related NHL shows that in the HAART era a significantly greater proportion of patients received chemotherapy. The improvement in the natural history of HIV infection due to the immune restoration provided by the new antiretrovirals would conditionate a better performance status in HIV-infected patients at the time of lymphoma diagnosis [24]. This fact could explain our results, as we have not changed the

TABLE V Multivariate analyses for complete remission (CR) achievement and overall survival (OS) in patients from group 2

Variable	β Coefficient	OR (CI 95%)	P (Wald)
CR achievement			
Virological response to HAART	2.2	9.3 (0.81–106.3)	0.074
IPI ≤ 2	2.5	11.8 (0.91–151.4)	0.059
OS failure			
Virological response to HAART	-2.8	0.6 (0.008–0.41)	0.004
IPI > 2	2.3	9.5 (1.6–57.1)	0.014

IPI: International Prognostic Index, OS failure: risk of death of any cause.

TABLE VI Factors with significance on OS an DFS in the univariate analyses (Kaplan–Meier)

Variable	Median (CI 95%) (months)	P (log-rank)
OS		
HAART: No	7 (3–11)	0.002
HAART: Yes	NR	
LDH ≤ 400 (U/l)	20 (0–43)	0.0006
LDH > 400 (U/l)	6 (4–7)	
IPI ≤ 2	14 (0–31)	0.0038
IPI > 2	6 (4–7)	
B symptoms: No	62 (0–133)	0.0195
B symptoms: Yes	7 (4–11)	
G-CSF administration: No	7 (1–12)	0.0338
G-CSF administration: Yes	13 (7–19)	
DFS		
HAART: No	25 (6–43)	0.0168
HAART: Yes	NR	

IPI: International Prognostic Index, NR: not reached.

criteria for treating these patients through this period of time.

We have focused this study on the group of 70 patients with systemic ARL treated with CHOP and have compared the outcome of those who received HAART versus those who did not. Some changes in the clinico-biological characteristics of ARL have been reported since the introduction of HAART [25–26]. In our series, some differences between the two groups of patients were observed. There were more women in group 2, which was not attributable to HAART. Female incidence of ARL has increased, probably in relation with the raising incidence of HIV-infection among women due to the increase of the virus transmission by heterosexual contact in recent years. Patients from the HAART group had lower levels of serum LDH, that could be explained because of the less aggressiveness of the lymphomas in this group of HIV-infected patients [11]. The data from the literature regarding the number of CD4 positive lymphocyte count at ARL diagnosis are controversial, but most studies have

TABLE VII Factors with significance on OS in the univariate analyses (Kaplan–Meier) in the patients from group 2 (treated with HAART)

Variable	Median (CI 95%) (months)	P (log-rank)
Virological response to HAART: No	7 (0.5–14)	0.0015
Virological response to HAART: Yes	NR	
IPI ≤ 2	NR	0.04
IPI > 2	11 (1–22)	

IPI: International Prognostic Index, NR: not reached.

shown an increase of these counts in patients previously treated with HAART [7,12,25]. In our study, a higher CD4 count was found in group 2 patients, but without statistical significance. Contrary to some studies which have found a reduction in the proportion of Burkitt-like lymphoma in the HAART era [25], there were no changes in the histologic subtype of lymphoma in our series.

The results of this study confirm our previous data regarding to the effect of HAART on the improvement of the response rate in patients with ARL treated with CHOP [11]. As it has been pointed out in other studies [9,10,12], we have found an independent prognostic value of HAART for CR achievement. In addition, a low IPI score was independently associated to a higher CR rate in the whole series as well as in the group 2 patients, which was the only prognostic factor together with the virological response to HAART in the univariate analyses. This feature gives support to the idea that a combined therapy for NHL and HIV infection is essential for improving the response of ARL to chemotherapy.

For survival concerns the main factors from our study were again IPI score and HAART. The effect of IPI on survival confirm other previous studies, mainly performed in the pre-HAART era, which reported a prognostic significance for the IPI score or some of the parameters included in it, such as serum LDH or age [19,27]. As in some recent papers [7–11], HAART showed a positive influence on survival of our patients with ARL. However,

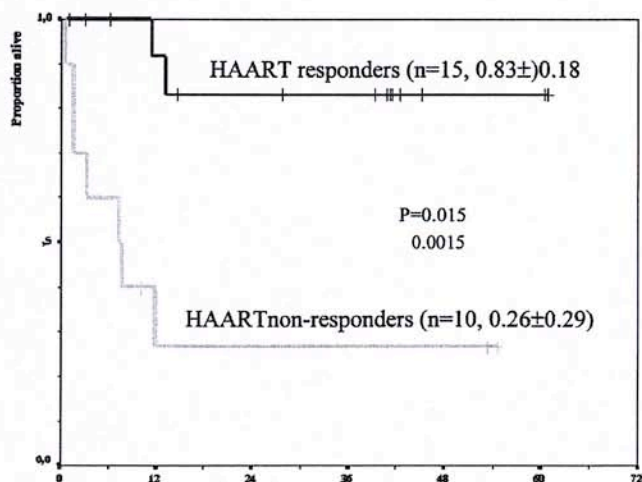


FIGURE 2 Kaplan–Meier curves for OS of group 2 patients according to the virological response to HAART.

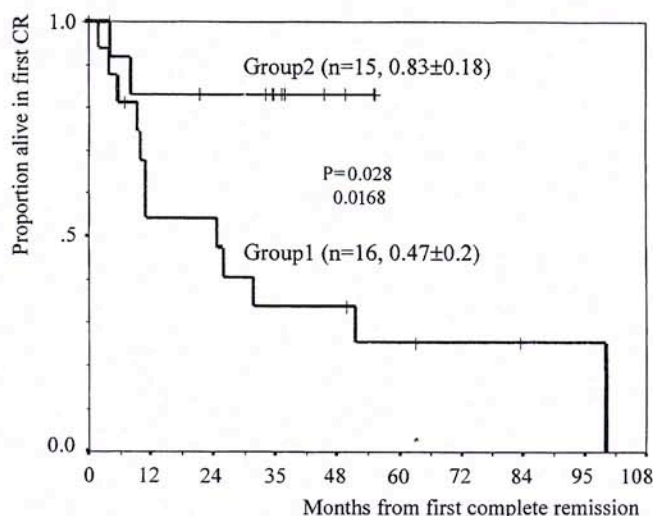


FIGURE 3 Kaplan–Meier curves for DFS of patients from groups 1 and 2.

the prognostic influence of response to HAART has been scarcely studied and, to our knowledge, only one study has showed a better prognosis of patients with virologic response to HAART [13] as it has been observed in our series. From the analysis of these results, it is possible that the longer OS in patients with ARL responding to HAART would be mainly due to the decrease of HIV morbidity and mortality. The fact that virologic response to HAART improved OS but not DFS supports this hypothesis.

In spite of being retrospective, our study has been carried out in a homogeneous group of patients of ARL, treated with the same criteria and the same chemotherapy schedule. Our results show the important role of HAART in the management of ARL, being an important prognostic factor for CR, OS and DFS, independent of other patient's and lymphoma characteristics. This effect is even more favorable in those patients showing a virological response to HAART. On the basis of our and other previous studies, the administration of HAART concomitantly and after chemotherapy should be recommended as a part of the treatment of patients with ARL.

Acknowledgements

This work was supported in part by grants 99/1053 from *Fondo de Investigaciones Sanitarias* and P-EF/01 from *Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia*.

References

- [1] Jones, J.L., Hanson, D.L., Dworkin, M.S., Ward, J.W. and Jaffe, H.W. (1999) "Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV-infected persons", *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **21**, S11–S17.
- [2] Sparano, J.A., Anand, K., Desai, J., *et al.*, (1999) "Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence of HIV-associated malignancies at an urban medical center", *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **21**, S18–S22.
- [3] Grulich, A.E. (1999) "AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy", *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **21**, S27–S30.
- [4] Bower, M. (2001) "Acquired immunodeficiency syndrome-related systemic non-Hodgkin's lymphoma", *Br. J. Haematol.*, 863–873.
- [5] Clarke, C.A. and Glaser, S.L. (2001) "Epidemiological trends in HIV-associated lymphomas", *Curr. Opin. Oncol.* **13**, 354–359.
- [6] Soler, M., de Sanjosé, S., Ribera, J.M., Dal Maso, L. and Casabona, J. (2000) "Epidemiology of AIDS-associated malignancies", *AIDS Rev.* **3**, 44–51.
- [7] Matthew, G.V., Bower, M., Mandalia, S., Powles, T., Nelson, R. and Gazzard, B.G. (2000) "Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy", *Blood* **96**, 2730–2734.
- [8] Kirk, O., Pedersen, C., Cozzi-Lepri, A., *et al.*, (2001) "Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy", *Blood* **98**, 3406–3412.
- [9] Evison, J., Jost, J., Ledergerber, B., Jost, L., Strasser, F. and Weber, R. (1999) "HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: highly active antiretroviral therapy improves remission rate of chemotherapy", *AIDS* **13**, 732–734.
- [10] Thiessard, F., Morlat, P., Marimoutou, C., *et al.*, (2000) "Prognostic factors after non-Hodgkin lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus", *Cancer* **88**, 1696–1702.
- [11] Navarro, J.T., Ribera, J.M., Oriol, A., *et al.*, (2001) "Influence of highly active antiretroviral therapy (HAART) on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydodoxorubicin, vincristine and prednisone", *Br. J. Haematol.* **112**, 909–915.
- [12] Tirelli, U. and Bernardi, D. (2001) "Impact of HAART on the clinical management of AIDS-related cancers", *Eur. J. Cancer* **37**, 1320–1324.
- [13] Antinori, A., Cingolani, A., Alba, L., *et al.*, (2001) "Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related responding to highly active antiretroviral therapy", *AIDS* **15**, 1483–1491.
- [14] Centers for Disease Control (1992) "1993 revised classification system for HIV infection and expands surveillance case definition for AIDS adolescents and adults", *MMWR* **41**, 1–18.
- [15] Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H., *et al.*, (1994) "A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group", *Blood* **84**, 1361–1392.
- [16] Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshoff, K., Smithers, D.W. and Tubiana, M. (1971) "Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification", *Cancer Res.* **31**, 1860–1861.
- [17] Musshoff, K. (1977) "Klinische stadieneinteilung der nicht-Hodgkin's lymphome", *Strahlentherapie* **153**, 218–221.
- [18] The International non-Hodgkin's Prognostic Factors Project (1993) "A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma", *N. Engl. J. Med.* **329**, 987–994.
- [19] Navarro, J.T., Ribera, J.M., Oriol, A., *et al.*, (1998) "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* **83**, 508–513.
- [20] Cheson, B.D., Horning, S.J., Coiffier, B., *et al.*, (1999) "Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas", *J. Clin. Oncol.* **17**, 1244–1253.
- [21] Kaplan, E.L. and Meier, P. (1958) "Non parametric estimations from incomplete observations", *J. Am. Statist. Assoc.* **53**, 457–481.
- [22] Peto, R. and Pike, M.C. (1973) "Conservatism of the approximation $S(O - E)^2/E$ in the log-rank test for survival data or tumor incidence data", *Biometrics* **29**, 579–584.
- [23] Cox, D.R. (1972) "Regression models and life tables", *J. Roy. Statist. Soc.* **3**, 187–220.
- [24] Lederman, M.M. and Valdez, H. (2000) "Immune restoration with antiretroviral therapies. Implications for clinical management", *J. Am. Med. Assoc.* **284**, 223–230.
- [25] Levine, A.M., Seneviratne, L., Espina, B.M., *et al.*, (2000) "Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma", *Blood* **96**, 4084–4090.
- [26] Tirelli, U., Spina, M., Gaidano, G., Vaccher, E., Franceschi, S. and Carbone, A. (2000) "Epidemiological, biological and clinical features of HIV-related lymphomas in the era of highly active antiretroviral therapy", *AIDS* **14**, 1675–1688.
- [27] Vaccher, E., Tirelli, U., Spina, M., *et al.*, (1996) "Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas: a single-institute study of 96 patients", *J. Clin. Oncol.* **14**, 2217–2223.

TRABAJO 3

Improved outcome of AIDS-related lymphoma in patients with virological response to highly active antiretroviral therapy.

J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32: 347-348.

Resumen

En respuesta a un artículo de Gerard et al (J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 30:478-484) se expresan nuestros resultados sobre las diferencias en la incidencia y en las características de los LNH asociados al sida entre la época previa al TARGA y la era del TARGA. Además, se revisa la influencia de la respuesta virológica al TARGA sobre el curso clínico de los LNH sistémicos asociados al sida.

En nuestra serie de 105 casos de LNH asociado a la infección por el VIH se observó una disminución en la incidencia de LPSNC desde la introducción del TARGA. En los LNH sistémicos diagnosticados en la era del TARGA se observó un aumento del porcentaje de mujeres y en la mediana de edad de los pacientes con linfoma, así como un aumento en las cifras de linfocitos CD4 positivos y un descenso en el valor de LDH sérica. La tasa de RC fue significativamente superior en el período post-TARGA.

Improved Outcome of AIDS-Related Lymphoma in Patients With Virologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy

To the Editor: We have read with interest the article by Gerard et al. (1), about the improvement in survival of systemic non-Hodgkin lymphomas (NHL) in HIV-infected patients with the widespread use of highly active antiretroviral therapy (HAART). The authors studied the possible differences in the incidence and the characteristics of AIDS-related NHL (ARL) between the pre-HAART and post-HAART periods, focusing on patients with systemic NHL diagnosed in the latter period, in which they analyzed the influence of the virologic response to HAART on lymphoma outcome. At our institution, 105 patients with ARL were diagnosed between January 1986 and December 2001, with 41 presenting in the HAART period (since July 1996). Similar to the findings of Gerard et al., in our series the relative frequency of primary central nervous system lymphoma decreased from 16% (10 in the pre-HAART period) to 5% (2 in the HAART period), and these patients had a median CD4 lymphocyte count of $18 \times 10^6/L$ (range 2–250 $\times 10^6/L$) at lymphoma diagnosis. Ninety-three patients had sys-

temic NHL, 39 presenting in the HAART period. When we compared the patients' characteristics between the two periods (Table 1), we found some differences: first, an increase in the percentage of women, from 9% (5 in the pre-HAART period) to 31% (12 in the HAART era) ($p = .008$). Second, and similar to the series of Gerard et al., the median age of patients with ARL increased from 33 to 39 years ($p = .01$). Third, and contrary to these authors, we found an increase in the CD4 lymphocyte count and a decrease in the level of serum LDH in NHL patients diagnosed in the HAART period. The percentage of patients who received chemotherapy for NHL treatment was higher in the HAART than in the pre-HAART period (90% vs. 75%), and all patients received CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone). We did not find differences in relation to the HIV risk activity, the number of patients with prior AIDS, International Prognostic Index score, histologic subtype of lymphoma, or stage between the two groups of patients. As in the series of Gerard et al., the complete response rate was significantly higher in the post-HAART period (60% vs. 39%, $p = 0.019$).

Focusing on the patients diagnosed in the HAART period, 11 patients (28%) began HAART at lymphoma diagnosis because HIV infection was unknown at that time (6 had a further virologic response to HAART, defined as an increase of 30% or

TABLE 1. Clinical biological features of the patients and response to therapy of patients with systemic ARL

Variable	Pre-HAART N = 54	Post-HAART N = 39	<i>p</i> value
Age, median (range), years	33 (19–62)	39 (23–63)	.01
Sex, male/female, n (%)	49/9 (91/9)	27/12 (69/31)	.008
Prior AIDS, n (%)	26 (48)	18 (46)	.84
Risk activity, n (%)			
IVDU	27 (50)	18 (46)	
Homosexual activity	14 (26)	10 (26)	
Heterosexual activity	11 (20)	11 (28)	.75
Transfusion	1 (2)	—	
Unknown	1 (2)	—	
Hemoglobin (g/L), median (range)	108.5 (60–158)	112 (60–254)	.26
CD4 lymphocytes ($\times 10^6/L$), median (range)	50 (1–803)	176 (5–619)	.015
Albumin (g/L), median (range)	33 (22–45)	34 (21–45)	.34
Serum LDH (U/L), median (range)	380 (145–6524)	224 (20–5800)	.011
HIV-RNA ($\times 10^3$ copies/mL), median (range)	NA	3 (0–500)	NA
Stage, n (%)			
I–III	19 (35)	17 (43.5)	.79
IV	35 (65)	22 (56.5)	
B Symptoms, n (%)	39 (72%)	26 (67%)	.52
IPI, n (%)			
<3	30 (56)	23 (59)	.73
>3	24 (44)	16 (41)	
Histologic subtype, n (%)			
Diffuse large cell	35 (65)	24 (61.5)	
Burkitt	10 (18.5)	6 (15.5)	
Anaplastic CD30 (ki-1)	3 (5.5)	1 (2.5)	
Peripheral T-cell	—	2 (5)	.69
MALT	—	1 (2.5)	
Plasmablastic	—	1 (2.5)	
Unclassified	6 (11)	4 (10.5)	
Patients treated, n (%)	41 (75)	35 (90)	.08
Complete response, n (%)	16 (39)	21 (60)	.019
Relapse, n (%)	5 (31)	2 (9.5)	.11

ARL, AIDS-related non-Hodgkin lymphoma; HAART, highly active antiretroviral therapy; IPI, International Prognostic Index; IVDU, intravenous drug user; NA, not analyzed; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue. Pre-HAART period: until June 30th. 1996; post-HAART period: from July 1st 1996.

higher in the basal of CD4 lymphocyte count); 9 (23%) developed the lymphoma in spite of having virologic response to HAART (undetectable viral load, defined as <80 copies/mL), and the remaining 49% had uncontrolled HIV infection: 8 were HAART nonresponders at lymphoma diagnosis, and 11 never received HAART. Our data are similar to those reported by Gerard et al., as an important number of patients ($n = 9$, 23%) developed NHL in spite of having controlled HIV infection (7 out of the nine patients also had a virologic response to HAART). In this subgroup of patients, the median (range) CD4 lymphocyte count at lymphoma diagnosis was $205 \times 10^6/L$ (48–609) and the nadir of CD4 lymphocytes (data from 7 patients) $68 \times 10^6/L$ (36–233). Patients not receiving HAART at the time of NHL diagnosis ($n = 22$) had a median (range) CD4 count of $130 \times 10^6/L$ (5–437), with a median (range) nadir CD4 (measured in 11 patients) of $47 \times 10^6/L$ (5–209). These data suggest that a previous status of severe immunosuppression could lead to the development of lymphoma, as suggested by Gerard et al. However, other hypotheses should be also considered: on one hand, the immune restoration provided by HAART seems to be incomplete, and, on the other hand, there are probably other mechanisms implicated in the lymphomagenesis that are active throughout the HIV infection, independently of the number of CD4 lymphocytes.

In a recent study, we found a positive influence of virologic response to HAART on the outcome of systemic NHL (2). We performed a retrospective study in a homogeneous group of ARL, because all patients were selected for treatment with the same criteria and received the same chemotherapy (CHOP). We grouped the patients according to HAART: group 1 consisted of 44 patients with a median follow up of 69 months who did not take HAART prior to lymphoma nor concomitantly with chemotherapy; group 2 included 26 patients who were on HAART at LNH diagnosis or started it concomitantly with chemotherapy, with a median follow-up of 40 months. In this article we demonstrated, as in other previous studies (3–6), an independent influence of HAART on the response rate, and on the probabilities of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). The response rate was 65% for group 2 versus 36% for group 1 ($p = .025$). The 2-year probability of DFS for group 2 was 84% (63–99), versus 47% (21–61) ($p = .016$). The improvement in the response to chemotherapy and DFS led to a better 2-year probability of OS for group 2: 60% (40–80) versus 22% (9–35) ($p = .002$). In a second analysis we considered only the group of patients treated with HAART (group 2) and we found that the virologic response to HAART led to a longer OS probability: 83% 2-year probability for HAART responders and 26% for HAART nonresponders ($p = .0015$). This fact is probably due to a decrease of morbidity and mortality due to HIV infection, as we did not find a prognostic influence of virologic response to HAART on the response rate and on DFS.

We agree with Gerard et al. in their conclusion that the incidence of NHL in HIV-infected patients does not seem to be influenced by the introduction of HAART. On the other hand, the prognosis of ARL has experienced a great improvement since the introduction of the new combined antiretroviral strategies. The results of Gerard et al. showing a better OS probability of ARL in those patients who respond to HAART confirm other previous studies that have found a positive influence of the virologic response to HAART on the outcome of ARL (2,7) and demonstrate the benefit of treating NHL

in HIV-infected patients with HAART concomitantly with chemotherapy.

Acknowledgment: Supported in part by the Grant P-EF-02 from Jose Carreras International Leukemia Foundation.

*José-Tomás Navarro

*Josep-Maria Ribera

*Albert Oriol

†Cristina Tural

*Fuensanta Millá

*Evarist Feliu

*Hematology Department and †HIV Unit
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Badalona, Barcelona, Spain

REFERENCES

- Gerard L, Galicier L, Maillard A, et al. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:478–84.
- Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Favorable impact of virological response to highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-related lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43:1837–42.
- Evison J, Jost J, Ledergerber B, et al. HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: highly active antiretroviral therapy improves remission rate of chemotherapy. *AIDS* 1999;13:732–4.
- Thiessard F, Morlat P, Marimoutou C, et al. Prognostic factors after non-Hodgkin's lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2000;88:1696–1702.
- Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy (HAART) 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.
- Tirelli U, Bernardi D. Impact of HAART on the clinical management of AIDS-related cancers. *Eur J Cancer* 2001;37:1320–4.
- Antimori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15: 1483–91.

Hepatitis C Virus in Patients With HIV Infection and Lipodystrophy

To the Editor: As is widely reported, HIV patients frequently develop lipodystrophy. It has been hypothesized that mitochondrial toxicity caused by nucleosidic reverse transcriptase inhibitors could be involved. Hepatitis C virus can also induce mitochondrial toxicity in the liver of chronically infected patients (1). In addition, HIV infection is often coincident with HCV infection in the same patient. Nevertheless, the possible implication of HCV infection in HIV-infected patients with lipodystrophy has been rarely considered, and the degree of HCV replication has not been assessed (2,3). We describe the possible influence of HCV infection on the metabolic alterations developed among HIV-infected patients.

Of 297 HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART), we retrospectively analyzed 51 subjects with HIV and HCV concurrent infection who were matched for sex, age, and CDC HIV category with 37 HIV-infected patients without HCV coinfection. In all individuals, adherence to an-

higher in the basal of CD4 lymphocyte count); 9 (23%) developed the lymphoma in spite of having virologic response to HAART (undetectable viral load, defined as <80 copies/mL), and the remaining 49% had uncontrolled HIV infection: 8 were HAART nonresponders at lymphoma diagnosis, and 11 never received HAART. Our data are similar to those reported by Gerard et al., as an important number of patients ($n = 9$, 23%) developed NHL in spite of having controlled HIV infection (7 out of the nine patients also had a virologic response to HAART). In this subgroup of patients, the median (range) CD4 lymphocyte count at lymphoma diagnosis was $205 \times 10^6/L$ (48–609) and the nadir of CD4 lymphocytes (data from 7 patients) $68 \times 10^6/L$ (36–233). Patients not receiving HAART at the time of NHL diagnosis ($n = 22$) had a median (range) CD4 count of $130 \times 10^6/L$ (5–437), with a median (range) nadir CD4 (measured in 11 patients) of $47 \times 10^6/L$ (5–209). These data suggest that a previous status of severe immunosuppression could lead to the development of lymphoma, as suggested by Gerard et al. However, other hypotheses should be also considered: on one hand, the immune restoration provided by HAART seems to be incomplete, and, on the other hand, there are probably other mechanisms implicated in the lymphomagenesis that are active throughout the HIV infection, independently of the number of CD4 lymphocytes.

In a recent study, we found a positive influence of virologic response to HAART on the outcome of systemic NHL (2). We performed a retrospective study in a homogeneous group of ARL, because all patients were selected for treatment with the same criteria and received the same chemotherapy (CHOP). We grouped the patients according to HAART: group 1 consisted of 44 patients with a median follow up of 69 months who did not take HAART prior to lymphoma nor concomitantly with chemotherapy; group 2 included 26 patients who were on HAART at LNH diagnosis or started it concomitantly with chemotherapy, with a median follow-up of 40 months. In this article we demonstrated, as in other previous studies (3–6), an independent influence of HAART on the response rate, and on the probabilities of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). The response rate was 65% for group 2 versus 36% for group 1 ($p = .025$). The 2-year probability of DFS for group 2 was 84% (63–99), versus 47% (21–61) ($p = .016$). The improvement in the response to chemotherapy and DFS led to a better 2-year probability of OS for group 2: 60% (40–80) versus 22% (9–35) ($p = .002$). In a second analysis we considered only the group of patients treated with HAART (group 2) and we found that the virologic response to HAART led to a longer OS probability: 83% 2-year probability for HAART responders and 26% for HAART nonresponders ($p = .0015$). This fact is probably due to a decrease of morbidity and mortality due to HIV infection, as we did not find a prognostic influence of virologic response to HAART on the response rate and on DFS.

We agree with Gerard et al. in their conclusion that the incidence of NHL in HIV-infected patients does not seem to be influenced by the introduction of HAART. On the other hand, the prognosis of ARL has experienced a great improvement since the introduction of the new combined antiretroviral strategies. The results of Gerard et al. showing a better OS probability of ARL in those patients who respond to HAART confirm other previous studies that have found a positive influence of the virologic response to HAART on the outcome of ARL (2,7) and demonstrate the benefit of treating NHL

in HIV-infected patients with HAART concomitantly with chemotherapy.

Acknowledgment: Supported in part by the Grant P-EF-02 from Jose Carreras International Leukemia Foundation.

*José-Tomás Navarro

*Josep-Maria Ribera

*Albert Oriol

†Cristina Tural

*Fuensanta Millá

*Evarist Feliu

*Hematology Department and †HIV Unit
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Badalona, Barcelona, Spain

REFERENCES

- Gerard L, Galicier L, Maillard A, et al. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:478–84.
- Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Favorable impact of virological response to highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-related lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43:1837–42.
- Evison J, Jost J, Ledergerber B, et al. HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: highly active antiretroviral therapy improves remission rate of chemotherapy. *AIDS* 1999;13:732–4.
- Thiessard F, Morlat P, Marimoutou C, et al. Prognostic factors after non-Hodgkin's lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2000;88:1696–1702.
- Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy (HAART) 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.
- Tirelli U, Bernardi D. Impact of HAART on the clinical management of AIDS-related cancers. *Eur J Cancer* 2001;37:1320–4.
- Antimori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15: 1483–91.

Hepatitis C Virus in Patients With HIV Infection and Lipodystrophy

To the Editor: As is widely reported, HIV patients frequently develop lipodystrophy. It has been hypothesized that mitochondrial toxicity caused by nucleosidic reverse transcriptase inhibitors could be involved. Hepatitis C virus can also induce mitochondrial toxicity in the liver of chronically infected patients (1). In addition, HIV infection is often coincident with HCV infection in the same patient. Nevertheless, the possible implication of HCV infection in HIV-infected patients with lipodystrophy has been rarely considered, and the degree of HCV replication has not been assessed (2,3). We describe the possible influence of HCV infection on the metabolic alterations developed among HIV-infected patients.

Of 297 HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART), we retrospectively analyzed 51 subjects with HIV and HCV concurrent infection who were matched for sex, age, and CDC HIV category with 37 HIV-infected patients without HCV coinfection. In all individuals, adherence to an-

IV.2. LINFOMA DE HODGKIN ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIH

TRABAJO 4

Enfermedad de Hodgkin en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 15 casos.

Med Clín (Barc) 2000; 114: 19-21.

Resumen

Se estudian las características clinicopatológicas y analíticas, la presencia del VEB y el pronóstico de 15 pacientes con LH e infección por el VIH, diagnosticados en un centro durante un período de 10 años.

El LH en pacientes infectados por el VIH se diagnosticó en estadios avanzados, con subtipos histológicos de pronóstico desfavorable y con una afección extraganglionar frecuente. La tasa de RC fue baja y el pronóstico malo.

Enfermedad de Hodgkin en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 15 casos

José Tomás Navarro, Josep Maria Ribera, Javier Grau, Carolina Frías^a, Manuel Vaquero^b, Guillermo Sirera^c, Montserrat Batlle, Fuensanta Millá y Evarist Feliu

Servicios de Hematología-Hemoterapia, ^aMicrobiología, ^bAnatomía Patológica y ^cUnidad VIH. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Universidad Autónoma de Barcelona.

FUNDAMENTO: Aunque la enfermedad de Hodgkin (EH) no se considera como una entidad definitoria de sida, en los pacientes infectados por el VIH presenta unas características clínicas y biológicas diferenciadas.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio de las características clinicopatológicas y analíticas, de la presencia del virus de Epstein-Barr (VEB) (reacción en cadena de la polimerasa) y del pronóstico en 15 pacientes con EH e infección por el VIH diagnosticados en un solo centro durante un período de 10 años.

RESULTADOS: Trece enfermos presentaban signos B; en 10 había afección extraganglionar y 12 presentaban una EH avanzada. Los tipos histológicos más frecuentes fueron la celularidad mixta (6) y la depleción linfocítica (6). La media (DE) de linfocitos CD4 fue 0,10 (0,08) × 10⁹/l. Se evidenció la presencia del VEB en la biopsia ganglionar en 3 de 4 pacientes analizados. Hubo respuesta completa al tratamiento en 7 de 14 pacientes (50%), la mediana de supervivencia global fue de 26 meses y la probabilidad de supervivencia libre de evento a los 2 años fue del 60%.

CONCLUSIONES: La EH en los pacientes con infección por el VIH se presenta en estadios avanzados, subtipos histológicos desfavorables, frecuente afección extraganglionar y presencia de signos B. El pronóstico es malo, lo cual se debe, sobre todo, a una baja tasa de respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad de Hodgkin. VIH. Pronóstico.

Hodgkin's disease in patients infected by the human immunodeficiency virus. Study of fifteen cases

BACKGROUND: In spite of not being considered as an AIDS defining illness, Hodgkin's disease (HD) has specific clinical and biological features in HIV-infected patients.

PATIENTS AND METHODS: Study of clinicopathologic and analytic characteristics, Epstein-Barr virus (EBV) detection (polymerase chain reaction), and prognosis in 15 patients with HD and HIV infection.

RESULTS: Thirteen patients had B symptoms, 10 extranodal involvement and 12 advanced HD. The most frequent histologic subtypes were mixed cellularity (6) and lymphocyte depletion (6). The mean (SD) of CD4 lymphocytes was 0.10 (0.08) × 10⁹/l. The presence of EBV in lymph node biopsy was demonstrated in 3 out of 4 patients investigated. Complete remission (CR) was achieved in 7 out of 14 treated cases (50%), the median overall survival was 26 months and the 2 year event-free survival probability was 60%.

CONCLUSIONS: In HIV-infected patients, HD presents in advanced stages, unfavourable histologic subtypes, frequent extranodal involvement and B symptoms. The prognosis is poor, mainly because of a low CR rate.

Key words: Hodgkin's disease. HIV. Prognosis.

Med Clin (Barc) 2000; 114: 19-21

Correspondencia: Dr. J.M. Ribera.
Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona.
Correo electrónico: jmribera@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 5-10-1999; aceptado para su publicación el 9-11-1999

Aunque algunos estudios han encontrado un aumento de la incidencia de la enfermedad de Hodgkin (EH) en los pacientes infectados por el VIH¹⁻³, en especial de algunas variedades histológicas como la celularidad mixta (CM) y la depleción linfocitaria (DL), esta enfermedad no está considerada en la actualidad como un proceso definitorio de sida. En estos pacientes la EH se suele presentar en estadios avanzados y tiene un curso clínico agresivo^{4,5}.

En este trabajo se analizan las principales características clinicopatológicas y analíticas, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la EH en una serie de 15 pacientes con infección por el VIH, diagnosticados en un solo centro durante un período de 10 años.

Pacientes y métodos

Pacientes y datos analizados

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con EH e infección por el VIH diagnosticados entre enero de 1990 y enero de 1999 en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTIP) de Badalona.

El diagnóstico de EH se efectuó en todos los casos por el examen de las muestras obtenidas mediante biopsia. Para la clasificación anatomopatológica se empleó la modificación de Rye⁶ de la clasificación de Lukes et al, y para el estudio de extensión se utilizó la clasificación de Ann Arbor⁷. Se utilizó la definición de sida formulada por los Centers for Disease Control⁸.

En cada paciente se recogieron los siguientes parámetros: edad, sexo, práctica de riesgo para la infección por el VIH, diagnóstico previo de sida, localización de la EH, presencia de signos B, hemoglobina (g/l), leucocitos (× 10⁹/l), plaquetas (× 10⁹/l), linfocitos totales (× 10⁹/l), número de linfocitos CD4 (× 10⁹/l), velocidad de sedimentación globular (VSG) (mm/h), lactatodeshidrogenasa sérica (LDH), albúmina, β₂ microglobulina sérica, tipo histológico de EH y estadio. Durante el seguimiento se recogieron las siguientes variables: tratamiento recibido, obtención de la respuesta completa (RC) y su duración (meses), fecha de recaída y de muerte o del último control, supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG) (meses).

Se consideró que se había logrado una RC si en el estudio de extensión realizado después del tratamiento no se evidenciaba la presencia de EH y esta situación se prolongaba un mínimo de 2 meses⁹. Se consideró fracaso terapéutico cualquier otro estado (enfermedad en progresión, estable o en remisión parcial). Se definió como recaída la detección de EH en un paciente que había logrado una RC. Se consideró SG al período de tiempo comprendido entre la fecha del diagnóstico y la de la muerte, o la última fecha en que se tuvo constancia de que el enfermo es-

taba vivo. Se definió SLE como el periodo de tiempo comprendido entre la documentación de una RC y la aparición de una recidiva, muerte, o última fecha conocida en que el paciente permanecía en RC.

Detección del virus de Epstein-Barr (VEB) mediante la reacción en cadena de la polimerasa

La extracción del ADN de las muestras de biopsia incluidas en parafina se realizó según una técnica descrita previamente¹⁰. Se obtuvieron secciones de 10 µm de espesor, se desparafinaron 2 veces con xileno y se centrifugaron a 14.000 rpm durante 2 min. Una vez lavados con etanol, los pellets se secaron y resuspendieron en 100 µl de tampón K recién preparado (50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl [pH 8,3], 2,5 mM MgCl₂, 0,5% Tween 20 y 100 µg/µl de proteinasa K) y posteriormente se incubaron a 55 °C durante 18-24 h. Tras inactivar la proteinasa K a 94 °C durante 9 min, las muestras se centrifugaron y conservaron a -20 °C hasta su análisis.

La detección del VEB en el ADN extraído se realizó mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando iniciadores específicos para la proteína gp 220 de la cápside del VEB (región Bam H1): 5':GGCTGGTGCACCTGTGTTA 3' y 5':CCTTAGGAACAAGTCCC 3'¹¹. Se amplificaron 5 µl de lisado en un volumen de reacción de 50 µl que contenía: 16 mM (NH₄)₂SO₄, 67 mM Tris-HCl (pH 8,8), 0,01% Tween 20, 1,5 mM, MgCl₂, 200 mM de cada dNTP (Pharmacia, Suecia), 25 pmol de cada iniciador (Diasorin, Saluggia, Italia) y 2,5 U de Taq ADN polimerasa (Biotaq, Bioline, Reino Unido).

Para la tipificación del VEB se amplificó un fragmento del gen EBNA-2 (región BAM H1 WYH) de 596 pb utilizando iniciadores específicos (GIBCO BRL, Reino Unido)¹¹. Se amplificaron 5 µl de lisado en un volumen de reacción de 50 µl de la misma forma que se ha descrito previamente. La subtipificación de las cepas se realizó mediante la técnica de PCR anidada, empleando iniciadores específicos para la identificación de los subtipos VEB-A y VEB-B. Para cada muestra se prepararon dos tubos de reacción, uno que contenía los iniciadores del VEB-A y otro los del VEB-B, así como todos los ingredientes necesarios para la amplificación. Posteriormente, se transfirió 1 µl del producto obtenido en la reacción de amplificación del gen EBNA-2 a cada uno de los 2 tubos. Las condiciones de amplificación en todos los casos fueron 45 ciclos de 94 °C (1 min), 60 °C (1 min), 72 °C (1 min), con una elongación final de 10 min a 72 °C. En cada reacción de PCR se incluyeron controles positivos (ADN del VEB extraído de la línea celular Daudi [ATCCCL 213] y una muestra de un paciente con linfoma de Hodgkin), y controles negativos (agua destilada estéril).

El análisis de los amplificados se efectuó mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%, teñido con bromuro de etidio, junto con un marcador de peso molecular adecuado. Posteriormente, los geles se observaron con luz ultravioleta y se fotografiaron. Se consideraron positivas para la gp220 del VEB las muestras que presentaron una banda de 239 pb. Los subtipos de VEB (VEB-A y VEB-B) dieron lugar a bandas de 497 y 150 pb, respectivamente.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de las variables analizadas. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de la t de Student y para las cualitativas las de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Para el cálculo de las posibilidades de SG y SLE se trazaron las curvas actuariales según el método de Kaplan-Meier¹². Para la comparación de las curvas actuariales se utilizó la prueba de log-rank¹³. Para el estudio estadístico se utilizó el paquete informático SPSS. El nivel de significación estadística se situó en 0,05.

Resultados

Características de los pacientes

Entre 1990 y 1999 se controlaron en el HUGTIP 1.830 pacientes con sida de los que 15 presentaron EH (prevalencia

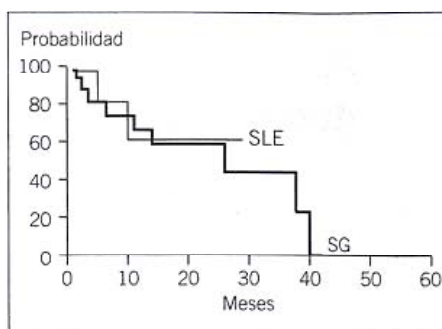


Fig. 1. Probabilidades de supervivencia global (SG) y libre de episodios (SLE) de los 15 pacientes con enfermedad de Hodgkin e infección por el VIH.

0,8%). Las principales características de los pacientes se encuentran en la tabla 1. El grupo de riesgo predominante fue el de usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) (6 casos). La EH fue la primera manifestación de la infección por el VIH en 11 pacientes y se presentó simultáneamente con una infección oportunista (candidiasis esofágica) en uno de ellos. Los 3 pacientes restantes habían presentado, previamente al diagnóstico de la EH, una infección oportunista (tuberculosis pulmonar, tuberculosis ganglionar y tuberculosis ósea, respectivamente). Durante el seguimiento, un paciente fue diag-

TABLA 1
Principales características clinicobiológicas de los 15 pacientes con enfermedad de Hodgkin e infección por el VIH

	Pacientes	Extremos
Edad (años)*	35 (10,9)	22-59
Sexo		
Varón	14	
Mujer	1	
Actividad de riesgo		
UDVP	6	
Heterosexual	5	
Homosexual	4	
Estadio		
I	2	
II	2	
III	1	
IV	10	
Signos B	13	
Variación histológica		
Celularidad mixta	6	
Depleción linfocítica	6	
Esclerosis nodular	1	
No clasificable	2	
Afección		
extraganglionar		
Médula ósea	8	
Hepática	5	
Linfocitos CD4 (x 10 ⁹ /l) (n = 14)*	0,101 (0,08)	0,01-0,420
Tratamiento		
COPP	4	
COPP/ABV	7	
ABVD	2	
Radioterapia	1	
Sin tratamiento	1	

*Resultados expresados en forma de media (DE). UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; COPP: ciclofosfamida, vincristina, procarbina y prednisona; COPP/ABV: ciclofosfamida, vincristina, procarbina, prednisona, adriamicina, vinblastina y bleomicina; ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina

nosticado de sarcoma de Kaposi, dos de infección por citomegalovirus y otro desarrolló un LNH. Trece de los pacientes tenían signos B en el momento del diagnóstico y 12 tenían una EH avanzada¹⁴. Diez enfermos tuvieron afección extraganglionar: en 5 estaba afectada la médula ósea, en 2 el hígado y en 3 ambos órganos. Trece de 14 pacientes presentaban una cifra de linfocitos CD4 inferior a 0,2 x 10⁹/l (por lo que cumplían criterios de sida) y en 8 casos las cifras eran inferiores a 0,1 x 10⁹/l.

Detección y tipificación del VEB

Se realizó en biopsias de ganglio linfático de 4 pacientes de la serie. En uno de ellos se encontró expresión de la proteína gp220. El gen EBNA-2 se encontró en 3 de los 4 casos (2 del VEB-B y uno del VEB-A) y el caso restante resultó negativo tanto para el estudio de la gp220 como para el EBNA-2.

Tratamiento y pronóstico

Se administró tratamiento a 14 de los 15 pacientes, que consistió en radioterapia en campo extenso en un caso y quimioterapia en los restantes: COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbina y prednisona) en 4 casos, COPP/ABV (ciclofosfamida, vincristina, procarbina, prednisona, adriamicina, vinblastina, bleomicina) en 7 y ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) en los dos restantes. Siete de los pacientes (50%) obtuvieron una RC y dos de ellos recayeron. Nueve de los pacientes fallecieron, siete de ellos por progresión de la enfermedad y los otros dos como consecuencia de una infección diseminada por CMV estando la EH en RC. La mediana de SG de esta serie fue de 26 meses, mientras que la probabilidad de SLE a los 2 años es del 60% (fig. 1).

En los 12 pacientes con EH avanzada pudo estimarse el pronóstico de acuerdo con el sistema de puntuación propuesto por Hasenclever y Diehl¹⁴: 4 presentaron un índice pronóstico de 5, en un paciente era de 4, en 6 de 3 y en el restante era de 2. Todos los pacientes con un índice pronóstico de 5 han fallecido, con una mediana de supervivencia significativamente inferior a la del resto de pacientes (3 meses frente a 37, p < 0,01)¹⁵.

Discusión

La asociación de la EH con la infección por el VIH se encuentra descrita en la bibliografía desde los primeros años de la epidemia del sida. A pesar de que no existen datos concluyentes de que la frecuencia de EH sea más elevada en la población infectada por el VIH, se ha constatado que se suele presentar en estadios

avanzados, con tipos histológicos de mal pronóstico y con una mala respuesta al tratamiento, características que son diferentes a las que suceden en la población no inmunodeprimida. Sin embargo, a diferencia de los LNH cerebrales primarios y de los LNH de alto grado de malignidad y fenotipo B, que fueron incluidos en la definición de sida, la EH no ha sido reconocida por los CDC como criterio definitorio de la citada enfermedad.

Se ha encontrado una relación entre el VEB y la EH, y parecen existir algunas evidencias de que este virus desempeña un papel importante en la patogenia de un subgrupo de casos de EH. En estudios realizados en pacientes infectados por el VIH con EH se ha observado una alta prevalencia de VEB en las células de Reed-Sternberg^{5,16}. Esto podría ser debido, en parte, a la elevada frecuencia de las variedades histológicas CM y DL en estos enfermos, en los que la presencia del VEB es más frecuente. En nuestra serie se encontró ADN del VEB en 3 de los 4 pacientes estudiados. Mientras el VEB tipo B se encuentra raramente en los linfomas de la población inmunocompetente (excepto el LNH de Burkitt endémico), en los linfomas asociados a la infección por el VIH este subtipo se encuentra en el 25-40% de los casos^{17,18}. En 2 pacientes de esta serie se identificó el VEB-B y en uno el VEB-A.

En nuestra serie, casi todos los pacientes son varones y el grupo de riesgo más numeroso es el de UDVP (6 casos), porcentaje que no es mayor del esperado si se toman en consideración los datos epidemiológicos de la infección por el VIH en España. En algunas series el porcentaje de sujetos UDVP es superior al esperado⁹, por lo que algunos han postulado que la transmisión sanguínea de determinados agentes infecciosos podría estar implicada en la patogenia de la EH en estos enfermos. La EH precedió al diagnóstico de sida en 11 pacientes, y casi todos presentaban signos B (13 pacientes), proporciones similares a las referidas por otros grupos^{4,5}. Esta última característica clínica es una de las diferencias con la EH que se presenta en la población general, donde la presencia de signos B es menos frecuente (35-57%)^{19,20}. En cuanto a la distribución de los diferentes subtipos histológicos, se observan también diferencias con la población general, ya que los más frecuentes son el de CM y el de DL, tal como ocurrió en esta serie. Esto apoya la hipótesis de que la EH en sujetos infectados por el VIH podría tener unas características distintas de la que afecta a la población inmunocompetente. Además, se observa un elevado porcentaje de EH avanzada en el momento del diagnóstico (12 de los 15 casos en esta serie).

En la mayoría de los pacientes con infección por el VIH que presentan neoplasias asociadas existe una importante alteración de la inmunidad celular. En nuestra serie todos los enfermos tenían una cifra de linfocitos CD4 positivos inferior a la normalidad y 13 tenían cifras inferiores a $0,2 \times 10^9/l$.

Con respecto al tratamiento, hay que señalar que el porcentaje de RC se encuentra alrededor del 40% en la mayoría de series publicadas^{4,5,20,21}, lo que coincide con la tasa de remisión de nuestra serie (50%). Estos datos contrastan con los resultados del tratamiento de la EH en la población general, que se cifran en un 70-80%. La mediana de SG en nuestro grupo de pacientes fue de 26 meses, mientras que la de SLE no llegó a alcanzarse (probabilidad de SLE a los 2 años del 60%). Ello indica que la causa fundamental del peor pronóstico de la EH en los individuos con infección por el VIH reside más en la resistencia al tratamiento que en la frecuencia con que ocurren recaídas. La intensa inmunodepresión que presentan los enfermos en el momento del diagnóstico de la EH también podría influir en el mal pronóstico. Por otra parte, a pesar de que la EH en individuos con infección por el VIH no se incluyó en el cálculo del índice pronóstico de Hasenclever y Diehl¹⁴ para la EH avanzada, se ha podido constatar que el citado sistema de puntuación ha resultado útil para establecer el pronóstico en esta serie¹⁵.

En definitiva, las características especiales de la EH en los pacientes con infección por el VIH observadas en esta serie y en otras, harían razonable considerar los casos en que ésta se presenta en un estadio avanzado, con una presentación clínica atípica y con los subtipos histológicos de CM o DL, como una neoplasia asociada al sida, independientemente de la frecuencia con que se presente en estos enfermos.

Agradecimiento

Trabajo financiado en parte con las becas FIS 96/0755 y 97/1049, así como con la beca PEF/99 de la Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hessol NA, Katz MH, Liu JY, Buchbinder SP, Rubino CJ, Holmberg SD. Increased incidence of Hodgkin's disease in homosexual men with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992; 117: 309-311.
- Reynolds F, Saunders LD, Layefsky ME, Lemp GF. The spectrum of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-associated malignancies in San Francisco, 1980-1987. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 19-30.
- Serraino D, Pezzotti P, Dorrucchi M, Allegro MB, Sinico A, Rezza G et al. Cancer incidence in a cohort of human immunodeficiency seroconverters. *Cancer* 1997; 79: 1404-1408.

- Rubio R. Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection. A clinical study of 46 cases. *Cancer* 1994; 73: 2400-2407.
- Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, Gloghini A, Serraino 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: 1758-1767.
- Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, Rappaport H, Ruben P. Report of the Nomenclature Committee. Part 1. *Cancer Res* 1966; 26: 1311.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana H. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
- Centers for Disease Control and Prevention: 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: 1-13.
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-1253.
- Wright DK, Manos MM. Sample preparation from paraffin-embedded tissues. En: Innis MA, editor. *PCR protocols: a guide to methods and applications*. San Diego: Academic Press, 1990; 153-156.
- Telenki A. PCR detection and typing of Epstein-Barr virus. En: Persing DH, Smith TF, Tenover TC, White TJ, editores. *Diagnostic molecular microbiology. Principles and applications*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1993; 344-349.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimations from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958; 53: 457-481.
- Peto R, Pike MC. Conservatism of the approximation $\Sigma (O-E) / 2E$ in the log-rank test for survival data or tumor incidence data. *Biometrics* 1973; 29: 579-584.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-1514.
- Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, Vaquero M, Grau J, Feliu E. Usefulness of the prognostic score for advanced Hodgkin's disease in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000. En prensa.
- Herndier BG, Sánchez HC, Chang KL, Chen YY, Weiss LM. High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of HIV-associated Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1993; 142: 1073-1079.
- Boyle MJ, Sewell WA, Sculley TB, Apolloni A, Turner JJ, Swanson CE et al. Subtypes of Epstein-Barr virus in human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1991; 78: 3004-3011.
- Carbone A, Dolcetti R, Gloghini A, Maestro R, Vaccher E, Di Luca et al. Immunophenotypic and molecular analyses of acquired immune deficiency syndrome-related and Epstein-Barr virus-associated lymphomas: a comparative study. *Hum Pathol* 1996; 27: 133-146.
- David S, Dahlberg S, Myers MH, Chen A, Steinhorn SC. Hodgkin's disease in the United States: a comparison of patient characteristics and survival in the Centralized Cancer Patient Data System and the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *JNCI* 1987; 78: 471-478.
- Errante D, Zagonel V, Vaccher E, Serraino D, Bernardi D, Sorio R et al. Hodgkin's disease in patients with HIV infection and in the general population: comparison of clinicopathological features and survival. *Ann Oncol* 1994; 5: S37-S40.
- Ribera JM. Linfomas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 349-356.

TRABAJO 5

Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-related Hodgkin's disease.

AIDS 2002; 16: 1973-1976.

Resumen

En este estudio multicéntrico se evalúa la influencia del TARGA en las características clinicobiológicas y en el curso clínico de 45 pacientes con LH asociado a la infección por el VIH.

En los pacientes tratados con TARGA se observa una disminución de la proporción de casos con sida previo y un aumento del subtipo esclerosis nodular, junto a una disminución de los casos con la variedad depleción linfocítica.

En los pacientes tratados con TARGA la tasa de RC fue más alta y las probabilidades de SLE y de SG fueron significativamente más prolongadas.

tected more frequently in the HIV-infected population [6]. A recent communication highlighted that the risk of MI appears to be increased by several-fold among HIV-infected patients being treated with PI [7].

Despite these arguments, controversy exists as to whether HAART is linked with CVD. In accordance with our results, one of the major findings in the above-mentioned study [6] was the lack of a link with the use of PI-based regimens, but rather with 'classic' cardiovascular risk factors. Similarly, PI were not associated with an increased risk of CVD in another case-control study [8]. Bozzette *et al.* [9] reported on a large group of contributing patients ($n = 36\,766$, between January 1993 and June 2001), in which no association was found between an increased risk of any cardiovascular events and any antiretroviral therapy. They concluded that the large increase in antiretroviral use correlated with sharp declines in overall mortality and slight declines in cardiovascular events [9].

There are some limitations in our study. Most retrospective analyses are subject to ascertainment bias. The number of patients included is small. Longer exposures to new combination therapies could reveal an association with an increased risk of vascular complications. Moreover, the association of classic risk factors (e.g. dyslipemia, diabetes mellitus) might partly reflect the effects of PI, and their long-term consequences remain to be clarified.

In summary, our results suggest that 'traditional' risk factors are more deeply associated with cardiovascular complications in HIV-infected patients than new combination therapies. No significant association was found between HAART and the development of CVD in the short term. There is no doubt that the question is important and will receive much more attention in the near future. Additional larger longitudinal cohort studies will be needed in order to confirm or refute our findings.

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid, Spain.

This work was presented in part at the 3rd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Athens, Greece, 23–26 October 2001.

Received: 2 May 2002; accepted: 28 May 2002.

References

- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996, 3:213–219.
- Rosenson RS, Shott S, Lu L, Tangney CC. Hypertriglyceridemia and other factors associated with plasma viscosity. *Am J Med* 2001, 110:488–492.
- Henry K, Melroe H, Huebsch J, *et al.* Severe premature coronary

artery disease with protease inhibitors [Letter]. *Lancet* 1998, 351:1328.

- Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Vascular complications associated with the use of HIV protease inhibitors [Letter]. *Lancet* 1998, 351:1958.
- Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with the use of HIV protease inhibitors [Letter]. *Lancet* 1998, 351:1959.
- Depairon M, Chessex S, Sudre P, *et al.* Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001, 15:329–334.
- Holmberg SD, Moorman AC, Tong TC, *et al.* Protease inhibitor use and adverse cardiovascular outcomes in ambulatory HIV patients. In: *Programs and Abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Seattle, February 2002 [Abstract 698-T].
- David MH, Hornung R, Fichtenbaum CJ. Ischemic cardiovascular disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2002, 34:98–102.
- Bozzette SA, Ake C, Carpenter A, *et al.* Cardio- and cerebrovascular outcomes with changing process of anti-HIV therapy in 36 766 US veterans. In: *Programs and Abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Seattle, February 2002 [Abstract LB9].

Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease

Josep-Maria Ribera^a, José-Tomás Navarro^a, Albert Oriol^a, Armando López-Guillermo^b, Anna Sureda^c, Eugenia Abella^d, Jose-Angel Hernández-Rivas^e, Blanca Xicoy^a, Javier Grau^a, Montserrat Batlle^a and Evarist Felíu^a

To evaluate the influence of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the outcome of HIV-related Hodgkin's disease (HD), two groups were studied: patients without previous HAART, and patients treated with HAART previously or concomitantly with HD therapy. In the second group, the complete response was higher and the disease-free survival and overall survival probabilities were significantly longer. HAART is thus associated with an improvement in response to therapy and survival in patients with HIV-related HD.

Recent data from AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas (NHL) have shown a better response to chemotherapy and a longer survival in patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) compared with those treated in the pre-HAART era [1–6]. However, to our knowledge no similar studies have been carried out in patients with HIV-related Hodgkin's disease (HD). The aim of this paper was to study the possible influence of HAART on the response to treatment and survival in a series of 45 HIV-related HD patients diagnosed in five Spanish institutions from 1987 to 2001.

Forty-five patients diagnosed with HIV-related HD from 1987 to 2001 at five hospitals from Catalonia, Spain, were analysed. The following clinical and biochemical parameters were recorded in each patient:

age, sex, risk activity, previous diagnosis of AIDS, B symptoms, complete blood cell counts, CD4 positive lymphocyte count, blood chemistry, histological subtype, stage of HD and extranodal involvement.

All pathological diagnoses of HD were reviewed for this study and classified according to the Revised European–American Classification of Lymphoid Neoplasms [7]. The Ann Arbor classification [8] was used to assess the stage of HD. The prognostic score proposed by the International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease [9] was applied to patients with advanced HD. Standardized guidelines were applied for response assessment [10].

To evaluate the influence of HAART on response to therapy, the patients were grouped as follows: group 1, patients who did not receive HAART and patients who started HAART shortly after HD treatment was completed; and group 2, patients who were taking HAART at the time of HD diagnosis or those who started HAART after HD diagnosis (in those cases in which HD led to the diagnosis of HIV infection). For the analysis of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS), patients who started HAART shortly after the HD treatment was completed were included in group 2. HAART consisted of one or two protease inhibitors (indinavir, saquinavir, ritonavir or nelfinavir) and two reverse transcriptase inhibitors (zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine or lamivudine). Patients diagnosed before 1996 received zidovudine as the only antiretroviral agent.

Twenty-five HD patients did not receive HAART at any time, 12 were receiving HAART at the time of HD diagnosis, four started HAART at the time of the diagnosis of HD and the last four patients received HAART after completing HD therapy (range 1–6 months). Consequently, group 1 consisted of 25 patients and group 2, 20 patients. Patients from group 1 had a lower frequency of HD as a first AIDS-defining event and a higher frequency of lymphocyte depletion (LD) histological subtype (Table 1).

The response rate to therapy was significantly higher in group 2 patients (Table 1). Factors with influence on achievement of complete response (CR) in the univariate analysis included advanced stage, LD subtype, lower serum protein values and HAART. In the multivariate analysis, the only parameter associated with a higher probability of attaining CR was HAART [odds ratio (OR) 5.3, 95% confidence interval (CI) 1.2–23.2; $P = 0.026$].

OS (Fig. 1) and DFS were significantly better in group 2 patients (Table 1). The factors influencing OS in the univariate analysis were: LD subtype, leukopenia, lower

Table 1. Baseline characteristics and outcome of 23 patients with vascular complications.

	Pre-HAART era (n = 9)	1998–2000 era (n = 14)
Male/female	6/3	10/4
Median age in years (range)	32 (25–52)	35 (31–74)
Heart disease/CNS event	2/7	6/7
Both	0	1
Risk factors		
Current heavy smokers	9	11
Chronic liver disease	6	6
Hypertension	1	1
Dyslipemia	1	5
Age > 65 years	0	2
Diabetes mellitus	0	1
Chronic renal failure	0	1
Overweight	0	1
Cocaine use	0	1
None	0	0
Antiretroviral therapy		
None	5	0
Before vascular event	3	9
With dual NRTI	3	1
With PI	NA	8
Median time (months) on HAART (range)	NA	29 (1–42)
After vascular event	1	5
Outcome		
Death	9	1
HIV related	8	0

CNS, Central nervous system; HAART, highly active antiretroviral therapy; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitors; NA, not applicable.

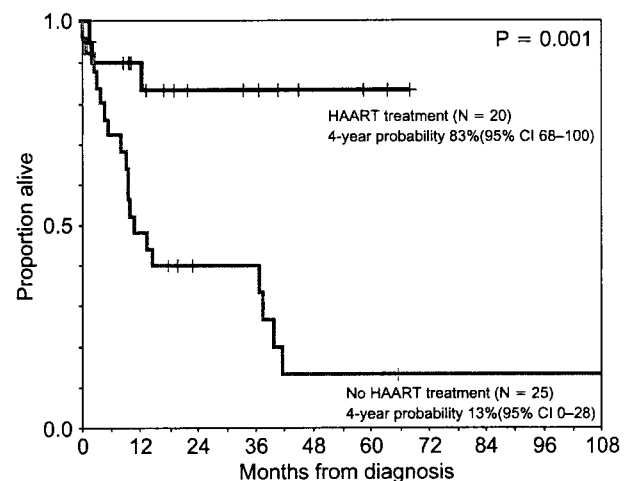


Fig. 1. Kaplan–Meier curves for overall survival of patients from groups 1 and 2. CI, Confidence interval; HAART, highly active antiretroviral therapy.

serum protein levels, higher international prognostic score and HAART. Multivariate analysis identified HAART (OR 8.6, 95% CI 2.3–32.7; $P = 0.002$) as a protective factor, and a low serum protein level as prognostic variables. Prognostic factors for DFS in the univariate analysis were LD subtype, HAART and

adriamycin–bleomycin–vinblastine–dacarbazine (ABVD) therapy. Multiple regression analysis identified LD and HAART as protective (OR 11.2, 95% CI 1.2–102; $P = 0.032$) to influence DFS.

The effect of the new potent antiretroviral therapy on the clinical–biological features and the response to treatment and survival of AIDS-related NHL has recently been studied, and a higher response to therapy and a better survival have been documented [8–13]. HD represents the most frequent subtype of non AIDS-defining HIV-related neoplasm [11]. Recent studies have demonstrated a significant increase in the incidence of HD in adults in the setting of HIV infection. This increase is especially prominent in the mixed cellularity and LD subtypes, the most frequent among HIV-infected patients [11]. The effect of HAART on the clinicopathological characteristics, the response to therapy and the prognosis has scarcely been studied, and we have not found any study specifically focused on this matter. In our study we found that HAART had a beneficial effect on response to therapy, DFS and OS in patients with HIV-related HD.

Although the main clinicopathological characteristics of HD patients were identical to those reported in other series [12–14], in our study some changes have been found in the clinicobiological characteristics of HIV-related HD since the introduction of HAART. The frequency of a previous AIDS diagnosis was lower in those patients receiving HAART, and a lesser number of cases had LD histology. The differences in the type of chemotherapy between the two groups reflect the trend towards a generalized use of ABVD in spite of cyclophosphamide–vincristine–procarbazine–prednisone (COPP) or COPP/adriamycin–bleomycin–vinblastine schedules that have been used in recent years in HD in immunocompetent patients as an attempt to reduce long-term toxicity.

The results of this study point to a favourable effect of HAART on an improvement of the response rate in patients with HIV-related HD. Similar findings have been observed in AIDS-related NHL [1–4,15]. This feature could support the theory that combined therapy for HD and HIV infection is also essential to improve the prognosis of HIV-related HD. Preliminary reports indicate that this approach is feasible in HD, as was demonstrated with the Stanford V regimen [16].

Although we cannot rule out a hypothetical antitumour effect of HAART to explain its favourable effect on the duration of response to chemotherapy, it seems more probable that the immune restoration induced by effective antiretroviral therapy could prevent the recurrence of HD. A similar feature has been observed in AIDS-related NHL [17–19], in which the best survival

was observed in patients showing a virological or immunological response to HAART.

This is a retrospective study comparing historical groups. For ethical reasons, this is the only way to study the influence of HAART on the natural history of HIV-related HD. In spite of this limitation, our results show the important role of HAART in the management of HIV-related HD, being an independent prognostic factor for CR, OS and DFS. Although these findings should be confirmed in other studies, on the basis of our results and those from preliminary experience [16] the administration of HAART concomitantly and after chemotherapy should be recommended in the treatment of patients with HIV-related HD.

Departments of Haematology, ^aHospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ^bHospital Clinic, Barcelona, Spain; ^cHospital de Sant Pau, Barcelona, Spain; ^dHospital del Mar, Barcelona, Spain; and ^eHospital de Mataró, Mataró, Spain.

Sponsorship: This study was partly supported by grants 99/1053 from the Fondo de Investigaciones Sanitarias and P-EF/01 from the Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia.

Received: 28 February 2002, revised: 19 April 2002, accepted: 30 April 2002.

References

1. Evison J, Jost J, Ledergerber B, Jost L, Strasser F, Weber R. HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: highly active antiretroviral therapy improves remission rate of chemotherapy. *AIDS* 1999, 13:732–734.
2. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy (HAART) 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, 112:909–915.
3. Vaccher E, Spina M, Di Gennaro D, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001, 91:155–163.
4. Tirelli U, Bernardi D. Impact of HAART on the clinical management of AIDS-related cancers. *Eur J Cancer* 2001, 37:1320–1324.
5. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001, 15:2119–2127.
6. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15:1483–1491.
7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A Revised European–American Classification of Lymphoid Neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994, 84:1361–1392.
8. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971, 31:1860–1861.

9. Hasenclever D, Diehl V, for the International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998, **339**: 1506–1514.
10. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999, **17**:1244–1253.
11. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001, **285**:1736–1745.
12. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 1995, **13**:1758–1767.
13. Spina M, Vaccher E, Nasti G, Tirelli U. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 2000, **27**:480–488.
14. Re A, Casari S, Cattaneo C, et al. Hodgkin's disease developing in patients infected by human immunodeficiency virus results in clinical features and a prognosis similar to those in patients with human immunodeficiency virus-related non Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 2001, **92**:2739–2745.
15. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001, **19**:2171–2178.
16. Spina M, Gabarre J, Vaccher E. Feasibility of the integration of Stanford V chemotherapy (CT) regimen with highly active antiretroviral therapy (HAART) and G-CSF in patients with Hodgkin disease and HIV infection. In: *5th International AIDS Malignancy Conference*. Bethesda, MD, 23–25 April 2001 [Abstract 24].
17. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001, **15**:2119–2127.
18. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, **15**:1483–1491.
19. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Favorable impact of virological response to highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002, **43**:1837–1842.

High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy

Enrico Girardi^a, Fabrizio Palmieri^b, Mauro Zaccarelli^b, Valerio Tozzi^b, Maria P. Trotta^b, Cinzia Selva^b, Pasquale Narciso^b, Nicola Petrosillo^b, Andrea Antinori^b and Giuseppe Ippolito^a

A total of 129 HIV-infected individuals who were tuberculin skin test (TST) negative in 1997 and started highly active antiretroviral therapy (HAART) after skin testing, received a second TST during 2000. Seven patients converted to a positive TST. In multivariate analysis, an increase in CD4 T lymphocyte count more than $200 \times 10^6/l$ over baseline was significantly associated with TST conversion. TST should be repeated in TST-negative HIV-infected individuals who experience an immunological response to HAART.

The treatment of latent tuberculosis infection in HIV-

infected individuals greatly reduces the risk of active tuberculosis [1]. Tuberculin skin test (TST) is at present the only standardized method of identifying individuals with latent tuberculosis infection [2]. However, the sensitivity of this test is greatly reduced in HIV-infected individuals [3]. Highly active antiretroviral therapy (HAART) may determine the restoration of in-vitro T cell response and of delayed-type hypersensitivity response to mycobacterial antigens [4,5]. Moreover, a conversion from negative to positive TST has been recorded in patients with active tuberculosis who initiated effective HAART [6]. On the basis of these observations, current guidelines recommend that clinicians should consider repeating TST for individuals whose initial skin test was negative and whose immune function has improved in response to HAART [7]. However, scant data are available on the rate of conversion from negative to positive TST reaction and on factors predictive of this conversion after the initiation of HAART in patients without active tuberculosis.

To address this issue, we performed a cohort study on 129 HIV-infected individuals who started HAART after a first negative TST in 1997 [8] and received a second TST during 2000. At the time of initial TST, delayed-type hypersensitivity to other recall antigens was also assessed. Baseline and follow-up data were collected from patients' charts and included: age, sex, HIV transmission category, diagnosis of AIDS-defining illnesses, CD4 lymphocyte count, plasma HIV-RNA level, and information on antiretroviral therapy. Differences in categorical variables were analysed with the use of the χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were compared by using the non-parametric Mann-Whitney U test. Logistic regression analysis was used to identify determinants of conversion to a positive TST.

The median age of the 129 patients included in the study was 39 years, 94 patients (73%) were men and 73 (57%) were injecting drug users. The median CD4 lymphocyte count was $295 \times 10^6/l$ (range 5–963) at baseline and $461 \times 10^6/l$ (range 54–1310) at follow-up. The median time between the initial and follow-up TST was 36.6 months (range 29.0–43.4), and the median duration of HAART was 31.3 months (range 13.9–42.5). Ninety-six patients (74%) received an antiretroviral regimen containing a protease inhibitor, whereas 33 patients (26%) were treated with a regimen including a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. There was at least one change in antiretroviral regimen in 79 patients (61%). During follow-up there were no mycobacterial diseases among patients enrolled.

Overall, seven patients (5.4%) converted to a positive TST at follow-up. There were no significant differ-

Table 1. Demographic and clinical features of the patients and response to therapy.

Feature	Group 1	Group 2
Total no. of patients	25	20
Mean (SD) age (years)	34 (11)	37 (8)
Sex (M/F)	23/2	15/5
Risk group		
IVDU	13	7
Homosexual	7	7
Heterosexual	4	6
Transfusion	1	0
Previous AIDS	19 (76%)*	10 (50%)*
Haemoglobin (g/l) (mean SD)	101.6 (21.3)	107.2 (19.7)
Lymphocytes ($\times 10^6/l$) (mean SD)	898.9 (711.8)	1071.2 (1014.5)
CD4 lymphocytes ($\times 10^6/l$) (mean SD)	137.7 (120.9) ^a	194.7 (150.6) ^a
Serum proteins (g/l) (mean SD)	70.6 (12.0)	73.4 (8.5)
Albumin (g/l) (mean SD)	32.6 (7.5)	31.8 (7.7)
LDH (U/l) (mean SD)	398.9 (194.8)	327.1 (311.2)
Histological subtype**		
Nodular sclerosis	2	11
Mixed cellularity	6	4
Lymphocyte depletion	16	3
Unclassified	1	2
Stage		
I–II	4	4
III–IV	21 (84%)	16 (80%)
B symptoms	20	15
Extra lymph node disease	18 (75%)	11 (55%)
Bone marrow	12	6
International prognostic score ^b		
≤ 3	10	9
> 3	11	7
HIV viral load at HD diagnosis ^c ($\times 10^3$ copies/ml) (mean SD)	132 (188)	40 (106)
Patients treated	24	20
Type of treatment***		
No therapy	1	0
Radiotherapy	1	0
COPP	15	1
COPP/ABV	5	7
ABVD	2	12
ABVD plus radiotherapy	1	0
Evaluable for response ^d	28	16
CR [†]	12	12
NR	11	3
TD	5	1
Recurrences	5	0
Death in CR	2	1
DFS (median months)	11.2	NA
DFS at 5 years ^{††}	23%	87%
OS (median months)	10.9	NA
OS at 5 years ^{†††}	13%	83%

ABVD, Adriamycin–bleomycin–vinblastine–dacarbazine; COPP, cyclophosphamide–vincristine–procarbazine–prednisone; CR, complete response; DFS, disease-free survival; IVDU, intravenous drug users; LDH, lymphocyte depletion histology; NA, not achieved; NR, no response; OS, overall survival; TD, toxic death.

^aPerformed in 15 patients from group 1 and in 19 patients from group 2.

^bOnly for patients in stages III and IV.

^cPerformed in two patients from group 1 and 16 patients from group 2.

^dFor response comparisons patients who received highly active antiretroviral therapy after chemotherapy (n = 4) were included in group 1.

*P = 0.02, chi-square test.

**Global chi-square test 17.3, P = 0.001. Lymphocyte depletion: chi-square 11.9, P = 0.001.

***Global chi-square: 22.5, P = 0.0001. Chi-square for ABVD: 10.4, P = 0.001.

[†]P = 0.02.

^{††}P = 0.002.

^{†††}P = 0.001.

Research Letters

AIDS 2002, **16**:1959-1980

Within this section three tables were misplaced, for which the publisher apologizes:

The table on page 1972 should be located on page 1970 within the article entitled '**A prospective case-control survey of laboratory markers of skeletal muscle damage during HIV disease and antiretroviral therapy**'

The table on page 1974 should be located on page 1972 within the article entitled '**Vascular disease in HIV-infected patients: a comparative study of two different therapeutic periods (1994-1997 versus 1998-2000)**'

The table on page 1977 should be located on page 1974 within the article entitled '**Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease**'

TRABAJO 6**Usefulness of the prognostic score for advanced Hodgkin's disease in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's lymphoma.**

Haematologica 2000; 85: 325-326.

Resumen

Se aplica el índice pronóstico internacional de Hasenclever y Diehl para linfoma de Hodgkin avanzado, en una serie de 12 pacientes con infección por el VIH tratados con quimioterapia combinada en un solo centro.

Los pacientes con una puntuación superior a 3 tuvieron una SG significativamente más corta que aquellos con puntuaciones inferiores. Este estudio indica, que el índice pronóstico internacional de Hasenclever y Diehl, es útil para predecir el pronóstico de pacientes infectados por el VIH con LH avanzado.

Key words

Daunorubicin, liposome, acute leukemia.

Correspondence

Domenico Russo, M.D., Division of Hematology, University Hospital, p.le S. Maria della Misericordia, 33100 Udine, Italy. Phone: international +39-0432-559662 – Fax: international +39-0432-559661 - E-mail: domenico.russo@drmm.uniud.it

References

1. Forssen EA, Ross ME. Daunoxome treatment of solid tumors: preclinical and clinical investigations. *J Liposome Res* 1994; 4:481-512.
2. Money-Kyrle JE, Bates E, Ready J, Gazzard BG, Phillips RH, Boag FC. Liposomal daunorubicin in advanced Kaposi's sarcoma: a phase II study. *Clin Oncol* 1993; 5:367-371.
3. Michieli M, Damiani D, Ermacora A, Masolini P, Michelutti A, Baccarani M. Liposome encapsulated daunorubicin doubles anthracycline toxicity in cell lines showing a non-PGP related multidrug resistance. *Haematologica* 1999; 84:1151-2.
4. Verdonck LF, Lokhorst HM, Roovers DJ, van Heugten HG. Multidrug-resistant acute leukemia cells are responsive to prolonged exposure to daunorubicin: implications for liposome-encapsulated daunorubicin. *Leuk Res* 1998; 22:249-56.
5. Michieli M, Damiani D, Ermacora A, et al. Liposome-encapsulated daunorubicin for PGP-related multidrug resistance. *Br J Haematol* 1999; 106:92-9.
6. Gill PS, Espina BM, Muggia E, et al. Phase I/II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin. *J Clin Oncol* 1995; 13:996-1003.

Usefulness of the prognostic score for advanced Hodgkin's disease in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's lymphoma

Prognosis of Hodgkin's disease (HD) in HIV-infected patients has not been extensively studied. The *International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease (IPFPAHD)* score has been applied in a series of 12 patients with HIV-related HD in advanced stages treated with combination chemotherapy. The IPFPAHD scores were 5 (4 cases), 4 (1), 3 (6) and 2 (1). Median overall survival for patients with score ≥ 4 was 3.5 months vs 38 months for patients with scores 2-3 ($p=0.01$). All patients with score 5 died. These results indicate that IPFPAHD score is also useful for predicting the outcome of advanced HD in HIV-infected patients.

Sir,

The prognosis of Hodgkin's disease (HD) in advanced stages is still poor.^{1,2} In 1998 the *International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease (IPFPAHD)* developed a score to assess the prognosis of patients with advanced HD.³ The variables included in this score were: serum albumin < 40 g/L, Hb < 105 g/L, male sex, age ≥ 45 yr, stage IV, WBC count $\geq 15 \times 10^9/L$ and lymphocyte count $< 0.6 \times 10^9/L$ or $< 8\%$ of differential count. Patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection are usually

Table 1. Main prognostic variables of patients with advanced HD and HIV infection.

Pt	Age (yr)	Gender	Stage	Hb (g/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	Lymph. ($\times 10^9/L$)	Serum albumin	Score IPFPAHD	OS (mo)
1	22	M	IVB	66	1.01	0.16	24	5	0.5
2	28	M	IVB	68	2.0	0.1	26	5	9
3	32	M	IIIB	119	21.0	2.8	35	3	15
4	32	M	IIB	91	5.2	1.3	25	3	37
5	59	M	IB	108	4.1	1.9	40	2	8+
6	32	M	IVB	93	0.6	0.25	27	5	3
7	24	M	IVA	126	7.2	1.2	34	3	36+
8	28	M	IVB	113	4.5	0.2	31	4	29+
9	28	M	IVB	110	5.8	1.3	25	3	36
10	36	F	IVB	85	3.6	0.8	26	3	39+
11	36	M	IVB	110	4.5	1.3	31	3	15+
12	35	M	IVB	100	2.7	0.3	25	5	3

M: male; F: female; OS: overall survival; IPFPAHD: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease.

excluded from prognostic scores in both HD and non-Hodgkin's lymphomas (NHL) because of their poor prognosis. Since prognosis in HIV-associated lymphomas has improved in recent years, we have evaluated the usefulness of the IPFPAHD score in HIV-associated HD.

From 1990 to 1999, 15 cases of HIV-associated HD were diagnosed in a single center in a cohort of 1,700 patients with HIV infection (prevalence 0.88%). The main risk behaviors for HIV infections were intravenous drug abuse (6 cases), heterosexual promiscuity (5) and homosexuality (4). Four cases had a previous diagnosis of AIDS. Histologic subtypes were lymphocyte depletion (6 cases), mixed cellularity (6) and nodular sclerosis (3). Extranodal disease was present in 10 cases (5 in bone marrow, 2 in liver and 3 in liver and bone marrow). Mean (\pm SD) CD4 lymphocyte count was $101 \times 10^9/L$ (± 86) (range 10-291).

No treatment was given to 1 patient, 13 received combination chemotherapy (COPP 3, COPP/ABV 8, ABVD 2) and the remaining one was treated with mantle radiotherapy. Complete response was observed in 7 of the 14 evaluable cases (50%), and relapse occurred in two of them. At the time of writing 9 patients have died (7 from progression of HD and 2 from opportunistic infections). Median overall survival (OS) for the whole series was 37 months. Twelve patients had advanced HD (stages III or IV in 10, stage IB with bulky mediastinal mass in one and stage IIB in another) (Table 1). The IPFPAHD scores were 5 (4 cases), 4 (1), 3 (6) and 2 (1). Median overall survival (OS) for patients with score ≥ 4 was 3.5 months vs 38 months for patients with scores 2-3 ($p=0.01$). All patients with score 5 died.

Unlike immunocompetent individuals, HIV-infected patients have high histologic grade HD and advanced stages,⁴⁻⁷ as can be observed in our series. Since we recently observed that the International Prognostic Index (IPI) is useful for prognosis assessment in AIDS-associated NHL,⁸ we have evaluated the usefulness of the IPFPAHD score in the assessment of prognosis of

patients with AIDS-associated HD. Although our series is small, our results indicate that parameters obtained in the IPFPAHD study (from which HIV-infected patients were excluded) are also useful for predicting the outcome of advanced HD in HIV-infected individuals. However, due to the small number of cases in this series, the results of our study should be confirmed in larger series based on a multicenter databases of patients with AIDS-related HD.

Josep-Maria Ribera, Jose-Tomás Navarro, Albert Oriol, Manuel Vaquero*, Javier Grau, Evarist Feliu

Hematology, and *Pathology Services, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Funding

Supported in part by the grant FIJC-P-EF-98 from the International José Carreras Leukemia Foundation, Spain.

Correspondence:

Josep-Maria Ribera, M.D., Hematology Service. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. C/Canyet s/n, 08916 Badalona, Spain. Phone: international +34.93.4978868 – Fax: international +34.93.4978843 – E-mail: jmribera@ns.hugtip.scs.es

References

1. Anselmo AP, Cavalieri E, Enrici RM, et al. Combined modality therapy in advanced Hodgkin's disease: a report on 218 patients with a median follow-up of eight years. *Haematologica* 1998; 83:645-50.
2. Brusamolino E, Anselmo AP, Klersy C, et al. The risk of acute leukemia in patients treated for Hodgkin's disease is significantly higher after combined modality programs than after chemotherapy alone and is correlated with the extent of radiotherapy and type and duration of chemotherapy: a case-control study. *Haematologica* 1998; 83:812-23.
3. 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.
4. 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.
5. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, 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.
6. Errante D, Zagonel V, Vaccher E, et al. Hodgkin's disease in patients with HIV infection and in the general population: comparison of clinicopathological features and survival. *Ann Oncol* 1994; 5:S37-40.
7. Serraino D, Carbone A, Franceschi S, Tirelli U. Increased frequency of lymphocyte depletion and mixed cellularity subtypes of Hodgkin's disease in HIV-infected patients. Italian Cooperative Group on AIDS and Tumours. *Eur J Cancer* 1993; 14:1948-50.
8. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. International prognostic index is the best prognostic factor for survival of patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP. A multivariate study of 46 patients. *Haematologica* 1998; 83:508-13.

Mini-ICE regimen allows mobilization of peripheral blood progenitor cells in a patient with chronic myelogenous leukemia failing the ICE protocol

We report the case of a 41-year old patient diagnosed with CML in first chronic phase who achieved successful mobilization of peripheral blood progenitor cells primed with the mini-ICE regimen two years after failing with the ICE regimen. Of note, hematologic and non-hematologic toxicities were milder with the former schedule.

Sir,

Autologous hematopoietic progenitor cell transplantation is an attractive investigational approach for chronic myelogenous leukemia (CML).^{1,2} In patients with this disorder, stem cells may be mobilized from marrow by using chemotherapy or growth factors, but the optimal method and timing remain to be adequately defined.³⁻⁸

A 41-year old male was diagnosed with Philadelphia chromosome-positive CML in chronic phase in December 1992 and began treatment with busulfan. HLA-typing demonstrated the lack of a related or suitable unrelated donor. In July 1994 the patient began therapy with interferon- α (IFN- α) which was stopped because of the absence of cytogenetic response. He was referred to our institution in March 1996 and then received chemotherapy with the ICE regimen,³ consisting of idarubicin, cytosine arabinoside and etoposide plus glycosylated G-CSF. The patient developed grade 4 hematologic toxicity requiring 45 days to recover $> 0.5 \times 10^9/L$ granulocytes and being dependent on platelet transfusion at discharge, after 58 days of hospitalization. Extra-hematologic toxicity consisted of cutaneous rash, severe mucositis and prolonged neutropenic fever that was managed with intravenous antibiotics for 28 days and amphotericin B for 22 days. Despite eight apheresis procedures only 0.5×10^6 CD34⁺ cells/kg were collected, with minimal or no cytogenetic remission. In January 1998 he was treated with IFN- α plus cytosine arabinoside and then because no cytogenetic response occurred he was switched to hydroxyurea. Nearly six years after diagnosis, in November 1998, he received chemotherapy with the mini-ICE regimen (same dosage as in the ICE regimen but for only 3 days), plus glycosylated G-CSF. This procedure was initially managed on an out-patient basis, but the patient had to be admitted for 10 days because of an axillary infection. The times to recover $>0.5 \times 10^6/L$ granulocytes and $> 20 \times 10^6/L$ platelets were 22 and 26 days, respectively. Four leukaphereses, starting on day +23 yielded a total of 4.39×10^6 CD34⁺ cells/kg, without cytogenetic response in the apheresis products.

The patient here described had been treated for six years with several regimens including hydroxyurea, IFN- α and IFN- α plus cytosine arabinoside. A previous mobilization attempt with the ICE regimen had been unsuccessful. More than two years later, a second attempt at progenitor cell collection was decided, using the less intensive mini-ICE regimen.⁹ Toler-

IV.3. ANEXO

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 Jun; 83(6): 508-513.

Resumen

Se estudian las características clínicas y biológicas, la respuesta al tratamiento, el curso clínico y los factores pronósticos de 46 pacientes con LNH e infección por el VIH, diagnosticados en una institución entre 1988 y 1997.

La respuesta a la quimioterapia fue pobre, a pesar de la selección de los pacientes para tratamiento. El IPI de 1 fue el factor pronóstico más importante para la supervivencia.



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

JOSÉ-TOMAS NAVARRO, JOSÉP-MARIA RIBERA, ALBERT ORIOL,* MANUEL VAQUERO,° JOAN ROMEU, MONTSERRAT BATLLE, JOAQUIN GÓMEZ, FUENSANTA MILLÀ, EVARIST FELIU

Hematology Department, *Pathology Department and °HIV Unit. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

ABSTRACT

Background and Objective. The management of non-Hodgkin's lymphomas (NHL) in AIDS is difficult because of the poor bone marrow reserve and immunosuppression of these patients. Combination chemotherapy is the treatment of choice in the subset of patients with good performance status and mild immunosuppression. Several combination chemotherapy regimens have been used in these patients but the results have been poor. We have studied the clinical and biological features, response to treatment, outcome and prognostic factors of 46 patients with NHL and HIV infection, diagnosed in a single institution between January 1988 and June 1997.

Design and Methods. Forty-six patients with NHL and HIV infection were treated with CHOP. Patients with previously treated systemic NHL, primary CNS NHL, performance status >2 and active AIDS-defining opportunistic or neoplastic diseases were excluded. The parameters evaluated were: age, sex, risk activity, basic hematologic and biochemical parameters, CD4 lymphocyte count, B symptoms, stage (Ann Arbor), histologic subtype (REAL classification), International Prognostic Index (IPI), response to treatment, relative dose intensity (RDI), relapse free survival (RFS) and overall survival (OS). Uni- and multivariate analyses of prognostic factors were performed.

Results. Median age was 35 years and 40 patients were male. CD4 lymphocyte count was lower than $0.1 \times 10^9/L$ in 18 out of 38 cases, hypoalbuminemia was registered in 24 (52%), serum LDH was higher than 400 U/L in 20 (43%) and β_2 -microglobulin was higher than the normal range in 9 out of 20 patients (45%). Complete response was achieved in 18 patients (40%). Twenty-six patients received G-CSF after chemotherapy. Grade 4 neutropenia and fever were significantly more frequent in patients who did not receive G-CSF. Serum LDH >400 U/L and hypoalbuminemia were the only parameters associated with a lower probability to achieve complete response ($p=0.015$ and $p=0.025$, respectively). The median RFS was 26 (6-47) months and no variable was found to have statistically significant influence on it. The

median OS was 9.2 (4.5-14) months, and IPI score 1 and ESR < 60 mm/h were the only parameters identified as good prognostic factors in the multivariate analysis ($p=0.03$ and 0.049 , respectively).

Interpretation and Conclusions. In spite of patient selection, the response to CHOP treatment in patients with NHL and HIV infection remains poor. Episodes of neutropenic fever are less frequent when G-CSF is administered after CHOP. The IPI score 1 is the most important favorable prognostic factor for survival.

©1998, Ferrata Storti Foundation

Key words: lymphoma, AIDS, CHOP, prognosis, International Prognostic Index

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is one of the most frequent malignancies in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Primary central nervous system (CNS) lymphoma has been considered as an AIDS-defining condition since the beginning of the epidemic, and high grade B cell systemic NHL were subsequently included in 1985 in the AIDS definition.¹ NHL occurs in approximately 2-5% of all patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). AIDS-associated NHL often involve extranodal sites, are usually diagnosed at advanced stages and have poor prognosis.² About 60% of systemic lymphomas are large B-cell lymphomas, 30% are Burkitt's lymphomas, and the rest are of T-cell or non-B, non-T cell origin, including Ki-1 (CD30) anaplastic large cell lymphomas and body-based cavity lymphomas.^{3,4}

The management of systemic NHL in AIDS is difficult because of the poor bone marrow reserve of these patients and their underlying immunodeficiency.⁵ In spite of these disadvantages, combination chemotherapy is the treatment of choice at least in the subset of patients with appropriate performance status and mild immunosuppression. Several standard combination chemotherapy regimens known to be effective against aggressive NHL in non-HIV patients have been used, but the results have been

Correspondence: J.M. Ribera, Hematology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, c/ Canyet s/n, 08916, Badalona, Barcelona, Spain.

poorer in patients with HIV infection.⁶⁻⁸ In fact, results of treatment have been similar when these standard combination chemotherapeutic regimens have been administered at a lower doses.⁸ When administration of standard chemotherapeutic regimens are planned, modern trends in AIDS-lymphoma therapy recommend patient selection. The results of such treatments show that there is a small proportion of HIV-infected patients in which prolonged survival without evidence of lymphoma can be achieved.

In this study, we report the results of CHOP chemotherapy in a series of 46 consecutive HIV-positive patients with NHL treated in a single institution between January 1988 and June 1997.

Patients and Methods

Patients and diagnostic criteria.

Forty-six patients diagnosed with systemic AIDS-related NHL between January 1988 and June 1997 at the *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol* of Badalona, Spain, and treated with CHOP chemotherapy were analyzed. Exclusion criteria for the study were: primary CNS NHL, previously treated systemic NHL, performance status $>2^9$ and active AIDS-defining opportunistic or neoplastic disease.

All patients were evaluated at diagnosis for: age, sex, risk habits, AIDS stage, B symptoms, complete blood cell count, CD4 lymphocyte count, blood chemistry including serum lactate dehydrogenase level (normal range: up to 270 U/L), β_2 -microglobulin, histologic subtype, and stage of NHL.

HIV serology was assessed by enzyme-linked immunoabsorbent assay and confirmed by Western blot in all patients. Histopathologic diagnosis of NHL was performed by biopsy study in all cases. Biopsies have been revised for this study and histologic classification was made according to the *Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*.¹⁰ *Ann Arbor classification*¹¹ with the modification proposed by Musshoff for extranodal NHL¹² was used to assess the stage of NHL. In all cases staging procedures consisted of chest radiogram, computed tomography of thorax and abdomen, bone marrow aspirate and trephine biopsy, liver biopsy, and lumbar puncture with cytologic study of cerebrospinal fluid. The *International Prognostic Index (IPI)*¹³ was applied to all patients. The revised *Centers for Disease Control (CDC) classification system for HIV infection*¹³ was adopted for AIDS diagnosis.

Treatment and criteria for response

The following schedule of chemotherapy was administered: cyclophosphamide 750 mg/m² intravenous (IV) day 1, adriamycin 50 mg/m² IV day 1, vincristine 1.4 mg/m² IV day 1, and prednisone 60 mg/m² IV or PO days 1-5. Antiretroviral therapy with zidovudine was discontinued during the treatment. Combination of three antiretroviral drugs (which

included two nucleoside analogues and one protease inhibitor) was given to the last 5 patients included in the study and was not discontinued during CHOP treatment. Furthermore, all patients received prophylaxis against *Toxoplasma* and *Pneumocystis carinii* (pirimetamine and aerosolized pentamidine, respectively). The cycles were administered every 21 days or were delayed when the neutrophil count was under $1 \times 10^9/L$. Since 1991 patients also received G-CSF from day 6 after treatment until the neutrophil count was over $1 \times 10^9/L$. All patients received CNS prophylaxis with methotrexate (12 mg), cytarabine (30 mg) and hydrocortisone (20 mg) in each cycle.

The relative dose intensity (RDI) (the ratio of the actual dose to the expected dose per unit of time) was calculated for each agent as previously reported.⁸ Toxicity of treatment was assessed according to WHO scores.

Complete response (CR) was considered as the lack of evidence of NHL after treatment for at least 2 months. Any other situation (partial response, stable disease or progression) was considered as therapeutic failure. Relapse was defined as the presence of NHL in a patient being at least 2 months in CR. Overall survival (OS) was considered as the period of time between the date of diagnosis and the date of death or last control of the patient. Relapse free survival (RFS) was defined as the period between the date of CR and the date of relapse, death, or last control in CR.

Statistical analysis

A descriptive analysis of the different variables was performed. Bivariate tests (Student t-test, Mann Whitney U-test and variance analysis when appropriate) were used to compare quantitative variables and χ^2 or Fisher's exact test was employed to assess differences in proportions. Actuarial curves for RFS and OS were plotted according to the Kaplan-Meier method¹⁵ and were compared by the log rank test.¹⁶ The statistically significant ($p < 0.05$) variables or those with borderline significance ($0.05 < p < 0.1$) identified in univariate studies were included in multivariate analyses. A logistic regression model was used to identify predictive factors for CR achievement and multivariate analyses for RFS and OS were performed using the Cox proportional hazard-regression model.¹⁷ Statistical analyses were carried out using the SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) package, version 6.0 for Windows.

Results

Patient characteristics

Between January 1988 and June 1997, 1,712 patients with AIDS were controlled in our institution and 74 cases of NHL were diagnosed, the frequency being 4.3%. Forty-six patients with systemic NHL were treated with CHOP chemotherapy. The causes of

Table 1. Clinicopathologic characteristics of the 46 patients.

	Number of patients	Percentage
Sex		
Male	40	87
Female	6	3
Risk activity		
IVDU	22	48
Homosexual	12	26
Heterosexual	10	22
Transfusion	1	2
Unknown	1	2
Previous AIDS		
Yes	21	46
No	25	54
Histologic subtype		
Large cell	25	54
Burkitt like	9	20
Anaplastic ki-1	2	4
Peripheral T-cell NHL	1	2
Unclassifiable	9	20
Bone marrow involvement		
Yes	11	24
No	35	76
Stage		
I/IE	11	24
II/II _E	6	13
III	3	7
IV	26	56

IVDU: intravenous drug users; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome.

exclusion of the remaining 28 patients were: previous treatment (4), primary CNS lymphoma (8), active opportunistic or neoplastic diseases (3), performance status >2 (8) and NHL diagnosis at autopsy (5). The median age of the series was 35 years (range 19-62) and 40 patients were male. The main characteristics of the patients are listed in Table 1. The most frequent histologic NHL subtype was large cell lymphoma (54%) and 26 of patients (57%) were in stage IV at diagnosis. B symptoms were present in 29 patients (63%). The main extranodal localizations were: gastrointestinal (13 cases), bone marrow (11), and liver (4). Twenty-one patients (46%) had an IPI score 1 (low risk), 7 (16%) IPI 2 (low-intermediate), 13 (28%) IPI 3 (intermediate-high) and 5 (10%) IPI 4 (high risk).

Table 2 shows the main laboratory parameters. Almost all patients (90%) had anemia. CD4 positive lymphocyte count was lower than $0.1 \times 10^9/L$ in 18 out of 38 cases (48%). Hypoalbuminemia was registered in 24 (52%), serum LDH was higher than 400 U/L in 20 (43%) and β_2 -microglobulin was higher than the normal range in 9 out of 20 cases (45%).

Table 2. Main laboratory parameters of the patients.

Variable	Mean	Standard deviation	Range
Hemoglobin (g/L)	107	242	60-148
CD4 lymphocytes ($\times 10^9/L$)	0.17	0.18	0.01-0.80
Platelets ($\times 10^9/L$)	185	87	20-440
ESR (mm/h)	69	38	6-140
Albumin (g/L)	33	5	22-45
Serum LDH (U/L)	974	1,475	122-6,524
β_2 microglobulin (mg/L)	4	2	1.8-9

Response to therapy and survival

Twenty patients were treated with CHOP alone, and 26 received G-CSF after CHOP chemotherapy. Twenty-eight (70%) received RDI of 100%, 13 in the group without G-CSF and 15 in the group with G-CSF (p: ns). Sixteen patients died during treatment and 11 did not respond. CR was achieved in 18 cases (40%) and one is under treatment at the time of this report. Five patients (28%) have relapsed, nine are alive and remain in first CR, and four died in CR for causes not related with NHL: 1 from disseminated toxoplasmosis, 1 from digestive hemorrhage and shock, and 2 from *Pneumocystis carinii* pneumonia. CNS relapse was observed in 3 out of 5 relapsed patients, although they had received CNS chemoprophylaxis.

Factors with influence on CR achievement in univariate analysis were: serum albumin >33 g/L (9 out of 16 patients vs 6 out of 24, $\chi^2:4$, $p=0.04$), low-risk IPI score, compared with intermediate and high-risk IPI scores (11 out of 20 vs 7 out of 26, $\chi^2: 3.4$, $p=0.06$), and serum LDH < 400 U/L (11 out of 20 vs 7 out of 20, $\chi^2:5.22$, $p=0.02$). In the multivariate analysis (Table 3) higher levels of serum LDH and lower levels of serum albumin were the only parameters associated with a lower probability to attain CR.

The median (95% CI) RFS was 26 (6-47) months, with a median follow-up of 8 months (Figure 1). None of the variables were found to be statistically significant in univariate study for RFS.

The median (95% CI) OS was 9.2 (4.5-14) months with a median follow-up of 9.6 months (Figure 1). In the univariate analysis the factors with influence on a longer OS were: low risk IPI score compared with intermediate and high risk IPI scores ($p=0.065$) (Figure 2), serum LDH < 400 U/L ($p=0.023$), serum albumin > 33 g/L ($p=0.036$), and ESR < 60 mm/h ($p=0.026$). In the multivariate analysis the only parameters identified were IPI score and ESR (Table 3).

Toxicity

Grade 4 neutropenia (absolute neutrophil count < $0.5 \times 10^9/L$) and fever developed in 16 out of 70 CHOP cycles in the group of patients not receiving G-CSF and in 10 out of 114 cycles in those treated with G-CSF ($\chi^2:7.09$, $p=0.008$). Grade 3 or 4

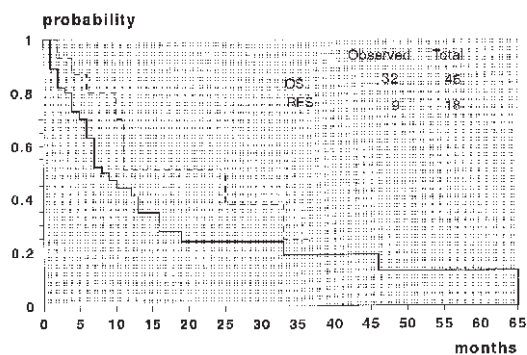


Figure 1. Kaplan-Meier curves for relapse free survival (RFS) and overall survival (OS) for the patients of the series.

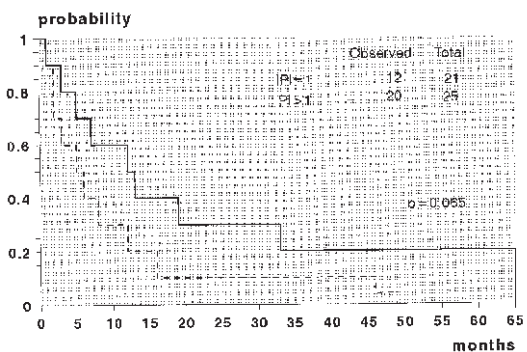


Figure 2. Comparison of survival between patients with International Prognostic Index (IPI) score 1 (low risk) and IPI score >1 (intermediate and high risk).

thrombocytopenia was present in 13 out of 184 cycles of CHOP chemotherapy. Grade 3 and 4 anemia was detected in 10 cycles.

Other remarkable side effects were nausea and vomiting (2 patients), diarrhea (1 case), digestive hemorrhage (3 cases) and neurotoxicity due to vincristine in 2 patients.

Discussion

The prevalence of NHL (4%) in the cohort of HIV patients under control in our hospital is similar to the 3-10% reported by other groups.^{3,18,19} In addition, the characteristics of the patients in our series are similar to those referred in others, i.e. high grade of malignancy, B phenotype, advanced stage at diagnosis, B symptoms and extranodal involvement.^{20,21}

The type and intensity of the treatment for HIV-related NHL is a matter of controversy. Recently, there is a tendency to treat only the patients with favorable prognostic factors with intensive chemotherapy. These factors usually include good performance status, CD4 lymphocyte count higher than

Table 3. Multivariate analyses for complete remission (CR) attainment and overall survival (OS).

Variable	β coefficient	OR (CI 95%)	p value
CR attainment			
LDH \geq 400 (U/L)	2.15	8.6 (1.5-48.5)	0.015
Albumin \leq 33 (g/L)	1.96	7.2 (1.3-40)	0.025
OS			
IPI > 1	0.86	2.3 (1.05-5.3)	0.036
ESR > 60 (mm/h)	2.5	2.5 (1.0-6.5)	0.049

$0.1 \times 10^9/L$ and absence of previous AIDS. Different chemotherapy regimens have been used (i.e. M-BACOD, MACOP-B, CHOP, infusional chemotherapy) with a percentage of CR ranging from 30 to 65%.^{5-8,22-24} In our study 40% of CR were achieved, and no differences were found with regard to the RDI administered or to the grade of immunosuppression. Two independent factors with negative influence on CR attainment have been identified: serum LDH higher than 400 U/L and serum albumin level lower than 33 g/L. In addition, it is of note that in our series relapse occurred in CNS in 3 out of 5 relapsed patients, despite adequate CNS prophylaxis.

The use of colony stimulating factors (CSF), such as granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), has been introduced in the last few years in order to reduce bone marrow toxicity and to administer the whole dose of chemotherapy. However, our results show that the administration of G-CSF did not have any influence on the RDI and on the achievement of CR, but the use of this CSF was associated with a lower rate of neutropenic fever, as occurred in previous studies.²⁵⁻²⁷

The administration of antiretroviral therapy during chemotherapy is a controversial question. Some have suggested that zidovudine (AZT) in combination with cytostatic drugs could enhance myelosuppression.²⁸ In other studies AZT was given concurrently with chemotherapy such as methotrexate to enhance its cytotoxic effect.²³ Didanosine (ddI) has also been used in combination with cytotoxic drugs on the basis of its effect in increasing leukocyte, neutrophil, RBC and platelet counts.²² On the other hand, ddI, dideoxycytidine (ddC) and stavudine (d4T) must be given with caution in regimens with vincristine, because of their neurotoxicity.^{28,29} In our study, the antiretroviral therapy was discontinued during the CHOP treatment except in the last five patients, who received triple antiretroviral therapy during chemotherapy without remarkable side effects. Yet, there is no doubt about the need for prophylaxis of opportunistic infections, which must be continued during NHL treatment, as

was performed in our series.

The results of our study confirm the poor prognosis of NHL in HIV-positive patients, although there is a small subset of patients in which long-term lymphoma-free survival can be achieved, as referred by other authors.^{8,22} The recently developed IPI score, was an independent predictor of survival in our series of HIV-related lymphomas. This feature has not been systematically analyzed in chemotherapy trials and, to our knowledge, this is the first study that points out the prognostic significance of the IPI score in HIV-related NHL. We have only found one similar study with similar results published in abstract form.³⁰ In a recently published study,³¹ the adverse prognostic significance of two parameters of IPI, age and serum LDH level, was assessed. In our study, serum LDH was also a prognostic factor in the univariate analysis for OS, and would probably retain its prognostic significance in multivariate study because it is a parameter included in the IPI score, as previously referred.³¹ Different from other studies,³¹⁻³³ low CD4 lymphocyte count did not predict poorer outcome in our study, probably due to the exclusion of patients with poor performance status and active opportunistic infections, which usually have the lowest CD4 counts.

Despite the poor prognosis of NHL in HIV-positive patients, there is a small subgroup in which long-term disease-free survival (and possibly cure) can be achieved using conventional or lower dose chemotherapy schedules. However, newer chemotherapy schedules,^{22,23} as well as improvement in the treatment of HIV infection itself are both required to increase the survival of HIV-positive patients with NHL.

Contributions and Acknowledgments

JMR was responsible for the conception of the study and its design. JTN and JMR wrote the paper. JTN, AO and JG were responsible for data handling and statistical analyses. MV and FM performed and revised the morphologic and immunophenotypic studies. JMR, JR, MB and EF followed the patients clinically.

Funding

Supported in part by Grants from Fondo de Investigaciones Sanitarias 96/0755 and P-EF-96 from José Carreras International Leukemia Foundation.

Disclosures

Conflict of interest: none.

Redundant publications: no substantial overlapping with previous papers.

Manuscript processing

Manuscript received December 10, 1997; accepted March 27, 1998.

References

- Centers for Disease Control: revision of the case defin-

- ition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting-United States. *MMWR* 1985; 34: 373-5.
- Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1992; 4:883-93.
- Schultz TF, Boshoff CH, Weiss RA. HIV infection and neoplasia. *Lancet* 1996; 348:587-91.
- Carbone A, Gaidano G. HHV-8-positive body-cavity-based lymphoma: a novel lymphoma entity. *Br J Haematol* 1997; 97:515-22.
- Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992; 80:8-20.
- Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. *Am J Med* 1993; 95:188-96.
- Tirelli U, Spina M, Vaccher E, et al. Clinical evaluation of 451 patients with HIV related non-Hodgkin's lymphoma: experience of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT). *Leuk Lymphoma* 1995; 20:91-6.
- Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336:1641-8.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207-14.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A Revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-92.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31:1860-1.
- Musshoff K. Klinische stadieneinteilung der nicht-Hodgkin lymphome. *Strahlentherapie* 1977; 153:218-21.
- 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.
- Centers for Disease Control: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41:1-18.
- Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
- Peto R, Pike MC. Conservatism of the approximation $S(0-E)2/E$ in the log-rank test for survival data or tumor incidence data. *Biometrics* 1973; 29:579-84.
- Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 3:187-220.
- Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 1991; 337: 805-9.
- Stephen J, Dutoit H, Pallesen G, et al. AIDS-related lymphoma. Histopathology, immunophenotype, and association with Epstein-Barr virus is demonstrated by in situ nucleic acid hybridization. *Am J Pathol* 1991; 138: 149-63.
- Ribera JM. Lymphomas in patients with human immunodeficiency virus infection. A bad present, a better future? *Med Clin (Barc)* 1995; 104:500-2.
- Levine A. AIDS-related malignancies: the emerging epidemics. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1382-97.
- Sparano JA, Wiernik PH, Hu X, et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with human

- immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14:3026-35.
23. Tosi P, Gherlinzoni F, Mazza P, et al. 3'-azido 3'-deoxythymidine+methotrexate as a novel antineoplastic combination in the treatment of human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997; 89:419-25.
 24. Tirelli U, Errante D, Carbone A, Gloghini A, Vaccher E. Malignant lymphomas in patients with HIV infection. *Leuk Lymphoma* 1996; 22:245-55.
 25. Walsh C, Wernz JC, Levine A, et al. Phase-I trial of M-BACOD and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:265-71.
 26. Tirelli, Vaccher E. Economic and clinical evaluation of therapy of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma with chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Eur J Cancer* 1994; 30A:1589-90.
 27. Navarro JT, Ribera JM, Gómez-Espuch J, Feliu E. The effect of G-CSF after chemotherapy with CHOP in patients with non-Hodgkin's lymphoma and HIV infection. *Med Clin (Barc)* 1996; 107:118-9.
 28. Sandler AS, Kaplan LD. Diagnosis and management of systemic non-Hodgkin's lymphoma in HIV disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10:1111-23.
 29. Faulds D, Brogden RN. Didanosine. *Drugs* 1992; 44:94-116.
 30. Rossi G, Donisi A, Casari S, Cadeo GP, Carosi G. The International Prognostic Index is the most useful prognostic indicator in HIV-related non-Hodgkin's lymphoma. Proceedings of the 39th Annual meeting of the American Society of Hematology. *Blood* 1997; 90 (Suppl 1).
 31. Vaccher E, Tirelli U, Spina M, et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas: a single-institution study of 96 patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2217-23.
 32. Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, et al. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1989; 261:719-24.
 33. Levine AM, Gill PS, Meyer PR, et al. Retrovirus and malignant lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1985; 254:1921-5.

V. DISCUSIÓN

V.1. LINFOMAS NO HODGKINIANOS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIH

V.1.1. Período pre-TARGA

En la época previa al TARGA, la prevalencia de LNH en la cohorte de pacientes infectados por el VIH y controlados en el HUGTP era del 4%, cifra similar a las referidas por otros grupos (3-10%). Se estudió un grupo homogéneo de pacientes con LNH sistémico asociado a la infección por el VIH y tratados con CHOP (anexo). Las características de estos enfermos eran similares a las referidas en otros estudios: la mayoría eran LBDCG, en estadio avanzado en el momento del diagnóstico, con una frecuencia elevada de signos B y de afección extraganglionar. De los 46 pacientes incluidos en el estudio, tan sólo los 5 últimos se trataron con TARGA y el resto recibieron antirretrovirales, que se interrumpieron mientras duró la quimioterapia. En nuestro estudio, la tasa de RC fue del 40%, en la línea de otros estudios que incluían pacientes tratados con CHOP o pautas similares como el m-BACOD a pesar de ser un grupo de pacientes seleccionado. Estos resultados contrastaban con los de la población general, donde las tasas de RC son del 50-80%, con las mismas pautas de quimioterapia. En el estudio multivariante se identificaron dos factores con una influencia negativa en la obtención de la RC: el valor de LDH sérica superior a 400 U/L y la cifra de albúmina sérica inferior a 33 g/L. La mediana de SG fue de 9,2 meses. El IPI fue un factor independiente de buen pronóstico en el estudio multivariante para la SG.

En este trabajo también se analizó la influencia de la administración de G-CSF después de cada ciclo de quimioterapia. No se encontró que la administración de G-CSF tuviera influencia en la IRD administrada ni en la obtención de la RC, pero se demostró una menor frecuencia de episodios de fiebre neutropénica, como había ocurrido en estudios previos (Walsh et al, 1993; Tirelli y Vaccher, 1994; Navarro et al, 1996).

Por lo tanto, en la época pre-TARGA, el resultado del tratamiento era pobre, a pesar de la selección de los pacientes, aunque ya empezaban a emerger algunos factores pronósticos como la LDH o el IPI, dependientes del propio LNH, en lugar de los factores dependientes de la propia infección por el VIH.

V.1.2. Período del TARGA

El uso generalizado del TARGA desde 1996 ha modificado la historia natural de las infecciones oportunistas y de las neoplasias en los pacientes infectados por el VIH y ha supuesto el mayor avance en el tratamiento de la citada infección. En varios estudios recientes se ha encontrado una reducción importante en la incidencia del SK y de los LPSNC desde el uso generalizado del TARGA (Jones et al, 1999; Sparano et al, 1999). En nuestra serie, también hemos encontrado un descenso en el número de LPSNC en la época del TARGA.

El efecto del TARGA en la incidencia de los LNH sistémicos es un hecho controvertido y, aunque diversos estudios han encontrado un descenso en su incidencia en la era del TARGA, la realidad es que todavía no se ha podido constatar de forma inequívoca una disminución significativa de su incidencia (Rabkin et al, 1999; Sparano et al, 1999; Grulich, 1999). Sin embargo, diversos estudios han mostrado algunos cambios en las características clinico-biológicas en los LNH desde la introducción del TARGA. Así, algunos trabajos han encontrado un comportamiento menos agresivo y una supervivencia más prolongada en los linfomas asociados a la infección por el VIH en la era del TARGA (McGowman y Shah, 1998; Evison et al, 1999; Antinori et al, 2001; Thiessard et al, 2000).

En nuestra experiencia, al comparar las características de los LNH sistémicos asociados a la infección por el VIH del período pre-TARGA y del período TARGA, se encontraron algunas diferencias entre los dos grupos de pacientes. En primer lugar, se constató la existencia de más pacientes del sexo femenino en el segundo período que en el primero. Este hecho no es atribuible al TARGA y se puede explicar por los cambios que se han experimentado en los últimos años en la epidemiología de la infección por el VIH, con un aumento en la vía heterosexual de transmisión del virus. En segundo lugar, y al igual que en algunos estudios publicados recientemente (Gerard et al, 2002), la mediana de edad de los pacientes del período TARGA era significativamente superior a los del período pre-TARGA (39 frente a 33 años). En tercer lugar, los pacientes que no recibieron TARGA tenían unos valores de LDH sérica significativamente más elevados, lo que podría reflejar la mayor agresividad de los linfomas cuando se diagnosticaban en pacientes que no recibían TARGA. También se observó un porcentaje significativamente menor de pacientes con inmunodepresión grave (linfocitos CD4 inferiores a $100 \times 10^6/L$), en el momento del diagnóstico del LNH, en el grupo tratado con TARGA. Los datos publicados referentes al número de linfocitos CD4 positivos en el momento del diagnóstico de los linfomas asociados a la infección por el VIH son controvertidos, pero en la mayoría de estudios también se ha observado un aumento de estos recuentos en los pacientes tratados previamente con TARGA (Matthews et al, 2000; Tirelli y Bernardi, 2001; Levine et al, 2000b). Por último, una mayor proporción de pacientes de este segundo grupo había recibido quimioterapia. Este hecho, también observado en otras series, se podría explicar porque la restauración del sistema inmune, que proporcionan los nuevos tratamientos antirretrovirales, condicionaría un mejor estado general de los pacientes infectados por el VIH cuando se les diagnostica un linfoma (Lederman y Valdez, 2000).

En los dos estudios referentes a la influencia del TARGA en el pronóstico de los pacientes con LNH asociados a la infección por el VIH, se analizaron dos grupos de pacientes con LNH sistémico tratados con CHOP en un solo centro: un primer grupo constituido por pacientes tratados con CHOP únicamente y un segundo grupo que se trató con CHOP y TARGA (Navarro et al, 2001; Navarro et al, 2002). Para evitar un sesgo en la supervivencia, aquellos pacientes a los que se les diagnosticó el linfoma en la época previa al TARGA, pero que vivieron suficiente tiempo para iniciar este tratamiento antirretroviral después de finalizada la quimioterapia, se incluyeron en el primer grupo. Como se había constatado previamente en algunos estudios (Evison et al, 1999), la tasa de respuesta de los LNH a la quimioterapia fue significativamente superior en el grupo tratado con CHOP y TARGA que en el grupo tratado únicamente con CHOP. Este hecho se podría explicar por la influencia de varios factores. En primer lugar, los pacientes que desarrollan un linfoma y están en tratamiento con TARGA tienen una inmunodepresión menor y, como consecuencia, los linfomas tendrían en ellos una agresividad menor, así como un mejor estado general para tolerar la quimioterapia. En segundo lugar, los cuidados y el seguimiento de los pacientes infectados por el VIH, probablemente hayan mejorado con el paso de los años. Por último, no se puede descartar un hipotético efecto antitumoral del TARGA sobre los linfomas. Además, en nuestros estudios, al igual que en otros publicados previamente (Evison et al, 1999; Thiessard et al, 2000; Tirelli y Bernardi, 2001), se ha encontrado que el TARGA tiene un valor pronóstico independiente de otras variables para la obtención de la RC.

En cuanto a la supervivencia, la puntuación baja del IPI y el TARGA fueron también los principales factores pronósticos con influencia en la SG. El valor pronóstico del IPI confirma los resultados de otros estudios, realizados principalmente en la época

previa al TARGA, en los que se encontró que el IPI o algunos de los factores incluidos en él, como la LDH sérica o la edad, tenían una significación pronóstica (Vaccher et al, 1996; Navarro et al, 1998). Al igual que en varios estudios publicados recientemente, en nuestra serie el TARGA resultó tener una influencia pronóstica positiva, tanto en la SLE como en la SG, en los pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH tratados con CHOP (Evison et al, 1999; Thiessard et al, 2000; Matthews et al, 2000; Kirk et al, 2001). Además, hemos podido observar un mejor pronóstico, con una probabilidad de SG más prolongada, en el subgrupo de pacientes que tuvo una respuesta virológica al TARGA. Sin embargo, en nuestro estudio no se ha podido demostrar una mayor probabilidad de SLE, lo que sugiere que la SG más larga en el grupo de pacientes con respuesta virológica al TARGA se debería principalmente al descenso de la morbilidad y mortalidad debidas a acontecimientos ligados a la infección por el VIH en estos pacientes.

Los resultados de los estudios pronósticos de la presente tesis tienen el valor añadido de que se han realizado en un grupo homogéneo de pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH, ya que se seleccionaron para tratamiento con los mismos criterios a lo largo del tiempo y recibieron la misma pauta de quimioterapia.

En definitiva, nuestros resultados demuestran la importancia del TARGA en el tratamiento de los LNH asociados a la infección por el VIH y que dicho tratamiento antirretroviral es un factor pronóstico independiente para la obtención de la RC, para la SLE y para la SG. Este efecto pronóstico es todavía más favorable para los pacientes que presentan una respuesta virológica al TARGA. Por lo tanto, según nuestros resultados, el TARGA debe ser administrado a los pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH tanto concomitantemente como después de la quimioterapia.

V.2. LINFOMA DE HODGKIN ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VIH

V.2.1. Influencia del TARGA en las características de los pacientes

El LH es la neoplasia no definitoria de sida más frecuente en los pacientes infectados por el VIH. La asociación del LH con la infección por el VIH se describió ya en los primeros años de la epidemia del sida, aunque no se ha considerado nunca una enfermedad definitoria de sida por razones epidemiológicas. En estos pacientes el LH se presenta generalmente en estadios avanzados, con tipos histológicos de mal pronóstico, y los pacientes responden mal al tratamiento. Tanto en la serie del HUGTP, como en el estudio multicéntrico realizado (Navarro et al, 2000b; Ribera et al, 2002), casi todos los pacientes fueron varones y el grupo de riesgo más numeroso fue el de UDVP.

Al comparar las características clinico-biológicas de los pacientes diagnosticados en la época pre-TARGA con los de la era TARGA se encontraron algunas diferencias. La infección por el VIH precedió al diagnóstico del LH en un porcentaje elevado de casos en la época pre-TARGA (76%), mientras que descendió a un 50% en la era del TARGA. En cuanto a los tipos histológicos, también se han observado cambios desde la introducción del TARGA. En el período previo a la utilización generalizada de este tratamiento, los tipos histológicos más frecuentes fueron la depleción linfocítica y la celularidad mixta, como hemos podido constatar en nuestros estudios. Sin embargo, en la era del TARGA la distribución de tipos histológicos es más parecida a la que se presenta en la población general. De hecho, en nuestro estudio multicéntrico se observa un aumento significativo del número de casos de esclerosis nodular junto a un descenso de los de depleción linfocítica. En cuanto a las cifras de linfocitos CD4 positivos en el momento del diagnóstico del LH, se observa un aumento, aunque no estadísticamente significativo, en el grupo de pacientes diagnosticados en la época del TARGA. También se observaron diferencias en cuanto al tipo de

quimioterapia empleada, las cuales reflejan la tendencia a utilizar actualmente la pauta ABVD, en detrimento de COPP o COPP/ABV, para el tratamiento de esta enfermedad.

En cuanto al estadio del LH, se observó un elevado porcentaje de casos con enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico y no se observaron diferencias entre los dos grupos de pacientes. Casi todos los pacientes de ambos grupos presentaban signos B. Esta última característica clínica es una de las diferencias con el LH que se presenta en la población general, donde la presencia de signos B es menos frecuente. (35-57%) (Davis et al, 1987; Errante et al, 1994b). Se observó un menor número de casos con afección extraganglionar en el grupo tratado con TARGA (55% frente a 75%), pero sin significación estadística. Tampoco hemos observado diferencias significativas entre los grupos en cuanto al sexo, la edad, la actividad de riesgo, la LDH sérica y el resto de parámetros de laboratorio analizados.

Debido a que el LH en pacientes infectados por el VIH se presenta en estadio avanzado, se aplicó el IPI para LH avanzado en la serie de pacientes del HUGTP. Al aplicar este sistema pronóstico, se observó que los pacientes con una puntuación 4-5 tenían una probabilidad de SG muy corta y significativamente menor que los pacientes con un índice pronóstico menor de 4.

Al comparar las características de los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH tratados con TARGA con los que no recibieron este tratamiento, no se encontraron diferencias en cuanto al número de casos con un índice pronóstico alto (superior a 3). Sin embargo, en los análisis univariantes realizados en el estudio multicéntrico de LH asociado a la infección por el VIH, el IPI para LH avanzado resultó tener valor pronóstico.

V.2.2. Influencia del TARGA en el pronóstico del Linfoma de Hodgkin asociado a la infección por el VIH

La tasa de RC en el LH asociado a la infección por el VIH se situó alrededor del 40% en la mayoría de las series publicadas en la era pre-TARGA (Rubio 1994; Errante et al, 1994b; Tirelli et al 1995c; Ribera, 1999). Estos datos contrastan con los resultados del tratamiento del LH en la población general, que se cifran en un 70-80% de RC.

Dado que en diferentes estudios, incluidos los de nuestro grupo, se ha demostrado que el TARGA tiene una influencia sobre la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia de los LNH asociados a la infección por el VIH, nos planteamos comprobar las mismas hipótesis en relación a la influencia del TARGA en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia del LH asociado a la infección por el VIH. Para ello estudiamos una serie de 45 pacientes con LH asociado a la infección por el VIH diagnosticados en 5 hospitales de Cataluña.

Para evaluar la influencia del TARGA en la respuesta a la quimioterapia, los pacientes se agruparon de la siguiente forma: grupo 1, constituido por aquellos pacientes que no recibieron TARGA o lo iniciaron después de finalizar el tratamiento del LH; grupo 2, constituido por aquellos pacientes que tomaban TARGA cuando se les diagnosticó el LH y aquellos que lo iniciaron cuando se les diagnosticó el LH debido a que este diagnóstico llevó a descubrir la infección por el VIH. Para el análisis de la SLE y de la SG, los pacientes que iniciaron el TARGA después de finalizado el tratamiento para la EH se incluyeron en el grupo 2.

En nuestro estudio se ha observado una tasa significativamente mayor de RC en el grupo tratado con TARGA. Los factores con influencia en la obtención de la RC fueron: el estadio avanzado, el subtipo depleción linfocítica, la hipoproteinemia y el

TARGA. En el análisis multivariante, el único factor asociado a una mayor probabilidad de obtención de la RC fue el TARGA.

Las probabilidades de SG y de SLE fueron significativamente más elevadas en el grupo de pacientes que recibió TARGA. En el análisis multivariante para la SG, la hipoproteinemia y el TARGA, este último como factor de buen pronóstico, fueron las únicas variables con influencia pronóstica. En el análisis multivariante para la SLE, la variedad depleción linfocítica (influencia desfavorable) y el TARGA (influencia favorable) fueron los únicos factores con impacto pronóstico en la SLE.

Así pues, en nuestro estudio se ha encontrado que el TARGA también tiene un efecto beneficioso sobre la respuesta al tratamiento, la SG y la SLE en los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH. Estos resultados resaltan la necesidad de tratar a estos pacientes tanto con quimioterapia como con TARGA de una forma combinada. Esta combinación es plenamente factible, tanto para el ABVD como para algunos esquemas más recientes como el Stanford V (Spina et al, 2002).

El efecto del TARGA sobre la duración de la respuesta a la quimioterapia se podría deber a la restauración inmunológica proporcionada por el tratamiento antirretroviral, aunque no se puede excluir un hipotético efecto antitumoral de estos fármacos.

Aunque debe ser confirmado por otros autores, en el estudio multicéntrico de esta tesis se demuestra por primera vez que el TARGA es un factor pronóstico independiente para la obtención de la RC, para la mejoría de la SG y de la SLE en el LH asociado a la infección por el VIH. Por lo tanto, en estos pacientes este tratamiento debe ser administrado concomitantemente con la quimioterapia así como posteriormente.

V.3. Consideraciones finales y líneas actuales de investigación

En la presente Tesis Doctoral se demuestra que el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH y que presentan un linfoma ha mejorado con el TARGA. En consecuencia, estos pacientes deben ser tratados con esta terapia antirretroviral junto con la quimioterapia indicada para cada tipo de linfoma. Durante las más de dos décadas de historia de la epidemia del sida se ha asistido a un cambio en la actitud terapéutica frente a los pacientes infectados por el VIH que desarrollan un linfoma. En la década de los 1980, muy pocos pacientes se podían beneficiar de un tratamiento quimioterápico, debido fundamentalmente a la inexistencia de tratamientos para la infección por el VIH, lo que hacía que estos pacientes tuvieran una esperanza de vida muy corta, independientemente de tener, además, una enfermedad neoplásica. Además, el mal estado general y la presencia de infecciones oportunistas concomitantes en muchos pacientes, cuando se les diagnosticaba el linfoma, impedían que se les administraran los tratamientos quimioterápicos en muchos casos, y, en otros, que se realizaran en los plazos de tiempo adecuados. Después de más de veinte años de historia de la infección por el VIH, el panorama es otro muy diferente (Ribera y Navarro, 2004). La mayoría de los pacientes pueden recibir la quimioterapia específica para cada linfoma, con las mismas dosis y con los mismos intervalos de tiempo que los pacientes sin inmunodepresión. Esto ha sido posible gracias, principalmente, al empleo del TARGA, y también, al empleo generalizado de FEC, que han hecho que el pronóstico de los pacientes con linfomas asociados a la infección por el VIH se esté acercando cada día más al de la población general.

Los próximos objetivos en la investigación clínica consisten, en primer lugar, en demostrar si con el paso del tiempo, la incidencia de los linfomas en los pacientes infectados por el VIH disminuye en la era del TARGA. Dado que la infección por el

VIH es desconocida para muchos pacientes, hasta que se diagnostica en ellos una enfermedad definitoria de sida, parece de mayor interés demostrar si existe una disminución de la incidencia de linfomas en los pacientes bajo tratamiento con TARGA. Así, se podrá saber si esta terapia proporciona una reconstitución inmunológica suficiente para evitar la aparición de linfomas.

En cuanto a la génesis de los linfomas, además de establecer el papel de la reconstitución inmunológica, probablemente incompleta, que proporciona el TARGA, se puede definir mejor el papel de algunos virus, como el VEB y el HHV8 o incluso el propio VIH. En este campo, es de gran interés investigar si los patrones de latencia del VEB en los diferentes tipos de linfomas son diferentes a los patrones presentes en los mismos tipos de linfomas cuando se presentan en la población no inmunodeprimida.

Desde el punto de vista etiopatogénico, se deben establecer los perfiles fenotípicos y genéticos de los linfomas asociados a la infección por el VIH y estudiar si estos tienen una significación pronóstica. Se trataría de averiguar si en los pacientes infectados por el VIH se reproducen los diferentes subtipos establecidos para los LBDCG de la población general. Así, se podrían identificar grupos de linfomas con perfil genético de centro germinal, de células B activadas y establecer correlaciones clinicobiológicas y pronósticas.

Otra cuestión interesante es saber si la infección por el VIH seguirá siendo un factor de mal pronóstico en los diferentes tipos de linfomas. La mejoría en el pronóstico que ha proporcionado el TARGA hace pensar que el pronóstico de los pacientes infectados por el VIH pueda igualarse al de los pacientes VIH negativos. Si esto es así, la infección por el VIH quizás ya no será un motivo de exclusión de los pacientes para los protocolos y ensayos clínicos sobre nuevas estrategias terapéuticas en los linfomas.

VI. CONCLUSIONES

VI.1. Linfomas no hodgkinianos asociados a la infección por el VIH

1. En la época del TARGA, los LNH asociados a la infección por el VIH se diagnostican en pacientes con una edad más avanzada, en un porcentaje más elevado de mujeres y con cifras de linfocitos CD4 más altas, que en la época pre-TARGA.
2. El TARGA es un factor pronóstico independiente para la obtención de la RC, la SG y la SLE en los pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH tratados con CHOP.
3. Los pacientes con LNH asociado a la infección por el VIH que reciben TARGA y CHOP y presentan una respuesta virológica, tienen una probabilidad de SG más prolongada.

VI.2. Linfoma de Hodgkin asociado a la infección por el VIH

1. En la era del TARGA, los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH tienen criterios de sida avanzado en una menor proporción de casos. En ellos se observa un aumento de la incidencia de la variedad esclerosis nodular y una disminución de la depleción linfocítica con respecto a los del período pre-TARGA.
2. En los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH, el TARGA es un factor pronóstico independiente que se asocia a una mejor respuesta a la quimioterapia y a una probabilidad de supervivencia más prolongada
3. El Índice Pronóstico Internacional para el LH avanzado es útil para establecer el pronóstico de los pacientes con LH asociado a la infección por el VIH.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alcamí J. Virología del VIH-1. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. Manual del SIDA (3ª edición). Madrid: IDEPSA 1999; 20-40.

Alfandari S, Bourez JM, Senneville E, Maulin L, Mouton Y. Methotrexate for suspected cerebral lymphoma in AIDS. *AIDS* 1998; 12: 1246-1247.

Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma CH, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-511.

Ansari MQ, Dawson DB, Nador RG, Rutherford C, Schneider NR, Latimer MJ, et al. Primary body cavity-based AIDS-related lymphomas. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 221-229.

Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1483-1491.

Antman K, Ghang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1027-1038.

Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277: 112-116.

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871.

Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, Meecker TAC, Levy RM, Warw WM, et al. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiotherapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 1990; 173: 206-211.

Beaty MW, Kumar S, Sorbara L, Miller K, Raffeld M, Jaffe. A biphenotypic human herpes-virus 8-associated primary bowel lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 992-994.

Bellas C, Santón A, Manzanal A, Campo E, Martín 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: 1520-1524.

Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2004; 101: 317-324.

Bower M. Acquired immunodeficiency syndrome-related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 112: 863-873.

Breen EC, Boscardin WJ, Detels R, Jacobson LP, Smith MW, O'Brien SJ, et al. Non-Hodgkin's B cell lymphoma in persons with acquired immunodeficiency syndrome is associated with increased serum levels of IL10, or the IL10 promoter -592 C/C genotype. *Clin Immunol* 2003a; 109: 119-129.

Breen EC, Boscardin WJ, Epeldegui M, Guo H, Detels R, Martínez-Maza O. Multifactorial analyses of serum markers of B-cell activation prior to the development of AIDS-associated non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *7th International Conference on Malignancies in AIDS and Other Immunodeficiencies*. Bethesda 2003b: Abstract 8.

Buchbinder SP, Holmberg SD, Scheer S, Colfax G, O'Malley P, Vittinghoff E. Combination antiretroviral therapy and incidence of AIDS-related malignancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (Suppl 1): S23-S26.

Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, Seilhean D, Michiels JF, Brousset P, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French Study Group for HIV-associated tumors. *Hum Pathol* 1997; 28: 367-374.

Carbone A, Gaidano G. HHV-8-positive body-cavity-based lymphoma: a novel lymphoma entity. *Br J Haematol* 1997; 97: 515-522.

Carbone A, Gloghini A, Gaidano G, Franceschi S, Capello D, Drexler HG, et al. Expression status of BCL-6 and syndecan-1 identifies distinct histogenetic subtypes of Hodgkin's disease. *Blood* 1998; 92: 2220-2228.

Carbone A, Gloghini A, Larocca LM, Capello D, Pierconti F, Canzonieri V, et al. Expression profile of MUM1/IRF4, BCL-6, and CD138/syndecan-1 defines novel histogenetic subsets of human immunodeficiency virus-related lymphomas. *Blood* 2001; 97: 744-751.

Carbone A. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: from pathology and molecular pathogenesis to treatment. *Hum Pathol* 2002; 33: 392-404.

Centers for Disease Control Task Force on Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections. Epidemiologic aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. *N Engl J Med* 1982; 306: 248-252.

Centers for Disease Control: Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia. *MMWR* 1981; 30: 250-252.

Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36: 1S.

Centers for Disease Control: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: 1-18.

Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332: 1186-1191.

Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-1869.

Chin K, Sidhu J, Janssen R, Weber J. Invasive cervical cancer in human immunodeficiency virus-infected and uninfected hospital patients. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 83-87.

Clarke CA, Glaser SL. Epidemiological trends in HIV-associated lymphomas. *Curr Opin Oncol*, 2001; 13: 354-359.

Cobo F, Montserrat E, Campo E. Linfoma primario de cavidades: una nueva entidad clinicopatológica. *Med Clí (Barc)* 1997; 109: 712-714.

Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah J, 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: 235-242.

Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Basset RL, Timpone J, Baruch A, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine and zalcitabine. *N Engl J Med* 1996; 334: 1011-1017.

Corti M, Villafañe F, Trione N, Schtirbu R, Yampolsky C, Narbaitz M. Linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes con sida. *Enferm Infecc Microbiol Clí* 2004; 22: 322-326.

Costes V, Faumont N, Cesarman E, Rousset T, Meggetto F, Delsol G, et al. Human herpesvirus-8-associated lymphoma of the bowel in human immunodeficiency virus-positive patients without history of primary effusion lymphoma. *Hum Pathol* 2002; 33: 846-849.

Davis S, Dahlberg S, Myers MH, Chen A, Steinhorn SC. Hodgkin's disease in the United States: a comparison of patient characteristics and survival in the Centralized

Cancer Patient Data System and the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 471- 478.

Davis KC, Horsburgh CR, Hasiba U, Schocket AL, Kirkpatrick CH. Acquired immunodeficiency syndrome in a patient with hemophilia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 284-286.

Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* 1997; 277: 145-153.

Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999; 13: F35-43.

Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 1413-1420.

DePond W, Said JW, Tasaka T, de Vos S, Kahn D, Cesarman E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and human herpesvirus 8 (KSHV/HHV8)-associated lymphoma of the bowel: report of two cases in HIV-positive men with secondary effusion lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 719-724.

Desai J, Mitnick RJ, Henry DH, Llana J, Sparano JA. Patterns of central nervous system recurrence in patients with systemic human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1999; 86: 1840-1847.

Dolcetti R, Boiocchi M. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Biomed Pharmacother* 1998; 52: 13-25.

Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK. Panel on clinical practices for treatment of HIV. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med* 2002; 137: 381-433.

Errante D, Tirelli U, Gastaldi R, Milo D, Nosiri AM, Rossi G, et al. Combined antineoplastic and antiretroviral therapy for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. A prospective study of 17 patients. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT). *Cancer* 1994a; 73: 437-444.

Errante D, Zagonel V, Vaccher E, Serraino D, Bernardi D, Sorio R, et al. Hodgkin's disease in patients with HIV infection and in the general population: comparison of clinicopathological features and survival. *Ann Oncol* 1994b; 5 (Suppl 2): S37-S40.

Errante D, Gabarre J, Ridolfo AL, Rossi G, Nosari AM, Gisselbrecht C, et al. An experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. *Ann Oncol* 1999; 10: 189-195.

Essex M, McLane MF, Lee TH, Falk L, Howe CW, Mullins JI, et al. Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leukemia virus in patients with AIDS. *Science* 1983; 220: 859-862.

Evison J, Jost J, Ledergerber B, Jost L, Strasser F, Weber R. HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: highly active antiretroviral therapy improves remission rate of chemotherapy. *AIDS* 1999; 13: 732-734.

Falini B, Bigerna B, Pasqualucci L, Fizzoti M, Martelli MF, Pileri S, et al. Distinctive expression pattern of the BCL-6 protein in nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Blood* 1996; 87: 465-471.

Fisher R, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Groan 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: 1-5.

Flavell KJ, Murray PG. Hodgkin's disease and the Epstein-Barr virus. *Mol Pathol* 2000; 53: 262-269.

Forsyth PA, Yahalom J, De Angelis LM. Combined modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *J Neurology* 1994; 44: 1473-1479.

Francis DP, Curran JW, Essex M. Epidemic acquired immune deficiency syndrome (AIDS): epidemiologic evidence for a transmitted agent. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71:1.

Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001; 285: 1736-1745.

Gabarre J, Azar N, Autran B, Kathane C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1 associated lymphoma. *Lancet* 2000; 355: 1071-1072.

Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *N Engl J Med* 2003; 349: 2283-2285.

Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 865-867.

Gaidano G, Carbone A, Dalla-Favera R. Pathogenesis of AIDS-related lymphomas. *Am J Pathol* 1998; 152: 623-630.

Gelmann EP, Popovic M, Blayney D, Masur H, Sidhu G, Stahl RE, et al. Proviral DNA of a retrovirus, human T-cell leukemia virus, in two patients with AIDS. *Science* 1983; 220: 862-865.

Gerard L, Galicier L, Maillard A, Boulanger E, Quint L, Matheron S, et al. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients with effective suppression of HIV replication: persistent occurrence but improved survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 478-484.

Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, Lepage E, Gabarre J, Farcet JP, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. *Am J Med* 1993; 95: 188-196.

Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, et al. Spectrum of AIDS- associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351: 1833-1839.

González-Clemente JM, Ribera JM, Campo E, Bosch X, Montserrat E, Grau JM. Ki-1 anaplastic lymphoma of T-cell origin in an HIV-infected patient. *AIDS* 1991; 5: 751-755.

Gordon LI, Harrington D, Andersen J, Colgan J, Glick J, Neiman R, et al. Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1342-1349.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman DO, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-1431.

Grulich AE. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (Suppl 1): S27-S30.

Groopman JE, Feder D. Hematopoietic growth factors in AIDS. *Semin Oncol* 1992; 19: 408-414.

Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, González C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 734-739.

Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Medicine* 1997; 337: 725-733.

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Clearly ML, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.

Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-1514.

Hernández JA, Navarro JT, Ribera JM, Sancho JM, Vaquero M, Sirera G, et al. Linfomas gastrointestinales primarios en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH: estudio de 15 casos de una serie de 76 enfermos con linfoma no hodgkiniano e infección por el VIH. *Med Clín (Barc)* 1999; 112: 222-224.

Hymes KB, Greene JB, Marcus A, William DC, Cheung T, Prose NS, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men. A report of eight cases. *Lancet* 1981; 2(8247): 598-600.

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: 1823-1830.

Inungu J, Meléndez MF, Montgomery JP. AIDS-related primary brain lymphoma in Michigan, January 1990 to December 2000. *AIDS Patient care* 2002; 16: 107-112.

Jacobson LP, Yamashita TE, Detels R, Margolick JB, Chmiel JS, Kingsley LA, et al. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas among HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (suppl 1): S11-S17.

Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort I, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997; 11: 1725-1730.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H and Vardiman JW, editores. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, Hepatosplenic T-cell lymphoma. Lyon: IARC Press, 2001.

Jekle A, Keppler OT, De Clercq E, Schols D, Weinstein M, Goldsmith MA. In vivo evolution of human immunodeficiency virus type 1 toward increased pathogenicity through CXCR4-mediated killing of uninfected CD4 T cells. *J Virol* 2003; 77: 5846-5854.

Jerkeman M, Anderson H, Cavallin-Stahl E, Dictor M, Hagberg H, Johnson A, et al. For the Nordic Lymphoma Group. CHOP versus MACOP-B in aggressive lymphoma-a Nordic Lymphoma Group randomised trial. *Ann Oncol* 1999; 10: 1079-1086.

Jett JR, Kuritsky JN, Katzmann JA, Homburger HA. Acquired immunodeficiency syndrome associated with blood-product transfusions. *Ann Intern Med* 1983; 99: 621-624.

Jones JL, Hanson D, Dworkin MS, Ward JW, Jaffe HW & the Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (suppl 1): S11-S17.

Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002; 95: 193-202.

Kaplan LD. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1989; 1: 62-67.

Kaplan LD, Kahn JO, Crow S, Northfelt D, Neville P, Grossberg H, et al. Clinical and virologic effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients receiving chemotherapy for immunodeficiency-associated non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 929-940.

Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Dezube BJ, Cooley TP, et al. Low-dose compared with standard-dose of m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 1641-1648.

Kaplan LD, Lee J, Scadden DT. No benefit from Rituximab in a randomized phase III trial of CHOP with or without Rituximab for patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: updated data from AIDS malignancies consortium study 010. *Blood* 2003; 102: 409a (abstract).

Kersten M, Van Gorp J, Pals S, Boon F, Van Oers. Expression of Epstein-Barr virus latent genes and adhesion molecules in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: correlation with histology and CD4 cell number. *Leuk Lymphoma* 1998; 30: 515-524.

Kersten MJ, Van Oers RHJ. Management of AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *Drugs* 2001; 61: 1301-1315.

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: 3406-3412.

Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17: 785-820.

Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JSG, Piliero PJ, Trottier B, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348: 2175-2185.

Lederman MM, Valdez H. Immune restoration with antiretroviral therapies. Implications for clinical management. *JAMA* 2000; 284: 223-228.

Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC. Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 1991a; 68: 2466-2472.

Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, Rodman N, Cohen P, Metroka C, et al. Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma. A prospective multi-institutional trial. *JAMA* 1991b; 266: 84-88.

Levine AM, Li P, Cheung T, Tulpule A, Von Roenn J, Nathwani BN, et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000a; 24: 444-450.

Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, Wohl AR, Tulpule A, Nathwani BN, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000b; 96: 4084-4090.

Levine AM, Tulpule A, Espina B, Sherrod A, Boswell WD, Lieberman RD, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2662-2670.

Levy R, Colonna P, Tourani JM, Gastaut JA, Brice P, Raphael M, et al. Human immunodeficiency virus associated Hodgkin's disease: report of 45 cases from the French registry of HIV-associated tumors. *Leuk Lymphoma* 1995; 16: 451-456.

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: 438-444.

Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003; 101: 4653-4659.

Martínez E, Arnáiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al.

Substitution of Nevirapine, Efavirenz, or Abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1036-1046.

Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Vande Stouwe RA, Holzman RS, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-1438.

Mate JL, Navarro JT, Ariza A, Ribera JM, Castellà E, Juncà J, et al. Oral solid form of primary effusion lymphoma mimicking plasmablastic lymphoma. *Hum Pathol* 2004; 35: 632-635.

Matthews GV, Bower M, Mandalia S, Powles T, Nelson MR, Gazzard BG. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2000; 96: 2730-2734.

McGowman JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related primary central nervous system lymphoma associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 952-954.

Messori A, Vaiani M, Trippoli S, Rigacci L, Jerkeman M, Longo G. Survival in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of randomized studies comparing third generation regimens with CHOP. *Br J Cancer* 2001; 84: 303-307.

Miles SA, Golde DW, Mitsuyasu RT. The use of hematopoietic hormones in HIV infection and AIDS-related malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 267-280.

Miralles P, Rubio C, Berenguer J, Ribera JM, Calvo F, Díaz-Mediavilla J, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 225-236.

Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F et al. AIDS

across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356: 291-296.

Montserrat E, Viñolas N, López-Guillermo A, Hernández-Nieto L, Zubizarreta A, Maldonado J, et al. CHOP vs ProMACE-CytaBOM in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphomas: long-term results of a multicenter randomized trial. *Eur J Haematol* 1996; 57: 377-383.

Moses AV, Williams S, Henevild ML, Strussenberg J, Rarick M, Loveless M, et al. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. *Blood* 1996; 87: 919-925.

Moses A, Nelson J, Bagby GCJr. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis. *Blood* 1998; 91: 1479-1495.

Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, Dawson DB, Ansari MQ, Said J, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathological entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996; 88: 645-656.

Navarro JT, Ribera JM, Gómez-Espuch J, Feliu E. Efecto del factor estimulante de colonias granulocíticas después de la quimioterapia con CHOP en pacientes con linfoma no hodgkiniano e infección por el VIH. *Med Clín (Barc)* 1996; 107: 118-119.

Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle 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: 508-513.

Navarro JT, Ribera JM, Vaquero M, Pastor MC, Oriol A, Romeu J, et al. Increased serum levels of CD44s and CD44v6 in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2000a; 14: 1460-1461.

Navarro JT, Ribera JM, Grau J, Frías C, Vaquero M, Sirera G, et al. Enfermedad de Hodgkin en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 15 casos. *Med Clín (Barc)* 2000b; 114: 19-21.

Navarro JT, Ribera JM. Virus de la inmunodeficiencia humana, inmunidad y cáncer: presente y futuro. *JAMA (ed esp)* 2001; 10: 29-31.

Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy (HAART) 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: 909-915.

Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Romeu J, Sirera G, Mate JL, et al. Favorable impact of virological response to highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-related lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1837-1842.

Navarro JT, Ribera JM, Juncà J, Millá F. Anorectal lymphoma without effusion associated with human herpesvirus-8 and type-1 Epstein-Barr virus in an HIV-infected patient. *Hum Pathol* 2003a; 34: 630.

Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Tural C, Millá F, Feliu E. Improved outcome of AIDS-related lymphoma in patients with virologic response to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003b; 32: 347-348.

Nelson RA, Levine AM, Bernstein L. Reproductive factors and risk of intermediate or high grade B cell non-Hodgkin's lymphoma in women. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1381-1387.

Newman JS, Francis IR, Kaminski MS. Imaging of lymphoma with PET with 2-(F-18)-fluoro-2-desoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology* 1994; 190: 111-113.

Núñez M, Soriano V. Cáncer y virus de la inmunodeficiencia humana en la era de la terapia combinada. *Med Clín (Barc)* 2000; 27: 463-470.

Núñez M, Saballs P, Valencia ME, Santos J, Ferrer E, Santos I, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's

sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2001; 5: 429-437.

Oriol A, Ribera JM, López-Guillermo A, Feliu E. Factores pronósticos en los linfomas no hodgkinianos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clín (Barc)* 1993; 102: 118-119.

Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Sanz MA, Brunet S, García-Boyero R, et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. *Haematologica* 2003; 88: 445-453.

Pastore C, Gaidano G, Ghia P, Fassone L, Cilia A, Gloghini A, et al. Patterns of cytokine expression in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1999; 103: 143-149.

Phair JP, Abels RI, McNeill MV, Sullivan DJ. Recombinant human erythropoietin treatment: investigational new drug protocol for the anemia of the acquired immunodeficiency syndrome. Overall results. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2669-2675. Erratas en: *Arch Intern Med* 1994; 154:1072.

Pintado V, López-Dupla JM, Valencia ME, Lavilla P, Martín A, González MD, et al. Neoplasias asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio clínico y evolutivo de 70 pacientes. *Med Clín (Barc)* 1993; 100: 730-735.

Poon M-C, Landay A, Prasthofer EF, Stagno S. Acquired immunodeficiency syndrome with *Pneumocystis carinii pneumonia* and *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in a previously healthy patient with classic hemophilia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 287-290

Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224: 497-500.

Przybylski GK, Goldman J, Ng VL, McGrath MS, Herndier BG, Schenkein DP, et al. Evidence for early B-cell activation preceding the development of Epstein-Barr virus-negative acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1996; 88: 4620-4629.

Rabkin CS, Testa MA, Huang J, Von Roenn JH. Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence trends in AIDS clinical trial group study participants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 21 (suppl 1): S31-S33.

Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2171-2178.

Reynolds P, Saunders LD, Layefsky ME, Lemp GF. The spectrum of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-associated malignancies in San Francisco, 1980-1987. *Am J Epidemiol* 1993; 137:19-30.

Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, Raventós A, Sirera G, Flores A, et al. Linfomas no hodgkinianos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Características clinicopatológicas, respuesta al tratamiento y pronóstico en 40 pacientes. *Sangre* 1994; 39: 429-434.

Ribera JM, Graus F. Linfomas cerebrales primarios en pacientes con sida. En: Podzamczar D, Graus F, Clotet B, Portegies P, editores. Sistema nervioso y sida. Barcelona: JR Prous, 1995; 161-175.

Ribera JM. Linfomas asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clí (Barc)* 1999; 113: 349-356.

Ribera JM, Navarro JT, Vaquero M. Linfomas. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. Manual de SIDA (3ª edición). Madrid: IDEPSA, 1999b; 586-604.

Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, Vaquero M, Grau J, Feliu E. Usefulness of the prognostic score for advanced Hodgkin's disease in patients with human

immunodeficiency virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000; 85: 325-326.

Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, López-Guillermo A, Sureda A, Abella E, et al. Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease. *AIDS* 2002; 14: 1973-1977.

Ribera JM. Alteraciones hematológicas de la inmunodeficiencia humana. En: García-Conde J, San Miguel JF, Sierra J, Urbano-Ispizua A, Vicente V, Vives Corrons JL, editores. Hematología. Madrid: ARÁN ediciones, 2003; 1101-1107.

Ribera JM, Oriol A, Navarro JT, Lloveras N, Mate JL, Romeu J, et al. Results of three consecutive CHOP-based strategies in HIV-related diffuse large B-cell lymphomas. Experience in 71 patients. *Blood* 2003; 102: 401a (abstract).

Ribera JM, Navarro JT. Linfomas en pacientes con infección por el VIH. Las cosas han cambiado para bien. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2004; 22: 313-314.

Romeu J, Fraile M, de las Heras P, García O. Valor del SPECT cerebral con Talio-210 para el diagnóstico de linfoma cerebral primario en el sida. *Med Clín (Barc)* 1995; 105: 275.

Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1937-1947.

Rossi G, Danisi A, Casari S, Re A, Cadeo G, Garosi G. The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1999; 86: 2391-2397.

Rubio R, for the Cooperative Study Group of malignancies associated with human immunodeficiency virus infection of Madrid. Hodgkin's disease associated with human

immunodeficiency virus infection. A clinical study of 46 cases. *Cancer* 1994; 73: 2400-2407.

Rubio R, Pulido V, Pintado J, Díaz-Mediavilla J, Flores E, Serrano M, et al. Linfomas no hodgkinianos asociados al síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Estudio clínico multicéntrico de 77 casos. *Med Clín (Barc)* 1995; 104: 481-486.

Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren JA, González J, et al. GESIDA/National AIDS plan: recommendations on antiretroviral therapy in adult HIV-infected patients in the year 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2002; 20: 244-303.

Savage KJ, Monti S, Kutok JL, Cattoreti G, Neuberg D, De Leval L, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2003; 102: 3871-3879.

Sawka CA, Shepherd FA, Bradwein J, Burkes RL, Sutton DM, Warner E. Treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma with a twelve week chemotherapy program. *Leuk Lymphoma* 1992; 8: 213-220.

Schneider AM, Straus DJ, Schluger AE, Lowenthal DA, Kaziner 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.

Schneider MME, Borleffs JCC, Stolk RP, Jaspers CAJJ, Hoepelman AIM. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1999; 353: 201-203.

Scadden DT, Zeira M, Woon A, Wang Z, Schieve L, Ikeuchi K, et al. Human immunodeficiency virus infection of human bone marrow stromal fibroblasts. *Blood* 1990; 76: 317-322.

Sepkowitz, KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998; 351: 228-230.

Serraino D, Carrieri P, Pradier C, Bidoli E, Dorrucchi M, Ghetti E, et al. Risk of invasive cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection. *Int J Cancer* 1999; 82: 334-337.

Serrano D, Carrión R, Miralles P, Berenguer J, Anguita J, Gómez-Pineda A, et al. Trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos de sangre periférica (TASPE) en pacientes diagnosticados de sida y linfoma asociado. *Meths and Finds in Experiment Clin Pharmacol* 2002; 24: 87-92.

Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, De Gruttola V, Snyder SW, D'Aquila. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2304-2315.

Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative Herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981; 305: 1439-1444.

Soler M, de Sanjosé S, Ribera JM, Dal Maso L, Casabona J. Epidemiology of AIDS-associated malignancies. *AIDS Rev* 2001; 3: 44-51.

Sparano JA, Sarta C. Infection prophylaxis and antiretroviral therapy in patients with HIV infection and malignancy. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 392-399.

Sparano JA, Anand K, Desai J, Mitnick RJ, Kalkut GE, Hanau H. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence of HIV-associated malignancies at an urban medical center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 21 (Suppl 1): S18-S22.

Spina M, Vaccher E, Nasti G, Tirelli U. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 2000; 27: 480-488.

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's disease and HIV infection. *Blood* 2002; 100: 1984-1988.

Spina M, Berretta M, Tirelli U. Hodgkin's disease in HIV. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003a; 17: 843-858.

Spina M, Sparano JA, Jaeger U, Rossi G, Tirelli U. Rituximab and chemotherapy is highly effective in patients with CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma and HIV infection. *AIDS* 2003b; 17:137-138.

Spina M, Carbone A, Vaccher E, Gloghini A, Talamì R, Cinelli R, et al. Outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma and with or without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 142-144.

Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998; 91: 301-3088.

Thiessard F, Morlat P, Marimoutou C, Labouyrie E, Ragnaud JM, Pellegrin JL, et al. Prognostic factors after non-Hodgkin lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2000; 88: 1696-1702.

Tirelli U, Franceschi S, Carbone A. Malignant tumors in patients with HIV infection. *Br Med J* 1994; 308: 1148-1153.

Tirelli U, Vaccher E. Economic and clinical evaluation of therapy of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma with chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1589-1590.

Tirelli U, Spina M, Vaccher E, Errante D, Tavio M, Simonelli C, et al. Clinical evaluation of 451 patients with HIV related non-Hodgkin's lymphoma: experience of

the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT). *Leuk Lymphoma* 1995a, 20: 91-96.

Tirelli U, Vaccher E, Zagonel V, Talamini R, Bernardi D, Tavio M, et al. CD30 (Ki-1) anaplastic large cell lymphomas in 13 patients with and 27 patients without human immunodeficiency virus infection: the first comparative clinicopathologic study from a single institution that also includes 80 patients with other human immunodeficiency virus-related systemic lymphomas. *J Clin Oncol* 1995b; 13: 373-380.

Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, Gloghini A, Serraino 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* 1995c; 13: 1758-1767.

Tirelli U y Bernardi D. Impact of HAART on the clinical management of AIDS-related cancers. *Eur J Cancer* 2001; 37:1320-1324.

Tulpule A, Sherrod A, Dharmapala D, Young LL, Espina BM, Sanchez MN, et al. Multidrug resistance (MDR-1) expression in AIDS-related lymphomas. *Leuk Res* 2002; 26: 121-127.

Vaccher E, Tirelli U, Spina M, Talamini R, Errante D, Simonelli C, et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas: a single-institute study of 96 patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2217-2223.

Vaccher E, Spina M, Genaro G, Talamini R, Nasti G. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 2001; 91: 155-163.

Valls Mayans M, Maguire A, Miret M, Casabona J. Disproportionate high incidence of invasive cervical cancer as an AIDS indicative disease among young women in Catalonia, Spain. *Sex Transm Dis* 1999; 26: 500-503.

Vela D, Ribera JM, Florensa R, Arellano A, Vaquero M, Batlle M, et al. Compresión medular en los linfomas no hodgkinianos. Estudio de diez pacientes. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 375-377.

Villringer K, Jaeger H, Dichgans M. Differential diagnosis of CNS lesions in AIDS patients by FDG-PET. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 532-536.

Von Gunten CF, Von Roenn JH. Clinical aspects of human immunodeficiency virus-related lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1992; 4: 894-899.

Walsh C, Wernz JC, Levine A, Rarck M, Wilson E, Meléndez D, et al. Phase I trial of m-BACOD and granulocyte macrophage colony stimulating factor in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 265-271.

Weinreb M, Day PJ, Niggli F, Powell JE, Raafat F, Hesseling PB, et al. The role of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease from different geographical areas. *Arch Dis Child* 1996; 74: 27-31.

Wormser GP, Krupp LB, Hanrahan JP, Gavis G, Spira TJ, Cunningham-Rundles S. Acquired immunodeficiency syndrome in male prisoners. New insights into an emerging syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 98: 297-303.

Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CCJ, et al. Treatment for adult HIV infection in 2004: Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004; 292: 251-265.

Ziegler JL, Miner RC, Rosenbaum E, Lenette ET, Shillitoe E, Casavant C, et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 1982; 631-633.

Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, Abrams DI, Levine AM, Lukes R, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 565-570.

Zon LI, Groopman JE. Hematologic manifestations of the human immune deficiency virus (HIV). *Semin Hematol* 1988; 25: 208-218.